

FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Risk factors and systemic diseases associated with peyronie's disease: a literature review

 Solange Aracely Bonilla Fernández ⁽¹⁾ *
sbonilla9232@uta.edu.ec

 Iván Patricio Loaiza Merino ⁽²⁾
ip.loaiza@uta.edu.ec

⁽¹⁾ Universidad Técnica de Ambato 1: Carrera de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Avenida Colombia y Chile, Ambato, Ecuador.

⁽²⁾ Universidad Técnica de Ambato 2: Carrera de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Avenida Colombia y Chile, Ambato, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Correo electrónico: sbonilla9232@uta.edu.ec, teléfono: +593983087074

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Peyronie (PD) es un trastorno del tejido conectivo que afecta la túnica albugínea del pene, causando una placa fibrosa que puede generar deformidades, dolor y disfunción eréctil, afectando a hombres entre 45 y 60 años. **Objetivo:** Realizar una investigación sobre los factores de riesgo y las enfermedades sistémicas relacionadas con la enfermedad de Peyronie, identificando los factores de riesgo para su desarrollo con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y destacar la importancia de una detección temprana. **Métodos:** Revisión bibliográfica de ensayos clínicos, metaanálisis y estudios descriptivos publicados en los últimos 5 años en inglés y español. Se analizaron 131 artículos de revistas urológicas a nivel mundial como Nature, Science, JAMA y bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Resultados: De los 51 artículos seleccionados, no se encontraron datos precisos en Latinoamérica y Ecuador por el subdiagnóstico de esta patología. Factores de riesgo como la edad, tabaquismo, microtraumatismos y malnutrición aumentan el estrés oxidativo. Se asocian enfermedades sistémicas, destacando las del tejido conectivo, vasculares y endocrinas. **Discusión:** La predisposición genética es un factor clave que facilita que los microtraumatismos inicien fibrosis. Las enfermedades sistémicas, especialmente del tejido conectivo y vasculares, generan hipoxia y fibrosis en la túnica albugínea. **Conclusión:** La enfermedad de Peyronie afecta la salud sexual al causar curvatura y dolor en el pene. Su detección temprana permite tratamientos efectivos, mejorando el bienestar físico y emocional de los pacientes.

Palabras claves: peyroine, riesgo, comorbilidades, tejido conectivo.

ABSTRACT

Introduction: Peyronie's disease (PD) is a connective tissue disorder that affects the tunica albuginea of the penis, causing a fibrous plaque that can generate deformities, pain and erectile dysfunction, affecting men between 45 and 60 years of age. **Objective:** To conduct research on risk factors and systemic diseases related to peyronie's disease, identifying risk factors for its development in order to improve the quality of life of patients and highlight the importance of early detection. **Methods:** Bibliographic review of clinical trials, meta-analysis and descriptive studies published in the last 5 years in English and Spanish. 131 articles from urological journals worldwide such as Nature, Science, JAMA and databases such as PubMed, Scopus and Web of Science were analyzed. Results: Of the 51 articles selected, no precise data were found in Latin America and Ecuador due to the underdiagnosis of this pathology. Risk factors such as age, smoking, microtrauma and malnutrition increase oxidative stress. Systemic diseases are associated, especially connective tissue, vascular and endocrine diseases. **Discussion:** Genetic predisposition is a key factor that facilitates microtrauma to initiate fibrosis. Systemic diseases, especially connective tissue and vascular diseases, generate hypoxia and fibrosis in the tunica albuginea. **Conclusion:** Peyronie's disease affects sexual health by causing curvature and pain in the penis. Its early detection allows effective treatments, improving the physical and emotional well-being of patients.

Keywords: peyroine, risk, comorbidities, connective tissue.

1. Introducción

La enfermedad de Peyronie (PD) es un trastorno del tejido conectivo que afecta la túnica albugínea, membrana que rodea los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso del pene, con vital importancia en la erección ya que es parte fundamental para mantener la rigidez del miembro.¹ En la PD se desarrolla una capa fibrosa en la túnica albugínea que producirá diferente sintomatología como deformidad del pene, sensación de masa, dolor y en casos graves incluso disfunción eréctil.²

Esta patología data desde el siglo XII, aunque no es hasta el año 1743 cuando François Gigot de la Peyronie realiza un comunicado aceptado por la comunidad científica en su tratado sobre la insuficiencia eyaculatoria, donde describe "cuentas de rosario" de tejido cicatricial que se extienden a lo largo de toda la parte dorsal del pene. A partir de lo cual la enfermedad tomó el nombre de su aparente descubridor. A esta patología se la conoce también por su terminología histopatológica, induración plástica de los cuerpos cavernosos, fibroesclerosis del pene, cavernositis fibrosa, esclerosis cavernosa o esclerosis de la albugínea cavernosa.³

La EP es frecuente entre los 45 y 60 años, sin embargo, también afecta a varones de 30-40 años en menor porcentaje. Un factor de riesgo importante es que el paciente sea fumador.⁴ El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, historia del paciente y examen físico, que generalmente son suficientes para confirmarlo. Los signos típicos son una placa palpable en el pene, dolor durante la erección, y deformidad y rigidez axial del pene.⁵

No es necesario que el paciente presente síntomas para confirmar el diagnóstico. A menudo, se consulta erróneamente por disfunción eréctil. La historia clínica debe incluir el inicio de los síntomas, factores de riesgo vascular, la deformidad percibida y la evaluación de la calidad de la erección. El examen físico debe incluir la palpación de la placa y la medición de la curvatura del pene con un goniómetro.⁵

El diagnóstico se divide en dos fases: la precoz, inflamatoria, con nódulo en el pene, dolor y deformidad; y la tardía, donde el nódulo se vuelve firme, la deformidad es estable, y el dolor y la disfunción eréctil pueden desaparecer. Se debe considerar aquellos trastornos asociados e incluso, eventos que puedan haber causado la enfermedad, además de evaluar el impacto psicológico en el paciente y en su pareja por lo que el uso del

Cuestionario de Índice Internacional de la Función Eréctil puede ayudar a valorar este indicador.

La clínica propia de esta patología puede complementarse con la realización del ultrasonido duplex, útil para medir la calcificación de la placa así como, la fibrosis del cuerpo cavernoso, y parámetros vasculares del pene, además de medir objetivamente la deformidad del pene erecto. Se deben descartar diagnósticos diferenciales como curvaturas congénitas, otras causas de disfunción eréctil, y condiciones graves como cáncer o linfangitis esclerosante en pacientes con erecciones dolorosas y curvatura dorsal del pene.⁶

Para el tratamiento es fundamental determinar si el paciente está en la fase activa (con cambios en la curvatura, deformidad y dolor) o en la fase estable (sin dolor y sin progresión). En la fase activa, se pueden usar AINEs y pentoxifilina durante tres meses, y si no hay mejoría, se puede considerar la inyección de collagenasa de *Clostridium histolyticum*. Para pacientes con curvatura menor a 30 grados y función eréctil satisfactoria, se recomienda la observación, aunque se necesitan más estudios en esta área. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de empeoramiento o nuevas placas.⁷

La terapia intralesional con collagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCH) es adecuada para curvaturas entre 30 y 90 grados en fase estable, mientras que deformidades mayores de 90 grados pueden requerir cirugía. La pentoxifilina oral es una terapia de primera línea por su efecto en la fibrosis, pero la vitamina E no ha demostrado ser más eficaz que el placebo. El esquema de vitamina E y colchicina ha mostrado algunas mejoras, y el para-aminobenzoato de potasio también redujo el tamaño de la placa, aunque con problemas de cumplimiento. Otros tratamientos como la carnitina y el tamoxifeno no han demostrado beneficios claros.⁷

Las terapias intralesionales, como el verapamilo, interferón alfa-2b y collagenasa de *Clostridium histolyticum* (aprobada por la FDA), son seguras y efectivas, con la collagenasa mostrando mejores resultados. Las terapias tópicas, como el verapamilo en gel, tienen resultados poco confiables, aunque una combinación de nicardipina, superóxido dismutasa y aceite de emú ha mostrado algunas mejoras.⁸

Las terapias alternativas como la tracción del pene, iontoforesis, ondas de choque y radioterapia no han demostrado eficacia en ensayos. En cirugía, la plicatura es el método preferido para curvaturas menores a 60 grados y sin disfunción eréctil.

Para deformidades mayores, se utilizan injertos e incisiones, y se pueden considerar prótesis de pene inflables y remodelación manual, que han mostrado alta satisfacción en estudios.⁸

Se considera a la PD como un agente mutilante debido al tabú que conlleva a su adecuado diagnóstico y tratamiento lo que afecta a la vida social y sexual del varón con esta patología. Además de la sintomatología fisiológica ya descrita, la afectación psicológica promueve la disminución de deseo, dificultades en la respuesta sexual y acrecenta la disfunción eréctil partiendo desde el componente mental. El tratamiento variará según el grado y tamaño de la lesión, aunque, en la mayoría de los casos se requieren medicamentos que modifiquen el eje hormonal.

La presente revisión se plantea responder: "¿Cuáles son los factores de riesgo, enfermedades sistémicas asociadas y las estrategias terapéuticas más efectivas para el manejo integral de la enfermedad de Peyronie?". Los participantes considerados en los estudios analizados son hombres diagnosticados con EP, predominantemente entre los 45 y 60 años. Las intervenciones incluyen análisis de factores de riesgo intrínsecos (edad, genética, disfunción eréctil) y extrínsecos (tabaquismo, microtraumatismos), así como terapias farmacológicas y quirúrgicas. Las comparaciones se establecen entre enfoques terapéuticos convencionales y emergentes, considerando además la eficacia de las estrategias preventivas. Los resultados se enfocan en la reducción de la progresión de la enfermedad, el alivio sintomático y la mejora de la calidad de vida física y emocional. El diseño de estudio, basado en una revisión sistemática, permite integrar evidencia actualizada de múltiples fuentes científicas para ofrecer un enfoque comprensivo y aplicable a la práctica clínica.

Esta investigación tiene como objetivo llevar a cabo una revisión actualizada sobre los factores de riesgo y las enfermedades sistémicas relacionadas con la enfermedad de Peyronie, su propósito es proporcionar recomendaciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con esta condición y resaltar las ventajas de una detección temprana para prevenir el desarrollo de síntomas persistentes.

2. Métodos

La enfermedad de Peyronie es una condición rara, pero los síntomas asociados pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente;

actualmente, el tabú y el miedo que persisten en la sociedad han llevado a que esta patología esté subdiagnosticada. Por lo tanto, para cumplir con el objetivo de esta revisión bibliográfica, se llevó a cabo una búsqueda, selección y el análisis de información relacionada con el tema, lo que facilitará la comprensión de los aspectos teóricos y clínicos necesarios para entender adecuadamente el desarrollo de la enfermedad.

2.1. Diseño

Se utilizó un diseño descriptivo centrada en una revisión de la literatura, adecuado para el análisis profundo de aspectos teóricos y prácticos de la enfermedad. Este diseño permitió abordar de forma detallada y organizada los elementos más relevantes, facilitando el cumplimiento del objetivo general.

2.2. Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo los lineamientos del método PRISMA (Elementos Preferidos para Informes de Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis), el cual establece un marco riguroso para la recopilación y análisis de información. Este enfoque permitió:

- Definir criterios claros de elegibilidad.
- Identificar estrategias y fuentes de búsqueda.
- Estandarizar las etapas para la recolección de datos.

Se consultaron bases de datos reconocidas, como PubMed, Scopus, SCielo, Elsevier, Web of Science, Google Scholar y OvidSalud, debido a su relevancia en la publicación de investigaciones en el área de salud. Estas plataformas proporcionaron acceso a literatura de alta calidad, asegurando una revisión robusta y actualizada.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para garantizar la relevancia y calidad de los documentos seleccionados, se establecieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Tipos de documentos: Artículos originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes publicados en revistas indexadas.
2. Periodo: Documentos publicados entre noviembre de 2019 y noviembre de 2024.
3. Idiomas: Publicaciones en español e inglés.

Criterios de exclusión:

- Fuentes no indexadas o con sesgo de publicación (enfoque exclusivo en resultados favorables).
- Estudios con sesgos en la selección, medición de variables o confusión.
- Cartas al editor y artículos de opinión.

2.4. Instrumentos para la selección

Para incrementar la precisión de la búsqueda, se utilizó la búsqueda avanzada en Google Scholar y Crossref, así como operadores booleanos que facilitaron la combinación de términos. Los términos utilizados fueron:

"Enfermedad de Peyronie AND factores de riesgo".

"Enfermedad de Peyronie OR enfermedades sistémicas asociadas".

"Enfermedad de Peyronie AND (factores de riesgo OR enfermedades sistémicas asociadas)".

Se priorizó que las palabras clave aparecieran en el título o resumen de los artículos. Se aplicaron herramientas de análisis de texto y minería de datos para identificar patrones en los artículos seleccionados.

2.5. Extracción y análisis de la información

La búsqueda inicial generó 13,062 coincidencias. Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, reduciendo el número a 201 documentos relevantes. Estos se depuraron considerando la pertinencia del título y la filiación de los autores, seleccionándose 43 artículos para análisis detallado. Se revisaron secciones clave, como el resumen, resultados y conclusiones, y se analizaron referencias bibliográficas para identificar fuentes primarias complementarias.

El análisis cualitativo incluyó:

- Identificación de factores de riesgo asociados a la enfermedad.
- Evaluación de las estrategias clínicas actuales y los tratamientos emergentes.
- Comparación de resultados entre los artículos seleccionados para sintetizar tendencias y discrepancias.

El uso de herramientas avanzadas para la búsqueda y el análisis permitió garantizar la relevancia y calidad de los datos. El riesgo de sesgo de publicación y de

reporte selectivo fue evaluado aplicando estrictos criterios de inclusión y exclusión por lo que la elección de artículos recientes asegura que los hallazgos reflejen el estado actual del conocimiento sobre la enfermedad de Peyronie. La información detallada en resultados y discusión asegura un análisis profundo, preciso y riguroso, que facilita la comprensión y aborda los vacíos existentes en el conocimiento sobre esta condición.

3. Resultados

La PD es una enfermedad del tejido conjuntivo y una fibrosis localizada en la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos del pene.¹ Esta patología se caracteriza por la formación de una placa fibrosa o indurada en el cuerpo cavernoso y la desviación consecutiva del pene durante la erección, la placa fibrosa surge de manera similar a las formaciones fibróticas en otras localizaciones de los órganos en respuesta, a la irritación crónica e inflamación.⁹

Hay afecciones generales asociadas a alteración del equilibrio de hematíes y macrófagos del proceso reparador de heridas normales, enlentecerían y prolongarían las fases de inflamación o destrucción residual de músculo liso o eventual necrosis secundaria volviéndose condicionante de la proliferación miocito miofibroblástica o engrosamiento cicatricial de la capa albugínea. El mismo intervendría en el proceso de la fibroplasia reactiva aunque quizás con un papel predominante de las alteraciones vasculares como dificultades ingurgitativas venosas o procesos degenerativos primarios de las fibras elásticas favoreciendo el proceso de la fibrosis indeseada del pene sobre el resto del organismo.²⁸

Esta patología es muy común, aunque suele ser infradiagnosticada. Según el consenso de la 15ª Conferencia de la European Society for Sexual Medicine (ESSM), y considerando las diferencias entre regiones y países, la prevalencia de la PD en el mundo es inferior al 10%, sin embargo, las cifras reales podrían ser mucho mayores. Afecta al varón de 45 a 60 años, con una prevalencia del 1 al 4%, llegando al 23% en varones > 75 años.¹⁰ Sin embargo, se presenta también en varones más jóvenes, con incidencia del 0,3% en pacientes de 30 años y del 0,4-3,5% en varones de 40 años.¹¹

Son diversos los mecanismos que favorecen el desarrollo de la PD, ya que es una patología multifactorial presenta factores de riesgo intrínsecos como la genética, edad y niveles de testosterona y factores extrínsecos que juegan

un papel fundamental en esta patología como el tabaquismo, el alcoholismo, traumatismo de pene o de la zona perineal y las enfermedades asociadas que inician procesos fibrogénicos sistémicos.^{12,13}

Fisiopatológicamente la PD inicia por lesiones en la zona distrófica del cuerpo cavernoso en erección causando la lesión de gran número de fibras elásticas con la consecuente formación de hematomas debajo de la túnica albugínea (TA) dando paso al proceso fibrogénico, esto se evidencia a largo plazo principalmente por la curvatura ventral del pene durante la erección y el consecuente acortamiento penil relacionados con impotencia sexual parcial, también denominada disfunción eréctil secundaria.^{11,12}

Factores de riesgo intrínsecos

Varios estudios de los últimos 20 años han encontrado como punto clave al factor de crecimiento tumoral $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) ya que es una citoquina crucial, al expresarse con altos niveles séricos causan la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos y, eventualmente, esto conduce a mecanismos apoptóticos alterados especialmente del colágeno de tipo I y III, IV en las placas del pene.¹⁹

Actualmente son varias las Asociaciones y Sociedades urológicas reconocidas a nivel mundial quienes indican que no hay factores de riesgo específicos para el desarrollo de PD, aunque si existen factores de riesgo generales clásicos para su desarrollo como la edad, microtraumatismos e incluso el tamaño del pene al coito tal como lo describe la Comisión de Andrología de la European Association of Urology (EAU) quienes lo sitúan como factor premonitor de PD por la facilidad de sufrir micro-traumas locales.⁹

Se estima que esta patología se desarrolla bajo un componente genético vinculado con polimorfismos de nucleótidos, alteración en el antígeno leucocitario humano y variaciones en la expresión de genes, más no se han predeterminado como componentes letales. Cerca del 10% de los pacientes con este diagnóstico también presentan la enfermedad de Dupuytren o contractura de la palma de la mano.¹⁴ Algunos estudios han investigado anomalías cromosómicas en fibroblastos de la PD. Se encontraron adiciones de cromosomas (trisomía 7 y 8), pérdidas de partes del cromosoma Y (45X,-Y), y translocaciones e inversiones cromosómicas. Estas anomalías afectan la organización de la matriz extracelular y la expresión de citoquinas, factores de crecimiento

y moléculas de señalización durante la curación anormal en los tejidos de la PD.²² La relación de la edad con la PD no es muy clara y difiere de su etiología, en las curvaturas congénitas se evidencia su pico máximo entre los 20 - 30 años, mientras que en la PD secundaria el pico de edad de presentación es a los 45-70 años.^{10, 12}

La disfunción eréctil es considerada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PD ya que el pene no logra la rigidez adecuada en el momento de la erección lo que lo hace más susceptible a sufrir traumatismos durante las relaciones sexuales.¹⁵

El hipogonadismo, dado por la disminución de testosterona por las células de Leydig, se presenta generalmente en hombres adultos mayores y son un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Peyronie con grave disfunción eréctil. Se ha descubierto que la deficiencia de TD causa cambios en la Túnica Albugínea (TA) y afecta las anomalías del metabolismo del colágeno asociadas con la PD.¹⁶ En las células de cáncer de próstata, el receptor de andrógenos (AR) se activa con testosterona y puede reducir la señalización de TGF- β al bajar los niveles del receptor TGF- β RII. Se cree que al disminuir la testosterona en sangre, se reduce la activación de AR, lo que aumenta la expresión de TGF- β RII y activa la señalización de TGF- β , relacionada con el desarrollo de la EP.¹⁷ En estudios realizados en Europa y Estados Unidos el 26% de pacientes con hipogonadismo se quejaron de una placa palpable o de una curvatura del pene. Las dosis flexibles de agentes de testosterona han demostrado una mejora del 57% en la deformidad de la curvatura peneal, así como en la función eréctil, en pacientes con PD, con una reducción significativa del dolor y la dureza de la placa después de 2 años de tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) basada en testosterona para prevenir y tratar el síndrome de deficiencia de testosterona, particularmente a partir de los 50 años, cuando el deterioro progresivo relacionado con la edad se vuelve clínicamente significativo.^{18,20}

Factores de riesgo extrínsecos

Los factores de riesgo extrínsecos tienen efectos adversos en el cuerpo provenientes de fuentes externas, como contaminantes químicos y físicos que se encuentran en los alimentos, o en el medio ambiente. El tabaquismo, el consumo de alcohol y los traumatismos perineales y peneanos son posibles factores de riesgo extrínsecos asociados con la PD.²³

La prevalencia de la PD aumenta con el número de cigarrillos fumados al día, así como con la duración del hábito, observándose mayor número de casos en personas que han fumado durante más de cinco años.²³ La fibrosis inducida por el humo del cigarrillo en líneas celulares de riñón humano estaba relacionada con la inhibición de la vía ROS y la inducción de la expresión de los factores profibróticos CTGF y PAI-1 confirmando que el humo del cigarrillo induce la transición epitelial a mesenquimatosa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas a través de la regulación negativa de la E-cadherina mediada por HDAC, un factor pronóstico del cáncer de pulmón en fumadores.^{9,21}

Se ha propuesto como otro factor de riesgo el uso de algunos medicamentos, como tamoxifeno, fármaco utilizado en el tratamiento del cáncer de mama y ciertos betabloqueantes que también podrían aumentar el riesgo de PD, aunque se necesitan más investigaciones.¹⁶

Los microtraumatismos al ser golpes directos sobre los cuerpos cavernosos del pene, son importantes factores para el desarrollo de PD, sean producidos por actividades deportivas o sexuales.¹³ Epidemiológicamente son hasta tres veces más frecuentes en los adultos jóvenes. El microtraumatismo angular reiterativo del pene, que ocurre durante las entradas coitales podría ser uno de los principales causantes de esta enfermedad, cumpliendo con el papel de segundo golpe y desarrollando la placa fibrosa en aquellas zonas ya predispuestas por microtraumatismos previos, además del propio tratamiento de las enfermedades sexuales y de descarga uretral con fármacos locales cáusticos que son considerados también como factores de riesgo adicional.⁹

La salud mental posee gran influencia sobre el organismo humano, por lo que se postula que el estrés, la ansiedad y la depresión pueden influir en el desarrollo y empeoramiento de la PD, aunque se requieren más estudios para confirmar esta asociación.^{17,22}

Diversos estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones sexuales y el aumento de la gravedad de enfermedades metabólicas es superior en este tipo de pacientes.¹⁸

Como lo detalla la fisiopatología de la enfermedad la inflamación crónica se encuentra permanente en pacientes con diagnóstico de PD.¹⁹ Se ha observado mayor prevalencia en pacientes con enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide.²³ Se la ha relacionado con

enfermedades como la contractura de Dupuytren y la enfermedad de Ledderhose, que también implican fibrosis del tejido conectivo.²¹

Los trastornos cardiovasculares son patologías que se presentan en más del 30% de casos. Existe una estrecha relación entre los fenómenos vasculares y la acumulación de células musculares lisas asociadas a las placas fibrosas tradicionales lo que a su vez promueve la estructura de la placa fibrosa en la túnica albugínea.⁹ Se ha aislado pacientes que presentan factores de riesgo típicos de las enfermedades cardiovasculares como dislipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial, los que finalmente incorporaron el concepto de "síndrome de placa vulnerable" y que se ha convertido en la teoría más aceptada sobre la relación de las patologías vasculares y la PD, se basa en los mecanismos de proliferación de colágeno y el desarrollo de una red capilar inadecuada lo que inicia los mecanismos anómalos en la erección en la PD.¹⁰

Enfermedades Sistémicas Asociadas:

Existen varias enfermedades y condiciones patológicas que frecuentemente se asocian con la PD ya que comparten mecanismos de desarrollo como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, y la disfunción en la curación de heridas que tienen como característica principal el lesionar o mantener lesionadas las células promoviendo la fibrosis y formación de tejido cicatricial tanto en el pene como en otros tejidos del cuerpo, lo que explica la mayor frecuencia de ciertas enfermedades en estos pacientes.²³

La respuesta inmune anormal del organismo podría contribuir a la formación de placas fibrosas a nivel sistémico por lo que enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la psoriasis, la espondilitis anquilosante y enfermedades fibrosas del aparato urinario son bastante frecuentes en los pacientes que han sido diagnosticados con PD. El mecanismo de curación después de una lesión tisular radica en los factores de coagulación y la activación plaquetaria.²³ Los neutrófilos y macrófagos son reclutados en el sitio lesionado y actúan para defensa y remodelación de los tejidos, fagocitando patógenos y reclutando fibroblastos, que posteriormente actuarán como almacenaje y depósito de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (MEC) que interactúa con las células dentro de la lesión y participan en la contracción de la herida. Por otro lado, los linfocitos T actúan en el aumento de la resistencia de las heridas al promover el depósito

de colágeno y producir factores de crecimiento. En ratones, los linfocitos B aparecen 5 días después de una lesión y producen interleucina 6 (IL-6), lo que inicia la fibrosis, aunque su papel en la curación de heridas humanas aún se encuentra en estudio.²⁴

Existe una asociación entre la PD y enfermedades como la contractura de Dupuytren y la enfermedad de Ledderhose, las cuales también implican fibrosis del tejido conectivo, aunque se sugiere que mecanismos similares de alteración del tejido conectivo podrían estar involucrados en ambas condiciones.¹

Algunos estudios sugieren una posible asociación entre la EP y enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus. Se cree que estos factores de riesgo podrían influir en la microvascularización peneana y el desarrollo de fibrosis.²⁵

Un porcentaje importante de pacientes que padecen PD tienen antecedentes o riesgo asociado de desarrollar enfermedades vasculogénicas como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, apoyando el concepto de PD como síntoma de una enfermedad vasculogénica sistémica porque la placa sería una visceromegalia o área de daño tisular causada por los mismos factores que afectan a otros vasos, incluidas las arterias coronarias. Aunque la PD tiene un inicio típicamente entre la 3ª y 4ª década de la vida, la asociación con factores de riesgo cardiovascular y la posibilidad de sufrir PD como consecuencia de enfermedades vasculares apoya la afirmación de la PD como síntoma de empeoramiento de la disfunción endotelial en una vasculatura sistémica debido al envejecimiento y los factores de riesgo asociados.²⁵

Se ha observado una asociación entre la PD y enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson. Se sugiere que la disfunción neurológica podría afectar la inervación del pene y contribuir a la formación de placas fibrosas.²⁶

Las enfermedades del tejido conectivo representan hasta el 50% de casos asociados a enfermedades sistémicas. Se ha determinado que esta patología está relacionada con otras comorbilidades en más del 50% y que alrededor del 30% de estos pacientes tienen al menos otra enfermedad del tejido conectivo.⁹ Entre el 40 y 43% de los casos desarrolla alguna enfermedad digestiva que compromete el intestino delgado y que está asociada a una enfermedad del tejido conectivo; un 10-18% con compromiso gástrico asociado a

una condición reumatológica y entre un 30-33% con compromiso duodenal también relacionado a enfermedad reumatológica.¹⁰ Además, cerca del 30% de portadores del virus de Papiloma Humano (HPV), son susceptibles a sufrir EP.⁹ Inicialmente el origen de esta patología estuvo ligado al gen del tipo de colágeno I, que a su vez ocupará un lugar en la cadena de producción con colágeno I, II, III y V. Según el estudio de Ralph D. et al, la EP hereditaria coincide en el 15% de los casos, la mayoría de ellos se han localizado en el gen anómalo del cromosoma 1, después se descubrió que existía una relación alterada entre el colágeno I y III o I y V.^{9,12} Se considera a la EP como una enfermedad metabólica ya que la mayoría de servicios de urología de Reino Unido han detectado que el 60% de los enfermos de EP sufren además de obesidad tipo III.¹⁸

La Diabetes Mellitus (DM), se ha convertido en una patología de gran importancia ya que hasta en un tercio de los casos de PD existe asociación con diabetes, por lo general del tipo II; la diabetes se desarrolla varios años antes de los primeros síntomas de la enfermedad.²⁷ La DM al ser una enfermedad sistémica crónica metabólica está asociada con una serie de complicaciones orgánicas, ya que las hiperglicemias crónicas pueden producir disfunción endotelial, generación de especies reactivas de oxígeno por parte de las mitocondrias, aumento de la actividad de los mediadores por lípidos y activación de potentes citocinas proinflamatorias, contribuyendo a la formación de placas de ateroma que a su vez ocasionan estenosis a nivel de las arterias cavernosas y la arteria pudenda, por lo que pacientes con diabetes tipo I o II presentan un riesgo dos a tres veces mayor a padecer PD con respecto a pacientes que no presentan DM.^{9,27}

El síndrome metabólico se relaciona con la PD, aunque gran parte de los factores de riesgo del síndrome son independientes y se deben a la combinación de DM, hipercolesterolemia HDL <38mg/dL, hipertrigliceridemia, HTA y Obesidad abdominal.^{25,27}

»» 4. Discusión

La enfermedad de Peyronie provoca la formación de placas fibrosas en el pene y resulta en curvatura y dolor del miembro, en la actualidad sigue siendo objeto de investigación intensiva para comprender mejor sus factores de riesgo y asociaciones con enfermedades sistémicas.

La evidencia actual indica que tanto los traumas penianos mayores como los microtraumas repetitivos son factores de riesgo importantes para la enfermedad de Peyronie. La prevención de estos traumas, la educación sobre prácticas sexuales seguras y el manejo adecuado de las lesiones penianas son estrategias esenciales para reducir la prevalencia de esta enfermedad debilitante.

Factores desencadenantes

En un estudio encontraron una alta prevalencia de placas penianas en hombres con disfunción eréctil, deformidad del pene y antecedentes de traumatismo peniano, lo que sugiere una relación significativa entre estos factores y la enfermedad.¹³ Por otro lado, Devine et al. (1997) propusieron que las lesiones microvasculares repetidas son la causa principal de la enfermedad, ya que conducen a la acumulación de fibrina en el tejido afectado, impidiendo la reparación normal.³⁰ En un enfoque experimental, Jiang et al. (2018) desarrollaron un modelo animal basado en lesiones inducidas por colagenasa, demostrando que la fibrosis resultante es clave para entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, proporcionando una vía para su estudio detallado.³¹

Edad

Cilio et al. (2023) señalaron que la edad y la curvatura del pene afectan significativamente los síntomas físicos y psicológicos de los pacientes, según el cuestionario de Peyronie (PDQ), mientras que el análisis de Segundo y Glina (2020) mostró una mayor prevalencia de la enfermedad en hombres mayores de 50 años, con el grupo de 41 a 50 años siendo el más afectado.^{13,28} Estos estudios refuerzan la relación entre la edad, la fibrosis y la progresión de la enfermedad, proporcionando una visión amplia de los factores que influyen en su desarrollo y gravedad.

Factores genéticos

La predisposición genética a la enfermedad de Peyronie ha sido un área clave de investigación en los últimos años. Herati y Pastuszak (2016) revisaron anomalías cromosómicas y polimorfismos relacionados con diatesis fibrótica, destacando que tanto los factores genéticos como los epigenéticos pueden influir en la susceptibilidad a la fibrosis en Peyronie y Dupuytren. Dolmans et al. (2012) identificaron el locus WNT2 como un factor de susceptibilidad genética compartida entre ambas enfermedades.^{34,35}

Hauck et al. (2004) señalaron que los pacientes con Peyronie presentaban niveles bajos de α 1-antitripsina, lo que sugiere una posible variación genética en este gen.³⁶ Patel et al. (2020) indicaron que los estudios genéticos recientes han vinculado el gen SIM1 y los polimorfismos de un solo nucleótido con la disfunción eréctil, una condición comúnmente asociada a Peyronie.³³ Finalmente, Paulis et al. (2022) observaron que la enfermedad de Peyronie tiene una predisposición genética de tipo autosómico dominante, vinculada al estrés oxidativo, lo que resalta la importancia de enfoques terapéuticos basados en antioxidantes. Estas investigaciones subrayan la naturaleza hereditaria de la enfermedad y la interacción entre factores genéticos y ambientales.³⁷

Tabaquismo

La discusión sobre el tabaquismo como factor de riesgo en la enfermedad de Peyronie revela su impacto significativo. Gelbard y Rosenbloom (2020) mencionan el tabaquismo, junto con el trauma peniano, la obesidad y la hipertensión, como factores contribuyentes.³² Segundo y Glina (2020) encontraron que el 64,17% de los pacientes con Peyronie eran fumadores.¹³ Subrayando su fuerte asociación con la enfermedad.¹³ Bjekic et al. (2006) respaldaron esta relación, señalando que el tabaquismo y el alcohol influyen en su desarrollo, además de otros factores vasculares.³⁸

La Pera et al. (2001) identificaron una correlación significativa entre el tabaquismo y la enfermedad, con un odds ratio de 4,6 y hasta 7,2 cuando se consideraba de manera aislada. También observaron una relación con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión.³⁹ El-Sakka (2006) añadió que la prevalencia de Peyronie aumenta con la edad, la obesidad y el tabaquismo, y que la duración y cantidad de cigarrillos consumidos influye directamente.⁴⁰ En conjunto, estos estudios destacan el papel crítico del tabaquismo en la aparición y progresión de la enfermedad.

Deficiencias nutricionales

La discusión sobre las deficiencias nutricionales en la enfermedad de Peyronie revela conexiones importantes entre el estrés oxidativo y los niveles de ciertos nutrientes. Paulis et al. (2022) subrayaron el papel del estrés oxidativo como un factor clave en los procesos inflamatorios relacionados con Peyronie, destacando la posible influencia de las deficiencias antioxidantes.⁴¹ Canat et al. (2019) señalaron que los hombres con Peyronie presentaron niveles elevados de vitamina D en el

suero, sugiriendo que esto podría ser un nuevo factor de riesgo.⁴²

Por otro lado, Gunes et al. (2018) encontraron que los pacientes con Peyronie mostraban niveles significativamente más bajos de elementos traza como manganeso, cobre, zinc y hierro, lo que indica que las deficiencias de estos minerales podrían influir en el desarrollo de la enfermedad. Estos estudios destacan la importancia de evaluar tanto el estrés oxidativo como los desequilibrios nutricionales en el manejo y tratamiento de la enfermedad de Peyronie.⁴³

Diabetes

La relación entre la diabetes y la enfermedad de Peyronie es destacada en varios estudios. La Pera et al. (2001) encontraron una asociación significativa entre Peyronie y la diabetes, junto con otras condiciones como tabaquismo, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.³⁹ Se señala también que la diabetes es un factor de riesgo clave para la enfermedad de Peyronie, además de otros factores como el trauma peneano, la obesidad y el tabaquismo.³⁶

Segundo y Glina (2020) confirmaron esta correlación, mostrando que el 43,02% de los pacientes con Peyronie tenían diabetes.¹³ En conjunto, estos estudios sugieren que la diabetes juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad, posiblemente a través de su contribución a la fibrosis y la disfunción vascular.

Cardiovascular

La relación entre la enfermedad de Peyronie y los problemas cardiovasculares se destaca en varios estudios. Gelbard y Rosenbloom (2020) mencionan que la hipertensión es uno de los factores de riesgo clave asociados con Peyronie, junto con el tabaquismo, la obesidad y el trauma peneano. La Pera et al. (2001) también encontraron una asociación significativa entre la enfermedad de Peyronie y las enfermedades cardiovasculares, además de otros factores como la diabetes y la hipertensión.^{29,39}

Estos estudios sugieren que las condiciones cardiovasculares juegan un papel importante en la aparición y progresión de la enfermedad de Peyronie, probablemente debido a su impacto en la salud vascular y el desarrollo de fibrosis.

El estudio aporta nuevos conocimientos al sintetizar información reciente sobre los factores

de riesgo y enfermedades sistémicas asociadas a la enfermedad de Peyronie, destacando la interacción multifactorial entre predisposición genética, desequilibrios hormonales y factores externos como microtraumatismos y tabaquismo. Además, identifica la importancia de una detección temprana y su impacto en la prevención de complicaciones. Las implicaciones de estos resultados refuerzan la necesidad de optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas, especialmente en poblaciones subrepresentadas, promoviendo un enfoque integral que mejore la calidad de vida y reduzca la progresión de esta condición.

5. Conclusiones

La enfermedad de Peyronie es una afección caracterizada por la formación de placas fibrosas en el tejido del pene, provocando principalmente una curvatura, dolor y dificultades en la función sexual. Es el resultado de una compleja interacción del factores de riesgo, tanto físicos como psicológicos, entre los más relevantes se encuentran la edad, microtraumatismos coitales, antecedentes familiares de la enfermedad y ciertas condiciones médicas como diabetes, hipertensión y dislipidemia. Además, existen múltiples enfermedades sistémicas que se han desarrollado con raíz en esta patología, como los trastornos metabólicos que pueden influir en la progresión y gravedad de la misma. La detección temprana de la enfermedad de Peyronie, como el dolor durante la erección del pene, ofrece múltiples beneficios tanto para la salud física como emocional del paciente, el identificar la condición en sus primeras etapas permite implementar tratamientos más efectivos que pueden disminuir la progresión de la enfermedad y minimizar los síntomas, mejorando la calidad de vida sexual del individuo por medio de intervenciones oportunas que facilitan el manejo de los aspectos psicológicos asociados, como la ansiedad y la depresión, que pueden surgir a raíz de esta condición. Al fomentar la educación y la concientización sobre la enfermedad, se anima a los hombres a buscar atención médica sin temor, lo que favorece un abordaje más proactivo y menos estigmatizante ya que optimiza el manejo clínico de la patología y promueve un bienestar integral ya que la salud sexual en un eje fundamental en la sociedad.

6. Agradecimientos

A la Universidad Técnica de Ambato por la preparación académica para la realización de este trabajo de investigación.

7. Conflicto de Intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores, las instituciones y el contenido del presente trabajo.

8. Limitación de Responsabilidad

Declaramos que el contenido de esta investigación es responsabilidad de los autores.

9. Financiamiento

Recursos Propios.

10. Referencias Bibliográficas

- Angulo LC, Garita EA, Salas JP. Enfermedad de Peyronie. Rev.méd.sinerg. [Internet]. 2022 [citado 2024 julio 10]; 7(4):747. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/747>
- Ziegelmann MJ., Bajic P., & Levine, L. A. Peyronie's disease: Contemporary evaluation and management. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 10];27(6), 504–516. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253786/>
- Babu A, Kayes O. Recent advances in managing Peyronie's disease. F1000 Faculty Rev. [Internet] 2020. [citado 2024 julio 10]; 9:381. Disponible en : <https://doi.org/10.12688/f1000research.20557.1>.
- Sandoval-Salinas C, Martínez JM, Corredor HA, Saffon JP, Jaramillo C, Mendoza F. Prevalencia y asociación de factores de riesgo cardiovascular en hombres con disfunción eréctil. Revista colombiana de cardiología. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 10];27(6):523-8. Disponible en: [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)
- Brant WO, Bella AJ, Lue TF. [Internet]. O'Leary MP, Givens J, editors. Peyronie's disease: Diagnosis and medical management. UpToDate;2018 [cited 2020Jul26]. Recovered from: <https://www.uptodate.com/contents/peyroniesdisease-diagnosis-and-medical-management>
- Ferri FF. Peyronie Disease. In: Ferri's Clinical Advisor 2021 E-Book: 5 Books in 1. Elsevier Health Sciences; 2020. p. 1091.e2–1092.e5.
- Aita G, Ros CTD, Silvinato A, Bernardo WM. Peyronie's disease: clinical treatment. Rev Assoc Med Bras. [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Nov 30]; 65(10): 1231-1239. Recovered from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302019001001231&lng=en.
- Teron G, Gueglio G, Silva-Garretón A, Mayer M, Layús O, Rey-Valzacchi G. Utilización de pentoxifilina en fase aguda de enfermedad de La Peyronie. Revista Argentina de Urología. 2019;84(1):23–9.
- Aszpis SM, Bechara AJ, Pragier UM. DISFUNCIÓN ERÉCTIL. Separata. [Internet]. 2024. [citado 2024 julio 10]; Vol.32(1): 10-25. Disponible en: montpellier.com.ar
- Seftel AD, Yang H. Diagnosis and Management of Peyronie's Disease. Campbell Walsh Wein Urology. 12th ed. Elsevier Health. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 10];1599–626.
- Lamelas AA, Lamelas AR, Gámez A, González Y, Rodríguez CA, Álvarez M. Caracterización clínica epidemiológica de los pacientes con enfermedad de la Peyronie infiltrados con células mononucleares. Rev Cubana Cir. [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 10];61(2):1-16 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932022000200001
- Acosta C, Reyes EA. Efectos clínicos y psicológicos postmanejo intralesional con Colagenasa Clostridium histolyticum en la enfermedad de Peyronie. Revisión bibliográfica. Salud, Ciencia y Tecnología. [Internet]. 2023. [citado 2024 julio 11];1(3):419. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023419>
- Segundo A., Glina, S. Prevalence, Risk Factors, and Erectile Dysfunction Associated With Peyronie's Disease Among Men Seeking Urological Care. Sexual medicine. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 16]; 8(2), 230–236. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.11.002>
- Rohrer GE, Premo H, Lentz AC, Current Techniques for the Objective Measures of Erectile Hardness. Sexual Medicine Reviews.

- [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 16]; 10(4): 648–659 Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.05.001>
15. Llagua Carrasco AI, Reyes Rosero EA. Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. Revisión Bibliográfica. PFR [Internet]. 2023. [citado 2024 julio 16]; 8(1):e-263. Disponible en: <https://www.practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/263>
 16. Mitsui, Y., Yamabe, F., Hori, S., Uetani, M., Kobayashi, H., Nagao, K., & Nakajima, K. Molecular Mechanisms and Risk Factors Related to the Pathogenesis of Peyronie's Disease. International journal of molecular sciences. [Internet]. 2023. [citado 2024 julio 24]; 24(12), 101-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241210133>
 17. Hidayatullah N, Kholis K, Asykar M, Syahrir S, Bakri S, Faruk M. Penile fracture in a Peyronie's disease patient: a case report. African Journal of Urology. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 24]; 26(43), 1-7 Disponible en: DOI: 10.1186/s12301-020-00054-5
 18. Carrillo-Quisnia ID, Muñoz Valdivieso SK, Vargas Villagrán DE. Enfermedad de la peyronie peyronie's disease. Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. SALUD Y VIDA. [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 24]; 6(3): 661-70 Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i3.2281>
 19. Moisés da Silva GV, Dávila FJ, Rosito TE and Martins FE. Global Perspective on the Management of Peyronie's Disease. Front. Reprod. Health. . [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 24]; 1(4): 863844. Disponible en: doi: 10.3389/frph.2022.863844
 20. Chung, E., & Yafi, F. A. Pharmacotherapy in Peyronie's disease: a state-of-the-art review on established contemporary and emerging drugs. Expert Opinion on Pharmacotherapy, [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 24]; 23(9), 1035–1042. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2043274>
 21. Alom M, Burgon H, Ziegelmann M, Köhler T, Helo S, Trost L. Continuing Collagenase Clostridium Histolyticum Injections Among Initial Nonresponders Results in Significant Curvature Improvements in the Majority of Peyronie's Disease Men. The Journal of Sexual Medicine. Internet]. 2021 [citado 2024 julio 25]; 18(6). 1092–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.075>
 22. Gaffney CD, Kashanian JA. Peyronie Disease. JAMA. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 16]; 324(24):2566. Obtenido de: doi:10.1001/jama.2020.14819
 23. Karakus S, Unal S, Dai D, Joseph C, Du Comb W, Levy J, Hawksworth D, Burnett A. Early-onset and uncontrolled diabetes mellitus factors correlate with complications of Peyronie's disease. The Journal of Sexual Medicine. Internet]. 2024. [citado 2024 julio 25]; 69. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdae069>
 24. Twidwell J, Mahon J, Tortorelis D, Levine L. Transdermal application of H100 gel to the penile shaft in patients with Peyronie's disease infiltrates the tunica albuginea. International Journal of Impotence Research. [Internet]. 2024. [citado 2024 julio 16]; 36(2):107-9. Obtenido de: <https://www.nature.com/articles/s41443-023-00819-w>
 25. Griebeling TL. The Relationship between Gait Function and Erectile Dysfunction: Results from a Community-Based Cross-Sectional Study in Japan. Journal of Urology. [Internet]. 2020. [citado 2024 julio 25]; 204(6): 1357-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001270.01>
 26. Guzzo TJ, Kovell RC, Ziemba JB, Weiss DA, Wein AJ. Penn Clinical Manual of urology. En: Yang H, Winnegrad Z, Obiora D, Allen D, eds. Male Sexual Dysfunction. Philadelphia: Elsevier 2024: 760-70
 27. Doersch K, Barnett M, Chase A, Johnston D, Gabrielsen J. The contribution of the immune system to genitourinary fibrosis. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.). [Internet]. 2022. [citado 2024 julio 29]; 247(9), 765–78. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/15353702221090872>
 28. Cilio S, Fallara G, Capogrosso P, Candela L, Belladelli F, Pozzi E et al. The symptomatic burden of Peyronie's disease at presentation according to patient age: A critical analysis of the Peyronie's disease questionnaire (PDQ) domains. Andrology of American Society of andrology and European academy of andrology. [Internet]. 2023. [citado 2024 julio 30]; 11(3);

- 501-07. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.13352>
29. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. Archivos de cardiología de México. [Internet]. 2023. [citado 2024 julio 30]; 93(1):30-6. scielo.org.mx
 30. Devine, C.J., Jr.; Somers, K.D.; Jordan, S.G.; Schlossberg, S.M. Proposal: Trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J. Urol.* 1997, 157, 285–290.
 31. Jiang, H.; Gao, Q.; Che, X.; Zhu, L.; Zhang, Z.; Chen, Y.; Dai, Y. Repeated micro-trauma of the penile tunica albuginea: A new animal model of Peyronie's disease. *Urol. Int.* 2018, 100, 228–239.
 32. Gelbard, M.K.; Rosenbloom, J. Fibroproliferative disorders and diabetes: Understanding the pathophysiologic relationship between Peyronie's disease, Dupuytren disease and diabetes. *Endocrinol. Diabetes. Metab.* 2020, 4, e00195.
 33. Patel, D.P.; Christensen, M.B.; Hotaling, J.M.; Pastuszak, A.W. A review of inflammation and fibrosis: Implications for the pathogenesis of Peyronie's disease. *World J. Urol.* 2020, 38, 253–261.
 34. Herati, A.S.; Pastuszak, A.W. The genetic basis of Peyronie disease: A review. *Sex. Med. Rev.* 2016, 4, 85–94.
 35. Dolmans, G.H.; Werker, P.M.; de Jong, I.J.; Nijman, R.J.; LifeLines Cohort, S.; Wijmenga, C.; Ophoff, R.A. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J. Sex. Med.* 2012, 9, 1430–1434.
 36. Hauck, E.W.; Hauptmann, A.; Haag, S.M.; Bohnert, A.; Weidner, W.; Bein, G.; Hackstein, H. Alpha-1-antitrypsin levels and genetic variation of the alpha-1-antitrypsin gene in Peyronie's disease. *Eur. Urol.* 2004, 46, 623–628
 37. Paulis G, De Giorgio G, Paulis L. Role of Oxidative Stress in Peyronie's Disease: Biochemical Evidence and Experiences of Treatment with Antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 15;23(24):15969. doi: 10.3390/ijms232415969. PMID: 36555611; PMCID: PMC9781573.
 38. Bjekic, M.D.; Vlajinac, H.D.; Sipetic, S.B.; Marinkovic, J.M. Risk factors for Peyronie's disease: A case-control study. *BJU Int.* 2006, 97, 570–574.
 39. La Pera, G.; Pescatori, E.S.; Calabrese, M.; Boffini, A.; Colombo, F.; Andriani, E.; Natali, A.; Vaggi, L.; Catuogno, C.; Giustini, M.; et al. Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking. a multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *Eur. Urol.* 2001, 40, 525–530.
 40. El-Sakka, A.I. Prevalence of Peyronie's disease among patients with erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 2006, 49, 564–569.
 41. Paulis G, De Giorgio G, Paulis L. Role of Oxidative Stress in Peyronie's Disease: Biochemical Evidence and Experiences of Treatment with Antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 15;23(24):15969. doi: 10.3390/ijms232415969. PMID: 36555611; PMCID: PMC9781573.
 42. Canat HL, Can O, Ozbir S, et al. Is high levels of vitamin D a new risk factor for Peyronie's disease? *Andrologia.* 2019; 51:e13368.
 43. Gunes M, Aslan R, Eryilmaz R, Demir H, Taken K. Levels of serum trace elements in patients with Peyronie. *Aging Male.* 2018;23(3):185–8. doi: 10.1080/13685538.2018.1474195.