



e-ISSN 2353-8791

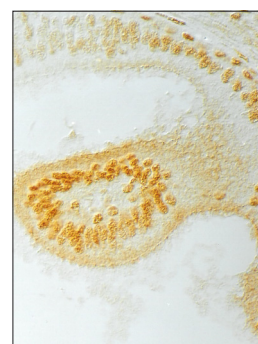
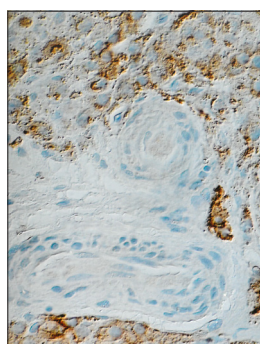
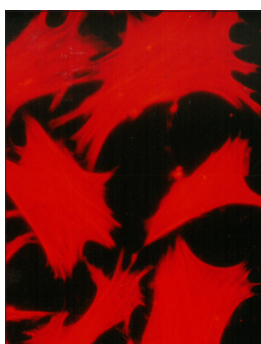
ICV = 49,19

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 5 • Numer 1 • Czerwiec 2018
Volumin 5 • Number 1 • June 2018

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Immunofluorescencyjna lokalizacja F-aktyny w hodowanych komórkach Leydiga myszy (panel lewy). Immunohistochemiczna lokalizacja koneksyny 43 w gonadzie mężczyzny z zespołem Klinefeltera (47,XXY). Lokalizacja sygnału w tkance interstycjalnej (brązowe zabarwienie), wewnątrz kanalików plemnikotwórczych immunonegatywne (panel środkowy). Immunohistochemiczna lokalizacja receptora androgenowego w przewodzie najądrza knura. Lokalizacja sygnału w jądrach komórek głównych nabłonka przewodu najądrza (brązowe zabarwienie) (panel prawy). Mikrofotografia autorstwa prof. dr hab. n. biol. Barbary Bilińskiej, Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie.

Immunofluorescence localization of F-actin in cultured Leyding cells of mice (left panel). Immunohistochemical localization of connexin 43 in gonad of men with Klinefelter syndrome (47,XXY). Immunopositive signal in interstitial tissue (brown staining), immunonegative signal in seminiferous tubules (middle panel). Immunohistochemical localization of androgen receptor in boar epididymal duct. Immunopositive signal in the nuclei of principal epithelial cells of boar epididymal duct (brown staining) (right panel). Micrographs by prof. Barbara Bilińska, Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Krakow.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczner*, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr hab. n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołosiuk*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr hab. n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

Adres redakcji:

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczner

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Kamil Gill

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

CONTENTS

Tom 5
Volumin 5
Strony 1–50
Pages 1–50
Czerwiec 2018
June 2018

O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Katarzyna Marchlewska, Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Wpływ hormonów tarczycy na gonadę męską The influence of thyroid hormones on the male gonad	6
<i>Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Barbara Wiszniewska</i> Substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną a zdrowie reprodukcyjne mężczyzn Endocrine disrupting chemicals and male reproductive health	13
<i>K. Hatzimouratidis (przewodniczący), I. Eardley, F. Giuliano, I. Moncada, A. Salonia</i> Rekomendacje dotyczące postępowania w skrzywieniu prącia Guidelines on Penile Curvature Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej Translation and elaboration of Polish version: <i>Marta Skrodzka, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	28
Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 20 th Day of Andrology and 6 th Scientific and Training Conference on Innovative Technologies in Medicine – Days Of Three Cultures	45
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	47



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (Open Access).

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii.
<http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

Jolanta Słowikowska-Hilczer
President
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

WPŁYW HORMONÓW TARCZYCY NA GONADĘ MĘSKĄ

THE INFLUENCE OF THYROID HORMONES ON THE MALE GONAD

Katarzyna Marchlewska, Renata Walczak-Jędrzejowska, Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji / corresponding author: Katarzyna Marchlewska, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 10.05.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 17.06.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2018.02



Katarzyna Marchlewska – dr hab. n. med., absolwentka Uniwersytetu Łódzkiego oraz Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, biolog, specjalność biochemia, diagnosta laboratoryjny. Nauczyciel akademicki w Zakładzie Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Współwykonawca polskich i europejskich projektów badawczych. Pierwszy autor i współautor 41 publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, członek Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu oraz Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Polskiej Akademii Nauk. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad czynnością męskiego układu płciowego i jego zaburzeniami oraz diagnostyką andrologiczną.

Katarzyna Marchlewska – PhD, graduate of the University of Lodz and Medical University of Lublin as biologist, specializing in biochemistry, laboratory diagnostician. Academic teacher at the Division of Reproductive Endocrinology, Department of Andrology and Reproductive Endocrinology at the Medical University of Lodz. Researcher in Polish and European scientific projects. The first author and co-author of 41 scientific publications. Member of the Polish Society of Andrology, a member of the International Society of Andrology, Polish Society for Reproductive Medicine and Andrology Commission Committee of Reproductive Biology Sciences of Polish Academy of Sciences. Professional and scientific work is associated with the research on the male reproductive system function and its disorders, and andrology diagnostics.

Streszczenie

Czynność endokrynną gruczołu tarczowego wpływa na potencjał płodności zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Hormony tarczycy biorą udział w wielu mechanizmach regulacyjnych, zarówno poprzez specyficzne receptory, jak i na drodze pozagenomowej. Przez lata nie prowadzono badań w tym obszarze, ponieważ pierwsze badania wykazały brak zależności pomiędzy czynnością tarczycy i jąder, a ponadto u dorosłych mężczyzn nie obserwuje się jawnych objawów klinicznych ze strony jądra zarówno przy hip-, jak i hipertyreozie. Przełomowe okazało się odkrycie licznych funkcjonalnie czynnych receptorów dla hormonów tarczycy w komórkach Sertolego u noworodków szczura. Ponadto w jądrach gryzoni od urodzenia aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej stwierdzono obecność dejodynaz jodotyroninowych, enzymów, które regulują ilość i aktywność hormonów tarczycy. Pojawiło się wiele prac eksperymentalnych, a także klinicznych, które wykazały, że hormony tarczycy odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu i czynności jąder.

Słowa kluczowe: tarczyca, jądra, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, receptor dla hormonów tarczycy, niepłodność

Abstract

Endocrine activity of the thyroid gland influences the fertility potential in both women and men. Thyroid hormones take part in many regulatory mechanisms, both through specific receptors and on the extra-genomic route. Over the years no studies have been carried out in this area, because the first studies showed no dependence between thyroid gland and testicular function, and in adult men there are no overt clinical symptoms of the testes both at hypo- and hyperthyroidism. A breakthrough was the discovery of numerous functionally active receptors for thyroid hormones in Sertoli cells in neonatal rats. In addition, in the rodent testes from birth to sexual maturity, the presence of iodothyronine deiodinases, enzymes that regulate the amount and activity of the thyroid hormones, has been found. Nowadays, there are many experimental and clinical studies showing that thyroid hormones play an important role in the maturation and function of the testes.

Key words: thyroid, testis, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid receptor, infertility

Skróty / Abbreviations

ABP – białko wiążące androgeny (ang. *androgen binding protein*), AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), cAMP – (ang. *cyclic adenosine monophosphate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DHEA/DHEAS dehydroepiandrosteron / siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone / dehydroepiandrosterone sulfate*), FSH – folitropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin releasing hormone*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), T3 – trijodotyronina (ang. *triiodothyronine*), T4 – tyroksyna (ang. *thyroxine*), TR – receptor dla hormonów tarczycy (ang. *thyroid hormone receptor*), TRαKO/TRβKO – myszy transgeniczne z brakiem receptora TRα1/TRβ1 (ang. *thyroid hormone receptors alpha1/beta1 knockout mice*)

Ekspresja receptorów dla hormonów tarczycy w męskim układzie płciowym

Działanie hormonów tarczycy odbywa się poprzez wiązanie ze specyficznym dla nich receptorem (TR, ang. *thyroid hormone receptor*), który należy do rodziny czynników transkrypcyjnych zależnych od ligandu. Receptor ten kodowany jest poprzez dwa geny: *c-erbAα* i *c-erbAβ*. W wyniku alternatywnego splicingu gen *c-erbAα* odpowiada za kodowanie trzech białek receptorowych: α1, α2 i α3, natomiast gen *c-erbAβ* za dwa: β1 i β2 (Krassas i wsp., 2010).

W gonadzie męskiej ekspresja TR jest stosunkowo duża, ale jest różna na różnych etapach rozwoju organizmu. W jądrze ludzkim oraz u szczura w płodowych i dojrzałych komórkach Sertolego stwierdza się ekspresję TRα1 oraz TRα2. Największą ekspresję TRα1 obserwuje się pod koniec okresu płodowego i krótko po urodzeniu (Jannini i wsp., 1994; Jannini i wsp., 1999), następnie ulega ona stopniowo wygaszaniu, podczas gdy TRα2 pozostaje na stałym poziomie. W związku z tym wraz z wiekiem stosunek TRα2/TRα1 wzrasta (Jannini i wsp., 2000). Obecność aktywnego TRα w jądrach stwierdzono również w komórkach mezenchymalnych i komórkach Leydiga. Jego ekspresja jest najwyższa w okresie pourodzeniowym i obniża się, osiągając z wiekiem wartości śladowe. W przeciwieństwie do ludzi, u szczura TR obecny jest również w komórkach szeregu spermatogenezy na różnych etapach ich rozwoju. Zidentyfikowano go zarówno w gonocytach, jak i spermatogoniach, spermatocytach I rzędu (preleptotenowych, leptotenowych i zygotenowych) oraz w spermatydach. Jednak oprócz

TRα odkryto tu występowanie aktywnej izoformy TRβ1, której ekspresja pojawia się wcześniej – w spermatogoniach pośrednich (In), a TRα w spermatogoniach typu B (Buzzard i wsp., 2000; Canale i wsp., 2001). Biologiczne znaczenie obu izoform receptora różni się znacząco. Badano aktywność proliferacyjną komórek Sertolego w 10. dobie życia na myszach transgenicznym z brakiem receptora TRα1 (TRαKO) lub TRβ1 (TRβKO). Uzyskane wyniki wykazały, że eksperymentalna hipertyreoza hamuje proliferację komórek Sertolego u TRβKO, podobnie jak u zwierząt nietransgenicznym/WT, do bardzo niskiego poziomu, co świadczy o nikłym udziale tej izoformy w tym procesie, podczas gdy myszy TRαKO wykazują nieznaczne zmiany w proliferacji komórek Sertolego pod wpływem podawania trijodotyroniny. Aktywność proliferacyjna komórek Sertolego u myszy TRαKO jest zbliżona do aktywności obserwowanej u form nietransgenicznym, ale poddanych doświadczalnej hipotyreoze. Fizjologicznie komórki Sertolego u myszy wykazują aktywność mitotyczną do 10. doby życia, natomiast eksperymentalna hipotyreoza przedłuża ten okres do 15. doby (Joyce i wsp., 1993). Na tej podstawie można więc wnioskować o dominującej roli TRα w procesach regulacji czynności komórek Sertolego pod wpływem hormonów tarczycy (Holsberger i wsp., 2005).

Ekspresję receptora dla hormonów tarczycy stwierdzono również w komórkach nabłonkowych jądra. Obecne tu są izofory TRα1 i TRβ1, jednakże ich ekspresja jest cytoplazmatyczna (De Paul i wsp., 2008). Również na/w błonie jądrowej komórek PZ HPV-10 (linia komórek pochodzących ze stercza) wykazano ekspresję TRβ1 (Hsieh i Juang, 2005).

Badania eksperymentalne

Zdecydowana większość badań dotyczących wpływu hormonów gruczołu tarczowego na gonady męskie jest oparta na modelu zwierzęcym. Eksperymenty dotyczyły zarówno bezpośrednich efektów hipo- i hipertyreozy w jądrach zwierząt doświadczalnych, jak i zmian w ich aktywności seksualnej.

Komórki Sertolego

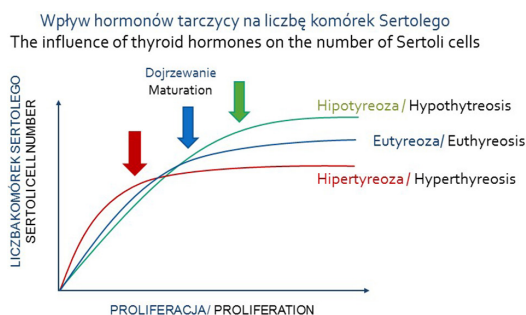
Komórki Sertolego stanowią element strukturalny nabłonka plemnikotwórczego. Pełnią funkcję podporową i pośredniczą w regulacji procesu spermatogenezy. W okresie płodowym wydzielają hormon antymüllerowski (AMH, ang. *anti-Müllerian hormone*), który jest konieczny dla różnicowania męskiego fenotypu. Do okresu dojrzewania komórki Sertolego ulegają proliferacji, osiągając swą ostateczną liczbę. Następnie ich podziały zostają zahamowane, a komórki zaczynają dojrzewać czynnościowo (rycina 1). Wykształcenie się właściwej liczby komórek Sertolego w okresie przeddojrzewaniowym jest niezbędne do osiągnięcia płodności u osobnika dorosłego (Orth i wsp., 1988). Stosunek ilościowy komórek Sertolego do komórek płciowych w dojrzałym nabłonku u szczura wynosi około 1:50 (Mruk i Cheng, 2004), podczas gdy u ludzi 1:11 (Bendsen i wsp., 2003). Liczba komórek Sertolego obecna w okresie dojrzałości zależy od tempa i długości trwania okresu proliferacji. Hormonem, który odgrywa główną rolę mitogenną w procesie podziałów komórek Sertolego, jest folitropina (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (Meachem i wsp., 1996; Griswold, 1998; Marchlewska i wsp., 2011a). Natomiast trijodotyronina (T3, ang. *triiodothyronine*) bierze udział w regulacji długości okresu podziałowego, przyspieszając dojrzałość fizjologiczną (Holsberger i Cooke, 2005; Marchlewska i wsp., 2011a; Marchlewska i wsp., 2015). Wydajność spermatogenezy oceniana poprzez dzienną produkcję plemników u zwierząt dojrzałych płciowo dodatnio koreluje z całkowitą liczbą komórek Sertolego w okresie przeddojrzewaniowym (Orth i wsp., 1988).

Hipotyreoza nie wywołuje zmian morfologicznych i czynnościowych w okresie płodowym, ale

eksperymentalnie wywołana niedoczynność tarczycy w okresie noworodkowym jest związana z upośledzonym rozwojem jądra w czasie dojrzewania. Dotyczy to procesów wzrostu jąder, dojrzewania komórek Sertolego i – co za tym idzie – komórek płciowych (Palmero i wsp., 1988; Francavilla i wsp., 1991; Marchlewska i wsp., 2011b). Jeśli jednak hipotyreoza była przejściowa i następował po niej okres eutyreozy, to w efekcie obserwowany był znaczny wzrost jąder i dziennej produkcji plemników (odpowiednio 80 i 140%) u osobników dorosłych (Cooke i wsp., 1991; Cooke i Meisami, 1991). Mechanizm tych zmian polega na przedłużeniu okresu proliferacji komórek Sertolego i opóźnieniu ich dojrzewania, co w efekcie powoduje zwiększenie ich ostatecznej liczby. Zjawisko takie zachodzi tylko w okresie przeddojrzewaniowym, zanim komórki Sertolego osiągną dojrzałość czynnościową, jednocześnie tracąc zdolność podziałową (Wagner i wsp., 2008).

Komórki Leydiga

W trakcie rozwoju osobniczego wyróżnia się dwie populacje komórek Leydiga: płodowe, które są odpowiedzialne za produkcję androgenów w okresie płodowym i maskulinizację płodu (Kerr i Knell, 1988; Mendis-Handagama i wsp., 1998a), oraz dojrzałe, które powstają po urodzeniu, z prekursorowych, okołokanalikowych komórek mezenchymalnych (Ariyaratne i wsp., 2000). Populacja dojrzałych komórek Leydiga jest liczniejsza i to one są głównym źródłem androgenów w dojrzałych jądrach (Wagner i wsp., 2008). Hormony tarczycy wpływają na różnicowanie komórek mezenchymalnych zarówno w okresie pourodzeniowym, jak i dojrzałości (Maran, 2003; Mendis-Handagama i Siril Ariyaratne, 2005). Podobnie jak w przypadku komórek Sertolego przejściowa hipotyreoza w okresie pourodzeniowym wywołuje zahamowanie procesu dojrzewania komórek mezenchymalnych, wydłużając tym samym okres ich proliferacji, czego efektem jest zwiększona liczba komórek Leydiga w dojrzałej gonadzie (Hardy i wsp., 1996; Mendis-Handagama i wsp., 1998b). Natomiast hipertyreoza przyspiesza dojrzewanie mezenchymalnych komórek prekursorowych, co w efekcie obniża liczbę dojrzałych komórek Leydiga.



Ryc. 1. Do okresu dojrzewania komórki Sertolego ulegają proliferacji osiągając swą ostateczną liczbę. Następnie ich podziały zostają zahamowane, a komórki zaczynają dojrzewać czynnościowo. Wykształcenie się właściwej liczby komórek podporowych jest kluczowe dla osiągnięcia płodności w okresie dojrzałości.

Fig. 1. Sertoli cells proliferate until puberty when their final number is established. Then divisions ceased, and the cells start to mature functionally. The total number of Sertoli cells is crucial for achieving fertility during adulthood.

Badania kliniczne

Nadczynność tarczycy

Metabolizm hormonów płciowych

Podwyższone stężenie hormonów tarczycy wywołuje wzrost wydzielania dwóch białek wiążących hormony płciowe: globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) wydzielanej przez hepatocyty oraz białka wiążącego androgeny (ABP, ang. *androgen binding protein*), syntetyzowanego przez komórki Sertolego (Munell i wsp., 2002). Są to glikoproteiny wysoce konserwatywne u wielu gatunków ssaków, a ich zadaniem jest wiązanie steroidów płciowych, głównie testosteronu (French i Ritzen, 1973; Danzo i wsp., 1991; Joseph,

1994). Stężenie testosteronu całkowitego przy tyreotoksykozie jest podwyższone, a jego klirens metaboliczny obniżony, jednak poziom wolnego testosteronu utrzymuje się na poziomie prawidłowym (Ford i wsp., 1992). Wykazano, że u dorosłych mężczyzn z hipertyreozą stężenia gonadotropin, SHBG, testosteronu, 17 β -estradiolu, a przez to również prolaktyny, są wyższe w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami, ale ulegają normalizacji po uzyskaniu stanu eutyreozy (Hudson i Edwards, 1992).

Obserwuje się też zdecydowanie wyższą odpowiedź wydzielniczą gonadotropin na podanie gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin releasing hormone*) u osób z nadczynnością tarczycy w porównaniu z osobami w stanie eutyreozy (Rojdmark i wsp., 1988), ponadto u pacjentów z nadczynnością tarczycy w teście z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) odpowiedź jądra jest obniżona (Meikle, 2004). Możliwy jest tu bezpośredni pobudzający wpływ hormonów tarczycy na receptory GnRH w przysadce. W nadczynności tarczycy stwierdza się również zwiększoną konwersję androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych. Stosunek konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*) i testosteronu do androstendionu jest obniżony, podczas gdy stosunek androstendionu do testosteronu i androstendionu do DHT wzrasta. Przyczyną tego zjawiska jest wzrost wydalania metabolitów zredukowanych w pozycji 5 α . Wpływ trijodotyroniny na metabolizm estradiolu jest związany ze wzrostem wydalania 2-hydroksyestrogenów, a zmniejszeniem wydalania 16 α -hydroksyestrogenów. Zwiększony poziom wolnego estradiolu we krwi jest też efektem dwukrotnie silniejszego powinowactwa SHBG do testosteronu niż do estradiolu, co zwiększa współczynnik wolny estradiol/wolny testosteron (Krassas i wsp., 2010).

Objawy kliniczne w tego typu zaburzeniach hormonalnych są podobne jak w przypadku zwiększonej bioaktywności estrogenów: np. ginekomastia, pajączki naczyniowe (teleangiektazje), obniżone libido. Należy podkreślić, że wszystkie opisywane zmiany ulegają normalizacji po uzyskaniu stanu eutyreozy i nie wymagają dodatkowego leczenia (Kidd i wsp., 1979; Carlson, 1980).

Płodność pacjentów z nadczynnością tarczycy

Bardzo niewiele badań klinicznych dostarcza wiedzy o wpływie hormonów tarczycy na dojrzałą gonadę męską. Pierwsza praca, w której wykazano, że pacjenci z nadczynnością tarczycy mieli obniżoną liczbę plemników i osłabioną ich ruchliwość w nasieniu, ukazała się w 1976 roku. Było to badanie, które obejmowało tylko 3 pacjentów (Clyde i wsp., 1976). Abalovich i wsp. (1999) stwierdzili u 25 pacjentów z chorobą Gravesa, że hipertyreozą poza opisanymi wcześniej zaburzeniami hormonalnymi i ginekomastią może powodować obniżenie objętości ejakulatu, liczby plemników, odsetka plemników ruchliwych i o prawidłowej morfologii odpowiednio o: 61,9%, 42,9%, 85,7% i 19%. Negatywny wpływ na ruchliwość plemników oraz zmniejszoną objętość ejakulatu wykazano

również w innych badaniach (Hudson i Edwards, 1992; Krassas i wsp., 2002). Autorzy podkreślają, że po uzyskaniu stanu eutyreozy obserwowano poprawę tych parametrów.

Eksperymentalnie wykazano również bezpośredni wpływ tyroksyny (T4, ang. *thyroxine*) na ruchliwość plemników (Mendeluk i Rosales, 2016). Po dodaniu T4 do próbek nasienia ruchliwość plemników poprawiała się znamienne po 20 min. i stan ten utrzymywał się przez 40 min. Dodatkowo wykazano, że skuteczność odzyskiwania plemników metodą *swim-up* po dodaniu T4 wzrasta o 80%, znacznie więcej niż w przypadku powszechnie stosowanej do tego celu pentoksyfiliny, inhibitora cAMP, która podnosi ten parametr o 60% (Mendeluk i Rosales, 2016).

W badaniach nad wpływem T3 na płodność mężczyzn bez jawnych objawów wskazujących na zaburzenia ze strony tarczycy wykazano pozytywną korelację z objętością ejakulatu, koncentracją fruktozy (marker czynności pęcherzyków nasiennych) (Lotti i wsp., 2016) oraz negatywną korelację T4 ze średnicą trzonu i ogona najądrza, w którym plemniki uzyskują zdolność ruchu.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność gruczołu tarczowego u mężczyzn jest stosunkowo rzadka (0,1%) (Canaris i wsp., 2000), ale w Polsce sięga 7,7% nowo wykrytych przypadków o podłożu autoimmunologicznym (Jozkow i wsp., 2017). Ocenia się, że wśród mężczyzn zgłaszających się do ośrodków leczących niepłodność subkliniczna postać hipotyreozy objawia się u 3%, a autoprzeciwiactwa przeciwciarczycowe występują w 7,5% przypadków (Trummer i wsp., 2001).

Metabolizm hormonów płciowych

W długo trwającej niedoczynności tarczycy u mężczyzn stężenia gonadotropin, zwłaszcza FSH, jak również estradiolu i estronu w surowicy krwi, są podwyższone, a stężenie całkowitego testosteronu jest niskie, przeddojrzeniowe (Wortsman i wsp., 1987). Oprócz hipogonadyzmu hipergonadotropowego pacjenci mają obniżone stężenie SHBG oraz obniżoną odpowiedź w teście z hCG (Jaya Kumar i wsp., 1990). Ponadto dehydroepiandrosteron (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*), siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), androstendion i jego siarczan oraz siarczan pregnenolonu mają niższe stężenia (Tagawa i wsp., 2001). Stężenia krążących androgenów mogą być dodatkowo obniżane w wyniku hiperprolaktynemii wywołanej niedoczynnością tarczycy (Honbo i wsp., 1978).

Płodność pacjentów z niedoczynnością tarczycy

Wrodzony hipotyroidyzm u płodów męskich nie wywołuje zmian w rozwoju męskiego układu płciowego, ponieważ matczyne hormony tarczycowe przenikają przez łożysko i są wystarczające do utrzymania eutyreozy u płodu (Vulsma i wsp., 1989). Jeśli substytucja hormonalna prowadzona jest prawidłowo, tacy

chłopcy prawidłowo dojrzewają (*Salerno i wsp.*, 2001), natomiast brak substytucji powoduje opóźnione dojrzewanie. Poważna hipotyreoza w okresie przeddojrzewaniowym jest związana z przedwczesnym rzekomym dojrzewaniem. Zewnętrzne narządy płciowe rozwijają się wcześniej. Obserwuje się znaczne powiększenie jąder (makroorchidyzm) przy braku rozwoju owłosienia łonowego i niskim wzroście (izolowane gonadarche) (*Marshall i Tanner*, 1970; *Panidis i Rousso*, 1999).

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy obserwuje się obniżenie libido oraz zaburzenia erekcji (*Griboff*, 1962; *Wortsmann i wsp.*, 1987). Jednak niewiele badań prezentuje wpływ niedoczynności tarczycy na produkcję gamet męskich i płodność. Pierwsze badanie, w którym poruszono tę kwestię, było oparte na 5 przypadkach (*Griboff*, 1962). Wykazano tu obniżenie ruchliwości plemników u jednego pacjenta, które ustąpiło w wyniku terapii substytucyjnej. Następne badania potwierdziły jednak negatywny wpływ niedoczynności tarczycy na ruchliwość typu postępowego, ale również objętość ejakulatu oraz morfologię plemników (*Corrales Hernandez i wsp.*, 1990). W jądrach obserwowano przewagę objętości kanalików plemnikotwórczych nad objętością tkanki śródmiąższowej oraz przedwczesne zainicjowanie spermatogenezy, ale z niewielką liczebnością spermatocytów i spermatyd. Komórki Leydiga także były nieliczne (*Franks i Stempfel*, 1963). W biopsjach jąder dorosłych mężczyzn, u których hipotyreoza pojawiła się w okresie młodzieńczym i nie była leczona, stwierdzano rozrost tkanki śródmiąższowej i proliferację fibroblastów, małą liczebność komórek Leydiga oraz zwłóknienie i zeszkliwienie kanalików plemnikotwórczych (*Hoffman i wsp.*, 1991).

Podsumowanie

Podsumowując przegląd piśmiennictwa, należy podkreślić wpływ prawidłowej czynności gruczołu tarczowego na płodność. Szczególnie istotny dla gonady wydaje się okres życia do uzyskania dojrzewania płciowego, kiedy ustalają się prawidłowe proporcje ilościowe komórek podporowych i płciowych. Przekłada się to na czynność tych komórek, czego efektem są zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-jądra, prowadzące w niektórych przypadkach nawet do hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Nie bez znaczenia jest wpływ tarczycy na libido oraz zdolność do erekcji. Dlatego tak ważne jest, aby prowadzona była odpowiednia diagnostyka andrologiczna, a w przypadku stwierdzonych zaburzeń właściwe leczenie endokrynologiczne.

Podziękowania

Badanie został sfinansowane z funduszy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr projektu: 503/1-089-03/503-11-002).

■ Piśmiennictwo

- Abalovich M., Levalle O., Hermes R., Scaglia H., Aranda C., Zylbersztajn C. i wsp.*: Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999, 9 (9), 857–863. doi: 10.1089/thy.1999.9.857. PMID: 10524563.
- Ariyaratne H.B., Mendis-Handagama S.M., Mason J.I.*: Effects of tri-iodothyronine on testicular interstitial cells and androgen secretory capacity of the prepubertal Rat. *Biol Reprod*. 2000, 63 (2), 493–502. PMID: 10906055.
- Bendsen E., Byskov A.G., Laursen S.B., Larsen H.P., Andersen C.Y., Westergaard L.G.*: Number of germ cells and somatic cells in human fetal testes during the first weeks after sex differentiation. *Hum Reprod*. 2003, 18 (1), 13–18. doi: 10.1093/humrep/deg057. PMID: 12525434.
- Buzzard J.J., Morrison J.R., O'Bryan M.K., Song Q., Wreford N.G.*: Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod*. 2000, 62 (3), 664–669. doi: 10.1095/biolreprod62.3.664. PMID: 10684808.
- Canale D., Agostini M., Giorgilli G., Caglieresi C., Scartabelli G., Nardini V. i wsp.*: Thyroid hormone receptors in neonatal, prepubertal, and adult rat testis. *J Androl*. 2001, 22 (2), 284–288. doi: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02182.x. PMID: 11229803.
- Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.*: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000, 160 (4), 526–534. doi: 10.1001/archinte.160.4.526. PMID: 10695693.
- Carlson H.E.*: Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1980, 303 (14), 795–799. doi: 10.1056/NEJM198010023031405. PMID: 6997736.
- Clyde H.R., Walsh P.C., English R.W.*: Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril*. 1976, 27 (6), 662–666. doi: 10.1016/S0015-0282(16)41896-0. PMID: 946959.
- Cooke P.S., Hess R.A., Porcelli J., Meisami E.*: Increased sperm production in adult rats after transient neonatal hypothyroidism. *Endocrinology*. 1991, 129 (1), 244–248. doi: 10.1210/endo-129-1-244. PMID: 2055187.
- Cooke P.S., Meisami E.*: Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels. *Endocrinology*. 1991, 129 (1), 237–243. doi: 10.1210/endo-129-1-237. PMID: 2055186.
- Corrales Hernandez J.J., Miralles Garcia J.M., Garcia Diez L.C.*: Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl*. 1990, 25 (1), 21–27. PMID: 2389988.
- Danzo B.J., Parrott J.A., Skinner M.K.*: Analysis of the steroid binding domain of rat androgen-binding protein. *Endocrinology*. 1991, 129 (2), 690–696. doi: 10.1210/endo-129-2-690. PMID: 1855466.
- De Paul A.L., Mukdsi J.H., Pellizas C.G., Montesinos M., Gutierrez S., Susperreguy S. i wsp.*: Thyroid hormone receptor alpha 1-beta 1 expression in epididymal epithelium from euthyroid and hypothyroid rats. *Histochem Cell Biol*. 2008, 129 (5), 631–642. doi: 10.1007/s00418-008-0397-8. PMID: 18299881.
- Ford H.C., Cooke R.R., Keightley E.A., Feek C.M.*: Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992, 36 (2), 187–192. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb00956.x. PMID: 1568351.
- Francavilla S., Cordeschi G., Properzi G., Di Cicco L., Jannini E.A., Palmero S. i wsp.*: Effect of thyroid hormone on the pre- and post-natal development of the rat testis. *J Endocrinol*. 1991, 129 (1), 35–42. doi: 10.1677/joe.0.1290035. PMID: 1903146.
- Franks R.C., Stempfel R.S. Jr.*: Juvenile Hypothyroidism and Precocious Testicular Maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963, 23, 805–810. doi: 10.1210/jcem-23-8-805. PMID: 14059558.
- French F.S., Ritzen E.M.*: A high-affinity androgen-binding protein (ABP) in rat testis: evidence for secretion into efferent duct fluid and absorption by epididymis. *Endocrinology*. 1973, 93 (1), 88–95. doi: 10.1210/endo-93-1-88. PMID: 4712258.
- Griboff S.I.*: Semen analysis in myxedema. *Fertil Steril*. 1962, 13, 436–443. PMID: 13901787.
- Griswold M.D.*: The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998, 9 (4), 411–416. doi: 10.1006/scdb.1998.0203. PMID: 9813187.
- Hardy M.P., Sharma R.S., Arambepola N.K., Sottas C.M., Russell L.D., Bunick D. i wsp.*: Increased proliferation of Leydig cells induced by neonatal hypothy-

- roidism in the rat. *J Androl.* 1996, 17 (3), 231–238. doi: 10.1002/j.1939-4640.1996.tb01778.x. PMID: 8792213.
- Hoffman W.H., Kovacs K.T., Gala R.R., Keel B.A., Jarrell T.S., Ellegood J.O. i wsp.: Macroorchidism and testicular fibrosis associated with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1991, 14 (7), 609–616. PMID: 1940067.
- Holsberger D.R., Cooke P.S.: Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005, 322 (1), 133–140. doi: 10.1007/s00441-005-1082-z. PMID: 15856309.
- Holsberger D.R., Kiesewetter S.E., Cooke P.S.: Regulation of neonatal Sertoli cell development by thyroid hormone receptor alpha1. *Biol Reprod.* 2005, 73 (3), 396–403. doi: 10.1095/biolreprod.105.041426. PMID: 15858214.
- Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A.: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1978, 64 (5), 782–787. doi: 10.1016/0002-9343(78)90517-X. PMID: 645742.
- Hsieh M.L., Juang H.H.: Cell growth effects of triiodothyronine and expression of thyroid hormone receptor in prostate carcinoma cells. *J Androl.* 2005, 26 (3), 422–428. doi: 10.2164/jandrol.04162. PMID: 15867011.
- Hudson R.W., Edwards A.L.: Testicular function in hyperthyroidism. *J Androl.* 1992, 13 (2), 117–124. doi: 10.1002/j.1939-4640.1992.tb01641.x. PMID: 1597395.
- Jannini E.A., Carosa E., Rucci N., Screponi E., D'Armiento M.: Ontogeny and regulation of variant thyroid hormone receptor isoforms in developing rat testis. *J Endocrinol Invest.* 1999, 22 (11), 843–848. doi: 10.1007/BF03343656. PMID: 10710271.
- Jannini E.A., Dolci S., Ulisse S., Nikodem V.M.: Developmental regulation of the thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA expression in the rat testis. *Mol Endocrinol.* 1994, 8 (1), 89–96. doi: 10.1210/mend.8.1.8152433. PMID: 8152433.
- Jannini E.A., Crescenzi A., Rucci N., Screponi E., Carosa E., de Matteis A. i wsp.: Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 85, (9), 2000. 3453–3457. doi: 10.1210/jcem.85.9.6803, PMID: 10999848
- Jaya Kumar B., Khurana M.L., Ammini A.C., Karmarkar M.G., Ahuja M.M.: Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement. *Horm Res.* 1990, 34 (5-6), 215–218. doi: 10.1159/000181828. PMID: 2100278.
- Joseph D.R.: Structure, function, and regulation of androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin. *Vitam Horm.* 1994, 49, 197–280. PMID: 7810071.
- Joyce K.L., Porcelli J., Cooke P.S.: Neonatal goitrogen treatment increases adult testis size and sperm production in the mouse. *J Androl.* 1993, 14 (6), 448–455. doi: 10.1002/j.1939-4640.1993.tb03261.x. PMID: 8294229.
- Jozkow P., Lwow F., Slowinska-Lisowska M., Medras M.: Trends in the prevalence of autoimmune thyroiditis in the leading private health-care provider in Poland. *Adv Clin Exp Med.* 2017, 26 (3), 497–503. doi: 10.17219/acem/60862. PMID: 28791826.
- Kerr J.B., Knell C.M.: The fate of fetal Leydig cells during the development of the fetal and postnatal rat testis. *Development.* 1988, 103 (3), 535–544. PMID: 3246223.
- Kidd G.S., Glass A.R., Vigersky R.A.: The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979, 48 (5), 798–802. doi: 10.1210/jcem-48-5-798. PMID: 372208.
- Krassas G.E., Pontikides N., Deligianni V., Miras K.: A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87 (8), 3667–3671. doi: 10.1210/jcem.87.8.8714. PMID: 12161493.
- Krassas G.E., Poppe K., Glinier D.: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010, 31 (5), 702–755. doi: 10.1210/er.2009-0041. PMID: 20573783.
- Lotti F., Maseroli E., Fralassi N., Degl'Innocenti S., Boni L., Baldi E. i wsp.: Is thyroid hormones evaluation of clinical value in the work-up of males of infertile couples? *Hum Reprod.* 2016, 31 (3), 518–529. doi: 10.1093/humrep/dev338. PMID: 26759137.
- Maran R.R.: Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl.* 2003, 49 (5), 375–388. doi: A73P1G0V473GY15Q. PMID: 12893516.
- Marchlewska K., Kula K., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Filipiak E., Slowikowska-Hilcz J.: Role of FSH and triiodothyronine in Sertoli cell development expressed by formation of connexin 43-based gap junctions. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol.* 2011a, 315 (6), 329–336. doi: 10.1002/jez.679. PMID: 21442762.
- Marchlewska K., Kula K., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Orkisz S., Slowikowska-Hilcz J.: Triiodothyronine modulates initiation of spermatogenesis in rats depending on treatment timing and blood level of the hormone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011b, 341 (1-2), 25–34. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.022. PMID: 21664241.
- Marchlewska K., Slowikowska-Hilcz J., Walczak-Jedrzejowska R., Oszukowska E., Filipiak E., Kula K.: The long-term effects of FSH and triiodothyronine administration during the pubertal period on Connexin 43 expression and spermatogenesis efficiency in adult rats. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol.* 2015, 323 (4), 256–265. doi: 10.1002/jez.1919. PMID: 25739512.
- Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970, 45 (239), 13–23. PMID: 5440182.
- Meachem S.J., McLachlan R.I., de Kretser D.M., Robertson D.M., Wreford N.G.: Neonatal exposure of rats to recombinant follicle stimulating hormone increases adult Sertoli and spermatogenic cell numbers. *Biol Reprod.* 1996, 54 (1), 36–44. PMID: 8837998.
- Meikle A.W.: The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid.* 2004, 14 Suppl 1, S17–25. doi: 10.1089/105072504323024552. PMID: 15142373.
- Mendeluk G.R., Rosales M.: Thyroxine Is Useful to Improve Sperm Motility. *Int J Fertil Steril.* 2016, 10, (2), 208–214. doi: 10.22074/ijfs.2016.4911. PMID: 27441054.
- Mendis-Handagama S.M., Ariyaratne H.B., Teunissen van Manen K.R., Haupt R.L.: Differentiation of adult Leydig cells in the neonatal rat testis is arrested by hypothyroidism. *Biol Reprod.* 1998a, 59 (2), 351–357. PMID: 9687307.
- Mendis-Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B.: Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 2005, 43 (11), 939–962. PMID: 16313060.
- Mendis-Handagama S.M., Watkins P.A., Gelber S.J., Scallen T.J.: The effect of chronic luteinizing hormone treatment on adult rat Leydig cells. *Tissue Cell.* 1998b, 30 (1), 64–73. doi: PMID: 9569679.
- Mruk D.D., Cheng C.Y.: Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2004, 25 (5), 747–806. doi: 10.1210/er.2003-0022. PMID: 15466940.
- Munell F., Suarez-Quian C.A., Selva D.M., Tirado O.M., Reventos J.: Androgen-binding protein and reproduction: where do we stand? *J Androl.* 2002, 23 (5), 598–609. doi: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02296.x. PMID: 12185088.
- Orth J.M., Gunsalus G.L., Lamperti A.A.: Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology.* 1988, 122 (3), 787–794. doi: 10.1210/endo-122-3-787. PMID: 3125042.
- Palmero S., Maggiani S., Fugassa E.: Nuclear triiodothyronine receptors in rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1988, 58 (2-3), 253–256. doi: 0303-7207(88)90161-X. PMID: 3208996.
- Panidis D.K., Rousso D.H.: Macro-orchidism in juvenile hypothyroidism. *Arch Androl.* 1999, 42 (2), 85–87. doi: PMID: 10101574.
- Rojdmark S., Berg A., Kallner G.: Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism. *Horm Res.* 1988, 29 (5-6), 185–190. doi: 10.1159/000181000. PMID: 3146542.
- Salerno M., Micillo M., Di Maio S., Capalbo D., Ferri P., Lettieri T. i wsp.: Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001, 145 (4), 377–383. PMID: 11580992.
- Tagawa N., Takano T., Fukata S., Kuma K., Tada H., Izumi Y. i wsp.: Serum concentration of androstenediol and androstenediol sulfate in patients with hypothyroidism and hypothyroidism. *Endocr J.* 2001, 48 (3), 345–354. doi: 10.1507/endocrj.48.345. PMID: 11523906.
- Trummer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J., Habermann H., Pummer K., Leb G.: Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil*

Steril. 2001, 76 (2), 254–257. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01875-1. PMID: 11476769.

Vulsma T., Gons M.H., de Vijlder J.J.: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989, 321 (1), 13–16. doi: 10.1056/NEJM198907063210103. PMID: 2733742.

Wagner M.S., Wajner S.M., Maia A.L.: The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol.* 2008, 199 (3), 351–365. doi: 10.1677/JOE-08-0218. PMID: 18728126.

Wortzman J., Rosner W., Dufau M.L.: Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *Am J Med.* 1987, 82 (2), 207–212. doi: 10.1016/0002-9343(87)90057-X. PMID: 3101496.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

SUBSTANCJE CHEMICZNE ZABURZAJĄCE GOSPODARKĘ HORMONALNĄ A ZDROWIE REPRODUKCYJNE MĘŻCZYZN ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND MALE REPRODUCTIVE HEALTH

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Barbara Wiszniewska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

autor do korespondencji/corresponding author:

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, tel. +48 91 466 1677, e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 06.06.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 29.06.2018 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2018.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2018.03)

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk – dr hab. n. med., absolwentka Uniwersytetu Szczecińskiego, biolog, posiadająca tytuł specjalisty Zdrowia Publicznego. Współwykonawca wielouczelnianego grantu zamawianego Komitetu Badań Naukowych. Pierwszy autor i współautor ponad 60. prac naukowych, publikowanych w renomowanych czasopismach naukowych polskich i zagranicznych. Członek Polskiego Towarzystwa Cytochemików i Histochemików, Towarzystwa Biologii Rozrodu oraz Polskiego Towarzystwa Andrologicznego; w latach 2012–2015 członek Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Polskiej Akademii Nauk. Główne zainteresowania naukowe obejmują

badania dotyczące morfologii i funkcji jądra oraz najądrza (badania *in vivo* oraz *in vitro*) w warunkach zaburzonej homeostazy androgenowo-estrogenowej (wywołanej farmakologicznie lub dietą) oraz w warunkach niekorzystnego, egzogenego wpływu substancji środowiskowych.

Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk – PhD, DSc, graduate of the University of Szczecin as biologist, owner of the title of Public Health Specialist. Co-executive of the State Committee for Scientific Research grant. The first author and co-author of over 60 manuscripts published in renowned Polish and foreign scientific journals. Member of: The Polish Society of Cytochemists and Histochemists, The Society of Reproductive Biology and The Polish Society of Andrology, in 2012–2015 member of the Andrology Commission Committee of Reproductive Biology of Polish Academy of Sciences. Her professional and scientific work is associated with morphology and function of the testis and epididymis (*in vivo* and *in vitro* studies) in conditions of impaired androgen-estrogen homeostasis (pharmacologically or dietary induced), and in conditions of adverse, exogenous influence of environmental substances.

Streszczenie

Zrównoważone funkcjonowanie układu hormonalnego jest niezbędne dla zachowania ciągłości gatunku poprzez właściwy wzrost i rozwój zarodkowy oraz płodowy, a następnie, postnatalnie poprzez przeprowadzanie prawidłowo procesów fizjologicznych w tym związanych z rozrodem. W ostatnich dekadach jednym z szerokich obszarów zainteresowań badaczy różnych dyscyplin jest wpływ czynników środowiskowych na człowieka. Poważnymi w tym względzie czynnikami są tzw. związki chemiczne zaburzające gospodarkę

hormonalną (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*), które poprzez interferencję z układem hormonalnym wykazują niekorzystny wpływ na przebieg procesów fizjologicznych w organizmie. Wśród znanych, antropogenicznych EDC znajdują się substancje syntetyczne stosowane jako preparaty ochrony roślin (pestycydy, fungicydy, insektycydy, itp), plastyfikatory stosowane w przemyśle (np. w produkcji polichloru winylu), smary i rozpuszczalniki przemysłowe, produkty farmaceutyczne (m.in. cymetydyna) i środki higieny osobistej oraz związki powstałe w trakcie pożarów bądź spalania np. odpadów. Związki naturalnie występujące w środowisku takie, jak fitoestrogeny (np. izoflawony sojowe) oraz metale ciężkie (np. arsen, kadm, ołów, miedź, cynk, chrom) mogą również zmieniać czynność układu endokrynnego. Zaburzenie homeostazy hormonalnej stało się poważnym problemem zdrowia publicznego, a wśród nasilających się zaburzeń związanych z płodnością męską opisuje się spadek liczby komórek gametogenicznych w jądrze, przekładający się na zmniejszenie liczby plemników oraz ich jakości, podwyższenie ryzyka wystąpienia raka jądra, gruczołu krokowego i piersiowego oraz wzrost częstotliwości wad rozwojowych (wnętrostwo, spodziectwo), które prowadzą do obniżenia płodności bądź nawet niepłodności.

Słowa kluczowe: przerywacze endokrynne, męska płodność, hormony

Abstract

The balanced function of the endocrine system is needed for maintaining the continuity of the species through the proper embryo/fetal growth and development, and then, postnatally, by correctly carrying out physiological processes, including those related to reproduction. In recent decades, one of the broad areas of interest of the researchers of various disciplines is the impact of environmental factors on human beings. The factors that are important in this respect are the endocrine disrupting chemicals (EDCs), which by interfering with the endocrine system have an adverse effect on the organism physiology. Among the known, anthropogenic EDCs are synthetic substances used as plant protection preparations (pesticides, fungicides, insecticides, etc.), plasticizers used in industry (e.g. in the polyvinyl chloride production), industrial lubricants and solvents, pharmaceutical products (including cimetidine) and products of personal hygiene as well as compounds created during fires or burning, e.g. waste. Compounds naturally occurring in the environment, such as phytoestrogens (e.g. soy isoflavones) and heavy metals (e.g. arsenic, cadmium, lead, copper, zinc, chromium) can also affect the physiology of the endocrine system. The disruption of hormone homeostasis has become a serious public health problem. Among the intensifying disorders related to male reproduction, a decrease in the number of gametogenic cells in the testicle is described, that caused a diminished sperm count and their quality, increased risk of testicular, prostate and breast cancer and an increase the frequency of congenital malformations (cryptorchidism, hypospadias) that lead to reduce fertility or even infertility.

Key words: endocrine disrupting chemicals, male fertility, hormones

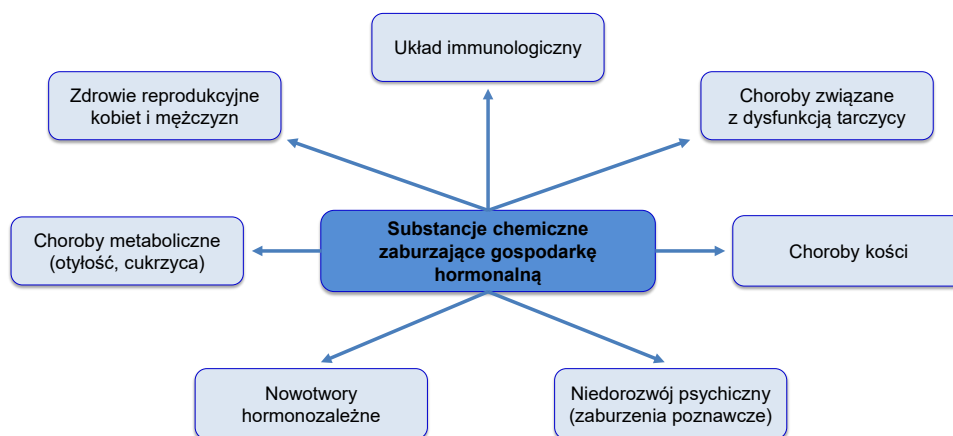
Skróty / Abbreviations

BPA – bisfenol A (ang. *bisphenol A*); CCRIS – System Informacyjny Badań nad Rakotwórczością Substancji Chemicznych (ang. *Chemical Carcinogenesis Research Information System*); CTD – Porównawcza Baza Danych Toksykogenicznych (ang. *Comparative Toxicogenomics Database*); DDE – dichlorodifenylodichloroetylen (ang. *dichlorodiphenyldichloroethylene*); DDT – dichlorodifenylotrichloroetan (ang. *dichlorodiphenyltrichloroethane*); DES – dietylstilbestrol (ang. *diethylstilbestrol*); DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*); EDC – związki chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną (ang. *endocrine disrupting chemicals*); EPA – Agencja Ochrony Środowiska (ang. *Environmental Protection Agency*); GCT – nowotwór jądra typu zarodkowego wywodzący się z płodowych komórek pściowych (ang. *germ cell tumor*); GENE-TOX – Bank Danych Genetycznych Dotyczący Toksykologii (ang. *Genetic Toxicology Data Bank*); HSDB – Bank Danych o Substancjach Niebezpiecznych (ang. *Hazardous Substances Data Bank*); IRIS – Zintegrowany System Informacji o Ryzyku (ang. *Integrated Risk Information System*); ITER – Międzynarodowe Szacunki Ryzyka Toksyczności (ang. *International Toxicity Estimates for Risk*); MNG – wielojądrzaste komórki germinalne (ang. *multinucleated germ cells*); NCI – Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*); NIEHS – Narodowy Instytut Zdrowia Środowiskowego (ang. *National Institute of Environmental Health Sciences*); Pb – ołów (ang. *lead*); PCB – polichlorowane bifenylole (ang. *polychlorinated biphenyls*); PCV – polichlorek winylu (ang. *polyvinyl chloride*); PET – politereftalan etylenu (ang. *polyethylene terephthalate*); T – testosteron (ang. *testosterone*); TCDD – tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (ang. *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*); TDS – zespół dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*); TGCT – nowotwór jądra wywodzący się z komórek pściowych, nowotwór germinalny (ang. *testicular germ cell tumor*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*)

Wprowadzenie

Badania ostatnich dekad dowodzą, iż niektóre związki chemiczne zaburzają gospodarkę hormonalną (EDC, ang. *endocrine disrupting chemicals*) i poprzez „rozregulowanie” układu dokrewnego mogą negatywnie wpływać na organogenezę/rozwój oraz następnie rozród eksponowanych na nie ludzi i zwierząt dziko żyjących (Baskin i wsp., 2001; Colborn i wsp., 1993; Coster i Larebeke, 2012; Safe, 2000) (rycina 1). Związki chemiczne zaburzające gospodarkę

hormonalną zostały zdefiniowane jako „substancje egzogenne, które zmieniają funkcje układu hormonalnego i w konsekwencji powodują szkodliwe skutki zdrowotne w nienaruszonym organizmie lub u jego potomstwa pierwszej i kolejnych generacji” (Heindel i wsp., 2013). Związki te mogą zakłócać działanie hormonów endogennych poprzez: zmianę ich fizjologicznych poziomów (zahamowanie/stymulowanie syntezy), ograniczenie biodostępności oraz ingerencję w proces łączenia się ich do receptorów; naśladując naturalny hormon, mogą



Ryc. 1. Schemat przedstawiający wpływ związków chemicznych zaburzających gospodarkę hormonalną o udokumentowanym wpływie na zdrowie człowieka (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013; Gore i wsp., 2015)

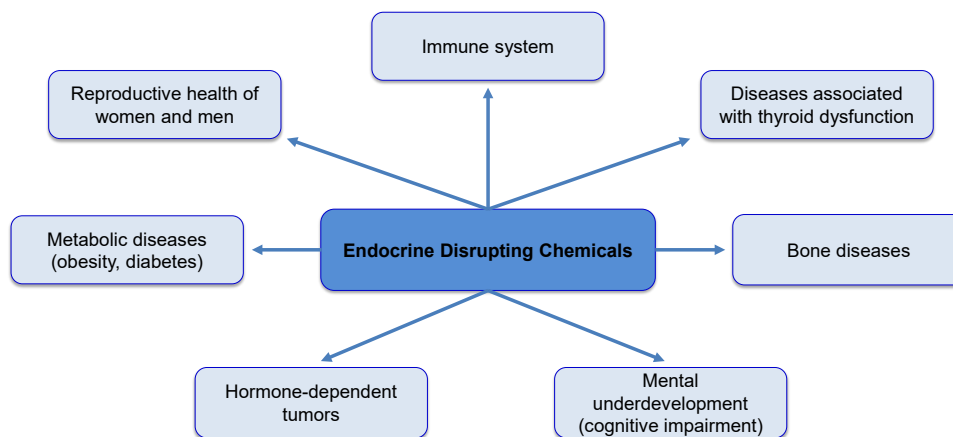
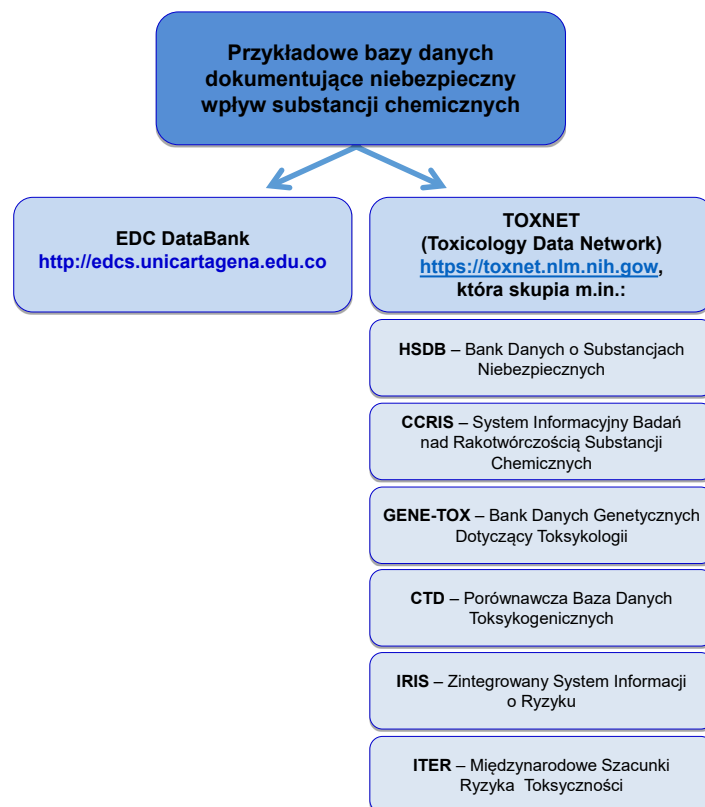


Fig. 1. The diagram shows the influence of endocrine disrupting chemicals with a documented impact on human health (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013; Gore et al., 2015)

zatem zaburzać funkcje organizmu kontrolowane przez własne hormony (Schug i wsp., 2011). Substancje, o których mowa, są wyjątkowo niejednorodne i obejmują różne grupy związków chemicznych (rycina 2), takich jak: steroidy (DES – dietylstilbestrol, ang. *diethylstilbestrol*, etynyloestradiol, 17 β -estradiol, estron, mestranol), alkilofenole (nonylofenol, oktylofenol i ich etoksylaty), związki poliaromatyczne (PCB – polichlorowane bifenyle, ang. *polychlorinated biphenyl*), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA, ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*), organiczne związki tlenowe (BPA – bisfenol A, ang. *bisphenol A*, ftalany), pestycydy (atrazyna, endosulfan, heksachlorobenzen, lindan, pentachlorofenol, symazyna, trifluralina) i inne, np. dioksyny, furany, a także niektóre metale ciężkie (arsen, kadm, ołów i rtęć) (Al-Saleh i wsp., 2008; Villeneuve i wsp., 2010). Niektóre EDC wykazują wysoki stopień lipofilności, a tym samym zdolność do bioakumulacji w organizmie (Birkett, 2003). Ekspozycja na EDC może wynikać z konsumpcji skażonej żywności i wody, wdychania zanieczyszczonego powietrza i przezskórnej ich wchłaniania ze środków

higieny osobistej (kremy, szampony, kosmetyki do makijażu, perfumy, zasyпки dla niemowląt). Niektóre artykuły medyczne (wenflony, kroplówki, pojemniki do dializy), osłonki długo uwalniających się leków czy materiały dentystyczne także wykonane są z materiałów zawierających EDC (Halden, 2010; Schug i wsp., 2011).

Do najczęściej występujących w skażonej żywności substancji zaburzających równowagę hormonalną należą BPA, nonylofenol, ftalany, pestycydy oraz metale ciężkie. Bisfenol A wykorzystywany jest jako składnik do produkcji żywic epoksydowych, poliakrylanów, poliesterów i poliwęglanów. Żywice te stosowane są jako wewnętrzne powłoki puszek i opakowań do przechowywania żywności, kleje oraz powłoki ochronne np. rur z polichloru winylu (PCV; ang. *polyvinyl chloride*). Poliwęglanowe tworzywa sztuczne wykorzystuje się do produkcji m.in. plastikowych butelek i opakowań na żywność (Fasano i wsp., 2012; Muncke, 2011), które zawierają również nonylofenol (McNeal i wsp., 1999), a znaczne jego poziomy stwierdza się w butelkach z politereftalanu etylenu (PET, ang. *polyethylene*



Ryc. 2. Bazy danych przedstawiające informacje o szkodliwym wpływie substancji toksycznych na zdrowie człowieka i zwierząt

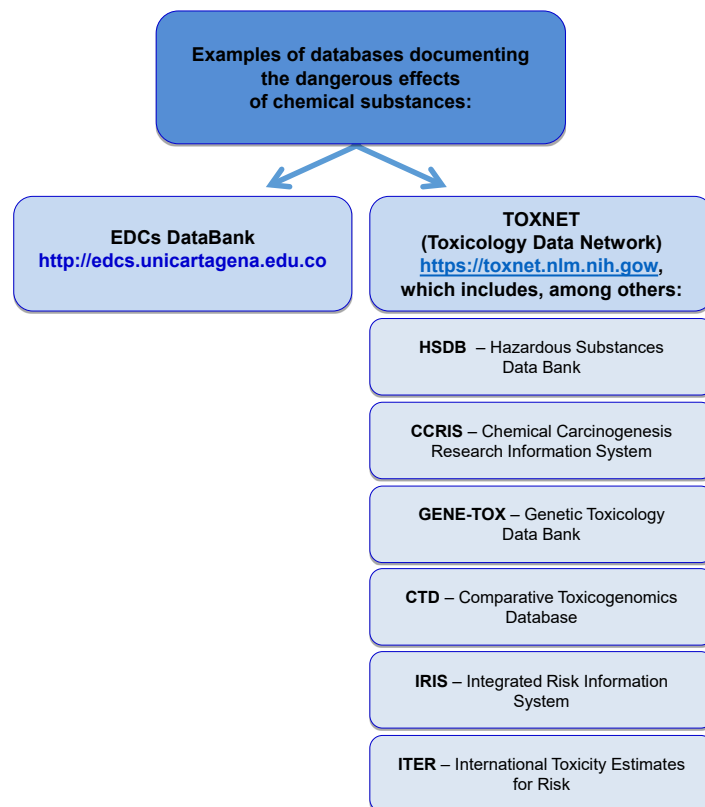


Fig. 2. Databases presenting information about the harmful effects of toxic substances on human and animal health

terephthalate) oraz w folii z PCV (Fernandes i wsp., 2008). Związek ten zanieczyszcza produkty spożywcze (woda, mleko, żywność) przechowywane w tych pojemnikach (Casajuana i Lacorte, 2004; Toyo'Oka i Oshige, 2000). Obecność cyklicznych i niecyklicznych ftalanów (metylu, etylu, butylu) wykazano w owocach i warzywach, napojach izotonicznych, sztucznych napojach owocowych, produktach mięso-pochodnych i rybnych, mleku i przetworach mlecznych oraz nutraceutykach (Fierens i wsp., 2012; Self i Wu, 2012).

Metale ciężkie zakumulowane w glebie, występujące w zbiornikach wodnych oraz wodach gruntowych, krążą w piramidzie żywieniowej i łatwo akumulują się w tkankach (Alam i wsp., 2003; Sirot i wsp., 2009). Ołów (Pb, ang. *lead*) w żywności pochodzi głównie z osadzania atmosferycznego i przylegania cząstek gleb bogatych w Pb do owoców i warzyw (Nasreddine i Parent-Massin, 2002). Intoksykacja arsenem wynika głównie ze spożywania skażonej wody, ryb/owoców morza, ryżu, warzyw/owoców i jest ona uważana za jedno z największych zagrożeń (Ahamed i wsp., 2006; Alam i wsp., 2003; Mukherjee i wsp., 2006; Sirot i wsp., 2009). Ogólna populacja ludzka jest narażona na działanie związków rtęci (zazwyczaj nieorganicznych, przy bardzo niskich stężeniach), głównie poprzez dietę bogatą w ryby, skażoną wodę oraz amalgamaty dentystyczne (Clarkson, 2002). Poziom metali w żywności odzwierciedla stan zanieczyszczenia środowiska lokalnego (Nasreddine i Parent-Massin, 2002).

■ Wpływ EDC na męski układ płciowy

Dane epidemiologiczne ujawniły, że w ciągu ostatnich 50 lat u mężczyzn nasiliły się różne zaburzenia funkcji rozrodczych, które coraz częściej łączy się z ekspozycją na wzrastające w środowisku stężenia substancji chemicznych zaburzających układ endokrynną (Villeneuve i wsp., 2010). Badania na zwierzętach oraz obserwacje retrospektywne przypadków klinicznych dowodzą powiązania EDC z takimi zaburzeniami reprodukcyjnymi, jak obniżona jakość nasienia, obniżona płodność lub niepłodność, nieprawidłowości rozwojowe układu moczowo-płciowego (spodzieństwo, wnętrostwo), nowotwory jądra, prostaty i gruczołu piersiowego (Campion i wsp., 2012; Coster i Larebeke, 2012; Swan i wsp., 2003). Bez wątpienia problemem utrudniającym określenie charakteru wpływu EDC jest potencjalne opóźnienie między czasem ekspozycji a ujawnieniem się zaburzenia. W populacji ludzkiej okres ten może rozkładać się na lata/dziesięciolecia po ekspozycji, ponieważ problemy reprodukcyjne mogą być oceniane dopiero po osiągnięciu dojrzałości płciowej/prokreacyjnej (Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009). Już we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku (Sharpe i Skakkebaek, 1993) stwierdzono, że narażenie płodu na działanie estrogenów środowiskowych (fitoestrogenów), syntetycznych estrogenów zawartych

w mleku (jak np. DES) oraz związków chemicznych o działaniu estrogenym, np. chlorowcopochodnych związków organicznych, jest powszechnym czynnikiem etiologicznym wzrostu częstotliwości występowania raka jądra, wnętrostwa i obniżenia jakości nasienia (Sharpe i Skakkebaek, 1993). Co więcej, wysunięto, a następnie udowodniono koncepcję, wg której słaba jakość nasienia, nowotwory jądra typu zarodkowego wywodzącego się z płodowych komórek płciowych (ang. GCT, *germ cell tumor*), wnętrostwo czy spodzieństwo są objawami nazywanego dziś zespołu dysgenetycznych jąder (ang. TDS, *testicular dysgenesis syndrome*), który może być coraz bardziej powszechny z powodu niekorzystnych wpływów środowiskowych (Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczner i wsp., 2013). Zespół dysgenetycznych jąder jest wynikiem niedoboru androgenów w okresie rozwojowym płodu, prowadzącym do zaburzonej organogenezy, a co za tym idzie – niewłaściwego funkcjonowania gonadalnych komórek Sertolego i Leydiga (Skakkebaek i wsp., 2001; Słowikowska-Hilczner i wsp., 2013). Istnieją coraz silniejsze dowody na to, iż TDS, wynikający z zaburzonej homeostazy hormonalnej, może być wynikiem działania substancji środowiskowych o właściwościach anty-androgennych bądź antyestrogennych (ftalanów, PCB, dioksyn, pestycydów) (Schug i wsp., 2011). Większość dowodów naukowych łączących EDC z TDS pochodzi z doświadczeń na zwierzętach. W modelach zwierzęcych zaburzenia występujące w zespole TDS (z wyjątkiem GCT) indukuje się poprzez ekspozycję ciężarnych samic szczurów na ftalany (np. ftalan di-2-etyloheksylu, di-n-butylu, butylo-benzylu), mające właściwości antyandrogenne (Foster, 2005). Model ten określany jest jako „syndrom ftalanowy”, który obejmuje wnętrostwo, spodzieństwo, słabą jakość nasienia i wady innych narządów płciowych (Foster, 2006). Niektóre pestycydy (DDT – dichlorodifenylo-trichloroetan ang. *dichlorodiphenyltrichloroethane*, alachlor, atrazyna, diazinon), które blokują receptor androgenowy lub zakłócają konwersję testosteronu (T, ang. *testosterone*) do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), dają efekty podobne jak te obserwowane w syndromie ftalanowym. EDC, które podczas rozwoju płodowego zaburzają aktywności endogennych androgenów, powodować mogą obniżenie płodności w okresie dojrzałości (Sharpe, 2010), mimetyki te bowiem upośledzając funkcje komórek Sertolego, interferują w proces spermatogenezy. Badania przeprowadzone pod koniec lat 70. ubiegłego wieku we Włoszech wśród mężczyzn eksponowanych na wysoki poziom tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD, ang. *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*) wykazały, że wiek, w którym podlegali ekspozycji na tę dioksynę, ma istotne znaczenie (Mocarelli i wsp., 2008): młodzi chłopcy (1–9-letni) eksponowani na tę „fertylotoksynę” jako dorośli mężczyźni charakteryzowali się słabą jakością nasienia, natomiast późniejsza ekspozycja (pomiędzy 10.–17. i 18.–27. r.ż.) wywołała tylko nieznaczne różnice lub brak różnic w jakości nasienia (Schug i wsp., 2011).

■ Wnętrostwo i spodziewstwo

Analiza danych literaturowych dostarcza nie zawsze jednoznacznych dowodów na wzrastającą tendencję do występowania takich wad rozwojowych układu moczowo-płciowego jak wnętrostwo i spodziewstwo (*Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009*). Niewątpliwie częstość występowania wnętrostwa jest zmienna i specyficzna dla danego obszaru geograficznego (*Boisen i wsp., 2004*), a tendencje wzrostowe odnotowano w niektórych krajach Europy (w latach 60. ubiegłego wieku w Szwecji, 70. w Norwegii, Danii, Anglii, na Węgrzech) i w USA (*Paulozzi, 1999; Toppari i wsp., 2001*). Dane dotyczące częstości występowania wnętrostwa są trudne do interpretacji ze względu na pewne ograniczenia (niedostępność danych rejestrowych bądź różny sposób ich uzyskania, zmiany w praktyce klinicznej) czy obecność tzw. czynników zakłócających (niska masa urodzeniowa, wcześniactwo) lub niedokładną diagnostykę związaną ze zmianami pozycji jąder (spontaniczne zejście, wtórne „wznoszenie”) (*Barthold i Gonzalez, 2003*). Podobnie trudno jest zinterpretować dane dotyczące występowania spodziewstwa, szczególnie bowiem w łagodniejszych jego formach stawiana może być fałszywie ujemna bądź fałszywie dodatnia diagnoza. Niemniej jednak, w niektórych rejonach obserwuje się tendencję wzrostową w częstotliwości występowania tej anomalii rozwojowej (*Aho i wsp., 2000; Dolk i wsp., 2004; Martinez-Frias i wsp., 2004; Paulozzi, 1999*).

Szeroko udokumentowany jest wpływ DES na ryzyko powstania wad rozwojowych. DES jest syntetycznym, niesteroidowym lekiem o właściwościach estrogennych. W latach 50. ubiegłego wieku preparat ten był szeroko przepisywany przez lekarzy kobietom w celu podtrzymania i donoszenia ciąży. Pod koniec lat 70. ubiegłego wieku udowodniono związek tego hormonu z zachorowaniami na raka macicy oraz zaburzeniami płodności, dlatego finalnie został on wycofany. Farmaceutyk ten był także przyczyną poważnych wad wrodzonych układu rozrodczego (nieprawidłowa anatomia szyjki macicy, macicy, jajowodu) oraz wyższej zachorowalności na raka/gruczolaka pochwy i częstszych problemów z płodnością (*Herbst i wsp., 1971; Kaufman, 1982; Newbold, 1995*). Dowiedziano również negatywnego wpływu DES na chłopców eksponowanych prenatalnie. U tzw. synów DES częściej występowało wnętrostwo lub nieprawidłowe usytuowanie ujścia cewki moczowej (*Stillman, 1982*). Udowodniono także korelację między wystąpieniem spodziewstwa a ekspozycją ojców na dioksyny (*Baskin i wsp., 2001*) oraz matek na pestycydy (*Weidner i wsp., 1998*). Najlepiej udokumentowane dane epidemiologiczne, które łączą ekspozycję na EDC z powyższymi anomaliami rozwojowymi, dotyczą ludności z rejonów rolniczych, w których stosowano środki ochrony roślin. Generalnie, związek między ekspozycją pokolenia rodzicielskiego na pestycydy a wnętrostwem/spodziewstwem w pokoleniu potomnym jest dość dyskusyjny, gdyż jedne badania wykazują taki związek (*Garcia-Rodriguez i wsp.,*

1996; *Garry i wsp., 1996; Kristensen i wsp., 1997; Pierik i wsp., 2004; Weidner i wsp., 1998*), a inne nie (*Carbone i wsp., 2006*). Przykładowo, stężenia PCB, DDT i jego metabolitu – dichlorodifenylodichloroetyleny (DDE, ang. *dichlorodiphenyldichloroethylene*) oznaczane w surowicy matki były słabo powiązane lub nie wiązały się z występowaniem wnętrostwa lub spodziewstwa u potomstwa (*Bhatia i wsp., 2005; Hosie i wsp., 2000; Longnecar i wsp., 2002; Mol i wsp., 2002*). Z powyższych względów istnieje potrzeba dalszych badań, ich upowszechniania w mediach oraz uświadamiania, że należy redukować obecność czynników środowiskowych, które mogą pogłębiać ryzyko występowania wad rozwojowych układu moczowo-płciowego u męskiego potomstwa.

■ Obniżenie ilości i jakości plemników

We wczesnych latach 90. ubiegłego wieku na podstawie metaanalizy ponad 60 prac naukowych, opublikowanych w latach 1938–1991, analizujących ilość plemników i objętość ejakulatu u prawie 15 tys. mężczyzn, stwierdzono obniżanie się jakości nasienia na przestrzeni 50 lat (*Carlsen i wsp., 1992*). Koresponduje to z jakością środowiska, w którym żyjemy. Globalne wykorzystanie środków ochrony roślin celem uzyskania wyższych plonów w ciągu ostatnich 50 lat także gwałtownie wzrosło (*Sengupta i Banerjee, 2014*). Przykładowo, pestycydy indukując stres oksydacyjny, prowadzą do powstawania wolnych rodników tlenowych i zmian w systemach enzymów antyoksydacyjnych. Pestycydy uważane są za jedne z najbardziej potencjalnie szkodliwych substancji chemicznych uwalnianych do środowiska, trwale zanieczyszczających ekosystem i włączających się do łańcucha pokarmowego (*Sengupta i Banerjee, 2014*). Badania przeprowadzone w USA w latach 70. ubiegłego wieku, wśród pracowników jednej z niewielkich fabryk, dokumentują, iż u 25% pracowników skażonych chlordekonem (keponem) odnotowano oligo- i astenozoospermie; liczba plemników tych mężczyzn wzrosła w ciągu następnych 5 lat, od momentu zaprzestania ekspozycji na keponem (*Guzelian, 1982*). Ten tzw. *Keponem Episode* stał się klasycznym paradygmatem przedłożonym społecznościom politycznym, regulacyjnym, prawnym i naukowym w dobie globalnego zanieczyszczenia środowiska (*Guzelian, 1982*). Pracownicy zakładów chemicznych produkujących insektycydy w wyniku zawodowej ekspozycji na karbaryl (trzeci co do częstości stosowania środek ochrony roślin używany w ogrodnictwie, rolnictwie i leśnictwie) także charakteryzowali się niską liczbą plemników, dodatkowo o obniżonej jakości (*Wyrobek i wsp., 1981; Xia i wsp., 2005*). Badania eksperymentalne na zwierzętach udowodniły negatywny wpływ karbarylenu na morfologię kanalików nasiennych (znieskształcenie kształtu kanalików, przedwczesne złuszczenie niedojrzałych nekrotycznych komórek gametogenicznych do światła kanalików, obrzęki przestrzeni

śródmiażdżowej z degeneracją komórek Leydiga) (*Hamid i wsp.*, 2012; *Rani i wsp.*, 2007), m.in. dlatego związek ten został sklasyfikowany przez Agencję Ochrony Środowiska (ang. EPA, *Environmental Protection Agency*) jako prawdopodobny karcynogen dla ludzi. Wykazano także związek między zależną od dawki ekspozycją na ftalan mono-butylu i monobenzyłu a obniżeniem się jednego/dwóch parametrów nasienia (ruchliwość/morfologia) poniżej wartości rekomendowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) (*Duty i wsp.*, 2003; *Hauser i wsp.*, 2006). Podobne badania nie potwierdziły jednak takiej zależności (*Jönsson i wsp.*, 2005). Potencjalnie było to spowodowane różnicami w wieku i płodności badanych populacji: szwedzka składała się z młodych mężczyzn (18–21 lat), podczas gdy amerykańska z 22–54-latków. Prawdopodobnie, pacjenci będący już z różnych względów pod opieką andrologów, mogli być bardziej podatni na działanie EDC niż zdrowi, płodni mężczyźni z ogólnej populacji skandynawskiej. Co więcej, nie jest również jasne, czy mężczyźni w średnim wieku w porównaniu z młodymi nie są bardziej podatni na działanie czynników szkodliwych (*Diamanti-Kandarakis i wsp.*, 2009). Zatem odpowiedź organizmu na czynniki środowiskowe może być różna. Przykładowo, ekspozycja młodych mężczyzn (10–17- i 18–26-letnich) na TCDD pozytywnie korelowała z obniżoną jakością nasienia bądź w ogóle nie miała wpływu na parametry seminologiczne (*Mocarelli i wsp.*, 2008). Wyniki te sugerują, że czas narażenia, tj. etap życia, może mieć bardzo duże znaczenie (*Diamanti-Kandarakis i wsp.*, 2009).

Nie tylko postnatalna ekspozycja mężczyzn, ale również prenatalny wpływ zanieczyszczeń środowiskowych może być przyczyną późniejszej słabej jakości nasienia. Takim klasycznym dowodem tzw. *the fetal basis of adult disease* są „synowie DES”, stanowiący grupę ryzyka, w której wystąpiła obniżona płodność z powodu niższej koncentracji plemników (*Coster i Larebeke*, 2012; *Stillman*, 1982). Należy zauważyć, że koncentracja plemników nie może być i nie jest jedynym parametrem seminologicznym jakości nasienia. Przykładowo, chociaż obecne w surowicy krwi i plazmie nasienia metabolity PCB nie korelowały negatywnie z liczbą plemników, to jednak miały związek z zaburzoną ich morfologią oraz ruchliwością (*Dallinga i wsp.*, 2002; *Guo i wsp.*, 2000).

Nowotwory

Obserwuje się globalny wzrost zachorowalności na różnego typu nowotwory (*Curado i wsp.*, 2007). Z jednej strony wynikać to może z lepszej i bardziej precyzyjnej oraz częstszej diagnostyki, z drugiej – może to być konsekwencją większego negatywnego oddziaływania zanieczyszczonego środowiska. Badania retrospektywne, dotyczące ostatnich 50 lat, wskazują na dwukrotny wzrost występowania raka prostaty (USA, Wielka Brytania,

Dania), trójkrotny raka jądra w USA i Wielkiej Brytanii, a nawet czterokrotny w Danii (*Hileman*, 1994; *Yu i wsp.*, 2011). W Polsce liczba zachorowań na raka jądra w ciągu ostatnich 3 dekad wzrosła 3-krotnie (<http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jadra-c62/>). Krajowy Rejestr Nowotworów szacuje, iż ogółem u Polaków nowotwory jądra stanowią 1,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, przy czym u młodych (20–40-letnich) mężczyzn ten parametr stanowi już 25%. Ryzyko zachorowania na raka jądra gwałtownie wzrasta po 15. r.ż., osiągając szczyt około 30. r.ż. (70% przypadków występuje między 20.–39. r.ż.). Na tle innych krajów Unii Europejskiej w Polsce średnia częstość przypadków wystąpienia raka jądra jest niższa ($5,1/10^5$ vs $6,0/10^5$) (<http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jadra-c62/>). Uważa się, że głównym czynnikiem ryzyka raka jąder jest wnetrostwo, a następnie spodziectwo (*Aitken i wsp.*, 2006). Na podstawie obserwacji przypadków klinicznych oraz badań (*in vivo* i *in vitro*) na zwierzętach wzrostu zapadalności na nowotwory upatruje się właśnie w ekspozycji na „*endocrine disrupting chemicals*” (*Jeng*, 2014; *Marques-Pinto i Carvalho*, 2013).

Nowotwory jądra

W ryzyku zachorowania na raka jądra istnieją wyraźne różnice rasowe i geograficzne: w Europie najwyższą częstość notuje się u białych mężczyzn w północnej części kontynentu (*Dearnaley*, 2001). Globalnie znormalizowana pod względem wieku częstość występowania raka jądra jest najwyższa w Nowej Zelandii (7,8), Wielkiej Brytanii (6,3), Australii (6,1), Szwecji (5,6), USA (5,2), Polsce (4,9) i Hiszpanii (3,8) na 100 tys. mężczyzn, a najniższa w Indiach, Chinach i Kolumbii (0,5, 1,3, 2,2, odpowiednio) (*Shanmugalingam i wsp.*, 2013). Taki rozkład występowania nowotworów jądra może sugerować współudział w patogenezie zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Badania na poziomie molekularnym wykazały, że podłoże genetyczne odpowiada za 20–25% przypadków nowotworu jądra wywodzącego się z komórek płciowych (TGCT, ang. *testicular germ cell tumor*) (*Czene i wsp.*, 2002; *Kanetsky i wsp.*, 2009), co przy tak niskim ich odsetku sugerować może także udział innych czynników etiologicznych. Wielu badaczy etiologii nowotworów upatruje w ekspozycji na EDC *in utero* i podczas wczesnego życia postnatalnego, która może zaburzyć równowagę hormonalną podczas rozwoju, a to z kolei przyczynić się może do wystąpienia raka jądra w późniejszym okresie życia (*Lacerda i wsp.*, 2009; *Virtanen i wsp.*, 2005). Stwierdzono, że u mężczyzn z dysgenезją gonad bardziej prawdopodobne jest wystąpienie raka jądra w połączeniu z innymi zaburzeniami, takimi jak spodziectwo i wnetrostwo (*Skakkebaek i wsp.*, 2001; *Rajpert-De Meyts*, 2006). Mechanizmy leżące u podłoża patogenezy raka jądra wciąż nie do końca są poznane, ale nakładać się tu mogą zarówno czynniki środowiskowe, jak i styl życia. Chociaż ta zależność jest niejasna, to zidentyfikowano EDC, które mogą odgrywać rolę

w transformacji nowotworowej komórek gonady męskiej, w tym pestycydy chloroorganiczne (*Skakkebaek i wsp., 2001*) oraz syntetyczne hormony (estrogeny, gestageny, anaboliczne androgeny) (*Rajpert-De Meyts, 2006*). Badania na zwierzętach są pomocne w ocenie wpływu egzogen-nych estrogenów lub związków o aktywności antyandro-gennej podczas ekspozycji w trakcie ciąży lub we wcze-snym etapie życia. Pośród badanych związków były substancje estrogenne (DES, etynyloestradiol, BPA) oraz antyandrogenne (flutamid, winklozolina) (*Skakkebaek i wsp., 2001*). Powyższe substancje, kiedy działają neo-natalnie, mogą powodować (oprócz wspomnianych: spo-dziectwa, wnetrostwa, osłabienia parametrów nasienia) w niektórych przypadkach również nowotwory komórek Leydiga (*Skakkebaek i wsp., 2001*). Prenatalna ekspozycja na ftalany indukuje powstawanie w nabłonku plemn-i-kotwórczym wielojądrzastych komórek germinalnych (ang. MNG, ang. *multinucleated germ cells*) (*Mylchreest i wsp., 2002*), będące wynikiem nieprawidłowych ich podziałów i różnicowania. Nie wydaje się jednak, aby obecność MNG prowadziła do rozwoju raka jąder u gryzoni (*Mylchreest i wsp., 2002; Ferrara i wsp., 2006; Olesen i wsp., 2007*). Pierwsze dane epidemiologiczne sugerujące związek prenatalnej ekspozycji na estrogeny ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TGCT pochodzą z 1979 roku (*Henderson i wsp., 1979*), ale nie zostały one potwierdzone późniejszymi analizami (*Weir i wsp., 2000*). Co ciekawe, *Hardell i wsp. (2003, 2006a)* nie stwierdzili zależności między stężeniami chlorowanych związków aromatycznych (PCB, DDE, heksachlorobenzen) w su-ro-wicy krwi mężczyzn z rakiem jądra a ryzykiem wystą-pienia TGCT. Stwierdzili natomiast, że podwyższone poziomy tych chloroorganicznych związków we krwi matek (ocenianych średnio 30 lat po porodzie) korelowały z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jądra u ich synów. W myśl powyższych należałoby się zastanowić nad możliwością stworzenia markerów diagnostycz-nych służących do oceny wpływu EDC na rozwój raka, opierając się na ich stężeniu/aktywności we krwi i biorąc pod uwagę długi okres półtrwania niektórych z nich.

Nowotwory gruczołu krokowego

Rak prostaty pozostaje ważnym problemem zdrowia publicznego w krajach ekspansywnie rozwijających się (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja, Norwegia, Austria, Islandia, Szwajcaria) (*Haas i wsp., 2008*). Z Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, iż w Polsce zachorowalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego zwiększała się gwałtownie w ciągu ostatnich trzech dekad, a w połowie lat 90. ubiegłego wieku tempo wzrostu wyraźnie nasiliło się (<http://onko-logia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>). W Stanach Zjednoczonych rak prostaty wykazuje największą częstość występowania wśród nowotworów i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka wśród mężczyzn (<https://nccd.cdc.gov/uscs/topcancer.aspx#>). W Polsce nowotwory gruczołu krokowego

są drugą co do częstości przyczyną choroby nowotworowej u mężczyzn, stanowiąc ponad 13% zachorowań (87% zachorowań po 60. r.ż., ponad 50% po 70. r.ż.) i powo-dując około 8% zgonów u mężczyzn. Zachorowalność na nowotwory prostaty w Polsce jest niższa o około 45% w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej (<http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>). Ponadto łagodny rozrost prostaty jest naj-częstszym łagodnym nowotworem występującym u około 50% mężczyzn w wieku 60 lat (*Diamanti-Kandarakis i wsp., 2009*). Mimo tak częstego występowania nowotworów prostaty etiologia schorzenia pozostaje w dużej mierze dalej nieznana. Niemniej jednak przyjmuje się, że ste-roidy odgrywają podstawową rolę w inicjacji i progresji raka gruczołu krokowego, co stanowi podstawę strategii leczenia hormonalnego. Zostało dowiedzione, że męż-czyźni, u których z różnych powodów przeprowadzono zabieg sterylizacji, nie zachorowali na raka gruczołu krokowego w późniejszych latach życia (*Moore, 1947*). Ponadto regresję tego raka można osiągnąć poprzez kastrację i blokowanie syntezy/aktywności androgenów (*Huggins i Hodges, 1972*). Oprócz androgenów w etio-logię łagodnego rozrostu oraz raka gruczołu kroko-wego zaproponowano również włączenie estrogenów (*Modugno i wsp., 2001*). Uznano także, że stosowanie antyestrogenów ma terapeutyczną rolę w leczeniu raka gruczołu krokowego (*Steiner i Pound, 2003*).

Ustalonymi czynnikami ryzyka dla raka prostaty są wiek oraz rasa. Afroamerykanów cechuje najwyższa zapadalność na raka prostaty (2-krotnie wyższa niż męż-czyzn ras kaukaskich). Na wystąpienie raka prostaty mają wpływ czynniki genetyczne, środowiskowe oraz styl życia (np. dieta). Z uwagi na hormonalne podłoże tej choroby można przypuszczać, że dieta bogata w fito-estrogeny (np. genisteinę) interferować może w karcy-nogenezę gruczołu krokowego. Niestety wiarygodnych badań na ludziach potwierdzających tę tezę wciąż brak. Najbardziej przekonujące dane dotyczące związku raka gruczołu krokowego z czynnikami środowiskowymi, wykraczającymi poza dietę u ludzi, pochodzą z badań dotyczących ryzyka zawodowego wśród rolników (*Morrison i wsp., 1993; van Maele-Fabry i wsp., 2006; Alavanja i wsp., 2003*). Przeprowadzone przez amery-kańskie agendy rządowe – Narodowy Instytut Raka (NCI, ang. *National Cancer Institute*), Narodowy Instytut Zdrowia Środowiskowego (NIEHS, ang. *National Institute of Environmental Health Sciences*) oraz EPA w 1993 roku badania na terenach rolnych w USA (Płn. Karolinia, Iowa) wśród ponad 55 tys. badanych wykazały bezpośredni związek między zwiększonymi wskaźnikami zapadal-ności na raka prostaty a ekspozycją na bromek metylu (fungicyd) (*Alavanja i wsp., 2003*). Ponadto ekspozycja na niektóre pestycydy (chloropirifos, fonofos, kumafos, permetryna, butylan) także istotnie koreluje ze zwięk-szonym odsetkiem zachorowalności na raka gruczołu krokowego u mężczyzn, z rodzinną historią tej choroby, co sugeruje z kolei interakcje gen–środowisko (*Alavanja*

i wsp., 2003; Mahajan i wsp., 2006). Co ciekawe, niektóre z tych pestycydów to tiofosforany, które są inhibitarami esterazy acetylocholinowej i chociaż nie wykazują działania estrogenowego ani antyandrogenowego, mają zdolność hamowania aktywności enzymatycznej cytochromów P450 (CYP1A2, CYP3A4¹), metabolizujących estradiol, estron i testosteron w wątrobie (Usmani i wsp., 2003; Usmani i wsp., 2006). Podobny mechanizm leżący u podłoża zaburzeń homeostazy hormonalnej został zidentyfikowany dla polichlorowanych bifenyli i polihalogenowanych węglowodorów aromatycznych (dioksyny, BPA, dibenzofurany), polegający na hamowaniu sulfotransferazy estrogenowej, co z kolei prowadziło do zwiększenia biodostępności estrogenów w narządach docelowych (Kester i wsp., 2000). Polichlorowane bifenyle są trwałymi zanieczyszczeniami organicznymi, o aktywności estrogenowej lub antyandrogenowej, rozpuszczalnymi w tłuszczach i ulegającymi bioakumulacji. Analiza szwedzkiej populacji mężczyzn z rakiem prostaty, dotycząca stężeń niektórych PCB w tkance tłuszczowej, ujawniła znaczący związek między poziomami *trans*-chlordanu a odsetkiem występowania raka prostaty (Hardell, 2006b). Badania epidemiologiczne mężczyzn z grupy ryzyka (pracownicy zakładów elektroenergetycznych, zakładów produkujących kondensatory) udowodniły także, że narażenie na wysokie poziomy PCB koresponduje z wysokim ryzykiem wystąpienia raka prostaty (Ritchie i wsp., 2003) o dużej śmiertelności (Charles i wsp., 2003; Prince, 2006). Kolejnym faktem negatywnego wpływu EDC jest podwyższony poziom β - i γ -heksachloroheksanu oraz metabolitu DDT (DDE) we krwi pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami (Kumar i wsp., 2010). Z ostatnich badań wynika również, że niektóre substancje zawarte w kosmetykach z filtrami UV wpływają na rozwój prostaty u gryzoni oraz ekspresję genów docelowych dla estrogenów (Hofkamp i wsp., 2008), jak bowiem wykazano, kamfora 4-metylobenzylidenu i 3-benzylidenu są ligandami dla ER β (Schlumpfi i wsp., 2008; Hofkamp i wsp., 2008). Innym znanym ligandem receptora estrogenowego jest kadm (Fechner i wsp., 2011), który w warunkach hodowli stymuluje proliferację ludzkich komórek prostaty, a u szczurów *in vivo* (doustna bądź podskórna aplikacja) indukuje nowotwory prostaty (Benbrahim-Tallaa i wsp., 2007; Waalkes, 2000; Prins i wsp., 2008). Arsen może natomiast indukować w warunkach *in vitro* złośliwą transformację ludzkich komórek nabłonka prostaty, a także wpływać na niezależną od androgenów progresję tego raka (Benbrahim-Tallaa i Waalkes, 2007).

Prenatalny wpływ ekspozycji niektórych EDC (egzogenny estradiol, DES, BPA, PCB, kadm, arsen, kosmetyki z filtrami przeciw promieniowaniu ultrafioletowemu) na rozwój oraz progresję raka prostaty został dowiedziony w badaniach na zwierzętach (Maffini i wsp., 2006; Prins i wsp., 2008; Schlumpfi i wsp., 2008). Co więcej,

wykazano, że wrażliwość komórek gruczołu krokowego była podwyższona podczas tzw. krytycznych okien rozwojowych (*in utero*, okres neonatalny oraz dojrzewania). Prenatalna ekspozycja myszy na BPA indukowała zmiany we wzorcach proliferacji i różnicowania komórek, prowadząc do rozrostu gruczołu krokowego, więc mogła przyczynić się do podwyższenia prawdopodobieństwa zachorowania na raka (Maffini i wsp., 2006). W populacji ludzkiej narażenie na BPA, szczególnie prenatalne i we wczesnym okresie życia, wiązało się z wystąpieniem raka płaskonabłonkowego prostaty (Prins i wsp., 2008). Podobnie, częstsze przypadki występowania tego typu raka gruczołu krokowego udokumentowano u tzw. synów DES (Driscoll i Taylor, 1980; Giusti i wsp., 1995). Dlatego uznaje się, że niemowlęta oraz dzieci stanowią grupę wiekową wysoce podatną na działanie EDC, a następnie grupę o podwyższonym ryzyku zachorowań na raka stercza w późniejszym wieku (Prins i wsp., 2008).

Nowotwory gruczołu piersiowego

Rak piersi u mężczyzn jest rzadką chorobą, wykazującą tendencję wzrostową w zachorowalności, podobnie jak ma to miejsce u kobiet. W Polsce rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi i mniej niż 1% nowotworów złośliwych u mężczyzn. Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem. Wśród mężczyzn przed 35. r.ż. ryzyko zachorowania wynosi 0,1 na 100 tys., po 85. r.ż. przekroczyć może 6,5/100 tys. (<http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn>). W Polsce od około 40 lat liczba nowych zachorowań wśród mężczyzn utrzymuje się na stałym poziomie. Głównym czynnikiem ryzyka jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi, który wskazuje na istotny czynnik genetyczny (Coster i Larebeke, 2012). Najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji w genie *BRCA2*² oraz znacznie rzadziej w *BRCA1*. Mutacja w *BRCA2* u mężczyzn ma znacznie mniejsze znaczenie niż u kobiet i ryzyko zachorowania w jej wyniku wynosi zaledwie 6%. Innymi genami, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania u mężczyzn na nowotwór, są geny *TP53*³, *CHEK2*⁴ i *PTEN*⁵. Genetycznym podłożem

2 Geny supresorowe (*BRCA1* i 2, ang. *breast cancer 1 and 2*) kodujące białka zlokalizowane w jądrze komórkowym, odpowiedzialne za naprawę DNA. Mutacja tych genów prowadzi do niestabilności genomu, co wiąże się ze wzrostem ryzyka nowotworu np. sutka i jajnika (przyp. red.)

3 Gen supresorowy (*TP53*, ang. *tumor protein p53*) kodujący białko P53 – czynnik transkrypcyjny zaangażowany w zatrzymanie cyklu komórkowego w celu naprawy uszkodzonego DNA. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

4 Gen supresorowy (*CHEK2*, ang. *checkpoint kinase 2*) kodujący białko zaangażowane w zatrzymanie cyklu komórkowego w celu naprawy uszkodzonego DNA. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

5 Gen supresorowy (*PTEN*, ang. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) kodujący fosfatazę defosforylującą fosfofosfatydyloinozylito-3,4,5-trifosforan. Białko to zaangażowane jest w negatywną regulację szlaku sygnałowego prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego i promocji apoptozy. Mutacja genu związana jest ze zwiększeniem ryzyka powstania nowotworu (przyp. red.)

1 Odpowiednio izoenzymy 1A2 i 3A4 cytochromu P450 (przyp. red.)

podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi jest także zespół Klinefeltera). Zaburzenia hormonalne (podwyższone stężenie estrogenów, obniżone stężenie T, zaburzenie funkcji wątroby i fizjologii jąder, przyjmowanie leków hormonalnych, otyłość) także korelują z karcynogenezą gruczołu piersiowego (Deb i wsp., 2014; Fentiman i wsp., 2006).

Już we wczesnych latach 90. XX wieku postawiono hipotezę, że znaczący wzrost zapadalności na raka piersi w obszarach szczególnie uprzemysłowionych, obserwowany w ciągu ostatnich 50 lat, wynikać może z narażenia na hormonalnie aktywne związki chemiczne, w szczególności ksenoestrogeny (Davis i wsp., 1993). Biologiczne efekty sprzyjające transformacji nowotworowej obserwowano w ludzkich komórkach piersi w warunkach hodowli z heksachlorobenzenem (García i wsp., 2010), pestycydami chloroorganicznymi (Valerón i wsp., 2009) i fosforoorganicznymi, malationem i parationem (Calaf i Roy, 2008), PCB (Ptak i wsp., 2010), BPA (Weng i wsp., 2010), ftalanem butylobenzylu (Fernandez i Russo, 2009), salicylanem oraz benzoesanem benzylu (Charles i Darbre, 2009), a także kadmem (Siewit i wsp., 2010). Ze wskazanych danych literaturowych trudno jednak dociec, czy użyte do badań *in vitro* komórki pochodziły z nowotworów gruczołu piersiowego żeńskiego czy męskiego. Również badania prowadzone na zwierzętach opierają się na żeńskim pokoleniu potomnym, ekspozycją prenatalną na różne EDC, w tym TCDD i BPA. Prenatalna ekspozycja zaburza organogenezę (np. hiperplazja nabłonka przewodów wyprowadzających) gruczołu piersiowego i zwiększa podatność na rozwój raka (Durando i wsp., 2006; Jenkins i wsp., 2007, 2009; Murray i wsp., 2007; Vandenberg i wsp., 2008), natomiast okołoporodowa ekspozycja na BPA indukowała w gruczole wzrost rozgałęzień końcowych odcinków sekrecyjnych (pączków końcowych) (Markey i wsp., 2001). Trudno ustalić wpływ czynników środowiskowych na rozwój raka gruczołu piersiowego u samców, ponieważ badania eksperymentalne dotyczące tego zagadnienia nie są prowadzone w szerokim zasięgu.

■ EDC a efekt międzypokoleniowy

Coraz częściej wskazuje się na epigenetyczny efekt egzogennej substancji zaburzających gospodarkę hormonalną (Heijmans i wsp., 2009). Międzypokoleniowe negatywne skutki ekspozycji na EDC (metoksychlor – chloroorganiczny pestycyd) zostały dowiedzione dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet i płodności samic gryzoni (Uzumcu i wsp., 2012). Wewnątrzmaciczna ekspozycja samców szczurów na winklozolinę (fungicyd o antyandrogennych właściwościach) powodowała natomiast atrofię i związane z wiekiem zapalenie gruczołu krokowego w kolejnych czterech pokoleniach potomstwa (Anway i Skinner, 2008). W ostatnich badaniach eksperymentalnych wykazano również, iż podawanie

leku hamującego redukcję T do DHT pokoleniu ojcowskiemu szczurów skutkowało zmianami równowagi androgenowej oraz zaburzeniami w komunikacji międzykomórkowej w nabłonku plemnikotwórczym i zmianą aktywności antyoksydacyjnej komórek nabłonkowych przewodu najądrza u potomstwa pokolenia F1 (Kolasa-Wołoskiuk i wsp., 2015; 2016; 2017). Efekt międzypokoleniowy u ludzi został dowiedziony dla dietylstilbestrolu, gdyż u tzw. wnuków DES (Kalfa i wsp., 2011), a nawet prawnuków DES (<https://diethylstilbestrol.co.uk/third-generation-hypospadias/>) częściej niż u mężczyzn z populacji ogólnej notowano spodziectwo. Oprócz wspomnianych *the fetal basis of adult disease* prenatalna ekspozycja szczurów na winklozolinę prowadziła do obniżenia liczby samców w miotach kolejnych pokoleń (od F1 do F4) (Anway i wsp., 2006). Również postnatalne narażenie samców myszy na TCDD skutkowało zmianami w rozkładzie płci w miotach (Ishihara i wsp., 2007), a podawanie finasterydu (inhibitor 5 α -reduktazy) ojcowskiemu pokoleniu szczurów prowadziło do narodzin większej liczby samic niż samców (Kolasa-Wołoskiuk i wsp., 2015). Z badań prowadzonych na populacji ludzkiej wiadomo, że ekspozycja młodych mężczyzn na dioksyny nagromadzone w środowisku zwiększała prawdopodobieństwo posiadania córek (Mocarelli i wsp., 2000). Co więcej, wg Ryan i wsp. (2002) ten zmieniony rozkład płci silnie korelował właśnie z ekspozycją ojcowską, a nie matczyną na dioksyny. Dlatego zgodnie z badaniem Traslera i Doerksena (1999) należy częściej podkreślać, że nie tylko narażenie matki na szkodliwe chemikalia, ale także ojców pociągać może za sobą zmiany rozwojowe/zdrowotne potomstwa.

■ Podsumowanie

Ekspozycja człowieka na środowiskowe EDC, które potencjalnie stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia, jest jednym z najbardziej naglących problemów polityki zdrowotnej. Pomimo negatywnego wpływu EDC na zwierzęta, wykazanego w licznych badaniach eksperymentalnych, nie zostało jeszcze w pełni udokumentowane, w jakim stopniu wpływają one na zdrowie ludzi. Łączenie czynników środowiskowych z uwarunkowaniami zdrowotnymi ma ogromne znaczenie dla identyfikacji przyczyn pogarszającego się zdrowia reprodukcyjnego. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy ekspozycją na określone substancje toksyczne a zaburzeniami rozrodczymi nie został jeszcze ustalony ze względu na złożoność stosowanych protokołów klinicznych, stopień narażenia zawodowego/środowiskowego, określenie mierzonych zmiennych i wielkość próby badanych osób (Sifakis i wsp., 2017). Przyszłe badania powinny koncentrować się na jednolitym protokole postępowania, a identyfikacja powiązań między narażeniem na określone EDC a szkodliwym działaniem na płodność powinna doprowadzić do strategii prewencyjnych i polityki mającej na celu ograniczenie produkcji tych substancji, a także sprzyjać

usuwaniu ich ze środowiska. Według analizy przeprowadzonej w 2015 roku (*Hauser i wsp., 2015*) substancje zaburzające funkcję układu endokrynnego w znacznym stopniu przyczyniać się mogą do zaburzeń i chorób związanych z męską płodnością, których leczenie kosztuje Unię Europejską 15 miliardów Euro rocznie. Szacunki te dotyczą tylko kilku substancji zaliczanych do EDC, dla których istnieją udokumentowane badania epidemiologiczne, oraz tych, dla których istnieje największe prawdopodobieństwo związku przyczynowego-skutkowego. Dlatego środowisko w sposób ciągły powinno być monitorowane pod kątem stężenia różnych EDC, a także powinny być stworzone procedury pozwalające na zdecydowane ograniczenie uwalniania EDC do środowiska.

Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane z Funduszu Stymulacji Nauki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (nr projektu: FSN-167-03/15).

Piśmiennictwo

- Ahamed S., Kumar Sengupta M., Mukherjee A., Amir Hossain M., Das B., Nayak B. i wsp.: Arsenic groundwater contamination and its health effects in the state of Uttar Pradesh (UP) in upper and middle Ganga plain, India: a severe danger. *Sci Total Environ.* 2006, 370 (2-3), 310–322. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.06.015. PMID: 16899281.
- Aho M., Koivisto A.M., Tammela T.L., Auvinen A.: Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970–1994. *Environ Health Perspect.* 2000, 108 (5), 463–465. PMID: 10811575.
- Aitken R.J., Skakkebaek N.E., Roman S.D.: Male reproductive health and the environment. *Med J Aust.* 2006, 185 (8), 414–415. PMID: 17137426.
- Alam M.G.M., Snow E.T., Tanaka A.: Arsenic and heavy metal contamination of vegetables grown in Samta village, Bangladesh. *Sci Total Environ.* 2003, 308 (1-3), 83–96. DOI: 10.1016/S0048-9697(02)00651-4. PMID: 12738203.
- Alavanja M.C., Samanic C., Dosemeci M., Lubin J., Tarone R., Lynch C.F. i wsp.: Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *AM J Epidemiol.* 2003, 157, 800–814. PMID: 12727674.
- Al-Saleh I., Coskun S., Mashhour A., Shinwari N., El-Doush I., Billeto G. i wsp.: Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of *in-vitro* fertilization treatment. *Int J Hyg Environ Health.* 2008, 211 (5-6), 560–579. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.09.005. PMID: 18160343.
- Anway M.D., Memon M.A., Uzumcu M., Skinner M.K.: Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J Androl.* 2006, 27 (6), 868–879. DOI: 10.2164/jandrol.106.000349. PMID: 16837734.
- Anway M.D., Skinner M.K.: Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease. *Prostate.* 2008, 68 (5), 517–529. DOI: 10.1002/pros.20724. PMID: 18220299.
- Barthold J.S., Gonzalez R.: The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003, 170, 2396–2401. DOI: 10.1097/01.ju.0000095793.04232.d8. PMID: 14634436.
- Baskin L.S., Himes K., Colborn T.: Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* 2001, 109 (11), 1175–1183. PMID: 11713004.
- Benbrahim-Tallaa L., Waalkes M.P.: Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect.* 2007, 116 (2), 158–164. DOI: 10.1289/ehp.10423. PMID: 18288312.
- Benbrahim-Tallaa L., Waterland R.A., Dill A.L., Webber M.M., Waalkes M.P.: Tumor suppressor gene inactivation during cadmium-induced malignant transformation of human prostate cells correlates with overexpression of *de novo* DNA methyltransferase. *Environ Health Perspect.* 2007, 115 (10), 1454–1459. DOI: 10.1289/ehp.10207. PMID: 17938735.
- Bhatia R., Shiau R., Petreas M., Weintraub J.M., Farhang L., Eskenazi B.: Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect.* 2005, 113 (2), 220–224. PMID: 15687061.
- Birkett J.W.: Scope of the Problem. W: *Endocrine Disruptors Wastewater and Sludge Treatment Processes*. Red. J.W. Birkett, J.N. Lester. Wyd. Lewis Publishers, London 2003.
- Boisen K.A., Kaleva M., Main K.M., Virtanen H.E., Haavisto A.M., Schmidt I.M. i wsp.: Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet.* 2004, 363, 1264–1269. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15998-9. PMID: 15094270.
- Calaf G., Roy D.: Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med.* 2008, 21 (2), 261–268. PMID: 18204794.
- Campion S., Catlin N., Heger N., McDonnell E.V., Pacheco S.E., Saffarini C. i wsp.: Male reprotoxicity and endocrine disruption. *EXS* 2012, 315–360. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4_11. PMID: 22945574.
- Carbone P., Giordano F., Nori F., Mantovani A., Taruscio D., Lauria L. i wsp.: Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol.* 2006, 22 (1), 8–12. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.01.006. PMID: 16530380.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992, 305, 609–613. PMID: 1393072.
- Casajuana N., Lacorte S.: New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem.* 2004, 52 (12), 3702–3707. DOI: 10.1021/jf040027s. PMID: 15186085.
- Center for Disease Control and Prevention <https://nccdc.cdc.gov/uscs/topten-cancers.aspx#>, data wejścia 18.05.2018.
- Charles A.K., Darbre P.D.: Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 human breast cancer cells in vitro. *J Appl Toxicol.* 2009, 29 (5), 422–434. DOI: 10.1002/jat.1429. PMID: 19338011.
- Charles L.E., Loomis D., Shy C.M., Newman B., Millikan R., Nylander-French L.A. i wsp.: Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 2003, 157 (8), 683–691. PMID: 12697572.
- Clarkson T.W.: The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect.* 2002, 110, 11–23. PMID: 11834460.
- Colborn T., vom Saal F.S., Soto A.M.: Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993, 101 (5), 378–384. PMID: 8080506.
- Coster S., Larebeke N.: Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health.* 2012, 2012:713696. DOI: 10.1155/2012/713696. PMID: 22991565.
- Curado M-P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Boyle P. (red.): *Cancer incidence in five continents*, Volume IX: IARC Press, IARC Scientific Publications No. 160. Lyon 2007.
- Czene K., Lichtenstein P., Hemminki K.: Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer.* 2002, 99 (2), 260–266. DOI: 10.1002/ijc.10332. PMID: 11979442.
- Dallings J.W., Moonen E.J., Dumoulin J.C., Evers J.L., Geraedts J.P., Kleinjans J.C.: Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod.* 2002, 17 (8), 1973–1979. PMID: 12151423.
- Davis D.L., Bradlow H.L., Wolff M., Woodruff T., Hoel D.G., Anton-Culver H.: Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect.* 1993, 101 (5), 372–377. PMID: 8119245.
- Dearnaley D.: Regular review: Managing testicular cancer. *BMJ.* 2001, 322, 1583–1588. PMID: 11431302.

- Deb S., Wong S.Q., Li J., Do H., Weiss J., Byrne D. i wsp.: Mutational profiling of familial male breast cancers reveals similarities with luminal A female breast cancer with rare TP53 mutations. *Br J Cancer*. 2014, 111(12), 2351–2360. DOI: 10.1038/bjc.2014.511. PMID: 25490678.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M. i wsp.: Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009, 30 (4), 293–342. DOI: 10.1210/er.2009-0002. PMID: 19502515.
- Dolk H., Vrijheid M., Scott J.E., Addor M.C., Botting B., de Vigan C. i wsp.: Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect*. 2004, 112 (3), 398–402. PMID: 14998760.
- Driscoll S.G., Taylor S.H.: Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. *Obstet Gynecol*. 1980, 56 (5), 537–542. PMID: 7432722.
- Durando M., Kass L., Piva J., Sonnenschein C., Soto A.M., Luque E.H. i wsp.: Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect*. 2006, 115 (1), 80–86. PMID: 17366824.
- Duty S.M., Silva M.J., Barr B.D., Brock J.W., Ryan L., Chen Z. i wsp.: Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*. 2003, 14 (3), 269–277. PMID: 12859026.
- Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T., Montuori P., Lacorte S.: Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*. 2012, 27 (1), 132–138. doi:10.1016/j.foodcont.2012.03.005.
- Fechner P., Damdimopoulou P., Gauglitz G.: Biosensors paving the way to understanding the interaction between cadmium and the estrogen receptor alpha. *PLoS One*. 2011, 6 (8), e23048. PMID: 21829690. DOI: 10.1371/journal.pone.0023048.
- Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N.: Male breast cancer. *Lancet*. 2006, 367(9510), 595–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3. PMID: 16488803.
- Fernandes A.R., Rose M., Charlton C.: 4-Nonylphenol (NP) in food-contact materials: Analytical methodology and occurrence. *Food Addit Contam Part A Anal Control Expo Risk Assess*. 2008, 25 (3), 364–372. DOI: 10.1080/02652030701564548. PMID: 18311627.
- Fernandez S.V., Russo J.: Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol*. 2009, 38 (1), 110–122. DOI: 10.1177/0192623309354108. PMID: 19933552.
- Ferrara D., Hallmark N., Scott H., Brown R., McKinnell C., Mahood I.K. i wsp.: Acute and long-term effects of in utero exposure of rats to di(n-butyl) phthalate on testicular germ cell development and proliferation. *Endocrinology*. 2006, 147 (11), 5352–5362. DOI: 10.1210/en.2006-0527. PMID: 16916955.
- Fierens T., Servaes K., Van Holderbeke M., Geerts L., De Henauw S., Sioen I. i wsp.: Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food Chem Toxicol*. 2012, 50 (7), 2575–2583. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.029. PMID: 22554646.
- Foster P.M.: Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 2006, 29 (1), 140–147. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x. PMID: 16102138.
- Foster P.M.: Mode of action: impaired fetal Leydig cell function – effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit Rev Toxicol*. 2005, 35 (8-9), 713–719. PMID: 16417038.
- García M.A., Peña D., Álvarez L., Cocca C., Pontillo C., Bergoc R. i wsp.: Hexachlorobenzene induces cell proliferation and IGF-I signaling pathway in an estrogen receptor α -dependent manner in MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicol Lett*. 2010, 192 (2), 195–205. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.10.026. PMID: 19879930.
- García-Rodríguez J., García-Martin M., Nogueras-Ocana M., de Dios Luna-del-Castillo J., Espigares García M., Olea N. i wsp.: Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996, 104 (10), 1090–1095. PMID: 8930551.
- Garry V.F., Schreinemachers D., Harkins M.E., Griffith J.: Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect*. 1996, 104, 394–399. PMID: 8732949.
- Giusti R.M., Iwamoto K., Hatch E.E.: Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*. 1995, 122 (10), 778–788. PMID: 7717601.
- Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S. i wsp.: EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015, 36, E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010. PMID: 26544531.
- Guo Y.L., Hsu P.-C., Hsu C.-C., Lambert G.H.: Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet*. 2000, 356, 1240–1241. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02792-6. PMID: 11072947.
- Guzelian P.S.: Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982, 22, 89–113. DOI: 10.1146/annurev.pa.22.040182.000513. PMID: 6177278.
- Haas G.P., Delongchamps N., Brawley O.W., Wang C.Y., de la Roza G.: The world-wide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008, 15, 3866–3871. PMID: 18304396.
- Halden R.U.: Plastics and health risks. *Annu Rev Public Health*. 2010, 31, 179–194. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.012809.103714. PMID: 20070188.
- Hamid S., Sharm S., Razdan S.: Carbaryl, a pesticide causes “Reproductive Toxicity” in albino rats. *J Cilt Exp Pathol*. 2012, 2, 126–135. DOI: 10.4172/2161-0681.1000126.
- Hardell L., Andersson S.O., Carlberg M., Bohr L., van Bavel B., Lindström G. i wsp.: Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*. 2006b, 48 (7), 700–707. DOI: 10.1097/01.jom.0000205989.46603.43. PMID: 16832227.
- Hardell L., van Bavel B., Lindström G., Carlberg M., Dreifaldt A.C., Wijkström H. i wsp.: Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect*. 2003, 111 (7), 930–934. PMID: 12782494.
- Hardell L., van Bavel B., Lindström G., Eriksson M., Carlberg M.: In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*. 2006a, 29 (1), 228–234. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00622.x. PMID: 16371110.
- Hauser R., Meeker J.D., Duty S., Silva M.J., Calafat A.M.: Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006, 17 (6), 682–691. DOI: 10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7. PMID: 17003688.
- Hauser R., Skakkebaek N.E., Hass U., Toppari J., Juul A., Andersson A.M. i wsp.: Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, 100 (4), 1267–1277. DOI: 10.1210/jc.2014-4325. PMID: 25742517.
- Heijmans B.T., Tobi E.W., Lumey L.H., Slagboom P.E.: The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics*. 2009, 4 (8), 526–531. PMID: 19923908.
- Heindel J.J., Zoeller R.T., Jobling S., Iguchi T., Vandenberg L., Woodruff T.J.: What is endocrine disruption all about? W: United Nations Environment Programme and the World Health Organization. Red. Å. Bergman, J. J. Heindel, S. Jobling, K.A. Kidd, R.T. Zoeller. World Health Organization Press, Geneva, 2013.
- Henderson B.E., Benton B., Jing J., Yu M.C., Pike M.C.: Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer*. 1979, 23 (5), 598–602. DOI: 10.1002/ijc.2910230503. PMID: 37169.
- Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C.: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971, 284 (15), 878–881. DOI: 10.1056/NEJM197104222841604. PMID: 5549830.
- Hileman B.: Environmental Estrogens linked to Reproductive Abnormalities, Cancer. *Chem Eng News*. 1994, 72, 19–23. DOI: 10.1021/cen-v072n005.p019.
- Hofkamp L., Bradley S., Tresguerres J., Lichtensteiger W., Schlumpf M., Timms B.: Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environ Health Perspect*. 2008, 116 (7), 867–872. DOI: 10.1289/ehp.10983. PMID: 18629307.
- Hosie S., Loff S., Witt K., Niessen K., Waag K.L.: Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg*. 2000, 10 (5), 304–309. DOI: 10.1055/s-2008-1072381. PMID: 11194541.
- Huggins C., Hodges C.F.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases

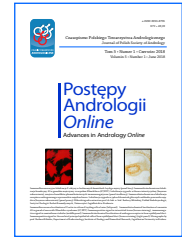
- in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972, 22 (4), 232–240. PMID: 4625049.
- Ishihara K., Warita K., Tanida T., Sugawara T., Kitagawa H., Hoshi N.: Does paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affect the sex ratio of offspring? *J Vet Med Sci.* 2007, 69 (4), 347–352. DOI: 10.1292/jvms.69.347. PMID: 17485921.
- Jeng H.A.: Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health.* 2014, 2, 55. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00055. PMID: 24926476.
- Jenkins S., Raghuraman N., Eltoum I., Carpenter M., Russo J., Lamartinieri C.A.: Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environ Health Perspect.* 2009, 117 (6), 910–915. DOI: 10.1289/ehp.11751. PMID: 19590682.
- Jenkins S., Rowell C., Wang J., Lamartinieri C.: Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reprod Toxicol.* 2007, 23 (3), 391–396. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.10.004. PMID: 17157473.
- Journal of a DES Daughter <https://diethylstilbestrol.co.uk/third-generation-hypospadias/>, data wejścia 31.05.2018.
- Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L., Giwercman A., Hagmar L.: Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology.* 2005, 16 (4), 487–493. PMID: 15951666.
- Kalfa N., Paris F., Soyler-Gobillard M.O., Daures J.P., Sultan C.: Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 2011, 95 (8), 2574–2577. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.047. PMID: 21458804.
- Kanetsky P.A., Mitra N., Vardhanabhuti S., Li M., Vaughn D.J., Letrero R. *i wsp.*: Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2009, 41 (7), 811–815. DOI: 10.1038/ng.393. PMID: 19483682.
- Kaufman R.H.: Structural changes of the genital tract associated with *in utero* exposure to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Annu.* 1982, 11, 187–202. PMID: 7110645.
- Kester M.H., Bulduk S., Tibboel D., Meinl W., Glatt H., Falany C.N. *i wsp.*: Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology.* 2000, 141 (5), 1897–1890. DOI: 10.1210/endo.141.5.7530. PMID: 10803601.
- Kolasa-Wołosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Tarnowski M. *i wsp.*: Connexin 43 expression in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Arch Med Sci.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63022>.
- Kolasa-Wołosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Wiszniewska B.: Androgen levels and apoptosis in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015, 52 (3), 236–248. DOI: 10.5603/fhc.a2015.0025. PMID: 26377331.
- Kolasa-Wołosiuk A., Tarnowski M., Baranowska-Bosiacka I., Chlubek D., Wiszniewska B.: Antioxidant enzyme expression of mRNA and protein in epididymis of finasteride-treated male rat offspring during their postnatal development. *Arch Med Sci.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68528>.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokwego-c61/>, data wejścia 26.05.2018.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jadra-c62/>, data wejścia 18.05.2018.
- Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn>, data wejścia 27.05.2018.
- Kristensen P., Irgens L.M., Andersen A., Bye A.S., Sundheim L.: Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967–1991. *Epidemiology.* 1997, 8 (5), 537–544. PMID: 9270956.
- Kumar V., Yadav C.S., Singh S., Goel S., Ahmed R.S., Gupta S. *i wsp.*: CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere.* 2010, 81 (4), 464–468. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.07.067. PMID: 20817259.
- Lacerda H.M., Akre O., Merletti F., Richiardi L.: Time trends in the incidence of testicular cancer in childhood and young adulthood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009, 18 (7), 2042–2045. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1140. PMID: 19531675.
- Longnecr M.P., Klebanoff M.A., Brock J.W., Zhou H., Gray K.A., Needham L.L. *i wsp.*: Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol.* 2002, 155 (4), 313–322. PMID: 11836195.
- Maffini M.V., Rubin B.S., Sonnenschein C., Soto A.M.: Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 254–255, 179–186. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.033. PMID: 16781053.
- Mahajan R., Bonner M.R., Hoppin J.A., Alavanja M.C.: Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2006, 114 (8), 120–1209. DOI: 10.1289/ehp.8911. PMID: 16882526.
- Markey C.M., Luque E.H., Munoz de Toro M., Sonnenschein C., Soto A.M.: *In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.* 2001, 65 (4), 1215–1223. PMID: 11566746.
- Marques-Pinto A., Carvalho D.: Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013, 2 (3), R15–R29. DOI: 10.1530/EC-13-0036. PMID: 23985363.
- Martinez-Frias M.L., Prieto D., Pietro L., Bermejo E., Rodriguez-Pinilla E., Cuevas L.: Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004, 70 (2), 75–81. DOI: 10.1002/bdra.10149. PMID: 14991914.
- McNeal T.P., Biles J.E., Begley T.H., Craun J.C., Hopper M.L., Sack C.A.: Determination of suspected endocrine disruptors in foods and food packaging. W: *Analysis of Environmental Endocrine Disruptors*. Red. L.H. Keith, T.L. Jones-Lepp, L.L. Needham. Wyd. American Chemical Society 1999, 33–52. DOI: 10.1021/bk-2000-0747.
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson D.G., Kieszak S.M., Brambilla P. *i wsp.*: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 2000, 355, 1858–1863. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02290-X. PMID: 10866441.
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Patterson D.G., Milani S., Limonta G., Bertona M. *i wsp.*: Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008, 116 (1), 70–77. DOI: 10.1289/ehp.10399. PMID: 18197302.
- Modugno F., Weissfeld J.L., Trump D.L., Zmuda J.M., Shea P., Cauley J.A. *i wsp.*: Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2001, 7 (10), 3092–3096. PMID: 11595700.
- Mol N.M., Sørensen N., Weihe P., Andersson A.M., Jørgensen N., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol.* 2002, 146 (3), 357–363. PMID: 11888842.
- Moore R.A.: *Endocrinology of neoplastic disease*. Oxford University Press, New York 1947, s. 194.
- Morrison H., Savitz D., Semenciw R., Hulka B., Mao Y., Morison D. *i wsp.*: Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol.* 1993, 137 (3), 270–280. PMID: 8452135.
- Mukherjee A., Sengupta M.K., Hossain M.A., Ahamed S., Das B., Nayak B. *i wsp.*: Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr.* 2006, 24 (2), 142–163. PMID: 17195556.
- Muncke J.: Endocrine disrupting chemicals and other substances of concern in food contact materials: an updated review of exposure, effect and risk assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011, 127 (1-2), 118–127. PMID: 21073950. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.10.004.
- Murray T., Maffini M., Ucci A., Sonnenschein C., Soto A.: Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol.* 2007, 23 (3), 383–390. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.10.002. PMID: 17123778.
- Mylchreest E., Sar M., Wallace D.G., Foster P.M.: Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod Toxicol.* 2002, 16 (1), 19–28. PMID: 11934529.

- Nasreddine L., Parent-Massin D.: Food contamination by metals and pesticides in the European Union. Should we worry? *Toxicol Lett.* 2002, 127 (1-3), 29–41. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00480-5. PMID: 12052638.
- Newbold R.: Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environ Health Perspect.* 1995, 7, 83–87. PMID: 8593881.
- Olesen I.A., Sonne S.B., Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best practice & research Clin Endocrinol Metab.* 2007, 21 (3), 462–478. DOI: 10.1016/j.beem.2007.04.002. PMID: 17875492.
- Paulozzi L.J.: International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1999, 107 (4), 297–302. PMID: 10090709.
- Pierik F.H., Byrdorf A., Deddens J.A., Juttman R.E., Weber R.F.: Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004, 112 (15), 1570–1576. DOI: 10.1289/ehp.7243. PMID: 15531444.
- Prince M.M., Ruder A.M., Hein M.J., Waters M.A., Whelan E.A., Nilsen N. i wsp.: Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect.* 2006, 114 (10), 1508–1514. DOI: 10.1289/ehp.9175. PMID: 17035134.
- Prins G.S., Tang W-Y., Belmonte J., Ho S-M.: Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008, 102 (2), 134–138. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00166.x. PMID: 18226066.
- Ptak A., Ludewig G., Rak A., Nadolna W., Bochenek M., Gregoraszcuk E.L.: Induction of cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast cancer cells by 4-chlorobiphenyl (PC B3) and the effects of its hydroxylated metabolites on cellular apoptosis. *Environ Int.* 2010, 36 (8), 935–941. DOI: 10.1016/j.envint.2009.06.012. PMID: 19604582.
- Rajpert-De Meyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006, 12 (3), 303–323. DOI: 10.1093/humupd/dmk006. PMID: 16540528.
- Rani A., Sahai A., Srivastava A.K., Rani A.: Carbaryl induced histopathological changes in the testis of albino rats. *J Anat Soc India.* 2007, 56, 4–6.
- Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., Guo H., Reedy V.E., Smith E.M.: Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med.* 2003, 45 (7), 692–702. DOI: 10.1097/01.jom.0000071510.96740.0b. PMID: 12855910.
- Ryan J.J., Amirova Z., Carrier G.: Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ Health Perspect.* 2002, 110 (11), A699–A701. PMID: 12417498.
- Safe S.H.: Endocrine disruptors and human health – is there a problem? An update. *Environ Health Perspect.* 2000, 108 (6), 487–493. PMID: 10856020.
- Schlumpf M., Durrer S., Faass O., Ehnes C., Fuetsch M., Gaille C. i wsp.: Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl.* 2008, 31 (2), 144–151. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00856.x. PMID: 18194281.
- Schug T.T., Janesick A., Blumberg B., Heindel J.J.: Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011, 127 (3-5), 204–215. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.08.007. PMID: 21899826.
- Self R.L., Wu W.-H.: Rapid qualitative analysis of phthalates added to food and nutraceutical products by direct analysis in real time/orbitrap mass spectrometry. *Food Control.* 2012, 25, 13–16. DOI: 10.1016/j.foodcont.2011.10.013.
- Sengupta P., Banerjee R.: Environmental toxins: Alarming impacts of pesticides on male fertility. *Hum Exp Toxicol.* 2014, 33 (10), 1017–1039. DOI: 10.1177/0960327113515504. PMID: 24347299.
- Shanmugalingam T., Soultati A., Chowdhury S., Rudman S., van Hemelrijck M.: Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol.* 2013, 5, 417–427. DOI: 10.2147/CLEP.S34430. PMID: 24204171.
- Sharpe R.M., Skakkebaek N.E.: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993, 341, 1392–1396. PMID: 8098802.
- Sharpe R.M.: Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010, 365, 1697–1712. DOI: 10.1098/rstb.2009.0206. PMID: 20403879.
- Siewit C.L., Gengler B., Vegas E., Puckett R., Louie M.C.: Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ER α and c-Jun. *Mol Endocrinol.* 2010, 24 (5), 981–992. DOI: 10.1210/me.2009-0410. PMID: 20219890.
- Sifakis S., Androustopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017, 51, 56–70. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.024. PMID: 28292651.
- Sirot V., Guérin T., Volatier J.L., Leblanc J.C.: Dietary exposure and biomarkers of arsenic in consumers of fish and shellfish from France. *Sci Total Envir* 2009, 407 (6), 1875–1885. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.11.050. PMID: 19103460.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod.* 2001, 16 (5), 972–978. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972.
- Słowikowska-Hilczner J., Szarras-Czapnik M., Marchlewska K., Filipiak E., Oszkowska E., Walczak-Jędrzejowska R. i wsp.: Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne. *Endokrynol Ped.* 2013, 1, 67–76. DOI: 10.18544/EP-01.12.01.1442.
- Steiner M.S., Pound C.R.: Phase IIA clinical trial to test the efficacy and safety of Toremifene in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Prostate Cancer.* 2003, 2 (1), 24–31. PMID: 15046680.
- Stillman R.: In utero exposure to diethylstilbestrol: Adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142 (7), 905–921. PMID: 6121486.
- Swan S.H., Kruse R.L., Liu F., Barr D.B., Drobnis E.Z., Redmon J.B. i wsp.: Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2003, 111 (12), 1478–1484. PMID: 12948887.
- Toppari J., Kaleva M., Virtanen H.E.: Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update.* 2001, 7 (3), 282–286. PMID: 11392374.
- Toyo'Oka T., Oshige Y.: Determination of Alkylphenols in Mineral Water Contained in PET Bottles by Liquid Chromatography with Coulometric Detection. *Anal Sci.* 2000, 16, 1071–1076. DOI: 10.2116/analsci.16.1071.
- Trasler J.M., Doerken T.: Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology.* 1999, 60 (3), 161–172. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199909)60:3<161::AID-TERA12>3.0.CO;2-A. PMID: 10471901.
- Usmani K.A., Cho T.M., Rose R.L., Hodgson E.: Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Matab Dispos.* 2006, 34 (9), 1606–1614. DOI: 10.1124/dmd.106.010439. PMID: 16790556.
- Usmani K.A., Rose R.L., Hodgson E.: Inhibition and activation of the human liver microsomal and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Matab Dispos.* 2003, 31 (4), 384–391. PMID: 12642463.
- Uzumcu M., Zama A.M., Oruc E.: Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: Gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domestic Anim.* 2012, 47, 338–347. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2012.02096.x. PMID: 22827390.
- Valerón P.F., Pestano J.J., Luzardo O.P., Zumbado M.L., Almeida M., Boada L.D.: Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chem Biol Interact.* 2009, 180 (3), 485–491. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.04.010. PMID: 19422813.
- van Maele-Fabry G., Libotte V., Willems J., Lison D.: Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control.* 2006, 17 (4), 353–373. DOI: 10.1007/s10552-005-0443-y. PMID: 16596288.
- Vandenberg L.N., Maffini M.V., Schaeberle C.M., Ucci A.A., Sonnenschein C., Rubin B.S. i wsp.: Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reprod Toxicol.* 2008, 26 (3-4), 210–219. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.09.015. PMID: 18938238.
- Villeneuve S., Cyr D., Lyngge E., Orsi L., Sabroe S., Merletti F. i wsp.: Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med.* 2010, 67 (12), 837–844. DOI: 10.1136/oem.2009.052175. PMID: 20798010.

- Virtanen H.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M., Skakkebaek N.E., Toppari J.: Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005, 207, 501–505. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.058. PMID: 16005920.
- Waalkes M.P.: Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem.* 2000, 79, 241–244. PMID: 10830873.
- Weidner I.S., Møller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 1998, 106 (12), 793–796. PMID: 9831539.
- Weir H.K., Marrett L.D., Kreiger N., Darlington G.A., Sugar L.: Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 2000, 87 (3), 438–443. PMID: 10897052.
- Weng Y.-I., Hsu P.-Y., Liyanarachchi S., Liu J., Deatherage D.E., Huang Y.-W. i wsp.: Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmac.* 2010, 248 (2), 111–121. DOI: 10.1016/j.taap.2010.07.014. PMID: 20678512.
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. W. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. (red) Å. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling, K. A. Kidd, R.T. Zoeller. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. ISBN: 978-92-807-3274-0 (UNEP) and 978 92 4 150503 1 (WHO) (NLM classification: WK 102).
- Wyrobek A.J., Watchmaker G., Gordon L., Wong K., Moore D., Whorton D.: Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect.* 1981, 40, 255–265. PMID: 6791917.
- Xia Y., Cheng S., Bian Q., Xu L., Collins M.D., Chang H.C. i wsp.: Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci.* 2005, 85 (1), 615–623. DOI: 10.1093/toxsci/kfi066. PMID: 15615886.
- Yu M.-H., Tsunoda H., Tsunoda M. (red.): Environmental toxicology: biological and health effects of pollutants: Wyd. CRC Press; 2011. p. 281–295.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W SKRZYWIENIU PRĄCIA GUIDELINES ON PENILE CURVATURE

K. Hatzimouratidis (przewodniczący), I. Eardley, F. Giuliano, I. Moncada, A. Salonia

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej / Translation and elaboration of Polish version:

Marta Skrodzka¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer²¹ University College London Hospital, Institute of Urology, Department of Andrology, ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w ŁodziAutor do korespondencji / corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 26.03.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 07.05.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2018.01

**European
Association
of Urology**

© European Association of Urology 2015

Spis skrótów / Abbreviations

BMG – przeszczep błony śluzowej policzka (ang. *buccal mucosa grafts*), ED – zaburzenie wzwodu (ang. *erectile dysfunction*), EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), EMDA – przezskórny elektromotoryczny sposób podania leku (ang. *electromotive drug administration*), ESWT – terapia zewnątrznaczyniową falą uderzeniową (ang. *extracorporeal shock wave treatment*), FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Agency*), GR – stopień rekomendacji (ang. *grade of recommendation*), IIEF – Międzynarodowy Indeks Funkcji Erekcyjnej (ang. *International Index of Erectile Function*), LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego (ang. *level of evidence*), PDE5I – inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. *phosphodiesterase type 5 inhibitors*), Potaba – para-aminobenzoatesan potasu (ang. *potassium aminobenzoate*), PDQ – kwestionariusze w chorobie Peyroniego (ang. *Peyronie's disease-specific questionnaire*), REMS – strategia oceny i minimalizacji ryzyka (ang. *risk evaluation and mitigation strategy*), SIS – błona podśluzowa jelita (ang. *small intestinal submucosa*), TGFβ1 – transformacyjny czynnik wzrostu β1 (ang. *transforming growth factor β1*), USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*)

Spis treści

1.	WSTĘP	30
1.1.	Cel	30
1.2.	Historia publikacji	30
1.3.	Skład panelu ekspertów	30
2.	METODOLOGIA	30
3.	REKOMENDACJE	31
3A.	3A. WRODZONE SKRZYWIENIE PRĄCIA	31
3A.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	31
3A.2.	Diagnostyka	31
3A.3.	Leczenie	31
3B.	3B. CHOROBA PEYRONIEGO	31
3B.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	31
3B.1.1.	Epidemiologia	31
3B.1.2.	Etiologia	31
3B.1.3.	Czynniki ryzyka	31
3B.1.4.	Patofizjologia	32
3B.2.	Diagnostyka	32
3B.3.	Leczenie	33
3B.3.1.	Leczenie nieoperacyjne	33
3B.3.2.	Leczenie doustne	33
3B.3.2.1.	Witamina E	33
3B.3.2.2.	Para-aminobenzoetan potasu (Potaba)	33
3B.3.2.3.	Tamoksyfen	33
3B.3.2.4.	Kolchicyna	34
3B.3.2.5.	Estry karnityny	34
3B.3.2.6.	Pentoksyfilina	34
3B.3.2.7.	Inhibitory fosfodiesterazy 5	34
3B.3.3.	Leki podawane do płytki włóknistej	34
3B.3.3.1.	Steroidy	34
3B.3.3.2.	Werapamil	35
3B.3.3.3.	Kolagenaza <i>Clostridium</i>	35
3B.3.3.4.	Interferon	35
3B.3.4.	Leczenie miejscowe	35
3B.3.4.1.	Werapamil	35
3B.3.4.2.	Terapia falą uderzeniową	35
3B.3.4.3.	Urządzenia trakcyjne	36
3B.3.4.4.	Pompy próżniowe	36
3B.3.4.5.	Rekomendacje	36
3B.3.5.	Leczenie chirurgiczne	36
3B.3.5.1.	Procedury skracające prącie	37
3B.3.5.2.	Procedury wydłużające prącie	37
3B.3.5.3.	Protezy prącia	38
3B.3.5.4.	Algorytm postępowania	39
3B.3.5.5.	Rekomendacje	39
4.	PIŚMIENNICTWO	40
5.	KONFLIKT INTERESÓW	44

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem publikacji jest przekazanie aktualnych informacji na temat diagnostyki i postępowania w skrzywieniu prącia. Skrzywienie prącia jest powszechnie występującym wrodzonym lub nabytym zaburzeniem. Wrodzone skrzywienie prącia zwięźle opisano jako osobne zaburzenie bez dodatkowych wad (np. wad cewki moczowej) występuje w populacji dorosłych mężczyzn. Wrodzone skrzywienie prącia u dzieci przedstawiono w rozdziale Rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) na temat urologii pediatricznej. Nabyte skrzywienie prącia jest głównie spowodowane chorobą Peyroniego, ale może być także skutkiem procesu gojenia po złamaniu prącia.

1.2. Historia publikacji

Aktualne wytyczne dotyczące skrzywienia prącia są powtórą publikacją, która powstała na bazie wytycznych EAU pierwszej edycji, opublikowanych w 2012 r. Obecna wersja z 2015 r. została skrócona i dostosowana do ujednoliconego formatu wytycznych nieonkologicznych EAU.

Powstały również wytyczne w mniejszym (kieszonkowym) formacie, dostępne w formie drukowanej i w kilku wersjach elektronicznych na telefony komórkowe, prezentujące główne zalecenia zawarte w „Rekomendacjach dotyczących postępowania w skrzywieniu”. Jest to wersja skrócona, która wymaga porównania z wersją pełnotekstową. Wszystkie te materiały można obejrzeć i pobrać ze strony internetowej EAU dla własnego użytkowania <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Na stronie internetowej EAU znajduje się także szereg innych rekomendacji EAU w wersji anglojęzycznej oraz przetłumaczonych na różne języki przez poszczególne towarzystwa urologiczne.

Dokument ten był recenzowany przed opublikowaniem.

1.3. Skład panelu ekspertów

Rozdział na temat skrzywienia prącia został przygotowany przez Panel EAU Męskiej Dysfunkcji Seksualnej, w skład którego weszli specjaliści zajmujący się leczeniem skrzywienia prącia.

2. METODOLOGIA

Wykorzystane źródła piśmiennictwa zostały ocenione w zależności od poziomu wiarygodności dowodu naukowego (LE, ang. *level of evidence*), dzięki czemu zalecenia zawierają także stopień rekomendacji (GR, ang. *grade of recommendation*). W obecnych „Rekomendacjach dotyczących skrzywienia prącia” EAU z 2015 r. wszystkie informacje na temat LE i GR zostały usunięte dla zachowania

zwięzłości tekstu¹. Znajdują się one na początku pełnej wersji Rekomendacji EAU i zostały utworzone zgodnie z klasyfikacją Oksfordzkiego Centrum do spraw oceny poziomu dowodów naukowych w medycynie (ang. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*).

Wytyczne zawarte w publikacji oparte są na systematycznym przeglądzie piśmiennictwa przeprowadzonym przez ekspertów zespołu EAU. W celu znalezienia oryginalnych oraz przeglądowych artykułów przeszukano bazy danych MedLine, Embase i Cochrane. Wzięto pod uwagę wszystkie artykuły opublikowane przed lipcem 2014 r. Zespół ekspertów przejrzał wyniki wyszukiwania oraz wybrał artykuły o najwyższym LE zgodnie z systemem oceny opracowanym przez *Oxford Centre for Evidence – Based Medicine*.

Celem podawania GR jest zapewnienie przejrzystości pomiędzy odpowiednimi dowodami naukowymi a daną rekomendacją.

Tabela A. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego

Poziom	Typ dowodu
1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
1b	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji
2b	dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

Tabela B. Stopnie rekomendacji

Stopień	Charakter zaleceń
A	na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia
B	na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Trzeba zaznaczyć, że kiedy rekomendacje są przygotowywane, nie istnieje ustalony związek pomiędzy LE a GR. W szczególności dostępność badań randomizowanych

¹ Ze względu na osobne tłumaczenie poszczególnych rekomendacji EAU do wersji polskiej dołączone zostały tabele A i B oraz tekst je wyjaśniający z poprzedniej edycji „Rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia w męskim hipogonadyzmie” (przyp. tłum.).

będących podstawą rekomendacji nie musi automatycznie oznaczać, że rekomendacja otrzyma stopień A, jeśli w badaniach znajdują się ograniczenia metodologiczne lub badania nie mają zgodnych wyników. Odwrotnie, brak popierających badań o wysokim LE nie musi od razu wykluczać rekomendacji z poziomu A w sytuacji, gdy rekomendacja wynika z niepodważalnych wyników badań klinicznych. Ponadto, mogą mieć miejsce sytuacje wyjątkowe, w których rekomendacja nie może zostać poparta badaniami, ponieważ badania takie nie mogą zostać przeprowadzone np. z powodów etycznych lub innych. W takich przypadkach uważa się, że jednoznaczne rekomendacje są pomocne czytelnikowi. Jeśli kiedykolwiek taka sytuacja ma miejsce, to zaznaczono to w tekście z uwagą „uaktualnione na podstawie zgody zespołu”. Jakość LE jest bardzo istotnym czynnikiem, ale musi uwzględniać równowagę między korzyściami i stratami, wartościami i preferencjami oraz kosztami, kiedy ustalany jest GR.

Biuro wytycznych EAU nie przeprowadza analiz kosztów ani nie zawsze może uwzględniać lokalne czy narodowe warunki. Jednakże, jeśli informacje na dany temat są dostępne, zespół ekspertów bierze je pod uwagę.

3. REKOMENDACJE

3A. WRODZONE SKRZYWIENIE PRĄCIA

3A.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Wrodzone skrzywienie prącia jest schorzeniem rzadkim. Jedno z prawidłowo przeprowadzonych badań podaje częstość występowania mniejszą niż 1% (Yachia i wsp., 1993), podczas gdy badania „gorsze jakościowo” – 6–10% bez towarzyszącego spodziewa (Montag i Palmer, 2011).

Wrodzone skrzywienie prącia jest wynikiem nieproporcjonalnego rozwoju osłonki białawej ciał jamistych, bez towarzyszących malformacji cewki moczowej. W większości przypadków skrzywienie występuje po stronie brzusznej, może być również po stronie bocznej, rzadko grzbietowej.

3A.2. Diagnostyka

Prawidłowe zebranie wywiadu zazwyczaj wystarcza do postawienia diagnozy. Pacjenci z reguły zgłaszają się po osiągnięciu dojrzałości, kiedy skrzywienie staje się zauważalne podczas erekcji, a znaczny kąt skrzywienia może utrudniać lub uniemożliwiać odbycie stosunku płciowego. Badanie fizykalne podczas erekcji (autofotografia lub po wstrzyknięciu leków wazoaktywnych do ciał jamistych) jest przydatne dla dokumentacji skrzywienia prącia oraz wykluczenia innych patologii (Baskin i wsp., 1996).

3A.3. Leczenie

Leczenie polega na chirurgicznej korekcie odroczonej do czasu osiągnięcia dojrzałości płciowej. Leczenie chirurgiczne zwykle przebiega według tych samych zasad co

leczenie choroby Peyroniego (przedstawione w następnym rozdziale). Technika Nesbita polegająca na wycięciu eliptycznego fragmentu osłonki białawej ciał jamistych jest złotym standardem, jednak opisano wiele innych technik operacyjnych stosowanych podczas leczenia choroby Peyroniego. Powszechnie stosowane są techniki plikacji, włączając te mające na celu przywrócenie prawidłowej rotacji ciał jamistych (Shaeer, 2008). Częstym elementem zabiegu jest wypreparowanie pęczka nerwowo-naczyniowego, co jest manewrem zapobiegającym upośledzeniu czucia prącia oraz zmianom niedokrwiennym żołądki (Bar Yosefi i wsp., 2004; Ebbehøj i Metz, 1987; Hayashi i wsp., 2002).

WNIOSKI ODNOŚNIE LECZENIA	LE
Prawidłowe zebranie wywiadu zazwyczaj wystarcza do postawienia diagnozy. Badanie fizykalne podczas erekcji jest przydatne dla dokumentacji skrzywienia prącia oraz wykluczenia innych patologii.	3
Leczenie chirurgiczne jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być wykonana w dowolnym momencie życia po zakończeniu dojrzewania płciowego. Techniki Nesbita i plikacji są leczeniem standardowym, gwarantującym skuteczną korekcję wady.	3

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3B. CHOROBA PEYRONIEGO

3B.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

3B.1.1. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Peyroniego są ograniczone. Choroba występuje u 0,4–9% mężczyzn w ogólnej populacji, częściej u pacjentów z zaburzeniami erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) i cukrzycą (Arafa i wsp., 2007; Kumar i wsp., 2006; La Pera i wsp., 2001; Lindsay i wsp., 1991; Mulhall i wsp., 2004; Rhoden i wsp., 2001; Schwarzer i wsp., 2001; Sommer i wsp., 2002). Najczęściej dotyczy mężczyzn w wieku 55–60 lat.

3B.1.2. Etiologia

Etiologia choroby Peyroniego jest nieznana. Powtarzające się uszkodzenia mikro-naczyniowe lub urazy osłonki białawej są najbardziej prawdopodobnymi przyczynami (Devine i wsp., 1997). Przewlekły proces zapalny, będący odpowiedzią na uraz, powoduje przebudowę tkanki łącznej do płytki włóknistej (Devine i wsp., 1997; Gonzalez-Cadavid i Rajfer, 2005; Jarow i Lowe, 1997). Formacja płytki powoduje skrzywienie prącia, które w nasilonej formie może utrudniać wprowadzenie prącia do pochwy.

3B.1.3. Czynniki ryzyka

Najczęstszymi czynnikami ryzyka i schorzeniami towarzyszącymi są cukrzyca, nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej, kardiomiopatia niedokrwienna, ED, palenie papierosów oraz nadmierna konsumpcja alkoholu (Kadioglu i wsp., 2002; Lindsay i wsp., 1991; Rhoden i wsp., 2010; Sommer i wsp., 2002). Przykurcz

Dupuytren (przykurcz rozciągnięta dłoniowego) częściej występuje u pacjentów z chorobą Peyroniego i dotyczy 9–39% pacjentów (*Bjekic i wsp., 2006; Carrieri i wsp., 1998; Deveci i wsp., 2007; Mulhall i wsp., 2004*), podczas gdy u 4% pacjentów z chorobą Dupuytren obserwuje się również chorobę Peyroniego (*Carrieri i wsp., 1998*).

3B.1.4. Patofizjologia

Choroba najczęściej przebiega w dwóch fazach (*Ralph i wsp., 2010*). Pierwsza faza aktywnego zapalenia może być odczuwana jako ból w fazie spoczynku lub bolesna erekcja oraz jako palpacyjnie wyczuwane zgrubienie lub płytka włóknista osłonki białawej prącia – w tej fazie typowo zaczyna narastać skrzywienie. Druga faza fibrotyczna to stabilizacja choroby, która przebiega z formacją twardej palpacyjnie płytki, która może być uwapniona. U około 30–50% populacji z czasem skrzywienie się pogarsza, u 47–67% pacjentów stabilizuje się, a spontaniczna poprawa obserwowana jest jedynie u 3–13% pacjentów (*Gelbard i wsp., 1990; Kadioglu i wsp., 2002; Mulhall i wsp., 2006*). Dolegliwości bólowe zgłasza 35–45% pacjentów podczas wczesnej fazy choroby (*Pryor i Ralph, 2002*). Z czasem dolegliwości bólowe ustępują u około 90% pacjentów, z reguły po 12 miesiącach od rozpoczęcia choroby (*Gelbard i wsp., 1990; Mulhall i wsp., 2006*).

Oprócz zmian fizjologicznych i funkcjonalnych pacjenci dotknięci chorobą Peyroniego odczuwają dyskomfort emocjonalny. Walidowane kwestionariusze zdrowia psychicznego ujawniają, iż 48% mężczyzn z chorobą Peyroniego ma niewielkiego lub umiarkowanego stopnia zaburzenia depresyjne, które wymagają specjalistycznej oceny i ewentualnego leczenia (*Nelson i wsp., 2008*).

WNIOSKI	LE
Choroba Peyroniego jest schorzeniem tkanki łącznej charakteryzującym się formacją płytki włóknistej osłonki białawej ciał jamistych, co prowadzi do deformacji prącia.	2b
Wpływ schorzeń dodatkowych lub czynników ryzyka (tj. cukrzycy, nadciśnienia, zaburzeń gospodarki lipidowej czy przykurczu Dupuytren) na patofizjologię choroby Peyroniego jest niejasny.	3
Można rozróżnić dwie fazy choroby. Pierwsza – ostrego zapalenia (bolesne erekcje, elastyczna płytka/stwardnienie) oraz druga – faza zwłóknienia/zwapnienia z formacją twardej palpacyjnie płytki (stabilizacja choroby).	2b
Spontaniczna poprawa zdarza się rzadko (3–13%). Znaczna część pacjentów doświadcza progresji (30–50%) lub stabilizacji (47–67%) choroby. Dolegliwości bólowe występują zazwyczaj we wczesnych stadiach choroby i u 90% pacjentów z czasem ustępują.	2a

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3B.2. Diagnostyka

Pierwszy etap diagnostyczny polega na zebraniu wywiadu dotyczącego objawów oraz czasu ich trwania (bolesne erekcje, wyczuwalne zgrubienia, skrzywienie, długość, sztywność i średnica prącia) oraz funkcji erekcyjnej.

Podczas wywiadu uwzględnia się wpływ objawów na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie oraz czynniki ryzyka zaburzeń erekcji i choroby Peyroniego. Dostępne są specjalnie zaprojektowane i walidowane w chorobie Peyroniego kwestionariusze (PDQ, ang. *Peyronie's disease-specific questionnaire*) (*Hellstrom i wsp., 2013*).

Najistotniejszą informacją jest, czy pacjent znajduje się w aktywnej fazie choroby, co ukierunkowuje dalszy sposób leczenia. Pacjenci będący w aktywnej fazie choroby to ci, u których objawy trwają krótko, podczas erekcji odczuwalny jest ból lub skrzywienie nasila się. Ustąpienie bólu i stabilność skrzywienia przez co najmniej 3 miesiące są uznawane za kryteria stabilizacji choroby i kwalifikacji do leczenia chirurgicznego (*Gelbard i wsp., 1990*).

Badanie przedmiotowe rozpoczyna się standardowo od układu moczowo-płciowego, które rozszerza się do dłoni i stóp, weryfikując obecność przykurczu Dupuytren lub choroby Ledderhosea (przykurcz ścięgna stopy) (*Mulhall i wsp., 2006*). Podczas badania palpacyjnego prącia poszukuje się grudek lub płytek. Nie ma korelacji pomiędzy rozmiarem płytki włóknistej i stopniem skrzywienia (*Bekos i wsp., 2008*). Pomiar długości prącia podczas erekcji ma znaczenie, ponieważ może wpływać na dalsze decyzje terapeutyczne (*Greenfield i wsp., 2006*).

Obiektywna ocena skrzywienia prącia podczas erekcji jest obowiązkowa. Optymalna jest ocena na podstawie autofotografii skrzywienia dostarczonej przez pacjenta, a jeśli nie, to skrzywienie ocenia się po użyciu aparatu próżniowego lub po wstrzyknięciu substancji wazoaktywnych do ciał jamistych (*Levine i Greenfield, 2003*).

Zaburzenia erekcji można oceniać, wykorzystując walidowane instrumenty, tj. Międzynarodowy Indeks Funkcji Erekcyjnej (IIEF, ang. *International Index of Erectile Function*), pomimo braku walidacji w chorobie

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI CHOROBY PEYRONIEGO	LE	GR
Wywiad w chorobie Peyroniego powinien zawierać pytania dotyczące czasu trwania dolegliwości, bólu prącia, zmiany kształtu, deformacji prącia, trudności podczas wprowadzenia prącia do pochwy i zaburzeń erekcji.	2b	B
Badanie fizykalne powinno obejmować pomiar długości prącia, ocenę zgrubień, stopnia skrzywienia (autofotografia, ocena erekcji po zastosowaniu aparatu próżniowego lub wstrzyknięciu substancji wazoaktywnych) oraz chorób potencjalnie związanych (przykurcz Dupuytren lub Ledderhose'a).	2a	B
PDQ może być użyty do oceny stanu wyjściowego oraz monitorowania postępu choroby i leczenia.	2a	B
Pomiar USG płytki jest niemiarodajny, subiektywny i nie jest rekomendowany w codziennej praktyce klinicznej.	3	C
USG Color Doppler jest wymagane w ocenie parametrów naczyniowych w towarzyszących ED.	2a	B

ED – zaburzenia erekcji, GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, PDQ – kwestionariusze w chorobie Peyroniego, USG – ultrasonografia

Peyroniego (*Rosen i wsp., 1997*). Podczas planowania leczenia należy uwzględnić, czy ED, często towarzyszące chorobie Peyroniego (>50%), pojawiły się przed czy po wystąpieniu pierwszych objawów choroby Peyroniego. U podłoża ED leżą zazwyczaj przyczyny naczyniowe (*Bekos i wsp., 2008; Kadioglu i wsp., 2002*). Towarzyszące ED oraz czynniki psychologiczne mogą wpływać na strategię leczenia (*Kadioglu i wsp., 2000a*).

Ultrasonograficzny (USG, ang. *ultrasonography*) pomiar płytki włóknistej jest niemiarodajny i nie jest rekomendowany w codziennej praktyce klinicznej (*Porst i wsp., 2010*). Opcja USG Color Doppler może być przydatna w ocenie parametrów naczyniowych (*Kadioglu i wsp., 2000a*).

3B.3. Leczenie

3B.3.1. Leczenie nieoperacyjne

Leczenie zachowawcze dotyczy wczesnej fazy choroby (*Hellstrom i Bivalacqua, 2000; Mulhall i wsp., 2006*). Dostępne opcje terapeutyczne obejmują: farmakoterapię doustną, wstrzyknięcia do płytki włóknistej i inne terapie miejscowe (tabela 1). W przypadku płytek uwapnionych stosowane są również: terapia falą ultradźwiękową oraz wstrzyknięcie kolagenazy *Clostridium* u pacjentów z twardą/gęstą, zwłókniałą lub uwapnioną strukturą płytki (*Muller i Mulhall, 2009; Ralph i wsp., 2010*). Kolagenaza *Clostridium* jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu choroby Peyroniego przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Agency*). Żaden z leków nie uzyskał akceptacji Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) do stosowania w chorobie Peyroniego. Wyniki badań dotyczące zachowawczego leczenia

choroby Peyroniego prezentują często sprzeczne rezultaty, co utrudnia formułowanie wytycznych postępowania w codziennej praktyce klinicznej. Jest to konsekwencją różnej metodologii badań, ograniczonej liczby pacjentów i krótkich terminów obserwacji (*Muller i Mulhall, 2009*). Ponadto ocena skuteczności poszczególnych metod terapeutycznych w różnych klinicznie populacjach: we wczesnej (zapalnej) i późnej (zwłóknienia) fazie choroby nie jest jeszcze dostępna.

3B.3.2. Leczenie doustne

3B.3.2.1. Witamina E

Witamina E (tokoferol, rozpuszczalna w tłuszczach, działa jako naturalny antyoksydant, zmniejszając liczbę wolnych rodników) przepisywana jest w dziennej dawce 400 j.m. z powodu łatwej dostępności, niskiego kosztu i bezpieczeństwa stosowania (*Shindel i wsp., 2008*). Badanie metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, ze zmianą ramion próby, nie wykazało znaczącego wpływu na deformację prącia lub rozmiar płytki włóknistej (*Pryor i Farrell, 1983*). Ponadto wpływ długotrwałego stosowania wysokich dawek witaminy E (stosowanych w chorobie Peyroniego) na układ sercowo-naczyniowy jest niejednoznaczny (*Abner i wsp., 2011*).

3B.3.2.2. Para-aminobenzoetan potasu (Potaba)

Para-aminobenzoetan potasu (Potaba, ang. *potassium aminobenzoate*) ma silne działanie przeciwfibrotyczne poprzez zwiększenie wychwytu tlenu przez tkanki, wzrost wydzielania glikozaminoglikanów i zwiększenie aktywności monoaminooksydazy (*Griffiths i wsp., 1992*). Badania wstępne wykazały poprawę skrzywienia prącia, zmniejszenie wielkości płytki włóknistej i bólu prącia podczas erekcji po zastosowaniu Potaby (*Zarafonitis i Horrax, 1959*). W badaniu prospektywnym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 41 pacjentów z chorobą Peyroniego Potaba (12 g dziennie przez 12 miesięcy) znacząco zmniejszyło dolegliwości bólowe, ale nie skrzywienie prącia i rozmiar płytki włóknistej (*Shah i wsp., 1983*). W podobnym badaniu u 103 pacjentów z chorobą Peyroniego, Potaba zmniejszyła znacząco rozmiar płytki, lecz nie miała wpływu na skrzywienie i ból prącia (*Weidner i wsp., 2005*). Jednakże skrzywienie podczas użycia Potaby pozostało stabilne, sugerując efekt zapobiegający progresji skrzywienia. Do objawów ubocznych należą: nudności, jadłowstręt, świąd, niepokój, dreszcze, zimne poty, splątanie i trudności z koncentracją. Nie raportowano poważnych działań niepożądanych (*Gur i wsp., 2011*).

3B.3.2.3. Tamoksyfen

Tamoksyfen jest niesteroidowym antagonistą receptorów estrogenowych modulującym transformacyjny czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, ang. *transforming growth factor $\beta 1$*) wydzielany przez fibroblasty. Wstępne badania wykazały pozytywny wpływ tamoksyfenu (20 mg 2 × dziennie

Tabela 1. Nieoperacyjne leczenie choroby Peyroniego

Leczenie doustne
Witamina E
Para-aminobenzoetan potasu (Potaba)
Tamoksyfen
Kolchicina
Estry karnityny
Pentoksifylina
Inhibitory fosfodiesterazy 5
Wstrzyknięcia do płytki włóknistej
Steroidy
Werapamil
Kolagenaza <i>Clostridium</i>
Interferon
Leczenie miejscowe
Werapamil
Jonoforeza
Terapia falą uderzeniową
Urządzenia trakcyjne
Pompy próżniowe

przez 3 miesiące) na ból, skrzywienie i rozmiar płytki włóknistej prącia (*Ralph i wsp., 1992*). Jednakże randomizowane badanie kontrolowane placebo (25 pacjentów w późnej fazie choroby – średni czas trwania choroby 20 miesięcy), przy użyciu tego samego protokołu, nie wykazało żadnej poprawy w zakresie bólu, skrzywienia czy wielkości płytki włóknistej (*Teloken i wsp., 1999*).

3B.3.2.4. Kolchicina

Kolchicina została wprowadzona do leczenia choroby Peyroniego z powodu jej działania przeciwzapalnego (*Kadioglu i wsp., 2000b*). Dane kliniczne pochodzą z badań niekontrolowanych placebo, powinny więc być interpretowane z dużą ostrożnością. Doniesienia wstępne wykazały, iż połowa mężczyzn przyjmujących kolchicinę (0,6–1,2 mg dziennie przez 3–5 miesięcy) uzyskała poprawę dolegliwości bólowych i skrzywienia prącia, podczas gdy płytka włóknista zmniejszyła się lub zniknęła u 50% z 24 mężczyzn (*Akkus i wsp., 1994*). W kolejnym badaniu wśród 60 mężczyzn (kolchicina podawana w dawce 0,5–1 mg dziennie przez 3–5 miesięcy z podwyższeniem dawki do 2 mg 2 × dziennie) ból prącia ustąpił u 95% mężczyzn, a skrzywienie prącia poprawiło się u 30% badanych (*Kadioglu i wsp., 2000b*). Podobne rezultaty przedstawiono w kolejnym niekontrolowanym placebo badaniu retrospektywnym u 118 pacjentów (*Akman i wsp., 2011*). Działania niepożądane dotyczą głównie dolegliwości gastrycznych (nudności, wymioty, biegunka) i mogą ulec poprawie przy zwiększeniu dawki (*Kadioglu i wsp., 2000b*). U pacjentów we wczesnym stadium choroby Peyroniego podawanie kombinacji witaminy E i kolchicyny (odpowiednio: 600 mg/dziennie i 1 mg co 12 godzin) przez 6 miesięcy skutkowało znacznym zmniejszeniem płytki włóknistej i skrzywienia prącia, jednak bez wpływu na dolegliwości bólowe, w porównaniu z ibuprofenem 400 mg/dziennie przez 6 miesięcy (*Prieto Castro i wsp., 2003*).

3B.3.2.5. Estrы karnityny

Acetylo-L karnityna oraz propionilo-L karnityna działają antyproliferacyjnie na komórki ludzkiego śródbłona. Estrы te pobudzają proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu, zmniejszając odczyn włóknienia w prąciu. Badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (48 pacjentów we wczesnym stadium choroby Peyroniego) randomizowanych do dwóch ramion próby: z acetylo-L karnityną (1 g 2 × dziennie) i tamoksyfem (20 mg 2 × dziennie) wykazało po 3 miesiącach wyższość leczenia acetylo-L karnityną w zakresie zmniejszenia skrzywienia i bólu prącia oraz hamowania progresji choroby. W obu grupach obserwowano zmniejszenie płytki włóknistej bez przewagi skuteczności któregośkolwiek z leków (*Biagiotti i Cavallini, 2001*). Tamoksyfen wywoływał znacznie więcej efektów niepożądanych.

Kombinacja dopłytkowego podania werapamilu (10 mg co tydzień przez 10 tygodni) z propionilo-L karnityną (2 g dziennie przez 3 miesiące) znacząco

zredukowała skrzywienie prącia, rozmiar płytki włóknistej oraz progresję choroby w porównaniu z dopłytkowym podaniem werapamilu łączonym z przyjmowaniem tamoksyfenu (40 mg dziennie) przez 3 miesiące (*Cavallini i wsp., 2002*).

3B.3.2.6. Pentoksyfilina

Penoksyfilina jest niespecyficznym inhibitorem fosfodiesterazy, który hamuje TGFβ1 i zwiększa aktywność fibrynolityczną (*Shindel i wsp., 2010*). Ponadto zwiększenie stężenia tlenu azotu może być skuteczne w zapobieganiu progresji choroby Peyroniego i odwróceniu zwłóknienia (*Brant i wsp., 2006*). Badania wstępne pochodzące z analizy przypadków pokazują, iż pentoksyfilina (400 mg 3 × dziennie przez 6 miesięcy) powodowała zmniejszenie skrzywienia prącia i wielkości płytki włóknistej w ocenie USG (*Brant i wsp., 2006*). W kolejnym badaniu z udziałem 62 pacjentów z chorobą Peyroniego leczenie pentoksyfiliną przez 6 miesięcy stabilizowało bądź zmniejszało zawartość wapnia w płytce włóknistej (*Smith i wsp., 2011*).

3B.3.2.7. Inhibitory fosfodiesterazy 5

Koncepcja zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5I, ang. *phosphodiesterase type 5 inhibitors*) w chorobie Peyroniego pochodzi z badań na zwierzętach, które wykazały zmniejszenie proporcji kolagen/mięśnie gładkie oraz kolagen III/I typu, a także zwiększenie indeksu apoptozy w płytce włóknistej pod wpływem PDE5I (*Ferrini i wsp., 2006*).

W badaniu retrospektywnym stosowanie tadalafilu w dawce codziennej 2,5 mg przez 6 miesięcy spowodowało statystycznie istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie się blizny w przegrodzie ciał jamistych u 69% pacjentów w porównaniu z 10% w grupie kontrolnej (bez leczenia). Jednakże do badania włączono pacjentów z izolowaną blizną w przegrodzie bez uchwytanych cech deformacji prącia (*Chung i wsp., 2011b*). Na tej podstawie nie ma więc możliwości rekomendacji użycia PDE5I u pacjentów z chorobą Peyroniego.

3B.3.3. Leki podawane do płytki włóknistej

Wstrzyknięcie substancji farmakologicznie czynnych bezpośrednio do płytki włóknistej prącia jest kolejną opcją leczenia. Miejscowe wprowadzenie leku pozwala na uzyskanie jego wyższej koncentracji wewnątrz płytki włóknistej. Właściwe podanie leku może być jednak trudne w przypadku gęstej, twardej lub zwapniałej płytki.

3B.3.3.1. Steroidy

Dopłytkowe podanie leku hamuje proces zapalny odpowiedzialny za tworzenie się płytki włóknistej poprzez inhibicję fosfolipazy A2, supresję odpowiedzi immunologicznej oraz zmniejszenie syntezy kolagenu (*Tranchant i wsp., 1989*). W nierandomizowanym badaniu na niewielkiej grupie chorych obserwowano zmniejszenie rozmiaru płytki włóknistej i ustąpienie dolegliwości bólowych (*Desanctis i Furey, 1967; Winter i Khanna, 1975*). W jedynym

badaniu przeprowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby kontrolowanym placebo z dopłytkowym podaniem betametazonu nie wykazano statystycznie istotnego wpływu na deformację prącia, rozmiar płytki, czy ból podczas erekcji (Cipollone i wsp., 1998). Wśród działań niepożądanych obserwowano atrofię tkanek, ścięczenie skóry oraz immunosupresję (Desanctis i Furey, 1967).

3B.3.3.2. Werapamil

Werapamil (antagonista kanałów wapniowych) w leczeniu choroby Peyroniego znalazł swoje zastosowanie na podstawie wyników badań *in vitro* (Mulhall i wsp., 2002; Roth i wsp., 1996). Liczne prace wykazały, iż dopłytkowe wstrzyknięcie werapamilu może znacząco redukować skrzywienie prącia i wielkość płytki (Anderson i wsp., 2000; Bennett i wsp., 2007; Cavallini i wsp., 2007; Levine i wsp., 2002; Rehman i wsp., 1998). Dopłytkowe wstrzyknięcie werapamilu zaleca się w leczeniu ostrej fazy choroby (podanie substancji do nieuwapnionej płytki) lub w fazie przewlekłej celem stabilizacji progresji choroby i zredukowania skrzywienia prącia. Należy jednak pamiętać, iż do tej pory brak jest dużych, kontrolowanych placebo badań (Levine i wsp., 2002). Działania niepożądane należą do rzadkości (4%). Wśród działań niepożądanych obserwowano: nudności, zawroty głowy, ból prącia oraz krwiak w miejscu wkłucia (Levine i wsp., 2002). W jedynym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w wielkości płytki, skrzywieniu prącia, dolegliwościach bólowych podczas erekcji lub zmniejszeniu twardości płytki (Shirazi i wsp., 2009). Młodszy wiek i większy wyściowo kąt skrzywienia prącia były czynnikami predykcyjnymi korzystniejszych wyników leczenia w badaniu serii przypadków (Moskovic i wsp., 2011).

3B.3.3.3. Kolagenaza *Clostridium*

Kolagenaza *Clostridium* jest chromatograficznie oczyszczonym enzymem bakteryjnym, selektywnie działającym na kolagen, który jest głównym komponentem płytki włóknistej w chorobie Peyroniego (Ehrlich, 1997; Gelbard i wsp., 1993; Jordan, 2008). Jest obecnie preparatem zatwierdzonym przez FDA do leczenia choroby Peyroniego u dorosłych mężczyzn z palpacyjnie wyczuwalną płytką włóknistą i skrzywieniem prącia $>30^\circ$ przy rozpoczęciu terapii. Wyniki z dwóch niezależnych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, wykazały skuteczność w zakresie poprawy skrzywienia prącia i parametrów psychologicznych („zmartwienie chorobą”) mierzonych kwestionariuszem PDQ, a także dobrą tolerancję leczenia. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia kolagenazą lub placebo i byli obserwowani przez 52 tygodnie. Z 551 mężczyzn leczonych kolagenazą 60,8% odpowiedziało na leczenie w porównaniu z 29,5% z 281 mężczyzn, którzy otrzymali placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: dolegliwości bólowe, obrzęk prącia oraz krwiak w miejscu wkłucia (Gelbard i wsp., 2013).

Kolagenaza jest dostępna w USA tylko w programach objętych strategią oceny i minimalizacji ryzyka (REMS, ang. *risk evaluation and mitigation strategy*), ze względu na ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, włączając poważne uszkodzenia prącia. Kolagenaza powinna być podawana przez lekarzy doświadczonych w leczeniu schorzeń urologicznych u mężczyzn. Strategia REMS wymaga certyfikacji potwierdzającej kompetencje leczenia oraz wyposażenia ośrodka specjalizującego się w terapii choroby Peyroniego (FDA, 2013).

3B.3.3.4. Interferon

Interferon α -2b ma działanie hamujące proliferację fibroblastów, produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej i wytwarzanie kolagenu przez fibroblasty oraz poprawia gojenie się tkanek *in vitro* w procesie choroby Peyroniego (Duncan i wsp., 1991). Wstrzyknięcia dopłytkowe (5 mln jednostek interferonu α -2b w 10 mL soli fizjologicznej, 2 × w tygodniu przez 12 tygodni) znacząco poprawiły skrzywienie prącia, wielkość i gęstość płytki oraz dolegliwości bólowe w porównaniu z placebo (Hellstrom i wsp., 2006; Kendirci i wsp., 2005). Obserwowane działania niepożądane to najczęściej bóle mięśni, bóle stawów, zapalenie zatok, gorączka i objawy grypopodobne. Mogą one być skutecznie leczone niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi przed wstrzyknięciem interferonu.

3B.3.4. Leczenie miejscowe

3B.3.4.1. Werapamil

Jedną z możliwości jest miejscowe stosowanie żelu z werapamilem (Martin i wsp., 2002). Nie ma jednak dowodów, iż miejscowa aplikacja werapamilu zapewnia adekwatne stężenie substancji aktywnej w osłonce białawej. W celu poprawy absorpcji leku został opracowany przezskórny elektromotoryczny sposób podania leku (EMDA, ang. *electromotive drug administration*) – jonoforeza. Badania z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z użyciem jonoforezy werapamilu 5 mg z deksametazonem 8 mg wykazały niejednoznaczne wyniki (Di Stasi i wsp., 2003; Greenfield i wsp., 2007).

3B.3.4.2. Terapia falą uderzeniową

Istnieją dwie hipotezy mechanizmu działania terapii zwnątrzystrojową falą uderzeniową (ESWT, ang. *extracorporeal shock wave treatment*). Według pierwszej fala uderzeniowa bezpośrednio uszkadza i przemodelowuje płytkę włóknistą prącia. Druga zakłada, że ESWT zwiększa unaczynienie danego obszaru poprzez wytwarzanie ciepła wywołującego reakcję zapalną ze zwiększoną aktywnością makrofagów powodującą rozkład i ewentualną resorpcję płytki (Husain i wsp., 2000). Większość niekontrolowanych badań nie wykazała znaczącej poprawy u pacjentów z chorobą Peyroniego (Hauck i wsp., 2004; Srirangam i wsp., 2006; Strebel i wsp., 2004). W prospektywnym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie

ślepiej próby, 4 sesje ESWT tygodniowo po 2000 impulsów każda znacząco zmniejszyły jedynie dolegliwości bólowe (*Palmieri i wsp., 2009*).

3B.3.4.3. Urządzenia trakcyjne

Zastosowanie ciągłej trakcji w przykurczu Dupuytren'a zwiększa aktywność enzymów degradujących tkankę włóknistą (*Bailey i wsp., 1994*). Początkowo prowadzi do utraty siły napięcia, a w końcu do zaniku przykurczu. Po tej fazie zwiększa się ilość nowo zsyntetyzowanego kolagenu (*Bailey i wsp., 1994*). Ta koncepcja została wykorzystana w badaniu 10 pacjentów z chorobą Peyroniego. Użyto ekstender FastSize jako jedyne leczenie stosowane przez 2–8 godzin dziennie przez 6 miesięcy (*Levine i wsp., 2008*). Obserwowano zredukowanie kąta skrzywienia prącia o ok. 10–40° u wszystkich mężczyzn, ze średnim zmniejszeniem kąta skrzywienia o 33%. Długość rozciągniętego prącia zwiększyła się o ok. 0,5–2,0 cm, a obwód w czasie erekcji wzrósł o 0,5–1,0 cm. Efekt „deformacji o typie zawiasu” uległ poprawie u 4 na 4 mężczyzn. Terapia może być niekomfortowa ze względu na czas 2–8 godzin dziennie, w których stosowany jest ekstender, jednak jest tolerowana przez zmotywowanych pacjentów (*Carriero i wsp., 1998*). Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, a jedynie zmiany skórne, owrzodzenia, upośledzenie czucia, czy zmniejszenie sztywności prącia.

Inne prospektywne badanie potwierdziło znaczące zmniejszenie skrzywienia prącia (średnio o kąt 20°). Funkcja erekcyjna i sztywność erekcji również poprawiły się znacząco. Odsetek pacjentów, którzy nie byli w stanie wprowadzić prącia do pochwy partnerki, zmniejszył się z 62% do 20% ($p < 0,03$). 40% pacjentów, którzy początkowo byli kandydatami do leczenia operacyjnego, nie wymagało leczenia chirurgicznego, a u jednego na trzech badanych pacjentów zmniejszył się stopień trudności zabiegu operacyjnego (plikacja zamiast przeszczepu) (*Martinez-Salamanca i wsp., 2014*).

3B.3.4.4. Pompy próżniowe

Zastosowanie urządzeń próżniowych działa na podobnej zasadzie co ekstendery, nie powodując jednak przebudowy płytki włóknistej. Ich skuteczność była oceniana w badaniu z udziałem 31 pacjentów (*Raheem i wsp., 2010*). Blisko połowa z pacjentów była zadowolona z wyniku, a pozostała część poddana została chirurgicznej korekcie z dobrym efektem estetycznym.

3B.3.4.5. Rekomendacje

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE NIEOPERACYJNEGO LECZENIA CHOROBY PEYRONIEGO	LE	GR
Leczenie zachowawcze dotyczy przede wszystkim pacjentów we wczesnym stadium choroby Peyroniego. Jest też opcją dla pacjentów niekwalifikujących się lub nieakceptujących leczenia operacyjnego.	3	C

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE NIEOPERACYJNEGO LECZENIA CHOROBY PEYRONIEGO	LE	GR
Leczenie doustne Potaba może redukować rozmiar płytki włóknistej i dolegliwości bólowe, jak również stabilizować skrzywienie prącia.	1b	C
Dopłytkowe podanie werapamilu może zmniejszać skrzywienie prącia i wielkość płytki włóknistej.	1b	C
Dopłytkowe podanie kolegenazy <i>Clostridium</i> wykazuje znaczące zmniejszenie kąta skrzywienia prącia i wymiarów płytki włóknistej.	1b	B
Dopłytkowe podanie interferonu może zmniejszyć skrzywienie prącia, rozmiar i spoistość płytki włóknistej oraz dolegliwości bólowe.	1b	C
Miejscowe podanie żelu z werapamilem (15%) może zmniejszyć skrzywienie prącia i rozmiar płytki włóknistej.	1b	C
Jonoforeza z użyciem 5 mg werapamilu oraz 8 mg deksametazonu może poprawić skrzywienie prącia i wielkość płytki włóknistej.	1b	C
ESWT nie zmniejsza skrzywienia prącia ani objętości płytki włóknistej i nie powinna być stosowana w tym celu, może jednak skutecznie znosić ból.	1b	C
Urządzenia trakcyjne i pompy próżniowe mogą redukować deformacje prącia i zwiększać długość prącia.	2b	C
Dopłytkowe podanie steroidów nie redukuje znacząco skrzywienia prącia, rozmiaru płytki ani bólu. Z tego względu dopłytkowe podanie steroidów nie powinno być rekomendowane.	1b	B
Doustne leczenie witaminą E i tamoksyfenem nie powoduje znaczącej redukcji skrzywienia prącia ani rozmiaru płytki włóknistej i nie powinno być rekomendowane w tym celu.	2b	B
Doustne leczenie (estry karnityny, pentoksylina, kolchicina) nie jest rekomendowane.	3	C

ESWT – terapia zewnątrznaczyniową falą uderzeniową, GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, Potaba – para-aminobenzoetan potasu

3B.3.5. Leczenie chirurgiczne

Leczenie zachowawcze powinno rozwiązać problem bolesnych erekcji u większości mężczyzn, jednak jedynie niewielki odsetek pacjentów doświadczy znaczącej poprawy skrzywienia prącia. Celem leczenia chirurgicznego jest poprawa skrzywienia i umożliwienie satysfakcjonującego współżycia płciowego. Leczenie chirurgiczne powinno być proponowane pacjentom, u których kąt skrzywienia prącia uniemożliwia satysfakcjonujące współżycie i jest związane z niepokojem i brakiem satysfakcji z życia seksualnego (*Montorsi i wsp., 2010*). Pacjenci muszą pozostawać w stabilnej fazie choroby przez co najmniej 3 miesiące, jednak sugeruje się również okres 6–12 miesięcy (*Kendirci i Hellstrom, 2004*). Potencjalne cele i ryzyko leczenia chirurgicznego powinno być omawiane z pacjentem, żeby mógł on podjąć świadomą decyzję. Podczas rozmowy powinno się omówić ryzyko skrócenia prącia, ED, zaburzeń czucia w obrębie prącia, ryzyko nawrotu skrzywienia,

możliwość wyczuwalnych palpacyjnie szwów podskórnych i potrzebę obrzezania podczas zabiegu (*Ralph i wsp., 2010*). Dwa podstawowe rodzaje zabiegów mają zastosowanie zarówno w leczeniu wrodzonego skrzywienia prącia, jak i w chorobie Peyroniego: procedura skrócenia i wydłużenia prącia (*Langston i wsp., 2011*).

Do procedur skrócenia prącia zalicza się metodę Nesbita i techniki plikacji krzywizny większej prącia. Procedury wydłużenia prącia wykonywane są po stronie krzywizny mniejszej i wymagają użycia przeszczepu. Ich celem jest minimalizacja skrócenia prącia i korekcja złożonych, skomplikowanych skrzywień. Denudacja prącia (zsuniecie skóry prącia do jego podstawy) z obrzezaniem (jako działanie zapobiegające pooperacyjnej stulejce) uważana jest za standardowy dostęp operacyjny we wszystkich typach procedur (*Langston i wsp., 2011*). Ostatnie doniesienia sugerują, że obrzezanie nie zawsze jest konieczne (*Garaffa i wsp., 2010*). U pacjentów z chorobą Peyroniego i ED nieodpowiadającymi na leczenie zachowawcze powinno się rozważyć chirurgiczną korektę skrzywienia z jednoczasową implantacją protez ciał jamistych (*Mulhall i wsp., 2005*).

Wybór optymalnej techniki operacyjnej jest podyktowany długością prącia, kątem skrzywienia oraz funkcją erekcyjną, włączając odpowiedź na leczenie farmakologiczne (*Ralph i wsp., 2010*). Oczekiwania pacjentów co do wyniku leczenia chirurgicznego muszą być omówione przed zabiegiem. Nie dysponujemy żadnymi wystandaryzowanymi formularzami oceny wyników leczenia chirurgicznego (*Montorsi i wsp., 2010*). Dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań są skąpe, z niskim poziomem dowodów naukowych. Większość danych pochodzi z prób retrospektywnych, nieporównawczych i nierandomizowanych lub z opinii ekspertów (*Ralph i wsp., 2010; Smith i wsp., 2008*).

3B.3.5.1. Procedury skracające prącie

W 1965 r. Nesbit jako pierwszy opisał usunięcie eliptycznego fragmentu osłonki białawej prącia jako metodę leczenia wrodzonego skrzywienia prącia (*Nesbit, 1965*). 14 lat później technika ta znalazła swoje zastosowanie w leczeniu choroby Peyroniego (*Pryor i Fitzpatrick, 1979*). Procedura polegająca na poprzecznym wycięciu eliptycznego fragmentu osłonki białawej o szerokości 5–10 mm lub ok. 1 mm na każde 10° skrzywienia (*Langston i wsp., 2011*). Wyniki krótko- i długoterminowych obserwacji leczenia metodą Nesbita są bardzo dobre. Całkowite wyleczenie skrzywienia prącia dotyczy ponad 80% pacjentów (*Pryor, 1998*). Nawrót skrzywienia i zaburzenia czucia prącia nie są częste (ok. 10%), a ryzyko pooperacyjnego ED jest minimalne (*Langston i wsp., 2011; Ralph i wsp., 1995*). Skrócenie prącia jest najczęstszym opisywanym następstwem procedury Nesbita (*Ralph i wsp., 1995*). Jednakże skrócenie w zakresie 1–1,5 cm, zgłaszane przez 85% pacjentów, rzadko powoduje pooperacyjne dysfunkcje seksualne (*Pryor i Fitzpatrick, 1979; Savoca i wsp., 2000*). Pacjenci często postrzegają skrócenie

prącia jako większe niż ma to miejsce w rzeczywistości (*Pryor, 1998; Ralph i wsp., 1995*). Z tego względu zaleca się pomiar i dokumentowanie długości prącia przed zabiegiem, niezależnie od stosowanej techniki. Opisano jedną modyfikację techniki Nesbita (częściowe ścięczenie osłonki białawej prącia zamiast wycięcia jej pełnej grubości) (*Rehman i wsp., 1997*). Procedury plikacji wykonywane są według tych samych zasad co Nesbita, jednak są łatwiejsze do przeprowadzenia. Wiele z nich jest opisanych w starszym piśmiennictwie jako modyfikacje metody Nesbita. Są oparte na pojedynczych lub mnogich nacięciach po stronie krzywizny większej prącia i zamknięciu nacięcia horyzontalnie w myśl techniki Heineke-Mikulicza lub plikacji bez wykonywania nacięcia (*Ebbehøj i Metz, 1985; Essed i Schroeder, 1985; Lemberger i wsp., 1984; Licht i Lewis, 1997; Sassine i wsp., 1994; Yachia, 1990*). Kolejną modyfikacją jest technika 16 punktów z minimalnym nacięciem w znieczuleniu miejscowym (*Gholami i Lue, 2002*). Użycie nici niewchłanialnych zmniejsza ryzyko nawrotu. Wyniki i satysfakcja pacjentów są podobne jak przy zastosowaniu techniki Nesbita (*Langston i wsp., 2011*). Opisano wiele różnych modyfikacji, jednak poziom dowodów jest niewystarczający, żeby rekomendować przewagę którejkolwiek z nich.

3B.3.5.2. Procedury wydłużające prącie

Procedury wydłużające prącie obejmują nacięcie osłonki białawej prącia po stronie krzywizny mniejszej, tworzące ubytek w osłonce, który uzupełniany jest przeszczepem. Usunięcie płytki włóknistej może być związane z dużym ryzykiem pooperacyjnego ED z powodu „przecieku” żylnego (*Dalkin i Carter, 1991*).

Devine i Horton wprowadzili przeszczepy skórne w 1974 r. (*Devine i Horton, 1974*). Od tamtej pory wprowadzono różnorakie materiały i techniki (tabela 2) (*Bokarica i wsp., 2005; Burnett, 1997; Cormio i wsp., 2009; Das, 1980; Egydio i wsp., 2004; El-Sakka i wsp., 1998; Faerber i Konnak, 1993; Fallon, 1990; Gelbard i Hayden, 1991; Hatzichristou i wsp., 2002; Kadioglu i wsp., 1999; Knoll, 2001; Leungwattanakij i wsp., 2003; Montorsi i wsp., 2000; Taylor i Levine, 2008*). Do tej pory żaden z materiałów nie ma wyraźnej przewagi nad innymi. Procedura implantacji przeszczepu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ED u ok. 25% pacjentów. Pomimo bardzo dobrych rezultatów początkowych skurczenie przeszczepu i niepowodzenia w późniejszym okresie po operacji sprawiają, iż ok. 17% pacjentów jest reoperowanych (*Kadioglu i wsp., 2006*).

Przeszczepy żyłne mają teoretyczną przewagę zespolenia śródbłonna do śródbłonna, kiedy przeszczep umieszcza się nad tkanką ciała jamistego. Żyła odpiszczelowa jest najczęściej używana, często wykorzystuje się też żyłę grzbietową prącia (*Langston i wsp., 2011*). W pierwszym przypadku unika się dodatkowego nacięcia przy pobieraniu przeszczepu. W przypadku wykorzystania przeszczepów żylnych najczęściej obserwowane powikłania to skrzywienie pooperacyjne prącia (20%), skrócenie prącia (17%) i przepuklina/wypuklina

Tabela 2. Typy przeszczepów wykorzystywanych w chorobie Peyroniego

Przeszczepy autologiczne
Skóra
Żyła
Ośłonka biaława
Ośłonka pochwowa
Powięź skroniowa
Błona śluzowa policzka
Allogeniczne
Osierdzie ze zwłok
Powięź szeroka ze zwłok
Opona twarda ze zwłok
Skóra ze zwłok
Ksenogeniczne
Świńska błona podśluzowa jelita cienkiego
Osierdzie wołu
Świńska skóra
Syntetyczne
Gore-tex
Dacron

przeszczepu (5%) (*El-Sakka i wsp., 1998; Kadioglu i wsp., 1999; Montorsi i wsp., 2000*). Ośłonka pochwowa ma relatywnie małą sieć naczyniową, jest łatwa do pobrania i ma niewielkie tendencje do obkurczania się ze względu na niewielkie wymagania metaboliczne (*Das, 1980*).

Przeszczepy skórne często ulegają obkurczeniu, skutkując nawrotem skrzywienia (35%), postępującym skróceniem prącia (40%) i ryzykiem reoperacji w obserwacji 10-letniej (17%) (*Chun i wsp., 2001*).

Osierdzie zwłok (Tutoplast®) ma optymalne właściwości: siły rozciągania i wielokierunkowej elastyczności/rozciągliwości do 30%, co zapewnia dobre wyniki leczenia (*Taylor i Levine, 2008*). W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym drogą telefonicznego wywiadu 44% pacjentów zgłaszało nawrót skrzywienia prącia, jednak większość z nich odbywała satysfakcjonujące stosunki i była zadowolona z wyników leczenia (*Taylor i Levine, 2008; Chun i wsp., 2001*).

Błona podśluzowa jelita cienkiego (SIS, ang. *small intestinal submucosa*) jest materiałem opartym na kolagenie wytworzonym z błony podśluzowej świńskiego jelita, która indukuje regenerację tkankową i wzrost komórek śródbłonna ciał jamistych. Działa ona jak macierz pobudzająca angiogenezę, migrację i różnicowanie komórek gospodarza, tworząc tkankę strukturalnie i funkcjonalnie podobną do „oryginału”. Wykorzystywana jest w leczeniu znacznego skrzywienia prącia wywołanego struną ścięgnistą i choroby Peyroniego, bez istotnych powikłań pod postacią obkurczenia się materiału czy zmian histologicznych, jednak dane są ograniczone (*Knoll, 2001*).

Stosowane są również przeszczepy błony śluzowej policzka (BMG, ang. *buccal mucosa grafts*). Przeszczep

ten zapewnia bardzo dobre wczesne wyniki leczenia ze względu na szybki powrót spontanicznych erekcji, co zapobiega obkurczaniu przeszczepu, będącemu główną przyczyną niepowodzeń. Metoda jest bezpieczna w użyciu i powtarzalna, stanowi więc wartościową alternatywę leczenia choroby Peyroniego (*Cormio i wsp., 2009*).

Nacięcie błony białawej z implantacją przeszczepu jest bardzo dobrym rozwiązaniem u mężczyzn ze skrzywieniem prącia ponad 60°, jak również u pacjentów z deformacją prącia w kształcie klepsydry i dobrą funkcją erekcyjną, którzy są w stanie przyjąć wyższe ryzyko pooperacyjnego ED (*Chung i wsp., 2011a*). Przedoperacyjne ED, użycie większych przeszczepów, wiek powyżej 60 lat, skrzywienie brzuszne należą do złych czynników prognostycznych funkcjonalnych wyników zabiegu z użyciem przeszczepu (*Mulhall i wsp., 2005*). Pacjent musi więc otrzymać kompleksową informację dotyczącą następstw zabiegu (*Langston i wsp., 2011*). Wykorzystanie reguł geometrycznych wprowadzonych przez Egidio pomaga określić miejsce nacięcia oraz kształt i rozmiar przeszczepu (*Egidio i wsp., 2004*). Jako możliwość prewencji utraty długości prącia u pacjentów po operacyjnym leczeniu choroby Peyroniego zaleca się użycie ekstendera przez 8–12 godzin dziennie (*Taylor i Levine, 2007*).

3B.3.5.3. Protezy prącia

Implantacja protez prącia jest zarezerwowana dla leczenia choroby Peyroniego u pacjentów z ED, w szczególności jeśli nie odpowiadają na działanie PDE5I (*Langston i wsp., 2011*). Najczęściej używa się protez hydraulicznych, choć użyte mogą być praktycznie wszystkie typy dostępnych protez (*Montorsi i wsp., 1996*).

Większość pacjentów z łagodnego/średniego stopnia skrzywieniem może spodziewać się bardzo dobrych wyników po implantacji protezy hydraulicznej. W przypadkach znacznego skrzywienia prącia śródoperacyjny manewr „modelowania” prącia z użyciem napełnionych cylindrów (manualne zgięcie prącia w stronę przeciwną do skrzywienia na czas 90 sekund, z często słyszalnym odgłosem trzasku) wprowadzono jako skuteczną metodę leczenia (*Wilson, 2007; Wilson i Delk, 1994*). Jeśli po zabiegu kąt „resztkowego” skrzywienia jest mniejszy niż 30°, dalsze leczenie nie jest rekomendowane, jako że proteza, działając jak ekspander tkankowy, skutkuje korektą skrzywienia w czasie kilku miesięcy (*Wilson, 2007*). Podczas gdy ta technika jest skuteczna u większości pacjentów, u niektórych do osiągnięcia optymalnego kształtu prącia niezbędna jest plastyka sposobem Nesbита, plikacja, nacięcie/wycięcie płytki włóknistej z implantacją przeszczepu (*Carson, 1998; Chaudhary i wsp., 2005; Montague i wsp., 1996*).

Ryzyko komplikacji (zakażenia, zniekształcenia prącia, itd.) nie jest wyższe niż w populacji ogólnej. Jednak u pacjentów, u których wykonano manewr „modelowania” prącia z użyciem wypełnionej płynem protezy, odsetek powikłań pod postacią perforacji cewki moczowej sięga 3% (*Wilson i Delk, 1994*).

Tabela 3. Wyniki chirurgicznego leczenia choroby Peyroniego (dane z różnych, nieporównywalnych badań) (Bokarica i wsp., 2005; Burnett, 1997; Chun i wsp., 2001; Chung i wsp., 2011a; Cormio i wsp., 2009; Dalkin i Carter, 1991; Das, 1980; Devine i Horton, 1974; Ebbehøj i Metz, 1985; Egydio i wsp., 2004; El-Sakka i wsp., 1998; Essed i Schroeder, 1985; Faerber i Konnak, 1993; Fallon, 1990; Gelbard i Hayden, 1991; Gholami i Lue, 2002; Hatzichristou i wsp., 2002; Kadioglu i wsp., 1999; Knoll, 2001; Lemberger i wsp., 1984; Leungwattanakij i wsp., 2003; Licht i Lewis, 1997; Montorsi i wsp., 2000; Pryor i Fitzpatrick, 1979; Ralph i wsp., 1995; Rehman i wsp., 1997; Sassine i wsp., 1994; Savoca i wsp., 2000; Taylor i Levine, 2008; Yachia, 1990)

	Procedury skracające prącie – plastyka metodą Nesbita	Procedury skracające prącie – plikacja	Procedury wydłużające prącie – przeszczep
Skrócenie prącia	4,7–30,8%	41–90%	0–40%
Uzyskanie prawidłowego kształtu prącia	79–100%	58–100%	74–100%
Przetrwale lub nawrotowe skrzywienie prącia	4–26,9%	7,7–10,%	0–16,7%
Pooperacyjne zaburzenia erekcji	0–13%	0–22,9%	0–15%
Zaburzenia czucia prącia	2–21%	0–21,4%	0–16,7%
Modyfikacje techniczne	1	co najmniej 3	wiele typów przeszczepów i technik

3B.3.5.4. Algorytm postępowania

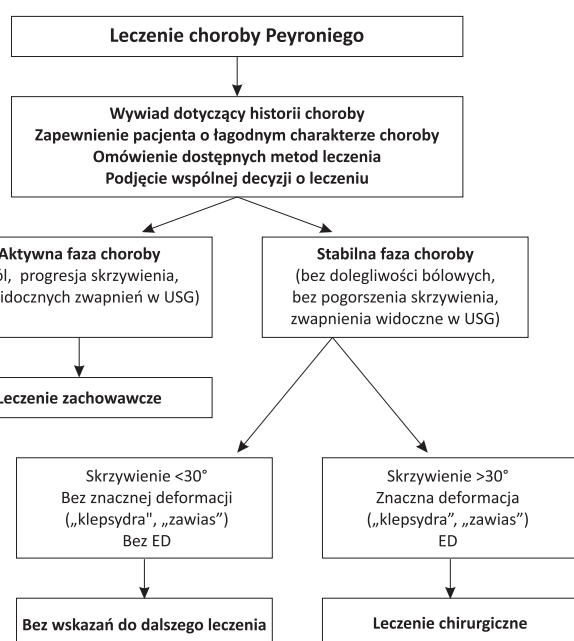
Decyzja doboru optymalnej techniki leczenia chirurgicznego oparta jest na przedoperacyjnej ocenie długości prącia, kąta skrzywienia i funkcji erekcyjnej. Jeśli kąt skrzywienia jest mniejszy niż 60°, a skrócenie prącia jest akceptowalne, to plastyka sposobem Nesbita lub plikacja, jest metodą z wyboru. Techniki te stosuje się z reguły we wrodzonym skrzywieniu prącia. Jeśli kąt skrzywienia przekracza 60° lub skrzywienie jest złożone lub prącie jest znacznie skrócone u pacjentów z dobrą funkcją erekcyjną (wspomagana lub niewspomagana farmakologicznie), odpowiednią techniką jest użycie przeszczepu. W przypadku ED nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne najlepszą opcją leczenia jest implantacja protezy prącia z wykorzystaniem lub bez wykorzystania

dotychczasowych procedur (manewr „modelowania” prącia, plikacja, przeszczep wraz z protezowaniem). Algorytm leczniczy przedstawiony jest na rycinie 1.

Wyniki różnych technik chirurgicznego leczenia choroby Peyroniego przedstawione są w tabeli 3. Podkreślić należy brak randomizowanych badań dotyczących chirurgicznego leczenia choroby Peyroniego. Ryzyko pooperacyjnych ED jest większe w przypadku procedur wydłużających prącie (Ralph i wsp., 2010; Langston i wsp., 2011). Nawrotowe skrzywienie prącia dotyczy pacjentów operowanych w aktywnej fazie choroby, z uaktywnieniem zmian po fazie stabilizacji choroby lub po użyciu wchłaniających szwów, które tracą działanie przed wytworzeniem się zwłóknienia zapewniającego siłę wytworzonej blizny (Langston i wsp., 2011). Z tego względu rekomenduje się użycie nici niewchłaniających lub o długim czasie wchłaniania. Po użyciu szwów niewchłaniających koniecznym manewrem jest „pograżenie szwu”, aby uniknąć nieprzyjemnego drażnienia skóry prącia, ale problem ten rozwiązuje się samoistnie przy użyciu szwów o długim czasie wchłaniania (Ralph i wsp., 1995). Zaburzenia czucia prącia są potencjalnym powikłaniem każdej procedury przebiegającej z mobilizacją pęczka naczyniowo-nerwowego prącia. Neuropraksja jest z reguły wynikiem urazu grzbietowych nerwów sensorycznych. Najczęściej ma to miejsce podczas procedur wydłużających prącie (z użyciem przeszczepu) na stronie grzbietowej prącia, gdzie skrzywienie występuje najczęściej (Langston i wsp., 2011).

3B.3.5.5. Rekomendacje

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE OPERACYJNEGO LECZENIA CHOROBY PEYRONIEGO	LE	GR
Leczenie chirurgiczne jest rekomendowane w stabilnej fazie choroby (minimum 3 miesiące bez bólu i progresji skrzywienia prącia), z reguły około 12 miesięcy od pierwszych dolegliwości oraz w przypadku utrudnienia współżycia na skutek deformacji.	3	C



ED – zaburzenia erekcji, USG – ultrasonografia

Ryc. 1. Algorytm leczenia choroby Peyroniego

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE OPERACYJNEGO LECZENIA CHOROBY PEYRONIEGO	LE	GR
Długość prącia, skrzywienie, erekcje (skuteczność leczenia farmakologicznego w przypadku zaburzeń) oraz oczekiwania pacjenta muszą być uwzględnione przed kwalifikacji do leczenia chirurgicznego.	3	C
Procedury skracające osłonkę białawą, zwłaszcza plikacja, są jedną z pierwszych opcji terapeutycznych we wrodzonym skrzywieniu prącia i w chorobie Peyroniego w przypadku zachowanej odpowiedniej długości prącia, skrzywieniu <60° i braku obecności specyficznych, złożonych deformacji („klepsydra”, „zawias”).	2b	B
Procedury z użyciem przeszczepu są preferowane u pacjentów z chorobą Peyroniego z prawidłową erekcją, z nieadekwatną długością prącia, skrzywieniem >60° i obecnością specyficznych deformacji („klepsydra”, „zawias”).	2b	B
Implantacja protez prącia z wykorzystaniem lub bez wykorzystania dodatkowych procedur, takich jak modelowanie, plikacja lub przeszczep, rekomendowana jest u pacjentów z chorobą Peyroniego, u których zaburzenia erekcji nie reagują na farmakoterapię.	2b	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

4. PIŚMIENNICTWO

Abner E.L., Schmitt F.A., Mendiondo M.S., Marcum J.L., Kryscio R.J.: Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011, 4 (2), 158–170. PMID: 21235492

Akkus E., Carrier S., Rehman J., Breza J., Kadioglu A., Lue T.F.: Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology.* 1994, 44 (2), 291–295. PMID: 8048212

Akman T., Sanli O., Uluocak N., Akbulut F., Nane I., Demir S. i wsp.: The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia.* 2011, 43 (1), 28–33. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01004.x. PMID 21219379

Anderson M.S., Shankey T.V., Lubrano T., Mulhall J.P.: Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res* 2000, 12 Suppl 3, p. S25–31. PMID: 11002396

Arafa M., Eid H., El-Badry A., Ezz-Eldine K., Shamloul R.: The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007, 19 (2), 213–217. doi: 10.1038/sj.ijir.3901518. PMID: 16915304

Bailey A.J., Tarlton J.F., Van der Stappen J., Sims T.J., Messina A.: The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *J Hand Surg Br.* 1994, 19 (4), 522–527. PMID: 7964107

Bar Yosef Y., Binyamini J., Matzkin H., Ben-Chaim J.: Midline dorsal plication technique for penile curvature repair. *J Urol.* 2004, 172 (4 Pt 1), 1368–1369. PMID: 15371846

Baskin L.S., Duckett J.W., Lue T.F.: Penile curvature. *Urology.* 1996, 48 (3), 347–256. doi 10.1016/S0090-4295(96)00213-0. PMID: 8804484

Bekos A., Arvaniti M., Hatzimouratidis K., Moysidis K., Tzortzis V., Hatzichristou D.: The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol.* 2008, 53 (3), 644–650. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.013. PMID: 17673362

Bennett N.E., Guhring P., Mulhall J.P.: Intraleisional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology.* 2007, 69 (6), 1181–1184. doi: 10.1016/j.urology.2007.02.042. PMID: 17572211

Biagiotti G., Cavallini G.: Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int.* 2001, 88 (1), 63–67. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02241.x. PMID: 11446848

Bjekic M.D., Vlainac H.D., Sipetic S.B., Marinkovic J.M.: Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int.* 2006, 97 (3), 570–574. doi: 10.1111/j.1464-410x.2006.05969.x. PMID: 16469028

Bokarica P., Parazajder J., Mazuran B., Gilja I.: Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res.* 2005, 17 (2), 170–174. doi: 10.1038/sj.ijir.3901255. PMID: 15215882

Brant W.O., Dean R.C., Lue T.F.: Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006, 3 (2), 111–115. doi: 10.1038/ncpuro0409. PMID: 16470210

Burnett A.L.: Fascia lata in penile reconstructive surgery: a reappraisal of the fascia lata graft. *Plast Reconstr Surg.* 1997, 99 (4), 1061–1067. PMID: 9091903

Carrieri M.P., Serraino D., Palmiotto F., Nucci G., Sasso F.: A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol.* 1998, 51 (6), 511–515. PMID: 9636000

Carson C.C.: Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 1998, 10 (2), 125–128. PMID: 9647951

Cavallini G., Biagiotti G., Koverech A., Vitali G.: Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002, 89 (9), 895–900. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02738.x. PMID: 12010235

Cavallini G., Modenini F., Vitali G.: Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology.* 2007, 69 (5), 950–954. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.080. PMID: 17482941

Chaudhary M., Sheikh N., Asterling S., Ahmad I., Greene D.: Peyronie's disease with erectile dysfunction: penile modeling over inflatable penile prostheses. *Urology.* 2005, 65 (4), 760–764. doi: 10.1016/j.urology.2004.10.039. PMID: 15833523

Chun J.L., McGregor A., Krishnan R., Carson C.C.: A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol.* 2001, 166 (1), 185–188. PMID: 11435853

Chung E., Clendinning E., Lessard L., Brock G.: Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011a, 8 (2), 594–600. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02102.x. PMID: 21054805

Chung E., Deyoung L., Brock G.B.: The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011b, 8 (5), 1472–1477. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02217.x. PMID: 21324095

Cipollone G., Nicolai M., Mastroprimiano G., Iantorno R., Longeri D., Tenaglia R.: [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl.* 1998, 70 (4), 165–168. PMID: 9823662

Cormio L., Zucchi A., Lorusso F., Selvaggio O., Fioretti F., Porena M. i wsp.: Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol.* 2009, 55 (6), 1469–1475. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.041. PMID: 19084325

Dalkin B.L., Carter M.F.: Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol.* 1991, 146 (3), 849–851. PMID: 1843616

Das S.: Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol.* 1980, 124 (6), 818–819.

Desanctis P.N., Furey C.A.: Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol.* 1967, 97 (1), 114–146. PMID: 7441830

- Deveci S., Hopps C.V., O'Brien K., Parker M., Guhring P., Mulhall J.P. i wsp.: Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med.* 2007, 4 (2), 485–490. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00344.x. PMID: 17081219
- Devine C.J., Horton C.E.: Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol.* 1974, 111 (1), 44–49. PMID: 4273261
- Devine C.J., Somers K.D., Jordan S.G., Schlossberg S.M.: Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol.* 1997, 157 (1), 285–290. PMID: 8976281
- Di Stasi S.M., Giannantoni A., Capelli G., Jannini E.A., Virgili G., Storti L. i wsp.: Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int.* 2003, 91 (9), 825–829. PMID: 12780842
- Duncan M.R., Berman B., Nseyo U.O.: Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol.* 1991, 25 (2), 89–94. doi: 10.3109/00365599109024539. PMID: 1651559
- Ebbehøj J., Metz P.: Congenital penile angulation. *Br J Urol.* 1987, 60 (3), 264–266. PMID: 3676675
- Ebbehøj J., Metz P.: New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology.* 1985, 26 (1), 76–78.
- Egydio P.H., Lucon A.M., Arap S.: A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int.* 2004, 94 (7), 1147–1157. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05220.x. PMID: 15541152
- Ehrlich H.P.: Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol.* 1997, 157 (1), 316–319. PMID: 8976288
- El-Sakka A.I., Rashwan H.M., Lue T.F.: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. *J Urol.* 1998, 160 (6 Pt 1), 2050–2053. PMID: 9817321
- Essed E., Schroeder F.H.: New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology.* 1985, 25 (6), 582–587. PMID: 4012950
- Faerber G.J., Konnak J.W.: Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol.* 1993, 149 (5 Pt 2), 1319–1320. PMID: 8479026
- Fallon B.: Cadaveric dura mater graft for correction of penile curvature in Peyronie disease. *Urology.* 1990, 35 (2), 127–129. PMID: 2305535
- FDA approves first drug treatment for Peyronie's disease. *FDA New Release.* Dec. 6, 2013.
- Ferrini M.G., Kovanecz I., Nolasco G., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F.: Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006, 97 (3), 625–633. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05955.x. PMID: 16469038
- Garaffa G., Sacca A., Christopher A.N., Ralph D.J.: Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int.* 2010, 105 (2), 222–224. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08763.x.
- Gelbard M.K., Dorey F., James K.: The natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 1990, 144 (6), 1376–1379. PMID: 2231932
- Gelbard M.K., Goldstein I., Hellstrom W.J., McMahon C.G., Smith T., Tursi J. i wsp.: Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol.* 2013, 190 (1), 199–207. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.087. PMID: 23376148
- Gelbard M.K., Hayden B.: Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J Urol.* 1991, 145 (4), 772–776. PMID: 2005698
- Gelbard M.K., James K., Riach P., Dorey F.: Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol.* 1993, 149 (1), 56–58. PMID: 8417217
- Gholami S.S., Lue T.F.: Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol.* 2002, 167 (5), 2066–2069. PMID: 11956440
- Gonzalez-Cadavid N.F., Rajfer J.: Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol.* 2005, 2(6), 291–297. doi: 10.1038/ncpuro0201. PMID: 16474811
- Greenfield J.M., Lucas S., Levine L.A.: Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol.* 2006, 175 (1), 238–241. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00063-7. PMID: 16406919
- Greenfield J.M., Shah S.J., Levine L.A.: Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007, 177 (3), 972–975. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.065. PMID: 17296390
- Griffiths M.R., Priestley G.C.: A comparison of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of para-aminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol.* 1992, 72 (1), 15–18. PMID: 1350132
- Gur S., Limin M., Hellstrom W.J.: Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12 (6), 931–944. doi: 10.1517/14656566.2011.544252. PMID: 21405946
- Hatzichristou D.G., Hatzimouratidis K., Apostolidis A., Tzortzis V., Bekos A., Ioannidis E.: Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol.* 2002, 167 (3), 1367–1370. PMID: 11832734
- Hauck E.W., Hauptmann A., Bschiepfer T., Schmelz H.U., Altinkilic B.M., Weidner W.: Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol.* 2004, 171 (1), 296–299. doi: 10.1097/01.ju.0000099891.68488.4e. PMID: 14665898
- Hayashi Y., Kojima Y., Mizuno K., Tozawa K., Sasaki S., Kohri K.: Modified technique of dorsal plication for penile curvature with or without hypospadias. *Urology.* 2002, 59 (4), 584–586; discussion 586–587. PMID: 11927319
- Hellstrom W.J., Bivalacqua T.J.: Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl.* 2000, 21 (3), 347–354. PMID: 10819440
- Hellstrom W.J., Feldman R., Rosen R.C., Smith T., Kaufman G., Tursi J.: Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol.* 2013, 190 (2), 627–634. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.090. PMID: 23376705
- Hellstrom W.J., Kendirci M., Matern R., Cockerham Y., Myers L., Sikka S.C. i wsp.: Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006, 176 (1), 394–398. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00517-9. PMID: 16753449
- Husain J., Lynn N.N., Jones D.K., Collins G.N., O'Reilly P.H.: Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000, 86 (4), 466–468. PMID: 10971273
- Jarow J.P., Lowe F.C.: Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol.* 1997, 158 (4), 1388–1390. PMID: 9302127
- Jordan G.H.: The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2008, 5 (1), 180–187. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00651.x. PMID: 18173766
- Kadioglu A., Akman T., Sanli O., Gurkan L., Cakan M., Celtik M.: Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. *Eur Urol.* 2006, 50 (2), 235–248. doi: 10.1016/j.eururo.2006.04.030. PMID: 16716495
- Kadioglu A., Tefekli A., Erol B., Oktar T., Tunc M., Tellaloglu S.: A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol.* 2002, 168 (3), 1075–1079. doi: 10.1097/01.ju.0000024040.55662.36. PMID: 12187226

- Kadioglu A., Tefekli A., Erol H., Cayan S., Kandirali E.: Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000a, 12 (5), 263–267. PMID: 11424963
- Kadioglu A., Tefekli A., Köksal T., Usta M., Erol H.: Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res.* 2000b, 12 (3), 169–175. PMID: 11045911
- Kadioglu A., Tefekli A., Usta M., Demirel S., Tellaloglu S.: Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. *Int J Impot Res.* 1999, 11 (2), 75–81. PMID: 10356666
- Kendirci M., Hellstrom W.J.: Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. *Curr Opin Urol.* 2004, 14 (6), 381–388. PMID: 15626883
- Kendirci M., Usta M.F., Matern R.V., Nowfar S., Sikka S.C., Hellstrom W.J.: The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005, 2 (5), 709–715. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00110.x PMID: 16422829
- Knoll L.D.: Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology.* 2001, 57 (4), 753–757. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.044. PMID: 11306396
- Kumar B., Narang T., Gupta S., Gulati M.: A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health.* 2006, 3 (2), 113–118. PMID: 16800397
- La Pera G., Pescatori E.S., Calabrese M., Boffini A., Colombo F., Andriani E. *i wsp.*: Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *Eur Urol.* 2001, 40 (5), 525–530. PMID: 11752860
- Langston J.P., Ho P.C., Parsons C.L., Schmidt J.D.: Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am* 2011, 38 (2), 207–216. PMID: 21621087
- Lemberger R.J., Bishop M.C., Bates C.P.: Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol.* 1984, 56 (6), 721–73. PMID: 6534497
- Leungwattanakij S., Bivalacqua T.J., Yang D.Y., Hyun J.S., Hellstrom W.J.: Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model. *BJU Int.* 2003, 92 (1), 119–124. PMID: 12823395
- Levine L.A., Goldman K.E., Greenfield J.M.: Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002, 168 (2), 621–625. PMID: 12131321
- Levine L.A., Greenfield J.M.: Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2003, 15 Suppl 5, S103–112. doi: 10.1038/sj.ijir.3901083. PMID: 14551586
- Levine L.A., Newell M., Taylor F.L.: Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med.* 2008, 5 (6), 1468–1473. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00814.x. PMID: 18373527
- Licht M.R., Lewis R.W.: Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol.* 1997, 158 (2), 460–463. PMID: 9224323
- Lindsay M.B., Schain D.M., Grambsch P., Benson R.C., Beard C.M., Kurland L.T.: The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol.* 1991, 146 (4), 1007–1009. PMID: 1895413
- Martin D.J., Badwan K., Parker M., Mulhall J.P.: Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol.* 2002, 168 (6), 2483–2485. doi: 10.1097/01.ju.0000031440.26763.da. PMID: 12441945
- Martinez-Salamanca J.I., Egui A., Moncada I., Minaya J., Ballesteros C.M., Del Portillo L. *i wsp.*: Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med.* 2014, 11 (2), 506–515. doi: 10.1111/jsm.12400. PMID: 24261900
- Montag S., Palmer L.S.: Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *ScientificWorldJournal.* 2011, 11, 1470–1478. doi: 10.1100/tsw.2011.136. PMID: 21805016
- Montague D.K., Angermeier K.W., Lakin M.M., Ingleright B.J.: AMS 3-piece inflatable penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease: comparison of CX and Ultrex cylinders. *J Urol.* 1996, 156 (5), 1633–1635. PMID: 8863557
- Montorsi F., Adaikan G., Becher E., Giuliano F., Khoury S., Lue T.F. *i wsp.*: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010, 7 (11), 3572–3588. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x. PMID: 21040491
- Montorsi F., Guazzoni G., Barbieri L., Maga T., Rigatti P., Graziottin A. *i wsp.*: AMS 700 CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity and patient-partner satisfaction. *Int J Impot Res.* 1996, 8 (2), 81–85; discussion 85–6. PMID: 8858396
- Montorsi F., Salonia A., Maga T., Bua L., Guazzoni G., Barbieri L. *i wsp.*: Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol.* 2000, 163 (6), 1704–1708. PMID: 10799165
- Moskovic D.J., Alex B., Choi J.M., Nelson C.J., Mulhall J.P.: Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int* 2011, 108 (9), 1485–1489. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10029.x. PMID: 21733073
- Mulhall J., Anderson M., Parker M.: A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med.* 2005, 2 (1), 132–138. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.20113.x. PMID: 16422916
- Mulhall J.P., Anderson M.S., Lubrano T., Shankey T.V.: Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res.* 2002, 14 (5), 397–405. doi: 10.1038/sj.ijir.3900874. PMID: 12454692
- Mulhall J.P., Creech S.D., Boorjian S.A., Ghaly S., Kim E.D., Moty A. *i wsp.*: Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol.* 2004, 171 (6 Pt 1), 2350–2353. PMID: 15126819
- Mulhall J.P., Schiff J., Guhring P.: An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 2006, 175 (6), 2115–2118; discussion 2118. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00270-9. PMID: 16697815
- Muller A., Mulhall J.P.: Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009, 6 (3), 848–861. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01081.x. PMID: 19138374
- Nelson C.J., Diblasio C., Kendirci M., Hellstrom W., Guhring P., Mulhall J.P.: The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008, 5 (8), 1985–1990. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00895.x. PMID: 18554257
- Nesbit R.M.: Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol.* 1965, 93, 230–232. PMID: 14260875
- Palmieri A., Imbimbo C., Longo N., Fusco F., Verze P., Mangiapia F. *i wsp.*: A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2009, 56 (2), 363–369. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.012. PMID: 19473751
- Porst H., Vardi Y., Akkus E., Melman A., Park N.C., Seftel A.D. *i wsp.*: Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010, 7(1 Pt 2), 414–444. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01623.x. PMID: 20092447
- Prieto Castro R.M., Leva Vallejo M.E., Regueiro Lopez J.C., Anglada Curado F.J., Alvarez Kindelan J., Requena Tapia M.J.: Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2003, 91 (6), 522–524. PMID: 12656907
- Pryor J.P.: Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. *Int J Impot Res.* 1998, 10 (2), 129–131. PMID: 9647952

- Pryor J., Farrell C.F.: Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol.* 1983, 9, 41–45.
- Pryor J.P., Fitzpatrick J.M.: A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol.* 1979, 122 (5), 622–623. PMID: 501814
- Pryor J.P., Ralph D.J.: Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002, 14 (5), 414–417. doi: 10.1038/sj.ijir.3900877. PMID: 12454695
- Raheem A.A., Garaffa G., Raheem T.A., Dixon M., Kayes A., Christopher N. i wsp.: The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010, 106 (8), 1178–1180. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09365.x. PMID: 20438558
- Ralph D.J., Brooks M.D., Bottazzo G.F., Pryor J.P.: The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol.* 1992, 70 (6), 648–651. PMID: 1486392
- Ralph D.J., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V., Perovic S., Sohn M., Usta M. i wsp.: The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010, 7 (7), 2359–2374. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01850.x. PMID: 20497306
- Ralph D.J., al-Akara M., Pryor J.P.: The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol.* 1995, 154 (4), 1362–1363. PMID: 7658538
- Rehman J., Benet A., Melman A.: Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998, 51 (4), 620–626. PMID: 9586617
- Rehman J., Benet A., Minsky L.S., Melman A.: Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol.* 1997, 157 (4), 1288–1291. PMID: 9120923
- Rhoden E.L., Riedner C.E., Fuchs S.C., Ribeiro E.P., Halmenschlager G.: A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2010, 7(4 Pt 1), 1529–1537. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01584.x. PMID: 19912489
- Rhoden E.L., Teloken C., Ting H.Y., Lucas M.L., Teodósio da Ros C., Ary Vargas Souto C.: Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-y-old from Southern Brazil. *Int J Impot Res.* 2001, 13 (5), 291–293. PMID: 11890516
- Rosen R.C., Riley A., Wagner G., Osterloh I.H., Kirkpatrick J., Mishra A.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997, 49 (6), 822–830. PMID: 9187685
- Roth M., Eickelberg O., Kohler E., Erne P., Block L.H.: Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996, 93 (11), 5478–5482. PMID: 8643600
- Sassine A.M., Wespes E., Schulman C.C.: Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology.* 1994, 44 (3), 419–421. PMID: 8073558
- Savoca G., Trombetta C., Ciampalini S., De Stefani S., Buttazzi L., Belgrano E.: Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000, 12 (5), 289–293. PMID: 11424968
- Schwarzer U., Sommer F., Klotz T., Braun M., Reifenrath B., Engelmann U.: The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int.* 2001, 88 (7), 727–730. PMID: 11890244
- Shaeer O.: Shaeer's corporal rotation for length-preserving correction of penile curvature: modifications and 3-year experience. *J Sex Med.* 2008, 5 (11), 2716–2724. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00913.x. PMID: 18624969
- Shah P., Green N., Adib R.: A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med.* 1983, 1, 61–67.
- Shindel A.W., Bullock T.L., Brandes S.: Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med.* 2008, 5 (4), 954–964. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00674.x. PMID: 18042214
- Shindel A.W., Lin G., Ning H., Banie L., Huang Y.C., Liu G. i wsp.: Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med.* 2010, 7 (6), 2077–2085. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01790.x. PMID: 20367772
- Shirazi M., Haghanah A.R., Badiie M., Afrasiabi M.A., Haghanah S.: Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2009, 41 (3), 467–471. doi: 10.1007/s11255-009-9522-4. PMID: 19199072
- Smith J.F., Shindel A.W., Huang Y.C., Clavijo R.I., Flechner L., Breyer B.N. i wsp.: Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011, 13 (2), 322–325. doi: 10.1038/aja.2010.117. PMID: 21102473
- Smith J.F., Walsh T.J., Lue T.F.: Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008, 20 (5), 445–459. doi: 10.1038/ijir.2008.30. PMID: 18650828
- Sommer F., Schwarzer U., Wassmer G., Bloch W., Braun M., Klotz T. i wsp.: Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002, 14 (5), 379–383. doi: 10.1038/sj.ijir.3900863. PMID: 12454689
- Srirangam S.J., Manikandan R., Hussain J., Collins G.N., O'Reilly P.H.: Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol.* 2006, 20 (11), 880–884. doi: 10.1089/end.2006.20.880. PMID: 17144855
- Strebel R.T., Suter S., Sautter T., Hauri D.: Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res.* 2004, 16 (5), 448–451. doi: 10.1038/sj.ijir.3901192.
- Taylor F.L., Levine L.A.: Peyronie's Disease. *Urol Clin North Am.* 2007, 34 (4), 517–534. doi: 10.1016/j.ucl.2007.08.017. PMID: 17983892
- Taylor F.L., Levine L.A.: Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med.* 2008, 5 (9), 2221–2228; discussion 2229–2230. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00941.x. PMID: 18637996
- Teloken C., Rhoden E.L., Grazziotin T.M., Ros C.T., Sogari P.R., Souto C.A.: Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol.* 1999, 162 (6), 2003–2005. PMID: 10569556
- Tranchant C., Braun S., Water J.M.: [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. *Rev Neurol (Paris).* 1989, 145 (12), 813–818. PMID: 2533385
- Weidner W., Hauck E.W., Schnitker J.: Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol.* 2005, 47 (4), 530–535; discussion 535–536. doi: 10.1016/j.eururo.2004.12.022. PMID: 15774254
- Wilson S.K.: Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med.* 2007, 4 (1), 231–234. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00407.x. PMID: 17233788
- Wilson S.K., Delk J.R.: A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 1994, 152 (4), 1121–1123. PMID: 8072079
- Winter C.C., Khanna R.: Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol.* 1975, 114 (6), 898–900. PMID: 1195471
- Yachia D.: Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990, 143 (1), 80–82. PMID: 2294269
- Yachia D., Beyar M., Aridogan I.A., Dascalu S.: The incidence of congenital penile curvature. *J Urol.* 1993, 150 (5 Pt 1), 1478–1479. PMID: 8411431
- Zarafonitis C.J., Horrax T.M.: Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). *J Urol.* 1959, 81(6), 770–772. PMID: 13655401

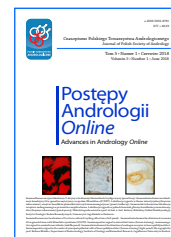
5. Konflikt interesów

Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów EAU opracowującego „Rekomendacje dotyczące postępowania w skrzywieniu prącia” dostarczyli oświadczenia na temat wszystkich relacji, które mogłyby być odebrane jako konflikt interesów. Informacja ta jest oficjalnie dostępna na

stronie internetowej EAU. Przygotowanie rekomendacji było finansowane przez EAU. Nie były zaangażowane żadne zewnętrzne środki finansowania i wsparcia. EAU jest organizacją non-profit, a finansowanie zostało ograniczone do wydatków na działalność administracyjną, koszty podróży i spotkań. Nie opłacano honorariów ani innych wydatków.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 20. DZIEŃ ANDROLOGICZNY ORAZ VI KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA INNOWACYJNE TECHNOLOGIE W MEDYCYNIE – DNI TRZECH KULTUR

SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY
OF ANDROLOGY – 20th DAY OF ANDROLOGY AND 6th SCIENTIFIC
AND TRAINING CONFERENCE ON INNOVATIVE TECHNOLOGIES
IN MEDICINE – DAYS OF THREE CULTURES

Lublin, 26–27.10.2018; www.pta2018.pl

Szanowni Państwo,

Mamy zaszczyt i przyjemność zaprosić Państwa na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 20. Dzień Andrologiczny oraz VI Konferencję Naukowo-Szkoleniową Innowacyjne Technologie w Medycynie – Dni Trzech Kultur, która odbędzie się w dniach 26–27 października 2018 r. Na miejsce jubileuszowej edycji wybraliśmy Lublin, miasto inspiracji, zaś same obrady przygotowaliśmy w wielokrotnie nagradzanym budynku Centrum Spotkania Kultur.

Konferencja będzie kolejną okazją do spotkania i wysłuchania polskich oraz zagranicznych ekspertów w zakresie andrologii, a także urologii, endokrynologii, medycyny rozrodu, diagnostyki laboratoryjnej i biologii rozrodu. Pozwoli to na poszerzenie wiedzy i ułatwi zdobycie umiejętności koniecznych w diagnostyce i leczeniu chorych z problemami męskiego układu płciowego.

Tematyka konferencji koncentruje się wokół zdrowia i płodności mężczyzn, dlatego poruszana będzie problematyka etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia zaburzeń w tym zakresie. Ponadto w trakcie konferencji będą poruszone zagadnienia nowych technologii w diagnostyce i terapii niepłodności.

Zapraszamy do udziału zarówno członków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Międzynarodowego Naukowego Towarzystwa Wspierania i Rozwoju Technologii Medycznych i innych stowarzyszeń, jak i wszystkie osoby zainteresowane andrologią kliniczną i doświadczalną. Intencją organizatorów jest wymiana doświadczeń i zainicjowanie współpracy w środowisku interdyscyplinarnym.

Mamy nadzieję, że konferencja stworzy Państwu możliwości płynące ze współpracy lekarzy klinicystów, diagnostów i badaczy reprezentujących nauki podstawowe. Bogaty program naukowo-szkoleniowy przyczynił się do sukcesu poprzednich Dni Andrologicznych, których coroczna organizacja stała się już tradycją.

Liczymy, że tak będzie i tym razem w Lublinie.

Prof. *Jolanta Słowikowska-Hilcher*

Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Komitetu Naukowego

Dr *Szymon Bakalczuk*

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Dear Sir or Madam,

We are honored and pleased to invite you to the Conference of the Polish Society of Andrology – the 20th Day of Andrology and the 6th Scientific and Training Conference on Innovative Technologies in Medicine – Days of Three Cultures, which will be held in October 26–27, 2018. We chose Lublin as the place of inspiration for the jubilee edition, and we prepared the same sessions in the award-winning building of the Center for the Meeting of Cultures.

The conference will be another opportunity to meet and listen to Polish and foreign experts in the field of andrology, as well as urology, endocrinology, reproductive medicine, laboratory diagnostics and reproductive biology. This will allow to broaden knowledge and facilitate the acquisition of skills necessary in the diagnosis and treatment of patients with problems of the male reproductive system.

The subject of the conference is focused on the health and fertility of men, therefore the issues of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of disorders in this area will be discussed. In addition, the conference will address the issues of new technologies in the diagnosis and therapy of infertility.

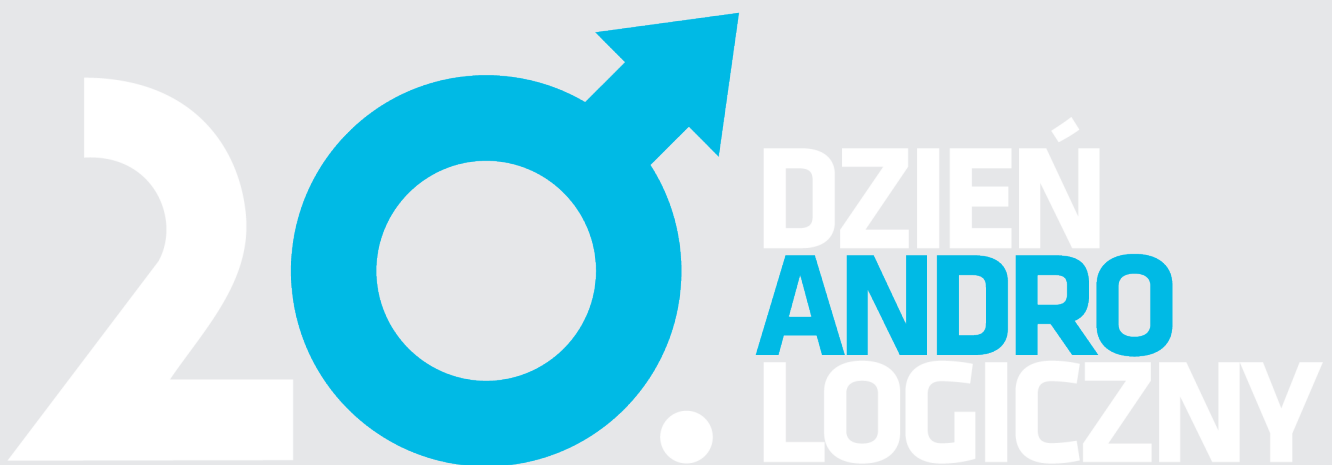
We invite you to participate both members of the Polish Society of Andrology, the International Scientific Society for the Support and Development of Medical Technology and other associations, as well as all those interested in clinical and experimental andrology. The intention of the organizers is to exchange experiences and initiate cooperation in an interdisciplinary environment.

We hope that the conference will create opportunities for you to cooperate with clinicians, diagnosticians and researchers representing basic science. The rich scientific and training program contributed to the success of the previous Days of Andrology, whose annual organization has already become a tradition.

We hope that this will be the case this time in Lublin.

Prof. Jolanta Słowikowska-Hilczner
President of Polish Society of Andrology
and Scientific Committee

Dr Szymon Bakalczuk
Prezydent of Organizing Committee





Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Opłaty związane z publikacją artykułów

Czasopismo nie pobiera żadnych opłat za przygotowanie, opublikowanie i rozpowszechnianie artykułów za wyjątkiem komercyjnych reklam.

Odpowiedzialność etyczna autorów

Procedury etyczne stosowane w Postęпах Andrologii Online zostały stworzone w oparciu o wytyczne *Committee on Publication Ethics (COPE)*, *European Association of Science Editors (EASE)*, *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* i *World Association of Medical Editors (WAME)*, które mają na celu utrzymanie integralności badań i ich prezentacji. Manuskrypt zgłoszony do Redakcji musi spełniać następujące kryteria:

- Praca nie była wcześniej publikowana w części lub całości (autoplgiat), z wyjątkiem materiałów zjazdowych, chyba że nowa praca dotyczy rozszerzenia wcześniejszych opublikowanych danych.
- Praca nie została równocześnie skierowana do publikacji w innym czasopiśmie.
- Uzyskane dane z badań oryginalnych nie powinny być publikowane w częściach w celu zwiększenia

liczby publikacji („salami” *publications*), ale w całości. Takie postępowanie jest nieetyczne i nie do przyjęcia. Jednakże, dopuszczalne jest prezentowanie danych w częściach, jeśli ma to na celu uzyskanie przejrzystej interpretacji wyników oraz analizę konkretnych wyników w różnych manuskryptach.

- Żadne dane zamieszczone w manuskrypcie nie zostały sfabrykowane i/lub zmanipulowane.
- Autorzy powinni być przygotowani na przesłanie odpowiedniej dokumentacji lub danych w celu weryfikacji wyników.
- Publikacja nie narusza praw autorskich innych osób. Prezentowane dane, teksty i teorie nie są plagiatem. Autorzy powinni cytować publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są niezbędne dla analizy i interpretacji prezentowanych danych.
- Wszyscy autorzy powinni wnieść znaczący wkład naukowy w badania, a także uczestniczyć w pisaniu i rewizji manuskryptu. Autorzy dzielą się zbiorową odpowiedzialnością i odpowiedzialnością za wyniki. Wypełnili i podpisali oświadczenie autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf), akceptując skierowanie pracy do druku.
- Honorowe autorstwo jest niedozwolone.
- Dodawanie i/lub usuwanie autorów i/lub zmiana kolejności autorów na etapie rewizji może być dopuszczalna i wymaga pisemnego uzasadnienia oraz zgody wszystkich autorów. Zmiany w autorstwie i/ lub kolejności autorów nie są akceptowane po zatwierdzeniu manuskryptu do druku.
- Autorzy zobowiązani są do podania w manuskrypcie wszelkich źródeł finansowania badań.

Jeżeli zgłoszony do Redakcji manuskrypt nie będzie spełniał powyższych kryteriów Redaktor Naczelny ma prawo odrzucić artykuł i zwrócić Autorowi.

Badania z udziałem ludzi i/lub zwierząt

Badania przeprowadzone na ludziach powinny być zgodne z ogólnie przyjętymi standardami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. i późniejszymi

poprawkami lub porównywalnymi standardami etycznymi. Z kolei, badania prowadzone na zwierzętach powinny być zgodne z międzynarodowymi, krajowymi i/lub instytucjonalnymi wytycznymi dotyczącymi opieki i wykorzystania zwierząt. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”. W przypadku badań retrospektywnych taka zgoda nie jest wymagana. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie finansowe i osobiste relacje autorów z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby niewłaściwie wpłynąć na ich pracę. Ewentualny konflikt interesów powinien być opisany w oświadczeniu autorów (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf). Informacje te nie będą ujawniane recenzentom.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przysyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane

i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom będącym ekspertami w danej dziedzinie, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów (*double-blind peer review process*). Recenzenci są odpowiedzialni za obiektywną ocenę manuskryptu, deklarują brak konfliktu interesów podpisując oświadczenie (http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Formularz_recenzenta_Postepy_Andrologii_Online_19-05-2016.pdf). Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami), oraz źródła finansowania.

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 400 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 100. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyisty i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 400 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych

sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3) oryginalną pracę naukową, 4) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądania i adres URL) i 5) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. *Semczuk M., Kurpisz M. (red.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.*
2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. W: Andrologia. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.*
3. *Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638*
4. *Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Post Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przełądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>*
5. *Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.*

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (*Bungum i wsp.*, 2011; *Cheng i wsp.*, 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według *Bungum i wsp.* (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Piśmiennictwo powinno zawierać publikacje innych autorów oraz własnej grupy badawczej, które są istotne dla badań.

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytłuszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach

należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwułamowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR*, *TIF*, *JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej http://www.postepyandrologii.pl/pdf/Oswiadczenie_autorow.pdf).

■ Publikowanie prac

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

Po zaakceptowaniu pracy do publikacji autorzy otrzymują korektę drukarską. Celem korekty drukarskiej jest sprawdzenie błędów składu lub konwersji oraz kompletności i dokładności tekstu, tabel i rycin. Autorzy są zobowiązani w ciągu trzech dni od otrzymania korekty drukarskiej przesłać ewentualne poprawki. Zmiana tytułu i/lub autorstwa oraz wprowadzanie nowych wartości jest niedozwolone.

■ Zasady udostępniania informacji naukowych zawartych w czasopiśmie

Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie Open Access - dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony. Użytkownicy mogą czytać, pobierać, kopiować, rozpowszechniać, drukować, wyszukiwać, łączyć informacje z pełnymi tekstami artykułów lub wykorzystywać je do jakichkolwiek innych celów zgodnych z obowiązującą licencją CC BY NC ND 3.0 Polska (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/pl/legalcode>). Licencja ta obliguje do uznania autorstwa, zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (bez tworzenia utworów zależnych).



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

25 maja 2017 r. Polskie Towarzystwo Andrologiczne uzyskało decyzję z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dotyczącą finansowania Postępów Andrologii Online na lata 2017–2018.

Zadania finansowane w ramach umowy 510/P-DUN/2017 ze środków Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego przeznaczonych na działalność upowszechniającą naukę (DUN):

- 1) Korekta języka polskiego tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii Online
- 2) Uzyskanie numeru DOI dla artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii Online
- 3) Składanie i łamanie tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii Online
- 4) Utrzymanie i ulepszenie domeny internetowej i jej szaty graficznej czasopisma Postępy Andrologii Online
- 5) Korekta językowa przez wykwalifikowanego Language Editor tekstów artykułów publikowanych w Postęпах Andrologii Online



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Journal of Polish Society of Andrology

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

On May 25th, 2017, the Polish Society of Andrology received a decision from the Ministry of Science and Higher Education regarding the financing of *Advances in Andrology Online* for the years 2017–2018.

Works financed under the contract 510 / P-DUN / 2017 from the funds of the Minister of Science and Higher Education for activities of disseminating science (DUN):

- 1) Correction of the Polish language of articles published in *Advances in Andrology Online*
- 2) Obtaining the DOI number for articles published in *Advances in Andrology Online*
- 3) Submission of articles published in *Advances in Andrology Online*
- 4) Maintaining and improving the Internet domain and its graphic design of the *Advances in Andrology Online*
- 5) Language correction by a qualified Language Editor texts of articles published in the *Advances of Andrology Online*



Ministry of Science
and Higher Education

Republic of Poland