

# 男性睪固酮補充治療的新觀點與潛力

蘇碩偉 李奕德 許惠恒

台中榮民總醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

不論是先天或是後天造成的性腺功能低下，睪固酮補充治療在許多方面都有益處。除了傳統的性腺低下疾病，有些族群因為沒有相關病史或性徵發育異常，例如老年，肥胖及慢性疾病病患，血液中睪固酮濃度相對較低，卻容易被醫師忽略。研究指出，在這些族群身上出現的症狀確實與睪固酮濃度低下有所關聯，例如老年人的骨質疏鬆與勃起障礙，代謝症候群中身體脂肪分佈與胰島素抗性，以及人類免疫缺陷病毒患者的消瘦症候群等。睪固酮補充治療應用在非傳統性腺低下的族群，能增進肌肉質量，骨質密度及性生活滿意度，在糖尿病患者胰島素抗性和血糖控制亦獲得改善；然而，睪固酮補充治療是否能改善老年人的認知功能，以及對心血管疾病，血壓及血脂肪的影響，尚未有定論。目前可取得的睪固酮製劑有口服，肌肉注射，及表皮吸收的凝膠或貼片，各有不同的用法；睪固酮補充治療帶來的副作用包括青春痘，血比容上升及攝護腺肥大等等，但是尚需更多有關攝護腺癌風險以及睡眠呼吸中止症候群的相關研究；良好的問卷能幫助鑑別篩檢性腺低下的病患。接受睪固酮補充治療後，病患須每年追蹤血比容，攝護腺特異抗原，或視情況加作肛門指診。直接檢驗游離睪固酮在大多數醫院並不可得，而計算生體可用性睪固酮能代表血液中的睪固酮濃度。因此，我們認為除了傳統的性腺低下，某些疾病也會伴隨著較低的睪固酮濃度，適當的篩檢，診斷與睪固酮補充能為這些族群帶來益處，而風險評估與後續的追蹤也相當重要。

**關鍵詞：**睪固酮補充治療 (Testosterone replacement therapy)  
性腺低下 (Hypogonadism)  
代謝症候群 (Metabolic syndrome)  
老年男性 (Aging men)

## 前言

睪固酮補充治療 (testosterone replacement therapy) 使用在傳統的典型性腺低下 (classic hypogonadism) 患者，已行之有年且效果良好，只要適當的監測與追蹤，睪固酮補充治療已成

為典型性腺低下患者的標準治療。最近幾年來發現有許多老年退化相關及代謝症候群等，可能都與血液中睪固酮濃度偏低有關聯性，並且牽涉系統器官甚廣。目前也逐漸有臨床研究開始嚐試使用睪固酮補充治療在新的領域。本文整理近年來針對此議題的相關文章，並試著介

紹睪固酮補充治療的新觀點。

## 性腺低下常見相關疾病

### 分類

性腺低下 (hypogonadism) 的原因可分為先天性與後天性<sup>1</sup>，依發生問題的腺體位置，又可分為原發性 (primary) 睪丸功能低下，或是續發性 (secondary) 因腦下垂體功能低下導致睪丸功能低下。而睪丸的主要功能是製造精子與分泌睪固酮，性腺低下時，此兩者大多皆會受到影響。先天性的性腺低下，大多來自於遺傳或是基因突變的問題，使得下視丘的性釋素 (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 或是腦下垂體的黃體激素 (luteinizing hormone, LH) 與濾泡促進激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 分泌不足或失調，或在性腺上的黃體激素及濾泡促進激素接受器出現問題，例如科林菲特氏症候群 (Klinefelter syndrome) 和卡門氏症候群 (Kallmann syndrome) 皆屬於此類<sup>2</sup>。

後天性的原因則有藥物如 ketoconazole，cyclosporin 及 cisplatin<sup>3</sup> 會影響睪丸製造睪固酮，感染如腮腺炎引起的睪丸炎<sup>4</sup>，外傷性如直接性睪丸創傷，睪丸扭轉或是因睪丸癌接受睪丸切除術，以及其他原因如放射線傷害，環境毒物<sup>5</sup> 之傷害皆會影響睪丸製造睪固酮的功能，也皆屬於後天性原發性性腺低下的原因。而腦下垂體創傷，出血<sup>6</sup>，甚至於原發腦部腫瘤及其他部位惡性腫瘤的腦部轉移，都是造成後天性續發性性腺低下的常見原因。

### 臨床上的表現

原發性性腺低下通常影響輸精管甚於萊氏細胞 (Leydig cell)，因此影響製造精子的功能甚於製造睪固酮的功能<sup>7</sup>，而續發性性腺低下則會使得兩者都明顯下降。臨床上的表現則依照類型與發生時的年紀，在青春期發育之前後有所關聯。先天性性腺低下相關的發育異常<sup>1</sup>，包括有攝護腺、睪丸、陰莖尺寸較小、較稀疏的恥毛與腋毛、肌肉質量較差但四肢的長度卻顯得較長，以及男童喉音過久未轉為低沉，都是青春期前性腺機能低下的特徵<sup>1</sup>，即便是先天性的性腺機能低下，在性徵發育之前有時仍然不容

易被注意到。至於青春期後的變化則有膽固醇增高、缺乏性慾、勃起困難、精液精蟲數不足或無精蟲、男性肌肉發育不良、骨質疏鬆，或是少許人可能會有週期性的潮熱發作 (每個月一次)。先天性性腺功能低下的診斷，常是男童發育時被注意到有上述的情況，而被家人帶到醫療院所經過身體檢查及腦下垂體下視丘性腺軸 (hypothalamus-pituitary-gonads axis) 動態研究後才診斷出。但是有些先天性的性腺低下疾病會伴隨有其他器官的先天異常，像是卡門氏症候群病人常伴隨有嗅覺喪失，神經感覺型聽力缺損，唇顎裂，或是紅綠色盲<sup>8</sup>。

後天性的性腺低下在成年男性雖然較少有性徵發育的問題，但是病人仍會有缺乏性慾、勃起困難、精液精蟲數不足或無精蟲、男性肌肉發育不良、骨質疏鬆等等影響。若發生在睪丸切除術後，此類病人臨床上的症狀會發生的比較快速，病人很快就會感覺到很疲累無活力。

近年來有些引起性腺低下的原因，過去較被忽略但是卻越來越重要，包括隨著年紀增長而出現的性腺低下<sup>9</sup>，以及肥胖與糖尿病等文明病相關的性腺低下<sup>10</sup>，也越來越被重視與被討論。Liu CC 等人<sup>11</sup> 於台灣高雄地區的醫學中心健檢單位中收集共 819 個年齡大於 40 歲，平均年齡為 57 歲的男性，以測量血液中睪固酮濃度及問卷的方式研究，發現隨著年紀越大，血液中睪固酮濃度有下降的趨勢，其中也發現肥胖與糖尿病，皆與性腺低下有獨立性的關係。日本的相關研究也有類似的結果，Katabemi T 等人<sup>12</sup> 收集 274 個非糖尿病的男性，發現血液中睪固酮濃度偏低與代謝症候群有明顯的相關性。

## 性腺低下的潛在族群與影響

### 與年紀相關

性腺低下的潛在族群需要得到我們重視，第一個就是老年人族群，研究顯示隨著年紀增長，血液中睪固酮的濃度會逐漸下降<sup>13,14</sup>。許多被認為是退化的臨床表現其實都與性腺低下有關<sup>15,16</sup>，例如骨質流失及肌肉強度減弱，性功能障礙<sup>9</sup>，甚至於在老年族群，有研究顯示較低的睪固酮濃度與較高的死亡率有關<sup>17</sup>。睪固酮在

經由 5 $\alpha$  還原酶 (5-alpha reductase) 轉換成二氫睪固酮 (dihydrotestosterone) 後，能刺激成骨細胞 (osteoblast) 的活性及骨質增長，而骨質疏鬆的盛行率在睪固酮濃度較低的男性相較於正常濃度的男性高出一倍<sup>18</sup>。睪固酮能幫助體內的氮素 (nitrogen) 保留，而氮素是組成肌肉並保持肌肉質量的重要元素<sup>19</sup>。老年人憂鬱症發生比率會隨著血液中睪固酮濃度下降而上升<sup>20</sup>。老年族群裡相當重要的貧血問題，似乎也與低睪固酮濃度有相關<sup>21</sup>。在老年族群裡睪固酮濃度的下降，與胰島素抗性上升有特別明顯的相關性<sup>22</sup>。在老年族群裡睪固酮濃度的下降，也與心血管疾病和腦血管疾病有相關<sup>23-25</sup>。我們研究團隊<sup>26</sup>從台灣榮院系統收集 381 名平均年齡為 78 歲的老年男性，發現血液中的睪固酮濃度，與身體質量指數 (body mass index)、腰臀比、體脂肪、胰島素濃度與血糖濃度、醣化血色素、白血球數目和 C 反應蛋白 (C-reactive protein) 有獨立性的負相關，但與高密度膽固醇 (HDL-cholesterol) 和血紅素有正相關；我們的研究中也發現符合代謝症候群的老年人，血液中的睪固酮濃度明顯的較低，因此認為在老年族群裡，睪固酮濃度與發炎反應及代謝症候群因子有明顯的相關；血中睪固酮濃度較低，也是老年族群中代謝症候群的預測指標。

#### 非年紀相關

肥胖族群有較高的代謝症候群比例和罹患糖尿病的風險，而肥胖程度也與血液中睪固酮濃度下降有所關聯<sup>27,28</sup>。與非肥胖的人比較，幾乎每四個肥胖者裡就有一个人血液中睪固酮濃度達到明顯下降<sup>29</sup>。肥胖族群裡較一般人常見的性功能障礙，內臟脂肪堆積，骨質疏鬆及肌肉強度減弱的問題<sup>30,31</sup>，也都與睪固酮濃度較低有關。為何肥胖的人血液中睪固酮濃度會較低呢？肥胖者體內脂肪細胞質量較大，因此脂肪細胞裡的芳香環酶 (aromatase) 能催化更多睪固酮成爲雌激素 (estrogen)，所以肥胖男性血液中的雌激素濃度變高，而睪固酮濃度卻降低了。上述的加強催化現象隨著年紀和脂肪總量增加會更加明顯<sup>32</sup>。有研究發現脂肪的分佈也與此催化現象有關，比較起周邊型肥胖或是皮下的脂肪堆

積，中央型肥胖或是內臟脂肪堆積，與睪固酮濃度的下降呈現較強烈的關係性<sup>33</sup>。肥胖者在以飲食控制達到減重並維持穩定的體重後，血液中睪固酮濃度有回升到正常值的趨勢<sup>34</sup>。

針對糖尿病族群，Corona G 等人<sup>35</sup>在 2010 年發表的一篇整合分析研究 (meta-analysis study) 中，收集 37 篇的相關研究，證實第二型糖尿病病人有著較低的睪固酮血液濃度，同篇分析研究也指出第二型糖尿病病人的睪固酮濃度越低，將使勃起障礙越惡化。男性血液中睪固酮的濃度下降與雌激素的上升，也會導致精液精蟲濃度下降，及總精蟲數減少<sup>36</sup>，並進而可能導致不孕<sup>37</sup>。神經系統及血管系統功能障礙皆與勃起障礙有關<sup>38</sup>，代謝症候群中除了高血壓與高血糖相關的神經血管傷害所造成的勃起障礙之外，研究顯示，肥胖者血液中睪固酮濃度低下也會導致性慾低落與勃起障礙<sup>39</sup>。另一個潛在的族群就是癌症，癌症末期病人的某些症狀，與睪固酮濃度偏低有獨立的相關性，例如肌肉虛弱，營養狀態不良<sup>32</sup>，然而目前此方面的證據仍然不足，需要更大型的研究才能確立兩者之間的關係。

其他易有睪固酮濃度下降之疾病，如表一<sup>40</sup>所列。其中感染人類免疫缺陷病毒之患者，腎衰竭末期病患及長期使用類固醇的患者，也常見有血液中睪固酮濃度下降的情形。感染人類免疫缺陷病毒之患者血液中睪固酮濃度下降與消瘦症候群 (wasting syndrome) 相關<sup>41</sup>，在一個收集 148 位感染人類免疫缺陷病毒患者的研究當中，發現睪固酮濃度下降的程度不只等比例的與體重減輕有關係，也與日常體能狀態

表一：易有睪固酮濃度低下之相關疾病或症狀  
(參考 JCEM 2010 年睪固酮補充治療指引)

1. 腦鞍部腫瘤，腦鞍部接受放射線之病史，其他腦鞍部之疾病
2. 曾接受過影響睪固酮製造或是代謝之藥物
3. 人類免疫缺陷病毒相關之體重下降
4. 腎衰竭末期或是接受血液透析
5. 中重度之慢性肺部阻塞疾病
6. 不孕症
7. 年輕男性有骨質疏鬆，或是易受骨折
8. 第二型糖尿病，肥胖族群或代謝症候群

(Karnofsky performance scale) 有關係性；另一個研究也指出感染人類免疫缺陷病毒患者的睪固酮濃度下降，與這個族群的肌肉質量流失有關<sup>42</sup>。有約三分之二的慢性腎衰竭病患血液中的睪固酮濃度低於正常值<sup>43</sup>，並且除了接受腎臟移植之外，血液透析無法改善慢性腎衰竭患者的性腺低下<sup>44</sup>，而接受血液透析的病患族群裡，睪固酮濃度低下與總死亡率 (all-cause mortality rate) 或是心血管相關之死亡率都有顯著的關係<sup>45</sup>。氣喘患者若長期使用類固醇，將會抑制整個腦下垂體下視丘性腺軸<sup>46</sup>，造成血液中睪固酮濃度下降；另一個收集 61 位慢性阻塞肺部

疾病 (chronic obstructive pulmonary disease) 患者的研究中，發現接受類固醇治療的病患之性腺低下比率，遠高於沒有接受類固醇治療的病患<sup>47</sup>。

圖一<sup>40</sup> 為成年男性疑似性腺低下之診斷流程，針對高風險或是病史之病患，可利用問卷，例如 AMS rating scale, Aging males symptoms rating scale 經信效度檢測中文版本<sup>48</sup> (網頁：[http://www.aging-males-symptoms-scale.info/documents/AMS\\_Chinese%20\(Taiwan\).pdf](http://www.aging-males-symptoms-scale.info/documents/AMS_Chinese%20(Taiwan).pdf))，或者是 ADAM questionnaire, Androgen Deficiency in Aging Men questionnaire (網頁：[```

    graph TD
      A\[病史及症狀符合性腺低下a\] --> B\[檢測血液中睪固酮濃度\]
      B -- "睪固酮濃度正常" --> C\[追蹤\]
      B -- "睪固酮濃度低於正常值" --> D\["1. 排除藥物，營養因素及其他疾病造成。  
2. 重複檢測睪固酮濃度b \(如果性激素結合球蛋白的值可能受到其他因素影響，則檢測游離睪固酮或是計算生體可用性睪固酮\)。  
3. 檢測黃體激素及濾泡促進激素。"\]
      D -- "睪固酮濃度，黃體激素及濾泡促進激素正常" --> C
      D -- "重複檢測睪固酮濃度確認低於正常值" --> E\["睪固酮濃度低下，黃體激素及濾泡促進激素濃度偏低或是正常  
→ 續發性性腺低下c"\]
      D -- "重複檢測睪固酮濃度確認低於正常值" --> F\["睪固酮濃度低下，黃體激素及濾泡促進激素濃度偏高  
→ 原發性性腺低下d"\]
  
```](http://www.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

圖一：成年男性疑似性腺低下之診斷流程 (參考 JCEM 2010 年睪固酮補充治療指引)。

- a. 可利用問卷調查性腺低下之症狀。
- b. 健康男性的睪固酮濃度的正常範圍下限約為 280 到 300ng/dL；游離睪固酮濃度的正常範圍下限約為 5 到 9ng/dL；上述之數值需依據各檢驗單位之標準作調整。
- c. 續發性腺低下，應檢查腦下垂體其他內分泌軸之荷爾蒙，血鐵和泌乳素。若其他荷爾蒙也有異常，應進行腦鞍部的核磁共振檢查，並會診內分泌專科醫師。
- d. 可考慮作染色體核型分析以排除科林菲特氏症候群。

prostatehealthnaturally.com/downloads/ADAM\_Questionnaire.pdf)，確立其性腺低下相關症狀，並測量血液中總睪固酮濃度 (total testosterone)。若是總睪固酮濃度偏低，則須進一步排除藥物，營養不良狀態或是其他疾病之影響，並重複相關荷爾蒙之檢測，包括黃體激素，濾泡促進激素及睪固酮濃度；直接測量游離睪固酮 (free testosterone) 或是計算生體可用睪固酮濃度 (Bioavailable testosterone)(見後文)；若是重複檢測的荷爾蒙濃度無異常，可請病人定期追蹤相關症狀。若是睪固酮濃度低下，黃體激素及濾泡促進激素濃度偏高，要考慮是原發性性腺低下，可考慮作染色體核型 (karyotype) 分析以排除科林菲特氏症候群。若是睪固酮濃度低下，黃體激素及濾泡促進激素濃度偏低或是正常，則要考慮是續發性性腺低下，此時建議檢查腦下垂體其他內分泌軸之荷爾蒙功能，包括甲促素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 和皮促素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)，以及血鐵 (serum iron) 和泌乳素 (prolactin)；須排除的有血鐵沉著症 (hemochromatosis)，腦下垂體腫瘤和高泌乳血症 (hyperprolactinemia)，必要時可能須安排腦鞍部 (sellar) 的核磁共振攝影 (magnetic resonance image)，以便進一步的診斷；若是黃體激素與睪固酮濃度都極低，則要考慮卡門氏症候群，若病患伴隨有卡門氏症候群常見的其他異常 (如前述)，可幫助建立診斷。

## 睪固酮補充治療過去的角色，效果及副作用

### 藥劑種類與投藥方式

在先天性性腺低下的病患身上，睪固酮補充治療已被使用多年，也證實有許多的益處，包括增加肌肉質量、增進骨頭密度、穩定情緒並改善性功能<sup>13</sup>。接受睪丸切除手術 (orchietomy) 的男性，或是接受性釋素的促進或拮抗劑的患者，睪固酮濃度會在短期內大量的下降，帶來明顯的性腺低下症狀。睪固酮補充療法在此類後天性性腺低下的病人身上，對性功能不全、肌肉質量流失、脂肪堆積能有明顯的改善，至於回復肌肉強度及維持骨質密度方面則仍未有

定論<sup>18</sup>。

最早的睪固酮製劑是甲基睪固酮 (methyltestosterone)，但是因為肝毒性之疑慮，目前已較少被使用。取而代之的是睪固酮的酯化物，庚酸睪固酮 (testosterone enanthate) 和環戊丙酸睪固酮 (testosterone cypionate)，此兩類藥物的親油性使得能在肌肉注射後，達到更緩慢地釋放到血液中的效果，且投藥方式約可間隔一週到三週只需注射一次。比較起其他睪固酮製劑，注射型的睪固酮製劑似乎比較容易引起血比容上升及睡眠呼吸中止症候群。另一類睪固酮製劑是以摻進凝膠或是附在貼布上，經由皮膚吸收釋放到血液中，此類製劑的特點是使用方便，且又能讓血液中提升的睪固酮濃度更加穩定，但是睪固酮貼布主要的副作用是可能會有皮膚過敏的情形；而使用凝膠時須注意的是，要避免因皮膚接觸而使藥效轉移進他人體內，尤其是小孩跟女性。除了口服，注射與經由皮膚吸收的三種睪固酮藥物劑型，目前還有經由口腔黏膜吸收的口頰錠。

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (JCEM) 在 2010 年對於睪固酮補充治療建議指引 (Guideline of Testosterone Therapy in Androgen-Deficient Man)<sup>40</sup> (表二)，使用肌肉注射型睪固酮補充製劑，庚酸睪固酮或環戊丙酸睪固酮時，可每兩週施打 150 到 200mg 劑量，或是每週施打 75 到 100mg 的劑量；睪固酮貼片劑型則可每晚使用一到兩片 (一片 5mg) 的貼片，可貼在背部，大腿和上臂等不會被直接壓迫到的部位；凝膠劑型可每天塗抹 5 到 10g 的 1% 睪固酮凝膠，於衣物覆蓋下之皮膚部位使用；若是口頰錠劑型，則須每天使用兩次 30mg 的藥劑，含入口中由口腔黏膜旁吸收。此篇治療指引對於睪固酮補充治療的禁忌症建議如下<sup>40</sup>：對於轉移性攝護腺癌及乳癌患者，因屬於極高風險的族群，強烈不建議睪固酮補充治療；除此之外，屬於中高度風險而不建議使用的有，血比容大於 50%、攝護腺特異抗原大於 4 ng/mL、嚴重的鬱血性心臟病、嚴重的攝護腺肥大相關之泌尿道症狀 (AUA/IPSS 大於 19 分) 或是病人有未經評估之攝護腺結節。

表二：睪固酮製劑之建議用法 (參考 JCEM 2010 年睪固酮補充治療指引)

1. 肌肉注射型睪固酮補充製劑，庚酸睪固酮或環戊丙酸睪固酮時，可每兩週施打 150 到 200mg 劑量，或是每週施打 75 到 100mg 的劑量
2. 睪固酮貼片劑型則可每晚使用一到兩片 (一片 5mg) 的貼片，可貼在背部，大腿和上臂等不會被直接壓迫到的部位
3. 凝膠劑型可每天塗抹 5 到 10g 的 1% 睪固酮凝膠，於衣物覆蓋下之皮膚部位使用
4. 口頰錠劑型，則須每天使用兩次 30mg 的藥劑，含入口中由口腔黏膜旁吸收

## 副作用

與睪固酮投藥相關的副作用中<sup>49</sup>，最常見的有血比容與攝護腺特異抗原 (prostate specific antigen) 的上升、青春痘、油性的肌膚，與乳房部位的漲痛，尤其是年紀較大的族群中，血比容與攝護腺特異抗原的上升會額外的顯著。雖然睪固酮補充治療對於改善貧血有所助益，但是必須考慮的是，睪固酮補充治療之後，是否有可能會因為紅血球數目過高，而造成血壓升高，增加週邊動脈阻塞及心血管阻塞的風險，仍未有定論。

睪固酮補充治療會回饋抑制腦下垂體分泌的促性腺激素<sup>50</sup>，因此進而影響精子的製造，因此對於有生小孩的打算的年輕或是中年男性，必須避免使用。另一項被討論的副作用，就是睡眠呼吸中止 (sleep apnea) 症候群。過去有些研究顯示睪固酮補充治療會惡化睡眠呼吸中止症候群<sup>51</sup>，但是多數屬於小型研究，因此需要更大型的研究來證實此關係性。

睪固酮補充治療的確會讓轉移性攝護腺癌惡化<sup>52</sup>，但是否會增加攝護腺癌的發生率仍缺乏確實的佐證。基本上，攝護腺癌的本身發生率已與年紀有關，隨著年紀上升攝護腺癌的發生率就越高<sup>53</sup>。即便在性腺低下的年輕男性接受過睪固酮補充療法後<sup>54</sup>，攝護腺的大小雖會增加，但僅只會回復到正常男性的尺寸大小。而許多回溯性的研究結果，並未發現體內睪固酮濃度高低，與攝護腺癌發生率有相關性<sup>55,56</sup>。

## 睪固酮補充治療未來運用可能拓展的領域

### 老年人相關

既然在老年人身上，睪固酮濃度的下降與許多症狀相關連，針對給予睪固酮補充治療是

否會有所改善，以下將分項提出相關研究的結果。首先，睪固酮補充治療有研究顯示能增加老年人的骨質密度<sup>57</sup>，但尚無研究證實能減少骨折的風險。2004 年 Amory JK 等人<sup>58</sup> 收集 70 個大於 65 歲的男性，參加隨機分配的雙盲臨床研究，病人分別為只用睪固酮，睪固酮加上非那雄胺 (finasteride)，以及安慰劑共三組，在 36 個月後，發現只用睪固酮與睪固酮加上非那雄胺兩組的骨質密度，比起安慰劑組有明顯的增加，雖然攝護腺特異抗原在只用睪固酮組有上升，但是三組病人的攝護腺大小同時都有增加的趨勢，且之間並無明顯差距。其次，在老年常見的貧血問題上，睪固酮補充治療對於紅血球的生成有劑量相關的效果，Coviello AD 等人<sup>59</sup> 在 2008 年發表的研究中，收集 61 個年輕男性 (18-35 歲) 及 60 個老年人 (60-75 歲)，進行隨機分配雙盲臨床研究，分別給予五種劑量的睪固酮 (每月 25 mg 到 600 mg)，在 20 週的治療後，發現血比容的上升與劑量大小有正相關，且此現象在老年族群特別明顯，並且各組的紅血球生成素 (erythropoietin) 皆無明顯上升。睪固酮促使血比容上升的途徑，是藉由紅血球母細胞上的接受器而刺激其分化<sup>60</sup>，因此睪固酮補充治療以不同於紅血球生成素或鐵劑的機轉<sup>59</sup>，改善老年族群的貧血。傳統性腺低下的病人，經過睪固酮補充治療後能夠減少脂肪，並增加肌肉強度改善日常生活<sup>13</sup>，老年族群使用睪固酮補充治療後，亦有研究證明同樣也能達到良好的效果<sup>13,61</sup>。

Azad N 等人<sup>62</sup> 在 2003 年，針對 58 歲到 72 歲之間，且合併有性腺低下症狀的七名男性個案，於接受為期 3 個月的睪固酮補充治療前後，進行單光子放射電腦斷層掃描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 檢

查以及問卷調查 (Androgen Deficiency in Aging Men, ADAM)，發現在第三週到第五週時，睪固酮補充治療能增加中腦 (midbrain) 及額上腦回 (superior frontal gyrus) 的大腦血液灌流量；而在第十二週到第十四週時，除了前述兩個區域之外，中扣帶腦回 (midcingulate gyrus) 的大腦血液灌流量也會增加；額上腦回和中扣帶腦回兩個區域，皆與高階心智功能 (higher mental function) 有相關性。睪固酮補充治療在老年族群是否能改善認知的功能？有研究認為睪固酮濃度提高似乎對老年族群的記憶與認知功能都有幫助<sup>63</sup>，但是也有文章持相反意見<sup>64</sup>，因此，睪固酮補充治療對於老年族群認知功能的效益尚未有定論。憂鬱症在老年族群裡是個被低估的疾病，在一般憂鬱症的病人身上使用睪固酮補充治療能有效增強抗憂鬱藥物的效果<sup>65</sup>；因此若睪固酮補充治療應用在老年族群能降低憂鬱症的發生率，將會有很大的幫助，不過目前相關研究的結果並未能證明此效益<sup>57</sup>。睪固酮補充治療對於老年族群的認知功能及憂鬱症的影響，皆須需進一步的研究。

關於睪固酮補充治療對於老年族群的性功能相關研究相當多，兩個整合分析研究的結論顯示睪固酮補充治療的確能有效的增進夜間勃起次數<sup>66,67</sup>，促進性需求以及增加實際上的性行為次數，而整體上老年族群對於性生活的滿意度也有提升。

#### 肥胖相關

代謝症候群與性腺功能低下之間的關聯性，則是另一項討論的議題。性腺低下會導致肥胖或是代謝症候群；有動物實驗顯示去掉雄性素接受器的小鼠 (mice) 身上會很快出現胰島素抗性<sup>68</sup>，同樣地在續發性性腺低下的兔子身上，內臟脂肪會有明顯的增加<sup>69</sup>；比較第一型與第二型糖尿病患者性腺低下的比例<sup>70</sup>，發現第二型糖尿病患者的性腺低下比例，明顯高於第一型糖尿病患者，顯示性腺低下與胰島素抗性有極大的相關性。反之，許多研究證實肥胖會造成性腺低下，雖然部分機轉仍不很清楚。研究顯示肥胖會導致體內瘦體素 (leptin) 濃度上升<sup>71</sup>，進而影響萊氏細胞分泌睪固酮；另一方

面，動物實驗發現胰島素能促進下視丘分泌性釋素<sup>72</sup>，雖然仍未能確實證實下視丘胰島素抗性會造成性腺低下，但是肥胖造成性腺低下極可能同時涉及原發及續發性兩方面的機轉。性腺低下與肥胖暨代謝症候群之間的關係，可能互為因果，一旦兩者之一出現，可能就會形成惡性循環，衍生出越來越多的傷害。

睪固酮補充治療對於血糖控制以及胰島素抗性有所幫助。Kapoor D 等人<sup>73</sup>在 2006 年發表的研究中，收集 24 個有第二型糖尿病且性腺低下的患者，進行為期 7 個月的雙盲安慰劑控制交叉研究 (double-blind placebo-control crossover study)，發現睪固酮補充治療能改善空腹血糖、糖化血色素，並能降低胰島素抗性及中央型肥胖。同一個團隊在後續的研究亦發現睪固酮補充治療能使糖尿病患者血液中過高的瘦體素濃度下降。Kalinchenko SY 等人<sup>74</sup>在 2010 年發表的研究中，共收集 170 個有代謝症候群和性腺低下之患者，進行為期 30 週的隨機雙盲安慰劑控制第三期臨床研究 (randomized double-blind placebo-controlled phase III trial) 後，發現在接受過睪固酮補充治療後，腰圍臀圍和腰臀比皆有明顯下降，而與代謝症候群相關血液中的生化指標，瘦體素，胰島素濃度和胰島素抗性指標 (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) 明顯下降；另外與發炎反應有關的 C 反應蛋白，介白素 -1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ) 與腫瘤壞死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) 也有明顯的下降。在上述兩個研究當中，睪固酮補充治療對於血液中總膽固醇有降低的趨勢，雖無統計上的意義，但高密度膽固醇並不隨之明顯下降。Corona G 等人<sup>35</sup>在 2010 發表的整合分析研究中，其中有四篇關於睪固酮補充治療影響第二型糖尿病病患的研究，發現睪固酮補充治療除了上述降低空腹血糖、糖化血色素外，也能減少血中三酸甘油脂及體內脂肪總量；但是對於血壓、身體質量指數、總膽固醇及高密度膽固醇，則無明顯的影響。Jones TH 等人<sup>75</sup>在 2011 年的研究中，收集 220 個性腺低下且合併第二型糖尿病，或是代謝症候群之患者，進行為期 12 個月的隨機雙盲安慰劑控制臨床研究。此研究更進一步

證實睪固酮補充治療具有改善胰島素抗性之效果，在糖尿病病患族群尤其明顯；另外，雖然在此研究中，睪固酮補充治療促進血糖控制，及降低三酸甘油脂之效果並不明顯，但接受睪固酮補充治療之病患的總膽固醇、低密度膽固醇 (LDL-cholesterol) 及 A 型脂蛋白 (Lipoprotein a) 皆有顯著下降。睪固酮補充治療在糖尿病患者身上能降低胰島素抗性之原因仍不很清楚，但有研究顯示，血液裡的睪固酮有對抗發炎的效果<sup>76</sup>，也有研究顯示睪固酮能抑制脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase)<sup>77</sup>，減少脂肪細胞攝入游離脂肪酸的量，進而減少體內脂肪總量；此外，內臟脂肪細胞上的睪固酮接受器數量比周邊脂肪細胞來的多<sup>78</sup>，所以睪固酮能藉著調節脂肪細胞分化，減少內臟脂肪的比例<sup>79</sup>；上述都是睪固酮補充治療能有效降低胰島素抗性的可能原因。另外，在動物實驗也發現，睪固酮可能會增進肌肉的胰島素敏感度 (insulin sensitivity)<sup>80</sup>，這或許也是睪固酮補充治療降低胰島素抗性的另一個原因。然而，Lee CH 等人<sup>81</sup> 收集台灣地區 11 位第 2 型糖尿病患者，經過 3 個月注射型睪固酮補充治療後，胰島素敏感度並無明顯的降低，且身體質量指數，腰臀比，血液中膽固醇及胰島素抗性等因子無明顯的變化。

睪固酮補充治療有改善心血管疾病風險的潛力。首先，雖然睪固酮補充治療降低總膽固醇的效益仍未有定論，但是睪固酮補充治療能降低其他心血管疾病的危險因子，例如胰島素抗性、內臟脂肪分布、血液中三酸甘油脂濃度和瘦體素濃度；睪固酮補充治療在糖尿病患身上，也能進一步改善血糖控制，間接地降低心血管疾病的風險。睪固酮補充治療雖然有可能會帶來鈉與水份的滯留<sup>82</sup>，但是研究顯示，腎素 (renin) 與心房利納生肽 (atrial natriuretic peptide) 在睪固酮補充治療後並無明顯變化<sup>83</sup>，對收縮壓與舒張壓也沒有造成明顯變化。另外，睪固酮補充治療使用在有心血管病史的患者身上，並不會影響相關的凝血因子。Smith AM 等人<sup>84</sup> 在 2005 年發表的研究中，46 名穩定型心絞動的病患接受為期 12 週的隨機雙盲的臨床試驗，發現

實驗組在接受睪固酮補充治療後，其血液中的纖維蛋白原 (fibrinogen) 濃度，組織纖溶酶原活化子 (tissue plasminogen activator, tPA) 的活性，和纖溶酶原活化子抑制素第一型 (PAI-1) 的活性，與對照組相比並無明顯的差異。動脈硬化的機轉中，血管壁發炎相當的重要；睪固酮補充治療能降低腫瘤壞死因子- $\alpha$  及介白素-1 $\beta$ ，並增加介白素-10 (interleukin-10) 的濃度<sup>85</sup>，因此似乎睪固酮補充治療有抑制血管壁發炎的效果。根據以上的結果，睪固酮補充治療有潛力能降低心血管疾病風險，但是很可惜，目前針對睪固酮補充治療對於心血管疾病的長期預後，或是死亡率的研究，仍無大型研究能提供強力的佐證。

## 其他疾病相關

研究顯示針對感染人類免疫缺陷病毒之患者<sup>86</sup>，短期 3 到 6 個月的睪固酮補充治療，可改善體重減輕的情況並增加肌肉質量，並且睪固酮補充治療對於 CD4+ T 細胞數量，和血液中人類免疫缺陷病毒數量並不會造成明顯的影響。長期使用類固醇的患者在給予睪固酮補充治療之後<sup>87</sup>，也可以見到肌肉質量與骨質密度的改善。而針對腎衰竭末期病患接受睪固酮補充治療的研究目前極少<sup>88</sup>，幾個小型研究的結果認為睪固酮補充治療在腎衰竭末期病患，尚無法證明能改善勃起功能，或是性生活滿意度。

## 睪固酮使用之檢驗與追蹤

第一個需要被討論的問題，就是用來量測血液中睪固酮濃度所採行的實驗室檢驗方式，因為檢驗的結果將是臨床診斷與治療後監測的依據，所以必須要有公認合理的參考範圍，也要能合乎醫療機構的經費支出。其中牽涉到的不只是檢驗技術上的準確度與標準化，病患接受檢驗的標準也應有合理的準則，這對於症狀不明顯，或是容易被忽略的族群，格外的重要。血液睪固酮濃度每天會呈現波動，而最高點一般在於清晨時段，這樣的波動在年輕男性特別的明顯<sup>89</sup>，但在老年族群會漸漸減少，因

此針對年輕男性的睪固酮檢驗，時間應選在早上的時段。因為性激素結合球蛋白 (sex-hormone binding globulin) 會受到許多因素影響而變動，因此總睪固酮濃度不能完全代表性腺功能，游離睪固酮的濃度只佔總睪固酮的 2% 到 3%，是代表真正睪固酮活性；因為直接測量游離睪固酮濃度的技術困難與費用高昂，大部分醫院都無法直接檢驗游離睪固酮的濃度。生體可用性睪固酮是游離睪固酮加上與白蛋白鍵結的睪固酮 (albumin-bound testosterone) 的總和。因為與白蛋白鍵結的睪固酮很容易解離成游離睪固酮，因此週遭組織也可吸收使用；所以相較於直接測量游離睪固酮，生體可用性睪固酮成為廣泛應用的性腺功能指標。The International Society for the study of the Aging Male (ISSAM) 有個計算的公式 (網頁：<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)，在鍵入血液中總睪固酮濃度，性激素結合球蛋白與白蛋白後，能得到計算之游離睪固酮 (calculated free testosterone) 和計算之生體可用性睪固酮 (calculated bioavailable testosterone)。其次，一份適當的問卷，例如 AMS rating scale 或是 ADAM questionnaire，能幫助醫師在疑似的病人中，找出應當接受睪固酮濃度檢驗的病人，問卷也可適用於大規模的篩檢活動。

病患使用睪固酮補充治療之後的追蹤評估，一方面需確認病患達到所需的睪固酮生理濃度，一方面也要監控副作用的發生。JCEM 在 2010 年對於睪固酮補充治療指引<sup>40</sup> 要點如下：治療開始後 3 到 6 個月內需作第一次的評估，而後需每年至少一次的追蹤評估。每次評估需包括血液中睪固酮濃度的監測、臨床症狀改善的程度，以及紀錄副作用的發生；依據病人使用不同的睪固酮製劑，須配合特定的抽血檢驗時間點。除了每次追蹤皆須檢測血比容，也需在治療前紀錄血比容的基礎值，往後如果血比容大於 54% 則須停止治療，並需注意是否有睡眠呼吸中止症候群的情形，直到血比容下降到安全範圍後，才可用減低之劑量進行睪固酮補充治療。若病人過去有骨質疏鬆之病史，則須在進行睪固酮補充治療後 1 到 2 年內安排骨密度檢查追蹤。針對大於 40 歲的男性或是攝護腺

特異抗原之基礎值大於 0.6 ng/mL 的男性，開始治療前需加作肛門指診；並依據年齡及種族定期作攝護腺癌的篩檢。最後，須與病人經過充分的討論後，以決定是否使用睪固酮補充治療。

## 結論

除了傳統的性腺低下患者之外，睪固酮補充治療應用在老年族群上能得到改善貧血、改善骨質疏鬆、增進日常生活及性功能滿意度；應用在伴隨有性腺低下的肥胖族群、代謝症候群或是第二型糖尿病患者身上，能得到降低胰島素抗性，改善血糖控制，以及有機會能降低心血管疾病風險。睪固酮補充治療的安全性，除了須注意可能會帶來的攝護腺肥大副作用之外，要記得持續追蹤血比容及作好攝護腺癌篩檢。睪固酮補充治療有值得我們進一步去重視的價值，但未來仍需要大型的臨床研究，去釐清睪固酮補充治療所帶來的益處及副作用。

## 參考文獻

1. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary* 2008; 11:171-80.
2. Snyder PJ, Rudenstein RS, Gardner DF, Rothman JG. Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:864-8.
3. Friedman NM, Plymate SR. Leydig cell dysfunction and gynaecomastia in adult males treated with alkylating agents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:553-6.
4. Beard CM, Benson RC, Jr., Kelalis PP, Elveback LR, Kurland LT. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:3-7.
5. Lantz GD, Cunningham GR, Huckins C, Lipshultz LI. Recovery from severe oligospermia after exposure to dibromochloropropane. *Fertil Steril* 1981; 35:46-53.
6. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:1429-38.
7. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:153-63.
8. Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, et al. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3010-7.
9. Gooren LJ. Androgens and male aging: Current evidence of safety and efficacy. *Asian J Androl* 2010; 12:136-51.
10. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol*

- Cell Endocrinol 2010; 316:180-6.
11. Liu CC, Wu WJ, Lee YC, et al. The prevalence of and risk factors for androgen deficiency in aging Taiwanese men. *J Sex Med* 2009; 6:936-46.
  12. Katabami T, Kato H, Asahina T, et al. Serum free testosterone and metabolic syndrome in Japanese men. *Endocr J* 2010; 57:533-9.
  13. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2085-98.
  14. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26:833-76.
  15. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4335-43.
  16. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363:123-35.
  17. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:68-75.
  18. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3908-15.
  19. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3024-33.
  20. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritiz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:573-7.
  21. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006; 166:1380-8.
  22. Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:591-8.
  23. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2353-9.
  24. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24:313-40.
  25. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl* 2009; 30:477-94.
  26. Tang YJ, Lee WJ, Chen YT, Liu PH, Lee MC, Sheu WH. Serum testosterone level and related metabolic factors in men over 70 years old. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:451-8.
  27. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:125-31.
  28. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30:234-8.
  29. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:657-63.
  30. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:280-93.
  31. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res* 2009; 37:123-32.
  32. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5:98-102.
  33. Nielsen TL, Hagen C, Wraae K, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2696-705.
  34. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:208-15.
  35. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2010.
  36. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82:863-70.
  37. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:415-9.
  38. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52:54-70.
  39. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, et al. Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J Sex Med* 2008; 5:2454-63.
  40. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-59.
  41. Arver S, Sinha-Hikim I, Beall G, Guerrero M, Shen R, Bhasin S. Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. *J Androl* 1999; 20:611-8.
  42. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4051-8.
  43. Singh AB, Norris K, Modi N, et al. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone system in men with end stage renal disease receiving maintenance hemodialysis and

- healthy hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2437-45.
44. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985; 6:151-82.
45. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:613-20.
46. Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J* 1985; 291:574.
47. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11:41-5.
48. Chen CY, Wang WS, Liu CY, Lee SH. Reliability and validation of a Chinese version of the Aging Males' Symptoms scale. *Psychol Rep* 2007; 101:27-38.
49. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:1451-7.
50. Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1910-5.
51. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4:1241-6.
52. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126:372-5.
53. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8:439-43.
54. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:341-9.
55. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170-83.
56. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2560-75.
57. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M266-M272.
58. Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:503-10.
59. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:914-9.
60. Claustres M, Sultan C. Androgen and erythropoiesis: evidence for an androgen receptor in erythroblasts from human bone marrow cultures. *Horm Res* 1988; 29:17-22.
61. Page ST, Amory JK, Bowman FD, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1502-10.
62. Azad N, Pitale S, Barnes WE, Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3064-8.
63. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5001-7.
64. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:385-90.
65. Pope HG, Jr., Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:105-11.
66. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:381-94.
67. Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:20-8.
68. Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor. *Diabetes* 2005; 54:1717-25.
69. Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, et al. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 2009; 6:3274-88.
70. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1120-2.
71. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3673-80.
72. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289:2122-5.
73. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:899-906.
74. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-

- blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:602-12.
75. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34:828-37.
76. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:447-52.
77. Marin P, Oden B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:239-43.
78. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:291-302.
79. Gupta V, Bhasin S, Guo W, et al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 296:32-40.
80. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992; 146:505-10.
81. Lee CH, Kuo SW, Hung YJ, et al. The effect of testosterone supplement on insulin sensitivity, glucose effectiveness, and acute insulin response after glucose load in male type 2 diabetics. *Endocr Res* 2005; 31:139-48.
82. Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, Fortepiani LA, Granger JP. Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F941-F948.
83. Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3989-94.
84. Smith AM, English KM, Malkin CJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:285-91.
85. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-8.
86. Kong A, Edmonds P. Testosterone therapy in HIV wasting syndrome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:692-9.
87. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3167-76.
88. Johansen KL. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17:202-8.
89. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:907-13.

# New Aspect and Potential of Testosterone Replacement Therapy in Men

Shuo-Wei Su, I-Te Lee, and Wayne H-H Sheu

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

No matter of congenital or acquired hypogonadism, testosterone replacement therapy has shown its beneficial effects in many aspects. In addition to classic hypogonadism, population with lower serum testosterone levels were often underrecognized by physicians, such as elderly, obese and patients with several chronic diseases, unless they present relevant history or abnormal sexual characteristics. It has been reported that symptoms or diseases status such as osteoporosis and erectile dysfunction in elderly subjects, body fat distribution and insulin resistance of metabolic syndrome, as well as wasting syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection are all associated with lower circulating testosterone level. Testosterone replacement therapy in those individuals could increase lean muscle mass, enhance bone density and promote satisfaction of sexual life. Replacement of testosterone is also effective in improving insulin resistance and glucose control in diabetic patients. However, it is still not clear whether testosterone replacement therapy could improve cognition function, or provide benefits on blood pressure, serum lipid and cardiovascular events. There are various regiments of testosterone preparations, including oral intake, intramuscular injection, or transdermal absorption by gels or patches. Notable side effects include acne, elevated hematocrit and prostatic hyperplasia, etc, but more studies are required to verify risks of developing prostate cancer and sleep apnea syndrome. Clinically applicative questionnaire is helpful to identify subjects with lower testosterone level. When using testosterone replacement therapy, annual evaluation should include hematocrit and prostate specific antigen as well as digital rectal examination depending on individual situation. Laboratory examination of free testosterone is usually unavailable in most of hospital or clinic, although calculated bioavailable testosterone could account for clinical measurement. In conclusion, in addition to classic hypogonadism, there are still some certain diseases accompany with lower testosterone levels. Applicative screen, early diagnosis and timely testosterone replacement might be beneficial to those subjects. Regular risk evaluation and follow-up are also mandatory. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 161-173)