

## Supplementazione androgenica per via percutanea Focus on PADAM

L'ipogonadismo maschile si caratterizza per la presenza di bassi livelli sierici di testosterone (T) cui si associa una specifica sintomatologia, da una ridotta massa muscolare e della densità ossea a disturbi dell'umore e della sessualità. Le manifestazioni cliniche del deficit androgenico sono frequentemente osservate dopo i 50 anni di età. Negli ultimi decenni sono state sperimentate numerose vie di somministrazione e recentemente sono state introdotte vie innovative, quali il cerotto e la formulazione in gel. La somministrazione di testosterone per via percutanea rappresenta un'alternativa più fisiologica ed efficace rispetto agli androgeni iniettabili. In questa rassegna saranno esaminate le differenti vie di somministrazione oggi disponibili nonché l'impatto della supplementazione sulla sintomatologia da deficit androgenico nell'anziano.

### Transdermal androgen replacement therapy Focus on PADAM

#### Summary

Hypogonadism in male is characterized by low serum testosterone (T) levels and associated symptoms, ranging from decreased muscle mass and bone mineral density to mood disturbance and sexual dysfunction. Clinical manifestations of androgen deficiency are frequently reported in men older than 50 years. Many of these symptoms can be relieved using testosterone replacement therapy. Many delivery ways have been explored in last decades and recently newer treatment modalities have been introduced, including transdermal patches and gels. Percutaneous testosterone delivery represents a more physiologic and safer alternative to injectable androgens. In this review the different modes of testosterone administration and the impact of supplementation on clinical symptoms of androgenic deficiency in aging male will be presented.

Bruzziches R, Annoscia C, Spera G, et al. Transdermal androgen replacement therapy. Focus on PADAM. Trends Med 2005; 5(2):129-144.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Roberto Bruzziches, Claudia Annoscia, Giovanni Spera, Silvia Migliaccio, Antonio Aversa**

Cattedra di Medicina Interna  
Dipartimento di Fisiopatologia Medica  
(www.dfmlasapienza.it)  
Università di Roma "La Sapienza"  
Viale del Policlinico 155 - 00161 Roma

Key words:

**testosterone  
hypogonadism  
replacement  
transdermal**

✉ **Antonio Aversa**

Cattedra di Medicina Interna  
Dipartimento di Fisiopatologia Medica  
Università di Roma "La Sapienza"  
Viale Policlinico 155  
00161 Roma  
Tel: +39 06-49970721  
Fax: +39 06-4461450  
E-mail: [antonio.aversa@uniroma1.it](mailto:antonio.aversa@uniroma1.it)

Negli ultimi anni, sempre più spesso, si è cercato di stabilire una sorta di parallelismo tra la fisiologica cessazione dell'attività ovarica della donna con le varie manifestazioni ad essa correlate ed il declino dell'attività gonadica del maschio con le relative modificazioni che questa comporta e che diventano sempre più evidenti con il passare dell'età. E' necessario precisare che a differenza della menopausa, evento ineluttabile nella vita della donna ed associato ad un drammatico declino dei livelli estrogenici circolanti, che si manifesta con sintomi somatici e psichici ben delineati<sup>1</sup>, il deficit di androgeni è una

condizione non obbligatoria, con sintomatologia inizialmente subdola e sfumata che tende ad esordire in genere dopo i 50 anni di età<sup>2</sup>. Sebbene in letteratura esistano dati discordanti su questo argomento, negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno dimostrato nel maschio l'esistenza di una riduzione dei livelli sierici di testosterone totale (TT) e di testosterone libero (FT) correlata all'età<sup>3</sup>.

La diminuzione dei livelli sierici di testosterone (T) che si verifica con l'invecchiamento è presente in circa 5 milioni di americani, la maggior parte dei quali non riceve alcuna terapia con androgeni convinta che i sinto-

mi di cui soffre costituiscono una componente naturale del decadimento della vita; si ritiene che soltanto il 5% di questa popolazione ricorra a terapia sostitutiva con testosterone<sup>4</sup>. Questi dati assumono un notevole rilievo considerando le impressionanti stime prospettiche sull'invecchiamento della popolazione: se in Europa nel 1950 gli over 65 erano l'8%, attualmente la percentuale si avvicina al 15% e si stima che raggiungerà il 22% nel 2025<sup>5</sup>. E' sulla base di queste considerazioni che appare evidente la necessità di un approccio interdisciplinare verso questa condizione che pur rappresentando una fisiologica tappa nell'esistenza di un uomo, comporta comunque una serie di disturbi che interferiscono con la qualità di vita nel corso dell'invecchiamento.

## Definizione

Per definire le varie manifesta-

zioni che si presentano nel soggetto anziano a seguito del progressivo deficit di androgeni, la comunità scientifica ha coniato alcuni termini, nessuno dei quali sembra però mettere d'accordo gli addetti ai lavori. Il termine "andropausa" appare etimologicamente inappropriato in quanto nell'uomo non esiste una brusca e ben definita cessazione dell'attività gonadica analoga a quanto avviene nel sesso femminile; appare invece più corretto il termine "climaterio maschile" in quanto esprime il concetto di graduale modifica che accompagna l'invecchiamento maschile<sup>6</sup>. Tuttavia, l'acronimo "PADAM" (Partial Androgen Deficiency in Aging Men), di recente introduzione, anche se ha il difetto di generalizzare una carenza di androgeni non costantemente presente in tutta la popolazione anziana di sesso maschile, sembra quello attualmente più valido<sup>7</sup>. La sintomatologia clinica conseguente a

questo deficit ormonale è eterogenea e poco specifica, con conseguente sottostima del reale numero dei soggetti interessati. Rimane inoltre da discutere se una lieve riduzione dei livelli di testosterone correlata all'età rappresenti un fenomeno fisiologico della vita di un uomo e non sia piuttosto una condizione patologica che necessiti pertanto di terapia farmacologica specifica<sup>8</sup>. La PADAM definisce una sindrome correlata all'età e caratterizzata da un deficit dei livelli sierici di androgeni, TT al di sotto dei 300 ng/dL (10 nmol/L) o FT al di sotto 70 ng/dL (0,255 nmol/L)<sup>9</sup>; questo quadro ormonale si associa ad una sintomatologia caratterizzata da riduzione della libido<sup>10-12</sup>, disfunzione erettile<sup>13</sup>, oligospermia<sup>14</sup>, riduzione della massa muscolare<sup>15</sup>, riduzione della densità minerale ossea<sup>16</sup>, adiposità viscerale, aumento del body mass index (BMI)<sup>17</sup>, rarefazione dei peli corporei, alterazioni

**Tabella 1.** Manifestazioni cliniche e sintomi usualmente associati con il climaterio maschile.

Sintomi vasomotori e nervosi	Vampate (simili a quelle della menopausa) Episodi di sudorazione Insonnia Nervosismo
Disturbi dell'umore e cognitivi	Irritabilità e letargia Diminuito senso di benessere Perdita di motivazioni Ridotta attività intellettuale Riduzione della memoria a breve termine Sintomi depressivi Riduzione dell'autostima Timori immotivati
Mascolinità/metabolismo	Riduzione della densità ossea (osteoporosi) Riduzione del vigore e dell'energia fisica Riduzione della massa muscolare magra e della forza Riduzione del pilozio e alterazioni cutanee Obesità addominale
Sessualità	Diminuzione del desiderio e interesse sessuale Riduzione dell'attività sessuale Riduzione della capacità erettile Riduzione delle erezioni spontanee notturne Peggioramento della qualità orgasmica Fiacchezza eiaculatoria e riduzione del volume dell'eiaculato

a carico dell'apparato cutaneo, astenia e faticabilità<sup>18</sup>, nonché a disturbi del comportamento quali comparsa di disforia, ansia, irritabilità, depressione ed iniziali disturbi cognitivi (tabella 1)<sup>19</sup>. Il suo trattamento ha ricevuto aumentato interesse per quanto attiene al miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti.

## Cenni di fisiopatologia

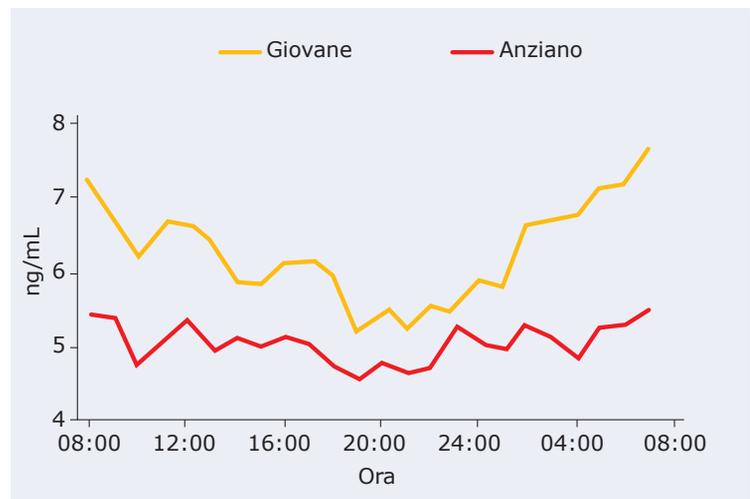
Nell'uomo la produzione di T è sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed è regolato da un complesso meccanismo di feed-back. La secrezione di GnRH da parte dell'ipotalamo stimola la ghiandola ipofisaria a rilasciare LH, che attraverso l'attivazione del recettore specifico situato sulle cellule di Leydig promuove la liberazione di T. Nel siero, quest'ultimo è legato alla albumina ed in parte alla SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin) e soltanto una piccola frazione (2%) circola sotto forma libera, biologicamente attiva<sup>20</sup> e dunque responsabile dell'effetto a livello degli organi bersaglio a seguito dello specifico legame con il recettore androgenico (AR)<sup>21</sup>. Il T può essere convertito per mezzo della 5 $\alpha$ -reduttasi a deidrotestosterone (DHT), il quale rappresenta il principale mediatore degli effetti androgeni in alcuni organi bersaglio, tra cui la prostata, le vescicole seminali e i genitali esterni. Il T può anche essere convertito per mezzo dell'aromatasi ad estradiolo (E<sub>2</sub>), il quale attiva gli specifici recettori estrogenici (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ), suggerendo la possibilità che l'azione biologica del T possa svolgersi non solo attraverso l'attivazione di AR, ma anche per attivazione di ER<sup>22</sup>. Un possibile ruolo del recettore estro-

genico (ER $\alpha$ ) e degli estrogeni nella fisiopatologia maschile venne inizialmente dimostrato dagli studi del gruppo di Korach che, per primi, hanno descritto la mutazione ER in un paziente di sesso maschile<sup>23,24</sup>. Tuttavia, numerosi studi sia clinici che su modelli animali hanno più recentemente dimostrato un potenziale ruolo degli estrogeni e dello specifico recettore nella fisiopatologia maschile sia dell'apparato riproduttivo che di altri organi bersaglio come lo scheletro<sup>25-28</sup>. Quindi, risulta chiaro come l'azione biologica del testosterone possa mostrare una certa variabilità che può essere spiegata sia dal polimorfismo del gene AR, cioè dal numero di ripetizioni delle triplette CAG, sia da alterazioni del gene ER<sup>29</sup>. Il declino dei livelli di T correlato all'età è un evento dovuto a diversi fattori<sup>30,31</sup>:

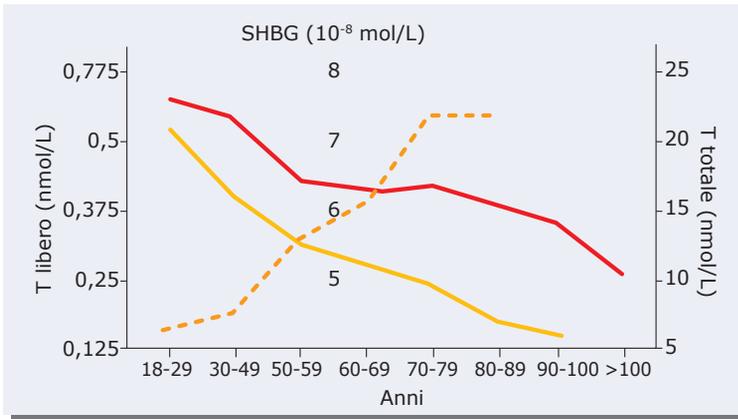
- testicolari: da diminuzione del numero delle cellule di Leydig ma, soprattutto, da loro deficit funzionale;
- centrali: da diminuzione dell'ampiezza dei boli di secrezione dell'LH, con frequenza invariata, che testimonierebbe la presenza di una genesi centrale.

A questa caratteristica è da ascrivere l'appiattimento delle variazioni nictemerali di T nel soggetto anziano: l'origine sembra essere correlata ad una diminuita secrezione di GnRH secondaria al calo della massa cellulare dei neuroni GnRH secernenti. Infatti, le modificazioni principali si evidenziano a livello delle gonadi dove si assiste ad un declino sia del numero delle cellule di Leydig che ad una ridotta funzione delle cellule di Sertoli, nonché ad una riduzione dell'attività degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi<sup>32,33</sup>. Il decremento nella produzione di T è anche la conseguenza di una sua ridotta clearance correlata all'avanzare dell'età<sup>34</sup>; inoltre è stato dimostrato come la capacità gonadica di incrementare la produzione dell'ormone in risposta ad una aumentata stimolazione gonadotropinica è attenuata nel soggetto anziano<sup>35</sup>. Infine, anche le fluttuazioni circadiane dei livelli di T presenti nei soggetti giovani, con livelli mattutini circa il 20-30% più alti rispetto quelli serali<sup>36</sup>, risultano significativamente diminuite nei soggetti anziani (figura 1)<sup>37</sup>. Esistono altre evidenze che dimo-

**Figura 1.** Variazioni del ritmo circadiano del testosterone nel giovane e nell'anziano.



**Figura 2.** Variazioni degli steroidi sessuali e della SHBG in base all'età.



strano come la riduzione dell'ormone possa essere legata a specifiche alterazioni ipotalamo-ipofisarie: per esempio alcuni soggetti anziani con basso titolo androgenico presentano un inappropriato incremento nella secrezione di LH in risposta allo stato ipo-androgenico (ipogonadismo primitivo), mentre altri possono presentare normali livelli di gonadotropine (specialmente LH), evidenziando di fatto un ipogonadismo secondario<sup>38</sup>.

Un altro fattore in grado di controllare i livelli circolanti di T è rappresentato dai livelli circolanti di SHBG, proteina prodotta prevalentemente dal fegato in maniera età-correlata (figura 2). La SHBG può risultare aumentata in alcune condizioni morbose (epatopatie croniche) e dopo somministrazione di alcuni farmaci (ormoni tiroidei, estrogeni, progesterone)<sup>39</sup> e diminuita in condizioni di insulino-resistenza (obesità, diabete, cardiopatie).

A testimonianza di ciò, molti studi hanno confermato che a partire dai 40 anni di età si verifica un progressivo declino dei livelli sierici TT, pari all'1,6% l'anno<sup>40</sup> e di FT pari all'1% l'anno; ne consegue che circa il 7%

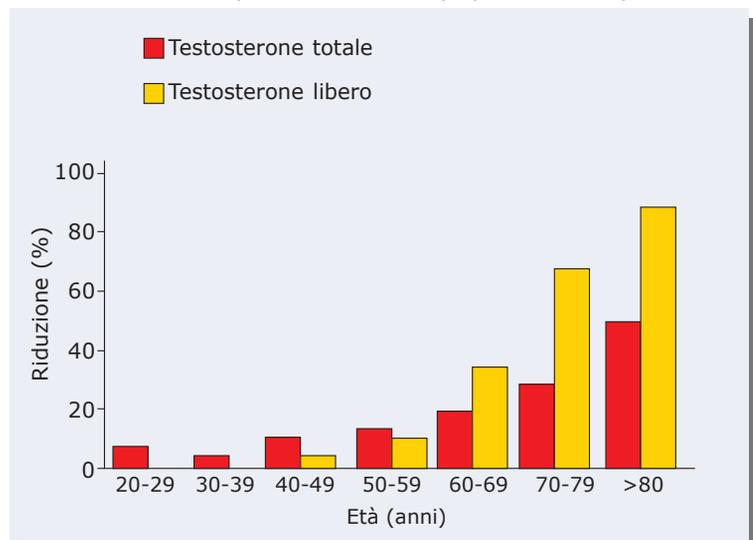
dei soggetti tra i 40 e i 60 anni di età, il 20% tra i 60 e gli 80 ed il 35% oltre gli 80 anni della popolazione maschile apparentemente sana presenta valori di questo ormone ampiamente patologici rispetto ai soggetti giovani (figura 3)<sup>41</sup>. Altri fattori capaci di interferire negativamente sulla produzione di T sono il fumo di sigaretta<sup>42</sup>, l'abuso di alcool<sup>43</sup>, l'uso cronico di farmaci<sup>40</sup>, l'obesità<sup>17</sup>, il diabete mellito<sup>44</sup> ed altre patologie tipiche del soggetto anziano.

## Diagnosi

L'interpretazione dei dati clinici e laboratoristici che possono condurre il medico a porre diagnosi di PADAM comporta una serie di problematiche che sono a tutt'oggi oggetto di discussione. La diagnosi di ipogonadismo nell'adulto è difficile da stabilire sulla base della sola storia clinica e dell'esame fisico del paziente; le indagini di laboratorio inoltre, sono spesso costose e possono essere talvolta di difficile interpretazione in quanto i valori dei livelli ormonali sono influenzati da molteplici fattori (ereditari, socio-ambientali, stile di vita, etc.) e sono da eseguire nei casi di dubbia interpretazione (tabella 2).

Le modificazioni endocrine associate all'invecchiamento non sono limitate al solo deficit di steroidi sessuali, ma coinvolgono anche altre ghiandole, come la surrenale (riduzione dei livelli di deidroepiandrosterone - DHEA), la tiroide, la ghiandola ipofisaria (riduzione dell'ormone della crescita -GH- e del suo

**Figura 3.** Differenze dei valori percentuali di testosterone totale e libero riscontrati nei pazienti affetti da ipogonadismo legato all'età.



**Tabella 2.** Valori ormonali di riferimento nel maschio adulto.

Parametro	Range di riferimento	Unità di misura
Testosterone	10-35	nmol/L
	300-850	ng/dL
	3,0-8,5	ng/mL
Testosterone libero	0,174-0,900	nmol/L
	60-312	pg/mL
DHT	1-3,5	nmol/L
	2,9-10	ng/dL
	0,29-1	mg/L
17 $\beta$ -estradiolo	25-85	pmol/L
	7-23	pg/mL
SHBG	30-70	nmol/L
LH	2-10	UI/L
FSH	1-7	UI/L
Prolattina	<20	ng/mL
PSA	55-59 anni: sino a 3,5	ng/mL
	60-69 anni: sino a 4,5	ng/mL
	70-75 anni: sino a 6,5	ng/mL

marcatore periferico, somatomedina C o IGF1) e la pineale (deficit di melatonina), evidenziando un indebolimento globale dei ritmi circadiani ormonali e non ormonali<sup>45</sup>. La stessa International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) ritiene che sia prematuro fornire delle Linee Guida per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio della PADAM<sup>2</sup>. Recentemente, sono stati proposti alcuni validi questionari di grande ausilio per lo screening dei pazienti (tabella 3) e la valutazione della risposta terapeutica nei soggetti con sospetto deficit di androgeni, ed altri sofisticati questionari per la diagnosi e il monitoraggio sono in via di approvazione<sup>46</sup>. Nell'era della medicina basata sulle evidenze, risulta chiaro che in presenza di bassi valori di T e di una sintomatologia clinica, l'andrologo può proporre una terapia ormonale sostitutiva, prefiggendosi gli stessi obiettivi della terapia sostitutiva della menopausa: ri-

porre le conseguenze soggettive della carenza di androgeni e ritardare, se possibile, le alterazioni a lungo termine di questa carenza (compreso lo stesso invecchiamento maschile). Tuttavia, prima di iniziare una terapia sostitutiva è necessario eseguire una serie di valutazioni per stabilire i benefici attesi, tenendo in considerazione l'eventuale presenza di controindicazioni assolute, come ad esempio elevati livelli del PSA, policitemia, ginecomastia o di apnee notturne.

A nostro avviso, risulterebbe quindi utile monitorare tutti i pazienti in terapia sostitutiva con T, con indagini di primo livello quali esplorazione rettale digitale, PSA, (in considerazione del rischio di carcinoma prostatico) ed emocromo (in considerazione che il 30-40% di soggetti in terapia sostitutiva con T presenta eritrocitosi), ed indagini di secondo livello quali la mineralometria ossea computerizzata (MOC), esami di com-

posizione corporea per la valutazione del rapporto massa magra/massa grassa (DEXA), tests psico-neuro-dinamici (AMS, Questionario dell'Università di St. Louis).

## Terapia

La terapia sostitutiva con testosterone per la PADAM offre a tutt'oggi minori opzioni rispetto a quella estrogenica nella donna in menopausa, per una serie di problematiche legate sia alle caratteristiche farmacodinamiche degli androgeni, sia al loro minore sviluppo commerciale. Infatti, mentre la terapia ormonale sostitutiva del periodo post-

---

**La diagnosi di PADAM si basa sul riscontro in due dosaggi ripetuti di una riduzione del testosterone e in presenza della sintomatologia clinica valutata con appositi questionari.**

---

**Tabella 3.** Questionario Aging Male Scale (AMS) per la determinazione dei sintomi legati all'invecchiamento.

Sintomi	Grado				
	Nessuno	Lieve	Moderato	Grave	Estremamente grave
Punteggio	1	2	3	4	5
1. Calo della vostra sensazione di benessere (stato generale di salute, impressione soggettiva)					
2. Dolorabilità alle articolazioni e sofferenza muscolare (dolore del tratto dorsale inferiore, dolore muscolare, dolore alle estremità, dolore dorsale in generale)					
3. Eccessiva sudorazione (inattesi/improvvisi episodi di sudorazione, vampate di calore, indipendenti dall'affaticamento)					
4. Disturbi del sonno (difficoltà nell'addormentarsi, difficoltà nel mantenimento del sonno, alzarsi presto e sentirsi stanchi, sonno insufficiente, insonnia)					
5. Aumentata necessità di far ricorso al sonno, spesso sentendosi stanchi					
6. Irritabilità (aggressività, facilità di agitazione per questioni di poco conto, malumore)					
7. Nervosismo (tensione interna, irrequietezza, sensazione di agitazione)					
8. Ansia (sensazione di panico)					
9. Esaurimento fisico/mancanza di vitalità (calo prestazione generale, ridotta attività, mancanza di interesse nelle attività legate al tempo libero, sensazione di aver prodotto di meno, di ottenere di meno, o di dover forzare se stessi per intraprendere attività)					
10. Calo della forza muscolare (sensazione di debolezza)					
11. Depressione (sentirsi abbattuto, triste, sul punto di piangere, senza spinta, di umore mutevole, percezione che nulla è di utilità)					
12. Sensazione di aver superato la soglia					
13. Sentirsi logorato, di aver toccato il fondo					
14. Riduzione di crescita della barba					
15. Riduzione dell'abilità nella prestazione sessuale					
16. Riduzione del numero delle erezioni mattutine					
17. Calo del desiderio sessuale/libido (mancanza di piacere sessuale, mancanza di desiderio per il rapporto sessuale)					
Avete rilevato qualche altro sintomo importante? Se sì, descrivetelo:	Si		No		

menopausa nella donna è stata largamente studiata per anni ed è a tutt'oggi argomento di discussione e di confronto, l'idea di una terapia androgenica sostitutiva nel maschio con PADAM è di interesse relativamente recente, trovando una collocazione definita soltanto negli ultimi 10 anni. La ragione di questo crescente entusiasmo sembra dovuta all'evidenza che se il declino età-correlato dei livelli di T determina una serie di eventi sfavorevoli, la terapia androgenica sostitutiva potrebbe svolgere un importante ruolo nella prevenzione, stabilizzazione ed eventuale reversibilità di alcune di queste modificazioni d'organo<sup>47,48</sup>. Lo scopo principale di una terapia androgenica sostitutiva è dunque quello di correggere le manifestazioni cliniche correlate al deficit di androgeni, quali l'incremento della massa grassa e la riduzione della massa magra, nel tentativo di migliorare la composizione corporea e ripristinare forza e resistenza muscolare, determinare un miglioramento della densità minerale ossea, del comportamento sessuale (sia della capacità erettile che del desiderio), con ripercussioni positive sulla

funzione cognitiva e sullo stato generale di benessere psichico del paziente, effetti che si accompagnano ad un miglioramento della qualità della vita<sup>49</sup>. Il razionale di una terapia sostitutiva con testosterone nasce dalla considerazione che se gli importanti effetti del testosterone endogeno dipendono dai suoi metaboliti DHT ed E<sub>2</sub>, appare evidente che la terapia con lo stesso T sia la più appropriata. Una preparazione ottimale di T dovrebbe rispecchiare alcune caratteristiche ideali:

1. consentire il ripristino dei livelli fisiologici di T (>400 ng/dL);
2. evitare picchi (>800 ng/dL) e cadute (<300 ng/dL) che superino il fisiologico andamento circadiano;
3. essere comoda e semplice da utilizzare per garantire la massima compliance del paziente.

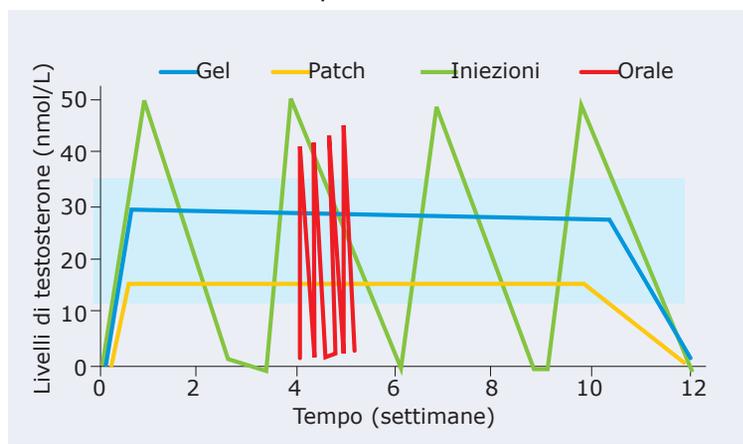
A questo scopo, e tenendo in considerazione la fisiopatologia della PADAM, appare chiaro come una terapia a base di gonadotropina corionica umana (hCG) sia poco praticabile e rischi di non produrre incrementi adeguati dei livelli testostero-

nemici nel maschio anziano<sup>50</sup>. Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate quindi esclusivamente da preparati di T per via orale, per iniezione intramuscolare (a lunga ed a breve durata di azione), microsferi ad impianto sottocutaneo a lento rilascio (per queste ultime i costi e la possibilità di infezione ne limitano l'uso), cerotti transdermici ad applicazione scrotale e non-scrotali e preparati in gel. I preparati iniettabili e le microsferi a lento rilascio non sono in grado di riprodurre il ritmo circadiano di produzione di T da parte delle gonadi. Questo risultato può invece essere più facilmente raggiunto con preparati transdermici e talora con preparati orali, aggiustandone il dosaggio (figura 4). Tuttavia, l'importanza di una riproduzione fedele della ritmicità circadiana durante terapia sostitutiva rimane sconosciuta<sup>51</sup>.

### Preparati orali

I preparati orali di androgeni presentano alcuni aspetti convenienti quali flessibilità del dosaggio, possibilità di immediata sospensione e di autosomministrazione del farmaco. Tuttavia, i preparati orali presentano un rapido metabolismo intestinale ed epatico ed è dunque necessario un attento controllo dei livelli sierici. Il testosterone-undecanoato (T non-alchilato prodotto dall'esterificazione in posizione 17 $\beta$  di un acido grasso a catena medio-lunga) è in grado di superare il primo passaggio epatico ed è quindi privo di epatotossicità e mantiene i livelli sierici di T entro un range fisiologico<sup>45</sup>. Tuttavia, la somministrazione orale di T-undecanoato mostra elevata variabilità della biodisponibilità e sembra poco idonea per il trattamento a lungo termine dell'ipogonadismo

**Figura 4.** Differenti profili farmacocinetici delle preparazioni di testosterone attualmente disponibili.



maschile<sup>51</sup>. Altro composto per somministrazione orale è il metsterolone, derivato dal DHT; tale composto non è aromatizzabile e non può essere trasformato in E<sub>2</sub> e come conseguenza il suo effetto androgenizzante è parziale ed è quindi ritenuto una opzione terapeutica non ottimale<sup>45</sup> anche se più indicata a lungo termine, soprattutto nei casi in cui concomiti ginecomastia, per esempio nella sindrome di Klinefelter. E' in via di sperimentazione un preparato idrofilo di testosterone a lento assorbimento attraverso la mucosa buccale (una somministrazione ogni 12 ore sulla mucosa gengivale) che sembrerebbe garantire un migliore profilo farmacocinetico rispetto ai cerotti e al gel idroalcolico.

### **Preparati intramuscolari**

Nonostante il rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale o dopo somministrazione parenterale, il testosterone viene rapidamente metabolizzato e degradato dal fegato, avendo un'emivita plasmatica di soli 10 minuti. Quindi per raggiungere una efficacia terapeutica è necessario modificare la struttura chimica, la modalità di somministrazione per prolungarne l'emivita, o rallentarne la quota di assorbimento; in alternativa può essere aumentata la potenza del preparato per ottenere gli effetti androgenici desiderati anche a concentrazioni più basse. L'esterificazione del residuo 17 $\beta$ -idrossilico del testosterone con diversi gruppi carbossilici riduce la polarità dello steroide, incrementandone la liposolubilità. Con il crescere della lunghezza della catena laterale carboniosa, la liposolubilità del composto esterificato viene aumentata ed il rilascio rallentato. Una volta assorbiti, i composti

esterificati sono idrolizzati in un composto biologicamente attivo identico al testosterone libero, che viene metabolizzato come l'ormone endogeno<sup>52</sup>. L'aumento del DHT circolante è proporzionale a quello del testosterone, non modificando oltre i valori fisiologici il rapporto DHT/testosterone.

La somministrazione parenterale degli esteri del testosterone è stata a lungo considerata come il trattamento di scelta negli ipogonadismi maschili, ma non riesce a mantenere in circolo una concentrazione costante di ormone<sup>53</sup>. Dopo 24-48 ore da una singola iniezione infatti si osservano in circolo alti picchi di testosterone circolante, seguiti da un declino esponenziale nei giorni immediatamente precedenti alla dose successiva. Per evitare queste ampie fluttuazioni e mantenere una testosteronemia stabilmente compresa nel range di normalità, si è cercato di aumentare la frequenza delle somministrazioni diminuendo le dosi, o di combinare esteri a diversa emivita nelle preparazioni iniettabili. Studi accurati di farmacocinetica hanno dimostrato che il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni massime sieriche è molto simile anche tra preparati a diversa durata di azione, evidenziando così i limiti delle combinazioni di esteri diversi<sup>54</sup>. Gli esteri del testosterone hanno il vantaggio di essere sicuri e poco costosi e possono essere somministrati ogni 2-3 settimane; essi presentano però alcuni svantaggi tra cui la induzione di elevate fluttuazioni sieriche, con livelli sovralfisiologici nelle prime 72 ore e livelli ridotti già a partire dal 10°-14° giorno. Tali alterazioni possono a loro volta indurre analoghe oscillazioni sul tono dell'umore, e possibile insorgen-

---

***I preparati ad assorbimento percutaneo hanno il vantaggio di assicurare un apporto con più ritmo fisiologico dell'ormone e minor impatto sulle eritropoiesi con soppressione delle gonadotropine.***

---

za di sensibilità mammaria e ginecomastia<sup>55</sup>. Inoltre, la somministrazione di questi esteri del testosterone può essere molto dolorosa e può provocare ecchimosi.

Il T-propionato risulta meno polare dello steroide libero, pertanto viene assorbito più lentamente ed è notevolmente più efficace. Esso permette un trattamento per via intramuscolare caratterizzato da rapida insorgenza d'azione e durata d'effetto relativamente breve, richiedendo somministrazione giornaliera che ne limita l'utilizzo. Per contro, il T-enantato contiene una catena laterale a peso molecolare superiore a quella del T-propionato e viene assorbito più lentamente; ciò permette di mantenere livelli ematici di T nel range fisiologico per un tempo più lungo, così da richiedere somministrazioni ogni 10-21 giorni. Inoltre, gli esteri del T possono essere somministrati in associazione tra loro. Sfruttando la diversa emivita di queste molecole è possibile garantire livelli sierici di T più stabili nel tempo<sup>54</sup>. Ne è un esempio l'associazione tra l'estere enantico e l'estere propionico; il primo è responsabile dell'effetto ritardante, mentre il secondo dà al preparato il vantaggio di un'azione più efficace fin dall'inizio.

Inoltre, c'è da aggiungere che presto sarà disponibile una formulazione di T-undecanoato per somministrazione intramuscola-

re che presenta un profilo farmacocinetico molto favorevole. Tale preparato mantiene infatti i livelli sierici di T entro il range fisiologico per un periodo di 19 settimane, richiedendo così una sola somministrazione ogni 3 mesi<sup>51</sup>.

### Preparati transdermici

#### Cerotto

I preparati transdermici del testosterone hanno il vantaggio di assicurare un fisiologico apporto dell'ormone nelle 24 ore del ciclo circadiano ed inoltre, a differenza della terapia iniettiva, hanno la capacità di minimizzare l'eccessiva eritropoiesi e soppressione di gonadotropine<sup>56</sup>. I cerotti scrotali presentano l'inconveniente di essere scomodi, di staccarsi e di generare reazioni irritative. Inoltre, poiché a livello scrotale ci sono alte con-

centrazioni di 5 $\alpha$ -reductasi, si producono alti livelli di DHT alterando il rapporto DHT/T con rischio di sviluppo di iperplasia prostatica; le conseguenze a lungo termine non sono note<sup>57</sup>. I cerotti non-scrotali non presentano questo svantaggio, ma anche questi sono scomodi da usare e danno frequentemente reazioni cutanee, risultando spesso scomodi al paziente soprattutto nei periodi di intensa esposizione solare<sup>58</sup>.

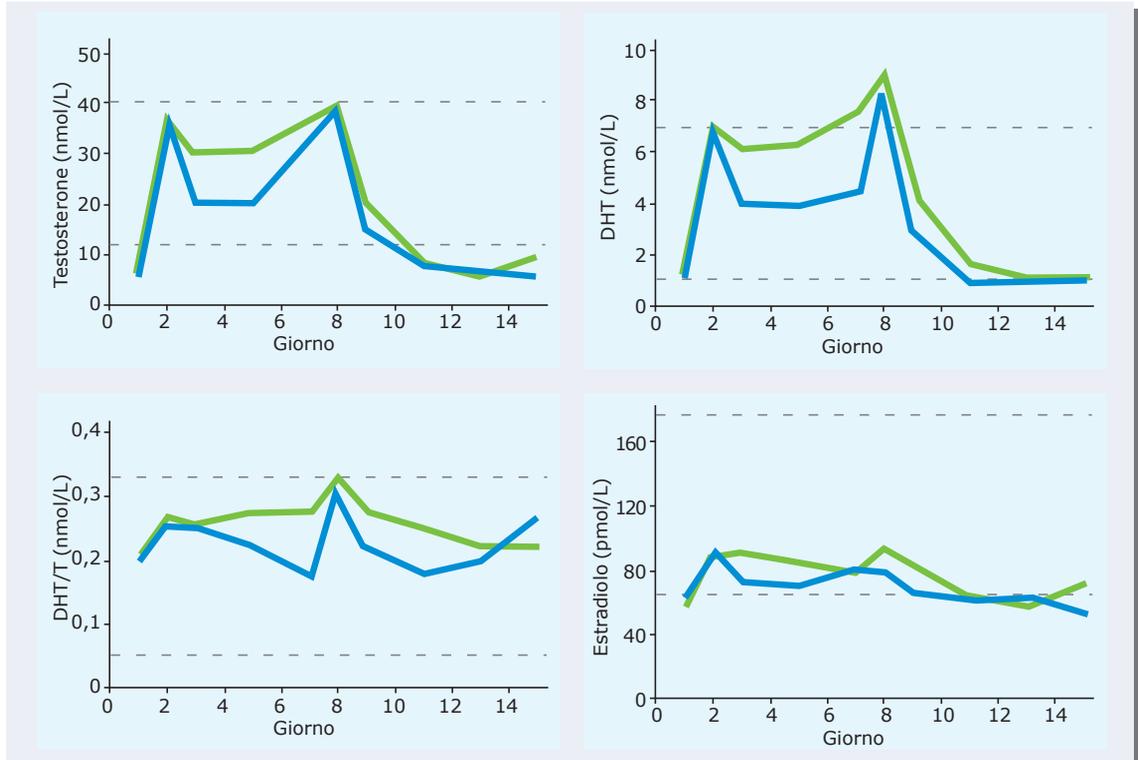
#### Formulazione in gel

Il testosterone in gel offre gli stessi vantaggi farmacocinetici del cerotto eludendo però gli inconvenienti estetici e pratici di quest'ultimo (figura 5). I soli limiti sono rappresentati dalla possibile contaminazione cutanea, la resistenza all'acqua e la mancanza di studi a lungo termine<sup>59</sup>. Il testosterone in gel at-

tualmente in commercio in Italia è una preparazione idro-alcolica all'1% (bustine da 25 e 50 mg di testosterone); in un grammo di gel sono contenuti 10 mg di testosterone e il dosaggio giornaliero previsto è di 5-10 g di gel (1-2 bustine) che va applicato su zone prive di peli; dei 50-100 mg di testosterone contenuti nel gel, ne vengono assorbiti attraverso la cute circa 5-10 mg.

E' consigliata l'applicazione del farmaco dopo la quotidiana igiene personale e si sconsiglia l'immediato contatto con indumenti o persone subito dopo l'applicazione dello stesso, anche se il passaggio da persona a persona sembra essere trascurabile<sup>60</sup>. Studi di farmacocinetica evidenziano che i livelli plasmatici di testosterone aumentano di circa 2-3 volte dopo due ore dalla applicazione del gel e di circa 3-

**Figura 5.** Farmacocinetica del gel idroalcolico di testosterone: non si riscontra nessuna differenza tra le varie zone di applicazione corporea (1 applicazione: in blu; 4 applicazioni: in verde) ed i livelli ormonali riscontrati.



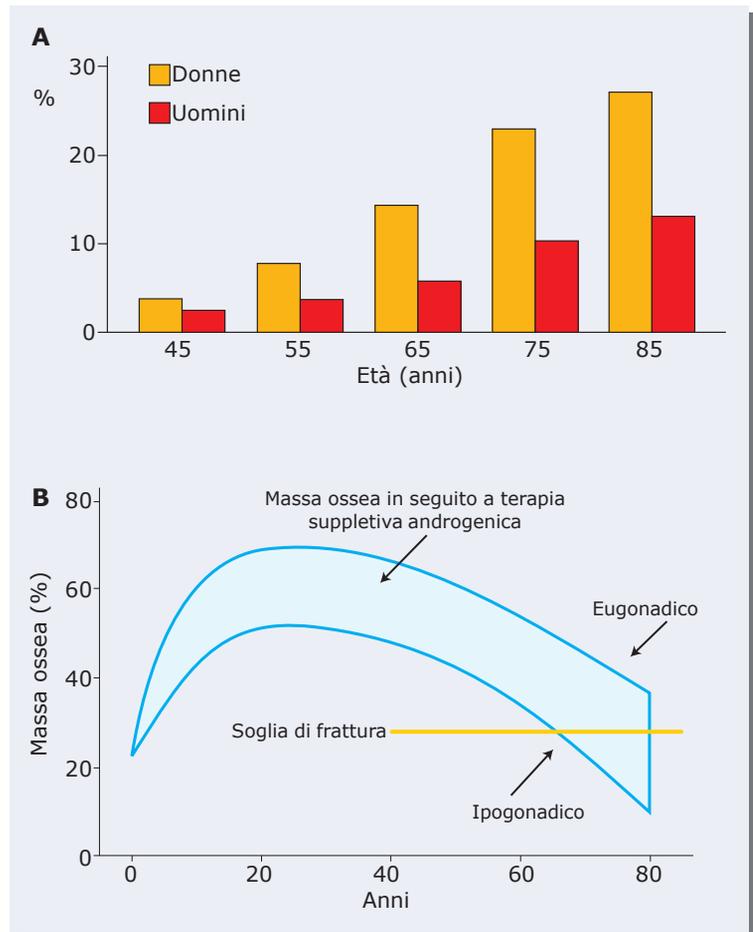
5 volte rispetto ai valori basali dopo 24 ore, per tornare ai valori di partenza dopo 4 giorni dall'ultima applicazione. È evidente, quindi, che già dopo il primo giorno di terapia il soggetto ipogonadico raggiunge livelli di testosterone sierico nel range della normalità<sup>61</sup>. I profili di efficacia e sicurezza del testosterone gel sono sovrapponibili a quelli delle altre formulazioni e il vantaggio che emerge da studi comparativi è che il testosterone gel è assolutamente privo di effetti collaterali legati alla modalità di somministrazione, vale a dire fenomeni cutanei di vario genere<sup>62,63</sup>. È in via di sperimentazione in Europa un altro preparato in gel idroalcolico al 2% che presenterà il vantaggio di una modalità di somministrazione attraverso un dosatore che permetterà un più agevole assestamento della dose nonché l'impiego di una minore quantità di prodotto.

## Benefici della terapia ormonale sostitutiva

### Osso

L'osteoporosi è una delle più comuni patologie metaboliche dell'osso, caratterizzata da una drammatica alterazione della densità e della qualità scheletrica cui consegue un aumento del rischio di sviluppare fratture spontanee e traumatiche. Anche se l'osteoporosi ha una netta prevalenza nel sesso femminile per il drammatico declino dei livelli di estrogeni circolanti negli anni che seguono la menopausa, questa patologia è sempre più presente nel sesso maschile<sup>64</sup> con un rischio di frattura simile nei due sessi anche se con diversa prevalenza (figura 6a). Inoltre l'età media sta aumentando con il conseguente au-

**Figura 6.** Rischio di frattura da osteoporosi con l'aumentare dell'età nell'uomo e nella donna (A). (Modificata da Kanis R et al<sup>100</sup>). In (B) ipogonadismo ed osteoporosi: la linea gialla indica il valore di soglia per il rischio di frattura.



mento della popolazione anziana e delle patologie legate all'invecchiamento. Come già dimostrato per la popolazione femminile, anche nel sesso maschile, l'ipogonadismo, con una diminuzione degli estrogeni e/o androgeni circolanti è associato ad un'accelerata perdita di massa ossea con conseguente sviluppo della patologia osteoporotica (figura 6b). Inoltre, anche i livelli degli androgeni surrenalici e gonadici si riducono con l'avanzare dell'età in entrambi i sessi<sup>65,66</sup>. Come già ricordato in precedenza, gli androgeni agiscono sia direttamente legandosi all'AR presente nelle cellule os-

see<sup>67</sup> sia indirettamente per effetto della aromatizzazione periferica ad estrogeni e successivamente interagendo con l'ER<sup>68</sup>. Studi clinici e preclinici mostrano prove convincenti a favore di un ruolo di entrambe queste vie nel mantenimento dello stato di salute scheletrica nelle diverse età<sup>69</sup>.

Inoltre, un numero crescente di evidenze sperimentali ottenute in modelli animali mostrano un ruolo differenziale degli estrogeni e degli androgeni nel mantenimento di un equilibrato rimodellamento osseo<sup>70</sup>. Inoltre, la terapia transdermica di testosterone per 6 mesi si è rivelata

in grado di ridurre i markers del riassorbimento osseo ed aumentare quelli di attività osteoblastica, con un conseguente piccolo ma significativo incremento della densità minerale ossea<sup>71,72</sup>. Gli studi a lungo termine attualmente in corso dovrebbero chiarire se tali incrementi, ottenuti dopo brevi periodi di trattamento, vengano mantenuti nel tempo.

### **Composizione corporea**

Vi sono numerosi studi condotti su soggetti anziani con deficit androgenico che hanno valutato i cambiamenti della composizione corporea a seguito di terapia sostitutiva con testosterone. I risultati ottenuti hanno mostrato un consistente cambiamento della composizione corporea a seguito di terapia con testosterone, con riduzione della massa grassa, incremento della massa magra o entrambe le condizioni. La riduzione della massa magra nei soggetti anziani, quando presente, appariva consistente e molto simile a quella ottenuta con terapia sostitutiva in giovani ipogonadici, mentre i cambiamenti della massa magra erano generalmente meno importanti. Tale fenomeno implica che la muscolatura dei soggetti anziani è meno responsiva agli effetti anabolici del testosterone che non quella di soggetti giovani. Inoltre, un piccolo numero di studi ha suggerito che la sensibilità dell'insulina può aumentare a seguito terapia sostitutiva negli anziani, ma se questo effetto sia correlato alla terapia ovvero ad una riduzione della massa grassa è poco chiaro. In termini di forza sembra che la terapia sostitutiva con testosterone determini un miglioramento, ma non tutti gli studi condotti sull'argomento hanno dato risultati statisticamente significativi<sup>73</sup>.

### **Funzione sessuale**

Non esistono prove cliniche che hanno valutato gli effetti della terapia sostitutiva con T sulla funzione sessuale di soggetti affetti da PADAM ed il ruolo degli androgeni sulla sessualità, sul meccanismo di erezione e sulla patogenesi della DE è poco chiaro. Tuttavia, alcuni studi hanno valutato gli effetti di un aumento dei livelli sierici di T in soggetti anziani con vari tipi di disfunzione erettile (DE). In generale, questi studi hanno evidenziato che uomini con un ridotto desiderio sessuale mostravano un miglioramento, mentre la DE migliorava solo occasionalmente<sup>74,75</sup>. Alcuni Autori sostengono che quando la DE viene trattata con terapia non-ormonale a base di inibitori della fosfodiesterasi tipo -5 (PDE5i), si assiste in ogni caso ad un incremento della attività sessuale e ad un corrispettivo aumento dei livelli di T endogeno, per cui ogni trattamento sintomatico della DE se somministrato per un congruo periodo di tempo è in grado di per sé di aumentare i livelli di T endogeno<sup>76</sup>. I risultati dei nostri studi non sembrano confermare questi dati sull'andamento dei livelli endogeni di T nel tempo, ma abbiamo riscontrato che soggetti ipogonadici lievi non responsivi ai PDE5-i, a seguito della somministrazione di T, presentavano una risposta clinica migliorata al farmaco orale, sostenendo il concetto che il T eserciti un effetto permissivo a livello dei corpi cavernosi<sup>77,78</sup> ed è quindi importante non solo per permettere la formazione di cGMP, attraverso una positiva modulazione del NO sintetasi<sup>79-81</sup>, ma anche per incrementare l'espressione della PDE5 a livello locale.

### **Apparato cardiovascolare**

Gli effetti degli androgeni sull'apparato cardiovascolare sono controversi. Gli androgeni, ed in modo particolare il testosterone, sono considerati nel maschio fattori di rischio per la malattia coronarica in quanto le concentrazioni sieriche di T sono risultate costantemente più basse in soggetti con malattia cardiovascolare<sup>82</sup>. Più recentemente è stato dimostrato che la somministrazione endovenosa di testosterone riduce prontamente l'ischemia del miocardio e favorisce la dilatazione delle arterie coronarie. Il ripristino dei livelli fisiologici di testosterone per 1-3 mesi riduce in misura significativa il tempo di ischemia (abbassamento di 1 mm del livello ST) nei soggetti di sesso maschile affetti da angina cronica stabile, mostrando un'azione a supporto della terapia antianginosa in essere. Più è ridotto il livello basale di testosterone, più elevato è il miglioramento riferito al tempo di ischemia. E' sempre più evidente che maschi affetti da coronaropatia presentano una elevata prevalenza di ipogonadismo con livelli di T inferiori alla norma (<12 nmol/L)<sup>83</sup>. E' possibile che parte degli effetti benefici a livello cardiovascolare siano in parte mediati dai suoi effetti sul metabolismo lipoproteico mentre quelli più propriamente vasodilatatori uti-

---

**Alla luce delle acquisizioni più recenti il presunto ruolo degli androgeni come fattore di rischio cardiovascolare deve essere rivisto perchè, a fronte del possibile incremento dell'eritropoiesi, effetti positivi si osservano sul profilo lipidico e sulla vasoreattività.**

---

lizzino la attivazione di un meccanismo sia endotelio-dipendente che endotelio-indipendente. Ulteriori studi dimostrano che il testosterone può anche modulare il rimodellamento sia dell'endotelio che della muscolatura liscia vasale, stimolando la replicazione endoteliale e la proliferazione delle cellule muscolari lisce<sup>84,85</sup>. Vi sono anche studi che descrivono le proprietà vasocostrittive degli androgeni e studi che dimostrano come la terapia con testosterone non mostra effetti benefici sulla malattia aterosclerotica periferica, mentre mancano dati per quanto riguarda le malattie cerebrovascolari<sup>86</sup>. In accordo ai più recenti dati, devono essere modificate le opinioni stereotipate in merito al ruolo degli androgeni in cardiologia. E' necessario intraprendere studi a lungo termine per determinare se la terapia supplementiva con testosterone sia in grado di ridurre l'esito del rischio cardiovascolare.

### **Funzione cognitiva**

Negli animali, gli effetti degli androgeni sulle strutture cerebrali e sulla funzione cerebrale sono ben definite e complete, con implicazioni comportamentali estese al di là della riproduzione. Gli androgeni giocano un ruolo importante nell'organizzazione o programmazione dei circuiti cerebrali, che vengono successivamente attivati dagli steroidi gonadici. Nell'uomo, il ruolo degli androgeni è stato descritto e riscontri preliminari indicano che il gel di testosterone può produrre effetti antidepressivi nell'ampia e probabilmente sottostimata popolazione di maschi depressi con bassi livelli di testosterone. A questo proposito la terapia sostitutiva come trattamento primario o

adiuvante della depressione si può rivelare utile nei maschi anziani con ipogonadismo non responsivi agli antidepressivi convenzionali. Per confermare queste impressioni iniziali sono necessari ulteriori studi<sup>19</sup>.

### **Rischi della terapia ormonale sostitutiva**

#### **Policitemia**

Elevati livelli ematici di testosterone agiscono come stimolo per l'eritropoiesi e diverse evidenze cliniche sembrano confermare questo dato. Difatti, durante la pubertà i livelli di emoglobina (Hb) aumentano dal 15 al 20% parallelamente all'incremento della testosteronemia e uomini adulti hanno livelli di Hb più alti rispetto le donne. Inoltre, soggetti affetti da ipogonadismo hanno livelli di Hb più bassi rispetto ai controlli della stessa età e terapia sostitutiva con T può riportare questi valori in un range di normalità. Una condizione di anemia di grado moderato, spesso presente nei soggetti anziani, può essere dovuta ad un declino dei livelli di T<sup>87</sup>. Sebbene un aumento dei livelli di ematocrito (Ht) sia generalmente benefico nei pazienti anemici, un aumento oltre i valori fisiologici può portare a gravi conseguenze, specialmente nel paziente anziano, con un incremento del rischio coronarico e cerebrovascolare<sup>88</sup>. La somministrazione di testosterone per via iniettiva sembra essere associata ad un più alto rischio di eritrocitosi rispetto alle preparazioni transdermiche<sup>89</sup>. Sebbene sia molto improbabile che possano verificarsi eventi avversi in condizioni di eritrocitosi modesta e di breve durata, i livelli di Ht e di Hb devono essere sempre monitorati in pazienti sottoposti

sti a terapia sostitutiva con T.

### **Iperplasia prostatica benigna e cancro prostatico**

Gli androgeni sono coinvolti sia nello sviluppo dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) sia del carcinoma prostatico (CP), sebbene le cause scatenanti queste condizioni non siano ancora chiare. Gli androgeni sono necessari per favorire la crescita, il mantenimento e la funzionalità delle cellule prostatiche. Maschi sottoposti a castrazione prima della pubertà e maschi affetti da sindromi di insensibilità agli androgeni non sviluppano IPB o CP<sup>90</sup>. Studi epidemiologici mostrano una correlazione contraddittoria tra testosteronemia e lo sviluppo di CP. Inoltre, in caso di prostatectomia radicale, maschi con ridotti livelli serici di T presentano una patologia più aggressiva. L'aggravarsi della IPB in seguito a terapia supplementiva con testosterone non è un'evenienza comune. In molti casi, soggetti di sesso maschile in età avanzata trattati con testosterone mostrano solo piccole variazioni del volume prostatico all'ispezione rettale e della sintomatologia a carico delle basse vie urinarie e del flusso urinario<sup>91,92</sup>. Inoltre, i valori di PSA aumentano in misura ridotta, persino nei soggetti più anziani controllati sino a 42 mesi. In un vasto gruppo di soggetti di sesso maschile trattati con testosterone si sono manifestati pochissimi casi di cancro prostatico<sup>93-95</sup>. Tuttavia, molti ricercatori sono pervenuti alla conclusione che la terapia supplementiva con testosterone è controindicata in presenza di CP. Nei soggetti più anziani si è osservato che la somministrazione di testosterone a pazienti affetti da cancro prostatico in fase attiva

può risultare dannosa. Tuttavia, con il diffondersi dello screening volto a determinare i valori di PSA ed il diffondersi dei trattamenti aggressivi, attualmente i soggetti con CP in fase precoce vengono di solito ben controllati, come mostrato da livelli di PSA non rilevabili. Recenti studi mostrano che maschi ipogonadici con CP sotto controllo possono essere trattati in misura adeguata senza che venga stimolato lo sviluppo del CP. Infine, la terapia suppletiva nel maschio affetto da ipogonadismo ad alto rischio di cancro prostatico non ha evidenziato un aumento del rischio o un innalzamento dei valori di PSA<sup>96</sup>.

### Epatotossicità

E' stato osservato che trattamenti prolungati con questi composti possono causare ittero colestatico, dose-dipendente e reversibile. Per questo motivo il 17 $\alpha$ -metil-testosterone ed il fluoximesterone sono stati ritirati dal commercio in molti Paesi mentre è preferito il mesterolone, un derivato del diidrotestosterone, attivo per via orale e privo degli effetti epatotossici dei preparati alchilati<sup>97</sup>.

### Apnee notturne

Anche se sembra che il testosterone non comporti l'insorgenza dell'apnea notturna, que-

sto fenomeno è molto diffuso, soprattutto negli anziani e nei soggetti obesi e deve essere considerato una possibile controindicazione alla terapia con androgeni; allo stesso modo la supplementazione androgenica è controindicata nelle patologie polmonari di carattere ostruttivo soprattutto se interessano soggetti abbondantemente sovrappeso e forti fumatori. La tendenza alla ritenzione idrica non rappresenta di per sé una controindicazione all'uso suppletivo di androgeni, ma lo diventa se è associata a scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa ed insufficienza renale<sup>98,99</sup>. **TiM**

## Bibliografia

1. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, *et al.*, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:2102.
2. Cuzin B, Giuliano F, Jamin C, *et al.* Investigation, treatment and surveillance of late-onset hypogonadism in males: the official guidelines of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) with comments. *Prog Urol* 2004; 14:1-14.
3. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, *et al.* Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46:410-413.
4. Rockville MD. Updates. Food and drug administration 1996. [http://www.fda.gov/fdac/departments/196\\_upd.html](http://www.fda.gov/fdac/departments/196_upd.html).
5. Diczfalusy E. An aging humankind revised. *Aging Male* 1998; 1:8-19.
6. Morales A, Heaton JPW, Carson III CC. Andropause - a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163:705-712.
7. Morales A. Androgen replacement therapy in the hypogonadal ageing man. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:911-918.
8. Perry HM. The endocrinology of aging. *Clin Chem* 1999; 45:1369-1376.
9. Ludwig G. PADAM from the urologic viewpoint. *Urologe A* 2000; 39:407-410.
10. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including "andropause". *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:969-987.
11. Kim YC. Testosterone supplementation in the aging male. *Int J Impot Res* 1999; 11:343-352.
12. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, *et al.* Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2670-2677.
13. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001; 28:279-288.
14. Schill WB. Fertility and sexual life of men after their forties and in older age. *Asian J Androl* 2001; 3:1-7.
15. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, *et al.* 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.
16. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, *et al.* Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1966-1972.
17. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002; 25:195-201.
18. Heaton JP, Morales A. Andropause - a multisystem disease. *Can J Urol* 2001; 8:1213-1222.
19. Kenny AM, Bellantonio S, Gruman CA, *et al.* Effect of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002; 57:M321-M325.
20. Dunn JF, Misula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:58-61.
21. Howell S, Shalet S. Testosterone deficiency and replacement.

- Horm Res 2001; 56(Suppl. 1):86-92.
22. **Wheeler MJ.** The determination of bio-available testosterone. *Ann Clin Biochem* 1995; 32:345-357.
  23. **Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al.** Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
  24. **Korach KS, Couse JF, Curtis SW.** Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51:159-186.
  25. **Carani C.** Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337:91-95.
  26. **Eddy EM.** Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. *Endocrinology* 1996; 137:4796-4805.
  27. **Sudhir K.** Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene. *Lancet* 1997; 349:1146-1147.
  28. **Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierczak H, et al.** Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4949-4953.
  29. **Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, et al.** Evidence in the CAG repeat in the androgen receptor is associated with age related decline in serum androgens levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 57:557-562.
  30. **Vermeulen A, Kaufman JM.** Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43:25-28.
  31. **Russell-Aulet M, Jaffe CA, Demott-Friberg R, et al.** *In vivo* semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3490.
  32. **Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al.** Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 55:756-763.
  33. **Takahashi J, Higashi Y, La-Nasa JA, et al.** Studies of the human testis. XVIII. Simultaneous measurement of nine intratesticular steroids: Evidence for reduced mitochondrial function in testis of elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1178-1187.
  34. **Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L.** Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:730-735.
  35. **Tenover JS.** Male hormonal changes with aging. In: *Endocrinology and Metabolism in the Elderly.* Eds Morley JE, Korenman SG. Blackwell Scientific, Boston 1992:243-261.
  36. **Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, et al.** Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1664-1669.
  37. **Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN.** Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1278-1281.
  38. **Juul A, Skakkebaek NE.** Androgens and the ageing male. *Human Reproduction Update* 2002; 8:423-433.
  39. **Feldman HA, Longcope C, Derby CA, 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; 87:589-598.
  40. **Gray A, Feldman JB, McKinlay C, et al.** Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1016-1025.
  41. **Lund BC, Bever-Stille KA, Perry PJ.** Testosterone and andropause: the feasibility of testosterone replacement therapy in elderly men. *Pharmacotherapy* 1999; 19:951-956.
  42. **Barrett-Connor E, Khaw K.** Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol* 1987; 126:187-192.
  43. **Persky H, O'Brien CP, Fine E, et al.** The Effect of testosterone replacement therapy in old hypogonadal men: a preliminary study. *J AM Geriatr Soc* 1993; 41:149-152.
  44. **Barrett-Connor E.** Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117:807-811.
  45. **Lunenfeld B.** Androgen therapy in the aging male. *World J Urol* 2003; 21:292-305.
  46. **Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K, et al.** The aging males' symptom rating scale: cultural and linguistic validation into English. *Aging Male* 2001; 4:14-22.
  47. **Nolten WE.** Androgen deficiency in the aging male: when to evaluate and when to treat. *Curr Urol Rep* 2000; 1:313-319.
  48. **Tenover JL.** Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 1999; 22:300-306.
  49. **Gruenewald DA, Matsumoto AM.** Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:101-115.
  50. **Matsumoto AM.** Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:857-875.
  51. **Jockenhövel F.** Testosterone therapy - what, when and to whom? *Aging Male* 2004; 7:319-324.
  52. **Hochberg RB, Pahuja SL, Zielinski JE, et al.** Steroidal fatty acid esters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40:577-585.
  53. **Gooren LJ.** Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1987; 16:463-473.
  54. **Bhasin S.** Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1221-1224.
  55. **Sokol RZ, Palacios A, Campbell LA.** Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men. *Fertil Steril* 1982; 37:425-430.
  56. **Dobbs AS, Meikle AW, Arver S, et al.** Pharmacokinetics, efficacy and safety of permeation-

- enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469-3478.
57. **Bradwin SW, Swerdlo RS, Santen RJ.** Androgens: risks and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:4-7.
  58. **Arver S, Meikle AW, Dobbs AS, et al.** Permeation enhanced testosterone transdermal systems in the treatment of male hypogonadism: long term effects. *J Endocrinol* 1996; 148:254-259.
  59. **Wang C, Swerdlo RS, Iranmanesh A, et al.** Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839.
  60. **Wang C, Barman N, Longstreth JA, et al.** Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site *versus* four sites: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:964-969.
  61. **Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al.** Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4500-4510.
  62. **Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, et al.** A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4078-4088.
  63. **Kunelius P, Lukkarinen O, Hannuksela ML, et al.** The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male: a prospective, randomized, double blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1467-1472.
  64. **Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, et al.** Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther* 2004; 26:15-28.
  65. **Dharia S, Parker CR Jr.** Adrenal androgens and aging. *Semin Reprod Med* 2004; 22:361-368.
  66. **Allan CA, McLachlan RI.** Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol* 2004; 60:653-670.
  67. **Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, et al.** Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004; 25:389-425.
  68. **Gennari L, Merlotti D, Martini G, et al.** Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5327-5333.
  69. **Moverare S, Venken K, Eriksson AL.** Differential effects on bone of estrogen receptor alpha and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:13573-13578.
  70. **Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM.** Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3075-3081.
  71. **Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al.** Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2001; 54:739-750.
  72. **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; 89:2085-2098.
  73. **Tenover JS.** Effects of testosterone supplementation in aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1092-1098.
  74. **Guay AT, Bansal S, Heatley GJ.** Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3546-3552.
  75. **Carani CM, Zini D, Baldini A.** Effects of androgen treatment in impotent men with normal and low levels of free testosterone. *Archives of Sexual Behavior* 1990; 19:223-234.
  76. **Jannini EA, Screponi E, Carosa E, et al.** Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl* 1999; 22:385-392.
  77. **Aversa A, Isidori AM, Spera G, et al.** Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003; 58:632-638.
  78. **Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, et al.** Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172:658-663.
  79. **Penson DF, Ng C, Cai L, et al.** Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996; 55:567-574.
  80. **Mills TM, Lewis RW.** The role of androgens in the erectile response. A prospective. *Mol Urol* 1999; 3:75-86.
  81. **Mills TM, Dai Y, Stopper VS, et al.** Androgenic maintenance of the erectile response in the rat. *Steroids* 1999; 64:605-609.
  82. **Liu PY, Death AK, Handelsman DJ.** Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24:313-314.
  83. **Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, et al.** Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:1666-1670.
  84. **Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al.** Testosterone induces dilatation in canine coronary conductance and resistance arteries *in vivo*. *Circulation* 1996; 94:2614-2619.
  85. **Littleton-Kearney M, Hurn PD.** Testosterone as a modulator of vascular behavior. *Biol Res Nurs* 2004; 5:276-285.
  86. **Gooren L.** Androgen deficiency in the aging male: benefits and risk

- of androgen supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85:349-355.
87. **Basaria S, Dobs AS.** Risks *versus* benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 1999; 15:131-142.
  88. **The Endocrine Society.** Clinical bulletins in andropause: benefits and risks of treating hypogonadism in the aging male. *Endocr Rep* 2002; 2:1-6.
  89. **Viallard JF, Marit G, Mercie P, et al.** Polycythaemia as a complication of transdermal testosterone therapy. *Br J Haematol* 2000; 110:237-238.
  90. **Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al.** Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1118-1126.
  91. **Catalona WJ, Smith DS, Wolfert LR, et al.** Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274:1214-1220.
  92. **Morgentaler A, Bruning CO, DeWolf WC, et al.** Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; 276:1904-1906.
  93. **Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al.** Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1661-1667.
  94. **Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE, et al.** Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal men: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3793-3796.
  95. **Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, et al.** Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121:35-43.
  96. **Algarté-Génin M, Cussenot O, Costa P.** Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46:285-286.
  97. **Bagatell CJ, Bremner WJ.** Androgens in men - uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334:707-714.
  98. **Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, et al.** Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986; 61:618-623.
  99. **Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al.** Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:713-721.
  100. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.** Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12:989-995.