

Osnovi na andrologijata

Nauč. Sor. Dr. Tošo Plašeski

Definicija

- Andrologijata e mlada interdisciplinarna medicinska specijalnost (izvedena od grčkiot zbor “andros”), koja se zanimava so mažite, so poseben naglasok na maškata reproduktivna funkcija.
- Istoriski, terminot “andrologija” beše voveden vo Germanija vo 1951 god. od ginekologot Harald Siebke od univerzitetot od Bonn, koj ja smatral andrologijata kako ekvivalent na ginekologijata, koja se zanimava so zaboluvanja na maškite reproduktivni organi.
- Sprema definicijata na WHO andrologijata gi opfaća site aspekti na maškoto reproduktivno zdravje.
- Dramatični promeni se slučija so voveduvanje na in vitro fertilizacijata vo 1978 god., sledeni so voveduvanje na intracitoplazmatskata spermatozoidna injekcija vo ranite 1990-ti godini.
- Pokraj tretmanot na infertilitetot, spektarot na tretiranite bolesti se zgolemi so bolestite povrzani so erekcijata i ejakulacijata, age-related hipogonadizam i urološkite sastojbi povrzani so inflamacijata i neoplastičnite boleti na testisite, epididimisot i prostatata.
- Internacionalniot razvoj na andrologijata, so ogled na istoriskite i naučnite aktivnosti, opfaća oblasti od urologijata, endokrinologijata, dermatologijata i ginekologijata.

Pole od interes na andrologijata

- Maškiot fertilitet i infertilitet,
- Erektlnata disfunkcija i seksualnite poremetovanja,
- Maškiot klimakterium i hormonskata zamestitelna terapija,
- Inflamacii i infekcii na maškiot reproduktiven trakt,
- Tumorige na testisite,
- Zaboluvanjata na prostatata (BPH, tumori)
- Primaren i sekundaren hipogonadizam,
- Odloženiot pubertet,
- Prevenzija i rehabilitacija,
- Naprednati nesakani efekti na lekovite,
- Zagaduvačite od okolinata,
- Krioprezervacija na spermata i testiskularното tkivo,
- Forenzički problemi povrzani so tatkovstvoto,
- Planiranje na familijata,
- Maškata kontracepcija,
- Bazični androloški ispituvanja.

Infertilitet

- Pričinata za inferilitetot kaj bračnite parovi može da bide locirana kaj bilo koj od partnerite, no vo neкои slučaevi može da bide kompenzirana od visokiot ferilitet na drugiot partner. Ako pričinata za infertilitetot e locirana kaj obata partneri, kompenzacija veće ne e vozmožna, poradi što vo ovoj slučaj imame težok problem so infertilitet.
- Definicijata na infertilitetot što sega obično se upotrebuva e deka se potrebni 12 meseci na nezaštiten seksualen odnos za koncepcija.
- Dijagnozata i tretmanot na infertilnite parovi bara bliska sorabotka pomegju androlozite i ginekolozite, što beše pričina za formiranje na centri za reproduktivna medicina širum svetot.
- Infertilitetot pokažuva značajna geografska varijacija.
- Prevalencata na primarniot i sekundarniot infertilitet se procenuva da iznesuva 15% ili poveće od site bračni parovi vo nivnata reproduktivna vozrast.
- Konečno 3-4% od site bračni parovi ne uspevaat da dobijat dete do krajot na nivniot reproduktiven period.
- Generalno maškiot faktor učestvuva so edna tretina do edna polovina od slučajevite.

Maški reproduktiven sistem

- Za razlika od ovarijalnih ciklusi, spermatogeneza se odvija v tekočem na celotni življenjski poti pri moških partnerjih.
- Motiliteta spermata, važen prediktor na fertiliteto se namaluje s starostjo, tako da včasih potrebna da se postigne koncepcija se podaljšuje dokler moški partner ni več star od 40 let.
- Stopnja spontanega abortusa isto tako se zvečuje, a
- Stopnja živorojenosti se namaluje s starostjo na moški partner.
- Isto tako, stopnja hromosomskih abnormalnosti i genetski avtozomno dominantni bolezni se zvečuje pri decih od starišev.
- Neaktivirana moška reprodukcija zavisi od integrirane funkcije na hipotalamusu, prednja hipofiza, testise, moški ekskretorni kanalni sistem, prostata, vrat na mokračni mehur i penis.

Maška reprodukativna hormonalna oska

- Intaktna hipotalamus-hipofiza-gonadalna oska e esencijalna za produkcijata na spermatozoidi i može farmakološki da se manipulira za da se optimizira produkcijata na spermatozoidi.
- Hipotalamusot producira GnRH (gonadotropin-releasing hormone), isto taka poznat kako luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), vo pulsatilen manir.
- GnRH go stimulira osloboduvanje na FSH i LH od hipofizata.
- FSH deluva na testikularnite Sertolievi kletki kvanitativno i kvalitativno da ja održuvaat spermatogenezata.
- LH gi stimulira testikularnite Leydig-ovi kletki da proizveduvaat testosteron.
- Za normalno odvijanje na spermatogenezata neophodni se visoki koncentracii na testosteron vo testisite.
- Serumskite nivoa na testosteronot možat da bidat zalažuvački, bidejći insuficientno niskite intratestikularni koncentracii na testosteronot možat da bidat prisutni iako serumskoto nivo na testosteronot e normalno ili visoko.
- Testosteronot se konvertira vo estradiol vo testisite i vo perifernoto adipozno tkivo pod dejstvo na enzimot aromataza.
- Sekrecijata na LH i FSH e pod negativna feedback kontrola primarno posreduvana od testosteronot, estradiolot i inhibinot B receptorite vo hipotalamusot i prednata hipofiza.
- Koga produkcijata na spermatozoidi e narušena, feedback inhibicijata na osloboduvanje na FSH e poremetena, poradi što serumskite nivoa na FSH se obično pokačeni (>8IU/L).

Maškiot subfertilitet može da bide kongenitalen ili stečen, predizvikan od pre-testikularna, testikularna ili post testikularna patologija. Vo povećeto slučaevi, etiologijata na subfertilitetot ili potrebata od dodatni dijagnostički testovi može lesno da bide konstatirana od istorijata, fizikalnoto ispitivanje i spermatogramot.

Differential diagnosis of male subfertility
<p>Pre-testicular causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenital hypogonadotropic hypogonadism • Pituitary pathology including tumors, infiltrative diseases and infarction • Adrenal pathology including tumors and congenital adrenal hyperplasia • Systemic infections including viral illnesses and tuberculosis • Systemic malignancies • Anabolic steroid abuse
<p>Testicular causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varicocele • Klinefelter syndrome • Y chromosome microdeletions • Testicular cancer • Leydig cell or Sertoli cell tumors • Idiopathic testicular failure • Prior vascular or traumatic insults • Prior orchitis • Gonadotoxin exposure (chemotherapy, radiation, medications, heat)
<p>Post testicular causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenital, iatrogenic or postinflammatory epididymal obstruction • Congenital, iatrogenic or postinfectious vasal obstruction • Ejaculatory duct obstruction • Ejaculatory or sexual dysfunction

Spermogram

- Analizata na spermata e integralna komponenta od evaluacijata na subfertilitetot. Referentnite vrednosti vo spermatogramot publicirani od WHO vo 2010 godina se statistički izvedeni od edna internacionalna populacija na fertilni maži. Referentnite vrednosti pretstavuvaat pet procentno odstupovanje za sekoj eden parametar od analizata na spermata, poradi što nemaat validen klinički odnos so subfertilitetot.
- Glavnite parametri što se analiziraat se volumenot na ejakulatot, koncentracijata na spermatozoidite, vkupniot broj na spermatozoidi, motilitetot i morfologijata na spermatozoidite. Ako rezultatot od analizata na spermata e abnormalen treba da se povtore bidejći signifikantni intraindividualni varijabilnosti se česti.
- Volumenot na spermata treba da bide pogolem od >1.5 ml. Maliot volumen može da bide rezultat na nekompletna kolekcija, najčesto, nizok testosteron, retrogradna ejakulacija ili pak može da se raboti za obstrukcija na ejakulatorniot kanal. Obstrukcija na ejakulatorniot kanal e suspektna koga spermata e kisela, pH <7.2 i fruktoza-negativna.
- Oligozoospermijata se odnesuva na sostojba koga imame koncentracija na spermatozoidi ispod WHO dolnite referentni vrednosti (15 milioni/ml), nespecifična e, česta i e rezultat na mnogu patološki procesi kaj koi produkcijata na spermatozoidi e poremetena.
- Azoospermijata se odnesuva na kompletno odsastvo na spermatozoidi vo ejakulatot, što mora da bide potvrđeno i so odsastvo na spermatozoidi vo primerokot dobien nakon centrifugiranje na spermata. Vakviot naod generalno indicira ili kompletna bilateralna obstrukcija na maškiot genitalen kanal (obstruktivna azoospermija, OA), ili teško narušavanje na produkcijata na spermatozoidi (neobstruktivna azoospermija, NOA).
- Astenozoospermijata e sostojba koga imame totalen ili progresiven motilitet ispod WHO dolnata referentna vrednost (40% i 32% respektivno). Niski motilitet može da e rezultat na varikocela, poremeten tranzit na spermatozoidite niz ekskretorni kanal sistem, ultrastrukturni defekti na spermatozoidite, antispermatozoidni antitela na opašot ili može da bide idiopatska.
- Spermatozoidnata morfologija se označeva kako procent na spermatozoidite što izgledaat deka se so normalen oblik, na oboeni citološki preparati i generalno e prifatena kako nespecifična i relativno subjektivna merka za kvalitetot na spermatozoidite. Terminot teratozoospermija se upotrebuva koga procentot na morfološki normalni spermatozoidi e pomal od WHO dolnata referentna vrednost (>4% stiktno normalni formi). Teratozoospermijata negativno vlijae na rezultatite od in vitro fertilizacijata (IVF) i intrauterinata inseminacija (IUI) no nema jasen odnos so stopite na bremensti postignati so neasistirana koncepcija ili so intracitoplazmatska injekcija (ICSI).

Evaluacija na urinata posle ejakulacija

- Evaluacijata na urinata nakon ejakulacijata za prisustvo na spermatozoidi e indicirana kaj oligozoospermični pacienti so mal volumen na sperma (<1.5 ml) kaj koi vas deferens se palpabilni i nivoto na serumskiot testosteron e normalno.
- Primerokot na urina se zema vednaš posle ejakulacijata, se centrifugira i se analizira za prisustvo na spermatozoidi.
- Identifikacijata na mnoštvo spermatozoidi vo postejakulatnata urina na oligozoospermičen maž ja potvrduva dijagnozata na ***retrogradna ejakulacija***.

Endokrina evaluacija

- Serumskiot testosteron i nivoto na FSH treba da bidat evaluirani kaj infertilnite maži so abnormalni analizi na spermatogramot ili so klinički naod koj sugerira endokrinopatija.
- Ako testosteronot e abnormalen, vrednosta na LH e neophodna vo determiniranjeto dali poremetuvanieto e centralno ili testikularno.
- Kaj mažite so nizok testsoteron asociiran so niski FSH i LH, indiciran e MRI na sela turcica za evaluacija na pituitarna ili hipotalamična patologija.
- Serumskiot prolaktin isto taka treba da bide određen kaj ovie pacienti, isto kako i kaj sekoj muž so namaleno libido, seksualna disfunkcija, ginekomastija ili galaktorea.
- Prolaktin produciračkite mikro i makroadenomi se najčestite hipofizni tumori i vršat negativen efekt na testikularnata funkcija preku supresija na gonadotropinskoto oslobodovanje.
- Nivoto na estradiolot treba da bide mereno sekogaš koga e prisutna ginekomastija ili testikularna masa. Isto taka e korisno vo selekcijata na hormonskiot tretman koga takva terapija e indicirana.

Genetski testiranja

- Kariotipske abnormalnosti i Y hromozomske mikroleccii se česti kaj pacientite so teško narušena produkcija na spermatozoidi.
 - Hromozomske abnormalnosti se procenuvat na 6% od celokupniot maški infertilitet, kade Klinefelteroviot sindrom e najčestata identificirana anomalija.
 - Y hromozomske mikroleccii se citogenetski nedektibilni delecii koi go involviraa azoospermia faktor regionot na Y hromozomot i se najdeni kaj 10% od mažite so teško narušena produkcija na spermatozoidi. Dijagnozata e važna bidejći 60% od mikrolecciiite identificirani kaj azoospermični maži se inkompatibilni so biološko tatkovstvo, a kaj ostanatite 40 % od mikrolecciiite asociiraniot subfertilen fenotip će bide prenesen na maškoto potomstvo.
 - Vo sorabotka so istražuvačkiot centar za genetsko inženerstvo i biotehnologija pri MANU dizajniravme **kvantitativna fluorescentna (QF) PCR analiza** za detekcija na najčestite pričini za maškiot infertilitet, aneupoidiite na polovite hromozomi (XXY, XYY i XX) i mikroleccii na Y hromozomot i AZFc parcijalni delecii i duplikacii.
- Genetsko testiranje e preporučivo isto taka i kaj pacientite so unilateralno bilateralno parcijalno ili kompletno odsastvo na vas deferens.
 - Sedumdeset procenti od mažite so CBAVD, koi nemaat klinički simptomi za cistična fibroza se pozitivni na testovite za prisustvo na CFTR mutacii. Istovremeno test negativnite pacienti često imaat nekoja pomalku česta mutacija koi ne e uključena vo rutinskoto CFTR skrininganje.
 - Ženskite partnerki na site maži so CBAVD treba isto taka da bidat testirani za prisustvo na CFTR mutacii, so ogleđ da stopata na nositeli na CFTR mutacii e okolu 4 % kaj belata populacija, i negativniot rezultat kaj maškiot partner ne isklučuva prisustvo na nekoja CFTR mutacija i kaj ženskata partnerka.
 - Se preporučuva prenatalna ili preimplantaciona dijagnoza kaj bračnite parovi kaj koi e otkrieno prisustvo na ovie mutacii.
 - Vo ramkite na istražuvačkiot centar za genetsko inženerstvo i biotehnologija pri MANU dizajniravme SNApshot assay za detekcija na 11 najčesti CFTR mutacii: F508del, G542X, N1303K, 621+1G->t, G551D, R553X, R1162X, W1282X, R117H, 2184insA i 1717-1G->A i IVS8polyT varijantata.

Testovi za prisustvo na antispermatozoidni antitela

- Pristvoto na antispermatozoidnite antitela e suspektno vo slučai na izolirana astenozoospermija ili koga e prisutna spermatozoidna aglutincija (pripojivanje na motilnite spermatozoidi eden za drug na mikroskop).
- Antispermatozoidnite antitela možat da go inhibiraat spermatozoidniot motilitet ili tranzit niz ženskiot reproduktiven sistem, možat da interferiraat so preživuvanje na spermatozoidite, funkcijata na akrozomite, fertilizacijata ili duri i so razvojot na embrionot.
- Najčesto upotrebuvanite testovi go ispituvaat prisustvoto na antitela vo spermata.
- Vo dodatak, antispermatozoidnite antitela vo serumot se specifični biomarkeri za opstrukcija na ekskretorniот kanalen sistem i klinički se upotreblivi koga se evaluiraat pacienti kaj koi obstrukcijata e suspektna.

Drugi specijalizirani testovi

- **Testiranje za integritet na spermatozoidna DNK** se pojavi kako edna alternativna merka za kvalitet na spermatozoidne koe može da oвозмоži detekcija na okultni maški faktori za infertilitet koji so standardne analize na spermata ne možat da se otkrijat. Najčesto upotrebuвани testovi, od nekolkute dostupni testovi se sperm chromatin structure assay (SCSA) i terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end-labeling (TUNEL) assay. Kliničkoto značenje na testovite za integritet na spermatozoidna DNK se kontroverzni.
- **Testiranje za spermatozoidna viabilnost** e korisno vo slučai na izolirana, teška astenozoospermija (<5-10% motility) za da se razdvojat mrtvite spermatozoidi od imotilnite. Živite spermatozoidi možat da bidat upotrebeni za ICSI.
- **Postkoitalniot test** procenuva dali spermatozoidite go dostignale i penetrirale vo barierata na cervikalniot mukus za da navlezat vo ženskiot reproduktiven trakt. Se zema cervikalen mukus za mikroskopsko ispitivanje neposredno pred ovulacijata, no nekolkut časa posle seksualniot odnos. Testot e korisen vo slučai na hiperviskozna sperma, neobjasnet infertilitet, nizok ili visok volumen na spermata so normalna koncentracija na spermatozoidi i abnormalna anatomija na penisot.
- **Esejot za spermatozoidna penetracija i hemizona esejot** se najčesto upotrebuвани testovi za spermatozoidna funkcija. Ovie testovi ja ispituvaat mogućnost na spermatozoidite da adheriraat i penetriraat vo oocite. Generalno, kliničkata korist od testovite za spermatozoidna funkcija e limitirana vo scenarijata koga optimalniot tip na asistirana reprodukcija e nejasen, ili koga treba da se ispituva etiologijata na povtoruvane neuspesi na asistiranata reprodukcija.
- **Testikularna biopsija i histologija.** Testikularna biopsija treba da bide izvedena kaj infertilni maži so neobstruktivna azoospermija, i toa ako e možno vo nekoj centar za reproduktivna medicina za da može istovremeno da se napravi krioprezervacija na spermatozoidite, so što bi se izbegnalo povtrivanje na procedurata. Za potrebite na ICSI, spermatozoidite može da bidat dobieni i od epididimusot so mikrohirurška spermatozoidna aspiracija ili da bidat ekstrahirani od primerokot na testikularna biopsija.

Tretman na maškiot infertilitet

- Tretmanot na inferilitetot ne treba da započne pred da pominat 2 godini od nezaštiten odnos, osven ako ne postojat abnosmalnosti koi ja isključuvaat možnost za spontana bremenost kako teška oligozoospermija ili azoospermija, anovulacija, blokada na tubite ili voзраст na ženata >35 godini.
- Golem broj na zaboluvanja kaj maškiot infertilitet možat da bidat racionalno i efikasno tretirani. Kaj ostanatite zaboluvnja ne postoi racionalen tretman.
- Za idiopatski infertilitet zboruvame vo slučaevite koga ne može da ja detektiramen pričinata za pojavata na infertilitetot, kaj približno edna tretina od slučaevite so maški infertilitet. So ogled deka ne e poznata pričinata, za ovie pacienti ne postoi racionalen tretman.
- Poradi toa često se predlagaat neкои od postapkite za asistirana reprodukcija, intrauterina inseminacija, in vitro fertilizacija (IVF) i intracitoplazmatska spermatozoidna injekcija (ICSI) koi ovozmožuvaat da se postigne tatkovstvo koga racionalnite tretmani ne se vozmožni.
- Često, raniot preventiven tretman, dolgo vreme pred da se razmatra tatkovstvoto, e najefektivniot način da se sočuva fertilitetot.

Racionalen tretman

- Kaj pacientite so **sekundaren hipogonadizam** tretman so GnRH i/ili gonadotropini ja inducira i ovozmožuva spermatogenezata. Vo edna prospektivno observirana studija, kaj hipogonadotropni maži pod terapija so gonadotropini, prosečniot testikularen volumen se zgolemil od 4.1 na 12.4 ml, a brojot na motilni spermatozoidi se pokačil od 0% na 4.8 milioni. Deficitot vo FSH se tretira so human menopauzalen gonadotropin (75 IU 2-3 pati nedelno), koj sodrži FSH ili so rekombinanaten human FSH (100-150 IU 2-3 pati nedelno). LH deficitot može da bide korigiran so administracija na human horionski gonadotropin (hCG) (1500-3000 IU 2-3 pati nedelno), koj vo testisite ima biološko ekvivalentno dejstvo na LH. Bidejći ovoj stimulatoren tretman ja stimulira isto taka i endogenata produkcija na testosteron od Leydig-ovite kletki, substitucijata so testosteron treba da se prekine. Koga će se postigne tatkovstvo, terapijata so supstitucija so testosteron povtorno se vraća.
- **Pituitarnite prolaktinomi** možat efektivno da bidat tretirani so dopamiski agonisti. Cabergoline (0.125-1.0 mg dva pati nedelno) pretstavuva terapija od izbor.
- Kaj pacientite so **primaren hipogonadizam**, koga serumskiot testosteron e nizok no FSH i LH se pokačeni, ne postoji efektiven tretman za podobruvanje na fertilitetot. Mala podgrupa od ovie pacientite so pokačeni nivoa na serumski estradiol možat da imaat korist od tretmanot so aromataza inhibitori (anastrozole 1 mg dnevno, testalactone 100-200 mg dnevno ili letrozole 2.5 mg dnevno), koj ja prevenira perifernata konverzacija na testosteronot vo estradiol. Optimalnite kandidati za ovaa terapija imaat testosteron:estradiol odnos <10 . Signifikantno podobruvanje vo volumenot na spermata i spermatozoidnata koncentracija i spermatozoidniot motilitet se opišani nakon tretmanot na soodvetno selektirani pacienti.
- **Imunološkiot subfertilitet** može da bide tretiran so imunosupresivna terapija, iako ovoj pristap ne e potvrđen vo prospektivni randomizirani klinički studii. Možnosta za postignuvanje na bremenost kaj ovie pacienti so IUI e reducirana vo prisustvo na antispermatozoidni antitela, no stopite na postignata bremenost so IVF i ICSI se voglavno neafektirani.

Tretman na infertilitetot

- **Seksualno prenoslivite bolesi** duri i vo subklinički formi, se golema pričina za maškiot i ženskiot infertilitet. Pokraj HIV virusot, nejčesti pričiniteli se chlamydia, gonorrhea, syphilis, genital herpes, human papilloma virus, hepatitis B, trichomoniasis i bakteriskot vaginosis. Ovie zabolovanja možat da bidat prevenirani so uzdržuvanje od seksualni aktivnosti, barem so inficirani partneri, i so upotreba na kondomi. Iako kondomite pretstavuvaat bariera za infektivnite agensi, vo odredeni slučaevi može da dojde do transmisija na ovie bolesi. Raniot antibiotski tretman e prv izbor. Pred voveduvanjeto na antibioticite, i vo regionite kade antibioticite se teško dostapni, kako konsekvencna na seksualnite bolesi se javuvaše i seušte se javuva obstrukcija na seminalnite kanali i azoospermija, posebno kaj gonorrhea-ta.
- Koga ednaš će nastane **obstrukcija na seminalnite kanali so posledična azoospermija**, može da se pokuša refertilizacija so mikrohirurška epididimovazostomija ili vasovasostomija. Ako obstrukcijata e vo ejakulatorniot kanal transuretralna resekcija na ejakulatorniot kanal može da se izvede, što vodi do stopa na neastistirana postignata bremenost od 25-29%. Ovie tehniki možat da bidat upotrebeni da se povrati fertilitetot pri kontraceptivnata vasektomija. Ovie intervencii ovozmožuvaat da dojde povtorno do pojava na spermatozoidite vo spermata vo okolu 50% od slučaevite. Vo ovie slučaevi može da dojde do pojava na spermatozoidni antitela koi se razvivaat poradi poremetenata bariera pomegju krvta i testisite, poradi što ne će može da se postigne bremenost. Vo vakvi slučaevi, neкои maži pribegnuvaat kon ART za da gi izbegnat povoruvčkite proceduri za refertilizacija. Vo vakvite slučaevi vadenje na spermatozoidite e preferiran inicijalen pristap. Perkutanoto vadenje na spermatozoidi od epididimisot ili testisite lesno se izveduva i generalno e efektivno.
- Tretmanot na **neobstruktivnata azoospermija (NOA)** pretrpe revolucija so razvojot na mikrodisekcionata testikularna spermatozoidna ekstrakcija (TESE). Vo ova tehnika, testisite hirurški se otvoraat i celokupniot volumen na tkivoto so seminifernite tubuli se ispituva pod mikroskop. Spermatozoidi se vadat vo oklou 35-63% od slučaevite i zavisi od etiologijata na azoospermijata i iskustvoto na insitucijata. Za pogolemiot del od pacientite ne postoji adekvatno kliničko ispituvanje koe će go predvidi ishodont od ova intervencija.

Tretman na infertilitetot

- **Preventiven tretman.** Kvalitetot na spermata i integritetot na DNK kaj adultnite maži se afektirani od faktorite na okolnata sredina, profesinalni faktori i načinot na život. Pokraj intoksikaciite od industrijata i onie od akcidentalno poteklo, pušenjeto e edinstvenioto dobro dokumentiran intoksikaciski faktor koj štetno vlijae na humanioto fertilitet.
- **Kriopreservacijata na spermata,** posebno kaj mažite so kancer, koja se izveduva veke nekolku dekadi se pokaža kako uspešna vo začuvuvanje na fertiliziračkiot kapacitet na spermatozoidite so prifatliva stopa na postignata bremenost.
- Veće poveće od 5 dekadi, **hirurškata ili radiološkata okluzija na spermatičnite veni** beše tretman od izbor za varikocelata.
- **Nepostoenje na terpevtski opcii.** Očigledno e deka mažite so bilateralna anorhija, koga testisite gi nema, se absolutno infertilni. Mažite so Sertly cell only sindrome tip 1 (SCOS tip 1) ili gonadalna disgenezija, koga ne postoji germinativen epitel, isto taka se apsolutno infertilni.
- Se do voveduvanje na testiskularnata spermatozoidna ekstarkcija (TESE) i intracitoplazmatskata spermatozoidna injekcija (ICSI), postoeše mislenje deka **pacientite so Klinefelter-ov sindrom** se isto taka ireverzibilno infertilni. Segaj e dovolen samo eden spermatozoid najden vo spermata ili testikularnoto tkivo za fertilizacija na jace kletkata i indukcija na bremenost. Vo 2004, Lanfranco et al. izvestija deka preku TESE i ICSI tatkovstvo bilo postignata kaj 10% od mažite so 47 XXY kariotip koi posakale da stanat tatkovci. Ušte poveće, studijite na gluvci pokažuvaat deka pluripotentnite stem kletki možat da dovedat do fertilitet duri i kaj anorhičnite maži.

Empiriski tretman

- Hormonite i antihormonite široko se upotrebuvaat kaj maži so idiopatski infertilitet. Kako i da e, stopite na postignato bremenosti vo tek na ovie tretmani ne bea podobri od placebo.
- Androgenite se prepisuvaat mnogu godini, osobeno mesterolone. Meta analizata otkri deka e potrebno da se tretiraat 359 maži za da se postigne 1 bremenost poveće vo sporedba so netretiranata grupa.
- Konečno, antiestrogenite (estrogen receptor modulatori, klomifen i tamoksifen) se prepisuvaa pod pretpostavka deka kako rezultat na zgolemenite gonadotropini će se podobri kvalitetot na spermata i će se zgolemat šansite za postignuvanje na bremenost. Megjuta, meta nalizata na site publicirani kontrolirani studii demonstriraše deka ova ne e slučaj. Vo dodatok, tamoxifene, ako se zema podolg period, može da ima toksični efekti.
- Kininite i antioksidantite, kako vitaminot C, Vitaminot E, carnitine i glutathione, se pokažaa kako neefektivni ili seušte se pod evaluacija.

Eretilna disfunkcija (ED)

- Golem broj, 10-15% od androloškihite pacienti se javuvaat na pregled poradi problemi so eretilnata disfunkcija i seksualnite poremetovanja. Eretilnata disfunkcija se definira kako nemožnost da se postigne ili održi erekcija za zadovolitelen seksualen odnos. Može de sa razvie i uspešno da se tretira na bilo koja vozrast. So stareenjeto stanuva se počesta.
- Internacionalniot indeks za eretilnata funkcija sostaven od pet prašanja (IIEF-5) ovozmožuva brza klinička procenka na ED i pratenje na efikasnost na tretmanot za ED.
- Se javuva kako rezultat na vaskularni, nevrološki, psihološki i hormonalni pričini. Mnogu često e simptom na nekoj drug zdravstven problem, tip 2 dijabetes, hipertenzija, hiperlipidemija, obezitas, deficit na testosteron i tretman na kancer na prostatata. Psihološkite ili emocionalnite faktori kako strav od seksualen neuspeh, anksioznost, depresija i sekojdnevnite stresovi se česti psihološki pričini. Isto taka na razvojot na eretilnata disfunkcija možat da doprinesat i pušenjeto, konzumiranje na premnogu alkohol, upotrebata na ilegalni drogi, prekumernata težina i fizičkata neaktivnost.
- ED e povrzana so sekoja komponenta na metabolniot sindrom, vključuvajći gi pokačenata glikemija na gladno, dijabetesot, hipertenzijata i abdominalnata, odnosno visceralnata obeznost. Niskite serumski nivoa na testosteronot se faktor koj može da go objasni odnosot pomegu metabolniot sindrom i ED. Od druga strana, enzimot na adipoznoto tkivo – aromataza, koj e čest kaj obeznite maži, go konvertira testosteronot vo estradiol, što e česta pričina za pojava na hipogonadizam. Adipocitite isto taka generiraat sozdavanje na inflamatorni citokini asociirani so narušenata endotelna funkcija, kardiovaskularnite slučuvanja i ED.

Dijagnoza na ED

- Medicinska i seksualna istorija, kako i procenata na mentalno zdravlje i fizikalno ispitivanje čest ne se dovolni, poradi što ponekogaš e potrebno da se napravi Doppler ultrazvučen pregled.
- Rutinsko određivanje na testosteronot e kontroverzno. Dijagnozata na hipogonadizmot mora da bide zasnovana na mnogu poveće faktori, otkolku na rezultat na eden abnormalen labaratoriski test. Određvanjeto na utrinskiot totalen testosteron može da bide razmotreno kaj maži so mali testisi, nedostatak od sekundarni seksualni karakteristiki, signifikantno nisko libido ili istorija za neadekvaten odgovor na phosphodiesetaza-5 (PDE-5) inhibitorite. Ako inicijalniot rezultat e abnormalen treba da se povtori za nekolku meseci.
- Nivoata na slobodniot testosteron široko variraat pomegju laboratoriiite I ne se preporačuvaaat za skriniranje.
- Ne treba da se prepisuva terapija so testosteron na maži so ED koi imaat normalni nivoa na testosteron.
- Dokolku istovremeno e prisuten i hipogonadizam može da se prepíše testosteron, koj ponekogaš ja podobruva erektilnata disfunkcija, no dokolku se raboti za problemi so cirkulacijata ili nervniot sistem toj često pati e neuspešen, a može da predizvika i problemi so uriniranje i eritocitoza. Isto taka, testosteronot ne ja podobruva erektilnata disfunkcija povrzana so starosta ili hipogonadizmot povrzan so stareenje.

Terapija na Erektalnata Disfunkcija od prva linija

- Tretmanot na osnovnoto zaboluvanje dokolu postoi, kako na primer dijabetesot, hipertenzijata ili hiperlipidemijata e prviot pristap. Potoa sledat promenite vo životnite naviki, prestanok na pušenjeto, konzumiranje na alkohol, zgolemuvanje na fizičkata aktivnost I održuvanje na zdrava telesna težina. Gubitokot na težina može umereno da go podobi nivoto na testosteronot, no efektot vrz ED e nejasen. Izgleda deka statinite ja podobruvaat ED merena so IIEF-5 skorot. Dokolku pričina za erektilnata disfunkcija se lekovi, možna e promena na dozata, a ponekogaš I na odredeni lekovi.
- Vo tretmanot na erektilnata disfunkcija lekovi od prv izbor se PDE-5 inhibitorite. Seksualnata stimulacija e neophodna ya da se producira erekcija, PDE-5 inhibitorite samo ja olesnuvaat, no ne produciraat erekcijata, odnosno pomagaat da se očuva erekcijata preku zgolemuvanje na vazodilatatorniot efekt na endogeniot nitričen oksid. Dejstvuvaat preku relaksacija na maznata muskulatura I go zgolemuvaat krvniot protok vo penisot za vreme na seksualna stimulacija. Vo upotreba se četiri preparati za klinička upotreba so slična efikasnost I bezbednosni profil, Sildenafil (Viagra) vo dozi od 25, 50 I 100mg, Vardenafil (Levitra) vo dozi os 10 I 20 mg, Tadalafil (Cialis) vo dozi od 10 I 20 mg i Avanafil (Stendra) vo dozi do 50, 100 I 200 mg. Site se efektivni za otprilika eden čas od doziranje I tipično se upotrebuvaat po potreba. Efektot može da bide odložen ili namalen ako pacientot prethodno jadel obrok bogat so masti, posebno za sildenafilot I vardenafilot. PDE-5 inhibitorite se neefektivni kaj neкои maži, posebno onie so teška ED. Glavobolka, flašinci I dispepsia se česti nesakani efekti. Ovie lekovi ne smeat da se zemaat dokolku se upotrebuvaat nitrati poradi možna hipotenzija. Tadalafilot ima podolg poluživot što im dava možnost na mažite da go zemaat I do 12 časa pred seksualniot odnos ili pak da go zemaat vo pomali dozi ednaš dnevno.

Terapija na Erektalnata Disfunkcija od vtoro i treta linija

- Preparat od vtoro linija se alprostadilot (Caverject) I vakum spravite. Ovie tretmani možatda bidat upotrebeni da se postigne erekcija pred seksualnata stimulacija. Treba da se izbegnuvat kaj maži koi primaat antikoagulantna terapija I onie koi imaat srpesta anemija ili drugi zabolubanja koi predizvikuvat krvarenje ili zgrušavanje.
- Alprostadilot predizvikuva penilna vazodilatacija preku relaksacija na maznata muskulatura na arteriite, dostapen e vo forma na injekcii za intrakarnozna aplikacija I intrauretralna aplikacija vo forma na supozitorii koi se apliciraat vo uretrata so pomoš na aplikator I može da seupotrebuva vo kombinacija so PDE-5 inhibitorite. Injektibilnata forma e poefikasna. Treba da se upotrebuva najniskata efektivna doza. Nesakan efekt e pojavata na prijazam, koga erekcijata tare četiri ili poveće časa. Drug nesakan efekt e penilnata fibroza, koja se javuva kaj 4.9% od pacientite so intrakavernozna terapija so alprostadil.
- Vakum spravite zahtevaat nekolku minuti za da provociraat erekcija a stopite na uspešna I zadovolitelna erekcija se prilično visoki. Vakum spravite možat da se upotrebuvat vo kombinacija so PDE-5 inhibitorite ili so alprostadila, kaj maži kaj koi edinečnata terapija e bez rezultat. Ovie napravi se osobeno korisni kaj maži koi primaat nitrati, kaj koi PDE-5 inhibitorite se kontraindicirani.
- Hirurški implantiranite penilni protezi se opcija od treta linija koga ostanatite tretmani se neefektivni. Semirigidnite protezi se najjednostavni I najlesno se implantiraat, no kaj ovie protezi penisot celo vreme e vo sostojba na erekcija. Inflatabilnite protezi koi se sostojat od dve tubi što go zamenuvat kavernoznoto telo, plus pumpa vo skrotumot I intra-abdominalen rezervoar. Mehanička greška ili infekcija može da bara odstranuvanje na protezata. Za da se reducira rizikot od infekcija vo upotreba se protezi preslečeni so antibiotik.

Hipogonadizam kaj mažite

- Maškiot hipogonadizam e klinički sindrom predizvikan od deficit na androgeni što može negativno da vlijae na funkcite na poveće organi, kako i na kvalitetot na životot.
- Hipogonadizmot se javuva kako rezultat na peremetovanje vo testisite ili prekin vo edno od povećeto nivoa na hipotalamus-hipofiza-gonadalnata oska.
- Maškiot hipogonadizam može da bide klasificiran vo soglasnost so nivoto na poremetovanjeto:
 - Testisite (Primaren hipogonadizam),
 - Hipotalamus i hipofiza (Sekundaren hipogonadizam),
 - Hipotalamus/hipofiza i gonadite (hipogonadizam kaj adultnite maži), miksten ili kombinirano primarno i sekundarno testikularno narušvanje koe rezultira so nizok testosteron i varijabilni vrednosti na gonadotropinite, koi zavisat od predominantno primarnoto ili sekundarno narušvanje.
 - Celnite organi na andogenite (androgena insenzitivnost/rezistencija), - kaj kompleten, parcijalen i blag AIS, Reifenstei-ov sindrom, bulbospinalna muskulna atrofija (Kennedieva bolest), kako I 5 alfa reduktaza deficiencija.
- Klasifikacijata na hipogonadizmot ima terapevtska implikacija. Pacientite so sekundaren hipogonadizam možat da go povratat fertilitetot vo povećeto slučavei so hormonalna stimulacija so hHCG i FSH ili alternativen pulsatilen tretman so GnRH.
- Kompletnata evaluacija može da detektira pitutarni tumori, sistemski zabolovanja ili testikularni tumori.

Tipovi na hipogonadizam

- Primarnite narušivanja na testisite se povrzani so narušena spermatogeneza, namaleno proizvodstvo na androgeni hormoni ili pak istovremeno prisustvo i na dve narušivanja.
- Poradi niskite vrednosti na androgenite i nedostatokot od negativnata povratna sprega do hipotalamusot i hipofizata, kaj licata so primaren hipogonadizam doagja do zgolemo sozdavanje na gonadotropini. Poradi toa nivnite vrednosti vo plazmata se zgolemeni, a koncentracijata na testosteronot e namalena, iako vkupnata količina na testosteron donekade, no nedovolno, se kompenzira so zgolemena steroidogeneza vo korata na nadbubrežnite žlezdi.
- Kaj sekundarniot, hipogonadotropen hipogonadizam testisite se normalni no nesoodvetno funkcioniraat kako posledica na poremetenata funkcija na hipotalamusot ili hipofizata.
- Vo slučajevite na hipotalamusen hipogonadizam, poradi primarniot nedostatok na LH-RH se javuva insuficijacija na gonadotropnata funkcija na adenohipofizata so posledovatelna reperkusija na funkcijata na testisite. Pri toa, pokraj simptomi i znaci na lezijata prisutni se hipotalamusno-diencefalni simptomi i znaci, kako na primer poremetuvanje na apetitot i obeznost, poremetuvanje na sonot i regulacijata na telesnata temperature, nagli promeni na raspoloženieto, diabetes insipidus i.t.n.
- Kombiniranite formi možat da bidat opservirani kaj starite maži, povečeto obezni, so pridružno na vozrasta determinirano namalauvanje na nivoata na testosteronot što rezultira kako vo defekti na testikularnata taka i vo hipotalamo-hipofiznata funkcija.

Hipogonadizam kaj starite maži

- Neodamna, tretmanot na starite maži poradi pojava na hipogonadizam dobi golema važnost kako rezultat na dramatičnite demografski promeni vo soodnosot pomegju starata i mladata populacija.
- So porastot na starata populacija, hipogonadizmot kaj starata populacija može da se zgolemi vo narednite dekadi.
- Hipogonadizmot kaj starite maži e sindrom karakteriziran so prisustvo na niski nivoa na testosteron i klinički znaci i simptomi za hipogonadizam.
- Simptomite za hipogonadizam gi vključuaat: namalenoto libido, poremetenata erektilna funkcija, muskuluna slabost, zgolemen adipositet, namaleno raspoloženie i namalena vitalnost.
- Vo neкои slučaevi, kliničkite simptomi/manifestacii na hipogonadizmot poteško se prepoznavaat so ogled da možat da bidat maskirani od komorbitetni sostojbi.
- Hipogonadizmot kaj starite maži e poznat kako
 - Late-onset hipogonadizam (LOH) ili age-related hipogonadizam,
 - Androgen deficiency kaj starite maži (ADAM),
 - Partial androgen deficiency kaj starite maži (PADAM),
 - Testosterone deficiency syndrom (TDS), I
 - Andropauza.

Age-related hipogonadizam

- Neodamnešnite studii pokažaa deka produkcijata na testosteron poleka, no kontinuirano se namaluva kako rezultat na procesot na stareenje.
- Harman SM et al. izvestija deka 12% postari od 50 godini, 19% od mažite postari od 60 godini, 28% od mažite postari od 70 godini i 49% od mažite postari od 80 godini, respektivno gi ispolnuvaat kriteriumite za hipogonadizam.
- Baltimor Longitudinal Study of Aging, pokaža deka približno 20 % od mažite vo nivnite 60-ti godini i 50% od mažite vo nivnite 80-ti godini se hipogonadalni.
- The New Mexico Aging Process Study pokaža namaluvanje na serumskiot testostosterone za 110 ng/dL na seкои 10 godini
- Mnogu eksperti veruvaat deka toa e signifikantna medicinska sestojba koja rezultira vo signifikantno namaluvanje na kvalitetot na životot so zafaćanje na funkciite na multipni organski sistemi; dodeka drugi smetaat deka toa e biohemiski marker na generalizirano zaboluvanje.

Primaren hipogonadizam

- Klinefelterov sindrom,
- Testikularni tumori,
- Nespušteni ili ektopični testisi,
- Orhitis, (virusen ili nespecifičen),
- Stečena anorhija, zaradi trauma, tumori, torzija, inflamacija, jatrogena, hirurško odstranovanje,
- Sekundarna testikularna disfunkcija zaradi terapija so odredeni lekovi, toksini, sistemski zabolovanja,
- Idiopatska (testikularna) atrofija,
- Kongenitalna (bilateralna ili unilateralna) anorhija,
- 46XY poremetovanja na seksualni razvoj (poranešniot maški pseudohermafroditizam), poremetena sinteza na testosteron zaradi enzimski defekti vo steroidnata biosinteza,
- Gonadalna disgenezija zaradi mutacija vo različni geni,
- 46 XX maški sindrom,
- Noonan-ov sindrom,
- Inaktivirački mutaciji na LH receptorot, hipoplazija na Leydigovite kletki

Sekundaren hipogonadizam

- Hiperprolaktinemija, PRL sekretirački pituitarni adenomi ili inducirana so lekovi hiperprolaktinemija,
- Izoliran ili porano idiopatski hipogonadotropen hipogonadizam,
- Kallmanov sindrom,
- Sekundarna GnRH deficiencija, poradi terapija so odredeni lekovi, toksini I sistemski zabolovanja,
- Hypopituitarizam,
- Pituitarni adenomi,
- Prader-Williev sindrom,
- Kongenitalna adrenalna hiperplazija so hipogonadotropen hipogonadizam,
- Pasqualiniev sindrom poradi izoilirana LH deficiencija.

Znaci i simptomi na niskite nivoa na androgeni

- Odložen pubertet,
- Mali testisi,
- Maškiot-faktor za infertilitetot,
- Namalena telesna vlaknavost,
- Ginekomastija,
- Namaluvanje na telesnata masa I muskulnata sila,
- Visceralna obeznost,
- Namaluvanje na koskenata mineralna gustina (osteoporoza) so nisko traumatski frakturi,
- Namalena seksualna želba I seksualna aktivnost,
- Eretilns disfunkcija,
- Namaleni nočni erekcii,
- Topli flašinzi,
- Promeni vo raspoloženieto, zamor I lutina,
- Narušvanja vo sonot
- Metaboličen sindrom,
- Insulinska tezistencija I tip 2 dijabetes,
- Namalena kognitivna funkcija.

Znacite i simptomite na deficitot na androgeni variraat vo zavisnost od vozrasta i početokot, traenjeto i težinata na deficitot.

Znaci i simptomi koi sugeriraat predpubertalen početak na hipogonadizmot

- Mali testisi,
- Kriptorhidizam,
- Ginekomastia,
- Visok tonalitet na glasot,
- Nezatvoreni epifizi,
- Linearen rast vo vozrasno doba,
- Evnuhoiden habitus,
- Razretčena telesna vlaknavost/facijalna kosmatost,
- Infertilitet,
- Mala koskena masa,
- Sarkopenija,
- Reducirana seksualna želba/aktivnost.

Testosteron

- Kaj mažite, glaven gonadalen steroiden hormon e testosteronot. Testosteronot cirkulira vo tri glavni formi, nevrzan ili free testosterone, slabo vrzan testosterone, vrzan za albiminite i čvrsto vrzan testosterone, vrzan za SHBG.
- Samo free testosteronot i slabo vrzaniot testosteron za albuminite se bioraspoločivi ili sposobni da se vgradat vo androgen receptorot.
- Vo kliničkata praksa možat da se odreduvaat totalniot testosteron, bioraspoločiviot testosterone (sostaven od slobodniot testosteron i testosteronot vrzan za albuminite) i free testosteronot.
- Free testosteronot i bioraspoločiviot testosteron možat da se kalkuliraat od vrednostite za totalniot testosteron i SHBG.
- Kaj mažite serumskite nivoa na testosteron pokažuvaat cirkadijalna varijacija, so najvisoki nivoa nautro i najniski nivoa kasno popladne.
- Kaj mladite maži, varijaciite vo nivoata na testosteronot za period od 24 časa se približno 35%.
- Iako normalnite referentni nivoa na testosteronot možat da variraat pomegju različni laboratorii, normalnite referentni nivoa na totalniot testosteron nautro kaj zdravi adultni maži približni se pomegju 300 ng/dL do 1000 ng/dL, odnosno
- Referentnite vrednosti za dolnoto normalno nivo na testosteron, koi gi razdvojuvaat normalnite nivoa i nivoata asocirani so možen deficit, sugeriraat cut-off vrednosti od
 - 12.1 nmol/l za totalniot serumski testosteron i
 - 243 pmol/l za free testosteronot.

Preporaki za dijagnostička evaluacija

- Dijagozata za deficit na testosteron treba da bide ograničena na maži so perzistentni simptomi koi sugeriraat hipogonadizam.
- Testosteronot treba da bide meren nautro pred 11 časot na gladno.
- Odreduvanjeto na totalniot testosteron treba da bide najmalku vo dva navrata so verodostoen metod, a ponekogaš treba da bide odreden i free testosteron:
 - Kaj maži so nivoa na totalen testosteron blisku do dolnata normalna granica (8-12 nmol/l). Kaj ovie maži terba da bide odreden i free testosteron za da se ojača laboratoriskata procenka.
 - Kaj maži so poznat ili suspektno abnormalen SHBG treba da bide odreden free testosteronot.
- Odreduvanjeto na testosteronot se preporučuva kaj pacienti so veće prisutno zabolovanje ili se na tretman kade deficitot na testosteronot e voobičaen i kaj koi može da bide indiciran tretman. Tuka se vključeni mažite so
 - obezitas,
 - Metabolen sindrom (obezitas, hipertenzija, hiperholetolemija),
 - Pituitarni masi, sostojbi posle radijacija koi go involviraat selarniot region I I drugite bolesti vo regionite na hipotalamusot I selata,
 - HBI na dijaliza,
 - Tretman so medikamentišto predizvikuvaat supresija na nivoata na testosteron, pr. Kortikosteroidi I opijati,
 - Umerena do teška obstruktivna belodrobna bolest,
 - Infertilitet,
 - Osteoporoza so nisko traumatski frakturi,
 - HIV infekcija I sarkopenia,
 - Tip 2 dijabetes mellitus.

Dijagnoza na hipogonadizmot

- Hipogonadizmot može da bide posuptilen i nesekogaš evidenten od niskoto nivo na testosteronot.
 - Na pr. Maž so primarno testikularno narušuvanje često ima normalno nivo na testosteronot no visok LH.
 - Ovaa forma može da bide smatrana kako subklinička ili kompenzirana forma na hipogonadizam.
 - Kliničkite konsekvenci od pokačenoto nivo na LH ne se poznati, no potencijalno ovie maži možat da postanat hipogonadni vo idnina.
- Za da se diferenciraat primarnite od sekundarnite formi na hipogonadizam I da se razjasni hipogonadizmot kaj vozrasnte maži neophodno e odreduvanjeto kako na testosteronot taka i na LH, i toa vo dva navrati.
- Ponekogaš e potrebno izveduvanje I na odredeni dinamski endokrinočoški testovi, pred se:
 - ***Horiogonadotropinski (HCG ili primogonilski) test.***
 - ***GnRH (LH-RH) test.***
 - ***Stimulaciski test so klomifen-citrat (klomifenski ili klomidski test).***

Dijagnoza na age-related hipogonadizmot

- Najsilen prediktor za hipogonadizam vo ova voзрастna grupa se
 - trite seksualni simptomi (namaleni seksualni misli, oslabeni utrinski erekcii i erektilna disfunkcija) i
 - nivo na totalniot testosteron < 8.0 nmol/l, ili
 - serumski testosteron vo raspon od 8-11 nmol/l i free testosteron < 220 pmol/l.
- Kaj mažite na voзраст od 40 do 79 godini, pragot za totalniot testosteron e
 - 8 nmol/l za namalena frekfencija na seksualni misli,
 - 8.5 nmol/l za erektilna disfunkcija,
 - 11 nmol/l za namalena frekfencija na utrinski erekcii i
 - 13 nmol/l za namalena snaga.
- Adultnite maži so etabliran hipogonadizam treba da bidat skrinirani za konkomitentna osteoporoza.

Indikacii za tretman so testosteron

- Tretmanot so testosteron ima za cel da gi restavrira nivoata na testosteron vo fiziološkiot raspon kaj maži so konzistentno niski nivoa na serumski testosteron i asociрани znaci i simptomi na androgen deficit.
- Celta e da se podobri kvalitetot na životot, čuvstvoto na dobrosostojba, seksualnata funkcija, muskulnata sila i koskenata mineralna gustina.
- Tuka spagjaat slednite indikacii
 - Odložen pubertet (idiopatski, Kallmanov sindrom),
 - Klinefelterov sindrom so hipogonadizam,
 - Seksualna disfunkcija I nizok testosteron,
 - Niska koskena gustina kaj hipogonadizmot,
 - Adultni maži so nizok testosteron i konzistentni multipni znaci I simptomi za hipogonadizam nakon neuspešen tretman na obeznosta I komorbiditete,
 - Hipopituitarizam,
 - Testikularna disgenezija I hipogonadizam,
 - Tip 2 diabetes mellitus I hipogonadizam.

Kontraindikaciji za tretman so testosteron

- Karcinom na prostatata,
- Karcinom na gradi kaj maži,
- Teška sleep apnea,
- Maški infertilitet, koga postoi želba za deca,
- Hematokrit $>0.54\%$,
- Teški simtpmi od dolniot urinaren trakt poradi BPH
- Teška hronična kardijalna insuficiencija/NYHA Klasa IV.

Korist od tretmanot

- Kaj kongenitalniot hipogonadotropen hipogonadizam hormonalnata stimulacija so hCG I FSH ili alternativen pulsativen tretman so GnRH može da go inducira pubertetot, restavrira fertilitetot vo povećeto slučaevi i da ja normalizira koskenata mineralizacija.
- Kaj hipogonadizmot so početak vo adultniot period testosteron zamestiteľnata terapija (TRT) može da gi podobri simptomite, no mnogu hipogonadalni maži se bolni i/ili obezni, poradi što redukcijata na težinata, modifikacija na životnite naviki i dobriot tretman na komorbiditetite se povážni otkolku samata hormonska zamestiteľna terapija.
- TRT može da ja podobri telesnata konstitucija (namaluvanje na masnato tkivo i muskulnata masa), koskenata mineralizacija, znacite na metabolniot sindrom i maškite seksualni problemi (libido, erekcija i ejakulacija).
- Kaj pacientite so TRT zabeležana e redukcija vo BMI I obemot na strukot, kako i podobrena kontrola na glikemijata i lipidniot profil.

Preparati na testosteron

- Testosterone undecanoate, za oralna I i.m. upotreba (Nebido amp a 1000 mg)
- Testosterone cypionate i enanthate, za i.m. upotreba (Testosteron depo amp a 250 mg)
- Transdermalen testosteron dostapen kako kožni lepenki I gel,
- Sublingvalni I bukalni testosteronski tableti
- Subdermalni depoa koi treba da se implantiraat seкои 5-7 meseci

Preporaki za testosteron zamestitelnata terapija

- Pacientot treba celosno da bide informiran za očkuvanite pridobivki i nesakanite efekti od tretmanot.
- Selekcija na testosteronskiot preparat treba da e rezultat na dobro informiran pacientil lekarot.
- Kratkodeluvačkite preparati se preferiraat vo odnos na dolgodeluvačkite preparati koga se započnuva inicijalniot tretman, taka da terapijata može da se prilagodi ili prekine vo slučaj na nesakani sporedni efekti.
- Testosteronskata terapija e kontraindicirana kaj pacienti so maški infertilitetil želba da imaat deca, so ogled da može da ja suprimira spermatogenezata.
- hCG tretmanot treba da bide preporen samo za pacienti so hipogonadotropen hipogonadizam i simultan tretman na fertilitetot.
- Kaj pacientite so adulten početak na hipogonadizmot, tretmanot so testosteron treba da bide otpočan kaj maži so poveće simptomi, dokolku gubenjeto vo težina, modifikacijata na životnte naviki i balansiraniot dobar tretman na komorbiditetite ostanale bezuspešni.

Zaključoci za rizik faktorite za tretmanot na hipogonadizmot

- Izveštaite od poedini slučaevi i mali kohortni studii ukažuvaat na možna korelacija pomegju TRT i karcinomot na gradata, no se ušte postoji nedostatok od stroga evidencija za ovoj odnos.
- Randomizirani kontrolirani istražovanja ja podržuvaat hipotezata deka TRT ne rezultira so histološki promeni vo prostatata.
- Neodamnešnite studii indiciraat deka TRT ne go zgolemuva rizikot za pojava na karcinom na prostata, no podatoci od dolgotrajno sledenje ne se dostapni.
- Ne postoji evidencija za odnosot pomegju TRT I obstruktivnata sleep apneja.
- Nema suštinska evidencija deka TRT e povrzana so razvojot na golemi nesakani kardiovaskularni slučuvanja, vo odnos na mažite so normalni fiziološki vrednosti na testosteronot.
- TRT podobruva nekolku važni modificirački kardiovaskularni rizik faktori.
- TRT, ako e indicirana, treba da bide upotrevena so pretpazlivost kaj maži so pre-egzistirački kardiovaskularni bolesti, prethoden venozen tromboembolizam (posebno asociran so trombofilija) ili hronično kardijalno narušuvanje.

Preporaki za rizik faktorite za tretmanot na hipogonadizmot

- Hematološka i kardiovaskularna procenka, kako i procenka na gradite i prostatata treba da bide izvedena pred da se započne so tretmanot.
- Monitoriranje na hematokritot i hemoglobinot kako i na PSA e preporačana procenka pred i za vreme na tretmanot.
- Simptomatskite hipogonadalni maži koi bile hirurški tretirani za lokaliziran karcinom na prostatata, kaj koi nema tekovna evidencija za aktivna bolest (pokačena PSA, abnormalno rektalno isledovanje, kako i evidencija za koskeni/visceralni metastazi) treba vniimatelno da bidat razmotreni za TRT: tretamnot treba da bide ograničen na onie pacienti so nizok rizik za rekurenten karcinom na prostatata (pr. Gleason score >8, patološka sostojba T1-2, preoperativen PSA <10 ng/ml) i ne treba da započne pred ednogodišno sledenje.
- Procenkata za kardiovaskularni rizik faktorite treba da bide izvedena pred započnuvanjeto na TRT. Potrebna e i optimizacija na sekundarnata prevencija kaj mažite so preegzistirački kardiovaskularni bolesti.
- Mažite so hipogonadizam I bilo koja preegzistiračka kardiovaskularna bolest, venozen tromboembolizam ili hronično srcevo zabolovanje koj zahteva TRT treba da bidat tretirani so vniimanie, monitorirani vniimatelno so klinička procenka na hematokritot (da ne pominuva 0.54), a nivoata na testosteronot treba da se održuvaat vo sredinata od normalniot raspon, kolku e možno podobro za godinite

Preporaki za sledenje

- Odgovorot na tretmanot treba da se proceni 3, 6 i 12 meseci od početokot na tretmanot, a potoa na godišno nivo.
- Hematokritot treba da bide monitoriran vo 3.6 i 12 mesec, a potoa ednaš godišno. Dozata na testosteronot treba da bide namalena ili testosteronskata terapija treba da bide prekinata ako hematokritot se pokači nad 0.54.
- Sostojbata na prostatata treba da bide proceneta so digitalno rektalno ispitivanje i odreduvanjeto na PSA pred početokot na TRT.
- Sledenjeto so odreduvanje na PSA terba da bide izvršeno 3, 6 i 12 mesec, a potoa ednaš godišno.
- Mažite so kardiovaskularni bolesi treba da bidat procenuvani za kardiovaskularni simptomi pred da se inicira TRT.
- Treba da se sledat i soodvetno evaluiraat i za vreme na TRT.