

Terapia sostitutiva con testosterone nell'ipogonadismo maschile. Le nuove formulazioni.

Introduzione

L'ipogonadismo maschile interessa fino al 30% dei maschi di qualunque età, anche se con maggior prevalenza nell'anziano (1,2). Ha un impatto negativo sulla salute e sulla qualità della vita dell'uomo, anche perché spesso misconosciuto e non trattato. Si calcola che solo il 5% dei pazienti affetti da ipogonadismo riceva una terapia sostitutiva appropriata (3).

L'ipogonadismo va sospettato in presenza sia dei classici segni del deficit di testosterone (T), che si differenziano secondo l'età di comparsa, sia di quelli metabolici, quali l'incremento della massa adiposa (in particolare addominale), che si associa ad aumentato rischio di malattie metaboliche e di diabete tipo 2.

La diagnosi deve essere confermata dal riscontro di livelli plasmatici di T inferiori a quelli misurati in maschi giovani sani (che sono > 350 ng/dl) (4).

Per la terapia sostitutiva il testosterone è in commercio da oltre 70 anni. Tuttavia, le formulazioni iniziali, orali o iniettabili, non sono ideali, avendo una farmacocinetica molto breve (< 24 ore), che richiede la somministrazioni di più dosi giornaliere (testosterone undecanoato orale), o molto lunga (> 7 giorni) per accumulo nel tessuto adiposo (esteri del testosterone), che determina variazioni significative e rapide (nel giro di 2-3 settimane) della testosteronemia, oscillanti da valori sovralfisiologici (> 2000 ng/dl) a valori inadeguati (< 200 ng/dl). Poiché gran parte della terapia sostitutiva con T è praticata per condizioni croniche ed irreversibili, la compliance del paziente è un fattore essenziale per il proseguimento della terapia.

I preparati più recenti soddisfano i criteri di adeguatezza ed efficacia della terapia sostitutiva: sostituzione del testosterone con dosi che sono in grado di mantenere i livelli sierici nell'ambito di quelli fisiologici e che mimano il ritmo circadiano dello steroide (5).

Classificazione, clinica e diagnosi

Si definisce ipogonadismo nel maschio una secrezione testicolare di T insufficiente, o inefficace, per sviluppare una massa ossea, muscolare e adiposa sufficienti a determinare una crescita corporea regolare ed armonica, a sviluppare i genitali in senso maschile, a mantenere una normale fertilità e sessualità, nonché a modulare in maniera fisiologica il metabolismo glucidico, proteico e lipidico.

La ipotestosteronemia può essere causata anche da deficit o alterazioni degli ormoni (gonadotropine, PRL, GH, inibina B) che regolano la secrezione testicolare del T. A seconda della sede del danno, quindi, l'ipogonadismo viene distinto in centrale, cioè ipotalamo-ipofisario (ipogonadismo ipogonadotropo), o periferico (ipogonadismo ipergonadotropo, testicolare o da resistenza al testosterone). Alla nosografia dell'ipogonadismo maschile si sono aggiunti recentemente il "late-onset hypogonadism", cioè l'ipogonadismo correlato all'età, e le forme associate a malattie metaboliche, in particolare all'obesità e al diabete.

Oltre il 30% dei diabetici tipo 2 e il 10% dei diabetici tipo 1 avrebbero livelli plasmatici di T inferiori alla norma. Questi due ultimi quadri contribuiscono a giustificare l'incremento dell'ipogonadismo previsto per il prossimo ventennio nella popolazione maschile occidentale (2).

Riguardo alle manifestazioni cliniche, la diagnosi di ipogonadismo maschile ad insorgenza prepuberale non offre difficoltà: l'aspetto eunucoide, sempre più evidente dopo i 14 anni di età anagrafica, il mancato incremento del volume testicolare e la mancata progressione dello sviluppo dei caratteri sessuali fanno porre la diagnosi clinica, confermata dai bassi livelli circolanti di T. La sede primaria del danno viene identificata con la determinazione delle gonadotropine (ipogonadismo ipo o ipergonadotropo).

Più complessa è la diagnosi di ipogonadismo dell'adulto e di quello associato all'invecchiamento o alle malattie metaboliche. Vanno ricercati con attenzione i sintomi e segni clinici del deficit di T: disfunzione erettile, ipotrofia muscolare, osteoporosi, riduzione della forza muscolare con o senza ipotrofia, vampate, insonnia, depressione e alterazioni metaboliche (obesità androide di grado elevato, iperglicemia, iperlipemia mista, diabete conclamato) (6,7,8). Poiché molti di questi disturbi sono comuni al normale invecchiamento, per la migliore precisazione del sospetto diagnostico si è proposto l'uso di questionari (AMS, ADAM), risultati però poco accurati e poco sensibili.

Sebbene nell'uomo i livelli di T varino giornalmente e stagionalmente (con picco, rispettivamente, al mattino e all'inizio dell'estate) e siano influenzati in maniera significativa da differenti fattori (malattie acute, farmaci, droghe), per la diagnosi di ipogonadismo, sia nelle forme prepuberali che in quelle dell'adulto e dell'anziano, è indispensabile la determinazione dei livelli di T nelle prime ore del mattino. Utilizzando i comuni metodi immunometrici, si identificano valori di testosteronemia (< 230 ng/dl) che definiscono un paziente come sicuramente ipogonadico, che necessita quindi di terapia sostitutiva. Tuttavia, in molti casi la testosteronemia risulta essere in una zona grigia (230-350 ng/dl) che richiede un'ulteriore valutazione con il calcolo della quota libera del testosterone (free testosterone) o della quota biologicamente attiva (data dalla somma della quota di T legato all'albumina più quella libera). Poiché il gold standard per tale valutazione (il metodo dialitico) è indaginoso, "time consuming" e non alla portata dei laboratori di routine, la quantificazione delle due frazioni della testosteronemia viene ottenuta mediante l'equazione di Vermeulen, sulla base dei livelli di Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) e del T totale (9). Tale calcolo è eseguibile gratuitamente online, collegandosi al sito dell'International Society for the Study of the Aging Male (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Livelli di free testosterone < 65 pg/ml suggeriscono il trattamento sostitutivo (10).

In presenza di livelli di testosterone totale veramente ridotti (< 150 ng/dl) è necessario misurare anche gonadotropine e PRL per accertarne la genesi (4,11).

Terapia sostitutiva con Testosterone: considerazioni generali

Obiettivi della terapia sostitutiva con testosterone

La terapia con T mira a sostituire il fisiologico ruolo dello steroide endogeno, mantenendone stabili i livelli circolanti. Poiché (con rare eccezioni dovute a patologie acute) l'ipotestosteronemia che caratterizza l'ipogonadismo è una condizione cronica ed irreversibile che richiede una terapia sostitutiva "ad vitam", il paziente deve mostrare una buona compliance per le formulazioni farmacologiche che dovrà assumere per molto tempo.

Caratteristiche richieste per una terapia sostitutiva con testosterone

Per essere considerati ideali, i preparati di T devono ottenere:

- a) livelli circolanti di T strettamente vicini a quelli fisiologici;
- b) liberazione giornaliera di T simile alla produzione giornaliera dello steroide endogeno (3-10 mg/die);
- c) livelli di T in grado di produrre normali livelli plasmatici di DHT (30-80 ng/dl, mediante la 5 α -reduttasi) e 17 β -estradiolo (20-50 pg/ml, mediante l'aromatasi) a livello dei tessuti sensibili (genitali, cute, prostata, ossa, cervello, ecc.);
- d) rispetto del ritmo circadiano del T;
- e) effetti negativi nulli o minimi su prostata, fegato, lipidi e sistema cardiovascolare;
- f) uso soddisfacente per i pazienti, che possano gestire autonomamente la terapia senza ricorrere alle cure del clinico (5).

A quali livelli plasmatici di testosterone puntare?

C'è accordo sulle caratteristiche generali della terapia sostitutiva, ma non sul valore di T che rappresenta l'obiettivo terapeutico. La Endocrine Society sostiene che la terapia è appropriata quando il T raggiunge i livelli medio-normali dei maschi giovani e sani, proponendo aggiustamenti terapeutici quando la testosteronemia è < 350 ng/dl o > 700 ng/dl (11). Poiché importanti studi sottolineano come l'effetto del T varia a seconda dei tassi plasmatici raggiunti (400 ng/dl sono necessari per la ripresa delle erezioni mattutine, 500 ng/dl per aumentare la frequenza dei rapporti sessuali e 600 ng/dl per aumentare il desiderio sessuale), dal punto di vista pratico come obiettivo terapeutico si punta ad ottenere livelli di T pari a 600 ng/dl (12).

Recentemente è stato documentato che l'efficacia della terapia sostitutiva può dipendere dalle caratteristiche del recettore degli androgeni (AR). L'effetto del T su massa ossea e muscolare, fertilità e metabolismo glico-lipidico (adiposità ed obesità) è modulato in vivo in senso inversamente proporzionale dal polimorfismo delle triplette CAG (cioè all'aumentare del numero delle triplette presenti sull'esone 1 dell'AR diminuisce l'effetto di T). Pertanto, una terapia sostitutiva con T dovrebbe tener conto delle caratteristiche biologiche dell'AR (farmacogenetica) (13).

Via di somministrazione

È un fattore importante, non solo per la farmacocinetica dello steroide, ma soprattutto per il suo metabolismo (e, quindi, per i suoi effetti): mentre gli effetti sui genitali sono mediati prevalentemente dal DHT, quelli metabolici e sul sistema nervoso centrale dipendono dal 17β -estradiolo. A causa della via di somministrazione, i cerotti scrotali e il testosterone undecanoato orale inducono elevati livelli di DHT, condizione non indicata negli ipogonadici anziani con elevati livelli di PSA (> 1.5 ng/ml).

Rimborsabilità SSN

Sfortunatamente, tra i nuovi preparati, che sembrano soddisfare i criteri sovracitati, solo il testosterone gengivale è rimborsabile dal SSN (fascia "A"), mentre T in gel e T undecanoato iniettivo long-acting rientrano nella fascia non rimborsabile (fascia "C"). A tal proposito le società scientifiche (Società Italiana di Andrologia Medica e della Sessualità, SIAMS, con il recente sostegno dell'Associazione Medici Endocrinologi, AME, e della Società Italiana di Endocrinologia, SIE) si stanno impegnando affinché i governi regionali legiferino a favore della rimborsabilità dei prodotti (14).

Evidenze sulla terapia sostitutiva con Testosterone nell'ipogonadismo

Se si cercano in Medline studi per la terapia con T ci si imbatte in un gran numero di pubblicazioni. Tuttavia, quando vengono considerati i lavori che soddisfano i criteri di studi a lungo termine, randomizzati e controllati, il numero si riduce in maniera significativa, soprattutto se vengono presi in considerazione l'ipogonadismo dell'anziano ed endpoints forti come il controllo metabolico, le fratture ossee nei soggetti con osteoporosi, le funzioni cognitive, la mortalità, ecc. (15). Selezionando i lavori in accordo con le raccomandazioni tassonomiche (SORT) utilizzate per la medicina pratica dei medici di famiglia (22), che considerano la similarità dei gruppi di pazienti, le caratteristiche del gruppo di controllo, la completezza del follow-up, l'utilizzo dell'"intention to treat" nell'analisi statistica, l'adeguatezza della potenza statistica e il controllo in cieco, il numero degli studi scende da oltre 400 a 50 (16). Tenendo conto di questa classificazione, le evidenze si dividono in 3 tipi: A (forti e consistenti), B (moderatamente forti e consistenti) e C (deboli ed inconsistenti). Tuttavia, alcuni studi che hanno generato evidenze di tipo B e C sono legati all'uso di differenti preparati, di differenti dosi, di differenti vie di somministrazione e, infine, alle differenti popolazioni studiate (giovani, anziani, ipogonadici). Ciò indica che: 1) gli studi sono stati condotti con preparati non completamente idonei per una terapia sostitutiva cronica con T; 2) non necessariamente il fallimento delle evidenze è da addebitare al fallimento della terapia sostitutiva con T (17).

Composizione corporea e forza muscolare: evidenze di tipo A e C

Molti studi, soprattutto negli anziani (> 60 anni) utilizzando la terapia iniettiva con esteri di T in oltre 400 soggetti, hanno evidenziato una sicura variazione della composizione corporea, con riduzione della massa grassa a favore di quella magra (evidenza di tipo A). Meno forti sono le evidenze riguardanti la forza muscolare (tipo B) e sicuramente inesistenti i dati sulla fragilità nell'anziano (15,18).

Densità ossea: evidenze di tipo B

Gli studi sono eterogenei nella durata (da 3 mesi fino a 3 anni) e nelle caratteristiche dei pazienti. Oltre 100 soggetti, la gran parte anziani, alcuni ipogonadici ed altri con malattie reumatologiche, sono stati trattati con preparati con caratteristiche diverse (esteri iniettivi, testosterone undecanoato per via orale e gel cutaneo). Tutti gli studi considerano positivi gli effetti sulla densità minerale ossea con un discreto livello di evidenza (tipo B), ma nessuno prende in considerazione il rischio di fratture e la mortalità (15,17,18)

Effetti metabolici e cardiovascolari: evidenze di tipo A e C

Anche in questo caso gli studi sono molto eterogenei, per durata (da 2 mesi a 3 anni), età e caratteristiche dei pazienti (con o senza ipogonadismo conclamato) e preparati (gel, orali e intramuscolari). Gli effetti cardiovascolari e su lipidi e compenso glucidico sono inconsistenti (tipo C) (15,17, 19).

Desiderio ed attività sessuale: evidenze di tipo A

Le evidenze in questi studi sono veramente consistenti. Oltre 400 soggetti con disfunzione erettile (DE) hanno mostrato significativo incremento del desiderio sessuale e miglioramento della DE. Inoltre la terapia con T si è dimostrata efficace nei pazienti non responsivi alla sola terapia con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, indicando che nei pazienti con DE spesso si cela un deficit subclinico di T (20, 21).

Funzioni cognitive e umore: evidenze di tipo C

I dati relativi a questi parametri sono inconsistenti: pochi studi non ben condotti in soggetti soprattutto anziani hanno portato a dati poco significativi (15,17).

Monitoraggio ed effetti indesiderati

Cosa valutare prima di intraprendere la terapia sostitutiva:

- sintomi e segni di ostruzione urinaria;
- storia di sleep apnea;
- pressione arteriosa;
- presenza di edemi;
- consistenza e volume prostatico all'esplorazione rettale;
- funzionalità epatica;
- emocromo completo;
- profilo lipidico.

Quando misurare la concentrazione plasmatica di T:

- entro 2-3 settimane dalla somministrazione con le formulazioni transdermiche e buccali;
- dopo 8 settimane per i prodotti iniettabili con esteri di T;
- dopo le prime due somministrazioni, distanziate fra loro di 8-10 settimane, per il testosterone undecanoato (TU) iniettabile.

Quali effetti indesiderati e come monitorarli

- Valutazione del volume prostatico e dei livelli circolanti di PSA: poiché il PSA presenta livelli ridotti nei soggetti con ipogonadismo, un incremento del 15% durante il primo anno di terapia è dovuto alla sua normalizzazione. Un ulteriore incremento progressivo richiede la rivalutazione obiettiva del volume prostatico e una sua ecografia.
- Ritenzione di liquidi: più frequente nei soggetti fragili anziani.
- Variazione dell'assetto lipidico.
- Tossicità epatica: attualmente rara soprattutto con i preparati transdermici ed iniettivi.
- Policitemia: è maggiore con i preparati iniettabili di esteri di T, probabilmente a causa dei livelli di T sovralfisiologici raggiunti durante i primi 10 giorni; è rara (fatta eccezione per i pazienti con bronchite cronica) con i preparati transdermici e iniettabili a lunga emivita come per il T undecanoato. Se riscontrata, è necessario sospendere la terapia per l'elevato rischio tromboembolico.
- Sleep apnea: richiede la sospensione della terapia.
- Ginecomastia e acne.

All'inizio il monitoraggio deve essere effettuato ogni 3 mesi e successivamente, se non si verificano effetti collaterali, ogni 6 mesi.

Nuove formulazioni per la terapia sostitutiva con T

La tabella 1 riassume i preparati attualmente in commercio e le modalità della loro somministrazione. Differenze sostanziali sono la modalità di somministrazione e la cinetica. Possiamo suddividere i farmaci in formulazioni che vengono somministrate una o più volte al dì e prodotti ad azione prolungata. I farmaci somministrati per via cutanea o buccale hanno breve emivita e sono più indicati per i pazienti per i quali è richiesta una terapia flessibile per i potenziali effetti collaterali della terapia (anziano), mentre quelli long-acting sono indicati per una terapia continua (come per l'ipogonadismo ad insorgenza prepuberale).

- 1) Testosterone Gel: ha egregiamente superato le formulazioni transdermiche in cerotti scrotali e non scrotali che presentano fastidiosi effetti indesiderati (allergia locale). La formulazione in gel idroalcolico 1% (T 10 mg/g di gel) viene somministrata con l'applicazione di 5 o 10 g/die di gel (con dosi di T, quindi, di 50 o 100 mg/die). Il livello plasmatico di T aumenta di 2-3 volte dopo le prime ore dall'applicazione e di 3-4 volte dopo la prima applicazione. Lo steady-state del T viene raggiunto dopo 2-3 giorni e le gonadotropine sono inibite in maniera proporzionale alla dose applicata. Con la tera-

pia giornaliera il T rimane stabilmente nel range della normalità e perdura stabile per altri 4 giorni dopo la sospensione. Il DHT e il 17 β -estradiolo seguono l'andamento del T, rimanendo nella normalità. Solo il gel T 100 mg è in grado di ridurre i livelli circolanti della SHBG. Numerosi lavori hanno documentato l'efficacia del trattamento con T in gel senza la comparsa di effetti indesiderati maggiori (policitemia, edema, sleep apnea, ecc.) o minori (irritazione cutanea) che si associano ai cerotti di T.

2) Testosterone undecanoato (TU) disciolto in olio di castoreo somministrato per via parenterale: è da considerare il prodotto con azione prolungata che meglio soddisfa i criteri per la terapia cronica. Dopo la sperimentazione in Cina, il TU è utilizzato in Europa da 10 anni. Lo schema terapeutico prevede un'iniezione intramuscolare profonda iniziale che va ripetuta dopo 6 e, successivamente, ogni 12 settimane, con controllo del T dopo 10 settimane (prima della 4° somministrazione). Il valore del T plasmatico guida il "timing" delle successive somministrazioni:

- se T è < 290 ng/dl, le somministrazioni devono essere effettuate ogni 10 settimane;
- se T è > 430 ng/dl, le iniezioni sono effettuate dopo 14 settimane.

Con tale modalità il T non è mai stato riscontrato sopra o sotto i limiti della normalità, così come avviene per gli altri esteri di T. La concentrazione massima riscontrata è di 920 ng/dl (con un'emivita di 70 giorni), inferiore ai preparati transdermici di T alle dosi di 100 mg/die, ma superiore a quelli transdermici di T di 50 mg/die ed ai cerotti di 5 mg/die. I metaboliti attivi del T, quali DHT e 17 β -estradiolo, non eccedono i limiti fisiologici, le gonadotropine risultano stabilmente sopresse e la SHBG rimane stabile per tutta la durata della somministrazione.

Il TU è stato confrontato con la classica terapia iniettiva di esteri di T (250 mg i.m. ogni 21 giorni). I due preparati sono risultati ugualmente efficaci nell'incrementare desiderio sessuale e numero di erezioni ed eiaculazioni, nel ridurre colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi; i due prodotti determinavano un lieve incremento dei livelli di PSA e del volume della prostata. Sebbene non vi fossero differenze statistiche, il TU presentava due vantaggi sostanziali rispetto agli esteri di T: l'assenza di incremento dell'ematocrito al disopra dei valori fisiologici e la cinetica costante che comportava una maggior accettazione da parte del paziente.

In conclusione, il TU è da ritenere altrettanto efficace della vecchia terapia con esteri di T per quei casi di ipogonadismo che richiedono lunghi periodi di terapia (per es. s. di Klinefelter), grazie a buona compliance e mancanza di effetti indesiderati. Infine, il TU, grazie alla cinetica costante e alla capacità di inibire le gonadotropine, è da considerare l'androgeno più efficace per la terapia sostitutiva nei soggetti ipogonadici che intendono effettuare attività sportiva agonistica (22) e, in associazione ad un progestinico, per la contraccezione maschile (23).

3) Testosterone transbuccale: l'assorbimento transbuccale del T permette di saltare l'assorbimento intestinale (con elevata conversione in prodotti 5 α ridotti come il DHT) ed il passaggio epatico (che comporta un significativo catabolismo dello steroide). Il picco del T viene raggiunto in 30 minuti.

MESSAGGI CONCLUSIVI

- L'ipogonadismo nel maschio è una condizione clinica cronica irreversibile, tuttora sottostimata e sottodiagnosticata, che compromette lo stato di salute e la qualità di vita del paziente.
- I prodotti iniettabili di esteri di T non soddisfano i criteri della terapia sostitutiva ideale con T, sebbene siano meno costosi dei più recenti prodotti transdermici o iniettivi.
- I preparati di T transdermici (gel, cerotti) e il TU, soddisfano i criteri della terapia sostitutiva con T. Tuttavia, poiché la compliance del paziente è il principale fattore che regola la terapia, la modalità della terapia va discussa e scelta con il paziente stesso.
- Nei pazienti ipogonadici anziani, sono da preferire i preparati a breve emivita (orali o gel o cerotti), poiché in caso di effetti indesiderati (policitemia, edema, sleep apnea), di cancro della prostata o disturbi urinari gravi, la testosteronemia deve essere ridotta in pochi giorni.

Tabella 1. Preparazioni di Testosterone in commercio

<i>Via di somministrazione</i>	<i>Nome Generico</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Dose</i>
<i>Iniettabile</i>	Testosterone Propionato	Testovis®	100 mg ogni 2-4 settimane
	Testosterone Enantato	Testoviron ®Depot	200-400 mg ogni 2-4 settimane
	Testosterone Undecanoato	Nebid®	1000 mg ogni 10-14 settimane
<i>Orale</i>	Testosterone Undecanoato	Andriol®	120-240 mg die
<i>Trans-Dermico</i>	Testosterone Patch	Testopatch®	2.5-5 mg die
	Testosterone Gel	Testogel®	50-100 mg die
	Testosterone Gel	Androgel® Testim®	50-100 mg die
	Testosterone Gel	Tostrex®	60-80 mg die
<i>Buccale</i>	Testosterone Buccale	Striant®	30 mg 2 volte/die

BIBLIOGRAFIA

1. Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 60: 653-70.
2. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4241-7.
3. The Food and Drug Administration. Updates: Skin Patch Replaces Testosterone. *FDA Consumer Magazine*. Published January/February 1996. http://www.fda.gov/fdac/departs/196_upd.html
4. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA). Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009, 30: 1-9.
5. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, et al. Guidelines for the use of androgens: special programme of research, development and research trading in human reproduction of World Health Organization. *Geneve: World Health Organization*, 1992.
6. Dantona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S. Hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes. *The Aging Male* 2008, 11: 107-17.
7. Guay AT. The clinical implications of the emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. *J Androl* 2008, DOI:10.2164/jandrol.108.006015.
8. Traish AM, Saad F, Guay AT. The dark side of testosterone deficiency: II Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009, 30: 23-32.
9. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84 : 3666-72.
10. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest* 2005, 28 (3 Suppl): 28-31.
11. Bahsin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 1995-2010.
12. Gooren LJG and Bunk MCM. Androgen replacement therapy. Present and future. *Drugs* 2004, 64: 1861-91.
13. Zitmann M. Effects of testosterone replacement and its pharmacokinetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl* 2008, 10: 364-72.
14. Serio M, Isidori A, Maggi M, Forti G. Progetto "ipogonadismo" SIAM. *L'Endocrinologo* 2005, 6 (3).
15. Kaufman JM and Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005, 26: 833-76.
16. Ebell MH, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT) a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004, 17: 59.
17. Miller M, et al. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks and best practices. *Postgrad Med* 2008, 120: 130.
18. Isidori A, et al. Effect of testosterone on sexual function in men: result of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005, 63: 280.
19. Wu FC and Eckardstein A. Androgens and coronary artery diseases. *Endocr Rev* 2003, 24: 183-217.
20. Bolona ER, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007, 82: 20.
21. Isidori A, et al. Effect of testosterone on sexual function in men: results of a metanalysis. *Clin Endocrinol* 2005, 63: 381.
22. Gooren LJ, Bheme HM. Testosterone treatment of hypogonadal men participating in competitive sports. *Andrologia* 2008, 29: 195.
23. Saad F, et al. More than eight hands-on experience with the novel long-acting parental testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 2007, 9: 291.