



e-ISSN 2353-8791

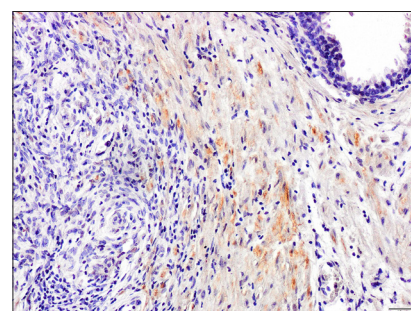
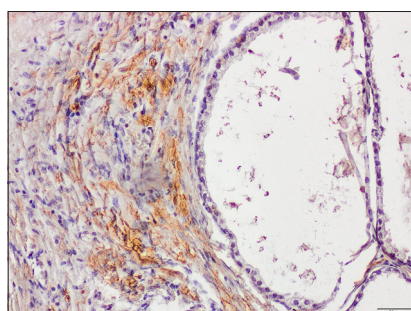
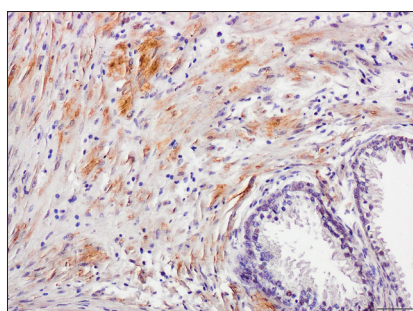
ICV = 69,63

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 6 • Numer 1 • Czerwiec 2019
Volumin 6 • Number 1 • June 2019

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Immunohistochemiczna lokalizacja interleukiny 6 (IL-6) w prostatie mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu. Lokalizacja sygnału w cytoplazmie komórek zrębu prostaty (brązowe zabarwienie). Mikrofotografie autorstwa mgr mikrobiologii Weroniki Ratajczak, Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Immunohistochemical localization of interleukin 6 (IL-6) in prostate of man with benign prostatic hyperplasia. Immunopositive signal in the cytoplasm of cells in prostate stroma (brown staining). Micrographs by mgr of microbiology Weronika Ratajczak, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin

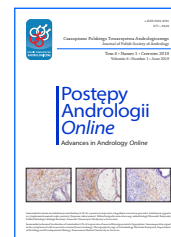


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

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-Wołosiek*, 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:

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:

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Joanna Ingielewicz

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Skład i łamanie:

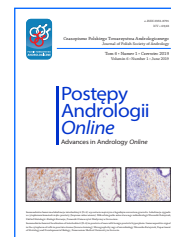
Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

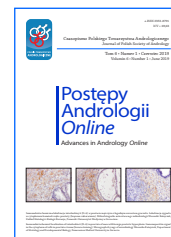
CONTENTS

Tom 6
Volumin 6
Strony 1–71
Pages 1–71
Czerwiec 2019
June 2019

O czasopiśmie / About Journal	4
Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień Andrologiczny Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 21 th Day of Andrology	6
<i>G.R. Dohle</i> (przewodniczący), <i>S. Arver</i> , <i>C. Bettocchi</i> , <i>T.H. Jones</i> , <i>S. Kliesch</i> Rekomendacje dotyczące postępowania w męskim hipogonadyzmie Guidelines On Male Hypogonadism Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej Translation and elaboration of Polish version: <i>Katarzyna Jankowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	7
<i>A. Jungwirth</i> (przewodniczący), <i>T. Diemer</i> , <i>Z. Kopa</i> , <i>C. Krausz</i> , <i>S. Minhas</i> , <i>H. Tournaye</i> Rekomendacje dotyczące postępowania w niepłodności męskiej Guidelines on male infertility Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej Translation and elaboration of Polish version: <i>Katarzyna Jankowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	21
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Marta Sochaj</i> Czynniki ryzyka zaburzeń erekcji Risk factors for erectile dysfunction	40
<i>Marta Olszewska, Maciej Kurpisz</i> Translokacje chromosomowe wzajemne (TCW) w niepłodności męskiej Reciprocal chromosome translocations (RCTs) in male infertility	51
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	68



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.

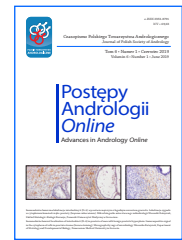
We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences 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>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 21. DZIEŃ ANDROLOGICZNY SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 21th DAY OF ANDROLOGY

Łódź, 25–26.10.2019; www.pta2019.pl

Szanowni Państwo,

Mam zaszczyt i przyjemność zaprosić na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 21. Dzień Andrologiczny, która odbędzie się w dniach 25–26 października 2019 r. w Łodzi.

Konferencja będzie kolejną okazją do spotkania i wysłuchania polskich i zagranicznych ekspertów w zakresie andrologii, ale także urologii, endokrynologii, medycyny rozrodu, diagnostyki laboratoryjnej i biologii rozrodu, co pozwoli na poszerzenie wiedzy i ułatwi zdobywanie umiejętności koniecznych w diagnostyce i leczeniu chorych z problemami męskiego układu płciowego. Myśl przewodnia konferencji koncentruje się wokół zdrowia i płodności mężczyzn, dlatego poruszane będą zagadnienia z zakresu etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia zaburzeń w tym zakresie.

Zapraszamy do udziału nie tylko członków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, ale również wszystkich zainteresowanych 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. Mamy nadzieję, że tak będzie i tym razem w Łodzi.

Prof. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*

Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Dear Sir or Madam,

We are honoured and pleased to invite you to the Conference of Polish Andrology Society – 21th Day of Andrology, which will be held on October 25–26, 2019 in Łódź.

The conference will be another opportunity to meet and listen to Polish and foreign experts in the field of andrology, but also to urology, endocrinology, reproductive medicine, laboratory diagnostics and reproductive biology, which will allow to broaden knowledge and facilitate acquiring skills necessary for diagnosis and treatment of patients with problems of the male system sexual intercourse. The main idea of the conference is focused on the health and fertility of men, therefore the issues related to etiopathogenesis, diagnosis and treatment of disorders in this area will be discussed.

We invite to participate not only members of the Polish Andrology Society, but also everyone 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 in Łódź this time.

Prof. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*

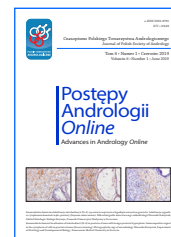
President of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

Przedstawiamy najnowsze rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2018 r. dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w hipogonadyzmie i niepłodności u mężczyzn.

Rekomendacje EAU z 2018 r. oparto na nowych, istotnych dowodach naukowych. Przeprowadzono obszerne wyszukiwanie piśmiennictwa, które obejmo-

wało wszystkie dostępne wytyczne dotyczące męskiego hipogonadyzmu i niepłodności. Poszukiwania ograniczały się do badań reprezentujących wysoki poziom dowodów naukowych, tj. systematycznych przeglądów z metaanalizą, randomizowanych badań kontrolowanych i prospektywnych nierandomizowanych badań porównawczych, opublikowanych w języku angielskim.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W MĘSKIM HIPOGONADYZMIE GUIDELINES ON MALE HYPOGONADISM

G.R. Dohle (przewodniczący), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch

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

Katarzyna Jankowska¹, Jolanta Słowikowska-Hilczner² 

¹ Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczner, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: 42 201 41 42, jolanta.slowikowska-hilczner@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 21.05.2019 r. Zaakceptowano/accepted: 5.07.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.01](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.01)



© European Association of Urology 2018

Skróty / Abbreviations

BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); DAX1 – region krytyczny genu *DSS-AHC1* chromosomie X/gen receptora kodowanego w specyficznym regionie chromosomu X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską, należący do podrodziny 0 receptorów jądrowych, grupy B1 (ang. *dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome/nuclear receptor subfamily 0, group b, member 1 gene*); EAU – Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*); GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); NYHA IV – IV stopień skali oceny niewydolności krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *Class IV of New York Heart Association functional classification system*); PDE5 – fosfodiesteraza typu 5 (ang. *phosphodiesterase type 5*); PSA – antygen swoisty dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*); SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*)

Tabela 1. Przyczyny hipogonadyzmu pierwotnego

Choroba	Patofizjologia
Niezstąpione lub ektopowe jądra	zaburzenie zstępowania jąder, zaburzenie rozwoju jąder
Zespół Klinefeltera 47,XXY	nondysjunkcja chromosomów płciowych w komórkach rozrodczych
Nowotwór z komórek płciowych	zaburzenia rozwoju jądra
Zapalenie jądra	wirusowe lub o nieustalonej etiologii
Nabyty brak jąder	uraz, guz, skręt, zapalenie, jatrogenne, chirurgiczne usunięcie
Wtórna niewydolność jąder	leki, narkotyki, toksyny, choroby układowe, żylaki powrózka nasiennego
Zanik jąder (idiopatyczny) / dysgeneza jąder	niepłodność męska (idiopatyczna lub na skutek określonej przyczyny)
Brak jąder wrodzony; obustronnie 1/20 000 mężczyzn, jednostronnie 4-krotnie częściej	najbardziej prawdopodobną przyczyną jest wewnątrzmaciczny skręt powrózka nasiennego
Zaburzenie rozwoju płciowego z karyotypem 46,XY (zwane wcześniej męskim pseudohermafrodytyzmem)	zaburzona biosynteza testosteronu z powodu defektów enzymatycznych biosyntezy steroidów (niedobór 17,20-liazy, dehydrogenazy 17-hydroksysteroidowej)
Dysgeneza gonad (synonim: gonady pasmowate)	46,XY dysgeneza gonad może być spowodowana różnymi mutacjami genetycznymi
Mężczyzna o karyotypie 46,XX (ang. 46,XX male syndrome); występowanie 1/10 000–20 000	mężczyźni z informacją genetyczną z chromosomu Y przeniesioną z odcinkiem DNA na chromosom X podczas ojcowskiej mejozy
Zespół Noonan; występowanie 1/1000–5000	niski wzrost, wrodzone wady serca, wnetrostwo
Mutacje inaktywujące receptor dla LH, hipoplazja komórek Leydiga; występowanie 1/20 000–1 000 000	komórki Leydiga nie rozwijają się na skutek mutacji genu

LH – hormon luteinizujący

Tabela 2. Przyczyny hipogonadyzmu wtórnego

Choroba	Patofizjologia
Hiperprolaktynemia	gruczolaki wydzielające prolaktynę (ang. <i>prolactinoma</i>) lub wpływ leków
Izolowany (wrodzony) hipogonadyzm hipogonadotropowy (wcześniej zwany idiopatycznym)	specyficzne lub nieznane mutacje powodujące zaburzenie syntezy lub działania GnRH
Zespół Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z brakiem węchu; częstość występowania 1/10 000)	niedobór GnRH i brak węchu (anosmia), uwarunkowany genetycznie
Wtórny niedobór GnRH	leki, narkotyki, toksyny, choroby układowe
Niewydolność przysadki	radioterapia, uraz, infekcje, hemochromatoza, niewydolność naczyniowa lub wrodzona
Gruczolaki przysadki	gruczolaki wydzielające hormony, gruczolaki niewydzielające, przerzuty do przysadki lub szypuły przysadki
Hemochromatoza, talasemia	hipogonadyzm jest drugim co do częstości występowania zaburzeniem hormonalnym w hemochromatozie w stosunkowo zaawansowanym stadium przeładowania żelazem
Zespół Pradera–Williego (poprzednio zwany zespołem Pradera–Labharta–Williego); występowanie 1/10 000	wrodzone zaburzenia wydzielania GnRH
Wrodzona hipoplazja nadnerczy z hipogonadyzmem hipogonadotropowym; występowanie 1/12 500	choroba recesywna związana z chromosomem X, u większości pacjentów spowodowana mutacją w genie <i>DAX1</i>
Zespół Pasqualiniego	izolowany niedobór LH

DAX1 – region krytyczny genu *DSS-AHC1* chromosomie X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską;
 GnRH – gonadoliberyna; LH – hormon luteinizujący

Tabela 3. Objawy kliniczne typowe dla niedoboru androgenów

Objawy kliniczne i oznaki niedoboru androgenów:
Małe jądra
Niepłodność
Zmniejszone owłosienie ciała
Ginekomastia
Obniżenie suchej masy ciała i siły mięśniowej
Otyłość trzewna
Zespół metaboliczny
Oporność na insulinę i cukrzyca typu 2
Obniżona mineralizacja kości (osteoporoza) i złamania przy małych urazach
Łagodna anemia
Objawy seksualne:
Obniżony popęd płciowy i zmniejszona aktywność seksualna
Zaburzenia wzwodu
Rzadsze i słabsze wzwody nocne
Objawy intelektualne i psychowegetatywne:
Uderzenia gorąca
Zmiany nastroju, zmęczenie, złość
Zaburzenia snu
Depresja
Obniżona sprawność intelektualna

Tabela 4. Objawy sugerujące hipogonadyzm o początku przedpokwitaniowym

Opóźnione dojrzewanie płciowe
Małe jądra
Wnętrostwo
Ginekomastia
Wysoki głos
Niezamknięte nasady kości
Kontynuacja wzrostu w okresie dorosłości
Eunuchoidalne proporcje ciała
Skąpe owłosienie ciała / skąpy zarost
Niepłodność
Niska masa kostna
Sarkopenia (mała masa i siła mięśniowa)
Zmniejszony popęd płciowy / aktywność seksualna

Tabela 5. Głównie wskazania do leczenia testosteronem

Opóźnione dojrzewanie płciowe (formy konstytucjonalne lub wrodzone) (hipogonadyzm wtórny, zespół Kallmanna)
Zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem
Zaburzenia seksualne z niskim poziomem testosteronu, nieodpowiadające na działanie inhibitorów PDE5
Niska masa kostna w hipogonadyzmie
Dorośli mężczyźni z obniżonym poziomem testosteronu, ze stałymi i licznymi objawami hipogonadyzmu (wymienionymi w tabeli 3) po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób współistniejących
Niedoczynność przysadki

PDE5 – fosfodiesteraza typu 5

Tabela 6. Przeciwwskazania do leczenia testosteronem

Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak gruczołu krokowego
Rak piersi u mężczyzny
Mężczyźni starający się o dziecko
Hematokryt >54%
Ciężka przewlekła niewydolność serca / NYHA IV (ang. <i>New York Heart Association Class IV</i>)

Tabela 7. Preparaty testosteronu stosowane w terapii zastępczej

Lek	Sposób użycia	Zalety	Wady
Undecylenian testosteronu	doustnie 2–6 kaps. co 6 godz.	absorbowany przez system limfatyczny, dzięki czemu zmniejsza się obciążenie wątroby	zmienne poziomy testosteronu powyżej i poniżej średniego poziomu fizjologicznego; konieczne zażywanie kilku dawek dziennie razem z posiłkami bogatymi w tłuszcze
Cypionat testosteronu	domięśniowo 1 iniekcja co 2–3 tygodnie	preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	możliwe wahania poziomu testosteronu
Enantan testosteronu	domięśniowo, 1 iniekcja co 2–3 tygodnie	preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	wahania poziomu testosteronu
Undecylenian testosteronu	domięśniowo 1 iniekcja co 10–14 tygodni	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	preparat długo działający, co nie pozwala na szybkie przerwanie leczenia, kiedy pojawiają się działania niepożądane
Przezskórny testosteron	żel lub plastry codziennie	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, ryzyko przeniesienia substancji aktywnej na inne osoby
Testosteron podskórny depot	implantacja podskórna co 5–7 miesięcy	długie działanie i stałe stężenie testosteronu	ryzyko zakażeń i wypadnięcia implantu

REKOMENDACJE	SIŁA REKOMENDACJI
Konieczne jest różnicowanie dwóch rodzajów hipogonadyzmu (pierwotnego i wtórnego) poprzez ocenę stężenia LH i FSH we krwi, ponieważ ma to znaczenie dla dalszej diagnostyki i leczenia pacjenta oraz umożliwia rozpoznanie innych towarzyszących chorób i niepłodności.	silna

LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon folikulotropowy

PODSUMOWANIE DOWODÓW I ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH OCENY DIAGNOSTYCZNEJ
Rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów niedoboru androgenów oraz stale obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO	SIŁA REKOMENDACJI
Rozpoznanie niedoboru testosteronu powinno być ograniczone do mężczyzn z przewlekłymi objawami sugerującymi hipogonadyzm (tabele 3 i 4).	silna
Testosteron powinien być mierzony rano przed godziną 11.00, najlepiej na czczo.	silna
Ocena stężenia testosteronu całkowitego w surowicy powinna być przeprowadzona wiarygodną metodą co najmniej dwukrotnie. Ponadto powinno zostać zmierzone stężenie testosteronu wolnego u mężczyzn z: – stężeniem testosteronu całkowitego w pobliżu dolnej granicy normy (8–12 nmol/L) w celu wzmocnienia oceny laboratoryjnej, – podejrzanym lub znanym nieprawidłowym stężeniem SHBG.	silna

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO	SIŁA REKOMENDACJI
Zaleca się ocenę poziomu testosteronu u mężczyzn z chorobami lub terapią, u których niedobór testosteronu jest częsty i u których może być wskazane leczenie substytucyjne. Dotyczy to mężczyzn z: – zaburzeniami erekcji, – cukrzycą typu 2, – zespołem metabolicznym, – otyłością, – guzem przysadki, po radioterapii obejmującej region siodła tureckiego i z innymi chorobami okolicy podwzgórza i siodła tureckiego, – terapią lekami, które powodują obniżenie poziomu testosteronu, m.in. kortykosteroidami i opiatami, – umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, – niepłodnością, – osteoporozą lub złamaniami przy małych urazach, – zakażeniem wirusem HIV z sarkopenią.	silna
Poziomy LH i FSH w surowicy krwi powinny być oznaczone w celu różnicowania hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego.	silna

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon folikulotropowy; SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU HIPOGONADYZMU U DOROSŁYCH MĘŻCZYZN	SIŁA REKOMENDACJI
Badanie przesiewowe w kierunku niedoboru testosteronu tylko u dorosłych mężczyzn ze stałymi i wieloma objawami zgodnymi z wymienionymi w tabeli 3.	słaba
Młodzi mężczyźni z zaburzeniem czynności jąder i mężczyźni w wieku powyżej 50 lat i z niskim stężeniem testosteronu powinni być dodatkowo badani w kierunku osteoporozy.	silna

PODSUMOWANIE DOWODÓW DOTYCZĄCYCH LECZENIA HIPOGONADYZMU	LE
Terapia testosteronem może zmniejszyć objawy niedoboru androgenów, jednak wielu hipogonadalnych mężczyzn jest przewlekłe chorych i otyłych. Redukcja masy ciała, modyfikacja stylu życia i leczenie chorób współistniejących może zwiększyć stężenie testosteronu i zmniejszyć ryzyko wystąpienia cukrzycy i chorób układu krążenia.	2
Terapia testosteronem poprawia strukturę ciała, mineralizację kości, zmniejsza objawy zespołu metabolicznego i zaburzeń seksualnych, poprawia objawy cukrzycy i depresji oraz pamięć.	3
U mężczyzn z hipogonadyzmem otrzymujących terapię testosteronem zaobserwowano zmniejszenie BMI i obwodu talii oraz poprawę kontroli glikemii i profilu lipidowego.	2a

BMI – indeks masy ciała

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE ROZPOCZĘCIA LECZENIA HIPOGONADYZMU U MĘŻCZYZN	SIŁA REKOMENDACJI
Przed rozpoczęciem terapii testosteronem pacjent z hipogonadyzmem powinien poprawić styl życia, schudnąć i poddać się leczeniu chorób współistniejących.	silna
U hipogonadalnych mężczyzn z zaburzeniami erekcji należy zastosować terapię inhibitorami PDE5 jako pierwszą linię leczenia i dodać terapię testosteronem w przypadku słabej reakcji na PDE5.	silna

PDE5 – fosfodiesteraza typu 5

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ TESTOSTERONEM	SIŁA REKOMENDACJI
Pacjent powinien zostać w pełni poinformowany o przewidywanych korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia. Wybór preparatu powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza.	silna
Krótko działające preparaty mogą okazać się korzystniejsze niż długo działające przy rozpoczęciu terapii, ponieważ terapia może zostać skorygowana lub przerwana z powodu działań niepożądanych.	słaba
Terapia testosteronem jest przeciwwskazana u niepłodnych pacjentów starających się o dziecko, ponieważ może hamować spermatogenezę.	silna
Leczenie hCG jest zalecane tylko u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jednocześnie leczonych z powodu niepłodności.	silna

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ TESTOSTERONEM	SIŁA REKOMENDACJI
Leczenie testosteronem u dorosłych pacjentów z wieloma objawami hipogonadyzmu powinno być podjęte tylko wtedy gdy odchudzanie, zmiana stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazało się nieskuteczne i nadal są obecne objawy.	silna

hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa

PODSUMOWANIE DOWODÓW I ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH RYZYKA TERAPII TESTOSTERONEM	LE
Opisy przypadków oraz wyniki małych badań kohortowych wskazują na możliwy wpływ terapii testosteronem na powstanie raka piersi u mężczyzn, ale jak na razie brak na to silnych dowodów.	3
Randomizowane badania z grupą kontrolną potwierdzają, że terapia testosteronem nie powoduje zmian w budowie histologicznej gruczołu krokowego.	1b
Ostatnie badania wskazują, że terapia testosteronem nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego, ale badania długoterminowe nie są jeszcze dostępne.	3
Nie ma dowodów na związek pomiędzy terapią testosteronem i obturacyjnym bezdechem sennym.	3
Nie ma dowodów na to, że terapia testosteronem zapewniająca prawidłowe, fizjologiczne stężenie testosteronu jest związana z wystąpieniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.	1a
Wykazano, że terapia testosteronem u hipogonadalnych mężczyzn zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.	1b

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII TESTOSTERONEM	SIŁA REKOMENDACJI
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem powinna zostać wykonana ocena hematologiczna układu krążenia, piersi i gruczołu krokowego.	silna
Podczas terapii testosteronem zalecane jest monitorowanie hematokrytu i hemoglobiny oraz stężenia PSA we krwi.	silna
Pacjenci z objawami hipogonadyzmu, którzy byli operowani z powodu lokalnie zaawansowanego raka gruczołu krokowego, a obecnie nie mają aktywnej choroby (tzn. podwyższonego PSA, nieprawidłowości w badaniu <i>per rectum</i> , potwierdzonych przerzutów do kości / narządów trzewnych), mogą być ostrożnie zakwalifikowani do terapii testosteronem. Leczenie powinno być zarezerwowane dla pacjentów z niskim ryzykiem wznowy raka gruczołu krokowego (tzn. punktacja w skali Gleasona 8, pT1-2, przedoperacyjne PSA <10 ng/mL) i nie powinno być rozpoczęte przed upływem 1 roku po prostatektomii.	słaba
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem należy wykonać ocenę czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i zoptymalizować wtórną prewencję istniejących wcześniej chorób.	silna
Mężczyźni z hipogonadyzmem i wcześniej istniejącą chorobą układu krążenia, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub przewlekłą niewydolnością serca, którzy wymagają zastosowania terapii testosteronem, powinni być leczeni z rozwagą, uważnie monitorowani poprzez ocenę kliniczną, badanie poziomu hematokrytu (nie może przekraczać 54%) i utrzymywanie poziomu testosteronu we krwi w miarę możliwości w średnich wartościach prawidłowego zakresu dla wieku.	silna

PSA – antygen swoisty dla prostaty

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA CHORYCH	SIŁA REKOMENDACJI
Odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być oceniana po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok.	silna
Stężenie testosteronu i hematokrytu powinno być monitorowane po 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co rok. Jeśli hematokryt wzrośnie powyżej 54%, dawka testosteronu powinna zostać zmniejszona lub zmieniony preparat testosteronu z domięśniowego na przezskórny lub zastosowany upust krwi. Jeśli hematokryt pozostaje podwyższony, terapia testosteronem powinna być przerwana i wznowiona w niższej dawce, kiedy hematokryt powróci do normy.	silna
Gruczoł krokowy powinien zostać oceniony w badaniu <i>per rectum</i> , a stężenie PSA zmierzone przed rozpoczęciem terapii testosteronem. Stężenie PSA we krwi powinno być skontrolowane po 3, 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie co rok.	silna
Mężczyźni ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia powinni zostać poddani dokładnemu badaniu kardiologicznemu przed wdrożeniem terapii testosteronem. W trakcie leczenia powinna być przeprowadzana regularna ocena kliniczna.	silna

PSA – antygen swoisty dla prostaty

 Piśmiennictwo

- Abouassaly R., Fossa S.D., Giwercman A., Kollmannsberger C., Motzer R.J., Schmoll H.J. *i wsp.*: Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol.* 2011, 60 (3), 516–526. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.055. PMID: 21684072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072>
- Ahern T., Wu F.C.: New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing.* 2015, 44 (2), 188–195. DOI: 10.1093/ageing/afv007. PMID: 25666224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666224>
- Amanatkar H.R., Chibnall J.T., Seo B.W., Manepalli J.N., Grossberg G.T.: Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry.* 2014, 26 (1), 19–32. PMID: 24501728. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728>
- Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L., Bair T., Le V., Carlquist J.F. *i wsp.*: Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol.* 2016, 117 (5), 794–799. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063. PMID: 26772440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772440>
- Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A., Murad M.H., Guey L.T., Wittert G.A.: Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 3007. DOI: 10.1210/jc.2011-1137. PMID: 21816776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816776>
- Aversa A., Francomano D., Lenzi A.: Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012, 3, 17. DOI: 10.3389/fendo.2012.00017. PMID: 22645517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645517>
- Baillargeon J., Kuo Y.F., Fang X., Shahinian V.B.: Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *J Urol.* 2015a, 194 (6), 1612–1616. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.099. PMID: 26066403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403>
- Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., Ottenbacher K.J., Raji M.A., Du F. *i wsp.*: Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother.* 2014, 48 (9), 1138–1144. DOI: 10.1177/1060028014539918. PMID: 24989174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989174>
- Baillargeon J., Urban R.J., Morgentaler A., Glueck C.J., Baillargeon G., Sharma G. *i wsp.*: Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2015b, 90 (8), 1038–1045. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012. PMID: 26205547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205547>
- Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., Storer T.W., Farwell W.R., Jette A.M. *i wsp.*: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 109–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485. PMID: 20592293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
- Basaria S., Harman S.M., Travison T.G., Hodis H., Tsitouras P., Budoff M. *i wsp.*: Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015a, 314 (6), 570–581. DOI: 10.1001/jama.2015.8881. PMID: 26262795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795>
- Basaria S., Travison T.G., Alford D., Knapp P.E., Teeter K., Cahalan C. *i wsp.*: Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain.* 2015b, 156, 280–288. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460308.86819.aa. PMID: 25599449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599449>
- Bassil N., Alkaade S., Morley J.E.: The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009, 5 (3), 427–448. DOI: 10.2147/tcrm.s3025. PMID: 19707253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
- Belkoff L., Brock G., Carrara D., Neijber A., Ando M., Mitchel J.: Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. *Andrologia.* 2018, 50 (1). PMID: 28295450. DOI: 10.1111/and.12801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295450>
- Bello A.K., Stenvinkel P., Lin M., Hemmelgarn B., Thadhani R., Klarenbach S. *i wsp.*: Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014, 63 (2), 268–275. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.010. PMID: 23896484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896484>
- Bentvelsen F.M., McPhaul M.J., Wilson J.D., George F.W.: The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol.* 1994, 105 (1), 21–26. PMID: 7821714. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714>
- Berookhim B., Larish Y., Flores L., Sullivan J., Nelson C., Mulhall J.P.: Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. *J Urol.* 2014, 191 (41) e334. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.943. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01201-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract)
- Bhasin S., Bremner W.J.: Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82 (1), 3–8. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3640. PMID: 8989221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221>
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. *i wsp.*: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 2536–2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354. PMID: 20525905. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>
- Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K., Travison T.G., Coviello A., Orwoll E. *i wsp.*: Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96 (8), 2430–2439. DOI: 10.1210/jc.2010-3012. PMID: 21697255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255>
- Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R., Singh A.B., Bhasin D., Berman N. *i wsp.*: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 281 (6), E1172–E1182. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172. PMID: 11701431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431>
- Birithi P., Nagar V.R., Nickerson R., Sloan P.A.: Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag.* 2015, 11 (3), 255–278. DOI: 10.5055/jom.2015.0274. PMID: 25985810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985810>
- Bohjer J., Bogefors K., Isaksson S., Leijonhufvud I., Akesson K., Giwercman A. *i wsp.*: High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016, 85 (2), 189–195. DOI: 10.1111/cen.13038. PMID: 26857217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857217>
- Boffetta P., Islami F., Vedanthan R., Pourshams A., Kamangar F., Khademi H. *i wsp.*: A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013, 42 (2), 601–615. DOI: 10.1093/ije/dyt013. PMID: 23569195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569195>
- Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H.: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88 (2), 622–626. PMID: 12574191. DOI: 10.1210/jc.2002-021491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191>
- Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N.: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983, 56 (6), 1278–1281. DOI: 10.1210/jcem-56-6-1278. PMID: 6841562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562>

- Brinkmann A.O.: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 179 (1-2), 105–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
- Brinkmann A.O.: Molecular mechanisms of androgen action – a historical perspective. *Methods Mol Biol.* 2011, 776, 3–24. DOI: 10.1007/978-1-61779-243-4_1. PMID: 21796517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517>
- Brock G., Heiselman D., Maggi M., Kim S.W., Rodríguez Vallejo J.M., Behre H.M. *i wsp.*: Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol.* 2016, 195 (3), 699–705. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.083. PMID: 26498057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498057>
- Buchter D., Behre H.M., Kliesch S., Nieschlag E.: Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998, 139 (3), 298–303. PMID: 9758439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439>
- Budoff M.J., Ellenberg S.S., Lewis C.E., Mohler E.R., Wenger N.K., Bhasin S. *i wsp.*: Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA.* 2017, 317 (7), 708–716. DOI: 10.1001/jama.2016.21043. PMID: 28241355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241355>
- Buvat J., Lemaire A.: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol.* 1997, 158 (5), 1764–1767. PMID: 9334596. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596>
- Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L., Kenny A.M., Urban R.J., Tenover J.L. *i wsp.*: Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005, 60 (11), 1451–1457. PMID: 16339333. DOI: 10.1093/gerona/60.11.1451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
- Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M. *i wsp.*: Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013, 168 (3), 445–155. DOI: 10.1530/EJE-12-0890. PMID: 23425925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425925>
- Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., Marazzi G., Massaro R., Miceli M.: Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 54, 919–927. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.078. PMID: 19712802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802>
- Canale D., Caglieresi C., Moschini C., Liberati C.D., Macchia E., Pinchera A. *i wsp.*: Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005, 63 (3), 356–361. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02354.x. PMID: 16117826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826>
- Cherrier M.M., Anderson K., Shofer J., Millard S., Matsumoto A.M.: Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015, 30 (4), 421–430. DOI: 10.1177/1533317514556874. PMID: 25392187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187>
- Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G., Tsatsoulis A., Mastorakos G., Tigas S.: Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017, 47 (9), 1869–1883. DOI: 10.1007/s40279-017-0709-z. PMID: 28258581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258581>
- Comhaire F.H.: Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000, 38 (6), 655–662. DOI: 10.1159/000020358. PMID: 11111180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
- Cooper C.S., Perry P.J., Sparks A.E., MacIndoe J.H., Yates W.R., Williams R.D.: Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998, 159 (2), 441–443. PMID: 9649259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259>
- Corona G., Dicuio M., Rastrelli G., Maseroli E., Lotti F., Sforza A. *i wsp.*: Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017, 65 (6), 964–973. DOI: 10.1136/jim-2017-000411. PMID: 28495861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495861>
- Corona G., Isidori A.M., Buvat J., Aversa A., Rastrelli G., Hackett G. *i wsp.*: Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014a, 11 (6), 1577–1592. DOI: 10.1111/jsm.12536. PMID: 24697970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697970>
- Corona G., Maseroli E., Rastrelli G., Isidori A.M., Sforza A., Mannucci E. *i wsp.*: Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014b, 13 (10), 1327–1351. DOI: 10.1517/14740338.2014.950653. PMID: 25139126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126>
- Corona G., Rastrelli G., Monami M., Guay A., Buvat J., Sforza A., *i wsp.*: Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011, 165 (5), 687–701. DOI: 10.1530/EJE-11-0447. PMID: 21852391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852391>
- Corona G., Rastrelli G., Morgentaler A., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. *i wsp.*: Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017a, 72 (6), 100–1011. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. PMID: 28434676. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434676>
- Corona G., Sforza A., Maggi M.: Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017b, 35 (2), 65–76. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.2.65. PMID: 28497912. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497912>
- Cunningham G.R., Stephens-Shields A.J., Rosen R.C., Wang C., Bhasin S., Matsumoto A.M. *i wsp.*: Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2016, 101 (8), 3096–3104. DOI: 10.1210/jc.2016-1645. PMID: 27355400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355400>
- de Ronde, W., de Jong F.H.: Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011, 9, 93. DOI: 10.1186/1477-7827-9-93. PMID: 8276968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046>
- Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., Bandyopadhyay A., Chaudhuri A., Dandona P.: Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (11), 5462–5468. DOI: 10.1210/jc.2004-0804. PMID: 15531498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498>
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S.: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006, 295 (11), 1288–1299. DOI: 10.1001/jama.295.11.1288. PMID: 16537739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739>
- Dobs A., Norwood P., Potts S., Gould E., Chitra S.: Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med.* 2014, 11 (3), 857–864. DOI: 10.1111/jsm.12411. PMID: 24283410. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283410>
- Dohle G.R., Arver S., Bettocchi T.H., Kliesch S.: EAU Guidelines Panel on Male Hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands. <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
- Dwyer A.A., Quinton R., Pitteloud N., Morin D.: Psychosexual development in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism on long-term treatment: A mixed methods study. *Sex Med.* 2015, 3 (1), 32–41. PMID: 25844173. DOI: 10.1002/sm2.50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844173>
- Eberhard J., Ståhl O., Cwikiel M., Cavallin-Ståhl E., Giwercman Y., Salmonson E.C. *i wsp.*: Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer

- patients. *Eur J Endocrinol*. 2008, 158 (4), 561–570. DOI: 10.1530/EJE-07-0684. PMID: 18362304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>
- El Osta R., Grandpre N., Monnin N., Hubert J., Kosciński I.: Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl*. 2017, 27, 13. DOI: 10.1186/s12610-017-0057-8. PMID: 28694969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694969>.
- Eriksson J., Haring R., Grarup N., Vandenput L., Wallaschofski H., Lorentzen E. i wsp.: Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLoS ONE*. 2017, 12, e0176277. DOI: 10.1371/journal.pone.0176277. PMID: 28448539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448539>
- FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014. https://www.swedish.org/~media/images/swedish/cme1/syllabuspdfs/r3%202016/06a_fda%20advisory%20committee.pdf
- FDA. Briefing document 2017. Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM587643.pdf>
- Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M., Lampropulos J.F., Albuquerque F., Mullan R.J. i wsp.: Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95 (6), 2560–2575. DOI: 10.1210/jc.2009-2575. PMID: 20525906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
- Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., Adams J.L., Frasco M.A. i wsp.: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014, 9 (1), e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805. PMID: 24489673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489673>
- Gaffney C.D., Pagano M.J., Kuker A.P., Stember D.S., Stahl P.J.: Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. *Sex Med Rev*. 2015, 3 (4), 298–315. DOI: 10.1002/smrj.63. PMID: 27784602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784602>
- Gagnon D.R., Zhang T.J., Brand F.N., Kannel W.B.: Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*. 1994, 127 (3), 674–682. PMID: 8122618. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122618>
- Gianatti E.J., Dupuis P., Hoermann R., Zajac J.D., Grossmann M.: Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99 (10), 3821–3828. DOI: 10.1210/jc.2014-1872. PMID: 24978674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978674>
- Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Saad F., Kalinchenko S.Y.: Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med*. 2010, 7 (7), 2572–2582. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x. PMID: 20524974. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974>
- Glueck C.J., Wang P.: Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*. 2014, 63 (8), 989–994. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.005. PMID: 24930993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993>
- Grossmann M., Hoermann R., Wittert G., Yeap B.B.: Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015, 83 (3), 344–351. DOI: 10.1111/cen.12664. PMID: 25557752. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557752>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A. i wsp.: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008a, 336, 1049–1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE. PMID: 18467413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Schünemann H.J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008b, 336, 995–998. DOI: 10.1136/bmj.39490.551019.BE. PMID: 18456631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. i wsp.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008c, 336, 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PMID: 18436948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
- Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P.: Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013, 10 (6), 1612–1617. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551886>.
- Hackett G., Cole N., Saghir A., Jones P., Strange R.C., Ramachandran S.: Testosterone Undecanoate improves Sexual Function in Men with Type 2 diabetes and Severe Hypogonadism: Results from a 30 week randomized placebo controlled study. *BJU Int*. 2016, 118 (5), 804–813. DOI: 10.1111/bju.13516. PMID: 27124889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889>
- Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Boloña E.R., Sideras K. i wsp.: Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007, 82 (1), 29–39. DOI: 10.4065/82.1.29. PMID: 17285783. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
- Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B., Travison T.G., Clark R.V., Williams R.E. i wsp.: Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93 (10), 3870–3877. DOI: 10.1210/jc.2008-0021. PMID: 18664536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
- Hanafy H.M.: Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*. 2007, 4 (5), 1241–1246. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00553.x. PMID: 17645445. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445>
- Haring R., Völzke H., Steveling A., Krebs A., Felix S.B., Schöfl C. i wsp.: Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. *Eur Heart J*. 2010, 31 (12), 1494–1501. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq009. PMID: 20164245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164245>
- Ho C.C., Tan H.M.: Treatment of the hypogonadal infertile male – A review. *Sex Med Rev*. 2013, 1 (1), 42–42. DOI: 10.1002/smrj.4. PMID: 27784559. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784559>
- Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Benn M.: Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*. 2014, 12: 297. DOI: 10.1111/jth.12484. PMID: 24329981. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329981>
- Huhtaniemi I., Alevizaki M.: Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, 20 (4), 561–576. DOI: 10.1016/j.beem.2006.09.003. PMID: 17161332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>
- Irwig M.S.: Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*. 2014, 24 (6), 608–613. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000104. PMID: 25144148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148>
- Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A. i wsp.: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment – A systematic review. *Eur Urol*. 2014, 65 (1), 99–112. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.048. PMID: 24050791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791>
- Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A., Gianfrilli D., Bonifacio V., Isidori A. i wsp.: Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005, 63 (3), 280–293. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x. PMID: 16117815. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815>

- Jockenhovel F., Vogel E., Kreutzer M., Reinhardt W., Lederbogen S., Reinwein D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996, 45 (1), 61–71. PMID: 8796140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140>
- Johansen Taber K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D.: Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep*. 2010, 24 (5), 1115–1130. DOI: 10.3892/or_00000962. PMID: 20878100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100>
- Jones S.D., Dukovac T., Sangkum P., Yafi F.A., Hellstrom W.J.: Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*. 2015, 3 (2), 101–112. DOI: 10.1002/smrj.43. PMID: 27784544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784544>
- Jones T.H.: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010, 21 (8), 496–503. DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.002. PMID: 20381374. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381374>
- Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. *i wsp.*: Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011, 34 (4), 828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233. PMID: 21386088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386088>
- Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V.: Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male*. 2003, 6 (2), 94–99. PMID: 12898793. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793>
- Kaplan A.L., Hu J.C., Morgentaler A., Mulhall J.P., Schulman C.C., Montorsi F.: Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016, 69 (5), 894–903. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.005. PMID: 26719015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719015>
- Kaplan A.L., Trinh Q.D., Sun M., Carter S.C., Nguyen P.L., Shih Y.T. *i wsp.*: Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*. 2014, 11 (4), 1063–1070. DOI: 10.1111/jsm.12429. PMID: 24443943. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943>
- Kapoor D., Aldred H., Clark S., Channer K.S., Jones T.H.: Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007, 30 (4), 911–917. DOI: 10.2337/dc06-1426. PMID: 17392552. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392552>
- Kaufman J.M., Graydon R.J.: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004, 172 (3), 920–922. DOI: 10.1097/01.ju.0000136269.10161.32. PMID: 15310998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
- Kaufman J.M., Vermeulen A.: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005, 26 (6), 833–876. DOI: 10.1210/er.2004-0013. PMID: 15901667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
- Kelleher S., Conway A.J., Handelsman D.J.: Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001, 55 (4), 531–536. PMID: 11678837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837>
- Kelly D.M., Jones T.H.: Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015, 16 (7), 581–606. DOI: 10.1111/obr.12282. PMID: 25982085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085>
- Kelsey T.W., Li L.Q., Mitchell R.T., Whelan A., Anderson R.A., Wallace W.H.: A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*. 2014, 9 (10), e109346. DOI: 10.1371/journal.pone.0109346. PMID: 25295520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295520>
- Khera M., Adaikan G., Buvat J., Carrier S., El-Meliagy A., Hatzimouratidis K., McCullough A. *i wsp.*: Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016, 13 (12), 1787–1804. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009. PMID: 27914560. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560>
- Kumagai H., Zempo-Miyaki A., Yoshikawa T., Tsujimoto T., Tanaka K., Maeda S.: Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J*. 2015, 62 (5), 423–430. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0555. PMID: 25753766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753766>
- Lakshman K.M., Basaria S.: Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009, 4, 397–412. PMID: 19966909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909>
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004, 364, 273–283. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6. PMID: 15262106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
- Latif T., Kold Jensen T., Mehlsen J., Holmboe S.A., Brinth L., Pors K. *i wsp.*: Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol*. 2017, 186 (8), 910–917. DOI: 10.1093/aje/kwx067. PMID: 28498890. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498890>
- Maggi M., Wu F.C., Jones T.H., Jackson G., Behre H.M., Hackett G. *i wsp.*: Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract*. 2016, 70 (10), 843–852. DOI: 10.1111/ijcp.12876. PMID: 27774779. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774779>
- Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D., Asif S., Jones T.H., Channer K.S.: Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*. 2010, 96 (22), 1821–1825. DOI: 10.1136/hrt.2010.195412. PMID: 20959649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959649>
- Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N., van Beek E.J., Jones T.H., Channer K.S.: Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006, 27 (1), 57–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi443. PMID: 16093267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093267>
- Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E., Hess D.L., Dorey F.J., Epstein J.I. *i wsp.*: Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006, 296 (19), 2351–2351. DOI: 10.1001/jama.296.19.2351. PMID: 17105798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
- Martinez C., Suissa S., Rietbrock S., Katholing A., Freedman B., Cohen A. *i wsp.*: Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*. 2016, 355, i5968. DOI: 10.1136/bmj.i5968. PMID: 27903495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903495>
- McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J., Stanton P.G., de Kretser D.M., Pratis K. *i wsp.*: Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl*. 2002, 23 (2), 149–162. PMID: 11868805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805>
- McMullin M.F., Bareford D., Campbell P., Green A.R., Harrison C., Hunt B. *i wsp.*: Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005, 130 (2), 174–195. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x. PMID: 16029446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446>
- Medras M., Filus A., Jozkow P., Winowski J., Sicinska-Werner T.: Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006, 96 (3), 263–265. DOI: 10.1007/s10549-005-9074-y. PMID: 16418796. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796>
- Moore C., Huebler D., Zimmermann T., Heinemann L.A., Saad F., Thai D.M.: The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004, 46 (1), 80–87. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.01.009. PMID: 15183551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551>

- Morales A.: Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem.* 2014, 47, 960–966. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.024. PMID: 24355693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355693>
- Morgentaler A.: Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med.* 2014, 11 (6), 1362–1366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518>
- Morley J.E., Charlton E., Patrick P., Kaiser F.E., Cadeau P., McCready D. i wsp.: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000, 49 (9), 1239–1242. DOI: 10.1053/meta.2000.8625. PMID: 11016912. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912>
- Mulhall J.P., Brock G.B., Glina S., Baygani S., Donatucci C.F., Maggi M. i wsp.: Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *J Sex Med.* 2016, 13 (5), 843–851. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.02.163. PMID: 27017071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071>
- Muraleedharan V., Jones T.H.: Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014, 81 (4), 477–487. DOI: 10.1111/cen.12503. PMID: 25041142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142>
- Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H.: Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013, 169 (6), 725–733. DOI: 10.1530/EJE-13-0321. PMID: 23999642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999642>
- Nieschlag E., Behre H.M.: Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge University Press, Cambridge 2004. <http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution>
- Nieschlag E., Behre H., Nieschlag S.: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Springer, Berlin 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
- Nieschlag E., Behre H.E., Wieacker P., Meschede D., Kamischke A., Kliesch S.: Disorders at the testicular level. W: Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Springer, Berlin 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
- Nieschlag E., Bouloux P.G., Stegmann B.J., Shankar R.R., Guan Y., Tzontcheva A. i wsp.: An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017, 15 (1), 17. DOI: 10.1186/s12958-017-0232-y. PMID: 28270212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270212>
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J. i wsp.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol.* 2005, 48 (1), 1–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.027. PMID: 15951102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102>
- Ohlander S.J., Varghese B., Pastuszak A.W.: Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2018, 6 (1), 77–85. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001. PMID: 28526632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526632>
- Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S., Orwoll E., Labrie F., Karlsson M.K. i wsp.: High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011, 58 (16), 1674–1681. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.019. PMID: 21982312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982312>
- Parker K.L., Schimmer B.P., Schedl A.: Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci.* 1999, 55 (6-7), 831–838. PMID: 10412366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366>
- Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A., Wright E.J., Landis P., Metter E.J.: Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14 (9), 2257–2260. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0715. PMID: 16172240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>
- Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B. i wsp.: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Pitteloud N., Durrani S., Raivio T., Sykiotis G.P.: Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010, 39, 142–153. DOI: 10.1159/000312700. PMID: 20389092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
- Pugh P.J., Jones R.D., West J.N., Jones T.H., Channer K.S.: Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004, 90 (4), 446–447. DOI: 10.1136/hrt.2003.014639. PMID: 15020527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020527>
- Puhse G., Secker A., Kemper S., Hertle L., Kliesch S.: Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl.* 2011, 34, e351–e357. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01123.x. PMID: 21062302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302>
- Rahnema C.D., Lipshultz L.I., Crosnoe L.E., Kovac J.R., Kim E.D.: Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014, 101 (5), 1271–1279. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002. PMID: 24636400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636400>
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K.: Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl.* 2007, 9 (2), 147–179. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x. PMID: 17334586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
- Ramasamy R., Scovell J.M., Kovac J.R., Lipshultz L.I.: Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol.* 2014, 192 (3), 875–879. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.089. PMID: 24657837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657837>
- Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H.: Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013, 9 (8), 479–493. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122. PMID: 23797822. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797822>
- Rastrelli G., Carter E.L., Ahern T., Finn J.D., Antonio L., O'Neill T.W. i wsp.: Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (8), 3172–3182. DOI: 10.1210/jc.2015-1571. PMID: 26000545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000545>
- Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M.: Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology.* 2014, 2 (6), 794–808. DOI: 10.1111/andr.262. PMID: 25271205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205>
- Resnick S.M., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J., Ellenberg S.S., Gill T.M., Shumaker S.A. i wsp.: Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA.* 2017, 317 (7), 717–727. DOI: 10.1001/jama.2016.21044. PMID: 28241356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241356>
- Roberts C.K., Chen B.H., Pruthi S., Lee M.L.: Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014, 306 (2), R118–R123. DOI: 10.1152/ajpregu.00372.2013. PMID: 24305063. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305063>
- Rohayem J., Hauffa B.P., Zacharin M., Kliesch S., Zitzmann M.: Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? – a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017a, 86 (1), 75–87. DOI: 10.1111/cen.13164. PMID: 27467188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467188>

- Rohayem J., Luberto A., Nieschlag E., Zitzmann M., Kliesch S.: Delayed treatment of undescribed testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine*. 2017b, 55 (3), 914–924. DOI: 10.1007/s12020-016-1178-0. PMID: 28070708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070708>
- Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H.: Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92 (2), 405–413. DOI: 10.1210/jc.2006-1864. PMID: 17090633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633>
- Rosner W., Vesper H.: Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95 (10), 4542–4548. DOI: 10.1210/jc.2010-1314. PMID: 20926540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540>
- Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J., Artz A.S., Bhasin S., Cohen H.J. *i wsp.*: Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017, 177 (4), 480–490. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9540. PMID: 28241237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241237>
- Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Zafalon L., Zitzmann M., Gooren L.: Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165 (5), 675–685. DOI: 10.1530/EJE-11-0221. PMID: 21753068. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
- Saad F., Haider A., Doros G., Traish A.: Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 21 (10), 1975–1981. DOI: 10.1002/oby.20407. PMID: 23512691. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512691>
- Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V., Fonseca G., Trombetta I.C., Barretto A.C. *i wsp.*: Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015, 105 (3), 256–264. DOI: 10.5935/abc.20150078. PMID: 26200897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200897>
- Sarosdy M.F.: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007, 109 (3), 536–541. DOI: 10.1002/cncr.22438. PMID: 17183557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
- Schneider G., Nienhaus K., Gromoll J., Heuft G., Nieschlag E., Zitzmann M.: Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*. 2010, 35 (4), 578–587. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.008. PMID: 19804943. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804943>
- Schooling C.M.: Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014, 21 (3), 202–208. DOI: 10.1097/MED.0000000000000065. PMID: 24722171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171>
- Sedlmeyer I.L., Hirschhorn J.N., Palmert M.R.: Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87 (12), 5581–5586. DOI: 10.1210/jc.2002-020862. PMID: 12466356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356>
- Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J., English D.R., Tilley W., Hopper J.L. *i wsp.*: Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006, 15 (1), 86–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0633. PMID: 16434592. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592>
- Shabsigh R., Crawford E.D., Nehra A., Slawin K.M.: Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2009, 21 (1), 9–23. DOI: 10.1038/ijir.2008.31. PMID: 18633357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
- Shanbhogue V.V., Hansen S., Jørgensen N.R., Brixen K., Gravholt C.H.: Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *J Bone Miner Res*. 2014, 29 (11), 2474–2482. DOI: 10.1002/jbmr.2272. PMID: 24806509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24806509>
- Sharma R., Oni O.A., Chen G., Sharma M., Dawn B., Sharma R. *i wsp.*: Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest*. 2016, 150 (3), 563–571. DOI: 10.1016/j.chest.2016.05.007. PMID: 27179907. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179907>
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Chen G., Sharma M., Dawn B. *i wsp.*: Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015, 36 (40), 2706–2715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv346. PMID: 26248567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248567>
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Sharma M., Sharma R., Singh V. *i wsp.*: Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017, 6 (5). DOI: 10.1161/JAHA.116.004880. PMID: 28487389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487389>
- Shimon I., Benbassat C.: Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary*. 2014, 17 (3), 246–250. DOI: 10.1007/s11102-013-0497-x. PMID: 23756784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784>
- Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W., Anawalt B.D., Matsumoto A.M.: Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, 97 (6), 2050–2058. DOI: 10.1210/jc.2011-2591. PMID: 22496507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496507>
- Singh J., O'Neill C., Handelsman D.J.: Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology*. 1995, 136 (12), 5311–5321. DOI: 10.1210/endo.136.12.7588276. PMID: 7588276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276>
- Smith K.W., Feldman H.A., McKinlay J.B.: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000, 53 (6), 703–711. PMID: 11155092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092>
- Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J., Cauley J.A. *i wsp.*: Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016, 374 (7), 611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119. PMID: 26886521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886521>
- Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C., Rouaud O., Ancelin M.L., Zerhouni C. *i wsp.*: A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*. 2013, 75 (2), 282–288. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012. PMID: 23706278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706278>
- Spitzer M., Bhasin S., Travison T.G., Davda M.N., Stroh H., Basaria S.: Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology*. 2013, 1 (6), 913–918. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00131.x. PMID: 24106072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106072>
- Stattin P., Morris H.A., MacInnis R.J., English D.R., Tilley W., Hopper J.L. *i wsp.*: High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004, 108 (3), 418–424. DOI: 10.1002/ijc.11572. PMID: 14648709. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709>
- Storer T.W., Woodhouse L., Magliano L., Singh A.B., Dzekov C., Dzekov J. *i wsp.*: Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008, 56 (11), 1991–1999. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01927.x. PMID: 18795988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988>
- Sun Y.T., Irby D.C., Robertson D.M., de Kretser D.M.: The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology*. 1989, 125 (2), 1000–1010. DOI: 10.1210/endo-125-2-1000. PMID: 2502373. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373>

- Swerdlloff R.S., Wang C.: Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest.* 2005, 28, 112–116. PMID: 16042369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369>
- Sykiotis G.P., Hoang X.H., Avbelj M., Hayes F.J., Thambundit A., Dwyer A. i wsp.: Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 3019–3027. DOI: 10.1210/jc.2009-2582. PMID: 20382682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682>
- Thirumalai A., Cooper L.A., Rubinow K.B., Amory J.K., Lin D.W., Wright J.L. i wsp.: Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016, 101 (7), 2937–2944. DOI: 10.1210/jc.2016-1483. PMID: 27172434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172434>
- 't Hoen L., Dinkelman-Smit M., Hetou K., Dimitropoulos K., Dohle G., MacLennan S. i wsp.: What are the risks of major cardiovascular events (MACE) from testosterone replacement therapy (TRT)? PROSPERO. 2016. http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42016035584
- Tracz M.J., Sideras K., Boloña E.R., Haddad R.M., Kennedy C.C., Uraga M.V. i wsp.: Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 (6), 2011–2016. DOI: 10.1210/jc.2006-0036. PMID: 16720668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668>
- Traggiai C., Stanhope R.: Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002, 16 (1), 139–151. DOI: 10.1053/beem.2001.0186. PMID: 11987904. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904>
- Traish A.M., Haider A., Doros G., Saad F.: Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68 (3), 314–329. DOI: 10.1111/ijcp.12319. PMID: 24127736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127736>
- Traish A.M., Haider A., Haider K.S., Doros G., Saad F.: Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017, 22 (5), 414–433. DOI: 10.1177/1074248417691136. PMID: 28421834. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421834>
- Tuttelmann F., Gromoll J.: Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (6), 386–395. DOI: 10.1093/molehr/gaq019. PMID: 20228051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>
- Van den Broeck T., Dimitropoulos K., Verze P., Yuan Y., Lam T., Arver S. i wsp.: What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029
- Vesper H.W., Bhasin S., Wang C., Tai S.S., Dodge L.A., Singh R.J. i wsp.: Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009, 74 (6), 498–503. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.01.004. PMID: 19428438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438>
- Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E., Grunwald G.K., Maddox T.M., Bradley S.M. i wsp.: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013, 310 (17), 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.2013.280386. PMID: 24193080. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080>
- Wallis C.J., Lo K., Lee Y., Krakowsky Y., Garbens A., Satkunasivam R. i wsp.: Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, 4 (6), 498–506. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1. PMID: 27165609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165609>
- Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdlloff R.S.: Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (2), 534–543. DOI: 10.1210/jc.2003-031287. PMID: 14764758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758>
- Wang C., Harnett M., Dobs A.S., Swerdlloff R.S.: Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl.* 2010, 31 (5), 457–465. PMID: 20133964. DOI: 10.2164/jandrol.109.009597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964>
- Wang C., Nieschlag E., Swerdlloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. i wsp.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009, 55 (1), 121–130. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.033. PMID: 18762364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
- Weinbauer G.F., Nieschlag E.: Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod.* 1993, 8 Suppl 2, 45–50. PMID: 8276968. DOI: 10.1093/humrep/8.suppl_2.45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968>
- Wiehle R.D.: Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. *J Mens Health.* 2014b, 11 (4), 1–10. DOI: 10.1089/jomh.2014.0006. <https://www.researchgate.net/publication/271134289>
- Wiehle R., Cunningham G.R., Pitteloud N., Wike J., Hsu K., Fontenot G.K. i wsp.: Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *BJU Int.* 2013. DOI: 10.1111/bju.12363. PMID: 23875626. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875626>
- Wiehle R.D., Fontenot G.K., Wike J., Hsu K., Nydell J., Lipshultz L.: Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril.* 2014a, 102 (3), 720–727. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.004. PMID: 25044085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044085>
- Winter A., Marte A., Kelly M., Funaro M., Schlegel P., Paduch D.: MP48-04. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. *J Urol.* 2014, 191, e528. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1478. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01736-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract)
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Finn J.D., O'Neill T.W. i wsp.: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101. PMID: 20554979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
- Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W. i wsp.: Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (7), 2737–2745. DOI: 10.1210/jc.2007-1972. PMID: 18270261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
- Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M.: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013, 11, 108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108. PMID: 23597181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597181>
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Handelsman D.J., Hankey G.J., Almeida O.P. i wsp.: In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99 (1), E9–E18. DOI: 10.1210/jc.2013-3272. PMID: 24257908. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257908>
- Yuen K.C.J.: Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? *Cardiovascular Endocrinol.* 2014, 3, 117. <http://universalmensclinic.com/wp-content/uploads/2014/10/TRT-CVD-review-paper-Sept-2014.pdf>
- Zarotsky V., Huang M.Y., Carman W., Morgentaler A., Singhal P.K., Coffin D. i wsp.: Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014, 2 (6), 819–834.

DOI: 10.1111/andr.274. PMID: 25269643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269643>

Zitzmann M.: Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol.* 2007, 4 (3), 161–166. DOI: 10.1038/ncpuro0706. PMID: 17347661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661>

Zitzmann M., Behre H.M., Kliesch S.: Gonadotropin Treatment in Male Infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013a, 10 (Sonderheft 1), 23–28. <http://www.kup.at/kup/pdf/11275.pdf>

Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E.: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2006, 91 (11), 4335–4343. DOI: 10.1210/jc.2006-0401. PMID: 16926258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>

Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J., Gooren L., Jones H., Maggi M.: IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med.* 2013b, 10 (2), 579–588. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x. PMID: 22812645. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812645>

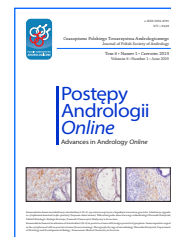
Zitzmann M., Nieschlag E.: The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl.* 2003, 26 (2), 76–83. PMID: 12641825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641825>



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

GUIDELINES ON MALE INFERTILITY

A. Jungwirth (przewodniczący), T. Diemer, Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas, H. Tournaye
Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej / Translation and elaboration of Polish version:
Katarzyna Jankowska¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer² 

¹ Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: 42 201 41 42, jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 21.05.2019 r. Zaakceptowano/accepted: 5.06.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.02](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.02)



© European Association of Urology 2018

Skróty / Abbreviations

AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii (ang. *azoospermic factor*); CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów (ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*); CFTR – gen kodujący regulator przewodnictwa przez błonę w mukowiscydozie (zwlóknienie torbielowate) (ang. *cystic fibrosis fibrosis transmembrane conductance regulator gene*); CIS – rak *in situ* (ang. łac. *carcinoma in situ*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); GCT – nowotwór jądra typu zarodkowego wywodzący się z komórek płciowych (ang. *germ cell tumor*); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); hMG – ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. *human menopausal gonadotropin*); ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. *intracytoplasmic sperm injection*); IHH – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (ang. *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*); ITGCN – ang. wewnątrzkanalikowy nowotwór z komórek płciowych (ang. *intratubular germ cell neoplasia in situ*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); LOH – hipogonadyzm późny (ang. *late onset hypogonadism*); MAR – mieszana reakcja z przeciwciałami przeciwko globulinie (ang. *mixed antiglobulin reaction*); MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*); PESA – przeszskórna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*); mTESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder (ang. *microsurgical testicular sperm extraction*); NOA – azoospermia nieobturacyjna, niezwiązana z niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki (ang. *non obstructive azoospermia*); OA – azoospermia obturacyjna (ang. *obstructive azoospermia*); PESA – przeszskórna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*); RN – ruch niepostępowy plemników (ang. *non progressive sperm motility*); RP – ruch postępowy plemników (ang. *progressive sperm motility*); SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*); TESE – ekstrakcja plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*); TGCT – guz z komórek płciowych (ang. *testicular germ cell tumor*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Tabela 1. Przyczyny męskiej niepłodności i czynniki z nią związane oraz ich procentowy rozkład u 10 469 pacjentów (Nieschlag i wsp., 2010)

Diagnoza	Pacjenci nieselekcjonowani (n = 12 945)	Pacjenci z azoospermią (n = 1 446)
Wszyscy	100%	11,2%
Niepłodność z powodu znanej (możliwej) przyczyny	42,6%	42,6%
niezstąpione jądra	8,4	17,2
żyłaki powrózka nasiennego	14,8	10,9
przeciwciała przeciwplemnikowe	3,9	–
guz jądra	1,2	2,8
inne	5,0	1,2
Niepłodność idiopatyczna	30,0	13,3
Hipogonadyzm	10,1	16,4
zespół Klinefeltera (47,XXY)	2,6	13,7
mężczyzna XX	0,1	0,6
pierwotny hipogonadyzm o nieznanym przyczynie	2,3	0,8
wtórny (hipogonadotropowy) hipogonadyzm	1,6	1,9
zespół Kallmanna	0,3	0,5
idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy	0,4	0,4
pozostałość po operacji przysadki	<0,1	0,3
inne	0,8	0,8
hipogonadyzm późny	2,2	–
konstytucjonalne opóźnienie dojrzewania płciowego	1,4	–
Choroby ogólne / układowe	2,2	0,5
Nowotwory złośliwe	7,8	12,5
guzy jądra	5,0	4,3
chłoniaki	1,5	4,6
białaczka	0,7	2,2
mięsaki	0,6	0,9
Zaburzenia erekcji / ejakulacji	2,4	–
Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki	2,2	10,3
wazektomia	0,9	5,3
mukowiscydoza (CBAVD)	0,5	3,0
inne	0,8	1,9

CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE EPIDEMIOLOGII I ETIOLOGII NIEPŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN	SIŁA REKOMENDACJI
Oboje partnerzy powinni być diagnozowani jednocześnie, aby określić przyczynę niepłodności.	silna
Należy badać wszystkich mężczyzn, u których stwierdzono problemy z płodnością, w tym mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami nasienia w przypadku zaburzeń układu moczowo-płciowego.	silna

Tabela 2. Dolne granice wartości referencyjnych (5. centyl i 95% przedział ufności) dla parametrów nasienia (WHO, 2010)

Parametr	Dolna granica referencyjna (zakres)
Objętość nasienia (mL)	1,5 (1,4–1,7)
Całkowita liczba plemników (10^6 /ejakulat)	39 (33–46)
Koncentracja plemników (10^6 /mL)	15 (12–16)
Całkowita ruchliwość plemników (RP + RN) (%)	40 (38–42)
Ruch postępowy plemników (%)	32 (31–34)
Żywotność plemników (plemniki żywe) (%)	58 (55–63)
Morfologia plemników (formy prawidłowe) (%)	4 (3,0–4,0)

Parametr	Dolna granica referencyjna (zakres)
Pozostałe umowne wartości graniczne	
pH	>7,2
Leukocyty peroksydazo dodatnie (10 ⁶ /mL)	<1,0
Badania dodatkowe	
MAR test (ruchliwe plemniki związane z cząsteczkami lateksu) (%)	<50
Immunobead test (test wiązania immunologicznego) (ruchliwe plemniki związane z kuleczkami poliakrylamidowymi) (%)	<50
Cynk (μmol/ejakulat)	≥2,4
Fruktoza (μmol/ejakulat)	≥13
Głukozydaza obojętna (mIU/ejakulat)	≥20

MAR – mieszana reakcja z przeciwciałami przeciwko globulinie; RP – ruch postępowy plemników; RN – ruch niepostępowy plemników

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI	SILA REKOMENDACJI
Należy ocenić stan płodności partnerki w trakcie diagnozowania i leczenia mężczyzny z obniżonym potencjałem płodności, ponieważ może to mieć wpływ na ostateczny rezultat postępowania.	silna
Należy wykonać badanie nasienia zgodnie z podręcznikiem WHO na temat standardowego badania nasienia (ang. <i>WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen</i>) (5. edycja z 2010 r.).	silna
Dalsze badania andrologiczne są wskazane, gdy wyniki badania nasienia są nieprawidłowe w co najmniej 2 testach.	silna
Zalecana jest diagnostyka i ocena obniżonej płodności u mężczyzn zgodnie z podręcznikiem WHO na temat diagnostyki i postępowania u niepłodnych mężczyzn (ang. <i>WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male</i>) z 2000 r.	słaba

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 3. Przyczyny niewydolności jąder

Czynniki	Przyczyny
Wrodzone	– brak jąder (łac., ang. <i>anorchia</i>) – dysgeneza jąder / wnętrostwo – wady genetyczne (nieprawidłowy kariotyp, delecje chromosomu Y)
Nabyte	– urazy – skręt jądra – zmiany pozapalne, szczególnie świnkowe zapalenie jąder – czynniki egzogenne (leki, zwłaszcza cytotoksyczne lub anaboliczne, napromienienie, podwyższona temperatura) – choroby układowe (marskość wątroby, niewydolność nerek) – guz jądra – żylaki powrózka nasiennego – operacje mogące uszkadzać unaczynienie jądra i prowadzące do jego zaniku
Idiopatyczne	– nieznana etiologia – nieznana patogeneza

WNIOSKI DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W NIEWYDOLNOŚCI PLEMNIKOTWÓRCZEJ JĄDER	LE
Podręcznik WHO proponuje wartości referencyjne oparte na badaniach płodnych mężczyzn, dlatego odniesienie wyników badań do tych wartości nie pozwala na klasyfikację mężczyzn jako niepłodnych.	2a
Uszkodzona spermatogeneza jest często powiązana z podwyższonym stężeniem FSH we krwi.	3
Jedynym sposobem postępowania u pacjentów z NOA, u których w biopsjach z jąder stwierdzono plemniki, jest wstrzyknięcie plemnika świeżego lub po zamrożeniu do cytoplazmy komórki jajowej. Plemniki są stwierdzane u ok. 50% pacjentów z NOA.	2a
Ciąże i żywe urodzenia mogą być uzyskane u ok. 30–50% par, w których u mężczyzny stwierdzono NOA i plemniki są obecne w biopsjach z jąder.	3

FSH – hormon folikulotropowy; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; NOA – nieobturacyjna azoospermia, niezwiązana z niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W NIEWYDOLNOŚCI PLEMNIKOTWÓRCZEJ JĄDER	SIŁA REKOMENDACJI
Mężczyźni, którzy są kandydatami do zabiegowego pobrania plemników z jąder, powinni uzyskać odpowiednią poradę genetyczną, nawet jeśli nie stwierdzono u nich zaburzeń w badaniach genetycznych.	silna
U mężczyzn z NOA powinno się wykonać wielopunktową biopsję jąder (TESE lub mTESE), aby ocenić spermatogenezę, zamrozić plemniki i zdiagnozować nowotwór z komórek płciowych <i>in situ</i> .	silna

NOA – azoospermia nieobturacyjna, niezwiązana z niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki; TESE – pobranie plemników z jąder; mTESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder

WNIOSKI DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ZABURZENIACH GENETYCZNYCH W MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI	LE
U mężczyzn z uszkodzeniem spermatogenezy stwierdza się wyższą częstość występowania nieprawidłowości chromosomalnych, a najwyższą u pacjentów z NOA.	1b
Delecje AZF są wyraźnymi przyczynami uszkodzenia spermatogenezy z diagnostyczną i prognostyczną wartością dla procedury TESE.	1a
Delecje AZF są przekazywane synom.	1a
Delecja gr/gr została potwierdzona jako znaczący czynnik ryzyka upośledzenia produkcji plemników, jednak są potrzebne dalsze dowody na jej znaczenie prognostyczne i rozwój raka jądra wywodzącego się z komórek płciowych.	2b

AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; NOA – azoospermia nieobturacyjna, niezwiązana z niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki; TESE – pobranie plemników z jąder; mTESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ZABURZENIACH GENETYCZNYCH W MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI	SIŁA REKOMENDACJI
Standardowa analiza kariotypu powinna być wykonana u wszystkich mężczyzn z upośledzoną spermatogenezą (liczba plemników <10 mln/mL) w celu ustalenia diagnozy.	silna
Poradnictwo genetyczne jest obowiązkowe u par z nieprawidłowościami genetycznymi stwierdzonymi w badaniach klinicznych lub genetycznych i u pacjentów będących nosicielami (potencjalnie) dziedzicznych schorzeń.	silna
Wszystkim mężczyznom z zespołem Klinefeltera należy zapewnić długoterminową opiekę endokrynologiczną i odpowiednie leczenie, jeśli tego wymagają.	silna
Badanie w kierunku mikrodelecji chromosomu Y nie jest konieczne u mężczyzn z OA, gdyż spermatogeneza w tych przypadkach powinna być prawidłowa.	silna
Jeśli mężczyzna z mikrodelecją Yq i jego partnerka chcą się poddać procedurze ICSI, powinni zostać poinformowani, że mikrodelecja zostanie przekazana synom, ale nie córkom.	silna
Kiedy mężczyzna ma nieprawidłowości strukturalne nasieniowodów (jedno- lub obustronny brak), on i jego partnerka powinni być poddani badaniu w kierunku mutacji genu <i>CFTR</i> .	silna

AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii; FSH – hormon folikulotropowy; *CFTR* – gen kodujący regulator przewodnictwa przez błonę nową w mukowiscydozie (złóćnica torbielowata); ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika; OA – azoospermia obturacyjna; TESE – pobranie plemników z jąder

WNIOSKI DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W AZOOSPERMII OBTURACYJNEJ	LE
Niedrożność (obturacyjną) dróg wyprowadzających plemniki jest częsta u pacjentów z azoospermią lub ciężką oligozoospermią (≤ 5 mln/mL) oraz prawidłową wielkością jąder i prawidłowymi stężeniami hormonów związanych z rozrodem.	3

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W AZOOSPERMII OBTURACYJNEJ	SIŁA REKOMENDACJI
U mężczyzn z azoospermią spowodowaną niedrożnością nasieniowodów lub przewodów najądrzy należy wykonać wazo-wazostomię lub tubulo-wazostomię.	silna
Techniki pozyskiwania plemników, takie jak MESA, TESE i PESA, można wykonać tylko wtedy, gdy możliwa jest krioprezervacja pobranego materiału.	silna

MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy; PESA – przezskórna aspiracja plemników z najądrzy; TESE – pobranie plemników z jąder

Tabela 4. Częstość występowania nawrotów i powikłań związanych z leczeniem żylaków powrózka nasiennego

Leczenie	Nawroty / przetrawanie (%)	Powikłania
Skleroterapia zstępująca	9,0	wskaźnik powikłań 0,3–2,2%; atrofia jądra, krwiak moszny, zapalenie najądrza, rumień po lewej stronie moszny
Skleroterapia wstępująca	9,8	uczulenie na środek kontrastowy, ból w boku, przetrwałe zapalenie zakrzepowe żył, perforacja naczynia
Embolizacja wstępująca	3,8–10,0	ból z powodu zakrzepowego zapalenia żył, krwawienie, krwiak, zakażenie, perforacja żyły, wodniak, powikłania radiologiczne (np. uczulenie na kontrast), złe umieszczenie lub przemieszczenie spirali, krwotok zaotrzewnowy, zwłóknienie, zwężenie moczowodu
Operacje otwarte		
Dostęp mosznowy	–	atrofia jądra, uszkodzenie tętnicy z ryzykiem niedokrwienia i zgorzeli jądra, krwiak moszny, wodniak pooperacyjny
Dostęp pachwinowy	13,3	możliwość pominięcia gałęzi żyły jądrowej
Wysokie podwiązanie	29,0	5–10% wodniak jądra (<1%)
Mikrochirurgia z dostępu przez kanał pachwinowy lub poniżej pierścienia powierzchownego kanału pachwinowego	0,8–4,0	pooperacyjny wodniak jądra, uraz tętnicy, krwiak moszny
Laparoskopia	3–7,0	uraz tętnicy jądrowej i naczyń limfatycznych, uszkodzenie jelit, naczyń i nerwów, zator płucny, zapalenie otrzewnej, krwawienie, ból pooperacyjny w prawym ramieniu (z powodu rozciągnięcia przepony podczas odmy otrzewnowej), odma moszny, zakażenie rany

WNIOSKI DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ŻYLAKACH POWRÓZKA NASIENNEGO	LE
Aktualne informacje wspierają hipotezę, że obecność żylaków powrózka nasiennego u niektórych mężczyzn jest związana z postępującym uszkodzeniem jąder od okresu młodzieńczego, czego konsekwencją jest obniżenie płodności.	2a
Chociaż leczenie żylaków powrózka nasiennego u nastolatków może być skuteczne, to istnieje znaczące ryzyko zastosowania leczenia bez potrzeby: większość chłopców z żylakami powrózków nasiennych nie będzie miała problemów z płodnością w przyszłości.	3
Wykazano, że leczenie żylaków powrózka nasiennego może być skuteczne u mężczyzn z oligozoospermia, objawami klinicznymi i niepłodnością niewytłumaczalną innymi przyczynami.	1a

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ŻYLAKACH POWRÓZKA NASIENNEGO	SIŁA REKOMENDACJI
U nastolatków należy leczyć żylaki powrózka nasiennego po stronie, gdzie objętość jądra uległa zmniejszeniu oraz gdzie potwierdzone zostało jego postępujące uszkodzenie.	słaba
Nie należy leczyć żylaków powrózka nasiennego u niepłodnych mężczyzn, u których parametry nasienia są prawidłowe lub u mężczyzn z subklinicznymi żylakami.	silna
Należy leczyć żylaki powrózka nasiennego, które dają objawy kliniczne, towarzyszy im oligozoospermia i niepłodność pary niewytłumaczalna innymi przyczynami.	słaba

Tabela 5. Schorzenia związane z męskim hipogonadyzmem*

Pierwotny (hipergonadotropowy) hipogonadyzm (uszkodzenie jąder)
– brak jąder (łac., ang. <i>anorchia</i>) – niezstąpione jądra – zespół Klinefeltera – mikrodelekcje chromosomu Y – zaburzenia ilościowe i strukturalne chromosomów – urazy, skręt jądra, zapalenie jądra – jatrogenne (operacje, leki, promieniowanie lub leki cytostatyczne) – czynniki zewnętrzne (toksyny, podwyższona temperatura, zagrożenia związane z wykonywaną pracą) – choroby układowe (marskość wątroby, niewydolność nerek) – guz jądra – żylaki powrózka nasiennego – idiopatyczne np. hipogonadyzm późny (LOH)
Wtórny (hipogonadotropowy) hipogonadyzm (wtórna niewydolność jąder)
– wrodzony – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (IHH) – z prawidłowym powonieniem (normoosmiczny) – hipoosmiczny/anosmiczny (zespół Kallmanna) – nabyty – guzy w poniższych regionach: • międzymózgowie (łac. <i>craniopharyngioma</i> lub <i>meningioma</i>) • podwzgórze lub przysadka – zespół pustego siodła – choroba ziarniniakowa – złamania podstawy czaszki – ogniska niedokrwienne lub krwotoczne w okolicy podwzgórzowej – hiperprolaktynemia – leki / sterydy anaboliczne, radioterapia
Niewrażliwość tkanek obwodowych na androgeny
– zespół niewrażliwości na androgeny (zespół feminizujących jąder) – zespół Reifensteina

* Modyfikacja wg *Nieschlag i wsp. (2010)*

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W HIPOGONADYZMIE	SILA REKOMENDACJI
Należy zastosować terapię substytucyjną testosteronem u pacjentów z objawami pierwotnego lub wtórnego hipogonadyzmu, którzy nie rozważają rodzicielstwa.	silna
U mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym należy indukować spermatogenezę z zastosowaniem skutecznej terapii (hCG, hMG, rekombinowaną lub wysoko oczyszczoną FSH)	silna
Nie można stosować terapii zastępczej testosteronem do leczenia męskiej niepłodności.	silna

FSH – hormon folikulotropowy; hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa; hMG – ludzka gonadotropina menopauzalna

WNIOSKI DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA WE WNĘTROSTWIE	LE
Wnętrostwo ma wieloczynnikowe podłoże i może być spowodowane czynnikiem genetycznym oraz zaburzeniami endokrynologicznymi we wczesnym okresie płodowym.	2a
Wnętrostwo jest często związane z dysgenezą jąder i jest czynnikiem ryzyka niepłodności i GCT.	2b
Prawdopodobieństwo ojcostwa u mężczyzn z jednostronnym wnętrostwem jest prawie takie samo jak u mężczyzn bez wnętrostwa.	3
Obustronne wnętrostwo znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo ojcostwa.	3

GCT – nowotwór jądra typu zarodkowego wywodzący się z komórek płciowych; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

REKOMENDACJE	SILA REKOMENDACJI
Nie należy stosować leczenia hormonalnego wnętrza u dorosłych.	silna
Jeśli operacyjna korekcja niezstąpionych jąder ma miejsce w wieku dorosłym, należy w czasie zabiegu wykonać biopsję jądra celem diagnostyki ITGCN (wcześniej nazywanego CIS).	słaba

CIS – rak *in situ*; ITGCN – wewnątrzkanalikowy nowotwór z komórek płciowych

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W IDIOPATYCZNEJ NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ	SILA REKOMENDACJI
Należy zastosować leczenie niepłodności u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.	Silna
Nie mogą być podane jednoznaczne zalecenia co do stosowania gonadotropin, antyestrogenów i antyoksydantów u pacjentów z niepłodnością idiopatyczną.	Silna

WNIOSKI DOTYCZĄCE INFЕКCJI MĘSKICH GRUCZOŁÓW DODATKOWYCH	LE
Zapalenie cewki moczowej (łac. <i>urethritis</i>) i zapalenie gruczołu krokowego (łac. <i>prostatitis</i>) nie są jasno powiązane z męską niepłodnością.	3
Leczenie antybiotykami prowadzi zwykle tylko do eradykacji mikroorganizmów; nie ma ono pozytywnego wpływu na zmiany zapalne i nie może cofnąć deficytów funkcjonalnych czy też defektów anatomicznych.	2a
Chociaż leczenie antybiotykowe w infekcjach męskich gruczołów dodatkowych może poprawić jakość nasienia, niekoniecznie zwiększa prawdopodobieństwo poczęcia dziecka.	2a

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

REKOMENDACJE W ZAKRESIE INFЕКCJI MĘSKICH GRUCZOŁÓW DODATKOWYCH	SILA REKOMENDACJI
Pacjenci z zapaleniem najądrzy spowodowanym (lub podejrzanym) przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> lub <i>Chlamydia trachomatis</i> powinni być poinstruowani o konieczności skierowania partnerów seksualnych do badania i leczenia.	silna

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ZMIANACH NOWOTWOROWYCH Z KOMÓREK PŁCIOWYCH I MIKROZWAPNIENIACH W JĄDRACH	SILA REKOMENDACJI
Mężczyźni z mikrozwapnieniami, nawet bez dodatkowych czynników ryzyka, powinni być zachęceni do przeprowadzania samobadania jąder, gdyż sprzyja to wczesnemu wykryciu TGCT.	słaba
Biopsja jąder, okresowa kontrola ultrasonograficzna moszny, rutynowe sprawdzenie biochemicznych markerów nowotworowych lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i/lub miednicy są nieuzasadnione u mężczyzn z izolowanymi mikrozwapnieniami jąder i bez towarzyszących czynników ryzyka (jak np. niepłodność, wnętrza, rak jądra, atrofia jądra).	silna
Biopsja jąder powinna być oferowana mężczyznom z mikrozwapnieniami, którzy należą do jednej z następujących grup ryzyka: z zaburzeniem spermatogenezy, obustronnymi mikrozwapnieniami, jądrami atroficznymi (objętość <12 mL), jądrami niezstąpionymi w wywiadzie i TGCT.	silna
Jeśli wyniki uzyskane w badaniu fizykalnym lub ultrasonograficznym są podejrane u pacjentów z mikrozwapnieniami i towarzyszącymi zmianami, powinna być rozważona rewizja chirurgiczna z biopsją jąder lub usunięcie jądra (orchidektomia).	silna

TGCT – guz z komórek płciowych

Tabela 6. Etiologia anejakulacji i wstecznego wytrysku

Neurogenne	Farmakologiczne
Uraz rdzenia kręgowego	leki przeciwnadciśnieniowe, diuretyki tiazydowe
uszkodzenia ogona końskiego	antagoniści $\alpha 1$ -adrenoreceptorów
stwardnienie rozsiane	leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne
neuropatie autonomiczne (cukrzyca)	alkohol
limfadenektomia zaotrzewnowa	antyandrogeny
sympatektomia lub chirurgia aortalno-biodrowa	leki ganglioplegiczne
chirurgia prostaty, kolorektalna i odbytnicza	Endokrynologiczne
choroba Parkinsona	hipotyreoza

Neurogenne	Farmakologiczne
cukrzyca	hipogonadyzm
o podłożu psychologicznym/behawioralnym	hiperprolaktynemia
Cewkowe	Niesprawność szyi pęcherza
ektopowe poszerzenie moczowodu (łac. <i>ureterocele</i>)	wrodzone wady/dysfunkcje trójkąta pęcherza moczowego
zwężenie cewki moczowej	resekcja szyi pęcherza (przy przezcewkowym usunięciu prostaty)
zastawka cewki lub przerost wzgórka nasiennego	prostatektomia
wrodzony niedobór β -hydroksylazy dopaminy	

Tabela 7. Leki w wytrysku wstecznym i opóźnionej ejakulacji

Lek	Dawka
wytrysk wsteczny	
Siarczan efedryny	10–15 mg 4 × dziennie
Pseudoefedryna	60 mg 4 × dziennie
Midodryna	7,5–15 mg dziennie
Imipramina	25 mg 2 × dziennie
Maleinian bromfeniraminy	8 mg 2 × dziennie
Desipramina	50 mg co drugi dzień
opóźniona ejakulacja	
Midodryna	5–40 mg dziennie
Imipramina	25–75 mg dziennie
Pseudoefedryna	600–1200 mg dziennie
Johimbina	25–40 mg przed stosunkiem
Cyproheptadyna	4–12 mg przed stosunkiem
Amantadyna	100–400 mg dziennie
Kabergolina	0,5 mg 2 × tydz.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ZABURZEŃ EJAKULACJI	LE
Zaburzenia ejakulacji mogą być leczone z wysoką skutecznością przy zastosowaniu szerokiego spektrum leków i stymulacji fizycznej (np. wibratory).	3
W leczeniu farmakologicznym stosowane są albo dapoksetyna (krótko działający SSRI, który jest jedynym lekiem zaakceptowanym do leczenia przedwczesnego wytrysku) na żądanie, albo inne leki antydepresyjne stosowane poza rejestracją np. codziennie SSRI i klomipramina, nieodpowiednie do stosowania na żądanie. Alternatywnie można stosować miejscowo kremy anestetyczne (LE: 1b) lub tramadol (LE: 2a).	1a
U mężczyzn z urazem rdzenia kręgowego wibrostimulacja lub elektroejakulacja są skutecznymi metodami pozyskiwania plemników.	2

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE ZABURZEŃ EJAKULACJI	SILA REKOMENDACJI
Leczenie przyczynowe powinno być proponowane przed pozyskaniem plemników i przeprowadzeniem procedury rozrodu wspomaganego. Wytrysk przedwczesny może być skutecznie leczony z zastosowaniem dapoksetyny (krótko działający SSRI) i/lub miejscowych kremów anestetycznych.	silna

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

WNIOSKI DOTYCZĄCE KRIOPREZERWACJI NASIENIA	LE
Celem krioprezerwacji nasienia jest umożliwienie skorzystania z technik wspomaganego rozrodu w przyszłości.	1b
Techniki krioprezerwacji nie są optymalne i potrzebne są dalsze wysiłki dla poprawy wyników bankowania nasienia.	3

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

REKOMENDACJE	SILA REKOMENDACJI
Należy proponować krioprezervację nasienia wszystkim mężczyznom przed chemioterapią, radioterapią lub zabiegami chirurgicznymi, które mogą zaburzać spermatogenezę lub powodować zaburzenia ejakulacji.	silna
Należy proponować krioprezervację nasienia przed biopsją jąder wykonaną w celu diagnostyki niepłodności.	silna
Jeśli krioprezervacja nie jest dostępna lokalnie, pacjenci powinni być pouczeni o możliwości odwiedzenia lub przesłania próbek do najbliższego ośrodka krioprezervacji przed rozpoczęciem terapii.	silna
Powinny być podjęte środki ostrożności w celu zapobiegania transmisji infekcji wirusowych przenoszonych drogą płciową lub jakichkolwiek innych z przechowywanego materiału dawcy na biorcę oraz zapobiegania skażeniu przechowywanych próbek. Do środków tych zalicza się badanie pacjenta, zastosowanie szybkich testów diagnostycznych i kwarantanny próbek do czasu uzyskania wyników. Próbki od mężczyzn, którzy są HIV- lub HBV/HCV-pozytywni, nie powinny być przechowywane w tym samym pojemniku co próbki od mężczyzn, którzy nie są zakażeni.	silna

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności

WNIOSKI DOTYCZĄCE MĘSKIEJ ANTYKONCEPCJI	LE
Wazektomia jest najlepszą formą stałej antykoncepcji u mężczyzn pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i działań niepożądanych.	1a
Wszystkie dostępne dane wskazują, że wazektomia nie jest związana z żadnym poważnym długoterminowym działaniem ubocznym.	1b
Mikrochirurgiczne przywrócenie drożności nasieniowodów po wazektomii ma małe ryzyko powikłań i jest opłacalną metodą przywrócenia płodności.	1a
Metody antykoncepcji inne niż wazektomia są związane z wysokim wskaźnikiem niepowodzeń lub wciąż są eksperymentalne (np. metody hormonalne).	3

LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MĘSKIEJ ANTYKONCEPCJI	SILA REKOMENDACJI
Należy stosować kauteryzację i interpozycję powięziową, ponieważ są to najskuteczniejsze techniki zapobiegające wczesnej rekanalizacji.	silna
Pacjenci szukający porady na temat wazektomii muszą być poinformowani o metodach chirurgicznych, ryzyku niepowodzenia, odwracalności metody, konieczności antykoncepcji po zabiegu aż do czasu oczyszczenia nasienia oraz ryzyku powikłań.	silna
W przypadku chęci uzyskania ciąży aspiracja plemników metodami MESA/PESA/TESE w połączeniu z ICSI są leczeniem drugiego rzutu u mężczyzn, którzy nie decydują się na przywrócenie drożności nasieniowodów lub przypadku, gdy wazo-wazostomia okazała się nieskuteczna.	słaba

ICSI – docyt oplazmatyczna iniekcja plemnika; MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy; PESA – przeszkróna aspiracja plemników z najądrzy; TESE – ekstrakcja plemników z jąder

Piśmiennictwo

Abdel-Hamid I.A., El Naggar E.A., El Gilany A.H.: Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2001, 13 (1), 41–45. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900630. PMID: 11313839. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>

Abdel-Meguid T.A.: Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol.* 2012, 187 (1), 222–226. PMID: 22100001 DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.047. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100001>

Agarwal A., Deepinder F., Cocuzza M., Agarwal R., Short R.A., Sabanegh E. i wsp.: Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology.* 2007, 70 (3), 532–538. DOI: 10.1016/j.urology.2007.04.011. PMID: 17905111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905111>

Agarwal A., Said T.M.: Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int.* 2005, 95 (4), 503–507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068>

Aitken R.J., Baker H.W.: Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod.* 1995, 10 (7), 1736–1739. DOI: 10.1093/oxford-journals.humrep.a136165. PMID: 8582971. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582971>

Aksglaede L., Juul A.: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013, 168 (4), R67–R76. DOI: 10.1530/EJE-12-0934. PMID: 23504510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504510>

Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Hebel J.R.: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 1998, 52 (5), 744–749. PMID: 9801092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092>

- Andersson A.M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (7), 3161–3167. DOI: 10.1210/jc.2003-031786. PMID: 15240588. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240588>
- Askari H.A., Check J.H., Peymer N., Bollendorf A.: Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. *Arch Androl.* 1994, 33 (1), 11–15. PMID: 7979804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804>
- Augarten A., Yahav Y., Kerem B.S., Halle D., Laufer J., Szeinberg A. i wsp.: Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet.* 1994, 344, 1473–1474. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90292-5. PMID: 7968122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968122>
- Baazeem A., Belzile E., Ciampi A., Dohle G., Jarvi K., Salonia A. i wsp.: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011, 60 (4), 796–808. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.018. PMID: 21733620. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733620>
- Baccetti B., Collo del G., Marzella R., Moretti E., Piomboni P., Scapigliati G. i wsp.: Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod.* 2005, 20 (8), 2295–2300. DOI: 10.1093/humrep/dei050. PMID: 15878922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878922>
- Bahadur G., Ling K.L., Hart R., Ralph D., Wafa R., Ashraf A. i wsp.: Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod.* 2002, 17 (12), 3157–3161. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3157. PMID: 12456617. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617>
- Barone M.A., Irsula B., Chen-Mok M., Sokal D.C.: Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol.* 2004, 4, 10. DOI: 10.1186/1471-2490-4-10. PMID: 15260885. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260885>
- Belker A.M., Thomas A.J. Jr, Fuchs E.F., Konnak J.W., Sharlip I.D.: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol.* 1991, 145 (3), 505–511. PMID: 1997700. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997700>
- Belva F., De Schrijver F., Tournaye H., Liebaers I., Devroey P., Haentjens P. i wsp.: Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum Reprod.* 2011, 26 (7), 1752–1758. DOI: 10.1093/humrep/der121. PMID: 21511713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511713>
- Ben-Yosef D., Yogev L., Hauser R., Yavetz H., Azem F., Yovel I. i wsp.: Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1999, 14 (7), 1794–1801. DOI: 10.1093/humrep/14.7.1794. PMID: 10402392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402392>
- Berger R.: Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*, in *Sexually Transmitted Diseases*. 1984, McGraw-Hill: New York.
- Berger R.E., Alexander E.R., Harnisch J.P., Paulsen C.A., Monda G.D., Ansell J. i wsp.: Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol.* 1979, 121 (6), 750–754. PMID: 379366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/379366>
- Berkowitz G.S., Lapinski R.H., Dolgin S.E., Gazella J.G., Bodian C.A., Holzman I.R.: Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics.* 1993, 92 (1), 44–49. PMID: 8100060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060>
- Bernal-Delgado E., Latour-Pérez J., Pradas-Arnal F., Gómez-López L.I.: The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 1998, 70 (2), 191–200. PMID: 9696205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696205>
- Bernie A.M., Mata D.A., Ramasamy R., Schlegel P.N.: Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015, 104 (4), 1099–1103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136. PMID: 26263080. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263080>
- Bianco S.D., Kaiser U.B.: The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009, 5 (10), 569–576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707180>
- Bloom D.A.: Two-step orchiopexy with pelvic clip ligation of the spermatic vessels. *J Urol.* 1991, 145 (5), 1030–1033. PMID: 1673160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673160>
- Borges E. Jr., Rossi-Ferragut L.M., Pasqualotto F.F., dos Santos D.R., Rocha C.C., Iaconelli A. Jr.: Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J.* 2002, 120 (4), 122–126. PMID: 12436160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436160>
- Borovikov A.: Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. 1995, WB Saunders: Philadelphia.
- Brindley G.S.: Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia.* 1981, 19 (5), 299–302. DOI: 10.1038/sc.1981.57. PMID: 7279433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279433>
- Bruins M., et al. What is the effectiveness and harm of medical and/or nutritional therapy on the pregnancy rate in couples with idiopathic male infertility? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2016. http://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.asp?rc=trip&ID=CRD42016032976
- Buvat J., Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.], in *Ejaculation and its Disruptions*. 1984, SIMEP: Lyon-Villeurbanne.
- Carrell D.T.: The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl.* 2008, 29 (2), 124–133. DOI: 10.2164/jandrol.107.003699. PMID: 17881765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881765>
- Chan P.T., Brandell R.A., Goldstein M.: Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int.* 2005, 96 (4), 598–601. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05691.x. PMID: 16104917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104917>
- Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijis M.: Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2015, 47 (8), 847–860. DOI: 10.1111/and.12362. PMID: 25352353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352353>
- Chevret E., Rousseaux S., Monteil M., Usson Y., Cozzi J., Pelletier R. i wsp.: Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet.* 1996, 97 (2), 171–175. PMID: 8566948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8566948>
- Chillon M., Casals T., Mercier B., Bassas L., Lissens W., Silber S. i wsp.: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995, 332 (22), 1475–1480. DOI: 10.1056/NEJM199506013322204. PMID: 7739684. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7739684>
- Chohan K.R., Griffin J.T., Carrell D.T.: Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. *Andrologia.* 2004, 36 (5), 321–326. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2004.00626.x. PMID: 15458552. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552>
- Christiansen C.G., Sandlow J.I.: Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl.* 2003, 24 (3), 293–298. PMID: 12721203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721203>
- Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M.: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013, 1

- (5), 749–757. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x. PMID: 23970453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970453>
- Clarke G.N.: Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod.* 1999, 14 (2), 2941–2943. DOI: 10.1093/humrep/14.12.2941. PMID: 10601075. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075>
- Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L., Guanciali-Franchi P., Tiboni G.M.: Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005, 20 (2), 437–442. DOI: 10.1093/humrep/deh626. PMID: 15567875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567875>
- Colpi G.M., Casella F., Zanollo A., Ballerini G., Balerna M., Campana A. i wsp.: Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil.* 1987, 18 (3), 165–179. PMID: 3125711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125711>
- Colpi G.M., Negri L., Nappi R.E., Chineza B.: Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod.* 1997, 12 (10), 2186–2191. DOI: 10.1093/humrep/12.10.2186. PMID: 9402280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402280>
- Colpi G.M., Piediferro G., Nerva F., Giacchetta D., Colpi E.M., Piatti E.: Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol.* 2005, 57 (2), 99–107. PMID: 15951734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951734>
- Comhaire F.H., Rowe P.J., Farley T.M.: The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl.* 1986, 9 (2), 91–98. PMID: 3539821. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539821>
- Comhaire F.H., Verschraegen G., Vermeulen L.: Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl.* 1980, 3 (1), 32–45. PMID: 7409893. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409893>
- Condorelli R.A., Russo G.I., Calogero A.E., Morgia G., La Vignera S.: Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017, 40 (11), 1209–1218. DOI: 10.1007/s40618-017-0684-0. PMID: 28488229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488229>
- Cook L.A., Pun A., Gallo M.F., Lopez L.M., Van Vliet H.A.: Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004112.pub4. PMID: 24683021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683021>
- Cook L.A., Van Vliet H.A., Pun A., Gallo M.F.: Vasectomy techniques for male sterilization: systematic Cochrane review of randomized controlled trials and controlled clinical trials. *Hum Reprod.* 2004, 19 (11), 2431–2438. DOI: 10.1093/humrep/deh484. PMID: 15496598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496598>
- Coward R.M., Kovac J.R., Smith R.P., Lipshultz L.I.: Fertility Preservation in Young Men Treated for Malignancies: Options for Precancer Treatment. *Sex Med Rev.* 2013, 1 (3), 123–134. DOI: 10.1002/smrj.13. PMID: 27784551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784551>
- Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S., Pelletier R., Benitz V., Jalbert H. i wsp.: Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet.* 1994, 93 (1), 32–34. PMID: 8270252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270252>
- Crich J.P., Jequier A.M.: Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving ante-grade ejaculation. *Fertil Steril.* 1978, 30 (5), 572–576. PMID: 720646. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720646>
- Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K., Scott H. i wsp.: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012, 366 (19), 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1008095. PMID: 22559061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559061>
- Davila Garza S.A., Patrizio P.: Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013, 25 (3), 229–246. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835faae5. PMID: 23587797. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587797>
- De Braekeleer M., Férec C.: Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.* 1996, 2 (9), 669–677. DOI: 10.1093/molehr/2.9.669. PMID: 9239681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239681>
- de Gouveia Brazao C.A., Pierik F.H., Oosterhuis J.W., Dohle G.R., Looijenga L.H., Weber R.F.: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol.* 2004, 171 (1), 158–160. DOI: 10.1097/01.ju.0000093440.47816.88. PMID: 14665866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665866>
- Demyttenaere K., Huygens R.: Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *PMID: 12126873. Eur Neuropsychopharmacol.* 2002, 12 (4), 337–341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126873>
- Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H.: The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl.* 1996, 17 (6), 699–707. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016401>
- Derogee M., Bevers R.F., Prins H.J., Jonges T.G., Elbers F.H., Boon T.A.: Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology.* 2001, 57 (6), 1133–1137. PMID: 11377326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377326>
- Deruyver Y., Vanderschueren D., Van der Aa F.: Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology.* 2014, 2 (1), 20–24. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00148.x. PMID: 24193894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193894>
- Desrosiers P., Légaré C., Leclerc P., Sullivan R.: Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. *Fertil Steril.* 2006, 85 (6), 1744–1752. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.046. PMID: 16643911. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911>
- Ding H., Tian J., Du W., Zhang L., Wang H., Wang Z.: Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2012, 110 (10), 1536–1542. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11093.x. PMID: 22642226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642226>
- Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A. i wsp.: EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005, 48 (5), 703–711. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.06.002. PMID: 16005562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005562>
- Dohle G., et al., Guidelines on Male Hypogonadism. In: EAU Guidelines, edn. presented on the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. 2012.
- Donat R., McNeill A.S., Fitzpatrick D.R., Hargreave T.B.: The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol.* 1997, 79 (1), 74–77. PMID: 9043501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043501>
- Donnelly E.T., McClure N., Lewis S.E.: Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril.* 2001, 76 (5), 892–900. PMID: 11704107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107>
- Dousset B., Hussenet F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B., Nabet P.: Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sIL-2, sIL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod.* 1997, 12 (7), 1476–1479. DOI: 10.1093/humrep/12.7.1476. PMID: 9262280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262280>

- Drake M.J., Quinn F.M.: Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*. 1996, 77 (5), 756–757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689131>
- Dul E.C., Groen H., van Ravenswaaij-Arts C.M., Dijkhuizen T., van Echten-Arends J., Land J.A.: The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod*. 2012, 27 (1), 36–43. DOI: 10.1093/humrep/der374. PMID: 22081244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081244>
- Dwyer A.A., Raivio T., Pitteloud N.: Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015, 29 (1), 91–103. DOI: 10.1016/j.beem.2014.10.005. PMID: 25617175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617175>
- Eberhard J., Ståhl O., Giwercman Y., Cwikiel M., Cavallin-Ståhl E., Lundin K.B. *i wsp.*: Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod*. 2004, 19 (6), 1418–1425. DOI: 10.1093/humrep/deh231. PMID: 15105386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105386>
- Elder J.S., Mostwin J.L.: Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol*. 1984, 132 (4), 768–771. PMID: 6471229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471229>
- Elliott, S., et al., Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities*, in *Treating Male Infertility: New Possibilities*. 1994, Karger AG: Basel.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A.: Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011, 37 (5), 570–583. DOI: 10.1590/s1677-55382011000500002. PMID: 22099268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099268>
- Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M., Agarwal A.: Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016, 18 (2), 246–253. DOI: 10.4103/1008-682X.169562. PMID: 26680033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26680033>
- Estop A.M., Munné S., Cieply K.M., Vandermark K.K., Lamb A.N., Fisch H.: Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod*. 1998, 13 (1), 124–127. DOI: 10.1093/humrep/13.1.124. PMID: 9512242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9512242>
- Ferlin A., Vinanzi C., Garolla A., Selice R., Zuccarello D., Cazzadore C. *i wsp.*: Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006, 65 (5), 606–610. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02635.x. PMID: 17054461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054461>
- Finkelstein J., Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd edition, in *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 1998, Springer Verlag: Berlin. p. 187.
- Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T.: Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol*. 2006, 24 (6), 604–610. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077974>
- Foresta C., Galeazzi C., Bettella A., Stella M., Scandellari C.: High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83 (1), 203–205. DOI: 10.1210/jcem.83.1.4480. PMID: 9435442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435442>
- Franik S., Hoeijmakers Y., D'Hauwers K., Braat D.D., Nelen W.L., Smeets D. *i wsp.*: Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. 2016, 31 (9), 1952–1959. DOI: 10.1093/humrep/dew179. PMID: 27412247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412247>
- Ghanem M., Bakr N.I., Elgayaar M.A., El Mongy S., Fathy H., Ibrahim A.H.: Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl*. 2005, 28 (1), 16–21. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00491.x. PMID: 15679616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679616>
- Giachini C., Lafaye I., Guarducci E., Balercia G., Forti G., Krausz C.: Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet*. 2008, 124 (4), 399–410. DOI: 10.1007/s00439-008-0561-1. PMID: 18807255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807255>
- Gianaroli L., Magli M.C., Cavallini G., Crippa A., Nadalini M., Bernardini L. *i wsp.*: Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod*. 2005, 20 (8), 2140–2152. DOI: 10.1093/humrep/dei033. PMID: 15845594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845594>
- Gies I., De Schepper J., Goossens E., Van Saen D., Pennings G., Tournaye H. *i wsp.*: Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. *Fertil Steril*. 2012, 98 (2), 284–289. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.023. PMID: 22608314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608314>
- Gil Salom M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol*. 2004, 57 (9), 1035–1046. PMID: 15624403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15624403>
- Gilja I., Parazajder J., Radej M., Cvitković P., Kovacik M.: Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol*. 1994, 25 (3), 226–228. PMID: 8200405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200405>
- Giwercman A., Bruun E., Frimodt-Møller C., Skakkebaek N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*. 1989, 142 (4), 998–1001. PMID: 2571738. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738>
- Giwercman A., Hansen L.L., Skakkebaek N.E.: Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol*. 2000a, 163 (4), 1255–1256. PMID: 10737515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737515>
- Giwercman A., Kledal T., Schwartz M., Giwercman Y.L., Leffers H., Zazzi H. *i wsp.*: Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000b, 85 (6), 2253–2259. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6626. PMID: 10852459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852459>
- Giwercman A., Müller J., Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol*. 1988, 6 (2), 110–119. PMID: 2903524. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2903524>
- Giwercman A., Mullwe J., Skakkebaek N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*. 1991, 145 (4), 77–80. PMID: 1984105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984105>
- Goldstein M., Gilbert B.R., Dicker A.P., Dwosh J., Gnecco C.: Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992, 148 (6), 1808–1811. PMID: 1433614. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614>
- Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K., Trifiro M.A.: Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online*. 2005, 10 (1), 42–48. PMID: 15705293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705293>
- Gracia J., González N., Gómez M.E., Plaza L., Sánchez J., Alba J.: Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol*. 1995, 75 (6), 697–701. PMID: 7613821. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821>
- Greenhall E., Vessey M.: The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990, 54 (6), 978–983. PMID: 2245856. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2245856>
- Grischenko V.I., Dunaevskaya A.V., Babenko V.I.: Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. *Cryo Letters*. 2003, 24 (2), 67–76. PMID: 12819827. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827>
- Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C., Gravholt C.H., Bojesen A.: Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013,

- 98 (1), 20–30. DOI: 10.1210/jc.2012-2382. PMID: 23118429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118429>
- Guttenbach M., Michelmann H.W., Hinney B., Engel W., Schmid M.: Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet.* 1997, 99 (4), 474–477. PMID: 9099836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099836>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A. *i wsp.*: Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008a, 336, 1049–1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE. PMID: 18467413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Schünemann H.J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008b, 336, 995–998. DOI: 10.1136/bmj.39490.551019.BE. PMID: 18456631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. *i wsp.*: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008c, 336, 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PMID: 18436948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
- Hadziselimovic F., Hocht B., Herzog B., Buser M.W.: Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007, 68 (1), 46–52. DOI: 10.1159/000100874. PMID: 17356291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356291>
- Hallak J., Hendin B.N., Thomas A.J., Jr, Agarwal A.: Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol.* 1998, 159 (4), 1217–1220. PMID: 9507838. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838>
- Handelsman D.J., Conway A.J., Boylan L.M., Turtle J.R.: Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N Engl J Med.* 1984, 310 (1), 3–9. DOI: 10.1056/NEJM198401053100102. PMID: 6689737. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6689737>
- Handelsman D.J., et al., Traditional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*, in *Andrology for the Clinician*. 2006a, Springer Verlag: Berlin.
- Handelsman, D., et al., Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*, in *Andrology for the Clinician*. 2006b, Springer Verlag: Berlin.
- Hauser R., Temple-Smith P.D., Southwick G.J., de Kretser D.: Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril.* 1995, 63 (3), 631–636. PMID: 7851598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851598>
- Heidenreich A., Altmann P., Engelmann U.H.: Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. *Eur Urol.* 2000, 37 (5), 609–614. DOI: 10.1159/000020201. PMID: 10765102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765102>
- Heidenreich A.: Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. *BJU Int.* 2009, 104, 1346–1350. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08857.x. PMID: 19840011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840011>
- Hendry W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*, in Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. 1997, Springer Verlag: Berlin. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4471-1029-3_17#page-1
- Hendry W.F., Parslow J.M., Stedronska J.: Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol.* 1983, 55 (6), 785–791. PMID: 6652453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652453>
- Hendry W.F.: Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol.* 1998, 82 (3), 331–341. PMID: 9772867. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9772867>
- Holden C.A., McLachlan R.I., Cumming R., Wittert G., Handelsman D.J., de Kretser D.M. *i wsp.*: Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). *Hum Reprod.* 2005, 20 (12), 3429–3434. DOI: 10.1093/humrep/dei307. PMID: 16172145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172145>
- Huleihel M., Lumenfeld E., Levy A., Potashnik G., Glezerman M.: Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1996, 66 (1), 135–139. PMID: 8752625. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8752625>
- Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P.: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol.* 2003, 170 (1), 5–11. DOI: 10.1097/01.ju.0000053866.68623.da. PMID: 12796635. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>
- Imamovic Kumalic S., Pinter B.: Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. [Review]. *Biomed Res Int.* 2014, 426951. DOI: 10.1155/2014/426951. PMID: 24800224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800224>
- Ivanissevich O.: Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg.* 1960, 34, 742–755. PMID: 13718224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13718224>
- Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G., Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000, 321, 789–792. DOI: 10.1136/bmj.321.7264.789. PMID: 11009515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009515>
- Jankowicz E., Drozdowski W., Pogumirski J.: [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. *Neurol Neurochir Pol.* 2001, 35 (3), 439–452. PMID: 11732267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732267>
- Jarvi K., Zini A., Buckspan M.B., Asch M., Ginzburg B., Margolis M.: Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol.* 1998, 160 (4), 1410–1412. PMID: 9751365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751365>
- Jequier A.M.: Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil.* 1985, 3 (1), 21–36. PMID: 3978535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3978535>
- Johnson M.D.: Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998, 70 (3), 397–411. PMID: 9757865. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757865>
- Jones P.F. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol.* 1995, 75: 693. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07372.x/abstract>
- Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., Diemer T., Kopa Z., Dohle G. *i wsp.*: European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012, 62 (2), 324–332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048. PMID: 22591628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591628>
- Jungwirth A., Gögüs C., Hauser G., Gomahr A., Schmeller N., Aulitzky W. *i wsp.*: Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia.* 2001, 33 (2), 71–74. PMID: 11350369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350369>
- Kim E.D., Gilbaugh J.H. 3rd, Patel V.R., Turek P.J., Lipshultz L.I.: Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997, 157 (1), 144–PMID: 8976237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976237>
- Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S., Crowell K.: Coward RM5. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016, 106 (6), 1338–1343. PMID: 27526630. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1093. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526630>

- Kogan P., Wald M.: Male contraception: History and development. *Urol Clin North Am.* 2014, 41 (1), 145–161. DOI: 10.1016/j.ucl.2013.08.012. PMID: 24286773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286773>
- Kolettis P.N., Thomas A.J.: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol.* 1997, 158 (2), 467–470. PMID: 9224325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224325>
- Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A., Baskin L.S., Baxter C.G., Cheng E.Y. i wsp.: Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014, 192 (2), 337–345. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.005. PMID: 24857650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857650>
- Korthorst R.A., Consten D., van Rooijen J.H.: Clearance after vasectomy with a single semen sample containing < than 100 000 immotile sperm/mL: analysis of 1073 patients. *BJU Int.* 2010, 105 (11), 1572–1575. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09074.x. PMID: 20002679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002679>
- Krausz C.: Genetic aspects of male infertility. *Eur Urol Rev.* 2009, 3. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-48461-5_1
- Krausz C., Casamonti E.: Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet.* 2017, 136 (5), 637–655. DOI: 10.1007/s00439-017-1793-8. PMID: 28456834. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456834>
- Krausz C., Degl'Innocenti S.Y.: chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006, 11, 3049–3061. PMID: 16720375. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720375>
- Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C.: Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction.* 2015, 150 (5), R159–R174. DOI: 10.1530/REP-15-0261. PMID: 26447148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447148>
- Krausz C., Forti G., McElreavey K.: The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl.* 2003, 26 (2), 70–75. PMID: 12641824. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641824>
- Krausz C., Giachini C.: Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl.* 2007, 53 (3), 125–133. DOI: 10.1080/01485010701271786. PMID: 17612870. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612870>
- Krausz C., Giachini C., Lo Giacco D., Daguin F., Chianese C., Ars E. i wsp.: High resolution X chromosome-specific array-CGH detects new CNVs in infertile males. *PLoS One.* 2012, 7 (10), e44887. DOI: 10.1371/journal.pone.0044887. PMID: 23056185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056185>
- Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F.: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014, 2 (1), 5–19. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x. PMID: 24357628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357628>
- Krieger J.N., Berger R.E., Ross S.O., Rothman I., Muller C.H.: Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl.* 1996, 17 (3), 310–318. PMID: 8792222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792222>
- Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L.: Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 10, CD000479. DOI: 10.1002/14651858.CD000479.pub5. PMID: 23076888. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076888>
- Kuligowska E., Baker C.E., Oates R.D.: Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology.* 1992, 185 (2), 353–360. DOI: 10.1148/radiology.185.2.1410338. PMID: 1410338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1410338>
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004, 364, 273–283. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6. PMID: 15262106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
- Le Bourhis C., Siffroi J.P., McElreavey K., Dadoune J.P.: Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod.* 2000, 6 (8), 688–693. PMID: 10908277 DOI: 10.1093/molehr/6.8.688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908277>
- Lenk S., Fahlenkamp D., Gliech V., Lindeke A.: Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl.* 1994, 15 Suppl, 34S–37S. PMID: 7721674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721674>
- Li S.Q., Goldstein M., Zhu J., Huber D.: The no-scalpel vasectomy. *J Urol.* 1991, 145 (2), 341–344. PMID: 1988727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988727>
- Liversedge N.H., Jenkins J.M., Keay S.D., McLaughlin E.A., Al-Sufyan H., Maile L.A. i wsp.: Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod.* 1996, 11 (6), 1227–1231. DOI: 10.1093/oxford-journals.humrep.a019361. PMID: 8671429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671429>
- Lotti F., Maggi M.: Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reprod Update.* 2015, 21 (1), 56–83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042. PMID: 25038770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038770>
- Manning M., Jünemann K.P., Alken P.: Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet.* 1998, 352, 37. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79518-0. PMID: 9800753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800753>
- Marconi M., Keudel A., Diemer T., Bergmann M., Steger K., Schuppe H.C.: Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in “low-chance” nonobstructive azoospermia. *Eur Urol.* 2012, 62 (4), 713–719. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.004. PMID: 22521095. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521095>
- Martin-du-Pan R.C., Bischof P.: Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod.* 1995, 10 (8), 1940–1945. DOI: 10.1093/oxford-journals.humrep.a136211. PMID: 8567817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8567817>
- Martini E., Geraedts J.P., Liebaers I., Land J.A., Capitanio G.L., Ramaekers F.C. i wsp.: Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 1996, 11 (8), 1638–1643. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019461. PMID: 8921108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921108>
- Matthews G.J., Schlegel P.N., Goldstein M.: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol.* 1995, 154 (6), 2070–2073. PMID: 7500460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500460>
- Matthiesson K.L., McLachlan R.I.: Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update.* 2006, 12 (4), 463–482. DOI: 10.1093/humupd/dml010. PMID: 16597629. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597629>
- Maurer C.A., Z'Graggen K., Renzulli P., Schilling M.K., Netzer P., Büchler M.W.: Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2001, 88 (11), 1501–1505. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01904.x. PMID: 11683749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683749>
- McMahon C.G., Porst H.: Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011, 8 (10), 2707–2725. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02386.x. PMID: 21771283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283>
- Mehta A., Sigman M.: Management of the dry ejaculate: A systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril.* 2015, 104 (5), 1074081. PMID: 26432530. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432530>

- Miersch W.D., Schoeneich G, Winter P, Buszello H.: Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol*. 1995, 76 (5), 636–638. PMID: 8535687. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535687>
- Miller F.N., Sidhu P.S.: Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol*. 2002, 57 (10), 883–890. PMID: 12413911. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413911>
- Miyagawa Y., Tsujimura A., Matsumiya K., Takao T., Tohda A., Koga M. *i wsp.*: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol*. 2005, 173 (6), 2072–2075. DOI: 10.1097/01.ju.0000158133.09197.f4. PMID: 15879837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879837>
- Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R., Vaughn D.J., Letrero R., Tucker K. *i wsp.*: The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet*. 2005, 77 (6), 1034–1043. DOI: 10.1086/498455. PMID: 16380914. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380914>
- National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect*. 1999, 75 Suppl 1, S51–S53. PMID: 10616385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616385>
- Navarro-Costa P., Gonçalves J., Plancha C.E.: The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update*. 2010, 16 (5), 525–542. DOI: 10.1093/humupd/dmq005. PMID: 20304777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304777>
- Nguyen M.H., Morel F., Pennamen P., Parent P., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J. *i wsp.*: Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. *Andrologia*. 2015, 47 (2), 178–185. DOI: 10.1111/and.12245. PMID: 24612408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612408>
- Nieschlag E., Behre H., Nieschlag S.: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Springer, Berlin 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
- Nirapathpongporn A., Huber D.H., Krieger J.N.: No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. *Lancet*. 1990, 335, 894–895. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90487-p. PMID: 1969992. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969992>
- Nord C., Bjørø T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O., Klepp O. *i wsp.*: Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*. 2003, 44 (3), 322–328. PMID: 12932930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932930>
- Nuti F., Krausz C.: Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2008, 16 (4), 504–513. PMID: 18413059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413059>
- O'Connell M., McClure N., Lewis S.E.: The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod*. 2002, 17 (3), 704–709. DOI: 10.1093/humrep/17.3.704. PMID: 11870124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124>
- Oates R.D., Amos J.A.: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994, 15 (1), 1–8. PMID: 8188533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188533>
- Palomo A.: Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*. 1949, 61 (3), 604–607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18114752>
- Pang M.G., Kim Y.J., Lee S.H., Kim C.K.: The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod*. 2005, 20 (6), 1688–1694. DOI: 10.1093/humrep/deh817. PMID: 15734753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734753>
- Patsalis P.C., Sismani C., Quintana-Murci L., Taleb-Bekkouche F., Krausz C., McElreavey K.: Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*. 2002, 360, 1222–1224. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11248-7. PMID: 12401251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401251>
- Pavlovich C.P., Schlegel P.N.: Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 1997, 67 (1), 133–141. PMID: 8986698. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986698>
- Pedersen M.R., Rafaelsen S.R., Møller H., Vedsted P., Osther P.J.: Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2016, 48 (7), 1079–1089. DOI: 10.1007/s11255-016-1267-2. PMID: 27007613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007613>
- Peng J., Zhang Z., Yuan Y., Cui W., Song W.: Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. *Hum Reprod*. 2017, 32 (2), 284–289. DOI: 10.1093/humrep/dew331. PMID: 28057874. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057874>
- Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Vistisen K., Rørth M., Giwercman A.: Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1999, 17 (3), 941–947. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.941. PMID: 10071288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071288>
- Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjöld A., Kaijser M., Akre O.: Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007, 356 (18), 1835–1841. DOI: 10.1056/NEJMoa067588. PMID: 17476009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476009>
- Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B. *i wsp.*: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Picton H.M., Wyns C., Anderson R.A., Goossens E., Jahnukainen K., Kliesch S. *i wsp.*: A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod*. 2015, 30 (11), 2463–2475. DOI: 10.1093/humrep/dev190. PMID: 26358785. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358785>
- Pierik F.H., Dohle G.R., van Muiswinkel J.M., Vreeburg J.T., Weber R.F.: Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol*. 1999, 162 (5), 1618–1620. PMID: 10524881. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524881>
- Pierik F.H., Van Ginneken A.M., Dohle G.R., Vreeburg J.T., Weber R.F.: The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*. 2000, 23 (6), 340–346. PMID: 11114979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114979>
- Pierik F.H., Vreeburg J.T., Stijnen T., De Jong F.H., Weber R.F.: Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83 (9), 3110–3114. DOI: 10.1210/jcem.83.9.5121. PMID: 9745412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745412>
- Pryor J.: Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility, in Male Infertility*. 1997, Springer Verlag: Berlin.
- Purvis K., Christiansen E.: Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 1993, 16 (1), 1–13. PMID: 8468091. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468091>
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K.: Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*, 2007, 9 (2), 147–179. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x. PMID: 17334586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
- Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M.: Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014, 2 (6), 794–808. DOI: 10.1111/andr.262. PMID: 25271205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205>
- Repping S., Skaletsky H., Brown L., van Daalen S.K., Korver C.M., Pyntikova T. *i wsp.*: Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*. 2003, 35 (3), 247–251. DOI: 10.1038/ng1250. PMID: 14528305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528305>

- Richenberg J., Belfield J., Ramchandani P., Rocher L., Freeman S., Tsili A.C. *i wsp.*: Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol.* 2015, 25 (2), 323–330. DOI: 10.1007/s00330-014-3437-x. PMID: 25316054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316054>
- Robinson A.J., Grant J.B., Spencer R.C., Potter C., Kinghorn G.R.: Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol.* 1990, 66 (6), 642–645. PMID: 2265337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337>
- Ross C., Morriss A., Khairy M., Khalaf Y., Braude P., Coomarasamy A. *i wsp.*: A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2010, 20 (6), 711–723. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.03.008. PMID: 20378409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378409>
- Rowe T.: Fertility and a woman's age. *J Reprod Med.* 2006, 51 (3), 157–163. PMID: 16674009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674009>
- Rubio C, et al. Improvement of clinical outcome in severe male factor infertility with embryo selection based on array-CGH: A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014, 102: e24. [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)00718-3/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00718-3/abstract)
- Rudkin L., Taylor M.J., Hawton K.: Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 4, CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub2. PMID: 15495050. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495050>
- Ruiz-Romero J., Sarquella J., Pomerol J.M.: A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia.* 1994, 26 (2), 119–120. PMID: 8042769. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
- Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J.: Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2017, 23 (4), 371–389. DOI: 10.1093/humupd/dmx006. PMID: 28333357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333357>
- Santi D., Granata A.R., Simoni M.: FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015, 4 (3), R46–R58. DOI: 10.1530/EC-15-0050. PMID: 26113521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26113521>
- Sawada Y., Ackerman D., Behrman S.J.: Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. *Fertil Steril.* 1967, 18 (6), 775–781. PMID: 6073928. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6073928>
- Schaeffer A.J.: Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med.* 2006, 355 (16), 1690–1698. DOI: 10.1056/NEJMc060423. PMID: 17050893. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050893>
- Schill W.B.: Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl.* 1990, 25 (1), 101–104. PMID: 2389987. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389987>
- Schlegel P.N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999, 14 (1), 131–135. DOI: 10.1093/humrep/14.1.131. PMID: 10374109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10374109>
- Schlegel P.N., Shin D., Goldstein M.: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol.* 1996, 155 (5), 1644–1648. PMID: 8627844. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627844>
- Schopohl J., Mehlretter G., von Zumbusch R., Eversmann T., von Werder K.: Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril.* 1991, 56 (6), 1143–1150. PMID: 1743335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743335>
- Schoysman R.: Vaso-epididymostomy – a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil.* 1990, 21 (5), 239–245. PMID: 2132475. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132475>
- Schrader M., Müller M., Sofikitis N., Straub B., Krause H., Miller K.: "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology.* 2003, 61 (2), 421–425. PMID: 12597960. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597960>
- Schroeder-Printzen I., Diemer T., Weidner W.: Vasovasostomy. *Urol Int.* 2003, 70 (2), 101–107. DOI: 10.1159/000068182. PMID: 12592037. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592037>
- Schroeder-Printzen I., Ludwig M., Köhn F., Weidner W.: Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod.* 2000, 15 (6), 1364–1368. DOI: 10.1093/humrep/15.6.1364. PMID: 10831570. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570>
- Schroeder-Printzen I., Zumbé J., Bispink L., Palm S., Schneider U., Engelmann U. *i wsp.*: Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod.* 2000, 15 (12), 2531–2535. DOI: 10.1093/humrep/15.12.2531. PMID: 11098022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098022>
- Schuhre T.D., Kaplan G.W.: Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol.* 1978, 119 (6), 765–767. PMID: 26814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814>
- Schwarzer J.U., Fiedler K., v Hertwig I., Krüsmann G., Würfel W., Schleyer M. *i wsp.*: Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int.* 2003, 70 (2), 119–123. DOI: 10.1159/000068185. PMID: 12592040. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592040>
- Schwarzer J.U., Steinfatt H., Schleyer M., Köhn F.M., Fiedler K., von Hertwig I. *i wsp.*: No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 non-obstructive azoospermic men. *Asian J Androl.* 2013, 15 (6), 795–798. DOI: 10.1038/aja.2013.98. PMID: 24013619. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24013619>
- Schwingl P.J., Guess H.A.: Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril.* 2000, 73 (5), 923–936. PMID: 10785217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785217>
- Seyferth W., Jecht E., Zeitler E.: Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology.* 1981, 139 (2), 335–340. DOI: 10.1148/radiology.139.2.7220877. PMID: 7220877. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7220877>
- Sharlip I.D., Belker A.M., Honig S., Labrecque M., Marmar J.L., Ross L.S. *i wsp.*: Vasectomy: AUA guideline. *J Urol.* 2012, 188, 2482–2491. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.080. PMID: 23098786. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098786>
- Sherman J.K., Bunge R.G.: Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953, 82 (4), 686–688. DOI: 10.3181/00379727-82-20219. PMID: 13055973. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973>
- Shimonovitz S., Barak V., Zacut D., Ever-Hadani P., Ben Chetrit A., Ron M.: High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod.* 1994, 9 (4), 653–655. DOI: 10.1093/oxford-journals.humrep.a138565. PMID: 8046017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8046017>
- Shin D., Lipshultz L.I., Goldstein M., Barmé G.A., Fuchs E.F., Nagler H.M. *i wsp.*: Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005, 241 (4), 553–558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798455>
- Shin D.H., Spitz A.: The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. *Sex Med Rev.* 2014, 2, 121–133. DOI: 10.1002/smrv.25. PMID: 27784563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784563>

- Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Hart R.J.: Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2014, 12, CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3. PMID: 25504418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504418>
- Siffroi J.P., Benzacken B., Straub B., Le Bourhis C., North M.O., Curotti G. i wsp.: Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. Mol Hum Reprod. 1997, 3 (10), 847–851. DOI: 10.1093/molehr/3.10.847. PMID: 9395262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395262>
- Siffroi J.P., Le Bourhis C., Krausz C., Barbaux S., Quintana-Murci L., Kanafani S. i wsp.: Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod. 2000, 15 (12), 2559–2562. DOI: 10.1093/humrep/15.12.2559. PMID: 11098026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098026>
- Sigmund G., Bähren W., Gall H., Lenz M., Thon W.: Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology. 1987, 164 (1), 161–168. DOI: 10.1148/radiology.164.1.3588899. PMID: 3588899. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588899>
- Silber S.J., Balmaceda J., Borrero C., Ord T., Asch R.: Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril. 1988, 50 (3), 525–528. PMID: 3410105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410105>
- Silber S.J., Grotjan H.E.: Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl. 2004, 25 (6), 845–859. PMID: 15477352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477352>
- Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. Histopathology. 1978, 2 (3), 157–170. PMID: 27442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27442>
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001, 16 (5), 972–978. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972. PMID: 11331648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648>
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G. i wsp.: The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature. 2003, 423, 825–837. DOI: 10.1038/nature01722. PMID: 12815422. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815422>
- Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C., Hudson M.M., Constine L.S., Bardi E. i wsp.: Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Lancet Oncol. 2017, 18 (2), e75. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8. PMID: 28214419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214419>
- Smith K.D., Steinberger E.: Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. JAMA. 1973, 223 (7), 774–777. PMID: 4739258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258>
- Snick H.K., Snick T.S., Evers J.L., Collins J.A.: The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod. 1997, 12 (7), 1582–1588. DOI: 10.1093/humrep/12.7.1582. PMID: 9262301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262301>
- Sokal D., Irsula B., Chen-Mok M., Labrecque M., Barone M.A.: A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. BMC Urol. 2004, 4 (1), 12. DOI: 10.1186/1471-2490-4-12. PMID: 15509302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509302>
- Sokal D., Irsula B., Hays M., Chen-Mok M., Barone M.A.: Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial [ISRCTN77781689]. BMC Med. 2004, 2, 6. DOI: 10.1186/1741-7015-2-6. PMID: 15056388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056388>
- Staessen C., Tournaye H., Van Assche E., Michiels A., Van Landuyt L., Devroey P. i wsp.: PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update. 2003, 9 (4), 319–330. DOI: 10.1093/humupd/dmg029. PMID: 12926526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926526>
- Stouffs K., Lissens W., Tournaye H., Haentjens P.: What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011, 17 (2), 197–209. DOI: 10.1093/humupd/dmq046. PMID: 20959348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959348>
- Stouffs K., Tournaye H., Liebaers I., Lissens W.: Male infertility and the involvement of the X chromosome. Hum Reprod Update. 2009, 15 (6), 623–637. DOI: 10.1093/humupd/dmp023. PMID: 19515807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515807>
- Stuppia L., Gatta V., Calabrese G., Guanciali Franchi P., Morizio E., Bombieri C. i wsp.: A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. Hum Genet. 1998, 102 (5), 566–570. PMID: 9654206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654206>
- Surya B.V., Washecka R., Glasser J., Johanson K.E.: Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol. 1988, 62 (5), 491–493. PMID: 3208033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3208033>
- Tan S.M., Ng F.C., Ravintharan T., Lim P.H., Chng H.C.: Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol. 1995, 75 (4), 523–528. PMID: 7788264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788264>
- Tauber R., Johnsen N.: Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol. 1994, 151 (2), 386–390. PMID: 8283530. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283530>
- Taylor-Robinson D.: Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod. 1997, 12, 113–120. PMID: 9433967. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433967>
- Taylor-Robinson D.: Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis. 1996, 23 (4), 671–682. DOI: 10.1093/clinids/23.4.671. PMID: 8909826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909826>
- Tekgöl, S., et al. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at the 31st EAU Annual Congress, London 2017. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
- Tempest H.G., Martin R.H.: Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009, 21 (3), 223–227. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32832947c2. PMID: 19424064. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424064>
- The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril. 1992, 57 (6), 1289–1293. PMID: 1601152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152>
- Tincello D.G., Saunders P.T., Hargreave T.B.: Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. Mol Hum Reprod. 1997, 3 (11), 941–943. DOI: 10.1093/molehr/3.11.941. PMID: 9433918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433918>
- Tournaye H., Dohle G.R., Barratt C.L.: Fertility preservation in men with cancer. Lancet. 2014, 384, 1295–1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60495-5. PMID: 25283570. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283570>
- Tournaye H., Krausz C., Oates R.D.: Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017, 5 (7), 554–564. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30043-2. PMID: 27395770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27395770>
- Trum J.W., Mol B.W., Pannekoek Y., Spanjaard L., Wertheim P., Bleker O.P. i wsp.: Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril. 1998, 70 (2), 315–319. PMID: 9696227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696227>

- Tuttelmann F., Rajpert-De Meyts E., Nieschlag E., Simoni M.: Gene polymorphisms and male infertility – a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online*. 2007, 15 (6), 643–658. PMID: 18062861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062861>
- Tuttelmann F., Simoni M., Kliesch S., Ledig S., Dworniczak B., Wieacker P. *i wsp.*: Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One*. 2011, 6 (4), e19426. DOI: 10.1371/journal.pone.0019426. PMID: 21559371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559371>
- Tyler-Smith C., Krausz C.: The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med*. 2009, 360 (9), 925–927. DOI: 10.1056/NEJMe0900301. PMID: 19246366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246366>
- van Casteren N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R.: Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*. 2009, 32 (4), 279–287. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00937.x. PMID: 19207616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207616>
- Van Peperstraten A., Proctor M.L., Johnson N.P., Philipson G.: Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, 19 (3), CD002807. DOI: 10.1002/14651858.CD002807.pub2. PMID: 16855991. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855991>
- Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I.: Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update*. 2002, 8 (2), 111–116. DOI: 10.1093/humupd/8.2.111. PMID: 12099626. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099626>
- Verhulst A.P., Hoekstra J.W.: Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int*. 1999, 83 (3), 280–282. PMID: 10233494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233494>
- Vernaëve V., Tournaye H., Osmanagaoglu K., Verheyen G., Van Steirteghem A., Devroey P.: Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2003, 79 (3) 529–533. PMID: 12620435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620435>
- Vincent M.C., Daudin M., De M.P., Massat G., Mieusset R., Pontonnier F. *i wsp.*: Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002, 23 (1), 18–22. PMID: 11780918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780918>
- Vloeberghs V., Verheyen G., Haentjens P., Goossens A., Polyzos N.P., Tournaye H.: How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 2015, 30 (8), 1790–1796. DOI: 10.1093/humrep/dev139. PMID: 26082482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082482>
- Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F. *i wsp.*: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996, 5 (7), 933–943. DOI: 10.1093/hmg/5.7.933. PMID: 8817327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817327>
- von der Maase H., Rørth M., Walbom-Jørgensen S., Sørensen B.L., Christophersen I.S., Hald T. *i wsp.*: Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986, 293, 1398–1401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550>
- Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W.: Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*. 2008, 40 (2), 100–104. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00827.x. PMID: 18336459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336459>
- Waldinger M.D.: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*. 2002, 168 (6), 2359–2367. DOI: 10.1097/01.ju.0000035599.35887.8f. PMID: 12441918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
- Wang C., Baker H.W., Burger H.G., De Kretser D.M., Hudson B.: Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1975, 4 (4), 399–411. PMID: 1157343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157343>
- Wang P.J.: X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab*. 2004, 15 (2), 79–83. DOI: 10.1016/j.tem.2004.01.007. PMID: 15036254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036254>
- Wang, R., et al., Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). *Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment*, in *Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment*. 1996, Chapman Hall: London.
- Watson P.F.: Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod Fertil Dev*. 1995, 7 (4), 871–891. PMID: 8711221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221>
- Weidner W., Jantos C., Schiefer H.G., Haidl G., Friedrich H.J.: Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl*. 1991, 26 (3), 173–183. PMID: 1872650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650>
- Weidner W., Krause W., Ludwig M.: Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*. 1999, 5 (5), 421–432. DOI: 10.1093/humupd/5.5.421. PMID: 10582781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582781>
- Weidner W., Krause W., Schiefer H.G., Brunner H., Friedrich H.J.: Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int*. 1985, 40 (1), 5–9. DOI: 10.1159/000281023. PMID: 3883615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883615>
- Weidner W., Ludwig M., Miller J.: Therapy in male accessory gland infection-what is fact, what is fiction? *Andrologia*. 1998, 30 Suppl 1, 87–90. PMID: 9629448. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629448>
- Weidner W., Schiefer H.G., Garbe C.: Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs*. 1987, 34 Suppl 1, 111–117. DOI: 10.2165/00003495-198700341-00024. PMID: 3481311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3481311>
- Weidner, W., et al., Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) *Encyclopedia of Reproduction*, in *Encyclopedia of Reproduction*. 1999, Academic Press: San Diego.
- WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>
- WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/>
- WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
- WHO, Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly. 2004. http://who.int/reproductivehealth/publications/general/RHR_04_8/en/
- Wilkerson M.L., Bartone F.F., Fox L., Hadziselimovic F.: Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*. 2001, 55 (1), 18–20. DOI: 10.1159/000049958. PMID: 11423737. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737>
- Willemse P.H., Sleijs D.T., Sluiter W.J., Schraffordt Koops H., Doorenbos H.: Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983, 102 (4),

616–624. PMID: 6133401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133401>

Wolff H.: The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril*. 1995, 63 (6), 1143–1157. PMID: 7750580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750580>

Wolff H., Bezold G., Zebhauser M., Meurer M.: Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl*. 1991, 12 (5), 331–334. PMID: 1765569. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1765569>

Woolley D.M., Richardson D.W.: Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. *J Reprod Fertil*. 1978, 53 (2), 389–394. PMID: 567693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693>

Yachia D.: Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. *J Androl*. 1994, 15 Suppl., 63S–68S. PMID: 7721682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721682>

Yamamoto M., Hibi H., Hirata Y., Miyake K., Ishigaki T.: Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*. 1996, 155 (5), 1636–1638. PMID: 8627841. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627841>

Yavetz H., Harash B., Paz G., Yogev L., Jaffa A.J., Lessing J.B. i wsp.: Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia*. 1992, 24 (5), 293–297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318>

Zalata A., Hafez T., Van Hoecke M.J., Comhaire F.: Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod*. 1995, 10 (12), 3161–3165. PMID: 8822435 DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135879. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822435>

Zhang F., Lu C., Li Z., Xie P., Xia Y., Zhu X. i wsp.: Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet*. 2007, 44 (7), 437–444. DOI: 10.1136/jmg.2007.049056. PMID: 17412880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412880>

Zini A., Dohle G.: Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*. 2011, 96 (6), 1283–1287. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.016. PMID: 22035729. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035729>

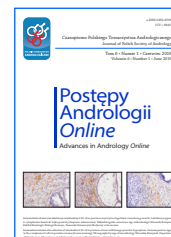
Zini A., Sigman M.: Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl*. 2009, 30 (3), 219–229. DOI: 10.2164/jandrol.108.006908. PMID: 19059901. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059901>



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

CZYNNIKI RYZYKA ZABURZEŃ EREKCJI

RISK FACTORS FOR ERECTILE DYSFUNCTION

Marta Sochaj 

Katedra Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski

Autor do korespondencji/corresponding author: Marta Sochaj, Katedra Humanizacji Medycyny i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski, ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra, tel. +48 608 37 37 53, e-mail: m.sochaj@wnz.uz.zgora.pl

Otrzymano / received: 19.05.2019 r. • Zaakceptowano/accepted: 20.06.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.03)



Marta Sochaj – absolwentka Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Lekarz, specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology* (FEBU), androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologiczną (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, lekarz medycyny seksualnej *Fellow of the European Committee of Sexual Medicine* (FECMSM). Przez trzy lata kształciła się w Wielkiej Brytanii (dwa lata *Foundation Programme* i jeden rok specjalizacji z chirurgii ogólnej). Szkolenie specjalizacyjne z Urologii ukończyła w I Klinice Urologii szpitala im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi. Po szkoleniu odbyła

trzy miesięczny staż kliniczny w szpitalu uniwersyteckim w Sheffield w Wielkiej Brytanii (z ramienia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego). Asystent w Katedrze Humanizacji Medycyny i Seksuologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego. Członek Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej.

Marta Sochaj – M.D., graduate of the Faculty of Medicine at Medical University of Lodz. Specialist of urology, Fellow of the European Board of Urology (FEBU), clinical andrologist in European Academy of Andrology (EAA) and Polish Society of Andrology, Fellow of the European Committee of Sexual Medicine (FECMSM). Clinical practice obtained in West Midland Deanery in UK (two years of Foundation Programme and one year of general surgery). She completed specialty training in Lodz at Military University Teaching Hospital. She trained for three months at University Hospital in Sheffield, UK (clinical visit within European Association of Urology). Assistant in Faculty of Medicine and Health Science (Bioethics and Sexology Department) at University of Zielona Gora. Member of the Polish Society of Urology, Polish Society of Andrology, European Association of Urology and European Society for Sexual Medicine

Streszczenie

W pracy przedstawiono odmienne patomechanizmy powstawania zaburzeń erekcji i aktualne, potwierdzone naukowo czynniki ryzyka ich występowania. Choroba sercowo naczyniowa, zespół metaboliczny, hipogonadyzm i zaburzenia erekcji mają wiele wspólnych czynników ryzyka i zdają się być manifestacją jednej choroby metabolicznej. W patofizjologii zaburzeń wzwodu odgrywają też rolę czynniki psychogenne, objawy wywołane łagodnym rozrostem prostaty, skutki leczenia farmakologicznego i operacyjnego oraz styl życia. Wnioski z trzeciego konsensusu w Princeton wpłynęły na zmiany algorytmu postępowania u chorych z zaburzeniami erekcji i ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, podkreśliły korzyść modyfikacji wielu wspólnych czynników ryzyka, co hamuje błędne koło metaboliczne i zmniejsza nasilenie objawów choroby.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, czynniki ryzyka, hipogonadyzm, choroba sercowo-naczyniowa, zespół metaboliczny.

Abstract

The review demonstrates various pathomechanisms of erectile dysfunction and evidence-based risk factors for this condition. Coronary artery disease, metabolic syndrome, hypogonadism and erectile dysfunction share many risk factors and may be a manifestation of the same metabolic disorder. Many other factors play an important role in pathophysiology of erectile dysfunction: psychogenic factor, lower urinary tract symptoms in BPH (benign prostate hyperplasia), pharmacological and surgical side-effects and life style. The Princeton III Consensus Conference influenced the guidelines algorithm for patients with erectile dysfunction and cardiovascular risk, highlighted benefits from modification of various common risk factors which in fact, may slow down the vicious metabolic circle and decrease the symptoms.

Key words: erectile dysfunction, risk factors, hypogonadism, coronary artery disease, metabolic syndrome

Skróty / Abbreviations

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostate hyperplasia*); EKG – elektrokardiogram (ang. *electrocardiogram*); EMAS – Europejskie Badanie nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *European Male Ageing Study*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); IIEF – międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (ang. *International Index of Erectile Function*); ILGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); MMAS – badanie z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Ageing Study*); MSAM-7 – międzynarodowe badanie ankietowe dotyczące starzenia się mężczyzn (ang. *Multinational Survey of the Ageing Male*); LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*); NOS – syntaza tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthase*); nNOS – neuronalna syntaza tlenku azotu (ang. *neuronal nitric oxide synthase*); PDE4 – fosfodiesteraza 4 (ang. *PDE4 – phosphodiesterase 4*); PDE5 – fosfodiesteraza 5 (ang. *PDE5 – phosphodiesterase 5*); ROCK – kinaza białkowa związana z Rho (ang. *Rho-associated protein kinase*); SHBG – glikoproteina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*); SHIM – inwentarz zdrowia seksualnego dla mężczyzn (ang. *Sexual Health Inventory for Men*); TGFβ1 – transformujący czynnik wzrostu β1 (ang. *transforming growth factor β1*); TNFα – czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α*)

Wprowadzenie i epidemiologia

Zaburzenia erekcji to niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania wzwodu prącia w stopniu umożliwiającym odbycie stosunku płciowego dopochwowego (*National Institutes of Health, 1993*). Zaburzenia te dotyczą głównie starszych mężczyzn, a zachorowalność została określona w dwóch kluczowych badaniach: badaniu z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (MMAS, ang. *Massachusetts Male Ageing Study*) (*Feldman i wsp., 1994*) oraz europejskim badaniu nad starzeniem się mężczyzn (EMAS, ang. *European Male Ageing Study*) (*Corona i wsp., 2010*). Badanie MMAS wykazało występowanie zaburzeń erekcji w stopniu słabym i umiarkowanym na poziomie 52% u mężczyzn w wieku 40.–70. r.ż. Badanie EMAS, największe europejskie badanie wielośrodkowe mężczyzn w wieku 40.–79. r.ż., uzyskało odmienne wyniki, mianowicie częstość występowania zaburzeń wyniosła 6–64% w zależności od grupy wiekowej i odsetek ten rósł wraz z wiekiem, a jego średnia wartość wynosiła 30%. Przeprowadzono również badania w celu ustalenia globalnej częstości występowania tego schorzenia (*Laumann i wsp., 2005; Nicolsi i wsp., 2004; Rosen i wsp., 2003*). Wyniki tych badań wyraźnie pokazują częstsze występowanie zaburzeń wzwodu u obywateli Stanów Zjednoczonych oraz wschodniej i południowo-wschodniej Azji niż w populacji europejskiej

i południowoamerykańskiej. Wiele czynników może wpływać na takie wyniki: uwarunkowania kulturowe, socjoekonomiczne, dieta, ekspozycja na słońce czy styl życia. Do tej pory nie było badań, które oddzieliłyby wpływ czynników genetycznych od środowiskowych przy kształtowaniu się zaburzeń erekcji.

Większość badań nad zaburzeniami erekcji dotyczyła mężczyzn po 40. r.ż., kiedy często obserwuje się współistnienie kilku chorób (*Corona i wsp., 2013b*). Istnieje silny związek pomiędzy występowaniem zaburzeń wzwodu a objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*) u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostate hyperplasia*). Istotą BPH jest stopniowe zmniejszanie średnicy cewki sterczowej, co mężczyzna może odczuwać jako różnorodną gamę LUTS (wąski strumień wypływającego moczu, słabnące ciśnienie strumienia moczu, dłuższe oczekiwanie na początek mikcji i inne objawy). Zależność pomiędzy zaburzeniami erekcji i LUTS pozostaje bardzo silna nawet po wykluczeniu wpływu wieku i chorób towarzyszących (*Seftel i wsp., 2013*). Częstość występowania zaburzeń erekcji i LUTS u mężczyzn z BPH rośnie wraz z wiekiem, a ich występowanie jest spowodowane przez te same czynniki ryzyka pod postacią: nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych, nikotynizmu, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, zespołu metabolicznego, stresu, lęków i depresji (*Gacci i wsp., 2011*).

Ciekawym tematem są zaburzenia erekcji u młodszych mężczyzn (poniżej 40. r.ż.) ze względu na potencjalnie odmienną etiologię (Ludwig i Phillips, 2014). Częstość występowania zaburzeń wzrodu w tej grupie ocenia się na około 25% (Capogrosso i wsp., 2013). Na podstawie przeprowadzonych badań można wysunąć hipotezę, że przyczyny są głównie psychogenne. Cechy podłoża psychogennego zaburzeń erekcji to: nagły początek, niezaburzona masturbacja i dobre poranne erekcje, występowanie tymczasowe i współwystępowanie trudnych wydarzeń życiowych lub wcześniejsze problemy psychologiczne.

■ Patofizjologia zaburzeń erekcji

W patofizjologii zaburzeń erekcji można wyróżnić kilka głównych mechanizmów: psychogenne (tzw. nieorganiczny lub zależny od adrenaliny/noradrenaliny układu współczulnego), nieendokrynologiczny (tzw. organiczny: neurogenne, naczyniowy, jatrogenne, wywołany stosowaniem leków, wywodzący się z ciał jamistych), endokrynologiczny (również organiczny: hipogonadyzm oraz wpływ innych hormonów – przedstawione w dalszej części pracy) (Shamloul i Ghanem, 2013; Yafi i wsp., 2016).

Przyczyny psychogenne

Psychogenne mechanizmy zaburzeń erekcji jest najmniej przebadanym zagadnieniem w porównaniu z mechanizmami naczyniowymi, nerwowymi i hormonalnymi. Niemniej należy brać ten czynnik pod rozwagę w trakcie diagnostyki. Zaburzenia erekcji wywołują lęk przed wykonywaniem czynności seksualnych (strach przed porażką w trakcie stosunku płciowego), a noradrenalina wydzielana przez układ współczulny jest głównym neurotransmiterem przeciwdziałającym erekcji (McCabe i Althof, 2014).

Przyczyny nieendokrynologiczne

Przyczyny neurogenne

Neurogenne zaburzenia erekcji są wywołane przez niedostateczny sygnał nerwowy docierający do ciał jamistych. Deficyt nerwowy jest najczęściej skutkiem urazu rdzenia kręgowego, stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona i Alzheimera, padaczki, udaru, dyskopatii lędźwiowej lub urazu ośrodkowego układu nerwowego (Siddiqui i wsp., 2012). Pacjenci poddani operacji w obrębie miednicy (prostektomia, cystoprostektomia, brzuszno-kroczoowa resekcja odbytnicy) mają wysokie ryzyko uszkodzenia nerwu jamistego i neurogennych zaburzeń wzrodu prącia. Patomechanizm problemów z erekcją wynika ze zmniejszonej ilości tlenu azotu, który jest potrzebny mięśniom gładkim ciał jamistych do relaksacji i wypełnienia krwią. Z czasem dochodzi do apoptozy mięśni gładkich i przez zwiększone stężenie cytokin do ich włóknienia. Dysfunkcja ta ma charakter weno-okluzyjny (Ferrini i wsp., 2009; Mullhal i wsp., 2008).

W ostatnich dekadach rozwinięto techniki chirurgiczne, które umożliwiają zaoszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych prostaty i zmniejszenie ryzyka zaburzeń erekcji u wybranych pacjentów.

Przyczyny naczyniowe

W tym mechanizmie dysfunkcja śródbłonna naczyń prowadzi do zmniejszenia napływu krwi z powodu niewydolności tętnicy lub jej zwężenia. Ten patomechanizm jest najczęstszą przyczyną organiczną zaburzeń erekcji oraz może zwiastować uogólnioną chorobę tętnic, co jest szczegółowo omówione w podrozdziale „Czynniki ryzyka”. Prawdopodobieństwo powstania zaburzeń erekcji o podłożu naczyniowym rośnie u mężczyzn z miażdżycą naczyń, nadciśnieniem tętniczym (u przyjmujących leki i u nieprzyjmujących), u chorych z cukrzycą i dyslipidemią (Francis i wsp., 2007; Kupelian i wsp., 2010). Nikotyzm jest kolejnym czynnikiem niszczącym śródbłonek naczyń i tym samym przyczyną zaburzeń erekcji, jednak zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko powikłań (McVary i wsp., 2001).

Hipoksja wynikająca ze zmniejszonego utlenowania ciał jamistych wpływa na zmniejszenie stężenia prostaglandyny E1, która ma za zadanie hamować cytokiny sprzyjające włóknieniu mięśni gładkich, np. transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, ang. *transforming growth factor $\beta 1$*) (Moreland i wsp., 1995). Wraz z nasileniem włóknienia ciała jamiste nie są w stanie efektywnie zacisnąć żył pod osłonką białawą, co prowadzi do dysfunkcji w mechanizmie weno-okluzyjnym.

Przyczyny jatrogenne

Są to przyczyny wywołane leczeniem chirurgicznym, kiedy po ocenie zysków i strat decydujemy się usunąć radykalnie chorobę onkologiczną, wywołując w sposób nieunikniony szkody poboczne w postaci pogorszenia funkcji innych układów ciała. Pod tą nazwą kryją się duże operacje w obrębie miednicy. Przyczyny jatrogenne są z natury neurogenne, dochodzi do uszkodzenia nerwu jamistego oraz dodatkowej tętnicy sromowej (Tal i wsp., 2009).

Zaburzenie erekcji wywołane przyjmowaniem leków

Dominują tutaj leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i leki psychotropowe. Wśród leków psychotropowych największy wpływ na zaburzenia erekcji mają leki przeciwdepresyjne, w tym inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Wśród leków przeciwpsychotycznych silny wpływ na obniżenie erekcji mają rysperydon i olanzapina (Serretti i Chiesa, 2011). W zróżnicowanej grupie leków przeciwnadciśnieniowych szkodliwy wpływ na erekcję mają głównie tiazydy i blokery receptorów β , a działanie ochronne na erekcję wykazują blokery receptorów α , inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i blokery receptora angiotensyny (Thomas i wsp., 2003). Tabela 1 przedstawia główne grupy leków i środków psychoaktywnych o niekorzystnym działaniu na funkcje seksualne (Baumhakel i wsp., 2011).

Tabela 1. Leki i środki psychoaktywne związane z występowaniem zaburzeń erekcji

Antyandrogeny
Agoniści gonadoliberyny: leuprorelina, goserelina i in. Chemioterapeutyki: cyklofosfamid, busulfan Flutamid, ketokonazol, spironolakton, blokery H ₂ , cimetydyna
Leki przeciw nadciśnieniowe
Tiazydy, β-blokery, blokery kanału wapniowego
Leki przeciw arytmiczne
Digoksyna, amiodaron
Statyny
Brak jednoznacznych danych nt. szkodliwości statyn
Leki psychotropowe
Leki trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, fenotiazyny, butyrofenon
Środki psychoaktywne
Marihuana, opiaty, kokaina

Table 1. Drugs and recreational substances commonly associated with erectile dysfunction

Antiandrogens
Gonadotropin-releasing hormone agonists: leuproleina, goserelina and others Chemotherapy: cyclophosphamide, busulfan Flutamide, ketoconazole, spironolactone, H ₂ blockers, cimetidine
Antihypertensives
Thiazide diuretics, β blockers, calcium channel blockers
Antiarrhythmics
Digoxin, Amiodarone
Statins
There is controversial evidence about the effects of atorvastatin on erectile function
Psychotropic drugs
Tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, phenothiazines, butyrophenones
Recreational substances
Marijuana, opiates, cocaine

Przyczyny endokrynologiczne

Rozwój i funkcje fizjologiczne prącia są oparte na obecności androgenów jako głównego czynnika regulującego (Baskin i wsp., 1997). Występowanie hipogonadyzmu i zaburzeń erekcji jest związane z wiekiem, jednak nie ustalono jednoznacznie, że istnieje między nimi prosty związek przyczynowo-skutkowy. Receptory androgenowe zostały zidentyfikowane w ośrodkowym układzie nerwowym (Hull i wsp., 1999), rdzeniu kręgowym i zwojach miedniczych (włókna cholinergiczne przywspółczulne i włókna współczulne), prąciu oraz mięśniach krocza i miednicy (Isodori i wsp., 2014).

Badania na zwierzętach dowodzą, że niskie stężenie androgenów zmniejsza ciśnienie wewnątrz ciał jamistych (zmniejszony napływ krwi i słabsza wenookluzja) (Mills i wsp., 1998), zmniejsza ilość neuronalnej syntazy tlenu azotu (nNOS, ang. *neuronal nitric oxide synthase*) i zmniejsza aktywność zwojów miedniczych (Lugg i wsp., 1996). Testosteron reguluje stężenie fosfodiesterazy 5 (ang. PDE5, *phosphodiesterase 5*) w obrębie prącia (Traish i wsp., 2003). Jednak suplementacja testosteronu w przypadku

hipogonadyzmu lub kastracji wywierała różny wpływ na poziomy nNOS. W jednych badaniach poziom nNOS wzrastał, w innych nie ulegał zmianie (Lugg i wsp., 1996; Traish i wsp., 1999). W ten sposób odkryto inne drogi metaboliczne, niezależne od tlenu azotu. Jedną z takich dróg jest droga zależna od kinazy białkowej związanej z Rho (ROCK, ang. *Rho-associated protein kinase*), która wpływa na toniczny skurcz mięśni gładkich poprzez jony wapnia. Hipogonadyzm aktywuje kaskadę ROCK1, która zapobiega relaksacji tych mięśni (Vignozzi i wsp., 2007). Jednakże hipogonadyzm nie aktywuje kaskady ROCK2, która reaguje na testosteron w komórkach endotelium (Liao i wsp., 2013). Potrzebne są dalsze badania nad wpływem ścieżki ROCK w regulacji mechanizmu erekcji. Tomada i wsp. (2013) opisali, że zmniejszenie stężenia androgenów powoduje zmniejszenie ilości mięśni gładkich i rozplem tkanki łącznej w ciałach jamistych prącia.

Wpływ hipogonadyzmu na zaburzenia erekcji był oceniany przez Bancroft i Wu (1983), aby zróżnicować odpowiedź centralną od odpowiedzi obwodowej na suplementację testosteronem. Badania wykazały, że androgeny bardziej wzmacniały reakcję seksualną stymulowaną przez libido, fantazje czy poznawcze czynności seksualne niż reakcję stymulowaną przez wrażenia wzrokowe. Istnieje znacznie mniej badań poświęconych wpływom innych hormonów na zaburzenia erekcji (Sansone i wsp., 2014). Szczegółowo badano rolę hormonów tarczycy, prolaktyny, hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ILGF1, ang. *insulin-like growth factor 1*), dehydroepiandrosteronu i oksytocyny. Hormony te biorą udział w patofizjologii wzwodu prącia, jednak ich znaczenie jest mniejsze i potrzeba kolejnych, mocnych dowodów z badań naukowych. W zaburzeniach erekcji, oprócz obniżonego poziomu testosteronu, można stwierdzić nieprawidłowy poziom prolaktyny, która hamuje sekrecję gonadotropin i wywołuje hipogonadyzm. Dlatego w badaniach ambulatoryjnych warto oznaczyć stężenie testosteronu, hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) i prolaktyny.

Przyczyny wynikające ze stylu życia, wieku i chorób przewlekłych

Z badań obserwacyjnych wynika, że wiek jest podstawowym czynnikiem ryzyka powstawania zaburzeń erekcji, jak wykazały badania MMAS (Feldman i wsp., 1994) i EMAS (Corona i wsp., 2010). Cukrzyca typu 2 jest drugim po wieku najistotniejszym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji i występuje u 50–75% diabetyków (Lewis i wsp., 2010). Siedzący tryb życia, nikotynizm, nadużywanie alkoholu lub leków, zaburzenia snu, otyłość i zespół metaboliczny – wszystkie te czynniki wiążą się z zaburzeniami erekcji (Shamloul i Ghanem, 2013). Również choroby przewlekłe, jako nieuleczalne i pozostające w tle innych chorób, wpływają niekorzystnie na zaburzenia erekcji, m.in.: przewlekła niewydolność nerek (Bellinghieri i wsp., 2008), wątroby (Huyghe i wsp., 2009), przewlekła obturacyjna choroba płuc (Koseoglu i wsp., 2005).

Czynniki ryzyka

Choroba sercowo-naczyniowa

Identyfikacja czynników ryzyka ma kluczowe znaczenie dla ustalenia prawidłowej diagnozy oraz doboru najlepszego leczenia. Zaburzenia erekcji i choroby tętnic mają wspólne czynniki ryzyka, takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, cukrzyca oraz zespół metaboliczny, dlatego zaburzenia seksualne uważa się za chorobę naczyniową (Feldman i wsp., 2000; Fung i wsp., 2004). Duże badanie prospektywne z 25-letnim okresem obserwacji wykazało, że wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), stężenie cholesterolu i trójglicerydów są silnie związane z występowaniem zaburzeń erekcji (Fung i wsp., 2004). Inna grupa czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w postaci nikotynizmu, wysokiego BMI, nadciśnienia tętniczego i spożywania cholesterolu w diecie zostały określone jako czynniki predykcyjne dysfunkcji seksualnej (Feldman i wsp., 2000). Cukrzyca również zwiększa ryzyko choroby sercowo-naczyniowej i zaburzeń wzrodu. Częstość występowania zaburzeń erekcji u diabetyków powyżej 60. r.ż. wynosi 75% i wskaźnik ten rośnie proporcjonalnie do ciężkości cukrzycy (Gandaglia i wsp., 2013).

Montorsi i wsp. (2003) wykazali, że około połowa pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej i chorobą wieńcową zdiagnozowaną angiograficznie cierpiała na zaburzenia erekcji. Dysfunkcje seksualne pojawiły się u prawie 70% chorych w tej grupie, ponad 3 lata przed klinicznymi objawami choroby wieńcowej, sugerując zależność czasową pomiędzy wystąpieniem objawów obu chorób. Taka zależność wskazywała na wspólną przyczynę patofizjologiczną i autorzy zaproponowali traktowanie zaburzeń erekcji jako biomarkera objawowej choroby wieńcowej (Montorsi i wsp., 2003). Wzajemną zależność między zaburzeniami erekcji i chorobą wieńcową popartą badaniami angiograficznymi przedstawili Vlachopoulos i wsp. (2005), wykazując obecność bezobjawowej choroby wieńcowej u 20% chorych z zaburzeniami wzrodu. Badanie prospektywne na dużej kohorcie wykazało, że mężczyźni z chorobą wieńcową lub bez tej choroby w wywiadach, a skarżący się na znaczne zaburzenia erekcji, mieli prawie dwukrotnie wyższe ryzyko incydentów sercowych niż mężczyźni bez zaburzeń erekcji (Banks i wsp., 2013). Kolejne badania donoszą również o związku pomiędzy ciężkością zaburzeń erekcji i rozległością choroby wieńcowej. Badanie COBRA wykazało, że zaawansowane zaburzenia erekcji występowały częściej u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową niż u chorych z jedną zwężoną tętnicą (odpowiednio: 31% vs. 12,5%; $p < 0,01$) (Montorsi i wsp., 2006).

Ponieważ średnica tętnicy grzbietowej prącia wynosi 1–2 mm, a średnica naczyń wieńcowych 3–4 mm, istnieje hipoteza, że dysfunkcja nabłonka szybciej upośledzi przepływ krwi w mniejszej tętnicy i wywoła objawy kliniczne (Montorsi i wsp., 2003). Zgodnie z tą hipotezą objawy seksualne powinny zawsze wyprzedzać objawy wieńcowe

i tak dowodzi badanie Montorsi i wsp. (2006), wykazując, że wystąpienie zaburzeń erekcji wyprzedza o około trzy lata wystąpienie objawów wieńcowych. Jednak inne badanie na małej grupie 31 preparatów autopsyjnych dostarczyło odmienne wyniki. Istotnie klinicznie zwężenie tętnicy prącia występowało w 12,9%, z kolei zwężenia w tętnicach wieńcowych w 87% i w tętnicach biodrowych wewnętrznych w 77% (Ponholzer i wsp., 2012). Stąd konkluzje, że zaburzenia erekcji nie zależą jedynie od drożności tętnicy i przepływu krwi, a są związane z dynamicznymi procesami w śródbłonku i czynnością autonomiczną (Gacci i wsp., 2011).

Inne badania wykazują również udział procesów zapalnych w chorobie naczyniowej, zaburzeniach wzrodu, zespole metabolicznym, otyłości i cukrzycy. W zaburzeniach erekcji podwyższone są wskaźniki stanu zapalnego (białko ostrej fazy, interleukiny 1 β , 6 i 10, czynnik martwicy nowotworów α – TNF α , ang. *tumor necrosis factor α*) oraz czynniki protrombotyczne (czynnik von Willebranda, tkankowy aktywator plazminogenu, fibrynogen) (Vlachopoulos i wsp., 2006). Badano zależność tych wykładników od zaburzeń erekcji u chorych z chorobą naczyniową lub bez niej i opisano brak różnic pomiędzy grupą chorych z izolowanymi zaburzeniami erekcji a grupą chorych z izolowaną chorobą wieńcową (Vlachopoulos i wsp., 2006). Wysłunięto wnioski, że nie „teoria wielkości naczyń”, ale teoria procesów zapalnych może łączyć patofizjologicznie zaburzenia wzrodu i chorobę wieńcową. Podejrzewa się, że proces zapalny i prozakrzepowy u chorych z dysfunkcją seksualną predysponuje do pęknięcia niestabilnej (lecz nie obstrukcyjnej) blaszki miażdżycowej (Gandaglia i wsp., 2014).

Obniżony poziom androgenów jest związany z występowaniem zaburzeń erekcji, zespołu metabolicznego, cukrzycy i choroby sercowo-naczyniowej. Testosteron jest centralnym i obwodowym modulatorem odpowiedzi seksualnej. W układzie naczyniowym androgeny wpływają na śródbłonek naczyń i komórki mięśni gładkich, stąd wpływ hipogonadyzmu na progresję miażdżycy w tętnicach (Mirone i wsp., 2009). Androgeny zmniejszają ekspresję czynników zapalnych i czynników ukierunkowanych na apoptozę w śródbłonku naczyń tętniczych. Hormony te utrzymują homeostazę mięśni gładkich, a hipogonadyzm skutkuje proliferacją i migracją tych komórek (Mirone i wsp., 2009).

Nasuwa się zatem pytanie, czy istnieje uzasadnienie dla diagnostyki w kierunku choroby sercowo-naczyniowej u chorych z zaburzeniami wzrodu? Na to pytanie szukali odpowiedzi uczestnicy Trzeciej Konferencji Princeton (ang. *Third Princeton Consensus Conference*) w 2012 r. Ustalono, że chorych z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym, bez choroby wieńcowej w wywiadach należy traktować jako grupę o podwyższonym ryzyku choroby sercowo-naczyniowej. Diagnostyka takiej grupy powinna obejmować: 1) wywiad, w tym wiek, klasyczne czynniki ryzyka choroby naczyniowej oraz styl życia; 2) badanie fizykalne w tym pomiar ciśnienia tętniczego,

miar obwodu talii, obliczenie BMI, osłuchiwanie serca, osłuchiwanie tętnic szyjnych oraz badanie tętna na tętnicy udowej i grzbietowej stopy; 3) określenie nasilenia i czas trwania zaburzeń erekcji przy pomocy międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (IIEF, ang. *International Index of Erectile Function*) lub inwentarza zdrowia seksualnego dla mężczyzn (SHIM, ang. *Sexual Health Inventory for Man*); 4) wykonanie spoczynkowego EKG; 5) poziom glukozy na czczo; 6) ocenę stężenia kreatyniny w surowicy i wskaźnika albumina/kreatynina; 7) ocenę stężenia całkowitego testosteronu; 8) ocenę stężenia cholesterolu, w tym: całkowity, lipoproteina niskiej gęstości (LDL, ang. *low-density lipoprotein*), lipoproteina wysokiej gęstości (HDL, ang. *high-density lipoprotein*) i trójglicerydów (*Nehra i wsp.*, 2012).

Po diagnostyce wstępnej należy rozważyć wykonanie próby wysiłkowej, aby ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe związane z wykonywaniem aktywności seksualnej. Istnieje zależność pomiędzy ostrym zespołem wieńcowym a okresową aktywnością fizyczną i seksualną (zależność ta maleje ze wzrostem rutynowej aktywności fizycznej) (*Vlachopoulos i wsp.*, 2013a). Aktywność seksualna jest ekwiwalentem marszu na odcinku 1 mili w ciągu 20 minut lub energicznego wchodzenia na dwa stopnie schodów przez 10 sekund. Przeprowadzanie próby wysiłkowej służy do podziału chorych na grupę niskiego i wysokiego ryzyka. Na podstawie konsensusu Trzeciej Konferencji w Princeton Europejskie Towarzystwo Urologiczne ustaliło algorytm postępowania w zaburzeniach erekcji (*Vlachopoulos i wsp.*, 2013b). Powyższe zalecenia podkreślają rolę lekarza rodzinnego, urologa i kardiologa przy ustaleniu sercowych czynników ryzyka u chorych z dysfunkcją seksualną celem wykrycia grupy mężczyzn wymagających pogłębionej diagnostyki kardiologicznej. Zaburzenia wzdęcia i chorobę sercowo-naczyniową można uznać za manifestację tej samej choroby układowej. Wspólne podłoże metaboliczne przejawia się w interakcji czynników ryzyka, androgenów i stanu zapalnego, co prowadzi do miażdżycy tętnic (*Gandaglia i wsp.*, 2014).

BPH i LUTS

Międzynarodowe badanie ankietowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i sześciu krajach europejskich MSAM-7 (ang. *Multinational Survey of the Ageing Male*) wykazało, że obecność LUTS jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla dysfunkcji seksualnych (*Rosen i wsp.*, 2003). Jednak patofizjologiczna przyczyna tej zależności nie jest znana. Następujące hipotezy opisują zależność LUTS i zaburzeń erekcji: wzmocnienie sygnału ROCK, zaburzenie równowagi receptorów α -adrenergicznych, zmniejszenie ekspresji syntazy tlenku azotu, miażdżycę tętnic w miednicy mniejszej oraz nadaktywność autonomiczna, przy czym każdy z tych czynników oddziałuje jednocześnie na pęcherz moczowy, prostatę i prącie (*Ponholzer i wsp.*, 2007). Powyższe hipotezy są oparte na badaniach eksperymentalnych. Hipoteza zwiększonej aktywacji kinazy Rho sugeruje zmniejszoną relaksację

mięśni gładkich z jednoczesnym wzrostem oporu pod pęcherzowego i pogorszeniem erekcji (*Bing i wsp.*, 2003). Teoria dysregulacji receptorów α -adrenergicznych zakłada zwiększone ich występowanie, co prowadzi do nasilenia objawów LUTS poprzez zwiększenie napięcia szyi pęcherza i prostaty (*Rosen i wsp.*, 2005). W łagodnym rozroście prostaty opisano zmniejszoną produkcję syntazy tlenku azotu (NOS, ang. *nitric oxide synthase*) w strefie przejściowej prostaty. To może wpływać na zmianę tonusu prostaty i powodować większą dynamikę objawów LUTS. W modelu zwierzęcym występowanie chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii) dodatkowo zmniejszało ekspresję NOS w prostacie, pęcherzu moczowym i prąciu (*McVary i McKenna*, 2004). Fakt, że w prostacie występuje głównie fosfodiesteraza 4 (PDE4, ang. *phosphodiesterase 4*) i PDE5, częściowo tłumaczy poprawę objawów LUTS po leczeniu inhibitorami PDE5 (*Sairam i wsp.*, 2002). Miażdżycę tętnic w miednicy mniejszej skutkuje przewlekłym niedokrwieniem pęcherza, prostaty i prącia. Taki stopień miażdżycy musi być rezultatem dodatkowych czynników ryzyka chorób naczyniowych i dysfunkcji seksualnych jak nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia i nikotynizm (*Tarcan i wsp.*, 1998). W modelu zwierzęcym nerwowy układ autonomiczny wpływa na rozwój prostaty (*McVary i wsp.*, 1994) i działa hamująco na mechanizm erekcji. Zespół metaboliczny jako znany czynnik ryzyka zaburzeń erekcji jest podejrzany o pobudzenie układu autonomicznego i wpływ na genezę LUTS (*Heidler i wsp.*, 2007).

Kolejne badanie przeglądowe sugeruje, że u podłoża zarówno LUTS, jak i dysfunkcji seksualnych może leżeć ten sam patomechanizm, który przyczynia się do rozwoju zespołu metabolicznego. Ze względu na powszechne występowanie obu dolegliwości jednocześnie, autorzy zachęcają do diagnostyki pogłębionej obu schorzeń, nawet gdy chory skarży się tylko na jedną z tych dolegliwości (*De Nunzio i wsp.*, 2017).

Czynniki psychogenne i zaburzenia relacji

Zaleca się wykonywanie oceny psychologicznej u pacjentów z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym, nawet jeśli chory przejawia wiele schorzeń organicznych z grupy ryzyka. Dysfunkcje seksualne wywołują stres, co może kształtować zaburzenia natury psychologicznej. Lęk przed odbyciem stosunku płciowego nie jest rzadkim zjawiskiem, może prowadzić do unikania współżycia, utraty pewności siebie i depresji (*Jannini i wsp.*, 2010).

Badanie przeprowadzone przed *Boddi i wsp.* (2014) wykazało, że brak prywatności dla aktywności seksualnej wpływa na występowanie zaburzeń erekcji, nawet po wykluczeniu czynników zakłócających obliczenia. Według *Steers* (2000) możliwe są dwa mechanizmy psychogenne zaburzeń erekcji: bezpośrednie hamowanie sygnału z rdzenia kręgowego pochodzące z ośrodkowego układu nerwowego lub podwyższona aktywność układu współczulnego, lub podwyższone obwodowe stężenie katecholamin. Istotne znaczenie dla zdrowia seksualnego

ma również jakość związku partnerskiego. Dowolna dysfunkcja seksualna u jednego z partnerów wpływa na obie osoby w związku, jest odczuwana jako stres i powoduje zaostrenie danego problemu (*Corona i wsp., 2009b*).

Styl życia

Nawyki behawioralne mogą być istotnymi czynnikami prowadzącymi do zaburzeń erekcji. Do najważniejszych zalicza się: nadużywanie alkoholu – istnieje pozytywna korelacja pomiędzy ilością wypijanego alkoholu oraz długością trwania tego nawyku a zaburzeniami erekcji (*Boddi i wsp., 2010*); nikotynizm – jego niekorzystny wpływ jest proporcjonalny do liczby paczek papierosów, ale jego szkodziące działanie maleje po zaprzestaniu palenia (*Kovac i wsp., 2015; McVary i wsp., 2001*); dieta – jeżeli jest pozbawiona produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, warzyw i owoców, a jest bogata w czerwone mięso, dużą ilość produktów mlecznych, napojów o dużej zawartości cukru, może być przyczyną zaburzeń erekcji (*Esposito i wsp., 2010; Wang i wsp., 2013*); aktywność fizyczna – metaanalizy wykazują zmniejszone ryzyko zaburzeń erekcji przy wykonywaniu aktywności fizycznej w stopniu umiarkowanym i często (*Cheng i wsp., 2007*) oraz przy wykonywaniu ćwiczeń aerobowych z umiarkowaną lub dużą intensywnością (*Silva i wsp., 2017*).

Otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca

Na podstawie badań przekrojowych i obserwacyjnych ustalono, że otyłość i zespół metaboliczny wpływają na patogenezę zaburzeń erekcji (*Corona i wsp., 2014a, 2014b*). Inne badanie prospektywne wykazało, że u mężczyzn w wieku 20.–49. r.ż. otyłość prowadziła do zaburzeń erekcji w mechanizmie obniżenia testosteronu (*Jastrzebska i wsp., 2014*). *Riedner i wsp. (2006)* zbadali, że otyłość trzewna zapowiada wystąpienie zaburzeń erekcji. Ustalili, że obwód talii >102 cm (iloraz szans 19,37) jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym zaburzeń erekcji niż maksymalny obwód brzucha >106 cm (iloraz szans 11,72) i stosunek obwodu talii do obwodu bioder >0,91 (iloraz szans 8,56). U mężczyzn otyłych, prowadzących siedzący tryb życia jest wyższy wskaźnik zaburzeń erekcji niż u pozostałych mężczyzn (*Derby i wsp., 2000*). Otyłość mierzona BMI również zwiększa ryzyko zaburzeń erekcji. Analiza wieloczynnikowa w badaniu kohortowym wykazała, że mężczyźni z BMI 25–26,9 kg/m² mieli o 19% wyższe ryzyko rozwinięcia zaburzeń erekcji niż mężczyźni z BMI <25 kg/m². Natomiast mężczyźni z BMI 27–29,9 kg/m² wykazywali ryzyko zaburzeń wzrostu wyższe o 33% w stosunku do grupy bez nadwagi (*Bacon i wsp., 2006*).

Hipogonadyzm można rozpatrywać jako jeden ze skutków nadwagi i otyłości. Z drugiej strony to niskie stężenie testosteronu może przyczyniać się do odkładania się nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej – w ten sposób powstaje błędne koło. Nie udaje się wskazać pojedynczego czynnika, który dominuje w tym błędnym kole. Stąd też prowadzone są badania nad estrogenami,

leptyną, insuliną i TNFα. Wykazano, że stosowanie letrozolu w niskiej dawce tygodniowej 2,5 mg powoduje wzrost stężenie testosteronu i LH u otyłych mężczyzn z objawowym hipogonadyzmem (*Loves i wsp., 2008*). Insulina stymuluje produkcję testosteronu i zmniejsza stężenie glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) (*Pasquali i wsp., 1995*). Leptyna, adipokina z adipocytów, wpływa na zmniejszenie apetytu i zwiększone wydatkowanie energii. Receptory dla leptyny występują w jądrze, dlatego u otyłego mężczyzny nadmiar krążącej leptyny może wpływać na zmniejszoną syntezę testosteronu. W otyłości występuje wysokie stężenie TNFα w surowicy krwi, w następstwie aktywacji kaskady zapalnej. Wykazano, że obecność TNFα w jądrze powoduje małą produkcję testosteronu po stymulacji ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) – co sugeruje udział TNFα w otyłości powiązanej z hipogonadyzmem (*Morales i wsp., 2003*).

Podsumowując, zależności pomiędzy hipogonadyzmem, otyłością i opornością na insulinę są bardzo złożone i wieloczynnikowe. Obecnie na podstawie dotychczasowych badań nie można ustalić, czy otyłość wywołuje hipogonadyzm przez insulinooporność, czy odwrotnie – hipogonadyzm jest przyczyną otyłości i insulinooporności (*Corona i wsp., 2009a*).

Traish i wsp. (2009) wysuwają wniosek, że istnieje zależność pomiędzy niedoborem androgenów a licznymi czynnikami ryzyka w postaci otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Taka zależność sugeruje, że za regulację homeostazy odpowiadają androgeny, gdyż ich niedobór wpływa na patogenezę zespołu metabolicznego i choroby sercowo-naczyniowej.

Klasyczny lub organiczny hipogonadyzm charakteryzuje się uszkodzeniem osi podwzgórze-przysadka-jądro. W przypadku niewydolności jądra w starszym wieku można zdiagnozować hipogonadyzm hipergonadotropowy. Są jednak sytuacje, gdy mężczyźni po 50. r.ż., obciążeni licznymi chorobami i otyłością, zgłaszają objawy typowe dla organicznego hipogonadyzmu, mimo iż nie można zdiagnozować uszkodzenia na żadnym piętrze osi podwzgórze-przysadka-jądro, a poziomy gonadotropin są prawidłowe. Taki stan określa się czynnościowym hipogonadyzmem. Po wykluczeniu innych patologii hormonalnych przyczyny obniżenia testosteronu upatruje się w czynnościowej supresji osi podwzgórze-przysadka-jądro, nadmiarze tkanki tłuszczowej, chorobach towarzyszących oraz przyjmowaniu niektórych leków. Analiza literatury przeprowadzona przez *Grossmann i wsp. (2017)* przedstawiła dowody na korzystny wpływ zmiany stylu życia i optymalizacji leczenia chorób towarzyszących w czynnościowym hipogonadyzmie. Ten cel jest trudny do osiągnięcia, ale korzyści dla zdrowia mogą być większe niż sama suplementacja testosteronu.

Zespół metaboliczny jest definiowany jako występowanie co najmniej trzech czynników z grupy: otyłość trzewna, podwyższony poziom trójglicerydów we krwi, podwyższony poziom glikemii na czczo, nadciśnienie

tętnicze i niska wartość HDL we krwi (*Grundy i wsp., 2005*). Zespół metaboliczny występuje bardzo powszechnie, w Stanach Zjednoczonych Ameryki dotyka on średnio 35% populacji i 60% osób po 60. r.ż. (*Aguilar i wsp., 2015*). W związku z powyższym jest jednym z najważniejszych zagadnień dla służby zdrowia na całym świecie, w szczególności w krajach rozwiniętych. Stanowi, nawet roz dzielając jego składowe, ważny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmierci, a jednocześnie znacznie pogarsza funkcje seksualne, w szczególności mężczyzn. Hiperglikemia wpływa negatywnie na funkcje seksualne w mechanizmie naczyniowym, hormonalnym i neurologicznym. Nadciśnienie tętnicze i niektóre leki jemu przeciwdziałające obniżają funkcje erekcyjne. Zwiększona aktywność aromatazy w adipocytach zmienia proporcję testosteronu do estradiolu u otyłych mężczyzn. Jednak aktywne przeciwdziałanie na dowolną składową zespołu metabolicznego może wpłynąć korzystnie na sprawność seksualną (*Schulster i wsp., 2017*).

Zdrowie seksualne może być zaburzone zarówno przez cukrzycę typu 1 i 2, jak i przez stan przedcukrzycowy. Następstwa cukrzycy w postaci neuropatii obwodowej, miażdżycy dużych naczyń i dysfunkcji śródbłonna małych naczyń krwionośnych wraz z współwystępującym hipogonadyzmem przyczyniają się do wystąpienia zaburzeń erekcji jako powikłań cukrzycy (*Corona i wsp., 2014a*). Badanie MMAS wskazało, że mężczyźni chorzy na cukrzycę mają trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji niż mężczyźni bez cukrzycy (*Johannes i wsp., 2000*). Zaburzenia wzrodu pojawiają się 10 lub 15 lat wcześniej u mężczyzn z rozpoznaną cukrzycą (*Feldman i wsp., 1994*), ponadto przy współistniejącej cukrzycy zaburzenia te są bardziej nasilone, słabiej reagują na leki doustne i obniżają jakość życia (*Corona i wsp., 2013a; Penson i wsp., 2003*). Zaawansowany wiek mężczyzny i długotrwała cukrzyca zwiększają ryzyko pojawienia się zaburzeń erekcji w grupie cukrzyków (*Giugliano i wsp., 2010; Lewis i wsp., 2010*). Nie ustalono dotychczas, czy hiperglikemia jest czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń seksualnych wśród cukrzyków. Niektóre badania wykazują związek pomiędzy nieprawidłową glikemią wyrażoną stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c, ang. *glycated hemoglobin*) a zaburzeniami erekcji (*Giugliano i wsp., 2010; Penson i wsp., 2003*). Inne badania nie wykazują tej zależności, jednak charakteryzują się odmienną metodologią badań, co może wpływać na wyniki (*Al-Hunayan i wsp., 2007; Siu i wsp., 2001*). Cukrzyca często występuje łącznie z innymi chorobami, jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, nadwaga i otyłość, zespół metaboliczny, nikotynizm, siedzący styl życia i neuropatia, a wszystkie wymienione schorzenia stanowią czynniki ryzyka zaburzeń seksualnych (*Ponholzer i wsp., 2005; Rosen i wsp., 2009*). Powikłania cukrzycowe w postaci mikroangiopatii (*Siu i wsp., 2001; Vinik i wsp., 2003*) i makroangiopatii (*Chew i wsp., 2008; Heruti i wsp., 2007*) wpływają na zwiększone ryzyko dysfunkcji seksualnych u mężczyzn obciążonych cukrzycą.

Mężczyźni z cukrzycą w wywiadzie zażywają również liczne leki o dodatkowym niekorzystnym działaniu na funkcje erekcyjne. Są to leki obniżające ciśnienie krwi (β -bloker, diuretyki tiazydowe, spironolakton), leki przeciwdepresyjne oraz fibraty (*Baumhake i wsp., 2011*). W badaniu EMAS wykazano również, że cukrzyca jako składowa zespołu metabolicznego jest związana ze zmniejszoną wydajnością pamięci, funkcji wykonawczych i szybkością przetwarzania informacji (*Tournoy i wsp., 2010*).

Wnioski

Na świecie obserwuje się stały wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, choroby sercowo-naczyniowej i hipogonadyzmu, co sprzyja degradacji sfery seksualnej. Schorzenia te posiadają wspólną gamę czynników ryzyka, przez co mogą manifestować wspólne podłoże metaboliczne. Na podstawie przeprowadzonych badań nie udaje się zdiagnozować ciągu przyczynowo-skutkowego, patofizjologia tych zaburzeń przedstawia się jako błędne koło. Dodatkowo w obniżeniu funkcji seksualnych biorą udział: nieodłączna psychika człowieka, efekt uboczny leczenia operacyjnego i farmakologicznego, objawowy łagodny rozrost prostaty i styl życia. Ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych część chorych z zaburzeniami erekcji kieruje się rutynowo na diagnostykę kardiologiczną. Wiedza z badań przyczyniła się do zmiany algorytmów postępowania, wzmocniła podejście interdyscyplinarne oraz pozwoliła zwrócić uwagę na fakt, że wiele czynników ryzyka można modyfikować, co przekłada się za hamowanie błędnego koła metabolicznego, obniżenie ryzyka powikłań naczyniowych i zmniejszenie samych dolegliwości.

Piśmiennictwo

- Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., Wong R.J.: Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015, 313 (19), 1973–1974. PMID: 25988468. DOI: 10.1001/jama.2015.4260.
- Al-Hunayan A., Al-Mutar M., Kehinde E.O., Thalib L., Al-Ghorory M.: The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJU Int*. 2007, 99 (1), 130–134. PMID: 17026597. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06550.x.
- Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I., Giovannucci E., Glasser D.B., Rimm E.B.: A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol*. 2006, 176 (1), 217–221. PMID: 16753404. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00589-1.
- Bancroft J., Wu F.C.: Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch Sex Behav*. 1983, 12 (1), 59–66. PMID: 6838355.
- Banks E., Joshy G., Abhayaratna W.P., Kritharides L., Macdonald P.S., Korda R.J. i wsp.: Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2013, 10 (1), e1001372. PMID: 23382654. PMCID: PMC3558249. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001372.
- Baskin L.S., Sutherland R.S., DiSandro M.J., Hayward S.W., Lipschutz J., Cunha G.R.: The effect of testosterone on androgen receptors and human penile growth. *J Urol*. 1997, 158 (3 Pt 2), 1113–1118. PMID: 9258152. DOI: 10.1097/00005392-199709000-00108.

- Baumhake M., Schlimmer N., Kratz M., Hackett G., Jackson G., Bohm M.: Cardiovascular risk, drugs and erectile function – a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011, 65 (3), 289–298. PMID: 21314866. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02563.x.
- Bellinghieri G., Santoro D., Mallamace A., Savica V.: Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol.* 2008, 21 Suppl 13, S113–117. PMID: 18446743.
- Bing W., Chang S., Hypolite J.A., DiSanto M.E., Zderic S.A., Rolf L. i wsp.: Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003, 285 (5), F990–997. PMID: 12851253. DOI: 10.1152/ajprenal.00378.2002.
- Boddi V., Corona G., Monami M., Fisher A.D., Bandini E., Melani C. i wsp.: Priapus is happier with Venus than with Bacchus. *J Sex Med.* 2010, 7 (8), 2831–2841. PMID: 20626605. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01887.x
- Boddi V., Fisher A.D., Maseroli E., Rastrelli G., Corona G., Jannini E. i wsp.: Lack of sexual privacy affects psychological and marital domains of male sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2014, 11 (2), 431–438. PMID: 24460627. DOI: 10.1111/jsm.12382.
- Capogrosso P., Colicchia M., Ventimiglia E., Castagna G., Clementi M.C., Suardi N. i wsp.: One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man – worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med.* 2013, 10 (7), 1833–1841. PMID: 23651423. DOI: 10.1111/jsm.12179.
- Cheng J.Y., Ng E.M., Ko J.S., Chen R.Y.: Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res.* 2007, 19 (3), 245–252. PMID: 16929337. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901521.
- Chew K.K., Bremner A., Jamrozik K., Earle C., Stuckey B.: Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus? *J Sex Med.* 2008, 5 (4), 928–934. PMID: 18194189. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00714.x
- Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D., Guida P., Nada E.: Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Endocrinol Invest.* 2014a, 11 (8), 2065–2073. PMID: 25041930. DOI: 10.1111/jsm.12601.
- Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D., Guida P., Nada E.: The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest.* 2013a, 36 (10), 864–868. PMID: 23686080. DOI: 10.3275/8969.
- Corona G., Lee D.M., Forti G., O'Connor D.B., Maggi M., O'Neil T.W. i wsp.: Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 1), 1362–1380. PMID: 19929914. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x.
- Corona G., Mannucci E., Forti G., Maggi M.: Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009a, 32 (6), 587–598. PMID: 19226407. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x.
- Corona G., Mannucci E., Lotti F., Boddi V., Jannini E.A., Fisher A.D. i wsp.: Impairment of couple relationship in male patients with sexual dysfunction is associated with overt hypogonadism. *J Sex Med.* 2009b, 6 (9), 2591–2600. PMID: 19515208. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01352.x.
- Corona G., Rastrelli G., Filippi S., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M.: Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl.* 2014b, 16 (4), 581–591. PMID: 24713832. PMID: PMC4104087. DOI: 10.4103/1008-682X.126386.
- Corona G., Rastrelli G., Maseroli E., Forti G., Maggi M.: Sexual function of the ageing male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013b, 27 (4), 581–601. PMID: 24054932. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.007.
- De Nunzio C., Roehrborn C.G., Andersson K.E., McVary K.T.: Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus.* 2017, 3 (4-5), 352–363. PMID: 29191671. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.004.
- Derby C.A., Mohr B.A., Goldstein I., Feldman H.A., Johannes C.B., McKinlay J.B.: Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000, 56 (2), 302–306. PMID: 10925098. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00614-2.
- Esposito K., Giugliano F., Maiorino M.I., Giugliano D.: Dietary factors, Mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (7), 2338–2345. PMID: 20487239. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01842.x.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994, 151 (1), 54–61. PMID: 8254833. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1.
- Feldman H.A., Johannes C.B., Derby C.A., Kleinman K.P., Mohr B.A., Araujo A.B. i wsp.: Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med.* 2000, 30 (4), 328–338. PMID: 10731462. DOI: 10.1006/pmed.2000.0643.
- Ferrini M.G., Kovanez I., Sanchez S., Umeh C., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F.: Fibrosis and loss of smooth muscle in the corpora cavernosa precede corporal veno-occlusive dysfunction (CVD) induced by experimental cavernosal nerve damage in the rat. *J Sex Med.* 2009, 6 (2), 415–428. PMID: 19138364. PMID: PMC2756287 DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01105.x
- Francis M.E., Kusek J.W., Nyberg L.M., Eggers P.W.: The contribution of common medical conditions and drug exposures to erectile dysfunction in adult males. *J Urol.* 2007, 178 (2), 591–596. PMID: 17570434. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.127.
- Fung M.M., Bettencourt R., Barrett-Connor E.: Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (8), 1405–1411. PMID: 15093875. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.041
- Gacci M., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Kaplan S.A., Maggi M. i wsp.: Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2011, 60 (4), 809–825. PMID: 21726934. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037.
- Gandaglia G., Briganti A., Jackson G., Kloner R.A., Montorsi F., Montorsi P. i wsp.: A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014, 65 (5), 968–978. PMID: 24011423. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.023.
- Gandaglia G., Salonia A., Passoni N., Montorsi P., Briganti A., Montorsi F.: Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients with diabetes. *Endocrine.* 2013, 43 (2), 285–292. PMID: 22948773. DOI: 10.1007/s12020-012-9780-2.
- Giugliano F., Maiorino M., Bellastella G., Gicchino M., Giugliano D., Esposito K.: Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2010, 22 (3), 204–209. PMID: 20147958. DOI: 10.1038/ijir.2010.1.
- Grossmann M., Matsumoto A.M.: A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017, 102 (3), 1067–1075. PMID: 28359097. DOI: 10.1210/je.2016-3580.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A. i wsp.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005, 4 (4), 198–203. PMID: 18340209.
- Heidler S., Temml C., Broessner C., Mock K., Rauchenwald M., Madersbacher S. i wsp.: Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol.* 2007, 177 (2), 651–654. PMID: 17222651. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.043.
- Heruti R.J., Uri I., Arbel Y., Swartzon M., Galor S., Justo D.: Erectile dysfunction severity might be associated with poor cardiovascular prognosis in diabetic men. *J Sex Med.* 2007, 4 (2), 465–471. PMID: 17367441. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00420.x.
- Hull E.M., Lorrain D.S., Du J., Matuszewich L., Lumley L.A., Putnam S.K. i wsp.: Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res.* 1999, 105 (1), 105–116. PMID: 10553694. DOI: 10.1016/s0166-4328(99)00086-8.
- Huyghe E., Kamar N., Wagner F., Capietto A.H., El-Kahwaji L., Muscare F. i wsp.: Erectile dysfunction in end-stage liver disease men. *J Sex Med.* 2009, 6 (5), 1395–1401. PMID: 19207273. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01169.x.
- Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A. i wsp.: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 99–112. PMID: 24050791. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- Isidori A.M., Strollo F., More M., Caprio M., Aversa A., Moretti C. i wsp.: Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85 (5), 1954–1962. PMID: 10843181. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6572.

- Jannini E.A., McCabe M.P., Salonia A., Montorsi F., Sachs B.D.: Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med.* 2010, 7 (5), 1726–1733. PMID: 20537061. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01824.x.
- Jastrzebska S., Walczak-Jedrzejowska R., Kramek E., Marchlewska K., Oszukowska E., Filipiak E. i wsp.: Relationship between sexual function, body mass index and levels of sex steroid hormones in young men. *Endokrynol Pol.* 2014, 65 (3), 203–209. PMID: 24971921. DOI: 10.5603/EP.2014.0028.
- Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B.: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000, 163 (2), 460–463. PMID: 10647654.
- Koseoglu N., Koseoglu H., Ceylan E., Cimrin H.A., Ozalevli S., Esen A.: Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol.* 2005, 174 (1), 249–252. PMID: 15947648. DOI: 10.1097/01.ju.0000163259.33846.74.
- Kovac J.R., Labbate C., Ramasamy R., Tang D., Lipshultz L.I.: Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015, 47 (10), 1087–1092. PMID: 25557907. PMCID: PMC4485976. DOI: 10.1111/and.12393.
- Kupelian V., Araujo A.B., Chiu G.R., Rosen R.C., McKinlay J.B.: Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* 2010, 50 (1-2), 19–25. PMID: 19944117. PMCID: PMC2813912. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.11.006.
- Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B., Paik A., Gingell C., Moreira E. i wsp.: Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005, 17 (1), 39–57. PMID: 15215881. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901250.
- Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Corona G., Hayes R.D., Laumann E.O., Moreira E.D. Jr i wsp.: Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010, 7 (4 Pt 2), 1598–1607. PMID: 20388160. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01778.x.
- Liao W., Huang W., Guo Y., Xin M., Fu X.: Testosterone promotes vascular endothelial cell migration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade. *Mol Biol Rep.* 2013, 40 (12), 6729–6735. PMID: 24065547. DOI: 10.1007/s11033-013-2788-8.
- Loves S., Ruinemens-Koerts J., de Boer H.: Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2008, 158 (5), 741–747. PMID: 18426834. DOI: 10.1530/EJE-07-0663.
- Ludwig W., Phillips M.: Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. *Urol Int.* 2014, 92 (1), 1–6. PMID: 24281298. DOI: 10.1159/000354931.
- Lugg J., Ng C., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.: Cavernosal nerve stimulation in the rat reverses castration-induced decrease in penile NOS activity. *Am J Physiol.* 1996, 271 (2 Pt 1), E354–361. PMID: 8770031. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E354.
- McCabe M.P., Althof S.E.: A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med.* 2014, 11 (2), 347–363. PMID: 24251371. DOI: 10.1111/jsm.12374.
- McVary K.T., Carrier S., Wessells H.: Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol.* 2001, 166 (5), 1624–1632. PMID: 11586190.
- McVary K.T., McKenna K.E.: The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep.* 2004, 5 (4), 251–257. PMID: 15260924.
- McVary K.T., Razzaq A., Lee C., Venegas M.F., Rademaker A., McKenna K.E.: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod.* 1994, 51 (1), 99–107. PMID: 7918880. DOI: 10.1095/biolreprod51.1.99.
- Mills T.M., Lewis R.W., Stopper V.S.: Androgenic maintenance of inflow and veno-occlusion during erection in the rat. *Biol Reprod.* 1998, 59 (6), 1413–1418. PMID: 9828186. DOI: 10.1095/biolreprod59.6.1413.
- Mirone V., Imbimbo C., Fusco F., Verze P., Creta M., Tajana G.: Androgens and morphologic remodeling at penile and cardiovascular levels: a common piece in complicated puzzles? *Eur Urol.* 2009, 56 (2), 309–316. PMID: 19147269. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.12.037.
- Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Margonato A., Macchi A. i wsp.: Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003, 44 (3), 360–364. PMID: 12932937.
- Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Veglia F., Briganti A. i wsp.: Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J.* 2006, 27 (22), 2632–2639. PMID: 16854949. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl142.
- Morales V., Santana P., Diaz R., Tabraue C., Gallardo G., Lopez Blanco F. i wsp.: Intratesticular delivery of tumor necrosis factor-alpha and ceramide directly abrogates steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats. *Endocrinology.* 2003, 144 (11), 4763–4772. PMID: 12959973. DOI: 10.1210/en.2003-0569.
- Moreland R.B., Traish A., McMillin M.A., Smith B., Goldstein I., Saenz de Tejada I.: PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995, 153 (3 Pt 1), 826–834. PMID: 7861547.
- Mulhall J.P., Muller A., Donohue J.F., Mullerad M., Kobylarz K., Paduch D.A. i wsp.: The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med.* 2008, 5 (5), 1126–1136. PMID: 18331274. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00794.x.
- National Institutes of Health. Consensus development conference statement. Impotence. December 7-9, 1992. *Int J Impot Res.* 1993, 5 (4), 181–284. PMID: 8173631.
- Nehra A., Jackson G., Miner M., Billups K.L., Burnett A.L., Buvat J. i wsp.: The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):766–778. PMID: 22862865. PMCID: PMC3498391. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
- Nicolosi A., Laumann E.O., Glasser D.B., Moreira E.D. Jr, Paik A., Gingell C. i wsp.: Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology.* 2004, 64 (5), 991–997. PMID: 15533492. DOI: 10.1016/j.urology.2004.06.055.
- Pasquali R., Casimirri F., De Iasio R., Mesini P., Boschi S., Chierici R. i wsp.: Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80 (2), 654–658. PMID: 7852532. DOI: 10.1210/jcem.80.2.7852532.
- Penson D.F., Latini D.M., Lubeck D.P., Wallace K.L., Henning J.M., Lue T.F.: Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care.* 2003, 26 (4), 1093–1099. PMID: 12663579. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1093.
- Ponholzer A., Madersbacher S.: Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res.* 2007, 19 (6), 544–550. PMID: 17611608. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901578.
- Ponholzer A., Stopfer J., Bayer G., Susani M., Steinbacher F., Herbst F. i wsp.: Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res.* 2012, 24 (4), 137–140. PMID: 22437107. DOI: 10.1038/ijir.2012.3.
- Ponholzer A., Temml C., Mock K., Marszalek M., Obermayr R., Madersbacher S.: Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol.* 2005, 47 (1), 80–85. PMID: 15582253. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.08.017.
- Riedner C.E., Rhoden E.L., Ribeiro E.P., Fuchs S.C.: Central obesity is an independent predictor of erectile dysfunction in older men. *J Urol.* 2006, 176 (4 Pt 1), 1519–1523. PMID: 16952671. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.049.
- Rosen R., Altwein J., Boyle P., Kirby R.S., Lukacs B., Meuleman E. i wsp.: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003, 44 (6), 637–649. PMID: 14644114. DOI: 10.1055/s-2007-1003364.
- Rosen R.C., Giuliano F., Carson C.C.: Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005, 47 (6), 824–837. PMID: 15925080. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.12.013.
- Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S., Wadden T.A., Foster G.D., West D.S. i wsp.: Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med.* 2009, 6 (5), 1414–1422. PMID: 19192106. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01209.x.

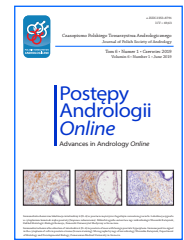
- Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A., Boustead G.B., Hanbury D.C.: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002, 90 (9), 836–839. PMID: 12460342. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.03040.x.
- Sansone A., Romanelli F., Gianfrilli D., Lenzi A.: Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine.* 2014, 46 (3), 423–430. PMID: 24705931. DOI: 10.1007/s12020-014-0254-6.
- Schulster M.L., Liang S.E., Najari B.B.: Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2017, 27 (5), 435–440. PMID: 28650864. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000042.
- Seftel A.D., de la Rosette J., Birt J., Porter V., Zarotsky V., Viktrup L.: Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract.* 2013, 67 (1) 32–45. PMID: 23082930. DOI: 10.1111/ijcp.12044.
- Serretti A., Chiesa A.: A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *International clinical psychopharmacology.* 2011;26(3):130-140. PMID: 21191308 DOI: 10.1097/YIC.0b013e328341e434
- Shamloul R., Ghanem H.: Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013; 381 (9861), 153–165. PMID: 23040455. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
- Siddiqui M.A., Peng B., Shanmugam N., Yeo W., Fook-Chong S., Li Tat J.C. *i wsp.*: Erectile dysfunction in young surgically treated patients with lumbar spine disease: a prospective follow-up study. *Spine.* 2012, 37 (9), 797–801. PMID: 21912318. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318232601c.
- Silva A.B., Sousa N., Azevedo L.F., Martins C.: Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017, 51 (19), 1419–1424. PMID: 27707739. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096418.
- Siu S.C., Lo S.K., Wong K.W., Ip K.M., Wong Y.S.: Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med.* 2001, 18 (9), 732–738. PMID: 11606171. DOI: 10.1046/j.0742-3071.2001.00557.x.
- Steers W.D.: Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000, 24 (5), 507–516. PMID: 10880817
- Tal R., Valenzuela R., Aviv N., Parker M., Waters W.B., Flanigan R.C. *i wsp.*: Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: the association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med.* 2009, 6 (10), 2813–2819. PMID: 19686421. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01437.x.
- Tarcan T., Azadzi K.M., Siroky M.B., Goldstein I., Krane R.J.: Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol.* 1998, 82 Suppl 1, 26–33. PMID: 9883259. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.0820s1026.x.
- Thomas A., Woodard C., Rovner E.S., Wein A.J.: Urologic complications of nonurologic medications. *Urol Clin North Am.* 2003, 30 (1), 123–131. PMID: 12580564.
- Tomada I., Tomada N., Almeida H., Neves D.: Androgen depletion in humans leads to cavernous tissue reorganization and upregulation of Sirt1-eNOS axis. *Age.* 2013, 35 (1), 35–47. PMID: 22052036. DOI: 10.1007/s11357-011-9328-z.
- Tournoy J., Lee D.M., Pendleton N., O'Neil T.W., O'Connor D.B., Bartfai G. *i wsp.*: Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010, 26 (8), 668–676. PMID: 21043047. DOI: 10.1002/dmrr.1144.
- Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F.: The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 2009;30(1):10-22. PMID: 18641413. DOI: 10.2164/jandrol.108.005215.
- Traish A.M., Munarriz R., O'Connell L., Choi S., Kim S.W., Kim N.N. *i wsp.*: Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl.* 2003, 24 (3), 381–387. PMID: 12721214.
- Traish A.M., Park K., Dhir V., Kim N.N., Moreland R.B., Goldstein I.: Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999, 140 (4), 1861–1868. PMID: 10098525. DOI: 10.1210/endo.140.4.6655.
- Vignozzi L., Morelli A., Filippi S., Ambrosini S., Mancina R., Luconi M. *i wsp.*: Testosterone regulates RhoA/Rho-kinase signaling in two distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med.* 2007, 4 (3), 620–632. PMID: 17498101. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00440.x.
- Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care.* 2003, 26 (5), 1553–1579. PMID: 12716821. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1553.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Ioakeimidis N., Rokkas K., Vasiliadou C., Alexopoulos N. *i wsp.*: Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006, 27 (22), 2640–2648. PMID: 17056702. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl341.
- Vlachopoulos C., Jackson G., Stefanadis C., Montorsi P.: Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013a, 34 (27), 2034–2046. PMID: 23616415. DOI: 10.1093/eurheartj/eh112.
- Vlachopoulos C., Rokkas K., Ioakeimidis N., Aggeli C., Michaelides A., Roussakis G. *i wsp.*: Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol.* 2005, 48 (6), 996–1002. PMID: 16174548. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.08.002.
- Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K., Aznaouridis K.A., Stefanadis C.I.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013b, 6 (1), 99–109. PMID: 23300267. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
- Wang F., Dai S., Wang M., Morrison H.: Erectile dysfunction and fruit/vegetable consumption among diabetic Canadian men. *Urology.* 2013, 82 (6), 1330–1335. PMID: 24295250. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.061.
- Yafi F.A., Jenkins L., Albersen M., Corona G., Isidori A.M., Goldfarb S. *i wsp.*: Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016, 2, 16003. PMID: 27188339. PMID: PMC5027992. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

TRANSLOKACJE CHROMOSOMOWE WZAJEMNE W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ RECIPROCAL CHROMOSOME TRANSLOCATIONS IN MALE INFERTILITY

Marta Olszewska , Maciej Kurpisz* 

Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauki w Poznaniu

*Autor do korespondencji / corresponding author: Maciej Kurpisz, Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauki w Poznaniu, ul. ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

tel.: +48 61 6579 202, e-mail: maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl

Otrzymano/received: 25.05.2019 r. • Zaakceptowano/accepted: 24.06.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.04](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.04)

Marta Olszewska – dr n. med., absolwentka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, biotechnolog. Współwykonawca 8 projektów grantowych. Laureatka 12 nagród, w tym: 2 *American Society of Andrology* oraz Nagrody Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Bokińca. Pierwszy autor i współautor 25 prac naukowych, publikowanych w renomowanych polskich i zagranicznych czasopismach naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Towarzystwa Biologii Rozrodu, Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych, F1000 oraz Europejskiego Towarzystwa Cytogenetycznego. Problem badań nad

niepłodnością męską ujmuje w sposób kompleksowy w postaci panelu ugruntowanych badań, co przekłada się na unikatowe dane całogenomowe, wynikające z trzech podejść badawczych: cytogenetycznego (nosiciele aberracji chromosomowych), genomowego (poszukiwanie mutacji odpowiedzialnych za obniżoną liczbę plemników w) oraz epigenetycznego (badanie zmian epigenetycznych w plemniku: metylacja DNA, metylacja histonów, acetylacja vs. integralność chromatyny i dane seminologiczne).

Marta Olszewska – PhD, graduate of the University of Life Sciences in Poznań as biotechnologist. Co-executive of 8 grant projects. Winner of 12 awards, incl. two of American Society of Andrology, and Polish Society of Andrology Award of Prof. Bokinić for young scientists. The first author and co-author of 25 manuscripts published in renowned Polish and foreign scientific journals. Member of the Polish Society of Andrology, Polish Society of Human Genetics, Society of Reproductive Biology, Polish Laboratory Animal Science Association, F1000, European Cytogeneticists Association. Her scientific interests concern complex analysis of male infertility including: cytogenetics (chromosome aberrations in human spermatozoa), genomics (searching for mutations responsible for decreased sperm count) and epigenetics (methylation of DNA, histones, acetylation vs. chromatin integrity and seminology).

Streszczenie

Czynnik męski na tle genetycznym szacuje się na ok. 10–15% przyczyn obniżonej płodności ogółem, z czego aberracje chromosomowe stanowią 2–8% wszystkich czynników genetycznych, dochodząc nawet do 15% u mężczyzn z azoospermią. Aberracje chromosomowe obejmują aneuploidie oraz aberracje strukturalne chromosomów. W populacji ogólnej najczęściej spotykane aberracje strukturalne chromosomów to translokacje chromosomowe wzajemne (TCW; 0,143%) i Robertsonowskie (Rob; 0,123%). Około 1% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami TCW, zaś 0,8% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami translokacji Robertsonowskich badanych na poziomie krwi obwodowej. Natomiast całkowity poziom aberracji strukturalnych określanych w plemnikach u mężczyzn o obniżonej płodności może być nawet 4-krotnie wyższy w porównaniu z grupą mężczyzn płodnych. Aberracje chromosomowe mogą zaburzać proces mejozy poprzez nieprawidłowe rozchodzenie się chromosomów do komórek potomnych, co w konsekwencji prowadzi do wytworzenia części gamet genetycznie niezrównoważonych i tym samym podwyższa ryzyko niepowodzeń rozrodu oraz wystąpienia wad na tle genetycznym u potomstwa. Niniejsza praca naświetla zagadnienie występowania translokacji chromosomowych wzajemnych w aspekcie niepowodzeń rozrodu u mężczyzn.

Słowa kluczowe: męska niepłodność, aberracje chromosomowe, aneuploidie, plemnik, translokacje chromosomowe wzajemne

Abstract

Overall, about 10–15% of cases with decreased fertility originates from the male genetic factor. It is estimated that approx. 2–8% (or even to 15% in azoospermia) out of all genetic factors constitute chromosomal aberrations, including aneuploidies or structural aberrations of the chromosomes. The most common structural aberrations observed in general population are chromosomal translocations, with frequencies: 0.143% for reciprocal (RCT), and 0.123% for Robertsonian (Rob) ones. It is known that about 1% of infertile males are RTC carriers while 0.8% are Rob translocations carriers verified in blood samples. Moreover, in males with decreased fertility the total level of structural aberrations found in sperm cells rises about 4-fold when compared to healthy, fertile males. Chromosomal aberrations may disrupt meiotic segregation of the chromosomes, which leads to a production of genetically imbalanced gametes, and subsequently to an increase of the risk of reproductive failure or to the appearance of genetic defects in the progeny. This review summarizes the problem of RCT in male infertility.

Key words: male infertility, chromosome aberrations, aneuploidy, spermatozoa, reciprocal chromosome translocations

Skróty / Abbreviations

aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa z użyciem mikromacierzy (ang. *array comparative genomic hybridization*); AZF – czynnik azoospermia (ang. *azoospermia factor*); BFB – „pęknięcie-fuzja-most” (ang. *breakage-fusion-bridge*); BIR – kopiowanie sekwencji DNA poprzez replikację indukowaną pęknięciem (ang. *breakage-induced replication*); CS – odcinek centryczny (ang. *centric segment*); DSB – pęknięcia obu nici DNA (ang. *double strand breaks*); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); HR – rekombinacja homologiczna (ang. *homologic recombination*); ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. *intracytoplasmic sperm injection*); IS – odcinek interstycjalny (ang. *intrestitial segment*); KRC – kompleksowa rearanżacja chromosomowa (ang. *complex chromosomal rearrangement*); LCR – powtórzenie o niskiej liczbie kopii (ang. *low copy repeat*); NAHR – niealleliczna rekombinacja homologiczna (ang. *nonallelic homologous recombination*); NHEJ – łączenie końców niehomologicznych (ang. *nonhomologous end-joinin*); PAR – region pseudoautosomalny (ang. *pseudoautosomal region*); SPPR – parowanie regionów subtelomerowych z rekombinacją proksymalną (ang. *subtelomeric pairing with proximal recombination*); SSA – wydłużanie pojedynczej nici (ang. *single strand annealing*); TAR – regiony zasocjowane z telomerami (ang. *telomeric associated regions*); TCW – translokacja chromosomowa wzajemna (ang. *reciprocal chromosome translocation*); TS – odcinek ulegający translokacji (ang. *translocated segment*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Niepłodność określana jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) jako choroba społeczna, która dotyczy ok. 10–18% par w okresie rozrodczym (*de Kretser, 1997*). Szacuje się, że udział niepowodzeń rozrodu u mężczyzn w niepłodności małżeńskiej dochodzi do 40–60% wszystkich przypadków (*Barratt i wsp., 2017; Vander Borgh i Wyns, 2018*). Przyjmuje się również, że męski czynnik genetyczny (w tym aberracje chromosomowe) stanowi ok. 10–15% przyczyn obniżonej płodności ogółem (*Matzuk i Lamb,*

2008; Zorrilla i Yatsenko, 2013). Częstość występowania aberracji chromosomowych u mężczyzn z obniżoną płodnością stanowi średnio ok. 5% (2–8%) wszystkich czynników genetycznych (*Ferlin i wsp., 2005, 2006*). U mężczyzn z azoospermią odsetek ten wzrasta do ok. 15%. Najczęstszymi wykrywanymi aberracjami są aneuploidie oraz aberracje strukturalne chromosomów (*De Braekeler i Dao, 1991; Harton i Tempest, 2012; Mau-Holzmann, 2005; Pandiyan i Jequier, 1996*). Aneuploidie występujące u człowieka wynikają z błędów w segregacji chromosomów

zarówno matczyńskich, jak i ojcowskich, przez co stoją u podłoża wadliwej gametogenezy. W populacji niepłodnych mężczyzn istnieje kilku-kilkunastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia aberracji chromosomowych niż w populacji ogólnej. Dwie najczęściej spotykane aberracje strukturalne chromosomów to translokacje Robertsonowskie i chromosomowe wzajemne (ok. 1/500–1/700 urodzeń). Szacuje się, że ok. 1% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami translokacji chromosomowych wzajemnych (TCW, ang. *reciprocal chromosome translocation*) (Bonduelle i wsp., 2002; Gekas i wsp., 2001; Halgren i wsp., 2018; Xie i wsp., 2018), a całkowity poziom aberracji struktury wykrywany w limfocytach krwi obwodowej u mężczyzn płodnych wynosi ok. 0,7%, przy czym u mężczyzn o obniżonej płodności może być nawet 4-krotnie wyższy (Templado i wsp., 2005).

Większość analiz chromosomów w plemnikach dotyczy mężczyzn będących nosicielami aberracji chromosomowych, zarówno strukturalnych, jak i liczbowych, wykrywanych w limfocytach krwi obwodowej podczas badania kariotypu. Aberracje chromosomowe często nie wpływają na fenotyp osobniczy, w przeciwieństwie do spermatogenezy, gdzie mogą stanowić przyczynę zaburzeń procesu mejozy w wyniku nieprawidłowej segregacji chromosomów do komórek potomnych, tym samym prowadząc do wytworzenia części gamet niezrównoważonych genetycznie. To z kolei podwyższa ryzyko niepowodzenia rozrodu oraz posiadania potomstwa z wadami na tle genetycznym (Midro i Stasiewicz-Jarocka, 2001a, 2001b; Midro i wsp., 2014).

■ Translokacje chromosomowe wzajemne

Translokacje chromosomowe wzajemne są wynikiem wzajemnej wymiany fragmentów ramion chromosomów z tej samej pary (TCW homologiczna) lub różnych par chromosomów (TCW heterologiczna). W przypadku TCW homologicznej różnej długości fragmenty ulegające translokacji prowadzą do nierównej wymiany ilości materiału genetycznego. W konsekwencji prowadzi to do zaburzenia koniugacji podczas profazy I podziału meiotycznego i tym samym powstaje 50% gamet z duplikacją i 50% z delecją materiału genetycznego. W przypadku TCW heterologicznej na skutek zaburzeń w profazie I podziału meiotycznego powstaje średnio 50% gamet niezrównoważonych genetycznie, na skutek czego mogą wystąpić mutacje somatyczne (tzw. efekt pozycji genu) lub zmiany w segregacji meiotycznej chromosomów do komórek potomnych (omówiono w dalszej części pracy) (Oliver-Bonet i wsp., 2005a). Nosicielstwo TCW jest w większości przypadków dziedziczne lub też translokacja może powstać *de novo* (Benet i wsp., 2005).

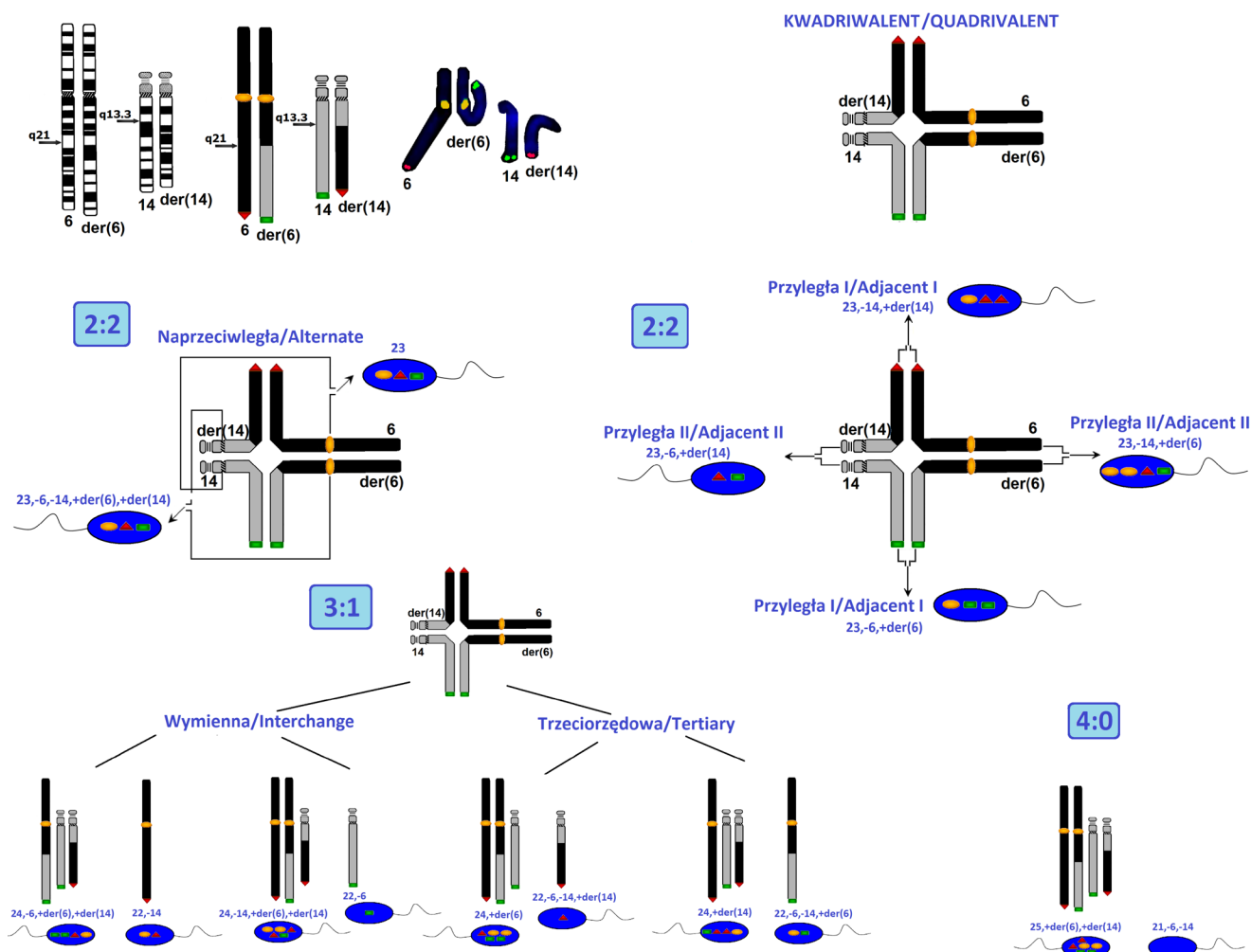
Nosicielstwo TCW stwierdza się na podstawie analizy kariotypu najczęściej u par z niepowodzeniami rozrodu, u których przesłankę do sprawdzenia kariotypu stanowiły: brak koncepcji, wczesne zgony

noworodków, poronienia samoistne oraz urodzenia dzieci z wadami rozwojowymi. W populacji ogólnej nosicielstwo TCW określane jest na ok. 0,143% i obok translokacji Robertsonowskich stanowi najczęściej obserwowaną aberrację chromosomową (Mau-Holzmann, 2005). Szacuje się, że 0,7% fenotypowo prawidłowych mężczyzn z obniżoną liczbą plemników (oligozoospermia) jest nosicielami TCW, które jednocześnie stanowią ok. 16% wykrywanych aberracji w tej grupie mężczyzn. W przypadku mężczyzn o stwierdzonym braku plemników w ejakulacie (azoospermia) odsetek nosicieli TCW wynosi ok. 0,5%, a TCW same w sobie stanowią ok. 4% spośród wszystkich obserwowanych aberracji u osób z aoospermia (Mau-Holzmann, 2005). Często zdarza się, że wśród nosicieli tej samej TCW w jednej rodzinie mogą być zarówno mężczyźni płodni, jak i niepłodni (np. ojciec i syn, bracia, kuzyni). Jednak przyczyny tego zjawiska pozostają niewyjaśnione (Anton i wsp., 2004; Cora i wsp., 2002; Estop i wsp., 1992; Johannisson i wsp., 1987; Morel i wsp., 2004a; Olszewska i wsp., 2013, 2019; Rousseaux i wsp., 1995; Vozdova i wsp., 2008; Wiland i wsp., 2007). U większości nosicieli TCW parametry nasienia są prawidłowe – obecności translokowanych chromosomów najczęściej nie towarzyszą zmiany w rutynowo określanych parametrach: liczbie, morfologii i ruchliwości plemnika, co stanowi poważny problem przy zapłodnieniu pozaustrojowym wynikającym z braku przesłanki seminologicznej do niepłodności.

Ryzyko niepowodzeń rozrodu u nosicieli TCW jest istotnie podwyższone, nie tylko ze względu na obecność samej translokacji, ale również z powodu: 1) zastosowania jedynie kryterium morfologiczno-motorycznego przy wyborze plemnika do zapłodnienia w technikach wspomaganego rozrodu, przy czym udowodniono brak związku pomiędzy morfologią plemnika a jego genotypem u nosicieli translokacji chromosomowych (Cassuto i wsp., 2011); 2) faktu, że odsetek nosicieli TCW wśród mężczyzn skierowanych na zabieg docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) jest 11-krotnie wyższy (0,98%) w porównaniu z częstością wśród populacji ogólnej nowonarodzonych dzieci (0,09%) (Morel i wsp., 2004a) oraz 3) występowania wyższego poziomu fragmentacji DNA plemnikowego (znanego czynnika istotnie wpływającego na płodność mężczyzny) u nosicieli TCW w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami z populacji kontrolnej (Brugnon i wsp., 2006; Garcia-Peiro i wsp., 2011; Olszewska i wsp., 2013, 2017, 2019).

Segregacja meiotyczna chromosomów

Niezrównoważenie kariotypu u potomstwa nosicieli TCW ma swoje źródło w nieprawidłowej segregacji chromosomów w procesie mejozy. W komórkach rozrodczych w pachytenie profazy I podziału meiotycznego podczas koniugacji odcinków homologicznych chromosomów powstaje kwadriwalent, często przypominający kształtem figurę krzyża złożonego ze wszystkich czterech



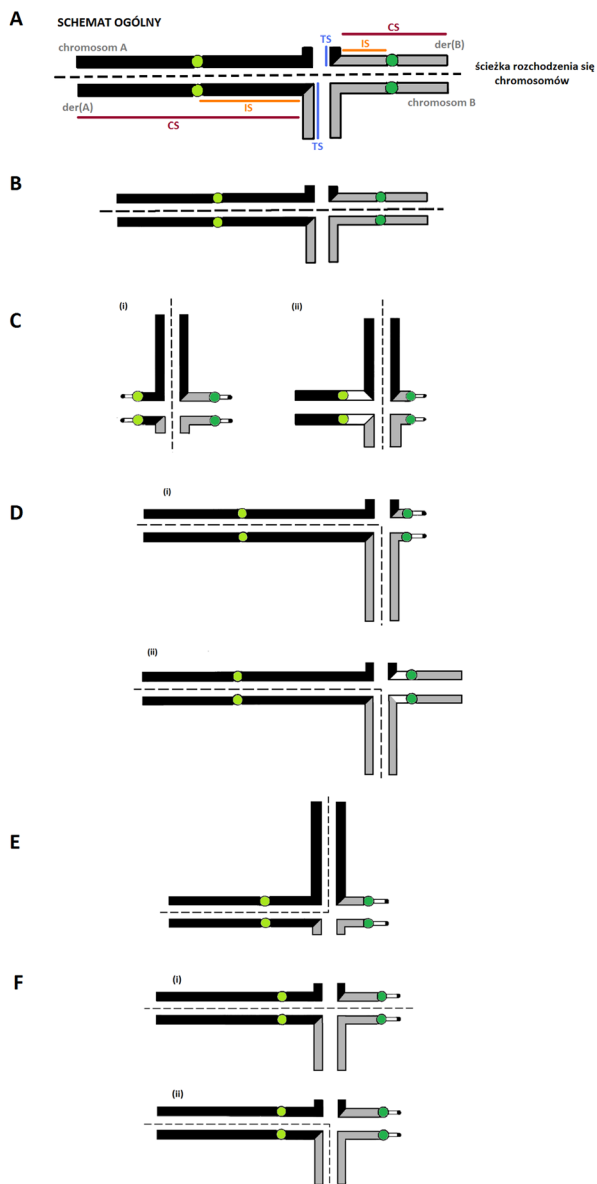
Ryc. 1. Typy segregantów powstających w wyniku segregacji meiotycznej chromosomów plemnikowych, na przykładzie wzajemnej translokacji chromosomowej (TCW) 46,XY,t(6;14)(q21;q13.3) (badania własne). Na schemacie zaznaczono sygnały fluorescencyjne (fenotyp wg. FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w plemnikach powstałych na skutek segregacji meiotycznej chromosomów, przy zastosowaniu znakowania trójkolorowego FISH, tj. sondy: pomarańczowa (α -satelitarna) – centromer chromosomu 6; czerwona i zielona (subtelomerowe) – odpowiednio regiony subtelomerowe chromosomów 6 i 14 (6q czerwony i 14q zielony) oraz jako tło – DAPI (barwienie chromatyny, kolor niebieski). Dla każdego typu segreganta opisano powstające genotypy plemnikowe

Fig. 1. Types of segregants after meiotic segregation of the chromosomes in the reciprocal chromosome translocation (RCT) carrier 46,XY,t(6;14)(q21;q13.3) (own collection). Different sperm FISH phenotypes after three-color labelling using fluorescent *in situ* hybridization (FISH) probes: orange (α -satellite) for centromere of the chromosome 6; red and green (subtelomeric) for subtelomeric regions of the chromosomes 6 and 14 (6q red and 14q green), and DAPI as the background (chromatin stained in blue). For each segregant appearing sperm genotype has been described

chromosomów dwóch par zaangażowanych w translokację. W analizie materiału z cienkoigłowej biopsji jądra uwidocznienie kwadriwalentu nie stanowi problemu, gdyż za pomocą przeciwciał lub metodą srebrzenia wybarwia się białka kompleksu synaptonemalnego powstającego między chromosomami podczas koniugacji chromosomów. Umożliwia to obserwację stopnia, w jakim synapsa objęła długości ramion chromosomów. Odpowiednie wybarwienie kompleksów synaptonemalnych pozwala również oszacować długość odcinków interstycjalnych (IS, ang. *interstitial segment*) oraz translokowanych (TS, ang. *translocated segment*), a także określić liczbę powstałych chiazm. Chiazmy są niezbędne do prawidłowej orientacji chromosomów podczas metafazy, co jest warunkiem niezbędnym do prawidłowej segregacji do komórek potomnych (Martin, 2005, 2008). Wiadomo również, że w przypadku chromosomów płci

X i Y do koniugacji dochodzi tylko w krótkim fragmencie pseudoautosomalnym (PAR, ang. *pseudoautosomal region*) (Handel, 2004). Tym samym prawdopodobieństwo zaburzenia prawidłowego przebiegu mejozy dla chromosomów płci jest wysokie (Handel, 2004; Martin, 2005, 2008).

Podczas anafazy I podziału meiotycznego chromosomy rozchodzą się (segregują) na sześć różnych sposobów do dwóch komórek potomnych w różnych proporcjach: 2:2 (segregacja naprzeciwna, przyległa typu I lub przyległa typu II), 3:1 (wymieniana lub trzeczorzędowa) oraz 4:0. Jedynie w wyniku segregacji naprzeciwna powstają plemniki z kariotypem prawidłowym lub zrównoważonym genetycznie (rycina 1). Zestawienie odsetków poszczególnych kariotypów plemnikowych powstających w wyniku segregacji w czasie mejozy tworzy tzw. wzór segregacji meiotycznej, który jest indywidualny dla każdego nosiciela TCW. Wzór segregacji meiotycznej



Ryc. 2. Teoretyczne założenia segregacji chromosomów do komórek potomnych wynikające z parametrów geometrycznych chromosomów i ich punktów złamań we wzajemnych translokacjach chromosomowych (TCW) (szczegółowy opis w tekście). Jeden z chromosomów zaznaczono kolorem czarnym, drugi szarym, białym polem oznaczono blok heterochromatynowy, a linia przerywana wyznacza ścieżkę rozchodzenia się chromosomów podczas segregacji. Kolorem zielonym oznaczono centromery. TS – odcinek ulegający translokacji, CS – odcinek centryczny, IS – segment interstycjalny, der – chromosom pochodny

Fig. 2. Theoretical assumptions of chromosomal segregation including geometrical features and predicted breakpoints of the chromosomes involved in the reciprocal chromosome translocation (RCT) (described in details in the text). Chromosomes are marked with black and grey colours; white colour means heterochromatin block; dashed line means a pathway of chromosomes' disjunction during segregation; green colour means centromeres. TS – translocated segment, CS – centric segment, IS – interstitial segment, der – derivative chromosome

zależy od sposobu rozchodzenia się chromosomów, a to z kolei jest ściśle związane z: 1) lokalizacją miejsc złamań chromosomów – długością IS i TS; im miejsce złamania chromosomu zlokalizowane jest bliżej centromeru, tym przebieg spermatogenezy jest bardziej zaburzony – większości odnotowanych przypadków towarzyszy

obniżenie liczby plemników (oligozoospermia), a nawet ich brak w ejakulacji (azoospermia) (Ferguson i wsp., 2008; Jalbert i wsp., 1980; Leng i wsp., 2009; Oliver-Bonet i wsp., 2005a, 2005b; Pigozzi i wsp., 2005); 2) rodzajem chromosomów – udział chromosomów akrocentrycznych, chromosomów płci, chromosomów z blokiem heterochromatynowym powoduje obniżenie płodności, a nawet występowanie niepłodności, szczególnie w przypadku TCW z zaangażowanym chromosomem X (Leng i wsp., 2009; Ferguson i wsp., 2008; Sciarano i wsp., 2006; Pigozzi i wsp., 2005; Zhang i wsp., 2019); 3) właściwościami kwadriwalentu utworzonego przez translokujące chromosomy – brak pełnej koniugacji i tym samym występowanie wolnych, niesparowanych końców chromosomów może sprzyjać przyłączaniu się dodatkowych chromosomów niezaangażowanych w translokację i tym samym negatywnie wpływać na płodność (Oliver-Bonet i wsp., 2005a, 2005b); 4) lokalizacją i liczbą chiazm powstających podczas koniugacji (Oliver-Bonet i wsp., 2004) oraz 5) funkcjonowaniem mikrotubul wrzeciona kariokinetycznego w rozpoznawaniu centromerów chromosomów homologicznych (Benet i wsp., 2005). Wzór segregacji mejotycznej nie zmienia się z upływem czasu oraz jest podobny w przypadkach rodzinnych (Anton i wsp., 2004; Cora i wsp., 2002; Estop i wsp., 1992; Ferfour i wsp., 2013; Johannisson i wsp., 1987; Morel i wsp., 2004a, 2004b; Olszewska i wsp., 2013; Rousseaux i wsp., 1995; Vozdova i wsp., 2008; Wiland i wsp., 2007).

Biorąc pod uwagę powyższe czynniki wpływające na proporcję poszczególnych typów segregantów, można teoretycznie przewidzieć, którego typu segreganty powinny dominować dla indywidualnej translokacji chromosomowej wzajemnej (Faraut i wsp., 2000; Jalbert i wsp., 1980; Rickards, 1983a, 1983b). Na rycinie 2 przedstawiono teoretyczne założenia konfiguracji i kierunków rozchodzenia się chromosomów w powstającym kwadriwalencie – uwzględniono długości oraz stosunki odcinków: centrycznych (CS, ang. *centric segment*), na który składają się ramię chromosomu niezaangażowane w translokację oraz IS (tj. odcinki chromosomu pomiędzy centromerem a punktem złamania chromosomu) i TS (rycina 2A) (Faraut i wsp., 2000; Jalbert i wsp., 1980).

Na schemacie B ryciny 2 przedstawiono kwadriwalent predysponujący do powstawania gamet po segregacji przyległej typu I. W tym typie segregacji najkrótszy CS jest równy lub dłuższy od najdłuższego TS, a zależność tę można opisać wzorem: $\sum CS \geq \sum TS$. W praktyce TS jest bardzo krótki – najczęściej telomerowy lub będący ramieniem p chromosomu akrocentrycznego. W przypadku gdy chromosom akrocentryczny bierze udział w translokacji, punkt złamania znajduje się na ramieniu p lub w regionie telomerowym ramienia q. Chromosomy podczas segregacji tworzą łańcuch IV typu I, tj. na jednym z TS nie tworzą się chiazmy.

Schemat C ryciny 2 dotyczy kwadriwalentów predysponujących do rozdziału przyległego typu II. W tym przypadku istotna jest obecność dwóch chromosomów

akrocentrycznych (i) lub jednego chromosomu akrocentrycznego i chromosomu 9 zawierającego blok heterochromatynowy 9qh (ii). W pierwszym przypadku suma długości dwóch CS jest mniejsza niż suma długości dwóch TS, co wyraża wzór: $2 \times CS < 2 \times TS$, $\Sigma CS < \Sigma TS$. W drugim przypadku (ii) istotne jest to, że obydwa CS obejmują heterochromatynowe segmenty 9qh lub ramiona p akrocentryków, natomiast TS nigdy ich nie zawierają. Tym samym CS jest zawsze krótki, natomiast TS długi. Zależność tę obserwuje się dla TCW z zaangażowanym chromosomem 9 z punktem złamania nie niżej niż 9q13 (*Jalbert i wsp., 1980*). Ponadto prawdopodobieństwo wystąpienia segregantów typu przyległego II jest tym wyższe, im odcinek IS jest krótszy oraz gdy IS lub TS są tak krótkie, że nie ma możliwości pojawienia się chiazm, tym samym chromosomy tworzą łańcuch IV typu II (brak chiazm na jednym z CS) (*Faraut i wsp., 2000; Rickards, 1983a, 1983b*).

Na schemacie D ryciny 2 przedstawiono formę kwadriwalentów determinującą segregację typu 3:1, która prowadzi do trzeciorzędowej monosomii lub trisomii. Zakłada się, że w translokację zaangażowany jest jeden chromosom akrocentryczny (i) lub jeden chromosom 9 (ii). W obu tych przypadkach CS nie może być długością równy lub zbliżony do TS, który jednocześnie znajduje się w sąsiedztwie krótkiego CS. Gdy w translokację zaangażowany jest chromosom akrocentryczny, to krótki CS jest zawsze krótszy niż długi TS. Istotne są tutaj wzajemne długości obu CS oraz obu TS względem siebie. Aby miała miejsce segregacja typu 3:1, stosunek jednego odcinka CS do drugiego CS powinien wynosić ok. 0,30, natomiast stosunek jednego TS do drugiego TS – ok. 0,28. Ponadto stosunek długości krótszego CS do długości dłuższego TS powinien wynosić 0,57. Z kolei w sytuacji, w której krótki CS obejmuje ramię 9p, wartość wzrasta do 1,34. Powstający kwadriwalent jest bardzo asymetryczny, a chromosomy podczas segregacji przyjmują konfigurację III + I (segregacja triwalentu naprzeciwległa z losową segregacją uniwalentu) (*Faraut i wsp., 2000; Rickards, 1983a, 1983b*).

Schemat E ryciny 2 przedstawia formę kwadriwalentu predysponującą do segregacji typu 3:1 wymiennej. Sytuacja taka ma miejsce, gdy jeden z chromosomów zaangażowanych w translokację jest chromosomem akrocentrycznym, a długości CS i TS są znacznie różne od siebie. Cechą charakterystyczną jest to, że długi TS zlokalizowany jest zawsze w sąsiedztwie krótkiego CS. Ponadto stosunek sumy CS do sumy TS nie ma stałej wartości i tym samym jest zmienny. Powstające chromosomy pochodne *der* są długie i ulegają segregacji razem z mniejszym chromosomem prawidłowym (*Faraut i wsp., 2000; Rickards, 1983a, 1983b*).

Na schemacie F ryciny 2 przedstawiono kwadriwalenty, w których jednym z chromosomów zaangażowanych w translokację jest chromosom akrocentryczny. Dotyczy to sytuacji bardzo rzadko spotykanej, w której prawdopodobieństwo dominacji segregantów powstałych

na skutek segregacji przyległej I jest takie samo jak dla segregacji 3:1. Sytuacja taka może mieć miejsce, kiedy suma długości CS jest większa od sumy długości TS, a fragmenty chromosomów ulegające translokacji nie są podobnej długości. Jeśli chromosomy rozejdą się zgodnie z sytuacją (i), wynikiem będą segreganty typu przyległego I. Jeśli zaś będzie to ścieżka (ii), wówczas powstaną segreganty typu 3:1 prowadzące do trisomii trzeciorzędowej (*Faraut i wsp., 2000; Rickards, 1983a, 1983b*).

Ponadto istotnym elementem wpływającym na sposób rozchodzenia się chromosomów jest konfiguracja kwadriwalentu na etapie diakinezy. Możliwe są dwie konfiguracje – pierścienia lub łańcucha. Sugeruje się, że konfiguracja pierścienia sprzyja segregacji 2:2, natomiast konfiguracja łańcucha faworyzuje rozdział chromosomów typu 3:1 (*Koduru, 1984; Templado i wsp., 1990*). Jednakże nie stanowi to reguły i decydujący wydaje się wpływ liczby i lokalizacji chiazm, mogących zmienić preferowany typ segregacji (*Goldman i Hulten, 1993; Oliver-Bonet i wsp., 2004*). Co więcej, teoretycznie odsetek segregantów komplementarnych dla każdego typu segregacji powinien być zbliżony (np. dla teoretycznej TCW: 46,XY,t(A;B); częstość plemników o genotypie 23,-A,+der(B) powinna być zbliżona do częstości plemników 23,-B,+der(A), w segregacji 2:2 typu przyległego II), jednak często wyniki te odbiegają znacząco od siebie (*Benet i wsp., 2005; Olszewska i wsp., 2013; Vozdova i wsp., 2008*). Różnice w odsetku obserwowanych segregantów mogą być wynikiem zmian w częstości rekombinacji na skutek wpływu lokalizacji miejsc złamań chromosomów zaangażowanych w TCW, jak również zajścia rekombinacji niekompletnej podczas metafazy I podziału meiotycznego czy wczesnej selekcji niezrównoważonych genetycznie komórek gametogenicznych podczas spermatogenezy (*Benet i wsp., 2005*). Stąd też rzeczywiste (eksperymentalne) oszacowanie odsetka poszczególnych typów segregantów jest istotne dla prawidłowej diagnostyki ryzyka niepowodzeń rozrodu (*Benet i wsp., 2005; Midro i Stasiewicz-Jarocka, 2001a, 2001b; Midro i wsp., 2006, 2014; Olszewska i wsp., 2013; Vozdova i wsp., 2008*).

Przedstawione hipotezy opisują wpływ wielu elementów charakteryzujących chromosomy zaangażowane w translokację na przewidywanie ilościowej dominacji typu segregantów niezrównoważonych genetycznie. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie translokacje chromosomowe wzajemne muszą zachowywać się zgodnie z powyższymi założeniami (*Faraut i wsp., 2000; Goldman i Hulten, 1993; Jalbert i wsp., 1980; Oliver-Bonet i wsp., 2004*). Pierwsze hipotezy zostały wysunięte przeszło 30 lat temu mimo trudności technicznych w badaniu wzorów segregacji meiotycznej (badania prowadzono na bardzo małej liczbie komórek) i nadal stanowią cenną podstawę teoretyczną w tworzeniu modeli prognostycznych (*Faraut i wsp., 2000; Jalbert i wsp., 1980; Oliver-Bonet i wsp., 2004*). Obecnie do oceny wzoru segregacji meiotycznej stosuje się głównie technikę fluorescencyjnej

hybrydyzacji *in situ* FISH (ang. *fluorescent in situ hybridisation*) do jąder komórkowych plemnika, jak również barwienie roztworem Giemzy chromosomów metafazowych plemnika (po penetracji do oocytów chemicznych – ok. 40 opisanych przypadków) (Oliver-Bonet i wsp., 2001). Zaletą techniki FISH jest możliwość analizy znacznie większej liczby plemników niż przy barwieniu roztworem Giemzy. Z drugiej strony, przy stosowaniu metody FISH pewien problem interpretacyjny stanowić mogą sygnały hybrydyzacyjne pochodzące od sond subtelomerowych – mały rozmiar tych sond upodabnia sygnały hybrydyzacyjne do artefaktów (Anton i wsp., 2007). Dotychczas wzór segregacji mejozytycznej badano u ok. 240 nosicieli 220 różnych TCW (Anton i wsp., 2007, 2008; Benet i wsp., 2005; Brugnoli i wsp., 2006; Cassuto i wsp., 2011; Godo i wsp., 2013; Kékesi, 2007; Martin, 2008; Midro i wsp., 2006, 2014; Olszewska i wsp., 2013, 2014; Perrin i wsp., 2009, 2010, 2011; Wiland i wsp., 2007, 2008; Vozdova i wsp., 2012, 2013). Większość gamet wydaje się powstawać w wyniku segregacji naprzeciwległej – średnio 56% (19–80%). Odsetek segregantów powstałych w wyniku segregacji przyległej typu I obserwuje się w 3,7–63,4% gamet, ze średnią częstością 32%, segregantów po segregacji przyległej typu II – 0–40%, ze średnią częstością 13%, oraz po 3:1 – 0–47%, ze średnią częstością 9,2%. Wyniki te wskazują, że u nosicieli TCW średnio blisko połowa plemników jest niezrównoważona genetycznie (Anton i wsp., 2007; Benet i wsp., 2005; Olszewska i wsp., 2013; Vozdova i wsp., 2013).

Należy pamiętać, że badanie wzoru segregacji mejozytycznej nie pozwala określić liczby chiasm powstających w kwadriwalencji mejozytycznym i tym samym nie jest możliwe rozróżnianie niektórych typów segregantów od siebie przy zastosowaniu metody FISH (np. naprzeciwległych po rekombinacji od przyległych typu I niezrekombinowanych). Częstość chiasm dla danego chromosomu jest wysoce zmienna zarówno w przypadkach różnych TCW, jak i między indywidualnymi nosicielami TCW (Spriggs i wsp., 1992; Sun i wsp., 2005). Przyczynę rozbieżności wyników można upatrywać w zjawisku rekombinacji w IS chromosomów zaangażowanych w TCW. Tym samym badanie wzorów segregacji mejozytycznej pozwala na sprawdzenie rzeczywistego rozkładu częstości gamet o różnym genotypie. Informacja ta stanowi uzupełnienie szacunkowych wartości indywidualnego ryzyka poronienia lub urodzenia dziecka z wadami. Badanie wzoru segregacji mejozytycznej jest szczególnie informatywne w przypadku braku danych rodowodowych oraz faktu, iż nie każdy rodzaj niezrównoważenia genetycznego jest obecny u żywo narodzonych dzieci (Midro i Stasiewicz-Jarocka, 2001a, 2001b). Szacuje się, że średnia częstość wykrywanych niezrównoważonych genetycznie płodów z TCW jest ok. 5-krotnie niższa od średniej częstości występowania niezrównoważonych genetycznie plemników u męskich nosicieli TCW. Świadczy to o braku wystarczająco efektywnej selekcji usuwającej wszystkie niezrównoważone genetycznie plemniki podczas spermatogenezy

(Spriggs i Martin, 1994; Spriggs i wsp., 1992). Selekcja niezrównoważonych segregantów może w różnym stopniu dotyczyć każdego z translokowanych segmentów, a brak proporcji 1:1 dla danego typu segregacji jest wynikiem nieukończonej rekombinacji (Honda i wsp., 1999; Oliver-Bonet i wsp., 2004; Van Hummelen i wsp., 1997). Ponadto różnica w wielkości fragmentów TS skutkuje wymianą najczęściej tylko jednego z segmentów (tzw. *single-segment exchange*), prowadząc do częściowej trisomii lub monosomii u potomstwa (Gardner i Amor, 2018). Podobne obserwacje opisano kilkakrotnie w literaturze, zwracając uwagę, że zapłodnienie plemnikiem typu przyległego I z wymianą jednego z segmentów TS wykazuje największe prawdopodobieństwo przeżycia genetycznie niezrównoważonego potomstwa wśród wszystkich typów niezrównoważenia wynikającego z segregacji mejozytycznej (Gardner i Amor, 2018; De Carvalho i wsp., 2008; Mortimer i wsp., 1980; Zhang i wsp., 2019).

Dane literaturowe wskazują również na korelację częstości występowania niezrównoważenia genetycznego obserwowanego w plemnikach i zarodkach (Escudero i wsp., 2003, 2008; Wiland i wsp., 2008; Yakut i wsp., 2006; Zhang i wsp., 2018). Dotychczas tylko pojedyncze prace opisują przypadki TCW z zestawionymi wzorami segregacji mejozytycznej plemników z wynikami kariotypowania blastomerów w diagnostyce przedimplantacyjnej. Stwierdzono, że odsetek genetycznie niezrównoważonych zarodków był zbieżny lub wyższy niż odsetek genetycznie niezrównoważonych plemników (Escudero i wsp., 2003, 2008; Munne i wsp., 2005; Ogilvie i Scriven, 2002; Wiland i wsp., 2008; Yakut i wsp., 2006; Zhang i wsp., 2018). Stwierdzono, że niezrównoważenie plemników na poziomie powyżej 60% drastycznie obniża prawdopodobieństwo uzyskania zdrowego potomstwa (Escudero i wsp., 2003; Munne i wsp., 2005; Yakut i wsp., 2006). Zaobserwowano również proporcjonalne odwzorowanie częstości prawidłowych/zrównoważonych genetycznie plemników u nosicieli TCW w odsetku wynikłych ciąż (Gianaroli i wsp., 2002; Munne i wsp., 2005; Zhang i wsp., 2018). Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości genetycznie prawidłowych/zrównoważonych zarodków pochodzących z zapłodnienia gametą męską lub żeńską pochodzącą od nosiciela TCW (Lim i wsp., 2008; Lledo i wsp., 2010). Powyższe korelacje wydają się podkreślać istotność badania wzorów segregacji mejozytycznej w plemnikach nosicieli TCW, co stanowi cenną pomoc w diagnostyce przedimplantacyjnej, pozwalając na oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważenia genetycznego w zarodkach oraz ryzyka niepowodzeń rozrodu.

Prognozowanie ryzyka niepowodzeń rozrodu

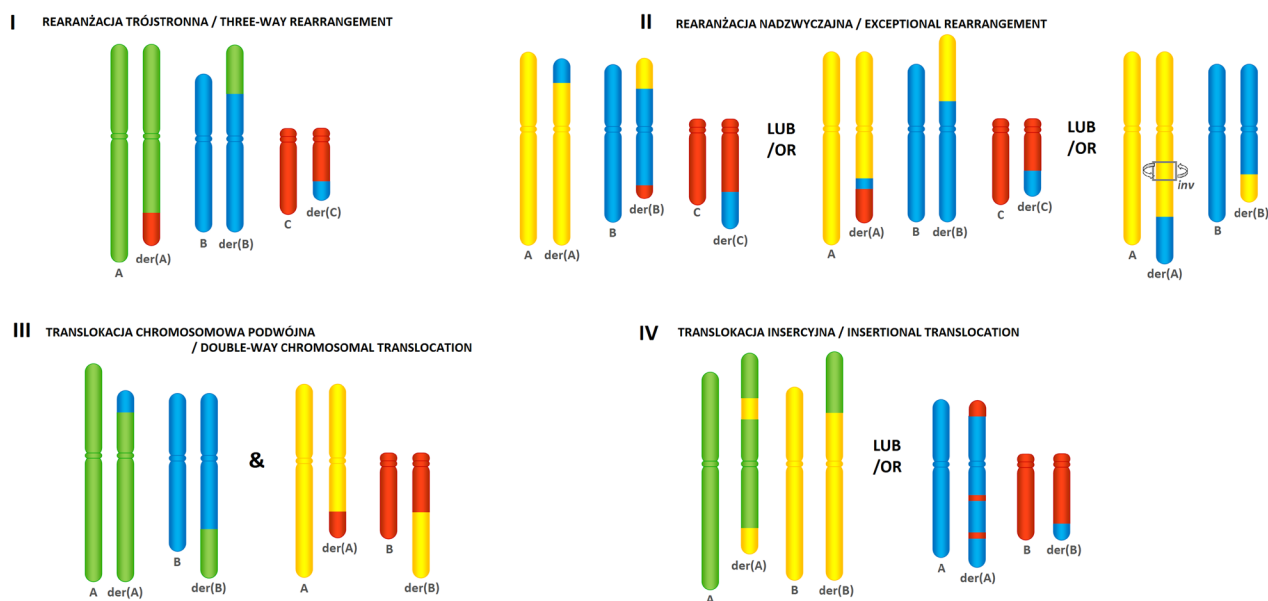
Porównanie odsetków poszczególnych typów powstających segregantów z danymi rodowodowymi potomstwa nosicieli TCW stanowi cenną pomoc w oszacowaniu indywidualnego ryzyka genetycznego. Dane te wzajemnie się uzupełniają i są elementami porady genetycznej. Wyniki

kariotypowania potomstwa nosicieli TCW wskazują, że nie każdy rodzaj niezrównoważenia genetycznego jest obecny u żywo narodzonych dzieci (Jalbert i wsp., 1980). Analiza prognostyczna ryzyka niepowodzenia rozrodu/prawdopodobieństwa urodzenia zdrowego dziecka pozwala określić, jakie formy genetycznego niezrównoważenia są istotne przy przeżywalności potomstwa nosicieli TCW. W przypadku wykrycia nosicielstwa TCW u potencjalnych rodziców prognozowanie genetyczne oparte jest na starannej analizie empirycznych danych rodowodowych oraz szczegółowej interpretacji punktów złamań chromosomów zaangażowanych w translokację, co zostało szczegółowo opisane przez Midro i Stasiewicz-Jarocką (2001a, 2001b).

Kompleksowe rearanżacje chromosomowe

Klasycznym terminem translokacji chromosomowych wzajemnych (TCW) określa się rearanżacje strukturalne genomu pomiędzy dwoma chromosomami, każdy z jednym miejscem złamania. W sytuacji gdy w aberracji obserwuje się minimum trzy miejsca złamania na dwóch lub więcej chromosomach, stosuje się termin: „kompleksowych rearanżacji chromosomowych” (KRC, ang. *complex chromosomal rearrangement*) (rycina 3). Znanych jest ponad 250 przypadków nosicieli genetycznie zrównoważonych KRC, opisywanych w literaturze od 1970 r. (podsumowano w: Madan, 2012; Pellestor i wsp., 2011a, 2011b). Największa liczba przypadków dotyczy rearanżacji z trzema (30%) lub czterema (29%) miejscami złamań chromosomów. Wiadomo, że wzrostowi liczby złamań chromosomów towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia nieprawidłowego fenotypu u nosiciela (30–50%) lub jego potomstwa (20–90%) (Madan,

2012). W większości przypadków KRC powstają *de novo* (ok. 75%), na skutek wystąpienia tzw. katastrofy chromosomowej (tzw. *chromothripsis*) wraz z rekombinacją homologiczną lub są dziedziczne po matce (70% przypadków dziedzicznych) (Eisfeldt i wsp., 2019; Fukami i wsp., 2017; Ly i Cleveland, 2017; Madan, 2012; Piazza i Heyer, 2019). Ze względu na strukturę wyróżnia się cztery typy KRC (I–IV; rycina 3), przy czym pierwsze trzy typy charakteryzują się zrównoważoną ilością materiału genetycznego, a ich występowanie można stwierdzić na poziomie obserwacji mikroskopowej chromosomów. W przypadku typu IV identyfikacja możliwa jest przede wszystkim na poziomie molekularnym z zastosowaniem porównawczej hybrydyzacji genomowej z użyciem mikromacierzy (aCGH, ang. *array comparative genomic hybridization*). Typ IV związany jest z powstawaniem delecji, duplikacji lub przerwaniem ciągłości genu, powodując zaburzenia jego ekspresji, co następnie wpływa negatywnie na funkcjonowanie organizmu (Kang i wsp., 2010; Pellestor i wsp., 2011b). Najczęściej obserwowanym wśród KRC (44%) jest typ I – rearanżacja trójstronna (ang. *three-way rearrangement*) dziedziczona głównie po matce, charakteryzująca się zaangażowaniem trzech chromosomów, każdy z jednym punktem złamania. Typ II – rearanżacja nadzwyczajna (ang. *exceptional complex chromosomal rearrangement*) powstaje przede wszystkim *de novo*, a jej wytyczną są minimum dwa punkty złamania na jednym z chromosomów. Ten typ KRC obejmuje m.in. współwystępowanie TCW z inwersją lub insercją. Dla KRC typu II zaobserwowano dotychczas maksymalnie 7 zaangażowanych chromosomów z liczbą 15 złamań (Houge i wsp., 2003). W przypadku typu III – tzw. translokacji podwójnej lub potrójnej (ang. *double/triple two-way translocation*) u jednego nosiciela obserwuje się *de facto* jednoczesne współwystępowanie 2 lub 3 translokacji chromosomowych wzajemnych



Ryc. 3. Typy kompleksowych rearanżacji chromosomowych (KRC)

Fig. 3. Types of complex chromosomal rearrangements (CCR)

(TCW) lub Robertsonowskich (*Pellestor i wsp.*, 2011b). Typ IV stanowi tzw. translokacja insercyjna (ang. *insertional translocation*), charakteryzująca się zmienioną liczbą kopii fragmentu sekwencji DNA na skutek wystąpienia minimum 3 miejsc złamań chromosomów (*Kang i wsp.*, 2010).

Dotychczas opisano 130 przypadki mężczyzn – nosicieli KRC, z czego jedynie 13 było płodnych (*Ferfour i wsp.*, 2013; *Goumy i wsp.*, 2006; *Grasshoff i wsp.*, 2003; *Hornak i wsp.*, 2014; *Mas i wsp.*, 2018; *Olszewska i wsp.*, 2014). Wyższy niż w przypadku nosicieli TCW odsetek mężczyzn niepłodnych wśród nosicieli KRC jest wynikiem zahamowania lub wręcz zatrzymania spermatogenezy na skutek zaburzeń w parowaniu chromosomów homologicznych na etapie pachytenu (*Kim i wsp.*, 2011). Jest to ściśle związane z powstawaniem multiwalentu meiotycznego, któremu w przypadku KRC towarzyszy wyższe prawdopodobieństwo (niż w przypadku klasycznej TCW) wystąpienia niesparowanych odcinków chromosomów na skutek ich konfiguracji przestrzennej, często bardzo skomplikowanej. Tym samym do niesparowanych podczas koniugacji odcinków chromosomów mogą przyłączać się m.in. chromosomy płci, powodując zahamowanie spermatogenezy lub też obniżenie jej poziomu, odzwierciedlone w obniżonych parametrach nasienia. W przypadku KRC możliwych typów segregantów jest minimum 64 (w zależności od liczby zaangażowanych chromosomów liczba ta wzrasta – 64 typy dla 3 chromosomów z 3 punktami złamań: po jednym na chromosom), co w sposób jednoznaczny zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważenia genetycznego po segregacji meiotycznej chromosomów (*Loup i wsp.*, 2010). Dane literaturowe opisują tylko 9 przypadków nosicieli KRC, u których badano wzór segregacji meiotycznej, przy czym dla 6 mężczyzn wykonano badanie techniką FISH (*Ferfour i wsp.*, 2012, 2013; *Hornak i wsp.*, 2014; *Kirkpatrick i Ma*, 2012; *Loup i wsp.*, 2010; *Olszewska i wsp.*, 2014; *Pellestor i wsp.*, 2011a), podczas gdy dla pozostałych 2 zastosowano system penetracji do chemicznej komórki jajowej (*Burns i wsp.*, 1986; *Cifuentes i wsp.*, 1998). Zaobserwowano 3 typy rearanżacji (I–III), a częstość plemników niezrównoważonych genetycznie wynosiła 73,0–86,5%. Stwierdzono również, że dominującym typem segregacji dla rearanżacji trójkątnej (typ I) był 4:2, podczas gdy dla translokacji podwójnej (typ III) najwyższy odsetek plemników był wynikiem segregacji naprzeciwległej. W przypadku rearanżacji nadzwyczajnej (typ II) nie zaobserwowano preferencji dla żadnego z typów segregantów. Być może niewielka liczba opisanych przypadków jest tego przyczyną. Z wyższym odsetkiem plemników niezrównoważonych genetycznie ściśle związane jest podwyższone (50–100%) u nosicieli KRC ryzyko wystąpienia niezrównoważonych genetycznie zarodków ulegających poronieniom. Tym samym odsetek KRC wykrywanych podczas badań prenatalnych jest stosunkowo niski (ok. 5–10%) (*Brunet i wsp.*, 2018; *Escudero i wsp.*, 2008; *Giardino i wsp.*,

2006, 2009; *Halgren i wsp.*, 2018; *Lim i wsp.*, 2008; *Madan*, 2012; *Pylyp i wsp.*, 2016). Szacuje się, że dla genetycznie zrównoważonych KRC wykrywanych w badaniach prenatalnych ryzyko wystąpienia wad wrodzonych szacowane jest na ok. 3,5% na każde złamanie chromosomu (*Warburton*, 1991).

Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych

Powstawanie translokacji chromosomowych związane jest z przestrzenną lokalizacją chromosomów zaangażowanych w translokację i wymagany jest ich fizyczny kontakt. Dotychczasowe dane literaturowe dopiero od niedawna sugerują istnienie związku lokalizacji poszczególnych chromosomów w przestrzeni jądra komórkowego z powstawaniem translokacji chromosomowych (*Meaburn i wsp.*, 2007). Analiza ponad 11 000 aberracji chromosomowych wykazała, że przypuszczalnie im chromosom jest większy, tym prawdopodobieństwo wystąpienia translokacji jest większe (*Bickmore i Teague*, 2002; *Williamson i wsp.*, 2014). Wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia translokacji chromosomowej zaobserwowano również pomiędzy chromosomami zlokalizowanymi bliżej siebie w przestrzeni jądra komórkowego (*Bickmore i Teague*, 2002; *Branco i Pombo*, 2006; *Kuroda i wsp.*, 2004; *Nikiforova i wsp.*, 2000; *Parada i wsp.*, 2004; *Williamson i wsp.*, 2014). Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych podsumowano w pracy przeglądowej własnej (*Olszewska i Kurpisz*, 2014), stąd punkt ten zostanie omówiony skrótowo.

Powstanie translokacji chromosomowej jest procesem wieloetapowym. Po pierwsze, na chromosomach zaangażowanych w rearanżację musi jednocześnie dojść do powstania pęknięć obu nici DNA (DSB, ang. *double strand break*). Po drugie, musi zawieść mechanizm naprawczy eliminujący DSB. Po trzecie, musi dojść do fizycznego kontaktu między końcami chromosomów z DSB, a następnie do ich połączenia (*Carvalho i Lupski*, 2016; *Ghosh i wsp.*, 2018). Sugerowane są dwa modele uwzględniające odległość zaangażowanych chromosomów: 1) „model pierwszeństwa pęknięcia” (ang. *breakage-first model*) – oderwane fragmenty chromosomów odległych od siebie ulegają przemieszczeniu się w przestrzeni jądra komórkowego, a następnie wzajemnemu przyłączeniu do tych chromosomów (*Aten i wsp.*, 2004; *Savage*, 2000) oraz 2) „model pierwszego kontaktu” (ang. *contact-first model*) – do połączenia uszkodzonych końców chromosomów dochodzi wyłącznie w obrębie włókien chromatydowych zlokalizowanych blisko siebie w momencie powstania DSB (*Savage*, 2000).

Rola ścieżek naprawczych DNA w powstawaniu translokacji chromosomowych

Dwie najczęstsze ścieżki naprawcze zaangażowane w powstawanie translokacji chromosomowych to:

rekombinacja homologiczna (HR, ang. *homologous recombination*) i jej wariant – wydłużanie pojedynczej nici (SSA, ang. *single-strand annealing*) oraz mechanizm łączenia końców niehomologicznych (NHEJ, ang. *non-homologous end joining*) wymagający niewielkiej lub braku homologii sekwencji DNA (Elliott i Jasin, 2002; Iliakis i wsp., 2015; Kloosterman i wsp., 2011; Sallmyr i Tomkinson, 2018; Tsai i Lieber, 2010). Mechanizm „pęknięcie-fuzja-most” (BFB, ang. *breakage-fusion-bridge*) najczęściej towarzyszy powstawaniu kryptycznych duplikacji odwróconych i złamań chromosomów w regionach subtelomerowych (Ballif i wsp., 2004; Gajęcka i wsp., 2008). Wśród mechanizmów rzadziej spotykanych wymienia się: 1) niealleliczną rekombinację homologiczną (NAHR, ang. *nonallelic homologous recombination*) w obrębie obszarów powtórzeń o niskiej liczbie kopii (LCR, ang. *low-copy repeat*) głównie w regionach subtelomerowych (Carvalho i Lupski, 2016; Ou i wsp., 2011; Stankiewicz i Lupski, 2006). Mechanizm NAHR jest odpowiedzialny za rearanżacje w regionie Yq11 ściśle związane z delecjami regionów AZF (ang. *azoospermia factor*) powodującymi obniżenie płodności u mężczyzn (Carvalho i wsp., 2011); 2) parowanie regionów subtelomerowych z rekombinacją proksymalną (SPPR, ang. *subtelomeric pairing with proximal recombination*) ma miejsce w obrębie powtarzalnych sekwencji zasocjowanych z regionem subtelomerowym (TAR, ang. *telomeric associated regions*) o długości ok. 100–300 kpz, w tym obejmujących domeny subtelomerowe dystalne (<2 kpz), bloki powtarzalne (głównie regiony LCR, obecne na końcach wielu chromosomów niehomologicznych) oraz domeny subtelomerowe proksymalne zawierające LCR (10–40 kpz) na końcach tylko kilku chromosomów (Mefford i Trask, 2002); 3) kopiowanie sekwencji DNA poprzez replikację indukowaną pęknięciem (BIR, ang. *breakage-induced replication*): kopiowanie sekwencji subtelomerowych z jednego ramienia chromosomu prawidłowego lub z chromatyd siostrzanej na koniec drugiego ramienia chromosomu zawierającego delecję (Ballif i wsp., 2004; Carvalho i Lupski, 2016; Leffak, 2017; Sakofsky i Malkova, 2017).

Z powstawaniem translokacji chromosomowych mogą być związane również tzw. miejsca łamliwe chromosomów, tj. regiony chromosomowe podatne na złamanie, dziedziczne i konserwatywne ewolucyjnie, o podwyższonej liczbie przerw, zwężeń lub pęknięć po procesie replikacji DNA, występujące w regionach chromatyny nieprawidłowo upakowanej podczas mitozy (Arlt i wsp., 2006; Black i Giunta, 2018; Barros i wsp., 2017; Feng i Chakraborty, 2017; Lukusa i Fryns, 2008). Miejsca łamliwe chromosomów mogą stanowić potencjalne regiony rearanżacji i sprzyjać większej liczbie wymian między chromatydami siostrzanymi, powielaniu liczby kopii genów wewnątrz chromosomu oraz odgrywać rolę tzw. miejsc gorących (ang. *hotspots*) podczas inicjacji powstawania delecji lub translokacji (Lukusa i Fryns, 2008). Wyodrębnia się dwie kategorie miejsc łamliwych: 1) powszechne miejsca łamliwe (ang. *common fragile sites*) – region

łamliwy chromosomu zawierający hipoacetylowane histony, głównie w obrębie sekwencji DNA bogatych w pary AT oraz wykazujących tendencję do przyjmowania nietypowych struktur II-rzędowych lub tzw. spinki do włosów (Debatisse i Rosselli, 2018; Feng i Chakraborty, 2017; Lukusa i Fryns, 2008); 2) rzadkie miejsca łamliwe (ang. *rare fragile sites*) – regiony DNA bogate w sekwencje AT/TA lub w trójki nukleotydów CCG/CGG, sprzyjające formowaniu struktury DNA w konformacji innej niż B-DNA, o większej elastyczności i skrętności nici DNA oraz charakteryzujące się obniżoną podatnością przyłączania się nukleosomów do DNA (Durkin i Glover, 2007; Lukusa i Fryns, 2008).

Efekt interchromosomowy/zaburzenia mejotyczne

Z danych literaturowych wynika, że u 40–64% nosicieli TCW występuje tzw. efekt interchromosomowy, czyli podwyższona częstość aneuploidalnych plemników na skutek zaburzeń w rozchodzeniu się chromosomów niezaangażowanych w translokację (Anton i wsp., 2011; Blanco i wsp., 2000; Douet-Guilbert i wsp., 2005; Estop i wsp., 2000; Godo i wsp., 2013; Li i wsp., 2015; Machev i wsp., 2005; Moretti i wsp., 2009; Tulay i wsp., 2015; Vozdova i wsp., 2012). Aneuploidie stanowią przykład numeryczny aberracji (liczby) chromosomów, powstają w wyniku błędów mejotycznych, czyli nieprawidłowego rozchodzenia się chromosomów do komórek potomnych (Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Martin, 2005; Uroz i Templado, 2012). Błędy w mejozie męskich komórek rozrodczych wynikają ze zredukowanej liczby chiazm lub ich braku lub też przedwczesnego rozchodzenia się chromatyd siostrzanych (Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Uroz i Templado, 2012). Do większości nieprawidłowości dochodzi podczas I podziału mejotycznego, co zostało potwierdzone obserwacjami wykazującymi ponad 5-krotnie wyższy odsetek aneuploidalnych spermatocytów II rzędu względem spermatocytów I-rzędowych (Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Sarrate i wsp., 2014, 2018; Uroz i Templado, 2012). Większa częstość aneuploidii dotyczy głównie chromosomów z grupy G, w których z racji małego rozmiaru liczba chiazm może być obniżona lub może nie być ich wcale, oraz chromosomów płci, w których rekombinacja ma miejsce na ograniczonym, krótkim PAR.

Za ok. 95% aneuploidii obserwowanych we wczesnych zarodkach odpowiadają zaburzenia przebiegu mejozy matczynej i obejmują one błędy w I podziale mejotycznym (3:1 w stosunku do II podziału mejotycznego) (Buwe i wsp., 2005; Kort i wsp., 2018). Dotyczy to głównie chromosomów autosomalnych, podczas gdy aneuploidie chromosomów płci są zdecydowanie pochodzenia ojcowskiego (6% 47,XXX; 50% 47,XXY; 100% 47,XYY) (Hall i wsp., 2006; Kort i wsp., 2018). Chromosomami, dla których poziom aneuploidii jest badany najczęściej, są:

13, 18, 21, X i Y. Jest to spowodowane faktem, że tylko zarodki z trisomią chromosomów 13, 18 i 21 oraz aneuploidią chromosomów płci są w stanie przeżyć przy zaistnieniu wad wrodzonych (*Altug-Teber i wsp., 2007*). Co więcej, wśród autosomów jedynie trisomia chromosomu 21 (zespół Downa) pozwala na osiągnięcie wieku dojrzałego, przy czym jedynie 6–10% przypadków tej trisomii jest pochodzenia ojcowskiego. Ponadto analizie poziomu aneuploidii często poddaje się również chromosomy 15, 16 oraz 22, ze względu na zaobserwowane wyższe ryzyko poronień na skutek aneuploidii tych chromosomów (*Elkarhat i wsp., 2019; Maxwell i wsp., 2016; Pylyp i wsp., 2018; Rubio i wsp., 2019*). W przypadku chromosomów płci najczęściej spotykaną aberracją jest zespół Klinefeltera (47,XXY) przypadający na 0,1–0,2% nowo narodzonych dzieci (*Mau-Holzmann, 2005; Vialard i wsp., 2012*). Szacuje się, że wśród niepłodnych mężczyzn odsetek ten wzrasta od 5% (oligozoospermia) do 10% (azoospermia) (*Ferlin i wsp., 2005*).

Szacuje się, że u płodnych mężczyzn o prawidłowych parametrach nasienia (normozoospermia) odsetek plemników aneuploidalnych wynosi średnio ok. 4,5% (3–5%) (*Chatziparasidou i wsp., 2015; Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Muriel i wsp., 2007; Templado i wsp., 2011*), w tym: średni odsetek plemników z aneuploidią chromosomów autosomalnych (za wyjątkiem chromosomów 3 i 22) wynosi 0,09% (0,03–0,12%), chromosomów: 3, 14, 21 i 22 0,2–0,47%, chromosomu 18 0,03–0,25%, chromosomów X i Y 0,26% (0,01–0,43%), a plemników diploidalnych 0,19% (0,01–0,38%) (*Ioannou i Tempest, 2015; Olszewska i wsp., 2013, 2015; Rubes i wsp., 2005; Templado i wsp., 2011*). Różnice w wynikach podawanych w literaturze wynikają z dwóch faktów: występowania zmienności międzyosobniczej oraz tego, że każde laboratorium ma własne grupy kontrolne. Aby wyeliminować błędy wynikające z metodyki FISH (rodzaj sond, wybrane kryterium oceny preparatu), potrzebne są restrykcyjne kryteria laboratoryjne (*Garcia-Mengual i wsp., 2019; Templado i wsp., 2005*). W plemnikach niektórych zdrowych mężczyzn o prawidłowych parametrach nasienia zaobserwowano zjawisko tzw. wariantów aneuploidii dla wybranych chromosomów (*Rubes i wsp., 2005; Tempest i wsp., 2009*), co oznacza, że na przestrzeni kilku lat powtarzanych badań poziom aneuploidii badanych chromosomów był cały czas podwyższony. Taka niejednorodność obserwacji w różnych grupach mężczyzn podkreśla złożony charakter zjawiska aneuploidii. Ponadto poziom aneuploidii w plemniku nie zależy od wieku mężczyzny (*Donate i wsp., 2016*).

Szacuje się, że częstość plemników aneuploidalnych u mężczyzn niepłodnych wzrasta średnio 3-krotnie (2–10-krotnie), co przypuszczalnie jest wynikiem niestabilności w mechanizmach kontrolujących podziały komórkowe, związanych z prawidłowym funkcjonowaniem mikrotubul wrzeciona podziałowego oraz z błędami występującymi podczas rekombinacji (*Chatziparasidou i wsp., 2015; Ioannou i wsp., 2018; Templado i wsp., 2011*).

Podwyższony poziom aneuploidii obserwowany jest u mężczyzn z zaburzonymi parametrami nasienia, jak również w przypadku plemników pozyskiwanych z jąder u mężczyzn z azoospermia. Jednak kwestia związku parametrów nasienia z poziomem aneuploidii w plemnikach nadal pozostaje dyskusyjna (*Ferfour i wsp., 2011; Mazzilli i wsp., 2017; Olszewska i wsp., 2013; Pellestor i wsp., 2001; Tang i wsp., 2010*). Również badania plemników frakcjonowanych metodami wypływania *swim up* oraz wirowania w gradiencie perkolu nie były rozstrzygające – w większości przypadków nie wykazały różnic w częstości plemników aneuploidalnych pomiędzy poszczególnymi frakcjami (*Rives i wsp., 2005*). Wiadomo również, że poziom aneuploidii chromosomów niezaangażowanych w translokację chromosomową w plemnikach ma swoje odwzorowanie w poziomie aneuploidii w zarodkach (*Martin, 2008*). Zaobserwowano związek pomiędzy podwyższonym poziomem aneuploidii chromosomów 13, 21, 22, X i Y i/lub częstością plemników diploidalnych u ojców dzieci z zespołami: Downa, Klinefeltera czy Turnera (*Martinez-Pasarell i wsp., 1999; Soares i wsp., 2001a, 2001b*). Co więcej, badania na plemnikach o podwyższonym stopniu fragmentacji DNA wykazały ok. 4,6-krotnie wyższy poziom aneuploidii chromosomów 18, X i Y względem kontroli (*Muriel i wsp., 2007*).

Podczas prawidłowego przebiegu profazy I chromosomy X i Y ulegają heterochromatyzacji skutkującej brakiem aktywności transkrypcyjnej i przybierają postać tzw. *sex body* – struktury subchromatynowej widocznej jedynie podczas pachytenu (*Oliver-Bonet i wsp., 2005b*). Z licznych doniesień literaturowych wynika, że musi dojść do prawidłowej koniugacji między chromosomami X i Y podczas pachytenu i stanowi to warunek konieczny do tego, aby plemnik był zdolny do zapłodnienia, a towarzyszyć temu musi rekombinacja (*Martin, 2005*). Potwierdzają to obserwacje zachowania się uniwalentów (nieskoniugowanych chromosomów płci) w spermatocytach, u których brak rekombinacji zatrzymuje spermatocyty na etapie diakinezy, w przeciwieństwie do uniwalentów zrekombinowanych, których obecność stwierdzono w spermatocytach metafazy II podziału mejotycznego (*Solari, 1999*). Warunkiem prawidłowego przebiegu spermatogenezy jest brak aktywności transkrypcyjnej nieskoniugowanych regionów biwalentu XY. Odnotowano, że zaburzenia inaktywacji tych regionów skutkują apoptozą spermatocytów (*Mahadevaiah i wsp., 2008; Royo i wsp., 2010*). Liczne doniesienia zdają się również potwierdzać, że asocjacja biwalentu XY z chromosomami autosomalnymi prowadzi do zaburzenia spermatogenezy, a nawet do jej zatrzymania, co skutkuje obniżeniem płodności u mężczyzn, nawet do poziomu azoospermii. Najwyższy odsetek takich asocjacji dotyczy nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych, szczególnie z zaangażowanym chromosomem akrocentrycznym (*Ferguson i wsp., 2008; Leng i wsp., 2009; Pigozzi i wsp., 2005; Sciurano i wsp., 2006, 2007, 2012; Vialard i wsp., 2006*).

W niniejszej pracy poglądowej przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący TCW. Należy podkreślić istotną rolę obecności TCW w zaburzeniach przebiegu podziałów mejotycznych, co w konsekwencji prowadzić może do niepowodzeń rozrodu oraz pojawienia się wad genetycznych u potomstwa. Warto raz jeszcze podkreślić, że bez badania genetycznego TCW pozostaną niewykryte, albowiem nie ma fenotypowych cech osobniczych wskazujących na osobę – nosiciela genetycznie zrównoważonej TCW, którymi można byłoby się poślikować.

Finansowanie

Narodowe Centrum Nauki, projekt grantowy: 2011/01/B/NZ2/04819.

Piśmiennictwo

- Altug-Teber O., Bonin M., Walter M., Mau-Holzmann U.A., Dufke A., Stappert H. *i wsp.*: Specific transcriptional changes in human fetuses with autosomal trisomies. *Cytogenet Genome Res.* 2007, 119, 171–184. PMID: 18253026. DOI: 10.1159/000112058.
- Anton E., Vidal F., Blanco J.: Interchromosomal effect analyses by sperm FISH: incidence and distribution among reorganization carriers. *Syst Biol Reprod Med.* 2011, 57, 268–278. PMID: 22092077. DOI: 10.3109/19396368.2011.633682.
- Anton E., Vidal F., Blanco J.: Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior. *Genet Med.* 2008, 10, 730–738. PMID: 18813133. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318187760f.
- Anton E., Vidal F., Blanco J.: Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers. *Hum Reprod.* 2007, 22, 2088–2092. PMID: 17573525. DOI: 10.1093/humrep/dem152.
- Anton E., Vidal F., Egozcue J., Blanco J.: Preferential alternate segregation in the common t(11;22)(q23;q11) reciprocal translocation: sperm FISH analysis in two brothers. *Reprod Biomed Online.* 2004, 9, 637–644. PMID: 15670411. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61774-9.
- Arlt M.F., Durkin S.G., Ragland R.L., Glover T.W.: Common fragile sites as targets for chromosome rearrangements. *DNA Repair.* 2006, 5, 1126–1135. PMID: 16807141. DOI: 10.1016/j.dnarep.2006.05.010.
- Aten J.A., Stap J., Krawczyk P.M., van Oven C.H., Hoebe R.A., Essers J. *i wsp.*: Dynamics of DNA double-strand breaks revealed by clustering of damaged chromosome domains. *Science.* 2004, 303, 92–95. PMID: 14704429. DOI: 10.1126/science.1088845.
- Ballif B.C., Wakui K., Gajicka M., Shaffer L.G.: Translocation breakpoint mapping and sequence analysis in three monosomy 1p36 subjects with der(1)t(1;1)(p36;q44) suggest mechanisms for telomere capture in stabilizing de novo terminal rearrangements. *Hum Genet.* 2004, 114, 198–206. PMID: 14579147. DOI: 10.1007/s00439-003-1029-y.
- Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F., McLachlan R. *i wsp.*: The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017, 23, 660–680. PMID: 28981651. DOI: 10.1093/humupd/dmx021.
- Barros A.V., Wolski M.A., Nogaroto V., Almeida M.C., Moreira-Filho O., Vicari M.R.: Fragile sites, dysfunctional telomere and chromosome fusions: What is 5S rDNA role? *Gene.* 2017, 608, 20–27. PMID: 28111257. DOI: 10.1016/j.gene.2017.01.013.
- Benet J., Oliver-Bonet M., Cifuentes P., Templado C., Navarro J.: Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 281–290. PMID: 16192706. DOI: 10.1159/000086901.
- Bickmore W.A., Teague P.: Influences of chromosome size, gene density and nuclear position on the frequency of constitutional translocations in the human population. *Chromosome Res.* 2002, 10, 707–715. PMID: 12575798. DOI: 10.1023/A:1021589031769.
- Black E.M., Giunta S.: Repetitive Fragile Sites: Centromere Satellite DNA As a Source of Genome Instability in Human Diseases. *Genes (Basel)* 2018, 9(12) pii: E615. PMID: 30544645. DOI: 10.3390/genes9120615.
- Blanco J., Egozcue J., Vidal F.: Interchromosomal effects for chromosome 21 in carriers of structural chromosome reorganizations determined by fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei. *Hum Genet.* 2000, 106, 500–505. PMID: 10914679. DOI: 10.1007/s004390000295.
- Bonduelle M., Van Assche E., Joris H., Keymolen K., Devroey P., Van Steirteghem A. *i wsp.*: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod.* 2002, 17, 2600–2614. PMID: 12351536. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2600.
- Branco M.R., Pombo A.: Intermingling of chromosome territories in interphase suggests role in translocations and transcription-dependent associations. *PLoS Biol.* 2006, 4, e138. PMID: 16623600. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040138.
- Brugnon F., Van Asche E., Verheyen G., Sion B., Boucher D., Pouly J.L. *i wsp.*: Study of two markers of apoptosis and meiotic segregation in ejaculated sperm of chromosomal translocation carrier patients. *Hum Reprod.* 2006, 21, 685–693. PMID: 16339168. DOI: 10.1093/humrep/dei401.
- Brunet B.C.F.K., Shen J., Cai L., Xie J., Cui Y., Liu J. *i wsp.*: Preimplantation genetic testing for complex chromosomal rearrangement carriers by next-generation sequencing. *Reprod Biomed Online.* 2018, 37, 375–382. PMID: 30314889. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.07.001.
- Burns J.P., Koduru P.R., Alonso M.L., Chaganti R.S.: Analysis of meiotic segregation in a man heterozygous for two reciprocal translocations using the hamster in vitro penetration system. *Am J Hum Genet.* 1986, 38, 954–964. PMID: 3728467.
- Buwe A., Guttenbach M., Schmid M.: Effect of paternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 213–228. PMID: 16192697. DOI: 10.1159/000086892.
- Carvalho C.M., Lupski J.R.: Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nat Rev Genet.* 2016, 17, 224–238. PMID: 26924765. DOI: 10.1038/nrg.2015.25.
- Carvalho C.M., Zhang F., Lupski J.R.: Structural variation of the human genome: mechanisms, assays, and role in male infertility. *Syst Biol Reprod Med.* 2011, 57, 3–16. PMID: 21210740. DOI: 10.3109/19396368.2010.527427.
- Cassuto N.G., Le Foll N., Chantot-Bastarud S., Balet R., Bouret D., Rouen A. *i wsp.*: Sperm fluorescence in situ hybridization study in nine men carrying a Robertsonian or a reciprocal translocation – relationship between segregation modes and high-magnification sperm morphology examination. *Fertil Steril.* 2011, 96, 826–832. PMID: 21871621. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1143.
- Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M.: Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2015, 47, 847–860. PMID: 25352353. DOI: 10.1111/and.12362.
- Cifuentes P., Navarro J., Míguez L., Egozcue J., Benet J.: Sperm segregation analysis of a complex chromosome rearrangement, 2;22;11, by whole chromosome painting. *Cytogenet Cell Genet.* 1998, 82, 204–209. PMID: 9858818. DOI: 10.1159/000015101.
- Cora T., Acar H., Kaynak M.: Molecular cytogenetic detection of meiotic segregation patterns in sperm nuclei of carriers of 46,XY,t(15;17)(q21;q25). *J Androl.* 2002, 23, 793–798. PMID: 12399524. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2002.tb02335.x.
- De Braekeler M., Dao T.: Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod.* 1991, 6, 245–250. PMID: 2056021. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137315.
- De Carvalho A.F., da Silva Bellucco F.T., Kulikowski L.D., Toralles M.B., Melaragno M.I.: Partial 5p monosomy or trisomy in 11 patients from a family with a t(5;15)(p13.3;p12) translocation. *Hum Genet.* 2008, 124, 387–392. PMID: 18777129. DOI: 10.1007/s00439-008-0557-x.
- de Kretser D.M.: Male infertility. *Lancet.* 1997, 349, 787–790. PMID: 9074589. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)08341-9.

- Debatisse M., Rosselli F.: A journey with common fragile sites: From S phase to telophase. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019, 58, 305–316. PMID: 30387289. DOI: 10.1002/gcc.22704.
- Donate A., Estop A.M., Giraldo J., Templado C.: Paternal Age and Numerical Chromosome Abnormalities in Human Spermatozoa. *Cytogenet Genome Res*. 2016, 148, 241–248. PMID: 27322585. DOI: 10.1159/000446724.
- Douet-Guilbert N., Bris M.J., Amice V., Marchetti C., Delobel B., Amice J. i wsp.: Interchromosomal effect in sperm of males with translocations: report of 6 cases and review of the literature. *Int J Androl*. 2005, 28, 372–379. PMID: 16300670. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00571.x.
- Durkin S.G., Glover T.W.: Chromosome fragile sites. *Annu Rev Genet*. 2007, 41, 169–92. PMID: 17608616. DOI: 10.1146/annurev.genet.41.042007.165900.
- Eisfeldt J., Pettersson M., Vezzi F., Wincent J., Källér M., Gruselius J. i wsp.: Comprehensive structural variation genome map of individuals carrying complex chromosomal rearrangements. *PLoS Genet*. 2019, 15, e1007858. PMID: 30735495. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007858.
- Elkarhat Z., Kindil Z., Zarouf L., Razoki L., Aboulfaraj J., Elbakay C. i wsp.: Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *J Assist Reprod Genet*. 2019, 36, 499–507. PMID: 30470960. DOI: 10.1007/s10815-018-1373-4.
- Elliott B., Jasin M.: Double-strand breaks and translocations in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2002, 59, 373–385. PMID: 11915950. DOI: 10.1007/s00018-002-8429-3.
- Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M., Munne S.: Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fertil Steril*. 2003, 79, 1528–1534. PMID: 12801555. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00252-8.
- Escudero T., Estop A., Fischer J., Munne S.: Preimplantation genetic diagnosis for complex chromosome rearrangements. *Am J Med Genet A*. 2008, 146A, 1662–1669. PMID: 18536046. DOI: 10.1002/ajmg.a.32286.
- Estop A.M., Cieply K., Munne S., Surti U., Wakim A., Feingold E.: Is there an interchromosomal effect in reciprocal translocation carriers? Sperm FISH studies. *Hum Genet*. 2000, 106, 517–524. PMID: 10914681. DOI: 10.1007/s004390000275.
- Estop A.M., Levinson F., Cieply K., Vankirk V.: The segregation of a translocation t(1;4) in two male carriers heterozygous for the translocation. *Hum Genet*. 1992, 89, 425–429. PMID: 1618491. DOI: 10.1007/bf00194315.
- Faraut T., Mermet M.A., Demongeot J., Cohen O.: Cooperation of selection and meiotic mechanisms in the production of imbalances in reciprocal translocations. *Cytogenet Cell Genet*. 2000, 88, 15–21. PMID: 10773657. DOI: 10.1159/000015476.
- Feng W., Chakraborty A.: Fragility Extraordinaire: Unsolved Mysteries of Chromosome Fragile Sites. *Adv Exp Med Biol*. 2017, 1042, 489–526. PMID: 29357071. DOI: 10.1007/978-981-10-6955-0_21.
- Ferfour F., Boitrelle F., Clément P., Molina Gomes D., Selva J., Vialard F.: Can one translocation impact the meiotic segregation of another translocation? A sperm-FISH analysis of a 46,XY,t(1;16)(q21;p11.2),t(8;9)(q24.3;p24) patient and his 46,XY,t(8;9)(q24.3;p24) brother and cousin. *Mol Hum Reprod*. 2013, 19, 109–117. PMID: 23100463. DOI: 10.1093/molehr/gas048.
- Ferfour F., Boitrelle F., Tapia S., Gomes D.M., Selva J., Vialard F.: Sperm FISH analysis of a 46,XY,t(3;6)(p24;p21.2), inv(8)(p11;2q21.2) double chromosomal rearrangement. *Reprod Biomed Online*. 2012, 24: 219–223. PMID: 22196892. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.10.009.
- Ferfour F., Selva J., Boitrelle F., Gomes D.M., Torre A., Albert M. i wsp.: The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. *Fertil Steril*. 2011, 96, 1337–1343. PMID: 21963229. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008.
- Ferguson K.A., Chow V., Ma S.: Silencing of unpaired meiotic chromosomes and altered recombination patterns in an azoospermic carrier of a t(8;13) reciprocal translocation. *Hum Reprod*. 2008, 23, 988–995. PMID: 18270180. DOI: 10.1093/humrep/den013.
- Ferlin A., Arredi B., Foresta C.: Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006, 22, 133–141. PMID: 16806807. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.04.016.
- Ferlin A., Garolla A., Foresta C.: Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res*. 2005, 111, 310–316. PMID: 16192710. DOI: 10.1159/000086905.
- Fukami M., Shima H., Suzuki E., Ogata T., Matsubara K., Kamimaki T.: Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. *Clin Genet*. 2017, 91, 653–660. PMID: 27888607. DOI: 10.1111/cge.12928.
- Gajęcka M., Gentles A.J., Tsai A., Chitayat D., Mackay K.L., Glotzbach C.D. i wsp.: Unexpected complexity at breakpoint junctions in phenotypically normal individuals and mechanisms involved in generating balanced translocations t(1;22)(p36;q13). *Genome Res*. 2008, 18, 1733–1742. PMID: 18765821. DOI: 10.1101/gr.077453.108.
- García-Mengual E., Triviño J.C., Sáez-Cuevas A., Bataller J., Ruíz-Jorro M., Vendrell X.: Male infertility: establishing sperm aneuploidy thresholds in the laboratory. *J Assist Reprod Genet*. 2019, 36, 371–381. PMID: 30604135. DOI: 10.1007/s10815-018-1385-0.
- García-Peiro A., Oliver-Bonet M., Navarro J., Abad C., Guitart M., Amengual M.J. i wsp.: Dynamics of sperm DNA fragmentation in patients carrying structurally rearranged chromosomes. *Int J Androl*. 2011, 34, e546–e553. PMID: 21535010. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01153.x.
- Gardner R.J., Amor D.J.: Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, Fifth Edition. 2018.
- Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi J.P., Dadoune J.P., Briault S. i wsp.: Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod*. 2001, 16, 82–90. PMID: 11139542. DOI: 10.1093/humrep/16.1.82.
- Ghosh R., Das D., Franco S.: The Role for the DSB Response Pathway in Regulating Chromosome Translocations. *Adv Exp Med Biol*. 2018, 1044, 65–87. PMID: 11139542. DOI: 10.1093/humrep/16.1.82.
- Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Munne S., Balicchia B., Escudero T. i wsp.: Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. *Hum Reprod*. 2002, 17, 3201–3207. PMID: 12456624. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3201.
- Giardino D., Corti C., Ballarati L., Colombo D., Sala E., Villa N. i wsp.: De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2009, 29, 257–265. PMID: 19248039. DOI: 10.1002/pd.2215.
- Giardino D., Corti C., Ballarati L., Finelli P., Valtorta C., Botta G. i wsp.: Prenatal diagnosis of a de novo complex chromosome rearrangement (CCR) mediated by six breakpoints, and a review of 20 prenatally ascertained CCRs. *Prenat Diagn*. 2006, 26, 565–570. PMID: 16683274. DOI: 10.1002/pd.1460.
- Godo A., Blanco J., Vidal F., Anton E.: Accumulation of numerical and structural chromosome imbalances in spermatozoa from reciprocal translocation carriers. *Hum Reprod*. 2013, 28, 840–849. PMID: 23250926. DOI: 10.1093/humrep/des431.
- Goldman A.S.H., Hulten M.A.: Analysis of chiasma frequency and first meiotic segregation in a human male reciprocal translocation heterozygote, t(1;11)(p36.3;q13.1), using fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 1993, 63, 16–23. PMID: 8449032. DOI: 10.1159/000133493.
- Goumy C., Mihaescu M., Tchirkov A., Giollant M., Benier C., Francannet C. i wsp.: De novo balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosome 8, 11 and 16 in a boy with mild developmental delay and psychotic disorder. *Genet Couns*. 2006, 17, 371–379. PMID: 17100206.
- Grasshoff U., Singer S., Liehr T., Starke H., Fode B., Schöning M. i wsp.: A complex chromosomal rearrangement with a translocation 4;10;14 in a fertile male carrier: ascertainment through an offspring with partial trisomy 14q13-->q24.1 and partial monosomy 4q27-->q28 [corrected]. *Cytogenet Genome Res*. 2003, 103, 17–23. PMID: 15004458. DOI: 10.1159/000076282.
- Halgren C., Nielsen N.M., Nazaryan-Petersen L., Silahatoglu A., Collins R.L., Lowther C. i wsp.: Risks and Recommendations in Prenatally Detected De Novo Balanced Chromosomal Rearrangements from Assessment of Long-Term Outcomes. *Am J Hum Genet*. 2018, 102, 1090–1103. PMID: 29805044. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.04.005.
- Hall H., Hunt P., Hassold T.: Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev*. 2006, 16, 323–329. PMID: 16647844. DOI: 10.1016/j.gde.2006.04.011.
- Handel M.A.: The XY body: a specialized meiotic chromatin domain. *Exp Cell Res*. 2004, 296, 57–63. PMID: 15120994. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.03.008.
- Harton G.L., Tempest H.G.: Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl*. 2012, 14, 32–39. PMID: 22120929. DOI: 10.1038/aja.2011.66.

- Honda H., Miharu N., Ohashi Y., Honda N., Hara T., Ohama K.: Analysis of segregation and aneuploidy in two reciprocal translocation carriers, t(3;9)(q26.2;q32) and t(3;9)(p25;q32), by triple-color fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet.* 1999, 105, 428–436. PMID: 10598808. DOI: 10.1007/s004390051126.
- Hornak M., Vozdova M., Musilova P., Prinosilova P., Oracova E., Linkova V. *i wsp.*: Comprehensive meiotic segregation analysis of a 4-breakpoint t(1;3;6) complex chromosome rearrangement using single sperm array comparative genomic hybridization and FISH. *Reprod Biomed Online.* 2014, 29, 499–508. PMID: 25154015. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.014.
- Houge G., Liehr T., Schoumans J., Ness G.O., Solland K., Starke H. *i wsp.*: Ten years follow up of a boy with a complex chromosomal rearrangement: going from a > 5 to 15-breakpoint CCR. *Am J Med Genet A.* 2003, 118A, 235–240. PMID: 12673653. DOI: 10.1002/ajmg.a.10106.
- Iliakis G., Murmann T., Soni A.: Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015, 793, 166–175. PMID: 26520387. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.07.001.
- Ioannou D., Fortun J., Tempest H.G.: Meiotic nondisjunction and sperm aneuploidy in humans. *Reproduction.* 2018, pii: REP-18-0318. PMID: 30390610. DOI: 10.1530/REP-18-0318.
- Ioannou D., Tempest H.G.: Meiotic Nondisjunction: Insights into the Origin and Significance of Aneuploidy in Human Spermatozoa. *Adv Exp Med Biol.* 2015, 868, 1–21. PMID: 26178843. DOI: 10.1007/978-3-319-18881-2_1.
- Jalbert P., Sele B., Jalbert H.: Reciprocal translocations: a way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. *Hum Genet.* 1980, 55, 209–222. PMID: 7450764. DOI: 10.1007/bf00291769.
- Johannisson R., Lohrs U., Wolff H.H., Schwinger E.: Two different XY-quadrivalent associations and impairment of fertility in men. *Cytogenet. Cell Genet.* 1987, 45, 222–230. PMID: 3319437. DOI: 10.1159/000132458.
- Kang S.H., Shaw C., Ou Z., Eng P.A., Cooper M.L., Pursley A.N. *i wsp.*: Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am J Med Genet A.* 2010, 152A, 1111–1126. PMID: 20340098. DOI: 10.1002/ajmg.a.33278.
- Kékesi A., Erdei E., Török M., Drávucz S., Tóth A.: Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. *Fertil Steril.* 2007, 88, 212.e5-11. PMID: 17274993. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.097.
- Kim J.W., Chang E.M., Song S.H., Park S.H., Yoon T.K., Shim S.H.: Complex chromosomal rearrangement in infertile males: complexity of rearrangement affects spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2011, 95, 349–352. PMID: 20864097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.014.
- Kirkpatrick G., Ma S.: Meiotic segregation and interchromosomal effects in a rare (1:2:10) complex chromosomal rearrangement. *J Assist Reprod Genet.* 2012, 29, 77–81. PMID: 22105185. DOI: 10.1007/s10815-011-9655-0.
- Kloosterman W.P., Guryev V., van Roosmalen M., Duran K.J., de Bruijn E., Bakker S.C., *i wsp.*: Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. *Hum Mol Genet.* 2011, 20, 1916–1924. PMID: 21349919. DOI: 10.1093/hmg/ddr073.
- Koduru P.R.: Metaphase I orientation of chain-forming interchange quadrivalents: a theoretical consideration. *Genetics.* 1984, 108, 707–718. PMID: 17246241.
- Kort J.D., McCoy R.C., Demko Z., Lathi R.B.: Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? *J Assist Reprod Genet.* 2018, 35, 403–408. PMID: 29063503. DOI: 10.1007/s10815-017-1060-x.
- Kuroda M., Tanabe H., Yoshida K., Oikawa K., Saito A., Kiyuna T. *i wsp.*: Alteration of chromosome positioning during adipocyte differentiation. *J Cell Sci.* 2004, 117, 5897–5903. PMID: 15537832. DOI: 10.1242/jcs.01508.
- Leffak M.: Break-induced replication links microsatellite expansion to complex genome rearrangements. *Bioessays.* 2017, 39. PMID: 28621832. DOI: 10.1002/bies.201700025.
- Leng M., Li G., Zhong L., Hou H., Yu D., Shi Q.: Abnormal synapsis and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). *Fertil Steril.* 2009, 91, 1293.e17-22. PMID: 19200961. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.049.
- Li L.L., Dong Y., Wang R.X., An N., Yun X., Liu R.Z.: Sperm aneuploidy and implications for genetic counseling in a pedigree of three t(1;3) balanced translocation carriers. *Genet Mol Res.* 2015, 14, 5003–5009. PMID: 25966275. DOI: 10.4238/2015.May.12.3.
- Lim C.K., Cho J.W., Kim J.Y., Kang I.S., Shim S.H., Jun J.H.: A healthy live birth after successful preimplantation diagnosis for carriers of complex chromosome rearrangements. *Fertil Steril.* 2008, 90, 1680–1684. PMID: 18076880. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.016.
- Lledó B., Ortiz J.A., Morales R., Ten J., de la Fuente P.E., García-Ochoa C. *i wsp.*: The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos. *Hum Reprod.* 2010, 25, 1843–1848. PMID: 20511301. DOI: 10.1093/humrep/deq111.
- Loup V., Bernicot I., Janssens P., Hedon B., Hamamah S., Pellestor F. *i wsp.*: Combined FISH and PRINS sperm analysis of complex chromosome rearrangement t(1;19;13): an approach facilitating PGD. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16, 111–116. PMID: 20019162. DOI: 10.1093/molehr/gap105.
- Lukusa T., Fryns J.P.: Human chromosome fragility. *Biochim Biophys Acta.* 2008, 1779, 3–16. PMID: 18078840. DOI: 10.1016/j.bbagr.2007.10.005.
- Ly P., Cleveland D.W.: Rebuilding Chromosomes After Catastrophe: Emerging Mechanisms of Chromothripsis. *Trends Cell Biol.* 2017, 27, 917–930. PMID: 28899600. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.08.005.
- Machev N., Gosset P., Warter S., Treger M., Schillinger M., Viville S.: Fluorescence in situ hybridization sperm analysis of six translocation carriers provides evidence of an interchromosomal effect. *Fertil Steril.* 2005, 84, 365–373. PMID: 16084877. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.026.
- Madan K.: Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review. *Am J Med Genet A.* 2012, 158A, 947–963. PMID: 22383246. DOI: 10.1002/ajmg.a.35220.
- Mahadevaiah S.K., Bourc'his D., de Rooij D.G., Bestor T.H., Turner J.M., Burgoyne P.S.: Extensive meiotic asynapsis in mice antagonises meiotic silencing of unsynapsed chromatin and consequently disrupts meiotic sex chromosome inactivation. *J Cell Biol.* 2008, 182, 263–276. PMID: 18663141. DOI: 10.1083/jcb.200710195.
- Martin R.H.: Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update.* 2008, 14, 379–390. PMID: 18535003. DOI: 10.1093/humupd/dmn017.
- Martin R.H.: Mechanisms of nondisjunction in human spermatogenesis. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 245–249. PMID: 16192700. DOI: 10.1159/000086895.
- Martínez-Pasarell O., Templado C., Vicens-Calvet E., Egozcue J., Nogués C.: Paternal sex chromosome aneuploidy as a possible origin of Turner syndrome in monozygotic twins: case report. *Hum Reprod.* 1999, 14, 2735–2738. PMID: 10548612. DOI: 10.1093/humrep/14.11.2735.
- Mas J., Sabouni R., Bocca S.: A novel male 2;4;14 complex chromosomal translocation with normal semen parameters but 100% embryonic aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* 2018, 35, 907–912. PMID: 29380280. DOI: 10.1007/s10815-018-1126-4.
- Matzuk M.M., Lamb D.J.: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med.* 2008, 14, 1197–1213. PMID: 18989307. DOI: 10.1038/nm.f1895.
- Mau-Holzmann U.A.: Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 317–336. PMID: 16192711. DOI: 10.1159/000086906.
- Maxwell S.M., Colls P., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H., McCaffrey C., Wells D. *i wsp.*: Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2016, 106, 1414–1419.e5. PMID: 27692437. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.017.
- Mazzilli R., Cimadomo D., Vaiarelli A., Capalbo A., Dovere L., Alviggi E. *i wsp.*: Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. *Fertil Steril.* 2017, 108, 961–972.e3. PMID: 28985908. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.033.
- Meaburn K.J., Misteli T., Soutoglou E.: Spatial genome organization in the formation of chromosomal translocations. *Semin Cancer Biol.* 2007, 17, 80–90. PMID: 17137790. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.10.008.
- Mefford H.C., Trask B.J.: The complex structure and dynamic evolution of human subtelomeres. *Nat Rev Genet.* 2002, 3, 91–102. PMID: 11836503. DOI: 10.1038/nrg727.

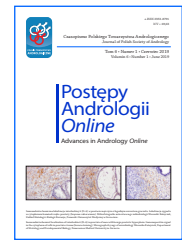
- Midro A.T., Panasiuk B., Stasiewicz-Jarocka B., Olszewska M., Wiland E., Myśliwiec M. *i wsp.*: Recurrence risks for different pregnancy outcomes and meiotic segregation analysis of spermatozoa in carriers of t(1;11)(p36.22;q12.2). *J Hum Genet.* 2014, 59, 667–674. PMID: 25319850. DOI: 10.1038/jhg.2014.92.
- Midro A.T., Stasiewicz-Jarocka B.: Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównowazonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część I. diagnostyka cytogenetyczna translokacji. *Diagn Lab.* 2001a, 37, 59–68.
- Midro A.T., Stasiewicz-Jarocka B.: Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównowazonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część II. Analiza rodowodowa. Grupy indywidualnego ryzyka genetycznego nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. *Diagn Lab.* 2001b, 37, 69–76.
- Midro A.T., Wiland E., Panasiuk B., Leśniewicz R., Kurpisz M.: Risk evaluation of carriers with chromosome reciprocal translocation t(7;13)(q34;q13) and concomitant meiotic segregation analyzed by FISH on ejaculated spermatozoa. *Am J Med Genet A.* 2006, 140, 245–256. PMID: 16411217. DOI: 10.1002/ajmg.a.31083.
- Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Herry A., Marchetti C., Lefebvre V., D *i wsp.*: Lack of intraindividual variation of unbalanced spermatozoa frequencies from a 46,XY,t(9;22)(q21;q11.2) carrier: case report. *Hum Reprod.* 2004b, 19, 2227–2230. PMID: 15298974. DOI: 10.1093/humrep/deh439.
- Morel F., Douet-Guilbert N., Roux C., Tripogney C., Le Bris M.J., De Braekeleer M. *i wsp.*: Meiotic segregation of a t(7;8)(q11.21;cen) translocation in two carrier brothers. *Fertil Steril.* 2004a, 81, 682–685. PMID: 15037421. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.034.
- Moretti E., Pascarelli N.A., Giannerini V., Geminiani M., Anichini C., Collodel G.: 18, X, Y aneuploidies and transmission electron microscopy studies in spermatozoa from five carriers of different reciprocal translocations. *Asian J Androl.* 2009, 11, 325–332. PMID: 19349951. DOI: 10.1038/aja.2008.31.
- Mortimer J.G., Chewings W.E., Gardner R.J.: A further report on a kindred with cases of 4p trisomy and monosomy. *Hum Hered.* 1980, 30, 58–61. PMID: 7353891. DOI: 10.1159/000153091.
- Munné S., Chen S., Fischer J., Colls P., Zheng X., Stevens J. *i wsp.*: Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2005, 84, 331–335. PMID: 7353891. DOI: 10.1159/000153091.
- Muriel L., Goyanes V., Segrelles E., Gosálvez J., Alvarez J.G., Fernández J.L.: Increased aneuploidy rate in sperm with fragmented DNA as determined by the sperm chromatin dispersion (SCD) test and FISH analysis. *J Androl.* 2007, 28, 38–49. PMID: 16899813. DOI: 10.2164/jandrol.106.000067.
- Nikiforova M.N., Stringer J.R., Blough R., Medvedovic M., Fagin J.A., Nikiforov Y.E.: Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science.* 2000, 290, 138–141. PMID: 11021799. DOI: 10.1126/science.290.5489.138.
- Ogilvie C.M., Scriven P.N.: Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *Eur J Hum Genet.* 2002, 10, 801–806. PMID: 12461686. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200895.
- Oliver-Bonet M., Benet J., Sun F., Navarro J., Abad C., Liehr T. *i wsp.*: Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenetic failure. *Hum Reprod.* 2005a, 20, 683–688. PMID: 15689348. DOI: 10.1093/humrep/deh654.
- Oliver-Bonet M., Ko E., Martin R.H.: Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. *Cytogenet Genome Res.* 2005b, 111, 343–346. PMID: 16192713. DOI: 10.1159/000086908.
- Oliver-Bonet M., Navarro J., Codina-Pascual M., Abad C., Guitart M., Egozcue J. *i wsp.*: From spermatocytes to sperm: meiotic behaviour of human male reciprocal translocations. *Hum Reprod.* 2004, 19, 2515–2522. PMID: 15333594. DOI: 10.1093/humrep/deh492.
- Oliver-Bonet M., Navarro J., Codina-Pascual M., Carrera M., Egozcue J., Benet J.: Meiotic segregation analysis in a t(4;8) carrier: comparison of FISH methods on sperm chromosome metaphases and interphase sperm nuclei. *Eur J Hum Genet.* 2001, 9(6), 395–403. PMID: 11436119. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200654.
- Olszewska M., Barciszewska M.Z., Fraczek M., Huleyuk N., Chernykh V.B., Zastavna D. *i wsp.*: Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural aberrations. *Asian J Androl.* 2017, 19, 117–124. PMID: 26908061. DOI: 10.4103/1008-682X.168684.
- Olszewska M., Fraczek M., Huleyuk N., Czernikiewicz A., Wiland E., Boksa M. *i wsp.*: Chromatin structure analysis of spermatozoa from reciprocal chromosome translocation (RCT) carriers with known meiotic segregation patterns. *Reprod Biol.* 2013, 13, 209–220. PMID: 24011192. DOI: 10.1016/j.repbio.2013.06.002.
- Olszewska M., Huleyuk N., Fraczek M., Zastavna D., Wiland E., Kurpisz M.: Sperm FISH and chromatin integrity in spermatozoa from a t(6;10;11) carrier. *Reproduction.* 2014, 147, 659–670. PMID: 24713394. DOI: 10.1530/REP-13-0533.
- Olszewska M., Kurpisz M.: Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych wzajemnych. W: Na pograniczu Chemii i Biologii. Tom XXXII, Wydawnictwo Naukowe UAM. 13–24, 2014.
- Olszewska M., Wanowska E., Kishore A., Huleyuk N., Georgiadis A.P., Yatsenko A.N. *i wsp.*: Genetic dosage and position effect of small supernumerary marker chromosome (sSMC) in human sperm nuclei in infertile patient. *Sci Rep.* 2015, 5, 17408. PMID: 26616419. DOI: 10.1038/srep17408.
- Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N., Fraczek M., Midro A.T., Zastavna D., Kurpisz M.: Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons – carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT). *BMC Med Genomics.* 2019, 12, 30. PMID: 30709354. DOI: 10.1186/s12920-018-0470-7.
- Ou Z., Stankiewicz P., Xia Z., Breman A.M., Dawson B., Wiszniewska J. *i wsp.*: Observation and prediction of recurrent human translocations mediated by NAHR between nonhomologous chromosomes. *Genome Res.* 2011, 21, 33–46. PMID: 21205869. DOI: 10.1101/gr.111609.110.
- Pandiyani N., Jequier A.M.: Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod.* 1996, 11, 2604–2608. PMID: 9021359. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019178.
- Parada L.A., Sotiriou S., Misteli T.: Spatial genome organization. *Exp Cell Res.* 2004, 296, 64–70. PMID: 15120995. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.03.013.
- Pellestor F., Anahory T., Lefort G., Puechberty J., Liehr T., Hédon B. *i wsp.*: Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior. *Hum Reprod Update.* 2011b, 17, 476–494. PMID: 21486858. DOI: 10.1093/humupd/dmr010.
- Pellestor F., Imbert I., Andréo B., Lefort G.: Study of the occurrence of inter-chromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in-situ hybridization and primed in-situ labelling techniques. *Hum Reprod.* 2001, 16, 1155–1164. PMID: 11387286. DOI: 10.1093/humrep/16.6.1155.
- Pellestor F., Puechberty J., Weise A., Lefort G., Anahory T., Liehr T. *i wsp.*: Meiotic segregation of complex reciprocal translocations: direct analysis of the spermatozoa of a t(5;13;14) carrier. *Fertil Steril.* 2011a, 95, 2433.e17–22. PMID: 21367411. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.159.
- Perrin A., Basinko A., Douet-Guilbert N., Gueganic N., Le Bris M.J., Amice V. *i wsp.*: Aneuploidy and DNA fragmentation in sperm of carriers of a constitutional chromosomal abnormality. *Cytogenet Genome Res.* 2011, 133, 100–106. PMID: 21311180. DOI: 10.1159/000323980.
- Perrin A., Caer E., Oliver-Bonet M., Navarro J., Benet J., Amice V. *i wsp.*: DNA fragmentation and meiotic segregation in sperm of carriers of a chromosomal structural abnormality. *Fertil Steril.* 2009, 92, 583–589. PMID: 18706548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.052.
- Perrin A., Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Amice J., Amice V. *i wsp.*: A study of meiotic segregation of chromosomes in spermatozoa of translocation carriers using fluorescent in situ hybridization. *Andrologia.* 2010, 42, 27–34. PMID: 20078513. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00951.x.
- Piazza A., Heyer W.D.: Homologous Recombination and the Formation of Complex Genomic Rearrangements. *Trends Cell Biol.* 2019, 29, 135–149. PMID: 30497856. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.10.006.
- Pigozzi M.I., Sciarano R.B., Solari A.J.: Changes in crossover distribution along a quadrivalent in a man carrier of a reciprocal translocation t(11;14). *Biocell.* 2005, 29, 195–203. PMID: 16187499.
- Pylyp L.Y., Mykytenko D.O., Spinenko L.O., Lavrova K.V., Verhogyad N.V., Zukin V.D.: A case of prenatal detection of a de novo unbalanced complex chromosomal rearrangement involving four chromosomes. *Tsitol Genet.* 2016, 50, 74–78. PMID: 30480420.
- Pylyp L.Y., Spynenko L.O., Verhogyad N.V., Mishenko A.O., Mykytenko D.O., Zukin V.D.: Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis:

- a review of 1000 cases. *J Assist Reprod Genet.* 2018, 35, 265–271. PMID: 29086320. DOI: 10.1007/s10815-017-1069-1.
- Rickards G.K.*: Alternate-1 and alternate-2 orientations in interchange (reciprocal translocation) quadrivalents. *Genetics.* 1983b, 104, 211–213. PMID: 17246129.
- Rickards G.K.*: Orientation behavior of chromosome multiples of interchange (reciprocal translocation) heterozygotes. *Annu Rev Genet.* 1983a, 17, 443–498. PMID: 6364963. DOI: 10.1146/annurev.ge.17.120183.002303.
- Rives N.M.*: Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: asthenozoospermia. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 358–362. PMID: 16192716. DOI: 10.1159/000086911.
- Rousseaux S., Chevret E., Monteil M., Cozzi J., Pelletier R., Devillard F. i wsp.*: Meiotic segregation in males heterozygote for reciprocal translocation: analysis of sperm nuclei by two and three colour fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1995, 71, 240–246. PMID: 7587385. DOI: 10.1159/000134118.
- Royo H., Polikiewicz G., Mahadevaiah S.K., Prosser H., Mitchell M., Bradley A. i wsp.*: Evidence that meiotic sex chromosome inactivation is essential for male fertility. *Curr Biol.* 2010, 20, 2117–2123. PMID: 21093264. DOI: 10.1016/j.cub.2010.11.010.
- Rubes J., Vozdova M., Oracova E., Perreault S.D.*: Individual variation in the frequency of sperm aneuploidy in humans. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 229–236. PMID: 16192698. DOI: 10.1159/000086893.
- Rubio C., Rodrigo L., Garcia-Pascual C., Peinado V., Campos-Galindo I., Garcia-Herrero S. i wsp.*: Clinical application of embryo aneuploidy testing by NGS. *Biol Reprod.* 2019. PMID: 30721942. DOI: 10.1093/biolre/ioz019. w druku.
- Sakofsky C.J., Malkova A.*: Break induced replication in eukaryotes: mechanisms, functions, and consequences. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2017, 52, 395–413. PMID: 28427283. DOI: 10.1080/10409238.2017.1314444.
- Sallmyr A., Tomkinson A.E.*: Repair of DNA double-strand breaks by mammalian alternative end-joining pathways. *J Biol Chem.* 2018, 293, 10536–10546. PMID: 29530982. DOI: 10.1074/jbc.TM117.000375.
- Sarrate Z., Blanco J., Valero O., Vidal F.*: A comprehensive analysis of chromosomal anomalies in metaphase II spermatocytes from infertile patients. *Asian J Androl.* 2018, 20, 105–106. PMID: 28230004. DOI: 10.4103/1008-682X.194819.
- Sarrate Z., Vidal F., Blanco J.*: Meiotic abnormalities in metaphase I human spermatocytes from infertile males: frequencies, chromosomes involved, and the relationships with polymorphic karyotype and seminal parameters. *Asian J Androl.* 2014, 16, 838–844. PMID: 25080930. DOI: 10.4103/1008-682X.135126.
- Savage J.R.*: Cancer. Proximity matters. *Science.* 2000, 290, 62–63. PMID: 11183150. DOI: 10.1126/science.290.5489.62.
- Sciurano R., Rahn M., Rey-Valzacchi G., Solari A.J.*: The asynaptic chromatin in spermatocytes of translocation carriers contains the histone variant gamma-H2AX and associates with the XY body. *Hum Reprod.* 2007, 22, 142–150. PMID: 16920723. DOI: 10.1093/humrep/del330.
- Sciurano R.B., Rahn M.I., Pigozzi M.I., Olmedo S.B., Solari A.J.*: An azoospermic man with a double-strand DNA break-processing deficiency in the spermatocyte nuclei: case report. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1194–1203. PMID: 16495306. DOI: 10.1093/humrep/dei479.
- Sciurano R.B., Rahn M.I., Rey-Valzacchi G., Coco R., Solari A.J.*: The role of asynapsis in human spermatocyte failure. *Int J Androl.* 2012, 35, 541–549. PMID: 21977946. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01221.x.
- Soares S.R., Templado C., Blanco J., Egozcue J., Vidal F.*: Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic non-disjunction. *Hum Genet.* 2001b, 108, 134–139. PMID: 11281452. DOI: 10.1007/s004390000449.
- Soares S.R., Vidal F., Bosch M., Martínez-Pasarell O., Nogués C., Egozcue J. i wsp.*: Acrocentric chromosome disomy is increased in spermatozoa from fathers of Turner syndrome patients. *Hum Genet.* 2001a, 108, 499–503. PMID: 11499675. DOI: 10.1007/s004390100521.
- Solari A.J.*: Synaptonemal complex analysis in human male infertility. *Eur J Histochem.* 1999, 43, 265–276. PMID: 10682264.
- Spriggs E.L., Martin R.H.*: Analysis of segregation in a human male reciprocal translocation carrier, t(1;11)(p36.3;q13.1), by two-colour fluorescence in situ hybridization. *Mol Reprod Dev.* 1994, 38, 247–250. PMID: 7917274. DOI: 10.1002/mrd.1080380303.
- Spriggs E.L., Martin R.H., Hulten M.*: Sperm chromosome complements from two human reciprocal translocation heterozygotes. *Hum Genet.* 1992, 88, 447–452. PMID: 1740322. DOI: 10.1007/bf00215680.
- Stankiewicz P., Lupski J.R.*: The genomic basis of disease, mechanisms and assays for genomic disorders. *Genome Dyn.* 2006, 1, 1–16. PMID: 18724050. DOI: 10.1159/000092496.
- Sun F., Trpkov K., Rademaker A., Ko E., Martin R.H.*: Variation in meiotic recombination frequencies among human males. *Hum Genet.* 2005, 116, 172–178. PMID: 15578224. DOI: 10.1007/s00439-004-1215-6.
- Tang S.S., Gao H., Zhao Y., Ma S.*: Aneuploidy and DNA fragmentation in morphologically abnormal sperm. *Int J Androl.* 2010, 33, e163–79. PMID: 19732195. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00982.x.
- Tempest H.G., Ko E., Rademaker A., Chan P., Robaire B., Martin R.H.*: Intra-individual and inter-individual variations in sperm aneuploidy frequencies in normal men. *Fertil Steril.* 2009, 91, 185–192. PMID: 18440524. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.002.
- Templado C., Bosch M., Benet J.*: Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res.* 2005, 111, 199–205. PMID: 16192695. DOI: 10.1159/000086890.
- Templado C., Navarro J., Requena R., Benet J., Ballesta F., Egozcue J.*: Meiotic and sperm chromosome studies in a reciprocal translocation t(1;2)(q32;q36). *Hum Genet.* 1990, 84, 159–162. PMID: 2298451. DOI: 10.1007/bf00208932.
- Templado C., Vidal F., Estop A.*: Aneuploidy in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res.* 2011, 133, 91–99. PMID: 21282942. DOI: 10.1159/000323795.
- Tsai A.G., Lieber M.R.*: Mechanisms of chromosomal rearrangement in the human genome. *BMC Genomics.* 2010, 11 Suppl 1: S1 PMID: 20158866. DOI: 10.1186/1471-2164-11-S1-S1.
- Tulay P., Gultomruk M., Findikli N., Yagmur E., Baheci M.*: Is the interchromosomal effect present in embryos derived from Robertsonian and reciprocal translocation carriers particularly focusing on chromosome 10 rearrangements? *Zygote* 2015, 23, 908–915. PMID: 25424001. DOI: 10.1017/S0967199414000628.
- Uroz L., Templado C.*: Meiotic non-disjunction mechanisms in human fertile males. *Hum Reprod.* 2012, 27, 1518–1524. PMID: 22381620. DOI: 10.1093/humrep/des051.
- Vander Borcht M., Wyns C.*: Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018, 62, 2–10. PMID: 29555319. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Van Hummelen P., Manchester D., Lowe X., Wyrobek A.J.*: Meiotic segregation, recombination, and gamete aneuploidy assessed in a t(1;10)(p22.1;q22.3) reciprocal translocation carrier by three- and four-probe multicolor FISH in sperm. *Am J Hum Genet.* 1997, 61, 651–659. PMID: 9326331. DOI: 10.1086/515516.
- Vialard F., Bailly M., Bouaziz H., Albert M., Pont J.C., Mendes V. i wsp.*: The high frequency of sperm aneuploidy in klinefelter patients and in nonobstructive azoospermia is due to meiotic errors in euploid spermatocytes. *J Androl.* 2012, 33, 1352–1359.
- Vialard F., Nouchy M., Malan V., Taillemite J.L., Selva J., Portnoi M.F.*: Whole-arm translocations between chromosome 1 and acrocentric G chromosomes are associated with a poor prognosis for spermatogenesis: two new cases and review of the literature. *Fertil Steril.* 2006, 86, 1001.e1–5. PMID: 17027365. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.061.
- Vozdova M., Kasikova K., Oracova E., Prinosilova P., Rybar R., Horinova V. i wsp.*: The effect of the swim-up and hyaluronan-binding methods on the frequency of abnormal spermatozoa detected by FISH and SCSA in carriers of balanced chromosomal translocations. *Hum Reprod.* 2012, 27, 930–937. PMID: 22238111. DOI: 10.1093/humrep/der445.
- Vozdova M., Oracova E., Horinova V., Rubes J.*: Sperm fluorescence in situ hybridization study of meiotic segregation and an interchromosomal effect in carriers of t(11;18). *Hum Reprod.* 2008, 23, 581–588. PMID: 18182397. DOI: 10.1093/humrep/dem345.
- Vozdova M., Oracova E., Kasikova K., Prinosilova P., Rybar R., Horinova V. i wsp.*: Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy.

- J Assist Reprod Genet. 2013, 30, 391–405. PMID: 23318982. DOI: 10.1007/s10815-012-9921-9.
- Warburton D.: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet. 1991, 49, 995–1013. PMID: 1928105.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 2010, 5th ed., World Health Organization.
- Wiland E., Hobel C.J., Hill D., Kurpisz M.: Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for carrier of t(2;7)(p11.2;q22) with high rates of unbalanced sperm and embryos: a case report. Prenat Diagn. 2008, 28, 36–41. PMID: 18186141. DOI: 10.1002/pd.1899.
- Wiland E., Midro A.T., Panasiuk B., Kurpisz M.: The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth. J Androl. 2007, 28, 262–272. PMID: 17021336. DOI: 10.2164/jandrol.106.000919.
- Williamson I., Berlivet S., Eskeland R., Boyle S., Illingworth R.S., Paquette D. i wsp.: Spatial genome organization: contrasting views from chromosome conformation capture and fluorescence in situ hybridization. Genes Dev. 2014, 28, 2778–2791. PMID: 25512564. DOI: 10.1101/gad.251694.114.
- Xie Y., Xu Y., Wang J., Miao B., Zeng Y., Ding C. i wsp.: Preliminary analysis of numerical chromosome abnormalities in reciprocal and Robertsonian translocation preimplantation genetic diagnosis cases with 24-chromosomal analysis with an aCGH/SNP microarray. J Assist Reprod Genet. 2018, 35, 177–186. PMID: 28921398. DOI: 10.1007/s10815-017-1045-9.
- Yakut T., Ercelen N., Acar H., Kimya Y., Egeli U.: Meiotic segregation analysis of reciprocal translocations both in sperms and blastomeres. Am J Med Genet A. 2006, 140, 1074–1082. PMID: 16596678. DOI: 10.1002/ajmg.a.31215.
- Zhang S., Lei C., Wu J., Sun H., Zhou J., Zhu S. i wsp.: Analysis of segregation patterns of quadrivalent structures and the effect on genome stability during meiosis in reciprocal translocation carriers. Hum Reprod. 2018, 33, 757–767. PMID: 29579270. DOI: 10.1093/humrep/dey036.
- Zhang L., Wei D., Zhu Y., Jiang W., Xia M., Li J. i wsp.: Interaction of acrocentric chromosome involved in translocation and sex of the carrier influences the proportion of alternate segregation in autosomal reciprocal translocations. Hum Reprod. 2019, 34, 380–387. PMID: 30576528. DOI: 10.1093/humrep/dey367.
- Zorrilla M., Yatsenko A.N.: The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. Curr Genet Med Rep. 2013, 1 PMID: 24416713. DOI: 10.1007/s40142-013-0027-1.



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, deklarując 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 klinicyści 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. [przeładowany: 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 obowiązuje 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).