

**TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE TRANS-  
DERMICO: MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO**

**Responsabile Editoriale**  
Renato Cozzi

La terapia sostitutiva con testosterone (T) nei maschi affetti da ipogonadismo implica un monitoraggio regolare dei livelli sierici di T. Tuttavia, la frequenza ottimale delle misurazioni durante la somministrazione di T, ad esempio per via trans-dermica, non è standardizzata, specie nei soggetti più anziani con una cute più assottigliata e una ridotta clearance metabolica.

A tal proposito è stato recentemente pubblicato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sulla variabilità nelle determinazioni di T in pazienti ipogonadici (1). Sono stati arruolati 47 uomini provenienti da 5 differenti centri medici accademici statunitensi.

Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
Età ≥ 65 anni	Carcinoma prostatico/iperplasia prostatica benigna
T sierico mattutino < 275 ng/dL in almeno una determinazione	Eritrocitosi
Uno o più sintomi associati a ipogonadismo (riduzione della libido, perdita di energia, debolezza muscolare, disfunzione erettile, astenia)	Apnee notturne

I partecipanti sono stati divisi, in modo casuale, in due bracci di trattamento: 27 pazienti (età media 71 anni; BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) hanno ricevuto T in gel (AndroGel III 1%®); i restanti 20 (età media 70 anni; BMI 31 kg/m<sup>2</sup>) un gel placebo. La dose iniziale di AndroGel è stata di 5 g, applicata una volta al giorno sulle spalle e sulla parte superiore delle braccia. Nel corso dello studio, il dosaggio terapeutico del gel è stato modificato con cadenza mensile.

Dopo 4 mesi di somministrazione trans-dermica di T, i livelli sierici di T dei partecipanti sono stati misurati in tre differenti visite:

- nelle visite A e B in regime ambulatoriale, il gel è stato applicato alle ore 8 e il prelievo per T effettuato dopo 2 ore;
- durante la visita C in regime di ricovero, il gel è stato applicato alle ore 8 e i prelievi eseguiti in dieci tempi (-15 min, 0, +1 h, +2 h, +3 h, +4 h, +8 h, +12 h, +16 h, +24 h dall'applicazione).

**Nel braccio AndroGel, la testosteronemia dei partecipanti variava notevolmente nel corso delle tre visite.** A 2 h dall'applicazione del gel, nelle visite ambulatoriali i livelli di T sierico non correlavano in maniera significativa con quelli misurati alle ore 10 durante la giornata di degenza, né con la concentrazione media di T nell'arco delle 24h. Solo il 22.2% degli uomini appartenenti al braccio T mostrava una concentrazione media dell'ormone nelle 24 h (Cav<sub>0-24</sub>) entro il range di riferimento (500-800 ng/dL); l'81.5% mostrava invece una Cav<sub>0-24</sub> compresa entro uno spettro di valori più ampio (300-1000 ng/dL).

**Nel braccio placebo,** nessun partecipante ha mostrato una Cav<sub>0-24</sub> di T entro il range di riferimento; i livelli di T a 2 h dall'applicazione del gel oscillavano tra i 150-250 ng/dL in tutte e tre le visite. **Le fluttuazioni di T nelle 24 h sono state inferiori** rispetto al braccio trattato con T.

Livelli sierici di T post-trattamento		
<b>Cav<sub>0-24</sub> (ng/dL)</b>	453 ± 178	182 ± 34
<b>C<sub>max</sub> (ng/dL)</b>	680 ± 297	230 ± 40
<b>C<sub>min</sub> (ng/dL)</b>	281 ± 143	134 ± 18
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	9.7 ± 9.1	17.3 ± 9.0
<b>Indice fluttuazione (%)</b>	88 ± 42	52 ± 18

Cav<sub>0-24</sub>: [T] media nelle 24 h; C<sub>max</sub>: [T] massima; C<sub>min</sub>: [T] minima; T<sub>max</sub>: tempo per raggiungere C<sub>max</sub>;  
Indice di fluttuazione: (C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub>)/Cav<sub>0-24</sub>



**Laura Rizza** ([laura\\_rizza@hotmail.it](mailto:laura_rizza@hotmail.it))  
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia, "Sapienza"  
Università di Roma

### Commenti

Le linee guida (2-3) concordano sulla necessità di un monitoraggio regolare, trimestrale in fase iniziale, del trattamento con testosterone nei pazienti ipogonadici. Nel caso specifico del trattamento trans-dermico, l'*Endocrine Society* suggerisce di aggiustare la dose sulla base della concentrazione sierica di T misurato a poche ore dall'applicazione del gel. Tuttavia, nessuno studio ha dimostrato in modo conclusivo che i livelli di T a poche ore dal trattamento corrispondono alla concentrazione media del testosterone nelle 24 h.

Lo studio di Swerdloff dimostra una grande variabilità biologica intra- e inter-individuale di T sierico, probabilmente dovuta a fattori caratterizzati da particolare incisività, come i ritmi circadiani e la postura. **Gli autori evidenziano i limiti dell'aggiustamento terapeutico sulla base di una singola misurazione di T dopo applicazione di T-gel.** Sono tuttavia necessari ulteriori studi per stabilire la modalità e l'intensità dei monitoraggi della terapia sostitutiva con T che tengano in considerazione l'indice di individualità.

### Bibliografia

1. Swerdloff RS, Pak Y, Wang C, et al. Serum testosterone (T) level variability in T gel-treated older hypogonadal men: treatment monitoring implications. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3280-7](#).
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2536-59](#).
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* [2008, 159: 507-14](#).