



e-ISSN 2353-8791

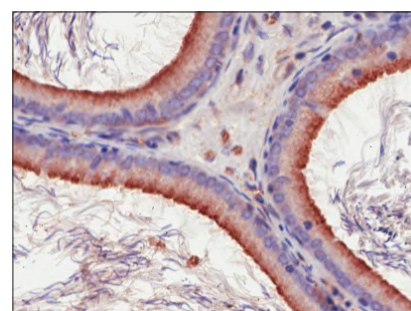
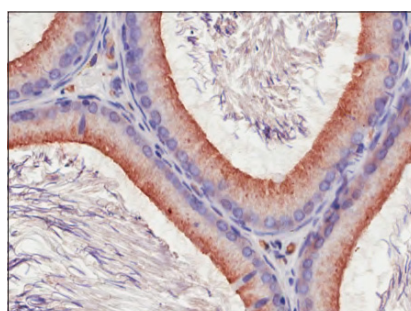
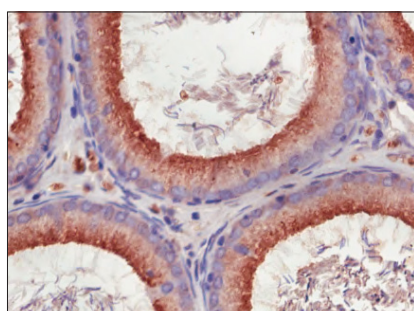
ICV (2021) = 68,56

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 9 • Numer 2 • Grudzień 2022
Volumin 9 • Number 2 • December 2022

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Barwienie immunohistochemiczne na obecność akwaporyny 1, błonowego białka transportowego zaangażowanego w transport wody (brązowe zabarwienie w apikalnej części komórek nabłonkowych), wykonane na skrawkach histologicznych najądrzy szczurów. Mikrofotografie autorstwa dr n. med. Marty Grabowskiej, Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

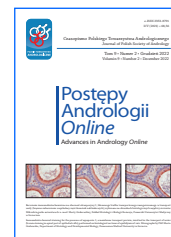
Immunohistochemical staining for the presence of aquaporin 1, a membrane transport protein, involved in the transport of water (brown staining in apical part of epithelial cells), performed on histological sections of epididymis of rats. Micrographs by PhD Marta Grabowska, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. **Małgorzata Piasecka**, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

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

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. **Kamil Gill**, Szczecin

Sekretarz redakcji:

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

Skarbnik redakcji:

prof. dr hab. n. med. **Artur Wdowiak**, Lublin

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

prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Kotwicka**, Poznań

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

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

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

dr hab. n. med., prof. UMK **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

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

lek. **Jan Karol Wolski**, 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:

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Kamil Gill

Skład i łamanie:

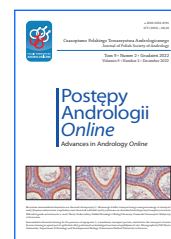
Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



SPIS TREŚCI

CONTENTS

Tom 9
Volumin 9
Strony 1–30
Pages 1–30
Grudzień 2022
December 2022

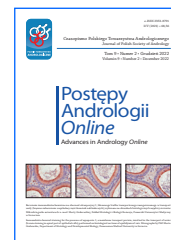
O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły pogładowe / Review	
<i>Weronika Ratajczak</i> Mikrobiota jelitowa, choroby zapalne jelit a choroby gruczołu krokowego Intestinal microbiota, inflammatory bowel diseases and prostate diseases	6
<i>Adam Łukaszuk, Mariusz Łukaszuk, Gulam Bahadur</i> Treatment-induced bone loss in prostate cancer patients: an insight into the gonadal control of bone remodelling	18
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	26
Recenzenci prac opublikowanych w 2022 r. / Reviewers in 2022	30



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

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
wiceprzewodnicząca
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

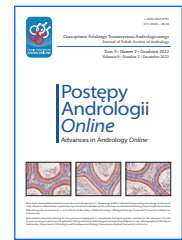
Jolanta Słowikowska-Hilczer
Vice-president
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



MIKROBIOTA JELITOWA, CHOROBY ZAPALNE JELIT A CHOROBY GRUCZOŁU KROKOWEGO

INTESTINAL MICROBIOTA, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND PROSTATE DISEASES

Weronika Ratajczak 

Katedra i Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Medycyny Fizykalnej,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji/corresponding author: Weronika Ratajczak, Katedra i Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Medycyny Fizykalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin

tel. +48 91 480 09 48, e-mail: weronika.ratajczak@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 18.02.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 22.03.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2022.05](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2022.05)



Weronika Ratajczak – dr n. med., mikrobiolog, absolwentka Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 2023 r. adiunkt w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Fizykalnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych prezentowanych na sympozjach krajowych i międzynarodowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej. Wykonawca projektów naukowych. Od 2022 r. współpracuje z Międzynarodowym Instytutem Nauk o Zdrowiu (ILSI) z siedzibą w Brukseli. Laureatka Nagrody Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Bokińca w 2022 r.

Weronika Ratajczak – PhD, microbiologist, graduate of the University of Szczecin. From 2023, assistant professor at the Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Co-author of scientific papers and congress reports presented at national and international scientific symposiums. Member of the Polish Society of Andrology, Polish Society of Histochemistry and Cytochemistry, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology. Researcher of scientific projects. Since 2022, she has been cooperating with the International Life Sciences Institute (ILSI) in Brussels. Winner Polish Society of Andrology Award of Prof. Bokiniec for young scientists in 2022.

Streszczenie

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających wzajemne oddziaływanie między mikrobiomem jelitowym, a stanem zdrowia i rozwijającymi się chorobami. Symbiotyczny związek między mikrobiomem jelitowym, a gospodarzem jest kluczowy dla zachowania zdrowia i dobrego samopoczucia. Zaburzenie równowagi symbiotycznej, nazywane również dysbiozą, może prowadzić do rozwinięcia się chorób o podłożu zapalnym. Choroby te mogą być związane bezpośrednio z jelitami – zapalne choroby jelit, choroba Crohn'a, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, czy zespół nieszczelnego jelita. Zakłócenie równowagi mikrobioty jelitowej powoduje m.in. rozprzestrzenianie



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

się bakterii patogennych zasiedlających jelita, rozregulowuje działanie układu immunologicznego, co prowadzi do silnej odpowiedzi zapalnej, a także zmniejszenie ilości korzystnych dla zdrowia metabolitów, m.in. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wytwarzanych z udziałem bakterii jelitowych. Wynikiem przewlekłej odpowiedzi zapalnej w jelitach jest rozwój chorób zapalnych nie tylko w miejscu występowania stanu zapalnego. Ostatnie badania wskazują na udział mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, metabolicznych, chorób układu krążenia, czy procesów nowotworowych. Istnieją również badania wskazujące na to, że status mikrobioty jelitowej, poszczególne gatunki bakterii oraz ich metabolity mają również udział w rozwoju chorób prostaty. Chociaż mechanizm ten nie został w pełni poznany, wydaje się, że jednym z czynników jest inicjacja stanu zapalnego w gruczole krokowym.

Słowa kluczowe: microbiota jelitowa, zapalenie jelita, gruczoł krokowy

Abstract

There is growing evidence of the interaction between the host gut microbiome and health status and developing diseases. The symbiotic relationship between the gut microbiome and the host is crucial for health and well-being. Symbiotic imbalance, also called dysbiosis, will be associated with the development of inflammatory diseases. These diseases can be related directly to the gut – inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, or leaky gut syndrome. Disruption of the balance of the intestinal microbiota causes, among others, the spread of pathogenic bacteria inhabiting the intestines, dysregulates the functioning of the immune system, which leads to a strong inflammatory response. In addition, a reflection of intestinal dysbiosis is a reduction in the amount of metabolites beneficial to health, including short-chain fatty acids produced with the participation of intestinal bacteria. The result of a chronic inflammatory response in the intestines is the development of inflammatory diseases not only at the site of inflammation. Recent studies indicate the participation of the intestinal microbiota in the pathogenesis of neurodegenerative and metabolic diseases, cardiovascular diseases, and neoplastic processes. There are also studies indicating that the status of the intestinal microbiota, particular species of bacteria and their metabolites are also involved in the development of prostate diseases. Although the mechanism is not fully understood, the initiation of inflammation in the prostate appears to be one of the factors.

Keywords: intestinal microbiota, inflammatory bowel diseases, prostate diseases

Skróty / Abbreviations

ATT – doustne terapie antyandrogenowe (ang. *oral androgen receptor axis-targeted therapies*); BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*); CD – choroba Crohn'a (ang. *Crohn's disease*); CRPC – rak prostaty oporny na kastrację chemiczną (ang. *castration-resistant prostate cancer*); CZ – strefa centralna (ang. *central zone*); DAMP – wzorce molekularne związane z uszkodzeniami komórkowymi (ang. *damage associated molecular patterns*); GALT – tkanka limfatyczna związana z jelitami (ang. *gut-associated lymphoid tissue*); GF – sterylność, jałowy (ang. *germ free*); HAMP – sygnały powstające w wyniku zakłóceń procesów molekularnych homeostazy komórkowej (ang. *homeostasis-altering molecular processes*); HSPC – nowotwór prostaty wrażliwy na hormonoterapię (ang. *hormone-sensitive prostate cancer*); IBD – zapalna choroba jelit (ang. *inflammatory bowel disease*); IBS – zespół jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*); JAM – łącznikowa cząsteczka adhezyjna (ang. *tight junctions*); LRG1 – bogata w leucynę 1 glikoproteina α -2 (ang. *leucine rich alpha 2 – glycoprotein 1*); LPS – lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharides*); MALT – tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*); MAMP – wzorce molekularne związane z mikroorganizmami (ang. *microorganism-associated molecular patterns*); MZ – strefa obwodowa (ang. *marginal zone*); NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*); NLR – receptory NOD-podobne (ang. *NOD-like receptors*); OTU – operacyjne jednostki taksonomiczne (ang. *operational taxonomic units*); PAMP – wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen associated molecular patterns*); PCa – rak prostaty (ang. *prostatic cancer*); PSA – antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen*); PRR – receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern recognition receptors*); SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*); TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor- β*); TJ – połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*); TLR – receptory Toll-podobne (ang. *Toll-like receptors*); TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor- α*); TZ – strefa przejściowa (ang. *transitional zone*); UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*)

Choroby prostaty

Prostata jest gruczołem męskiego układu moczowo-płciowego, znajdującym się poniżej pęcherza moczowego, który otacza cewkę moczową. Anatomicznie w budowie gruczołu wyróżnia się dwa płaty (prawy i lewy płat) połączone więziłą. Każdy z płatów jest podzielony na trzy strefy: środkową, przejściową i obwodową (model zaproponowany przez McNeal'a) (McNeal 1981; Holmes i wsp., 2012). Centralna (środkowa) strefa gruczołu (CZ, ang.

central zone) otacza przewody wytryskowe i przebiega poniżej podstawy pęcherza moczowego. Przejściowa strefa (TZ, ang. *transitional zone*) otacza bliższy odcinek cewki moczowej, natomiast obwodowa strefa (MZ, ang. *marginal zone*) stanowi jej górną, boczną oraz tylną część. U zdrowego mężczyzny strefa przejściowa składa się w 5–10% tkanki gruczołowej, strefa centralna stanowi 20–25% masy gruczołu, a część obwodowa to 70% tkanki tego gruczołu. W przypadku wystąpienia czynników inicjujących zrąb strefy przejściowej i gruczołu

cewkowe podlegają rozrostowi i są miejscem gdzie rozwija się łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*), natomiast strefa obwodowa to najczęstsze miejsce rozwoju zmian o charakterze nowotworowym (Verze i wsp., 2016).

W literaturze dostępnych jest wiele prac mówiących o stanie zapalnym prostaty, jako wspólnym mianowniku dla rozwoju chorób gruczołu krokowego (Sciarra i wsp., 2007; Schenk i wsp., 2010; de Nunzio i wsp., 2011; Nickel 2015; Gandaglia i wsp., 2017; Cai i wsp., 2019; Lloyd i wsp., 2019; Wang i wsp., 2022). Wyniki badań epidemiologicznych, histopatologicznych oraz badania laboratoryjne wskazują również, że stan zapalny jest niezwykle kluczowym elementem w patogenezie i progresji BPH i raka prostaty (PCa, ang. *prostatic cancer*). Okazuje się, że przewlekły i utrzymujący się na niskim poziomie stan zapalny gruczołu jest zaangażowany w patogenezę i progresję obydwu jednostek chorobowych. Badania te wskazują też, że stan zapalny gruczołu krokowego powinien być szczególną i nową dziedziną badań podstawowych i klinicznych u pacjentów z BPH oraz PCa (de Nunzio i wsp., 2011). Przewlekły stan zapalny wynikający z narażenia na czynniki patogenne oraz środowiskowe jest przyczyną chorób nowotworowych m.in. żołądka, wątroby, czy jelita grubego. W gruczole krokowym, przewlekły stan zapalny jest inicjowany przez wiele bodźców – tych dobrze znanych (m.in. bakteryjne i wirusowe zakażenia przenoszone drogą płciową), jak i nieznane czynniki wpływające na wystąpienie zapalenia, a które mają działanie prozapalne w mikrośrodowisku gruczołu krokowego.

Stan zapalny jest diagnozowany na trzecim miejscu, zaraz po BPH i PCa, w przeciwieństwie do pozostałych chorób gruczołu, może dotyczyć mężczyzn w każdej grupie wiekowej. Obecnie stan zapalny został sklasyfikowany przez amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*) w czterech kategoriach, w zależności od czynnika wywołującego oraz objawów klinicznych (Tabela 1) (Nickel 2003; Nickel 2011; Khan i wsp., 2017; Magri i wsp., 2019).

Zapalenie prostaty może być także wynikiem i częścią ogólnoustrojowego stanu zapalnego, spowodowanego np. otyłością i występowaniem u mężczyzn zespołu metabolicznego. Jego składowe wpływają na utrzymywanie się na niskim poziomie przewlekłego zapalenia, a tym samym są związane z obecnością ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego (m.in. leptyny, IL-6, czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α , ang. *tumor necrosis factor- α*]), co może przyczyniać się do rozwoju procesów rozrostowych i nowotworowych w prostatie (Hsing i wsp., 2007).

W ostatniej dekadzie coraz więcej badań dotyczy wpływu mikrobioty jelitowej na różne jednostki chorobowe. Jak dotąd potwierdzono jej związek z chorobami jelit, zespołem metabolicznym, otyłością, chorobami wątroby, rakiem jelita grubego, zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz chorobami neurodegeneracyjnymi (Gérard, 2016; Ding i wsp., 2017; Cheng i wsp., 2020; Wang

i wsp., 2020; Vuotto i wsp., 2020; Wang i wsp., 2021; Wei i wsp., 2021).

■ Mikrobiota jelitowa, stan eubiozy

Obecnie istnieje pogląd, że mikrobiota jelitowa odgrywa jedną z ważniejszych ról w utrzymaniu zdrowia człowieka. Szacuje się, że w przewodzie pokarmowym znajduje się 4×10^{13} bakterii, co obejmuje tysiące różnych gatunków oddziałujących na ludzki organizm w sposób bezpośredni, jak i pośredni (Sender i wsp., 2016). Skład mikrobioty jelitowej kształtuje się już od momentu urodzenia dziecka, a wpływają na to m.in.: sposób narodzin dziecka oraz rodzaj podawanego pokarmu (Nagpal i wsp., 2017). Mikrobiota jelitowa zdrowych noworodków zmienia się od pierwszego dnia przyścia na świat, do trzeciego roku życia dziecka. Początkowo, w składzie mikrobioty jelitowej przeważają fakultatywne bakterie anaerobowe z grupy *Enterobacteriaceae*, oraz bakterie rodzajów *Enterococcus* i *Staphylococcus*. Wraz z dorastaniem dziecka, wprowadzaniem nowych produktów spożywczych oraz w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, skład tego ekosystemu zmienia się i w wieku trzech lat, mikroflora jelitowa jest reprezentowana przez obligatoryjne anaeroby, głównie *Clostridium* (*C.*) *leptum*, *C. coccoides*, *Bifidobacterium* oraz bakterie *Bacteroides fragilis* (Nagpal i wsp., 2017).

Dzięki metodom głębokiego sekwencjonowania bakteryjnego materiału genetycznego z próbek kału ustalono, jakie bakterie, niezależnie od indywidualnych cech, przeszłych chorób, diety i czynników środowiskowych, zasiedlają jelita. Z badań dostępnych w literaturze wynika, że każda osoba ma swój stabilny bakteryjny metagenom – wspólny genom mikroorganizmów środowiska jelitowego, który dostarcza informacji na temat różnorodności mikrobiologicznej i ekologii tego konkretnego środowiska. Zróżnicowana, ale zrównoważona mikrobiota jelitowej określana jest stanem eubiozy, w którym przeważają korzystne gatunki mikrobioty należące głównie do dwóch rodzajów bakterii *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (Maynard i wsp., 2012; Iebba i wsp., 2016). Poszczególne metagenomy (w tym głównie bakterie z bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* i *Firmicutes*) mogą nieznacznie odbiegać od tych wspólnych dla całej populacji. Obecność tak specyficznego i stabilnego mikrobiomu zapewnia sprawne funkcjonowanie całego ekosystemu jelitowego, podlegając modyfikacjom przez całe dorosłe życie (Qin i wsp., 2010). W stanie eubiozy utrzymywana jest homeostaza immunologiczna błony śluzowej jelit i tkanki limfatycznej związanej z jelitami (GALT, ang. *gut-associated lymphoid tissue*). Dzieje się tak, ponieważ wzorce molekularne związane z mikroorganizmami (MAMP, ang. *microorganism-associated molecular patterns*) stymulują wydzielanie cytokin uczestniczących w różnicowaniu komórek dendrytycznych i makrofagów, co powoduje aktywację komórek T_{reg} . Ich aktywność przejawia się

Tabela 1. Cztery kategorie stanu zapalnego prostaty

Kategoria stanu zapalnego	Czynnik wywołujący/ Opis kliniczny	Objawy
I	Ostre bakteryjne zapalenie prostaty	Zakażenie układowe, infekcja układu moczowego z bakteriurią i pyurią
II	Przewlekłe zapalenie prostaty	Przewlekły stan zapalny gruczołu krokowego z lub bez objawów stanu zapalnego spowodowane bakteriami infekującymi układ moczowo-płciowy
III	Przewlekłe niebakteryjne zapalenie prostaty:	Przewlekły ból miednicy, bez infekcji bakteryjnej:
IIIa	a) zapalne	a) w nasieniu/wydzielinie gruczołu krokowego stwierdza się obecność leukocytów
IIIb	b) niezapalne	b) w nasieniu/wydzielinie gruczołu krokowego nie stwierdza się obecności leukocytów
IV	Bezobjawowe zapalenie prostaty (zapalenie sterylne)	Bezobjawowy stan zapalny, bez infekcji układu moczowo-płciowego

Table 1. Four categories of prostatitis.

Inflammation category	Trigger factor/ Clinical description	Symptoms
I	Acute bacterial prostatitis	Systemic infection, urinary tract infection with bacteriuria and pyuria
II	Chronic prostatitis	Chronic inflammation of the prostate with or without signs of inflammation caused by bacteria that infect the genitourinary system
III	Chronic non-bacterial prostatitis:	Chronic pelvic pain, no bacterial infection:
IIIa	a) inflammatory	a) leukocytes are found in semen/prostatic fluid
IIIb	b) non-inflammatory	b) leukocytes are not found in the semen/prostatic secretions
IV	Asymptomatic prostatitis (sterile inflammation)	Asymptomatic inflammation, no infection of the genitourinary system

w wydzielaniu IL-10, zaangażowanej w rozwój środowiska przeciwzapalnego. Dodatkowo, transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , ang. *transforming growth factor*- β), również wydzielany przez limfocyty T_{reg}, stymuluje komórki plazmatyczne do wydzielania immunoglobuliny typu A. Ponadto stwierdzono, że jelitowa równowaga pomiędzy bakteriami *Bacteroidetes* i *Firmicutes* nie jest cechą zdefiniowaną dla indywidualnego mikrobiomu jelitowego. Mimo to, każdy posiada swoją osobistą równowagę pomiędzy *Bacteroidetes*, a zmienną grupą bakterii *Firmicutes* (Claesson i wsp., 2011; Lloyd-Price i wsp.,

2017). Skład mikrobioty jelitowej człowieka ma wpływ na utrzymanie zdrowia, ale bierze się również pod uwagę jego rolę w wielu stanach patologicznych (Holmes i wsp., 2012). Mikrobiota wpływa na zdrowie gospodarza poprzez składniki mikrobiologiczne, takie jak polisacharyd A (Mazmanian i wsp., 2008), metabolity bakteryjne: peptydy formylowe (Bufe i wsp., 2015), D-glicero- β -D-manno heptoza-1,7 bosforanu (Gaudet i wsp., 2015) oraz metabolity pochodzące ze składników odżywczych wytwarzane z udziałem bakterii: witamin, aminokwasów, metabolitów będących ligandem dla receptora aryloowo-węglowododorowego (Jin i wsp., 2014; Natividad i wsp., 2018), poliaminy (Hesterberg i wsp., 2018) oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (Gill i wsp., 2018).

Dysbioza jelitowa

Profilowanie mikrobiomu zdrowych osób pozwoliło na uzyskanie danych charakteryzujących mikrobiotę poszczególnych narządów, w tym prawidłową mikrobiotę jelitową. Wyjaśniono, że międzyosobnicze różnice mikrobiomu ludzkiego są specyficzne, istotne funkcjonalnie i spersonalizowane. Dodatkowo zauważono, że bakterie z rodzaju *Bacteroides* dominują u osób, u których różnorodność bakterii z rodzaju *Firmicutes* jest mała (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Szkodliwe zaburzenie złożonego systemu mikrobiomu, brak równowagi między mikroorganizmami naturalnie kolonizującymi gospodarza oraz ich nieprawidłowe funkcjonowanie nazywa się dysbiozą. Zaburzenie to może mieć długotrwałe implikacje składowe i funkcjonalne dla mikrobioty i gospodarza oraz może być ważnym czynnikiem w patogeniezie lub przewlekłości niektórych chorób (Sommer i wsp., 2017). W makroorganizmach zamieszkałych przez mikroorganizmy taka sytuacja wyzwała odpowiedź immunologiczną, wpływa na metabolizm gospodarza i może przyczynić się do rozwoju chorób o podłożu zapalnym (Lee i wsp., 2017; Miyoshi i wsp., 2017; Slingerland i wsp., 2017; Zechner 2017; Saltzman i wsp., 2018). Dysbiozę charakteryzuje się również poprzez zmniejszenie różnorodności (bogactwa) gatunków m.in. bakterii zasiedlających daną niszę w organizmie. Taka różnorodność komensalnych mikroorganizmów kształtuje się już od momentu narodzin (Nagpal i wsp., 2017), a ponadto może być modulowana w zależności od nawyków żywieniowych (Cotillard i wsp., 2013), ale również w wyniku otyłości i związanych z tym zmian metabolicznych w organizmie, czy w wyniku przyjmowania leków (Le Chatelier i wsp., 2013). Równowaga organizmów tworzących ekosystem zasiedlający jelita może jednak zostać zachwiana w wyniku przyjmowania nie tylko antybiotyków o szerokim spektrum działania, ale również leków przeciwwirusowych oraz przeciwgrzybiczych. Zmiany w składzie mikrobioty jelita ludzkiego mogą być również związane z przyjmowaniem leków niebędących antybiotykami – inhibitorów

pompy protonowej, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwpsychotycznych oraz leków przeciwcukrzycowych – metforminy (Maier i wsp., 2018). Na modulowanie mikroflory jelitowej wpływa również stosowana dieta, długotrwały stres oraz oddziaływanie niekorzystnych czynników środowiskowych m.in. bisfenoluA (Malaisé i wsp., 2017).

Obecnie można wyróżnić kilka typów dysbiozy wynikającej z udziału różnych grup mikroorganizmów i oddziaływania między nimi. Jednym z przykładów jest obecność patobiontów – symbiotycznych mikroorganizmów, które w normalnych okolicznościach nie wpływają na zdrowie gospodarza i nie wywołują reakcji zapalnej. Jednak w określonych warunkach (wywołanych przez środowisko) mogą potencjalnie powodować rozregulowany stan zapalny prowadzący do choroby (Chow i wsp., 2011). Ponadto patobionty są zdolne do ekspansji podczas epizodów stanu zapalnego i mogą zaostrzać proces chorobowy. Przykładem jest *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum* lub enterotoksyczny szczep *Bacteroides fragilis* występują w zdrowym ludzkim mikrobiomie jelitowym (Maier i wsp., 2018), ale w niektórych przypadkach są uważane za czynniki patologiczne (Fukugaiti i wsp., 2015; Purcell i wsp., 2017; Tajkarimi i wsp., 2017; Komiya i wsp., 2018). Dodatkowym czynnikiem występowania dysbiozy jest utrata bakterii komensalnych m.in. w wyniku eliminacji komórek bakteryjnych, bądź hamowania ich namnażania (Korem i wsp., 2015).

W badaniach na modelu mysim dowiedziono, że dodatkowym czynnikiem wpływającym na stan mikrobioty jelitowej jest jej starzenie się, co może przyczyniać się do wystąpienia układowego stanu zapalnego, związanego właśnie ze starzeniem się organizmu (inflammaging) (Fransen i wsp., 2017). Przeprowadzone badania sugerują, że „stara” mikrobiota jelitowa, przeszczepiona myszom jałowym (GF, ang. *germ free*) powoduje u nich wzmożoną produkcję TNF- α , którego przewlekłe wydzielanie może wpływać niekorzystnie na procesy metaboliczne, insulinooporność, a także uczestniczyć w zmianach zapalnych w ścianach tętnic. Stwierdzono również, że „starzejąca się” mikrobiota jelitowa jest dużo większym źródłem prozapalnych czynników bakteryjnych m.in. bakteryjnego lipopolisachatydu (LPS, ang. *lipopolysaccharides*), uwalnianych do krwioobiegu, niż mikrobiota młodych zwierząt. Stwierdzono również, że wraz z wiekiem bakterie z rodziny *Firmicutes* przeważają nad *Bacteroidetes* (Kim i wsp., 2016; Fransen i wsp., 2017).

Badanie populacyjne na ludziach (Claesson i wsp., 2011) wykazało, że typ mikrobioty jelitowej dominujący u osób starzejących się to *Bacteroidetes*. U osób młodszych bardziej powszechnie występują bakterie z rodzaju *Firmicutes*, które mogą się różnić u poszczególnych osób. Inne badanie dostarczyło dowodów na indywidualne różnice w mikrobiocie jelitowej między starzejącymi się dorosłymi, w zależności od ich stanu zdrowia. Skład mikrobioty jelitowej osób otrzymujących długoterminową opiekę stacjonarną koreluje z podwyższonym

poziomem markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, białka C-reaktywnego i TNF- α) oraz stanem odżywienia (Claesson i wsp., 2012). Analiza próbek kału przeprowadzona w tym badaniu ujawniła różnice w stężeniach krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, ang. *short-chain fatty acids*). Na podstawie sekwencjonowania metagenomowego oceniono częstotliwość występowania genów drobnoustrojów odpowiedzialnych za wytwarzanie SCFA. Dowiedziono, że u pacjentów długo hospitalizowanych znacznie rzadziej występują geny kodujące enzymy zaangażowane w produkcję maślanu i octanu niż u osób niehospitalizowanych. Dane te pokazują, że SCFA należą do ważnych metabolitów i znacząco wpływają na stan zdrowia (Claesson i wsp., 2012). Dodatkowo w badaniu przeprowadzonym przez Kato i wsp. (2017), stwierdzono, że zmiany w składzie populacji *Bifidobacterium* zasiedlającej jelita człowieka są związane z wiekiem i różnią się między etapami życia. Wraz ze starzeniem następuje spadek *Bifidobacterium breve* i wzrost *Bifidobacterium dentium* (Kato i wsp., 2017). Ostatnie badania wskazują również na udział mikroflory jelitowej człowieka w starzeniu biologicznym. Proces starzenia się człowieka charakteryzuje się postępującym zmniejszeniem funkcji narządów i spadkiem aktywności fizycznej (Maffei i wsp., 2017). Klinicznie proces starzenia związany jest z wieloma objawami, w tym: utratą masy ciała, sarkopenią, pogorszeniem funkcji poznawczych i niskim poziomem aktywności – razem objawy te wskazują na występowanie zespołu osłabienia, który jest związany z wiekiem „biologicznym”, a nie „chronologicznym”. Badanie próbek kału wykazało, że bogactwo populacji drobnoustrojów koreluje z kruchością (słabością) osób starszych (Maffei i wsp., 2017).

Do tej pory nie zostało jednoznacznie potwierdzone, czy dysbioza jelitowa jest wynikiem czy przyczyną licznych chorób immunologicznych (Penders i wsp., 2007; Ni i wsp., 2017; Nishida i wsp., 2018) oraz zaburzeń metabolicznych (Org i wsp., 2017). Zaburzenia składu i funkcjonowania mikroflory jelitowej towarzyszą wielu chorobom zapalnym, np. zespołowi jelita drażliwego (IBS, ang. *irritable bowel syndrome*), zapalnej chorobie jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*), w tym, przy chorobie Crohna (CD, ang. *Crohn's disease*), miażdżycy, atopowemu zapaleniu skóry, łuszczycy, astmie, stwardnieniu rozsianemu i toczeniowi rumieniowatemu układowemu (Slingerland i wsp., 2017). Badanie populacyjne na ludziach (u mężczyzn w wieku 45–70 lat) (Org i wsp., 2017) wykazało związek między mikroflorą jelitową a poziomem metabolitów w surowicy (kwasów tłuszczowych, aminokwasów, lipidów i glukozy), co może być związane z zaburzeniami metabolicznymi w stanie przedcukrzycowym, rozwoju otyłości, insulinooporności i chorobach sercowo-naczyniowych u osób starszych.

Ponadto wskazano również, że metabolity bakteryjne – SCFA mogą odgrywać ważną rolę w procesie starzenia. Według Riaz Rajoka i wsp. (2018) istnieje związek między mikroflorą jelitową a chorobami związanymi

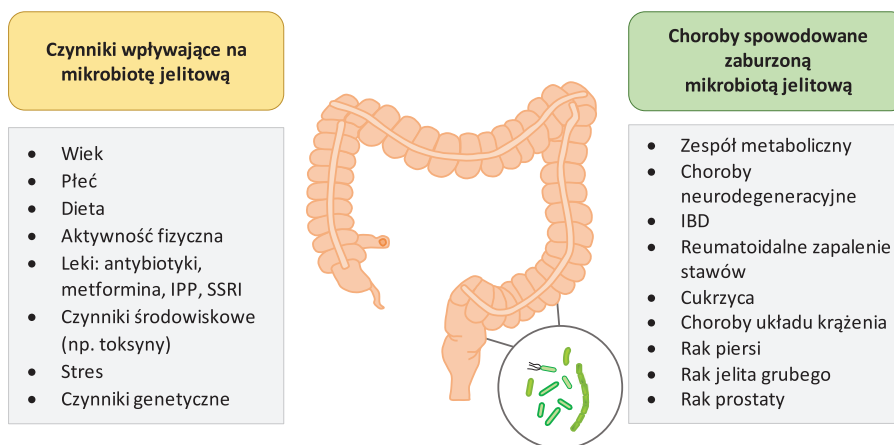
ze starzeniem się. Ponadto zmiana składu mikroflory jelitowej wpływa na wytwarzanie SCFA (głównie maślanu), które mają właściwości przeciwzapalne, a obniżenie ich poziomu może zwiększać stan zapalny u osób starszych (Riaz Rajoka i wsp., 2018).

Oprócz wzorców molekularnych związanych z mikroorganizmami (MAMP, ang. *microorganism-associated molecular patterns*), które są wyrażane przez składniki rezydentnej mikroflory, a także patogeny rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzorce (PRR, ang. *pattern recognition receptors*), na mikroflorę jelitową gospodarza i układ odpornościowy wpływają również metabolity drobnoustrojów. W procesie beztlenowej fermentacji węglowodanów z żywności – SCFA, które modulują mechanizmy odpornościowe i zapewniają odporność określoną przez integralność bariery jelitowej. Ta wyspecjalizowana bariera złożona ze ściśle do siebie przylegających komórek nabłonka pokrytych warstwą śluzu i błaszki właściwej błony śluzowej (łac. *lamina propria*) – zasiedlona przez komórki uczestniczące w wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej (limfocyty T i B, makrofagi oraz komórki dendrytyczne stanowiące

tkankę limfatyczną związaną z błoną śluzową [MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*]) – aktywnie uczestniczy w reakcjach homeostatycznych na mikroorganizmy oraz fermentacji składników egzogennych – takich jak błonnik pokarmowy, nie powodując przy tym stanów zapalnych. Jeśli jednak bariera ta zostanie zaburzona, mechanizmy wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej indukują mechanizmy odpornościowe wobec mikroorganizmów i naprawę uszkodzonej tkanki jelit (Maynard i wsp., 2012).

Choroby zapalne jelit

Wraz z coraz większą liczbą badań nad mikrobiotą jelitową, pojawia się coraz więcej dowodów, na to, że mikrobiota jelitowa wpływa na stan zdrowia pacjentów oraz jest czynnikiem wpływającym na rozwój chorób (Rycina 1). Dla zdrowia pacjenta bardzo ważne jest oddziaływanie symbiotycznego mikrobiomu jelitowego na układ immunologiczny stanowiący o homeostazie jelit. Dlatego nie jest zaskakujące, że zaburzenia mikrobioty jelitowej



Ryc. 1. Czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową i jej oddziaływanie na organizm gospodarza. IBD – zapalna choroba jelit; IPP – inhibitory pompy protonowej; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

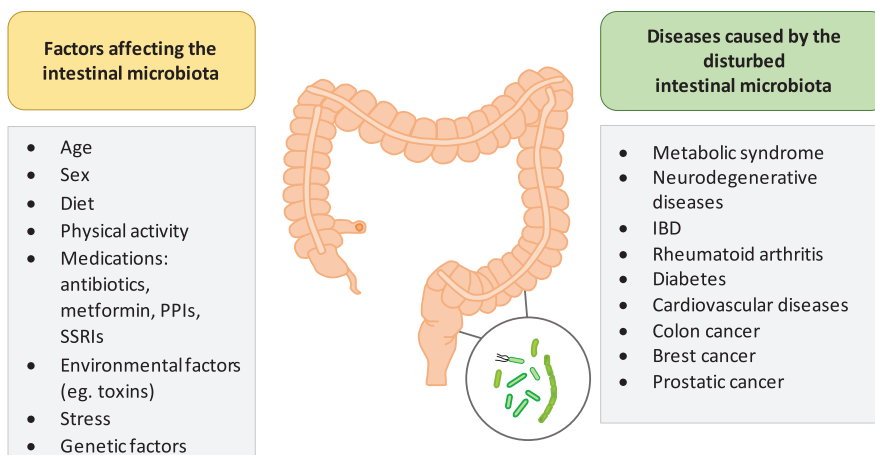
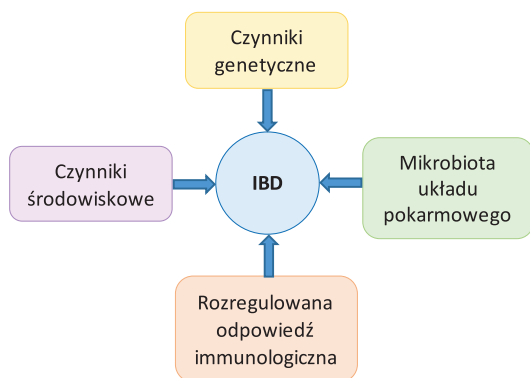


Fig. 1. Factors affecting the intestinal microbiota and its impact on the host organism. IBD – inflammatory bowel disease; IPP – proton-pump inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor

są jedną z przyczyn IBD, które na podstawie obrazu klinicznego, badań obrazowych oraz histopatologicznych dzieli się na: CD oraz wrzodziejące zapalenia jelita grubego (UC, ang. *ulcerative colitis*) (Pisani i wsp., 2022). Dokładny mechanizm etiologii IBD nie jest znany, wiadomo jednak, że choroba jest wynikiem interakcji wielu czynników, m.in. genetycznych, środowiskowych, czy socjo-ekonomicznych (Alshehri i wsp., 2021).

Ponadto, stan dysbiozy jelitowej przyspiesza proces postępowania chorób jelit. Rezultatem zaburzenie równowagi bakterii komensalnych i patogennych jest nadprodukcja czynników prozapalnych zaostrzających stan zapalny jelit. Wynikiem stanu zapalnego jest brak integralności bariery jelitowej związanej z osłabieniem funkcji ścisłych połączeń (TJ, ang. *tight junctions*), zmniejszoną ekspresją okludyny, kładyny i cząstek adhezyjnych (JAM, ang. *tight junctions*) oraz niedoborem komórek kubkowych produkujących śluz. Kolejnym rezultatem nieszczelności nabłonka jelit jest przenikanie i rozpoznawanie antygenów w świetle jelita prowadzące do ciągłej aktywacji immunologicznej. Głównym, efektorowym czynnikiem w przebiegu IBD jest TNF- α , który oddziałuje na transkrypcję białek TJ oraz indukuje apoptozę enterocytów, co dodatkowo wpływa na zwiększenie przepuszczalności ściany jelita (Michielan i wsp., 2015). Bardzo ważnym czynnikiem jest również znaczący spadek ilości bakterii *Faecalibacterium prausnitzii* (Firmicutes) kolonizującej jelita zdrowych osób (Alshehri i wsp., 2021) (Rycina 2).



Ryc. 2. Czynniki wpływające na wystąpienie zapalnych chorób jelit (IBD)

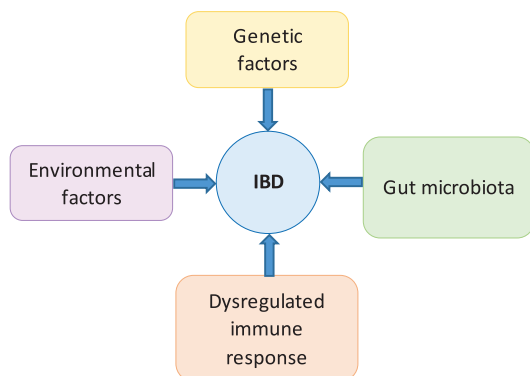


Fig. 2. Factors affecting the occurrence of inflammatory bowel diseases (IBD)

Przewlekłe stany zapalne są powszechnie znany czynnikiem towarzyszącym rozwojowi nowotworów. Dane dostępne w literaturze wskazują, że IBD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów jelit, takich jak rak jelita grubego, czy gruczolakorak jelita cienkiego. Ponadto, wykazano związek IBD z występowaniem nowotworów pozajelitowych, m.in. chłoniaka, czerniaka i raka dróg żółciowych (Pedersen i wsp., 2010; Kappelman i wsp., 2014).

Choroby jelit i mikrobiota jelitowa, a stan zapalny gruczołu krokowego

Związek przewlekłego stanu zapalnego i zespołu objawów ze strony miednicy mniejszej z dolegliwościami związanymi z jelitami był już opisywany w literaturze. Z obserwacji Magri i wsp. (2019) wynika, że na 232 pacjentów ze zdiagnozowanym stanem zapalnym, 146 (63,2%) z nich deklaruje dolegliwości i zaburzenia związane z układem trawiennym (ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunki) i wcześniejsze infekcje układu moczowego.

W badaniach epidemiologicznych powiązano wzrost zaburzeń związanych ze stanem zapalnym, a odżywianiem według „diety zachodniej”, w której przeważa spożywanie czerwonego mięsa, węglowodanów prostych, tłuszczu, rafinowanych zbóż oraz niedostateczne spożywanie warzyw, owoców i ryb. Uszkodzenia spowodowane dietą wynikają z braku zdolności zaadaptowania się ludzkiego genomu, do szybkich zmian w otoczeniu, zwłaszcza diety (Magri i wsp., 2019). Stosowana dieta znacząco wpływa na stan zapalny w organizmie, zarówno w na komórki organizmu, jaki i na skład mikroflory jelitowej. Komórki jelit, głównie enterocyty i komórki immunokompetentne, są zaangażowane w system rozpoznawania składników żywności. Komórki jelit wykazują ekspresję receptorów PRR, wśród których wyróżnia się receptory Toll-podobne (TLR, ang. *Toll-like receptors*), receptory NOD-podobne (NLR, ang. *NOD-like receptors*) oraz bogatą w leucynę 1 glikoproteina α -2 (LRG1, ang. *leucine rich alpha 2 – glycoprotein 1*). Receptory te rozpoznają zarówno wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, ang. *pathogen associated molecular patterns*), wzorce molekularne związane z uszkodzeniami komórkowymi (DAMP, ang. *damage associated molecular patterns*) oraz sygnały powstające w wyniku zakłóceń procesów molekularnych homeostazy komórkowej (HAMP, ang. *homeostasis-altering molecular processes*). Stan zapalny bez obecności organizmów patogennych może wystąpić w każdej tkance, jako odpowiedź na wewnętrzną stymulację związaną z zaburzeniem równowagi komórkowej – stan taki nazywany jest „sterylnym zapaleniem” (ang. *sterile inflammation*). W odniesieniu do składników odżywczych, niektóre z nich mogą spowodować stres komórkowych i prowadzić do uszkodzeń komórek. Wynikiem tego będzie zwiększone uwalnianie czynników DAMP, z komórek

i pobudzanie receptorów komórkowych (TLR, NLR), co będzie wiązało się z odpowiedzią immunologiczną niezależną od obecności patogenów.

Okazuje się, że w patogenezę ostrego i przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego może być również zaangażowany ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim stopniu nasilenia, który nie musi wynikać bezpośrednio z obecności patogenów bakteryjnych. Jako kolejny czynnik przyczyniający się do wystąpienia stanu zapalnego prostaty wskazuje się również zwiększona przepuszczalność jelit, obecność bakteryjnych patobiontów jelitowych oraz ich migracja przez ścianę jelit. Ponadto, powtarzane terapie antybiotykami, które często towarzyszą klinicznemu procesowi infekcji układu moczowo-płciowego i gruczołu krokowego, stanowią czynnik, który wielokrotnie nasila dysbiozę związaną z tymi chorobami. Dlatego bardzo ważne jest podkreślenie znaczenia terapii bakteriami probiotycznymi w przywracaniu eubiozy i zatrzymaniu błędnego koła infekcji dysbiozy jelitowej i układu moczowo-płciowego (Magri i wsp., 2019). Postawiono także hipotezę, że stany zapalne jelit m.in. w przebiegu IBD i związane z tym zaburzenia funkcjonowania nabłonka jelitowego i jego bariery, również są czynnikiem wpływającym na wystąpienie stanu zapalnego gruczołu krokowego, co w konsekwencji może prowadzić do raka prostaty lub łagodnego rozrostu gruczołu (Sfanos i Joshu 2019).

Związek IBD z ryzykiem wystąpienia PCa po raz pierwszy wykazał Burns i wsp. (2019). W jednoosrodkowym badaniu retrospektywnym przeanalizowano historię chorób pacjentów z rakiem prostaty bez IBD ($n = 9\,306$) oraz ze zdiagnozowanym IBD ($n = 1\,033$) a, ponadto przeprowadzono analizę pomiarów stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*). Wnioskiem płynącym z badań jest to, że mężczyźni z nieswoistym zapaleniem jelit mają od czterech do pięciu razy większe ryzyko rozpoznania raka prostaty. Jest to pierwsze badanie, które pokazuje, że ci mężczyźni mają wyższe niż przeciętne wartości PSA i znacznie wyższe ryzyko wystąpienia raka prostaty. Ponadto, w grupie pacjentów z IBD przeważała częstość występowania przypadków PCa o znaczeniu klinicznym (na 100 tys. osobolat, w grupie z IBD – 462 przypadki, w grupie bez IBD – 115 przypadków) (Burns i wsp., 2019).

W metaanalizie przeprowadzonej na podstawie dziewięciu badań również wskazano, że występujące u mężczyzn IBD znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka prostaty (Ge i wsp., 2019). Wraz z zastosowaniem kryterium podziału zapalnych chorób jelit na UC i CD, analiza ta wykazała, że tylko pacjenci z UC są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia PCa, takiej zależności nie zaobserwowano u mężczyzn z CD (Ge i wsp., 2019).

Co więcej, choroby zapalne jelit w znaczący sposób wpływają na przebieg leczenia operacyjnego u mężczyzn z rakiem prostaty, co wykazano w badaniu populacyjnych z udziałem 262 189 mężczyzn, wśród których 1,3% (3 408 mężczyzn) stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym

IBD. Stwierdzono, że u mężczyzn poddanych radykalnej prostatektomii, u pacjentów z IBD, w przeciwieństwie do mężczyzn bez chorób jelit, notowano wysoki odsetek powikłań pooperacyjnych. Pacjenci z IBD mieli istotnie więcej powikłań hematologicznych, powikłań związanych z przewodem pokarmowym, płucami, nerkami oraz żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. U pacjentów z IBD zanotowano również istotnie wyższy odsetek zakażeń pooperacyjnych, co jest związane z występującą u nich immunosupresją wynikającą z przyjmowania kortykosteroidów, jak również leczenia przeciwnowotworowego (Goldberg i wsp., 2021).

Przyczyną oddziaływania IBD na rozwój chorób prostaty jest przewlekły stan zapalny towarzyszący chorobom jelit. Chroniczne zapalenie jest czynnikiem ryzyka wielu chorób i (Meyers i wsp., 2020) wiąże się z rozwojem nowotworów. W wielu badaniach potwierdzono związek chorób zapalnych jelit z rakiem jelita grubego. Długo trwający stan zapalny sprzyja rozwojowi procesu nowotworowego w gruczole krokowym m.in. w wyniku indukcji uszkodzeń DNA oraz przez zaburzenia epigenetyczne sprzyjające kancerogenezie. Obserwacje kliniczne również potwierdzają, że u pacjentów chorujących na IBD przez czas dłuższy niż 20 lat, czyli narażonych na długotrwały stan zapalny, rozwija się nowotwór prostaty (Meyers i wsp., 2020). W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Meyers i wsp. (2020), w którym wzięło udział 218 084 mężczyzn z Wielkiej Brytanii podobnie jak w innych badaniach, wykazano, że u mężczyzn z IBD, w szczególności z UC znacząco wzrasta ryzyko rozwoju PCa. Z kolei w badaniach kohortowych wśród populacji azjatyckiej, nie wykazano związku pomiędzy występowaniem IBD, a wzrostem ryzyka zachorowania na raka prostaty (Na i wsp., 2022).

Gruczoł krokowy nie jest bezpośrednio połączony z układem pokarmowym (choć tylna część gruczołu jest położona przy odbytnicy i do niej przylega) i dokładny mechanizm oddziaływania pomiędzy jelitami i mikrobiotą zasiedlającą tę niszę nie został jeszcze w pełni wytłumaczony. Mimo to w literaturze dostępne są badania potwierdzające wpływ chorób jelit oraz stanu i funkcjonowania mikrobioty jelitowej na rozwój procesu chorobowego w prostatie.

W badaniach pilotażowych przeprowadzonych przez Golombos i wsp. (2018), w grupie 20 mężczyzn (8 z BPH i 12 z PCa) potwierdzono, że wśród mikrobioty jelitowej u mężczyzn z PCa dominuje *Bacteroides massiliensis*, która przeważa również u pacjentów z rakiem jelita grubego. Natomiast w grupie mężczyzn z BPH zaobserwowano większą względną liczebność *Faecalibacterium prausnitzii* i *Eubacterium rectale* mających właściwości przeciwzapalne, co wiąże się z wytwarzaniem SCFA, czy stymulowaniu wytwarzania cytokin przeciwzapalnych.

W badaniach bioróżnorodności bakterii jelitowych przeprowadzonych przez Liss i wsp. (2018), wykazano związek między składem mikrobioty jelitowej, a potwierdzono diagnozą raka prostaty. Stwierdzono,

że u mężczyzn z PCa występuje znacznie więcej bakterii z rodzaju *Streptococcus* i *Bacteroides*. Ponadto zauważono, że w tej grupie mężczyzn dochodzi do zaburzeń: wytwarzania kwasu foliowego, innych witamin z grupy B oraz metabolizmu argininy, co sugeruje że zmieniona mikrobiota jelitowa i zmiany w jej funkcjonowaniu, są czynnikiem sprzyjającym rozwojowi PCa.

W badaniach przeprowadzonych przez *Sfanos i wsp.* (2018) przeprowadzono profilowanie mikrobioty w wymazach rektalnych u mężczyzn w różnym stadium raka prostaty. Zauważono, że *Ruminococcaceae* i *Akkermansia muciniphila* występują znacznie częściej u mężczyzn przyjmujących doustne terapie antyandrogenowe (ATT, ang. *oral androgen receptor axis-targeted therapies*), takie jak octan abirateronu i enzulamid. Wyniki tych badań sugerują, że doustna terapia hormonalna może zmieniać mikrobiotę jelitową oraz oddziaływać na odpowiedź kliniczną na ATT lub też modulować działanie przeciwnowotworowe np. immunoterapii (*Sfanos i wsp.*, 2018). Z kolei w swoich badaniach *Liu i wsp.* (2020) wykazali, że istnieją znaczące różnice w składzie mikrobioty jelitowej między pacjentami wrażliwymi na hormonoterapię raka prostaty (HSPC, ang. *hormone-sensitive prostate cancer*), a pacjentami ze zdiagnozowanym opornym na leczenie PCa (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*).

W badaniu przeprowadzonym wśród 152 mężczyzn w japońskiej populacji (96 zdiagnozowanych z rakiem

stercza, 56 bez diagnozy PCa) przeprowadzono sekwencjonowanie 16S rRNA w celu identyfikacji mikrobioty jelitowej. Wyniki badań wskazują, że u mężczyzn z wysokim ryzykiem PCa (od 2 stopnia zaawansowania PCa w skali Gleasona) znacząco wzrosła względna obfitość bakterii z rodziny *Rikenellaceae* oraz gatunków *Alistipes* i *Lachnospira*, jak również innych gatunków bakterii produkujących SCFA (*Subdoligranulum*, *Lachnobacterium*, *Christensenellaceae*, *Eggerthella*). Ponadto, w tej grupie pacjentów, na podstawie odczytów operacyjnych jednostek taksonomicznych (OTU, ang. *operational taxonomic units*) zdefiniowano 18 rodzajów bakterii mających silną korelację (*Roseomonas*, *Syntrophococcus*, *Kyotococcus*, *p-75-a5*, *Aeromonas*, *Raoultella*, *Eggerthella*, *Lachnospira*, *Phascolarctobacterium*) lub jej brak, z występowaniem PCa wysokiego ryzyka (*Prionospira*, *Sebaldella*, *Kocuria*, *Moryella*, *Anaerofilum*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Blautia*, *Acidaminococcus*), co z punktu diagnostycznego okazuje się być bardziej dokładne, niż oznaczenie PSA (pole pod krzywą ROC [AUC]: 0,85 vs. 0,74) (*Matsushita i wsp.*, 2021) (tabela 2).

Podobne badania przeprowadzono w grupie 66 mężczyzn ze stwierdzonym powiększeniem objętości gruczołu krokowego ≥ 30 mL. U pacjentów z BPH stwierdzono większą proporcję *Firmicutes* i *Actinobacteria*, natomiast w grupie kontrolnej większą proporcję *Bacteroidetes*. Stwierdzono również, że stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B ratio*) był znacząco wyższy u pacjentów z powiększoną prostatą ($2,21 \pm 0,39$ vs. $1,61 \pm 0,40$, $p = 0,015$) (*Takezawa i wsp.*, 2021).

Tabela 2. Taksony bakteryjne zidentyfikowane w korelacji z rozwojem raka prostaty (PCa) wysokiego ryzyka. Na podstawie *Matsushita i wsp.* (2021)

Bakterie mające dodatnią korelację z rozwojem PCa	Bakterie mające ujemną korelację z rozwojem PCa
<i>Roseomonas</i>	<i>Prionospira</i>
<i>Syntrophococcus</i>	<i>Sebaldella</i>
<i>Kyotococcus</i>	<i>Kocuria</i>
<i>p-75-a5</i>	<i>Moryella</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Anaerofilum</i>
<i>Raoultella</i>	<i>Atopobium</i>
<i>Eggerthella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Lachnospira</i>	<i>Blautia</i>
<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Acidaminococcus</i>

Table 2. Bacterial taxa identified in correlation with the development of high-risk prostatic cancer (PCa). Based on *Matsushita i wsp.* (2021)

Bacterial taxa with positive correlation with the development of PCa	Bacterial taxa with negative correlation with the development of PCa
<i>Roseomonas</i>	<i>Prionospira</i>
<i>Syntrophococcus</i>	<i>Sebaldella</i>
<i>Kyotococcus</i>	<i>Kocuria</i>
<i>p-75-a5</i>	<i>Moryella</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Anaerofilum</i>
<i>Raoultella</i>	<i>Atopobium</i>
<i>Eggerthella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Lachnospira</i>	<i>Blautia</i>
<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Acidaminococcus</i>

Finansowanie

Badania finansowane przez Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (nr badań: WNoZ-322-03/S/16/2020).

Podsumowanie

Choroby prostaty mają złożoną etiopatologię, komponentami wpływającymi na rozwój choroby mogą być czynniki genetyczne, dietetyczne, infekcje, zakłócenie równowagi hormonalnej, czy ekspozycja na toksyny. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują również na istnienie osi „jelito–prostate” (ang. *‘gut–prostate axis’*), gdzie specyficzne bakterie oraz ich metabolity, m.in. SCFA, biorą udział w mechanizmach związanych z występowaniem i rozwojem zarówno PCa, jak i BPH. Ponadto, specyficzna mikrobiota jelitowa oddziałuje również na odpowiedź organizmu na terapię stosowaną przy raku prostaty, co okazuje się być ważne podczas planowania leczenia. Badania, gdzie analizowany jest związek chorób jelit oraz mikrobioty jelitowej, stanowią nowy kierunek w poznaniu mechanizmów oraz czynników etiologicznych chorób gruczołu krokowego.

Piśmiennictwo

- Alshehri D., Saadah O., Mosli M., Edris S., Alhindi R., Bahieldin A.: Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021, 21, 270–283. doi: 10.17305/bjbm.2020.5016. PMID: 33052081
- Bufe B., Schumann T., Kappl R., Bogeski I., Kummerow C., Podgórska M. i wsp.: Recognition of bacterial signal peptides by mammalian formyl peptide receptors: a new mechanism for sensing pathogens. *J Biol Chem.* 2015, 290, 7369–7387. doi: 10.1074/jbc.M114.626747. PMID: 25605714
- Burns J. A., Weiner A. B., Catalona W. J., Li E. v., Schaeffer E. M., Hanauer S. B., Strong S. i wsp.: (2019). Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer. *Eur Urol.* 2019, 75, 846–852. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.039. PMID: 30528221
- Cai T., Santi R., Tamarin I., Galli I. C., Perletti G., Bjerklund Johansen T. E. i wsp.: Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2019, 20, 3833. doi: 10.3390/ijms20153833. PMID: 31390729
- Cheng Y., Ling Z., Li L.: The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Front Immunol.* 2020, 11, 615056. doi: 10.3389/FIMMU.2020.615056. PMID: 33329610
- Chow J., Tang H., Mazmanian S. K.: Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2011, 23, 473–480. doi: 10.1016/J.COI.2011.07.010. PMID: 21856139
- Claesson M. J., Cusack S., O'Sullivan O., Greene-Diniz R., de Weerd H., Flannery E. i wsp.: Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011, 108 Suppl 1, 4586–4591. doi: 10.1073/pnas.1000097107. PMID: 20571116
- Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S., Power S. E., O'Connor E. M., Cusack S. i wsp.: Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012, 488, 178–184. doi: 10.1038/nature11319. PMID: 22797518
- Cotillard A., Kennedy S. P., Kong L. C., Priift E., Pons N., Le Chatelier E. i wsp.: Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013, 500, 585–588. doi: 10.1038/nature12480. PMID: 23985875
- de Nunzio C., Kramer G., Marberger M., Montironi R., Nelson W., Schröder F. i wsp.: The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011, 60, 106–117. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.055. PMID: 21497433
- Ding H. T., Taur Y., Walkup J. T.: Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J Autism Dev Disord.* 2017, 47, 480–489. doi: 10.1007/S10803-016-2960-9. PMID: 27882443
- Fransen F., van Beek A. A., Borghuis T., Aidy S. El, Hugenholtz F., van der Gaast – de Jongh C., i wsp.: Aged gut microbiota contributes to systemical inflammation after transfer to germ-free mice. *Front Immunol.* 2017, 8:1385. doi: 10.3389/fimmu.2017.01385. PMID: 29163474
- Fukugaiti M. H., Ignacio A., Fernandes M. R., Ribeiro Júnior U., Nakano V., Avila-Campos M. J. i wsp.: High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol.* 2015, 46, 1135–1140. doi: 10.1590/S1517-838246420140665. PMID: 26691472
- Gandaglia G., Zaffuto E., Fossati N., Cucchiara V., Mirone V., Montorsi F. i wsp.: The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol.* 2017, 27, 99–106. doi: 10.1097/MOU.0000000000000369. PMID: 27906778
- Gaudet R. G., Sintsova A., Buckwalter C. M., Leung N., Cochrane A., Li J. i wsp.: Cytosolic detection of the bacterial metabolite HBP activates TIFA-dependent innate immunity. *Science.* 2015, 348, 1251–1255. doi: 10.1126/science.aaa4921. PMID: 26068852
- Ge Y., Shi Q., Yao W., Cheng Y., Ma G.: The association between inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019, 23, 53–58. doi: 10.1038/s41391-019-0177-7. PMID: 31591455
- Gérard P.: Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016, 73, 147–162. doi: 10.1007/S00018-015-2061-5. PMID: 26459447
- Gill P. A., van Zelm M. C., Muir J. G., Gibson P. R.: Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018, 48, 15–34. doi: 10.1111/apt.14689. PMID: 29722430
- Goldberg I. P., Chang S. L., Kundu S. D., Chung B. I., Singer E. A.: Impact of inflammatory bowel disease on radical prostatectomy outcomes and costs of care. *Prostate Int.* 2021, 9, 66–71. doi: 10.1016/J.PRNIL.2020.08.001. PMID: 34386447
- Golombos D. M., Ayangbesan A., O'Malley P., Lewicki P., Barlow L., Barbieri C. E. i wsp.: The role of gut microbiome in the pathogenesis of prostate cancer: a prospective, pilot study. *Urology.* 2018, 111, 122–128. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.039. PMID: 28888753
- Hesterberg R. S., Cleveland J. L., Epling-Burnette P. K.: Role of polyamines in immune cell functions. *Med Sci (Basel).* 2018, 6, 1–19. doi: 10.3390/medsci6010022. PMID: 29517999
- Holmes E., Li J. V., Marchesi J. R., Nicholson J. K.: Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab.* 2012, 16, 559–564. doi: 10.1016/j.cmet.2012.10.007. PMID: 23140640
- Hsing A. W., Sakoda L. C., Chua S. C.: Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86, 843–857. doi: 10.1093/ajcn/86.3.843s. PMID: 18265478
- Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012, 486, 207–214. doi: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
- Iebba V., Totino V., Gagliardi A., Santangelo F., Cacciotti F., Trancassini M. i wsp.: Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016, 39, 1–12. PMID: 26922981
- Jin U.-H., Lee S.-O., Sridharan G., Lee, K., Davidson, L. A., Jayaraman, A. i wsp.: Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol. Pharmacol.* 2014, 85, 777–788. doi: 10.1124/mol.113.091165. PMID: 24563545
- Kappelman M. D., Farkas D. K., Long M. D., Erichsen R., Sandler R. S., Sørensen H. T. i wsp.: Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014, 12, 265–73.e1 doi: 10.1016/J.CGH.2013.03.034. PMID: 23602821
- Kato K., Odumaki T., Mitsuyama E., Sugahara H., Xiao J., Osawa R.: Age-related changes in the composition of gut *Bifidobacterium* species. *Curr Microbiol.* 2017, 74, 987–995. doi: 10.1007/s00284-017-1272-4. PMID: 28593350
- Khan F. U., Ihsan A. U., Khan H. U., Jana R., Wazir J., Khongorzul P. i wsp.: Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother.* 2017, 94, 1064–1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016. PMID: 28813783
- Kim K.-A., Jeong J.-J., Yoo S.-Y., Kim D.-H.: Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice. *BMC Microbiol.* 2016, 16:9. doi: 10.1186/s12866-016-0625-7. PMID: 26772806
- Komiya Y., Shimomura Y., Higurashi T., Sugi Y., Arimoto J., Umezawa S. i wsp.: Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2018, 68:1335–1337. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316661. PMID: 29934439
- Korem T., Zeevi D., Suez J., Weinberger A., Avnit-Sagi T., Pompan-Lotan M., i wsp.: Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science.* 2015, 349, 1101–1106. doi: 10.1126/science.aac4812. PMID: 26229116
- Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Priift E., Hildebrand F., Falony G. i wsp.: Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013, 500, 541–546. doi: 10.1038/nature12506. PMID: 23985870
- Lee N., Kim W.-U.: Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017, 49, e340. doi: 10.1038/emmm.2017.36. PMID: 28546563
- Liss M. A., White J. R., Goros M., Gelfond J., Leach R., Johnson-Pais T. i wsp.: Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur Urol.* 2018, 74, 575–582. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.033. PMID: 30007819
- Liu Y., Jiang H.: Compositional differences of gut microbiome in matched hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2020, 9, 1937944–1931944. doi: 10.21037/TAU-20-566. PMID: 33209658

- Lloyd G. L., Marks J. M., Ricke W. A.: Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: What is the role and significance of inflammation? *Curr Urol Rep.* 2019, 20:54 doi: 10.1007/S11934-019-0917-1. PMID: 31377881
- Lloyd-Price J., Mahurkar A., Rahnava G., Crabtree J., Orvis J., Hall A. B. *i wsp.*: Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature.* 2017, 550, 61–66. doi: 10.1038/nature23889. PMID: 28953883
- Maffei V. J., Kim S., Blanchard E., Luo M., Jazwinski S. M., Taylor C. M. *i wsp.*: Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017, 72, 1474–1482. doi: 10.1093/gerona/glx042. PMID: 28444190
- Magri V., Boltri M., Cai T., Colombo R., Cuzzocrea S., de Visschere P., Giuberti, R. *i wsp.*: Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019, 90, 227–248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227. PMID: 30655633
- Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E. E. *i wsp.*: Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018, 555, 623–628. doi: 10.1038/nature25979. PMID: 29555994
- Malaisé Y., Menard S., Cartier C., Gaultier E., Lasserre F., Lencina C., *i wsp.*: Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Sci Rep.* 2017, 7, 14472. doi: 10.1038/s41598-017-15196-w. PMID: 29101397
- Matsushita M., Fujita K., Motooka D., Hatano K., Fukae S., Kawamura N. *i wsp.*: The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer. *Cancer Sci.* 2021, 112, 3125–3135. doi: 10.1111/CAS.14998. PMID: 34051009
- Maynard C. L., Elson C. O., Hatton R. D., Weaver C. T.: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012, 489, 231–241. doi: 10.1038/nature11551. PMID: 22972296
- Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L.: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008, 453, 620–625. doi: 10.1038/nature07008. PMID: 18509436
- McNeal J. E.: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981, 2, 35–49. doi: 10.1002/pros.2990020105. PMID: 7279811
- Meyers T. J., Weiner A. B., Graff R. E., Desai A. S., Cooley L. F., Catalona W. J. *i wsp.*: Association between inflammatory bowel disease and prostate cancer: A large-scale, prospective, population-based study. *Int J Cancer.* 2020, 147, 2735–2742. doi: 10.1002/IJC.33048. PMID: 32399975
- Michielan A., D'Incà R.: Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015:628157 doi: 10.1155/2015/628157. PMID: 26582965
- Miyoshi J., Bobe A. M., Miyoshi S., Huang Y., Hubert N., Delmont T. O. *i wsp.*: Peripartum antibiotics promote gut dysbiosis, loss of immune tolerance, and inflammatory bowel disease in genetically prone offspring. *Cell Rep.* 2017, 20, 491–504. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.060. PMID: 28700948
- Na J. E., Kim T. J., Lee Y. C., Kim J. E., Kim E. R., Hong S. N. *i wsp.*: Risk of prostate cancer in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study in South Korea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022, 15: 17562848221137430. doi: 10.1177/17562848221137430. PMID: 36458049
- Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Nomoto K., Kawashima K., Nagata S. *i wsp.*: Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. *Front Microbiol.* 2017, 8: 1388. doi: 10.3389/fmicb.2017.01388. PMID: 28785253
- Natividad J. M., Agus A., Planchais J., Lamas B., Jarry A. C., Martin R. *i wsp.*: Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2018, 28:737–749. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.001. PMID: 30057068
- Ni J., Wu G. D., Albenberg L., Tomov V. T.: Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017, 14, 573–584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. PMID: 28743984
- Nickel J. C.: Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003, 35, 160–167. doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00557.x. PMID: 12780534
- Nickel J. C.: Prostatitis. *Can Urol Assoc J.* 2011, 5, 306–315. doi: 10.5489/cuaj.11211. PMID: 22031609
- Nickel, J. C.: Role of prostatic inflammation in the clinical presentation of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl.* 2015, 14, e1459–e1463. doi: 10.1016/S1569-9056(15)30500-5
- Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Shigeki B., Naito Y., Andoh A.: Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018, 11, 1–10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5. PMID: 29285689
- Org E., Blum Y., Kasela S., Mehrabian M., Kuusisto J., Kangas A. J. *i wsp.*: Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol.* 2017, 18: 70. doi: 10.1186/s13059-017-1194-2. PMID: 28407784
- Pedersen N., Duricova D., Elkjaer M., Gamborg M., Munkholm P., Jess T.: Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010, 105, 1480–1487. doi: 10.1038/AJG.2009.760. PMID: 20332773
- Penders J., Stobberingh E. E., Brandt P. A., Thijs C.: The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007, 62, 1223–1236. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x. PMID: 17711557
- Pisani A., Rausch P., Bang C., Ellul S., Tabone T., Marantidis Cordina C. *i wsp.*: Dysbiosis in the gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease during remission. *Microbiol Spectr.* 2022, 10: e0061622. doi: 10.1128/spectrum.00616-22. PMID: 35532243
- Purcell R. V., Pearson J., Aitchison A., Dixon L., Frizelle F. A., Keenan J. I.: Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS One.* 2017, 12: e0171602. doi: 10.1371/journal.pone.0171602. PMID: 28151975
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C. *i wsp.*: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010, 464, 59–65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603
- Riaz Rajoka M. S., Zhao H., Li N., Lu Y., Lian Z., Shao D. *i wsp.*: Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018, 102, 8275–8289. doi: 10.1007/s00253-018-9264-2. PMID: 30066188
- Saltzman E. T., Palacios T., Thomsen M., Vitetta L.: Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2018, 9: 61. doi: 10.3389/fmicb.2018.00061. PMID: 29441049
- Schenk J. M., Kristal A. R., Neuhauser M. L., Tangen C. M., White E., Lin D. W. *i wsp.*: Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010, 171, 571–582. doi: 10.1093/aje/kwp406. PMID: 20142396
- Sciarra A., di Silverio F., Saliccia S., Autran Gomez A. M., Gentilucci A., Gentile V.: Inflammation and chronic prostatic diseases: Evidence for a link? *Eur Urol.* 2007, 52, 964–972. doi: 10.1016/j.eururo.2007.06.038. PMID: 17618043
- Sender R., Fuchs S., Milo R.: Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016, 164, 337–340. doi: 10.1016/J.CELL.2016.01.013. PMID: 26824647
- Sfanos K. S., Joshi C. E.: IBD as a risk factor for prostate cancer: what is the link? *Nat Rev Urol.* 2019, 16, 271–272. doi: 10.1038/s41585-019-0157-7. PMID: 30742047
- Sfanos K. S., Markowski M. C., Peiffer L. B., Ernst S. E., White J. R., Pienta K. J. *i wsp.*: Compositional differences in gastrointestinal microbiota in prostate cancer patients treated with androgen axis-targeted therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018, 1, 539–548. doi: 10.1038/s41391-018-0061-x. PMID: 29988102
- Slingerland A. E., Schwabkey Z., Wiesnoski D. H., Jenq R. R.: Clinical evidence for the microbiome in inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017, 8: 400. doi: 10.3389/fimmu.2017.00400. PMID: 28446909
- Sommer F., Anderson J. M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel, P.: The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017, 15, 630–638. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58. PMID: 28626231
- Tajkarimi M., Wexler H. M.: CRISPR-Cas systems in *bacteroides fragilis*, an important pathobiont in the human gut microbiome. *Front Microbiol.* 2017, 8: 2234. doi: 10.3389/fmicb.2017.02234. PMID: 29218031
- Takezawa K., Fujita K., Matsushita M., Motooka D., Hatano K., Banno E. *i wsp.*: The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human gut microbiota is associated with prostate enlargement. *Prostate.* 2021, 81, 1287–1293. doi: 10.1002/PROS.24223. PMID: 34516694

Verze P., Cai T., Lorenzetti S.: The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol.* 2016, 13, 379–386. doi: 10.1038/nrurol.2016.89. PMID: 27245504

Vuotto C., Battistini L., Caltagirone C., Borsellino G.: Gut microbiota and disorders of the central nervous system. *Neuroscientist.* 2020, 26, 487–502. doi: 10.1177/1073858420918826. PMID: 32441219

Wan, P. X., Deng X. R., Zhang C. H., Yuan, H. J.: Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl.).* 2020, 133, 808–816. doi: 10.1097/CM9.0000000000000696. PMID: 32106124

Wang R., Tang R., Li B., Ma X., Schnabl B., Tilg H.: Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021, 18, 4–17. doi: 10.1038/s41423-020-00592-6. PMID: 33318628

Wang S., Ji Y., Chen Y., Du P., Cao Y., Yang X. i wsp.: The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in the localized prostate cancer and benign prostate hyperplasia: A retrospective clinical study. *Front Oncol.* 2022, 11: 812319. doi: 10.3389/fonc.2021.812319. PMID: 35047413

Wei L., Singh R., Ro S., Ghoshal U. C.: Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open.* 2021, 5, 976–987. doi: 10.1002/JGH3.12528. PMID: 34584964

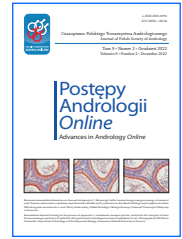
Zechner E. L.: Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Curr Opin Microbiol.* 2017, 35, 64–69. doi: 10.1016/J.MIB.2017.01.011. PMID: 28189956



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



TREATMENT-INDUCED BONE LOSS IN PROSTATE CANCER PATIENTS: AN INSIGHT INTO THE GONADAL CONTROL OF BONE REMODELLING

Adam Łukaszuk¹, Mariusz Łukaszuk², Gulam Bahadur³

¹The University of Edinburgh, College of Medicine and Veterinary Medicine, Edinburgh Medical School, ²Novique Aesthetic and Anti-aging Medicine, ³North Middlesex University Hospitals Trust/ Homerton Hospitals NHS Trust, Reproductive Medicine Clinic London

Corresponding author: Adam Łukaszuk, The University of Edinburgh, College of Medicine and Veterinary Medicine, Edinburgh Medical School, Post Code: EH25 9RG, Easter Bush Campus, Scotland, UK

e-mail: alukaszuk1@gmail.com

Received: 12.01.2023 Accepted: 22.03.2023

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2022.06](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2022.06)



Adam Łukaszuk – medical student at the University of Edinburgh with an intercalating degree in BSc Anatomy and Development. Co-author of a chapter in a book on diagnostic andrology. Winner of the first prize at the Anatomy Competition organised by the University of Edinburgh. Received a award from the Dean of Medical School for his academic performance during the second year of medical (MBChB) degree.

Abstract

Prostate cancer is diagnosed in over 1.5 million new patients every year, with many of them requiring prolonged treatment, which – particularly in advanced cases – involves androgen deprivation therapy with the use of luteinizing hormone-releasing hormone analogues. Amongst several side-effects resulting from dysregulation of the body's hormonal control, skeletal changes have been associated with the greatest patient burden. The skeletal system is a highly specialised component of the human body that is tightly regulated by local and systemic factors. While the mechanism of bone remodelling has been described in detail by previous studies, the complex mechanism of its control still remains to be fully elucidated. In this work, the authors aimed to conduct a systematic review of the existing literature in an effort to synthesise the existing knowledge about the biochemical pathways involved in the control of bone remodelling. This has been subsequently utilised to discuss the mechanisms by which gonadal hormones (oestrogens and androgens) influence bone physiology, with regards to both established theories and emerging hypotheses. The scientific findings summarise in the review might aid physicians in understanding the mechanism of androgen-deprivation-therapy-related bone loss and identifying the most effective treatment regime. Whilst there currently seems to be a lack of scientific consensus on the precise aetiology of these pathological changes, further explorations into the intricate properties of the human bone might yield exciting discoveries that could contribute to the development of new clinical solutions for prostate cancer patients in the future.

Keywords: prostate cancer, androgen-deprivation therapy, bone loss, bone remodelling



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

Abbreviations

ADT – androgen deprivation therapy; BMD – bone mineral density; ER α – oestrogen receptor alpha; IGF-2 – insulin-like growth factor 2; IL-1R – interleukin 1 receptor; IL-6 – interleukin 6; LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone analogues; M-CSF – macrophage colony stimulating factor; OPG – osteoprotegerin; PGE2 – prostaglandin E2; RANK – receptor activator of nuclear factor-kappa B; RANKL – ligand for the receptor activator of nuclear factor-kappa B; SERMs – selective oestrogen receptor modulators; TGF- β – transforming growth factor β

Introduction

The skeletal system is a highly specialised component of the human body which enables locomotion, provides protection to major organs, and acts as a structural framework for interaction with the environment. Because of the fundamental importance of these properties for functioning of the human organism, the skeleton undergoes constant, tightly regulated processes of adaptation and repair, collectively referred to as ‘bone remodelling’. This work will aim to provide a comprehensive overview of the biochemical mechanisms underpinning these structural changes, which will then serve as a theoretical foundation for an exploration of the influence of androgens and oestrogen on bone metabolism. The exact extent to which systemic hormones affect bone remodelling will be elucidated by conducting a literature-based analysis of the pathogenesis of bone diseases in prostate cancer patients with treatment-induced hypogonadism. Finally, the aspects of bone physiology considered throughout the essay will be applied to evaluate both conventional and novel therapies available to this population of patients.

Mechanism of Bone Remodelling

When the uniquely diverse roles of the human skeleton are considered in a collective manner, there appears to be an evolutionary need for a mechanism that would allow to actively adjust the balance between the bone’s physical resistance and its motion-aiding lightness. This has been addressed by bone remodelling, which provides the skeletal system with an ability to remove and replace osseous tissue in response to mechanical stress or microscopic injuries. By doing so, the bone maintains its structural integrity whilst also permitting a degree of phenotypic plasticity in the face of changing environmental requirements.

At its most fundamental level, the process of bone remodelling is orchestrated by osteocytes, which are able to detect changes within osseous tissue via a complex network of actin-containing dendritic connections. When the bone is subjected to mechanical loading, the arrangement of actin fibres becomes disrupted, resulting in an opening of mechanosensitive calcium channels on the surface of osteocytes (Qin *et al.*, 2020). The consequent influx of ions stimulates osteocytes to release prostaglandin E2 (PGE2), which acts to increase the population

of osteoblasts at the region of bone tissue where remodelling is required (Feyen *et al.*, 1985). The osteoblasts, in turn, secrete macrophage colony stimulating factor (M-CSF), promoting proliferation of osteoclast precursors that join osteoblasts to form a basic multicellular unit. These progenitor cells subsequently begin expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK), which – upon stimulation by an osteoblast-derived ligand (RANKL) – mediates their differentiation into active osteoclasts.

Having adopted a mature phenotype, osteoclasts commence the process of bone resorption by synthesising hydrochloric acid and proteolytic enzymes, such as matrix metalloproteinases or cathepsin K (Delaissé *et al.*, 2003). These biochemical factors act to degrade hydroxyapatite crystals and collagen matrix, leading to a localised removal of osseous tissue. As the resorption progresses, the activity of osteoclasts starts to be negatively regulated by osteoprotegerin (OPG), which is released from osteoblasts to bind and thereby inhibit the actions of free ligand for the receptor activator of nuclear factor B (RANKL) molecules. Due to a decrease in RANKL-mediated stimulatory signals, osteoclasts undergo apoptosis, which prevents further, unwanted bone resorption.

The external fragments of collagenous matrix – exposed by osteoclasts – attract endocytic receptors of ‘reversal cells’ that act to phagocytose the remaining collagen fibres (Abdelgawad *et al.*, 2016). This prepares the remodelled portion of the bone for attachment of osteoblasts, which subsequently utilise their extensive rough endoplasmic reticulum to replace the resorbed tissue with newly synthesised osteoid. Then, under what is hypothesised to be an osteocyte-mediated regulation, the premature bone matrix becomes fortified with hydroxyapatite crystals (Atkins and Findlay, 2012). In consequence, osteoblasts become enclosed within a mineralised bone tissue, which causes them to commit apoptosis or differentiate into osteocytes that can initiate another cycle of bone remodelling in the future.

When the process of bone remodelling is approached from a broader perspective, it can be observed that the RANKL:OPG ratio plays a crucial role in controlling the degree of bone resorption and formation. Hence, alterations to the relative proportions of both molecules can allow for localised changes in bone structure – it is through this mechanism that the skeletal system responds to mechanical stimuli and systemic factors, such as cytokines or gonadal hormones.

Influence of Sex Hormones on Bone Remodelling

Androgen-mediated effects

Since the first suggestion of their involvement in skeletal homeostasis in 1948, androgens have been found to exert a number of important regulatory effects on the bone metabolism (*Albright and Reifstein, 1948*). This unobvious connection between endocrine and skeletal systems is based on androgen receptors, whose expression has been identified in all types of bone cells (*Vanderschueren et al., 2004*).

According to the evidence provided by *in vitro* studies, androgens display an ability to upregulate the synthesis of transforming growth factor β and insulin growth factor receptors in osteoblasts (*Kasperk et al., 1990; Bodine et al., 1995*). These molecular changes promote divisions and differentiation amongst cells of osteoblastic lineage, leading to an increased deposition of bone tissue during the remodelling cycle. Whilst the recruitment of osteoblasts could result in elevated levels of osteoclast-stimulating RANKL, androgens prevent osteoclastogenesis by decreasing the local availability of interleukin-6 (*Yoshitake et al., 2008*). Interestingly, androgens acting on osteoblasts appear to also enhance the expression of their own receptor, which increases the sensitivity of their cellular targets to further hormonal stimulation (*Wiren et al., 1999*). This effectively creates a positive feedback loop that significantly amplifies the potential of male sex hormones to influence bone remodelling (*Figure 1*).

The above evidence derived from laboratory studies seems to have its reflection in human subjects as well. Clinical trials investigating the effects of testosterone therapy in elderly males with decreased testosterone

levels have found that androgen supplementation resulted in an increase in Bone Mineral Density (BMD) and estimated bone strength when compared to placebo (*Ng Tang Fui et al., 2021; Snyder et al., 2017*). These anabolic effects were observed in both appendicular (tibia, radius) and axial (vertebrae, pelvis) parts of the skeleton. The improvements in BMD were also more profound in cortical than cancellous bone, which is consistent with the reported variation in concentration of androgen receptors in both types of osseous tissue (*Kasperk et al., 1997*).

Yet, the exact extent to which androgens influence bone physiology remains rather challenging to ascertain due to a large number of their systemic effects that could act as potential confounding factors. First, androgen-induced muscle growth can subject bones to increased mechanical loading that is known to promote deposition of new osseous tissue. Some studies have also identified a stimulatory effect of testosterone on the intestinal absorption of calcium, which reduces the need for bone resorption to contribute to calcium homeostasis (*Hope et al., 1992*). Most importantly, however, androgens act as precursors for synthesis of the vast majority of male oestrogen – a hormone that itself exhibits a significant osteomodulatory potential.

Oestrogen-mediated effects

Despite being traditionally perceived as a ‘female hormone’, oestrogen has been found to play a major role in the maintenance of normal bone physiology in both women and men. Analogously to androgens, oestrogen exerts its influence on osseous tissues via oestrogen receptors alpha (ER α), which are situated within the cytoplasm of bone cells (*Gustafsson et al., 2016*). Stimulation of ER α by its ligand initiates a number of biochemical

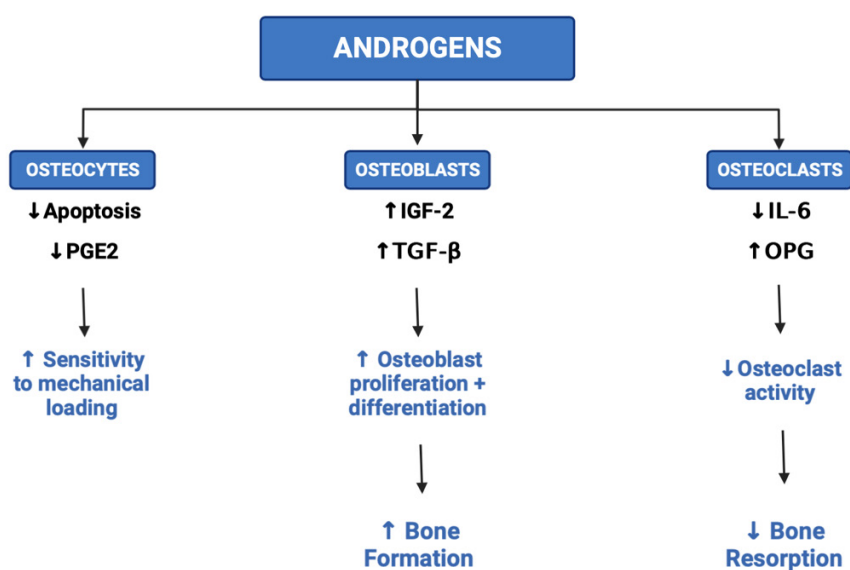


Fig. 1. A diagram summarising the physiological effects of androgens on osteocytes, osteoblasts, and osteoclasts, along with their respective consequences for bone tissue homeostasis (generated using BioRender®). IGF-2 – insulin-like growth factor 2; IL-6 – interleukin 6; OPG – osteoprotegerin; PGE2 – prostaglandin E2; TGF- β – transforming growth factor β (details in the text)

pathways, whose subsequent effects can be broadly categorised into inhibition of bone resorption and promotion of bone deposition.

The osteoprotective potential of oestrogen seems to primarily stem from its ability to downregulate the activity of osteoclasts. As evidenced by experiments involving genetically modified mice, activation of osteoclastic ER promotes the expression of Fas ligand, which is implicated in the induction of apoptosis (Nakamura *et al.*, 2007). Whilst cell death is associated with a release of pro-osteoclastogenic interleukin-1, oestrogen has also been shown to reduce the number of interleukin-1 receptors on osteoclast precursors, hence preventing their differentiation into active cell types (Sunyer *et al.*, 1999). This effect is further supported by an increased local availability of OPG, whose osteoblastic synthesis is stimulated via ER-mediated pathways (Hofbauer *et al.*, 1999). It can therefore be seen that oestrogen exerts a significant degree of inhibitory control on osteoclasts at every stage of their development.

In addition to its anticatabolic influence, oestrogen seems to also act as a catalyst for deposition of new osseous tissue. According to the results of biochemical investigations, this effect arises mainly from the ability of oestrogen to prolong the lifespan of osteoblasts and stimulate the maturation of their progenitor cells (Bradford *et al.*, 2010). The former is believed to be a consequence of a downregulated expression of proapoptotic agents, and an enhanced activity of glutathione reductase which neutralizes reactive oxygen species that could otherwise cause cell death (Almeida *et al.*, 2010). Interestingly,

oestrogen has also been shown to increase the amount of PGE2 production by osteocytes, contributing to their greater sensitivity to mechanical loading (Joldersma *et al.*, 2001). Taken together, the influence of oestrogen on osteoblasts and osteocytes enables the osseous tissues to actively respond to any demands for bone formation or repair, which is essential for the maintenance of skeletal integrity (Figure 2).

In summary, androgens and oestrogen influence the bone physiology via a complex array of biochemical mechanisms. By doing so, the sex hormones provide an important regulatory control over the process of bone remodelling. This allows to prevent excessive resorption or deposition of skeletal tissues, which helps to maintain the bone mass within a physiologically normal range. Thus, any imbalances of hormonal signalling are likely to disrupt this homeostatic equilibrium and lead to development of bone pathologies.

Male Hypogonadism and Bone Remodelling

Skeletal Effects of Prostate Cancer Treatment

With over 52 000 new cases diagnosed each year, prostate cancer is the second leading cause of malignancy-related death amongst United Kingdom (UK) men (Cancer Research UK, 2015). According to the current scientific understanding, prostate cancer cells – prior to developing a hormone-resistant phenotype in advanced stages – are highly dependent on androgen-mediated stimulation for

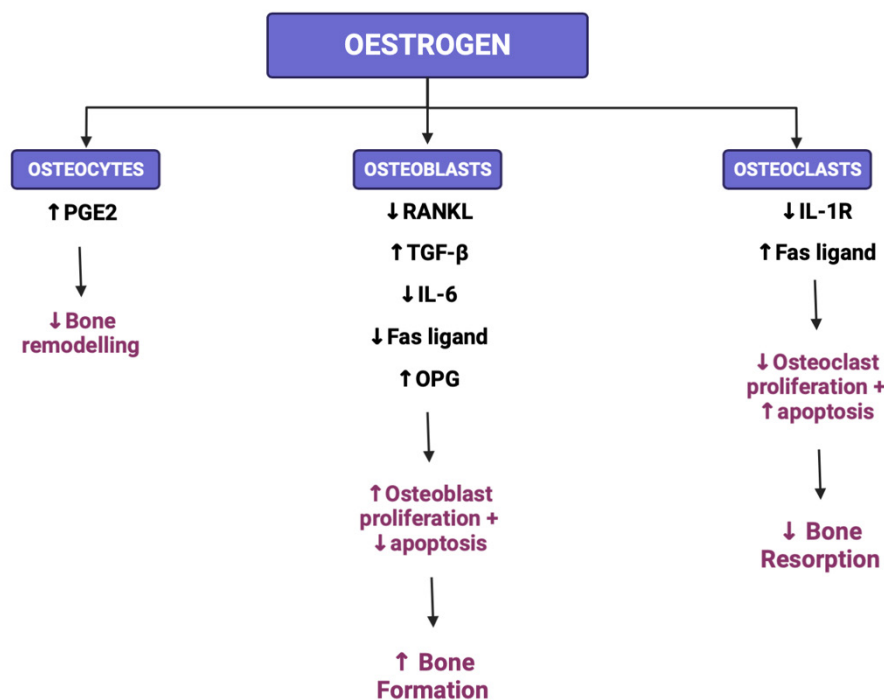


Fig. 2. A diagram summarising the physiological effects of oestrogen on osteocytes, osteoblasts, and osteoclasts, along with their respective consequences for bone tissue homeostasis (generated using BioRender®). IGF-2 – insulin-like growth factor 2; IL-1R – interleukin 1 receptor; IL-6 – interleukin 6; OPG – osteoprotegerin; PGE2 – prostaglandin E2; RANKL – ligand for the receptor activator of nuclear factor-kappa B; TGF-β – transforming growth factor β (details in the text)

their survival and progression (*Tan et al., 2014*). In line with these observations, the initial treatment offered to prostate cancer patients focuses on inducing a state of androgen deprivation using synthetic luteinizing hormone-releasing hormone analogues (LHRH), such as leuprolide. Whilst this approach might initially seem counterproductive, continuous LHRH therapy results in a downregulated expression of LHRH receptors on the surface of gonadotrophs in the anterior pituitary (*Limonta et al., 2001*). This leads to a reduced secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones, which in turn limits the production of androgens and oestrogen. However, due to the fundamental importance of sex hormones for the control of bone remodelling, treatment-induced hypogonadism in prostate cancer patients is frequently associated with adverse skeletal effects.

According to the evidence from histomorphometric investigations, the initiation of androgen deprivation therapy (ADT) has a number of implications for the function of bone cells. More specifically, treatment-induced hypogonadism has been found to promote osteoclast activity, whilst also inhibiting the signalling pathways responsible for the recruitment of osteoblasts (*Jackson et al., 1987; Wang et al., 2021*). In consequence, the skeletal tissues of prostate cancer patients experience an excessive amount of bone resorption, which contributes to a decrease in BMD. When this pathological mechanism was investigated in a longitudinal study, ADT was observed to cause reductions of BMD at multiple skeletal sites that ranged between 2.4–4.0% per year (*Greenspan et al., 2005*). The adverse effects of ADT seem to continue throughout the entire duration of the therapy, with the most profound changes occurring in the first year of treatment (*Kiratli et al., 2001*). The loss of osseous tissue, which primarily affects the trabecular compartment, leads to a reduction in the compressive bone strength that is likely to predispose hypogonadal patients to fractures. Indeed, an analysis of over fifty thousand cases of prostate cancer showed that ADT contributed to an increased risk of fractures, with the incidence rising along with the number of administered LHRH doses (*Shahinian et al., 2005*).

Due to the significant burden associated with this method of prostate cancer treatment, some of the more recent studies have proposed to replace LHRH analogues with selective androgen receptor antagonists (*Nyquist et al., 2021*). However, the question remains which sex hormone is primarily responsible for the observed reductions in BMD, and whether supplementation of one of them would be sufficient to compensate for the inhibition of the other.

Androgens or Oestrogen?

When attempting to dissect the individual contributions of androgens and oestrogen to the process of hypogonadal bone loss in male populations, there appears to be a substantial degree of scientific discrepancy. According

to a study conducted on a cohort of Swedish patients, low levels of both testosterone and oestrogen were found to correlate with reductions in BMD and increased fracture risk (*Mellström et al., 2006*). This stands in marked contrast to the findings of an earlier investigation, which identified such association only for decreased levels of oestrogen (*Szulc et al., 2003*). To further complicate the picture, an Australian observational study reached a conclusion that low testosterone – and not oestrogen – is associated with an increased incidence of fractures (*Meier et al., 2008*).

The inconsistent results seen across the literature are likely to stem from the considerable number of confounding factors associated with the investigations of gonadal influences on bone. For instance, the study by Szulc et al. did not supplement their analysis with data on calcium intake, which is an important factor involved in maintenance of bone homeostasis. The remaining two studies, on the other hand, failed to consider the participants' consumption of alcohol, a known inhibitor of osteoblastic activity (*Laitinen and Välimäki, 1991*). Such investigations can be even more challenging to conduct among prostate cancer patients as skeletal metastases or exposure to radiation can significantly influence the bone physiology.

Therefore, the scientific community remains in a considerable need of a greater number of multivariate analyses that could advance the current understanding of skeletal disorders related to male hypogonadism. The new insights could then allow for identification of the safest and most effective method of administering ADT, which would contribute to a better quality of life amongst prostate cancer patients undergoing treatment.

Prevention of ADT-related Skeletal Complications

Whilst a substantial body of evidence exists showing the commencement of ADT to contribute to a reduction in BMD, along with several pathological states that can develop in consequence, the most effective treatment approach aimed at prevention of these skeletal complications still remains to be elucidated (*Alibhai et al., 2018*). Considering the shared aetiology of pathological changes in ADT-associated side effects and age-related osteoporosis, current scientific efforts have focused on the assessment of the efficacy of bisphosphonates, selective oestrogen receptor modulators (SERMs) and denosumab in prostate cancer patients undergoing ADT. From a molecular perspective, bisphosphonates and SERMs exert an osteoprotective effect by stimulating an increased apoptosis of osteoclasts and hence preventing bone resorption (*Hussain et al., 2020; Langdahl et al., 2020*). Denosumab, on the other hand, prevents activation of RANKL by acting as a competitive inhibitor of osteoblast-derived RANK (*Hussain et al., 2020*).

According to the results of a recent meta-analysis, bisphosphonates lead to a statistically significant improvement in bone mass at all of the investigated skeletal sites

(total hip, femoral neck and lumbar spine), with the mean percentage difference being equal to 7.1% (Joseph *et al.*, 2019). Interestingly, the changes observed in the studies were similar in patients who received bisphosphonates orally and those who received them intravenously. The analysis concluded that prostate cancer patients undergoing ADT responded best to therapy that included risendronate (average change in skeletal mass = 12.7%) (Choo *et al.*, 2013). The results, however, showed significant inconsistencies between skeletal sites – risendronate proved to be the most effective at spinal sites, but hip and femoral locations responded best to zoledronic acid and alendronate respectively (Table 1). Moreover, approximations for risendronate were associated with large confidence intervals (CI = 0.57–24.83%), making the validity of the findings questionable (Joseph *et al.*, 2019). While bisphosphonates delivered orally can be more convenient for the patients, the choice of the most effective bisphosphonate may rely on the site where a skeletal pathology has been identified but remains in need of further investigations.

Studies exploring the effects of SERMs in the population of prostate cancer patients undergoing ADT revealed statistically significant improvements in BMD at all skeletal sites investigated. Overall, the effect size was smaller than that seen in trials involving bisphosphonates. Amongst the two SERM drugs (raloxifene and toremifene) evaluated in the study, raloxifene was found to lead to a slightly higher percentage increase in BMD (range = 2.0–3.7%) in comparison to toremifene (range = 1.9–2.3%) (Joseph *et al.*, 2019). The greatest percentage improvement was seen in lumbar vertebrae (raloxifene = 2%; toremifene = 2.3%, with the effect being significantly less prominent than one seen in case of bisphosphonates (Smith *et al.*, 2004, 2011) (Table 1). Given that similar rates of adverse effects have been reported in the scientific literature for both therapeutic agents – which involved osteonecrosis of the jaw and hypocalcaemia – bisphosphonates can be considered a better pharmacological option due to their superior effectiveness (Gartrell *et al.*, 2014).

A more novel therapeutic agent – denosumab – is a monoclonal antibody designed to bind to RANKL, hence inhibiting activation and differentiation of osteoclasts

during the process of bone remodelling. The reported clinical effectiveness of denosumab (lumbar spine = 7.1%; hip = 3.2%; femoral neck = 3.9%) is similar to that of bisphosphonates (lumbar spine = 6.7%; hip = 4.8%; femoral neck = 3.9%), but recent systematic reviews suggest the novel agent to be associated with higher patient adherence and a decreased risk of fractures. Additionally, the data from the clinical trials involving the monoclonal antibody showed a smaller degree of uncertainty, contributing to a higher level of statistical significance. Thus, denosumab could be a highly effective therapeutic agent in prostate cancer patients undergoing ADT – however, as in case of other newly developed pharmacological options, further investigations are required to identify the best treatment regime that would allow physicians to maximise clinical outcomes and quality of life amongst prostate cancer patients suffering from ADT-related bone mass loss.

The above evidence has already been partly translated to clinical guidelines that are currently available for management of bone loss in prostate cancer patients. According to a recent statement by Brown *et al.* oral alendronate (70 mg/weekly) or oral risendronate (35 mg/weekly) should be chosen as first-line intervention in the event of bone loss occurring upon introduction of ADT (Brown *et al.*, 2020). While these pharmacological agents should prove effective in majority of patients, in cases when oral therapy is not possible or poorly tolerated, intravenous zoledronic acid (5 mg/yearly) or subcutaneous denosumab (60 mg/six monthly) can be used instead (Michaelson *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2009). Furthermore, each treatment regimen should be accompanied with regular assessments of the extent and rate of bone loss in a patient undergoing ADT, which ought to be performed every 12–18 months (Brown *et al.*, 2020). Such insight can be gained with the use of FRAX® Fracture Risk Assessment Tool, which – despite being developed from a non-ADT-exclusive patient cohort – can provide a valid clinical method of monitoring a patient's bone homeostasis (Hoff *et al.*, 2017). In addition to clinical interventions, each ADT-treated prostate cancer patient should also be informed about lifestyle modifications, such as regular physical activity, adequate calcium intake (700–1200 mg/daily), and vitamin D supplementation

Table 1. Summary of percentage changes in bone mass density observed at different skeletal locations. Values of the most effective drugs at each site has been highlighted (Joseph *et al.*, 2019)

Therapeutic agent	Drug class	Change in bone mass after trials at different skeletal locations (%)		
		Lumbar spine	Hip	Femoral neck
Zoledronic acid	Bisphosphonates	8.1%	4.5%	4.7%
Alendronate		4.3%	0.9%	6.2%
Risendronate		12.7%	ND	0%
Raloxifene	SERMs	2.0%	3.7%	2.0%
Toremifene		2.3%	1.9%	1.9%
Denosumab	Monoclonal Antibody	7.1%	3.2%	3.9%

ND – no data, information not provided by the study; SERMs – selective oestrogen receptor modulators

(800 IU/daily) – all of which have been shown to decrease the risk of fractures to a statistically significant extent (Bienz and Saad, 2015).

Conclusions

The bone remodelling cycle is a complex biochemical mechanism that plays a central role in the maintenance of bone homeostasis. It provides the human skeleton with a remarkable ability to alter its phenotype throughout life, which protects its integrity in the face of changing mechanical requirements. Although not immediately evident, the process of bone remodelling is under continuous control of systemic hormones, such as androgens and oestrogen. The importance of this regulation can be best appreciated when looking at the markedly increased rates of skeletal disorders seen among prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. Whilst there currently seems to be a lack of scientific consensus on the precise aetiology of these pathological changes, further explorations into the intricate properties of the human bone might yield exciting discoveries that could contribute to the development of new clinical solutions in the future.

References

- Abdelgawad M.E., Delaisse J.-M., Hinge M., Jensen P.R., Alnaimi R.W., Rolighed L., Engelholm L.H., Marcussen N., Andersen T.L.: Early reversal cells in adult human bone remodelling: osteoblastic nature, catabolic functions, and interactions with osteoclasts. *Histochem. Cell Biol.* 2016, 145(6), 603–615. doi:10.1007/s00418-016-1414-y. PMID: 26860863
- Albright F., Reifenstein E.C (ed.): The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Wavely Press Inc. Baltimore, Maryland, USA, 1948.
- Alibhai S.M.H., Zukotynski K., Walker-Dilks C.: Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer. *Ann Intern Med.* 2018, 168(6), 459–460. doi: 10.7326/L17-0702. PMID: 29554680.
- Almeida M, Martin-Millan M., Ambrogini E., Bradsher R., Han L., Chen X.D., Roberson P.K., Weinstein R.S., O'Brien C.A., Jilka R.L., Manolagas S.C.: Estrogens attenuate oxidative stress and the differentiation and apoptosis of osteoblasts by DNA-binding-independent actions of the ERalpha. *JBM*, 2010, 25(4), 769–781. doi: 10.1359/jbmr.091017. PMID: 19821774.
- Atkins G.J., Findlay D.M.: Osteocyte regulation of bone mineral: a little give and take. *Osteoporos Int.* 2012, 23(8), 2067–2079. doi: 10.1007/s00198-012-1915-z. PMID: 22302104.
- Bienz M., Saad F.: Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *Bonekey Rep.* 2015, 4, 716. doi: 10.1038/bonekey.2015.85. PMID: 26131363.
- Bodine P.V.N., Riggs B., Spelsberg, T.C.: Regulation of c-fos expression and TGF- β production by gonadal and adrenal androgens in normal human osteoblastic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995, 52(2), 149–158. doi: 10.1016/0960-0760(94)00165-i. PMID: 7873450.
- Bradford P.G., Gerace K.V., Roland R.L., Chrzan B.G.: Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts. *Physiol Behav.* 2010, 99(2), 181–185. doi: 10.1016/j.physbeh.2009.04.025. PMID: 19426747.
- Brown J.E., Handforth C., Compston J.E., Cross W., Parr N., Selby P., Wood S., Drudge-Coates L., Walsh J.S., Mitchell C., Collinson F.J., Coleman R.E., James N., Francis R., Reid D.M., McCloskey E.: Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. *J Bone Oncol.* 2020, 25, 100311. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100311. PMID: 32995252.
- Cancer Research UK. (2015). *Prostate cancer statistics*. [online] Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer#heading-One>.
- Choo R., Lukka H., Cheung P., Corbett T., Briones-Urbina R., Vieth R., Ehrlich L., Kiss A., Danjoux C.: Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013, 85(5), 1239–1345. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.007. PMID: 23265571.
- Delaissé J.M., Andersen T.L., Engsig M.T., Henriksen K., Troen T., Blavier L.: Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech.* 2003, 61(6), 504–513. doi: 10.1002/jemt.10374. PMID: 12879418.
- Feyen J.H., Di Bon A., van der Plas A., Löwik C.W., Nijweide P.J.: Effects of exogenous prostanoids on the proliferation of osteoblast-like cells in vitro. *Prostaglandins.* 1985, 30(5), 827–840. doi: 10.1016/0090-6980(85)90011-5. PMID: 4081065.
- Gartrell B.A., Coleman R.E., Fizazi K., Miller K., Saad F., Sternberg C.N., Galsky M.D.: Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2014, 65(2), 278–286. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.015. PMID: 23706567.
- Greenspan S.L., Coates P., Sereika S.M., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M.: Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90(12), 6410–6417. doi: 10.1210/jc.2005-0183. PMID: 16189261.
- Gustafsson K.L., Farman H., Henning P., Lionikaite V., Movérare-Skrtic S., Wu J., Ryberg H., Koskela A., Gustafsson J.Å., Tuukkanen J., Levin E.R., Ohlsson C., Lagerquist M.K.: The role of membrane ER α signaling in bone and other major estrogen responsive tissues. *Sci Rep.* 2016, 8, 6:29473. doi: 10.1038/srep29473. PMID: 27388455.
- Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R., Lacey D.L., Spelsberg T.C., Riggs B.L.: Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology.* 1999, 140(9), 4367–4370. doi: 10.1210/endo.140.9.7131. PMID: 10465311.
- Hoff M., Meyer H.E., Skurtveit S., Langhammer A., Sogaard A.J., Syversen U., Dhainaut A., Skovlund E., Abrahamsen B., Schei B.: Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. *Osteoporos Int.* 2017, 28(10), 2935–2944. doi: 10.1007/s00198-017-4134-9. PMID: 28668994.
- Hope W.G., Ibarra M.J., Thomas M.L.: Testosterone alters duodenal calcium transport and longitudinal bone growth rate in parallel in the male rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992, 200(4), 536–541. doi: 10.3181/00379727-200-43467. PMID: 1508946.
- Hussain A., Tripathi A., Pieczonka C., Cope D., McNatty A., Logothetis C., Guise T.: Bone health effects of androgen-deprivation therapy and androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021, 24(2), 290–300. doi: 10.1038/s41391-020-00296-y. PMID: 33028943; PMCID: PMC8134041.
- Jackson J.A., Kleerekoper M., Parfitt A.M., Rao D.S., Villanueva A.R., Frame B.: Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987, 65(1), 53–58. doi: 10.1210/jcem-65-1-53. PMID: 3584399.
- Joldersma M., Klein-Nulend J., Oleksik A.M., Heyligers I.C., Burger E.H.: Estrogen enhances mechanical stress-induced prostaglandin production by bone cells from elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 280(3), E436–442. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E436. PMID: 11171598.
- Joseph J.S., Lam V., Patel M.I.: Preventing Osteoporosis in Men Taking Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019, 2(5), 551–561. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.001. PMID: 31411986.
- Kasperk C., Fitzsimmons R., Strong D., Mohan S., Jennings J., Wergedal J., Baylink D.: Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, 71(5), 1322–1329. doi: 10.1210/jcem-71-5-1322. PMID: 2229290.

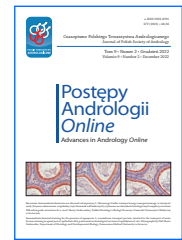
- Kasperk C., Helmboldt A., Börcsök I., Heuthe S., Cloos O., Niethard F., Ziegler R.: Skeletal site-dependent expression of the androgen receptor in human osteoblastic cell populations. *Calcif Tissue Int.* 1997, 61(6), 464–473. doi: 10.1007/s002239900369. PMID: 9383273.
- Kiratli B.J., Srinivas S., Perkash I., Terris M.K.: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2001, 57(1), 127–132. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00895-5. PMID: 11164157.
- Laitinen K., Välimäki M.: Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int.* 1991, 49, S70–73. doi: 10.1007/BF02555094. PMID: 1933604.
- Langdahl B.L.: Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol.* 2021, 178(9), 1891–1906. doi: 10.1111/bph.15024. PMID: 32060897.
- Limonta P., Montagnani Marelli M., Moretti R.M.: LHRH analogues as anti-cancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001, 10(4), 709–720. doi: 10.1517/13543784.10.4.709. PMID: 11281820.
- Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., Meikle A.W., Center J.R., Eisman J.A., Seibel M.J.: Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008, 168(1), 47–54. doi: 10.1001/archinternmed.2007.2. PMID: 18195195.
- Mellström D., Johnell O., Ljunggren O., Eriksson A.L., Lorentzon M., Mallmin H., Holmberg A., Redlund-Johnell I., Orwoll E., Ohlsson C.: Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2006, 21(4), 529–535. doi: 10.1359/jbmr.060110. PMID: 16598372.
- Michaelson M.D., Kaufman D.S., Lee H., McGovern F.J., Kantoff P.W., Fallon M.A., Finkelstein J.S., Smith M.R.: Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007, 25(9), 1038–1042. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3361. PMID: 17369566.
- Nakamura T., Imai Y., Matsumoto T., Sato S., Takeuchi K., Igarashi K., Harada Y., Azuma Y., Krust A., Yamamoto Y., Nishina H., Takeda S., Takayanagi H., Metzger D., Kanno J., Takaoka K., Martin T.J., Chambon P., Kato S.: Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell.* 2007, 130(5), 811–823. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.025. PMID: 17803905.
- Ng Tang Fui M., Hoermann R., Bracken K., Handelsman D.J., Inder W.J., Stuckey B.G.A., Yeap B.B., Ghasem-Zadeh A., Robledo K.P., Jesudason D., Zajac J.D., Wittert G.A., Grossmann M.: Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021, 106(8), e3143–e3158. doi: 10.1210/clinem/dgab149. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021, 106(7):e2855. PMID: 33693907.
- Nyquist M.D., Ang L.S., Corella A., Coleman I.M., Meers M.P., Christiani A.J., Pierce C., Janssens D.H., Meade H.E., Bose A., Brady L., Howard T., De Sarkar N., Frank S.B., Dumpit R.F., Dalton J.T., Corey E., Plymate S.R., Haffner M.C., Mostaghel E.A., Nelson P.S.: Selective androgen receptor modulators activate the canonical prostate cancer androgen receptor program and repress cancer growth. *J Clin Invest.* 2021, 131(12), e151719. doi: 10.1172/JCI151719. Erratum for: *J Clin Invest.* 2021 131(10). PMID: 34128479.
- Qin L., Liu W., Cao H., Xiao G.: Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 2020, 8, 23. doi: 10.1038/s41413-020-0099-y. PMID: 32550039.
- Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S.: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005, 352(2), 154–164. doi: 10.1056/NEJMoa041943. PMID: 15647578.
- Smith M.R., Fallon M.A., Lee H., Finkelstein J.S.: Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89(8), 3841–3846. doi: 10.1210/jc.2003-032058. PMID: 15292315.
- Smith M.R., Malkowicz S.B., Brawer M.K., Hancock M.L., Morton R.A., Steiner M.S.: Toremifene decreases vertebral fractures in men younger than 80 years receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2011, 186(6), 2239–2244. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.090. PMID: 22014807.
- Smith M.R., Saad F., Egerdie B., Szewadowski M., Tammela T.L., Ke C., Leder B.Z., Goessl C.: Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2670–5. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.048. PMID: 19836774; PMCID: PMC2900763.
- Snyder P.J., Kopperdahl D.L., Stephens-Shields A.J., Ellenberg S.S., Cauley J.A., Ensrud K.E., Lewis C.E., Barrett-Connor E., Schwartz A.V., Lee D.C., Bhasin S., Cunningham G.R., Gill T.M., Matsumoto A.M., Swerdloff R.S., Basaria S., Diem S.J., Wang C., Hou X., Cifelli D., Dougar D., Zeldow B., Bauer D.C., Keaveny T.M.: Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017, 177(4), 471–479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2017, 177(4):600. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2019, 179(3):457. PMID: 28241231.
- Sunyer T., Lewis J., Collin-Osdoby P., Osdoby P.: Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. *J Clin Invest.* 1999, 103(10), 1409–1418. doi: 10.1172/JCI4682. PMID: 10330423.
- Szulc P., Claustart B., Marchand F., Delmas P.D.: Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88(11), 5240–5247. doi: 10.1210/jc.2003-030200. PMID: 14602756.
- Tan M.H., Li J., Xu H.E., Melcher K., Yong E.L.: Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015, 36(1), 3–23. doi: 10.1038/aps.2014.18. PMID: 24909511.
- Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S., Lindberg M.K., Bouillon R., Ohlsson C.: Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004, 25(3), 389–425. doi: 10.1210/er.2003-0003. PMID: 15180950.
- Wang A., Karunasinghe N., Plank L.D., Zhu S., Osborne S., Brown C., Bishop K., Schwass T., Tijono S., Holmes M., Masters J., Huang R., Keven C., Ferguson L.R., Lawrenson R.: Effect of androgen deprivation therapy on serum levels of sclerostin, Dickkopf-1, and osteoprotegerin: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Sci Rep.* 2021, 11(1), 14905. doi: 10.1038/s41598-021-94090-y. PMID: 34290287.
- Wren K., Keenan E., Zhang X., Ramsey B., Orwoll E.: Homologous androgen receptor up-regulation in osteoblastic cells may be associated with enhanced functional androgen responsiveness. *Endocrinology.* 1999, 140(7), 3114–3124. doi: 10.1210/endo.140.7.6753. PMID: 10385404.
- Yoshitake F., Itoh S., Narita H., Ishihara K., Ebisu S.: Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem.* 2008, 283(17), 11535–11540. doi: 10.1074/jbc.M607999200. PMID: 18296709.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

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. [przełądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
5. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Przesyłanie prac do Redakcji

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

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

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

■ Publikowanie prac

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

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

■ Zasady udostępniania informacji naukowych zawartych w czasopiśmie

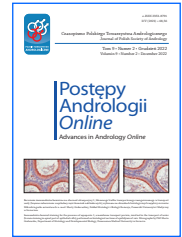
Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie Open Access - dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony. Użytkownicy mogą czytać, pobierać, kopiować, rozpowszechniać, drukować, wyszukiwać, łączyć informacje z pełnymi tekstami artykułów lub wykorzystywać je do jakichkolwiek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



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2022 R. REVIEWERS IN 2022

Monika Frączek
Kamil Gill
Marta Grabowska
Michał Rabijewski
Jolanta Słowikowska-Hilczer
Karolina Skonieczna-Żydecka
Barbara Wiszniewska