

ผลการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ในชายสูงวัยด้วยเทสทอสเทอโรน

ภัทร แซ่ตั้ง พ.บ., วว. ศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของฮอร์โมนเทสทอสเทอโรน อันติคาโนเอท ในการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัย

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยชายอายุมากกว่า 40 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเทสทอสเทอโรน อันติคาโนเอท โดยการรับประทาน (Andriol Testocaps) หรือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Nebido) ที่คลินิกสุขภาพชาย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 จำนวน 50 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ข้อมูลการตอบแบบสอบถาม The St. Louis University Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) และผลตรวจระดับฮอร์โมนเทสทอสเทอโรน ทั้งหมด (total testosterone) และ PSA (prostate specific antigen) ของกลุ่มตัวอย่าง ก่อนรักษาและ 34 สัปดาห์หลังรักษา

ตัววัดที่สำคัญ: ผลการตอบแบบสอบถาม ADAM และระดับฮอร์โมนเทสทอสเทอโรนทั้งหมด

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 61.1 ± 10.0 ปี สัดส่วนของผู้ที่มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ทั้งในด้านสมรรถภาพทางเพศ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และสภาพร่างกาย ด้านอารมณ์และจิตใจ จากการตอบแบบสอบถาม ADAM ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 74-96 เหลือร้อยละ 0-4 ค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนเทสทอสเทอโรนทั้งหมดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 2.77 ± 1.08 นาโนกรัม/มล. ก่อนการรักษาเป็น 6.27 ± 2.76 นาโนกรัม/มล. หลังรักษา ค่าเฉลี่ยของระดับ PSA ก่อนรักษาและหลังรักษา มีค่าเท่ากับ 1.15 ± 0.86 และ 1.35 ± 0.99 นาโนกรัม/มล. ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และทุกรายไม่มีผลข้างเคียงของการรักษา

สรุป: การรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยด้วยเทสทอสเทอโรน อันติคาโนเอท มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัย

* ภาควิชาศัลยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

Abstract

Results of Testosterone Replacement Therapy in Aging Male

Phatr Sae Tang

Department of Surgery, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Objective: To study the effects of testosterone undecanoate in late onset hypogonadal men.

Study design: Retrospective descriptive study.

Subjects: A total of 50 late onset hypogonadal men aged of 40 years or more who were treated with testosterone undecanoate either in oral form (Andriol Testocaps) or intramuscular injection form (Nebido) at men's health clinic in BMA Medical College and Vajira Hospital during July 2006 and October 2007

Methods: Data of all late onset hypogonadal patients during the study period were retrospectively reviewed from the medical records. Data from the answers of The St. Louis University Questionnaire for Androgen deficiency in Aging Male (ADAM) together with pretreatment total testosterone and PSA (prostate specific antigen) level and 34 weeks post treatment level were also collected.

Main outcome measures: Results of ADAM questionnaire and total testosterone level.

Results: The mean age of the subjects were 61.1 ± 10.0 years. The proportion of the subjects who had problems in sexual dysfunction, muscle mass strength and physical function, mood and cognition decreased significantly from 74–96% to 0–4% after treatment. The mean total testosterone level increased significantly from 2.77 ± 1.08 to 6.27 ± 2.76 ng/ml, while the mean PSA level was not significantly changed (1.15 ± 0.86 vs 1.35 ± 0.99 ng/ml). There was no adverse effect in any of the patients.

Conclusion: Treatment of late onset hypogonadal men with testosterone undecanoate yielded good results and safe.

Key words: late onset hypogonadal men, aging male, testosterone replacement therapy

บทนำ

ผู้ชายเมื่ออายุประมาณ 30 ปีขึ้นไป จะเริ่มมีการลดลงของฮอร์โมนเพศชาย (testosterone) ผู้ชายบางคนมีการลดลงของฮอร์โมนเพศชายอย่างมากจนเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงอายุ (late onset hypogonadism-LOH) การที่มีระดับฮอร์โมนเพศชายต่ำลง สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ หลายระบบทรุดโทรมลง มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง^{1,2}

อาการของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยนี้ ได้แก่ มีมวลกระดูก (bone mineral density) ลดลง มวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง อ่อนล้า ความต้องการทางเพศลดลง เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ มีการเปลี่ยนแปลงของผมและขนตามร่างกาย การสร้างเม็ดเลือดลดลง มีอารมณ์ซึมเศร้า impaired cognitive function และความรู้สึกเป็นสุขลดลง¹⁻³

จากการศึกษา Massachusetts Male Aging Study⁴ พบว่าระดับฮอร์โมนเพศชายในผู้ชายจะค่อย ๆ ลดลง

ประมาณร้อยละ 1.6 ต่อปี การลดลงของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนพบได้ต่ำกว่าร้อยละ 1 ในชายอายุต่ำกว่า 40 ปี แต่พบได้มากกว่าร้อยละ 20 ในชายอายุมากกว่า 60 ปี และมากกว่าร้อยละ 40 ในชายอายุสูงกว่า 80 ปี ขึ้นไป ซึ่งหมายความว่า เมื่อผู้ชายอายุมากขึ้น โอกาสที่จะเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายก็จะเพิ่มขึ้นตาม ประกอบกับการที่ประชากรมีแนวโน้มที่มีอายุยืนยาวขึ้นด้วยแล้ว ย่อมจะพบผู้ชายที่อยู่ในภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายเพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย

อุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ที่มีการศึกษาในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาพบว่ามีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 6-43 อันเป็นผลมาจากเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยแตกต่างกัน⁵⁻⁸ สำหรับที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล⁹ เคยมีการศึกษาความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ในชายไทยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี และเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายเท่ากับร้อยละ 35.8

ปัจจุบันฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนที่ใช้ในการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายนั้นมีหลายรูปแบบ มีทั้งชนิดอมใต้ลิ้น รับประทาน ทาหรือแผ่นแปะที่ผิวหนัง ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ รวมทั้งฝังใต้ผิวหนัง โดยมีผลการรักษาที่ช่วยลดภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายได้ประมาณร้อยละ 40 ซึ่งวิธีการรักษาแต่ละแบบก็มีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกันไป สำหรับฮอร์โมนเพศชายที่อยู่ในรายการบัญชียาของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล คือ เทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท (testosterone undecanoate) ที่มีชื่อว่า Andriol Testocaps และ Nebido

Andriol Testocaps ประกอบด้วยตัวยาฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท 40 มก. ในหนึ่งแคปซูล (capsule) เทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท นี้มีคุณสมบัติคือ ตัวยาจะไม่ถูกเผาผลาญในขั้นต้น (first metabolize) ที่ตับ เป็นการหลีกเลี่ยงผลกระทบขั้นแรก (first-pass effect) ที่ตับ ผลที่ได้ทำให้มีการดูดซึมกลับ (re-absorption) โมเลกุลของเทสโทสเตอโรนไปทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic system) ทำให้เทสโทสเตอโรนสามารถไปถึงอวัยวะเป้าหมาย (target organ) ได้โดยไม่ต้องถูกเผาผลาญ (metabolize) โดยตับก่อน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากตัวยาเทสโทสเตอโรนจะละลายและดูดซึมได้ดีในไขมัน ดังนั้นจึงควรรับประทานยาพร้อมอาหารเท่านั้น ยาจึงจะดูดซึมได้ ซึ่งในยา Andriol Testocaps มีสารตัวละลายยา คือ น้ำมันคาสเตอร์ (caster oil) และเพิ่มสารเคลือบผิวเม็ดยาชนิด propylene glycol laureate เพื่อให้ยามีความคงตัวและมีอายุยาวนานขึ้น¹⁰⁻¹²

Nebido ประกอบด้วยตัวยาฮอร์โมนเพศชาย เทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท 1000 มก. ในรูปแบบ sustained re-

leased intramuscular injection หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท จะถูกปล่อยออกมาอย่างช้า ๆ เข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นจะถูกเอนไซม์ เอสเทอเรส (esterase) แยกเป็นเทสโทสเตอโรนและกรดอันดิกาโนอิก (undecanoic acid) ซึ่งสามารถวัดระดับการเพิ่มขึ้นของเทสโทสเตอโรนได้หลังจากได้รับยา 1 วัน ระดับยาสูงสุดในเลือดจะปรากฏหลังจากได้รับยา 1-2 สัปดาห์ และมีระยะเวลาของการออกฤทธิ์ (duration) นาน 10-12 สัปดาห์ ร้อยละ 60 ของเทสโทสเตอโรน จะจับกับ sex hormone binding globulin (SHBG) ร้อยละ 38 จะจับกับอัลบูมิน (albumin) ส่วนที่เหลือร้อยละ 2 อยู่ในรูปเทสโทสเตอโรนอิสระ (free testosterone) ซึ่งเป็นส่วนที่ร่างกายสามารถนำไปใช้ได้ (biologically active)

การศึกษาค้นคว้านี้ต้องการทราบผลของเทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท ในการรักษาอาการพร่องฮอร์โมนเพศชายโดยประเมินด้วยแบบสอบถามภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย St. Louis University Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Male (แบบสอบถาม ADAM)¹³ ร่วมกับตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนหลังการรักษา รวมทั้งศึกษาผลข้างเคียงของเทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยที่มารับการรักษาที่คลินิกสุขภาพชาย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550

เกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรน อันดิกาโนเอท

ทั้งในรูปแบบของ Andriol Testocaps หรือ Nebido

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยโรคประจำตัวรุนแรงต่อมลูกหมาก มีอาการถ่ายปัสสาวะผิดปกติ และตรวจ PSA (prostate specific antigen) เกิน 4 นาโนกรัม/มล.

2. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว
3. ผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง หรือฮีมาโทคริต (hematocrit; Hct) มากกว่าร้อยละ 55
4. หลังได้รับยาเทสโทสเตอโรน อันติคาโนเอท ผู้ป่วยมีอาการ severe sleep apnea

ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษานี้ ใช้สูตร¹⁴

$$N = \frac{\{Z_{\alpha/2}\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{\beta}\sqrt{P_a(1-P_a)}\}^2}{[P_a - P_0]^2}$$

โดยกำหนดตัวแปรในการคำนวณขนาดของตัวอย่างไว้ดังนี้

N = ขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษา

Type I error-level of statistical significant เป็นร้อยละ 5 ($\alpha = 0.05$) ดังนั้นค่า $Z_{\alpha/2} = 1.96$ Power of type II error เป็นร้อยละ 90 ($\beta = 0.10$) ดังนั้นค่า $Z_{\beta} = 1.28$

จากการศึกษาผลของยาฮอร์โมนเพศชายเทสโทสเตอโรน อันติคาโนเอท ชนิดรับประทาน¹⁵ โดยการประเมินด้วยแบบสอบถามประเมินอาการภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย (ADAM) พบว่าร้อยละ 58.6 ของผู้ชายสูงอายุที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายก่อนได้รับยารักษามีปัญหาด้านความต้องการทางเพศ

ดังนั้นค่า $P_0 = 0.586$

ในการศึกษาเดียวกันนี้พบว่าหลังได้รับยารักษา มีเพียงร้อยละ 34.4 ของผู้ชายสูงอายุที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย มีปัญหาด้านความต้องการทางเพศ

ดังนั้นค่า $P_a = 0.344$

$$\begin{aligned} N &= \frac{\{Z_{\alpha/2}\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{\beta}\sqrt{P_a(1-P_a)}\}^2}{[P_a - P_0]^2} \\ &= \frac{\{(1.96)\sqrt{(0.58)(0.42)} + (1.28)\sqrt{(0.34)(0.66)}\}^2}{[0.34 - 0.58]^2} \\ &= 43 \text{ ราย} \end{aligned}$$

ได้เพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 15 ในกรณีที่ข้อมูลไม่ครบถ้วน ดังนั้นจะศึกษาทั้งหมด 50 ราย

นิยามตัวแปร

ชายสูงอายุ หมายถึง ผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย หมายถึง ผู้ที่มีผลเทสโทสเตอโรนทั้งหมด (total testosterone) ≤ 3.5 นาโนกรัม/มล. และ/หรือ ผู้ที่มีผลประเมินจากการใช้แบบสอบถามภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย St. Louis University Questionnaire for Androgen

Deficiency in Aging Male ว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย

The St. Louis University Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Male Questionnaire เป็นแบบสอบถามที่พัฒนาโดย Morley และคณะ¹³ เป็นแบบสอบถามที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายว่ามีความไวในการคัดกรองภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย โดยแบบสอบถามประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ โดยมีคำถามเกี่ยวกับความผิดปกติหรือหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (sexual dysfunction) 2 ข้อ (ข้อ 1 และ 7) คำถามเกี่ยวกับความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและสภาพร่างกาย (muscle mass strength and physical function) 4 ข้อ (ข้อ 2, 3, 8 และ 9) คำถามเกี่ยวกับอารมณ์ จิตใจ (mood and cognition) 3 ข้อ (ข้อ 5, 6 และ 10) และคำถามเกี่ยวกับภาวะกระดูกเสื่อม 1 ข้อ (ข้อ 4) ข้อคำถามทั้งหมดมีดังนี้

1. คุณมีความต้องการทางเพศลดลงหรือไม่
2. คุณรู้สึกไม่มีเรี่ยวแรงหรือไม่
3. คุณรู้สึกถึงความแข็งแรง และ/หรือความอดทนลดลงหรือไม่
4. ความสูงของคุณลดลงหรือไม่
5. คุณรู้สึกถึงความสุขดีขึ้นในชีวิตลดลงหรือไม่
6. คุณรู้สึกซึมเศร้า เหนื่อยง่าย หรือไม่
7. อวัยวะเพศของคุณ แข็งตัวลดลงหรือไม่
8. คุณรู้สึกกลับแบบหมดเรี่ยวแรงหลังอาหารเย็นหรือไม่
9. คุณสังเกตว่าความสามารถในการเล่นกีฬาของคุณลดลงหรือไม่
10. คุณรู้สึกว่าคุณมีประสิทธิภาพในการทำงานของคุณแย่ลงหรือไม่

คำตอบจะมีสองตัวเลือก คือ ใช่ และ ไม่ใช่ ถ้าผู้ป่วยตอบว่าใช่ ในข้อ 1 หรือ ข้อ 7 เพียงข้อใดข้อหนึ่ง หรือตอบว่าใช่ ในข้ออื่น 3 ข้อ จะให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงอายุ

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากโครงการการวิจัยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร และทำการขออนุญาตผู้อำนวยการวิทยาลัย เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลแล้ว ผู้วิจัยได้สืบค้นผู้ป่วยชายที่ได้รับการรักษาที่คลินิกสุขภาพชาย ที่เข้าเกณฑ์ จากสมุดบันทึกประจำห้องตรวจผู้ป่วยนอกคลินิกสุขภาพชาย และรวบรวมผลการตรวจจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเพื่อบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล

โดยปกติผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่คลินิกสุขภาพชาย และสงสัยว่าจะมีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัย จะได้รับการซักประวัติ ซึ่งรวมถึงโรคประจำตัวที่ได้รับการรักษา เช่น ความดันเลือดสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁶ ต่อมลูกหมากโต และความผิดปกติทางจิต ให้ผู้ป่วยชี้หน้าหนักและวัดส่วนสูงเพื่อหาค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจเลือดเพื่อหาระดับของเทสโทสเทอโรนทั้งหมด ซีมาโทคริต และ PSA รวมทั้งให้ตอบแบบสอบถาม ADAM หลังจากนั้น 1 สัปดาห์ จะนัดกลับมาฟังผลการตรวจเลือด และเริ่มให้การรักษานในกรณีที่วินิจฉัยว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย โดยจะให้ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนอันติคาโนเอท ชนิดรับประทาน หรือชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อขึ้นกับความต้องการของผู้ป่วย ซึ่งยาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ต่างกัน¹⁷ โดยชนิดรับประทานจะให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า และเย็น ครั้งละ 2 แคปซูล (160 มก. ต่อวัน) ส่วนชนิดฉีดจะฉีดในขนาด 1000 มก. เข้ากล้ามเนื้อ โดยครั้งที่สองจะฉีดห่างจากครั้งแรก 6 สัปดาห์ ครั้งที่สามห่างจากครั้งที่สอง 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะฉีดยาทุก 10 สัปดาห์ ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจะนัดผู้ป่วยครั้งต่อไปหลังการให้ยาครั้งแรก 6 สัปดาห์ 14 สัปดาห์ และทุก 10 สัปดาห์ เมื่อได้รับยาครบทั้งหมด 34 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่ระดับเทสโทสเทอโรนคงที่แล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการวัดผลของการรักษา โดยการซักถามอาการ ตอบแบบสอบถาม ADAM วัด BMI ตรวจร่างกาย และตรวจเลือดเพื่อหาระดับของเทสโทสเทอโรนทั้งหมด ซีมาโทคริต PSA รวมทั้งซักถามอาการข้างเคียงของยา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทั่วไปของประชากร เช่น อายุ ผลการตรวจดัชนีมวลกาย ซีมาโทคริต ระดับเทสโทสเทอโรน และอื่น ๆ นำเสนอโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เป็นต้น

ส่วนสถิติเชิงอนุมาน (statistical inference) ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$ ใช้ในการประเมินผลของการรักษาด้วยยาฮอร์โมนเพศชายโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยแต่ละคนเปรียบเทียบกันระหว่างข้อมูลก่อนได้ยากับข้อมูลหลังได้ยา เช่น การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับเทสโทสเทอโรนทั้งหมดของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาใช้สถิติ paired-t-test^{18,19} ในการตรวจสอบการเปรียบเทียบค่าสัดส่วน (proportion) ของผลบวกจากการประเมินแบบสอบถาม ADAM ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาโดยใช้สถิติ McNemar chi-square test^{18,19}

ผลการวิจัย

จากการศึกษาในช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 มีชายสูงวัยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายและมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ทั้งสิ้น 50 ราย มีอายุเฉลี่ย 61.1 ± 10.0 ปี (40–86 ปี) มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 26.6 ± 3.4 กก./ม.² (19.0 – 35.4 กก./ม.²) ซีมาโทคริตเฉลี่ยร้อยละ 37.6 ± 11.2 กลุ่มตัวอย่างมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยดังนี้คือ ไขมันในเลือดสูงร้อยละ 62 ความดันเลือดสูงร้อยละ 60 เบาหวานร้อยละ 36 โรคหัวใจร้อยละ 16 ต่อมลูกหมากโตร้อยละ 42 มีความผิดปกติทางจิตร้อยละ 2 และไม่มีโรคอื่นร่วมด้วยร้อยละ 6

ตารางที่ 1 แสดงผลการตอบแบบประเมินภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย (ADAM) รายชื่อของกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแสดงให้เห็นว่าชายสูงวัยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ส่วนใหญ่มีอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ เช่น ความต้องการทางเพศลดลง หรืออวัยวะเพศแข็งตัวน้อยเกินไป (ร้อยละ 86–96) มีอาการด้านพลังกำลังของกล้ามเนื้อ หรือความแข็งแรงลดลง ทำให้รู้สึกอ่อนเพลียง่าย ความสามารถในการเล่นกีฬาลดลง หลับยากคล้ายคนหมดแรง (ร้อยละ 76–88) รวมกับอาการทางด้านอารมณ์จิตใจคือ รู้สึกเศร้า เหนือ ประสิทธิภาพในการทำงานลดลง (ร้อยละ 74–80) ซึ่งเมื่อได้รับฮอร์โมนเทสโทสเทอโรน อันติคาโนเอท อาการเหล่านี้ทุกอาการจะหายไปผู้ป่วยส่วนใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหลังได้รับฮอร์โมนไม่มีรายใดที่รู้สึกว่ามีเซ็กส์ หรือรู้สึกมีความสุขในชีวิตลดลง และไม่มีรายใดที่รู้สึกหลับยากคล้ายคนหมดแรง ส่วนอาการอื่น ๆ ก็พบเพียงร้อยละ 2 – ร้อยละ 4 ของกลุ่มตัวอย่าง ส่วนอาการเกี่ยวกับภาวะกระดูกเสื่อม ซึ่งประเมินจากคำถามที่ว่ารู้สึกตัวอ่อนแอหรือไม่นั้น มีกลุ่มตัวอย่างเพียงร้อยละ 4 ที่รู้สึกตัวอ่อนแอ ซึ่งหลังได้รับฮอร์โมน ก็ยังคงรู้สึกเช่นเดิม นับเป็นข้อเดียวที่ไม่แตกต่างจากก่อนการรักษาด้วยฮอร์โมน ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ตอบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้สนใจเรื่องส่วนสูง

ในด้านระดับของฮอร์โมนเทสโทสเทอโรน ก่อนการรักษา กลุ่มตัวอย่างมีระดับเทสโทสเทอโรนทั้งหมดเฉลี่ย 2.77 ± 1.08 นาโนกรัม/มล. ซึ่งหลังได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนอันติคาโนเอท ระดับเทสโทสเทอโรนจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือมีค่าเฉลี่ย 6.27 ± 2.76 นาโนกรัม/มล. (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบผลการตอบแบบสอบถามประเมินอาการภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย (ADAM) รายชื่อของผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา (n = 50)

รายการข้อคำถาม ADAM	ก่อนการรักษา		หลังการรักษา		p-value*
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	
1. มีความต้องการทางเพศลดลง	43	86.0	2	4.0	<.0001
2. รู้สึกเหนื่อยง่ายไม่มีเรี่ยวแรงเหมือนร่างกายขาดพลังงาน	44	88.0	2	4.0	<.0001
3. รู้สึกว่าความแข็งแรงและความมีพลังกำลังลดลงไป	43	86.0	2	4.0	<.0001
4. รู้สึกว่าคุณเฉื่อยลงหรือไม่ (ภาวะกระดูกเสื่อม)	2	4.0	2	4.0	1.000
5. รู้สึกว่าความสุขในชีวิตลดน้อยลง (หรือรู้สึกว่า ถอยห่างออกไป)	40	80.0	0	0	<.0001
6. เคยรู้สึกซึมเศร้า เหงาหงอย อยากอยู่คนเดียว	40	80.0	0	0	<.0001
7. เคยมีความรู้สึกท้อแท้เวลาปฏิบัติกิจกรรมทางเพศอวัยวะเพศแข็งตัวน้อยไป	48	96.0	1	2.0	<.0001
8. นอนหลับง่ายคล้ายคนหมดแรง	44	88.0	0	0	<.0001
9. เคยรู้สึกว่า ความสามารถในการเล่นกีฬาลดลง	38	76.0	2	4.0	<.0001
10. รู้สึกว่าประสิทธิภาพการทำงานลดลง	37	74.0	2	4.0	<.0001

* p-value by McNemar chi-square test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับเทสโทสเตอโรนทั้งหมด และ PSA ของผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา

รายการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)		p-value*
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
เทสโทสเตอโรน (นาโนกรัม/มล.)	2.77 $\pm$ 1.08 (0.29-6.37)	6.27 $\pm$ 2.76 (0.63-14.08)	<.0001
PSA (นาโนกรัม/มล.)	1.15 $\pm$ 0.86 (0.10-3.57)	1.35 $\pm$ 0.99 (0.13-3.95)	0.003

* p-value by paired-t-test

ผู้ป่วยทุกรายไม่มีรายใดที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน อันติคาโนเอท การตรวจระดับ PSA หลังการรักษาก็ไม่แตกต่างจากก่อนการรักษา และไม่มีรายใดที่มีค่า PSA มากกว่า 4 นาโนกรัม/มล. ทั้งก่อนและหลังการรักษา (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยของคลินิกสุขภาพชายจำนวน 50 ราย ในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัย ประเมินจากแบบสอบถาม The St. Louis University Questionnaire for Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) และตรวจระดับ

ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทั้งหมด แบบสอบถาม ADAM มีความไวร้อยละ 80 แต่มีความจำเพาะร้อยละ 60 ซึ่งมีประโยชน์ในการให้คำปรึกษาเบื้องต้นและบางครั้งผู้ป่วยไม่เต็มใจให้รู้ว่ามีอาการของสมรรถภาพทางเพศ ก็สามารถเลี้ยงได้โดยให้ข้อมูลอื่น ๆ ทางบวก

สำหรับระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนซึ่งใช้ในการประเมินภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายนั้น การศึกษาอื่น ๆ จะวินิจฉัยจากระดับ free testosterone หรือ bioavailable testosterone แต่เนื่องจากข้อจำกัดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลสามารถตรวจได้เฉพาะ total testosterone ดังนั้นจึงใช้การตรวจระดับ total testosterone หรือเทสโทสเตอโรนทั้งหมด ในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงอายุซึ่งยอมรับได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป ทั้งนี้ในปี ค.ศ. 2006 The International Society for Andrology (ISA), The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) และ European Association of Urology (EAU)²⁰ ได้กำหนดค่า total testosterone น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.5 นาโนกรัม/มล. เป็นภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย

ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงอายุมีผลกระทบต่อสมรรถภาพทางเพศ ในการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 86 ที่มาด้วยอาการมีความต้องการทางเพศลดลง หลังการรักษาเหลือเพียงร้อยละ 4 ผู้ป่วยที่มีความรู้สึกว่าช่วงเวลาปฏิบัติกิจกรรมทางเพศอวัยวะเพศแข็งตัวน้อยไป มีร้อยละ 96 หลังการรักษาเหลือเพียงร้อยละ 2 ในปี ค.ศ. 2006 Gooren และ Saad²¹ ได้รายงานการศึกษาการแข็งตัวของอวัยวะเพศขณะนอนหลับหรือจินตนาการว่าเป็นผลจากฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนโดยตรง สำหรับผู้ป่วยที่มีความต้องการทางเพศแต่มีปัญหาการแข็งตัวของอวัยวะเพศนั้นเชื่อว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนมีผลโดยตรงต่อความต้องการทางเพศแต่มีผลโดยอ้อมต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศ ในปี ค.ศ. 2007 Traish และ Goldstein²² พบว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนมีผลต่อเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศชาย (penis) ในกลไกการแข็งตัวของอวัยวะเพศ การลดลงของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทำให้เกิดความบกพร่องทางกายภาพ สรีรวิทยา รวมทั้ง biochemical substrate ของ erectile capacity ซึ่งฟื้นกลับได้หลังการรักษาด้วยฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการคลายตัวของ corporal smooth muscle cells และ cavernous endothelial cells เป็นผลทำให้เกิดการแข็งตัวของอวัยวะเพศเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตรวจระดับเทสโทสเตอโรนในผู้ป่วยที่มาปรึกษาด้วยปัญหาความต้องการทางเพศ

และการแข็งตัวของอวัยวะเพศลดลงมีความจำเป็นและมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย การรักษากระดับของเทสโทสเตอโรนให้ปกติมีความสำคัญต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ phosphodiesterase-5-inhibitors (ได้แก่ Viagra® หรือ Levitra® หรือ Cialis®) การเพิ่มเทสโทสเตอโรนในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถทำให้ตอบสนองต่อ phosphodiesterase-5-inhibitors ได้ร้อยละ 60 การรักษาความต้องการทางเพศและการแข็งตัวของอวัยวะเพศมีความสัมพันธ์เชิงบวกต่อความรักความเข้าใจของคู่สามีภรรยาบางคู่

ในด้านความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และสภาพร่างกายนั้น หลังการรักษามีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยไม่มีรายใดที่มีอาการนอนหลับง่ายคล้ายคนหมดแรง อาการเคยรู้สึกเหนื่อยง่ายไม่มีเรี่ยวแรง หรือความรู้สึกว่าความแข็งแรงและความมีพลังกำลังลดลงนั้นน้อยมาก ทั้งนี้โดยปกติในชายสูงวัยจะมีการลดลงของฮอร์โมนเพศชายอย่างช้า ๆ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ สรีรวิทยา นอกจากนี้ระดับ growth hormone ที่ลดลงจะส่งผลให้ fat mass เพิ่มขึ้น แต่ lean body mass ลดลง ทำให้ความแข็งแรงของร่างกายลดลง การรักษาด้วยการให้เทสโทสเตอโรนจะช่วยในการเปลี่ยนแปลง mesenchymal cell เป็นมวลกล้ามเนื้อและลดการสร้าง adipocyte ขณะเดียวกันจะกระตุ้นการสร้างโปรตีนของกล้ามเนื้อเป็นการเพิ่ม lean body mass นอกจากนี้การลดลงของฮอร์โมนเพศชายอย่างช้า ๆ ยังมีผลต่อมวลกระดูกทำให้ความแข็งแรงลดลง เสี่ยงต่อกระดูกหักง่าย การให้เทสโทสเตอโรนจะเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกและยับยั้ง bone resorption รวมทั้งกระตุ้นโดยตรงต่อ osteoblastic bone formation²³ แต่ผลการตอบคำถามความรู้สึกว่าดีขึ้นหรือไม่ก่อนและหลังการรักษาของผู้ป่วยไม่มีการเปลี่ยนแปลง อาจเนื่องจากการเพิ่มหรือลดของฮอร์โมนเพศชายที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกต้องใช้ระยะเวลา และผู้ป่วยไม่สามารถสังเกตได้ในเวลาสั้นๆ ที่ทำการศึกษา

ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงอายุมีผลต่อจิตใจ ทำให้อารมณ์แปรปรวน หงุดหงิดง่าย ซึมเศร้า นอนไม่หลับ เบื่ออาหารเหนื่อย ไม่มีพลังงาน ความจำลดลง ในการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความรู้สึกว่าความสุขในชีวิตลดน้อยลงมีร้อยละ 80 หลังการรักษาไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการนี้อีก ผู้ป่วยที่เคยมีความรู้สึกซึมเศร้า เหงาหงอย อยู่คนเดียวคนเดียวมีร้อยละ 80 หลังการรักษาไม่พบผู้ป่วยมีอาการนี้อีกเช่นกัน และผู้ป่วยที่มีความรู้สึว่าประสิทธิภาพในการทำงานลดลงมีร้อยละ 74 หลังการรักษาเหลือเพียงร้อยละ 4 สอดคล้องกับการศึกษาของ Massa-

chusetts Male Aging Study²⁴ พบว่าการให้เทสโทสเตอโรนในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลทำให้สุขภาพจิตเข้าสู่ภาวะปกติและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ข้อควรระวังสำหรับการให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน คือการให้ในรายที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากจะทำให้โรคกำเริบมากขึ้น นอกจากนี้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากโดยวิธี androgen deprivation พบว่าขนาดของมะเร็งต่อมลูกหมากจะลดลงได้ ดังนั้นต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในการให้เทสโทสเตอโรนทดแทนในระหว่างการรักษา จึงต้องมีการตรวจ PSA เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยจะต้องมีค่า PSA ก่อนการรักษาไม่เกิน 4 นาโนกรัม/มล. นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้ประเมินค่า PSA หลังการรักษาด้วย ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างจากก่อนการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น²⁵

สรุป

ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายในชายสูงวัยที่มารับการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรน อันติคาโนเอท นั้นมีประสิทธิผลทั้งจากการประเมินโดยใช้แบบสอบถาม ADAM และการตรวจระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน และปลอดภัย ไม่พบผลข้างเคียงในการรักษา และไม่ทำให้ PSA เพิ่มขึ้นหลังการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมวิจัยทางแพทยศาสตร์จากวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ขอขอบคุณ คณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย และขอบคุณนายแพทย์โอกาส ไทยพิสุทธิกุล นท.ดร.นายแพทย์สมพล เพิ่มพงษ์โกศล นายแพทย์วิโรจน์ รักษากุล คุณภัทรกร สัตตวรังก์ คุณบุญชนก ปรัชวารเวศย์ ที่ให้ความช่วยเหลืองานวิจัยเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Morales A, Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in male. Official recommendations of ISSAM. International Society of the Aging Male. Aging Male 2002; 5: 74-86.
2. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male 2005; 8: 56-8.
3. Unenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. Aging Male 2005; 8: 59-74.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 589-98.
5. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5920-6.
6. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006; 60: 762-9.
7. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5240-7.

8. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5462-8.
9. สว่างจิต สุรอมรกุล, รัชฎทิพย์ จงบุญญานุกภาพ, เพชร รอดอารีย์. ความชุกและความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายกับกลุ่มโรคอ้วนลงพุงในชายไทยสูงวัยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2. *วชิรเวชสาร* 2552; 53: 33-9.
10. Leungwattanakij S, Bryan W, Hellstrom WJG. Androgen deficiency in the aging male. *Medguide to Urology* 2000; 13: 1-7.
11. Wang C. Androgen delivery systems: overview of existing methods and application. In: Basin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang C, Meikle A, et al. *Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens: current status and future prospects*. New York: Wiley-Liss, 1995. p. 433-5.
12. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-5.
13. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging male. *Metabolism* 2000; 49: 1239-42.
14. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of sample size in health studies*. Chichester: John Wiley & Sons, 1990. p.1-8.
15. Park NC, Yan BQ, Chung JM, Lee KM. Oral testosterone undecanoate (Andriol) supplement therapy improves the quality of life for men with testosterone deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 86-93.
16. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
17. Thierry Hertoghe. *The hormone handbook*. Latches: International Medical Books Publications; 2006. p. 224-5.
18. Swinscow TDV. *Statistics at square one*. Bath: Dawson & Goodall Ltd; 1982. p.198-213.
19. Armitage P. *Statistical methods in medical research*. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1971. p. 78-88.
20. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males; ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006; 27: 135-7.
21. Gooren LJ, Saad F. Recent insight into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Adrol* 2006; 8: 3-9.
22. Traish AM, Goldstien I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52: 54-70.
23. Bhasin S, Cunningham GP, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
24. Wang C, Cunningham G, Dobe A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, 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.
25. Yassin AA, Sadd F. Plasma level of dihydrotestosterone remain in normal range in men treated with long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Andrologia* 2007; 39: 181-4.