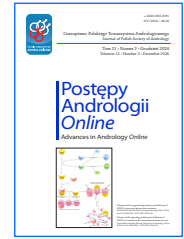




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



CHOROBY GRUCZOŁU KROKOWEGO A NIEALKOHOLOWE STŁUSZCZENIE WĄTROBY

PROSTATE DISEASE AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Weronika Ratajczak-Zacharko , Anna Lubkowska 

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

Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Faculty of Life Science Pomeranian Medical University

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

tel. +48 91 81 06 261

e-mail: weronika.ratajczak@pum.edu.pl

Otrzymano / Received: 20.02.2025 r. Zaakceptowano / Accepted: 20.03.2025 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2024.05](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2024.05)



Weronika Ratajczak-Zacharko – 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 Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2022 r. i 2024 r.

Weronika Ratajczak-Zacharko – PhD, microbiologist, graduate of the University of Szczecin. From 2023, an assistant professor at the Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Coauthor 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. Laureate of Polish Society of Andrology Award for young scientists named by Prof. Michał Bokiniec, for scientific achievements in 2022 and 2024.



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>

Streszczenie

Słuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD, dawniej NAFLD) jest manifestacją zespołu metabolicznego w wątrobie. Szacuje się, że nawet jedna czwarta światowej populacji cierpi z powodu tej choroby. Powszechność MASLD wynika z prowadzonego stylu życia, nieprawidłowej diety oraz zbyt niskiej aktywności fizycznej, co razem prowadzi do zaburzeń lipidowych, czy nieprawidłowego metabolizmu węglowodanów. Obecnie pojawia się coraz więcej doniesień, wskazujących na jej związek z wysokim ryzykiem rozwoju chorób gruczołu krokowego, zarówno łagodnego rozrostu, jak i raka prostaty, ale również objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Sugeruje się, że insulinooporność i inne zaburzenia metaboliczne zaangażowane są w patomechanizm związku MASLD z chorobami prostaty. Jednak, aby zależność ta została w pełni wyjaśniona konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie.

Słowa kluczowe: NAFLD, łagodny rozrost prostaty, rak prostaty

Abstract

Fatty liver disease associated with metabolic disorders (MASLD, formerly NAFLD) is a manifestation of metabolic syndrome in the liver. It is estimated to affect up to a quarter of the world's population. The prevalence of MASLD is due to lifestyle, diet and insufficient physical activity, which together lead to lipid abnormalities and abnormal carbohydrate metabolism. There are now increasing reports of its association with a high risk of prostate disease, both benign hyperplasia and prostate cancer, as well as lower urinary tract symptoms. Insulin resistance and metabolic disorders have been suggested as possible mechanisms for the association between MASLD and prostate disease. However, more research in this area is needed to fully explain this association.

Key words: NAFLD, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

Skróty / Abbreviations

95% CI – 95% przedziały ufności (ang. *95% confidential intervals*), ABP – ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (ang. *acute bacterial prostatitis*), AIP – bezobjawowe zapalenie gruczołu krokowego (ang. *asymptomatic inflammatory prostatitis*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*), CBP – przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego (ang. *chronic bacterial prostatitis*), CPPS – przewlekły zespół bólowy miednicy (ang. *chronic pelvic pain syndrome*), CZ – strefa centralna (ang. *central zone*), DDR – geny naprawy uszkodzeń DNA (ang. *DNA damage repair*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*); EGF – czynnik wzrostu nabłonka (ang. *epithelial growth factor*), ER α – receptor estrogenowy α (ang. *estrogen receptor alpha*), ER β – receptor estrogenowy β (ang. *estrogen receptor beta*), FLI – wskaźnik stłuszczenia wątroby (ang. *fatty liver index*), HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*), IGFs – insulinopodobne czynniki wzrostu (ang. *insulin-like growth factors*), IPSS – kwestionariusz międzynarodowej skali punktowej objawów towarzyszących chorobom prostaty (ang. *international prostate symptom score*), KGF – czynnik wzrostu keratynocytów (ang. *keratinocyte growth factor*), LUTS – dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*), MASLD – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*), MMR – system naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (ang. *mismatch repair*), MetS – zespół metaboliczny (ang. *metabolic syndrome*); MZ – strefa obwodowa (ang. *marginal zone*), NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*), NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*), NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PCa – rak prostaty (ang. *prostatic cancer*), PIA – proliferacyjny zanik zapalny (ang. *proliferative inflammatory atrophy*), PIN – śród nabłonkowa neoplazja prostaty (ang. *prostatic intraepithelial neoplasia*), TZ – strefa przejściowa (ang. *transitional zone*), QoL – jakość życia (ang. *quality of life*)

Choroby prostaty / Prostate diseases

Prostata jest męskim gruczołem, należącym do układu moczowo-płciowego, zlokalizowanym poniżej pęcherza moczowego i otaczającym cewkę moczową. Gruczoł ma budowę płatowatą: wyróżnia się płaty prawy i lewy, które są połączone więzimą. Prostata u dorosłego mężczyzny jest podzielona na strefy: środkową (centralną), przejściową i obwodową (McNealm, 1981; Aaron i wsp., 2016). Główną funkcją gruczołu jest produkcja wydzieliny, stanowiącej 25% objętości nasienia. Zawiera czynniki

The prostate is a gland that is specific to the male reproductive system and is located in the lower part of the male reproductive system, surrounding the urethra. It possesses a lobulated structure, with right and left lobes that are connected by a ligament. The prostate in an adult male is divided into three zones: the central, transitional, and peripheral zones (McNealm, 1981; Aaron et al., 2016). The primary function of the prostate is the production of prostatic fluid, which comprises 25% of

takie jak cynk, enzymy antyoksydacyjne, wapń, prokallikreiny, lipidy, czy interleukiny, które m.in. utrzymują żywotność plemników w trakcie ich przemieszczania się przez żeński układ płciowy oraz neutralizują jego odczyn kwasowy. Funkcjonowanie prostaty jest zależne od androgenów, których wydzielanie jest regulowane przez oś podwzgórze–przysadka–gonady lub nadnercza. Fizjologicznie prostata jest zbudowana z części nabłonkowej, pełniącej funkcje wydzielnicze, i zrębu (Motrich i wsp., 2018). Pod wpływem czynników inicjujących, zarówno zręb, jak i gruczoły cewkowe w strefie przejściowej, mogą podlegać rozrostowi, co klinicznie jest definiowane jako łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*). Natomiast, patofizjologiczne zmiany w strefie obwodowej najczęściej wskazują na rozwój procesu o charakterze nowotworowym (Verze i wsp., 2016).

the volume of semen. This fluid contains various components, including zinc, antioxidant enzymes, calcium, prokallikreins, lipids, and interleukins. These elements play a crucial roles in maintaining the viability of sperm during their transit through the female reproductive system and in neutralizing its acidic environment. The functionality of the prostate is contingent upon androgens, the secretion of which is modulated by the hypothalamic–pituitary–gonadal axis or the adrenal glands (Motrich et al., 2018). Physiologically, the prostate is composed of an epithelial part, which performs secretory functions, and stroma. The initiation of this process is influenced by specific factors, leading to the potential development of hyperplasia in both the stroma and the tubular glands within the transition zone. This clinical manifestation is commonly referred to as benign prostatic hyperplasia (BPH). Conversely, pathophysiological changes within the peripheral zone frequently signify the onset of a neoplastic process (Verze et al., 2016).

■ Stan zapalny prostaty / Inflammation of the prostate

Stan zapalny prostaty (ang. *prostatitis*) powszechnie występuje wśród mężczyzn na całym świecie. Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*) sklasyfikowały stan zapalny gruczołu w czterech kategoriach. Kategoria 1, to ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (ABP, ang. *acute bacterial prostatitis*) (stanowi 2–5% przypadków zapalenia prostaty), które jest spowodowane głównie obecnością uropatogenów, m.in. *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Serratia spp.* Kategoria 2, to przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (CBP, ang. *chronic bacterial prostatitis*) (stanowi 2–5% przypadków zapalenia prostaty), również spowodowane obecnością uropatogenów bakteryjnych, w tym dodatkowo *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, oraz pasożyta takiego jak *Trichomonas vaginalis*. Objawy związane z przewlekłym zapaleniem gruczołu utrzymują się powyżej trzech miesięcy i wynikają z wcześniejszego, ostrego stanu zapalnego. Kategorię 3 stanowi przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego lub zespół przewlekłego bólu miednicy (CPPS, ang. *chronic pelvic pain syndrome*), które jest najpowszechniej diagnozowane wśród mężczyzn powyżej 50 r.ż., stanowi nawet 90–95% przypadków zapalenia gruczołu. Dodatkowo, można tu wyróżnić typ o nieinfekcyjnym charakterze zapalnym (3a) i niezapalnym (3b). Natomiast kategoria 4, to bezobjawowe zapalenie gruczołu krokowego (AIP, ang. *asymptomatic inflammatory prostatitis*), identyfikowane w badaniu histopatologicznym w tkance z łagodnym rozrostem (Motrich i wsp., 2018; Tsunemori i wsp., 2021; Yebes i wsp., 2023). Wśród czynników nieinfekcyjnych, które przyczyniają się do zainicjowania stanu zapalnego prostaty można wymienić nieprawidłową budowę nabłonka przejściowego (ang. *urotelium*), zaburzenia oddawania

Prostatitis, a prevalent condition among the male population worldwide, has been classified by the National Institutes of Health (NIH) into four distinct categories. Category 1 encompasses acute bacterial prostatitis (ABP), accounting for 2–5% of prostatitis cases, and is predominantly caused by uropathogens, including *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Serratia spp.* Category 2 includes chronic bacterial prostatitis (CBP) (accounting for 2–5% of prostatitis cases). This condition is characterized by the presence of bacterial uropathogens, such as *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and occasionally, parasites such as *Trichomonas vaginalis*. The symptoms associated with chronic prostatitis typically persist for more than three months and result from preceding acute inflammation. The third category encompasses chronic prostatitis or chronic pelvic pain syndrome (CPPS), the most prevalent diagnosis among males over 50 years of age, accounting for 90–95% of prostatitis cases. The noninfectious inflammatory type (3a) and noninflammatory type (3b) can be distinguished in this category. In contrast, category 4, asymptomatic inflammatory prostatitis (AIP), is identified through a histopathological examination of tissue with benign hyperplasia (Motrich et al., 2018; Tsunemori et al., 2021; Yebes et al., 2023). The aetiology of prostate inflammation encompasses a multitude of noninfectious factors, including aberrant structural elements of the transitional epithelium (urothelium), urinary dysfunction, autoimmune responses, hormonal imbalances, particularly fluctuations in testosterone and oestrogen levels, and heightened pelvic floor muscle tension (Motrich et al., 2018; Tsunemori et al., 2021; Yebes et al., 2023). Notably, prostate inflammation can also be triggered by systemic

moczu, odpowiedź autoimmunologiczną, zaburzenia hormonalne – zmiany w stężeniu testosteronu i estrogenów, czy podwyższone napięcie mięśni dna miednicy (*Motrich i wsp., 2018; Tsunemori i wsp., 2021; Yebes i wsp., 2023*). Ponadto, stan zapalny prostaty może być też zapoczątkowany w wyniku ogólnoustrojowego stanu zapalnego, wynikającego z zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym (MetS, ang. *metabolic syndrome*), w tym dyslipidemią (*Ho, 2017; Motrich i wsp., 2018*). Przewlekły stan zapalny związany z tkanką tłuszczową prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, co dodatkowo wpływa na produkcję adipokin i ogólnoustrojowych czynników prozapalnych takich jak: leptyny, IL-6, IL-8, TNF- α , HIF-1 α oraz MCP-1, co może przyczyniać się do rozwoju procesów rozrostowych i nowotworowych w prostatie (*Adesunloye, 2021; Hsing i wsp., 2007*).

Stan zapalny stanowi trzecią pod względem występowania chorobę gruczołu krokowego i jest diagnozowany u mężczyzn w każdej grupie wiekowej (*Khan i wsp., 2017; Magri i wsp., 2019; Nickel, 2003, 2011*). W licznych badaniach potwierdzono, że stan zapalny prostaty bardzo często towarzyszy BPH oraz rakowi prostaty (PCa, ang. *prostatic cancer*), co wskazuje, że jest on bardzo istotnym czynnikiem w progresji tych chorób, zwłaszcza jeśli jest on procesem o charakterze chronicznym (*Cai i wsp., 2019; De Nunzio i wsp., 2011; Gandaglia i wsp., 2017; Ho, 2017; Lloyd i wsp., 2019; Nickel, 2015; Schenk i wsp., 2010; Sciarra i wsp., 2007*). Wszystkie zmiany zapalne w prostatie można zidentyfikować w badaniu histologicznym. W porównaniu do nabłonka o prawidłowej budowie, wraz z identyfikacją stanu zapalnego można zaobserwować proliferujące komórki nabłonkowe wraz z ogniskowymi zmianami zanikowymi, co jest nazywane proliferacyjnym zanikiem zapalnym (PIA, ang. *proliferative inflammatory atrophy*). Bardzo często PIA jest stadium identyfikowanym przed śródnabłonkową neoplazją (*De Marzo i wsp., 2007*).

■ Łagodny rozrost prostaty / Benign prostatic hyperplasia

Łagodny rozrost prostaty jest najczęściej występującą chorobą wśród starzejących się mężczyzn, która w znaczący sposób obniża jakość życia, głównie z powodu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*). Objawy LUTS można podzielić na dwa rodzaje: LUTS związane z fazą opróżniania pęcherza, gdzie notuje się objawy takie jak: trudności z rozpoczęciem mikcji, słaby i/lub przerywany strumień moczu, potrzeba częstego oddawania moczu, kapanie moczu po mikcji. Natomiast wśród objawów LUTS związanych z fazą gromadzenia moczu w pęcherzu obserwuje się m.in. parcia naglące, często-mocz, nietrzymanie moczu oraz nykturię (*Devlin i wsp., 2021*). Występowanie objawów związanych z fazą opróżniania pęcherza, które najczęściej obserwuje się przy BPH, znacząco obniża jakość życia (QoL, ang. *quality of*

inflammation, a hallmark of metabolic syndrome (MetS) disorders, including dyslipidaemia (*Ho, 2017; Motrich et al., 2018*). The presence of chronic inflammation associated with adipose tissue leads to increased concentrations of free fatty acids, which in turn influence the production of adipokines and systemic proinflammatory factors, including leptin, IL-6, IL-8, TNF- α , HIF-1 α and MCP-1. These factors have been implicated in the promotion of proliferative and neoplastic processes within the prostate (*Adesunloye, 2021; Hsing et al., 2007*).

Inflammation is the third most common disease of the prostate gland, with cases diagnosed in men of all age groups (*Khan et al., 2017; Magri et al., 2019; Nickel, 2003, 2011*). A substantial body of research has demonstrated that prostate inflammation frequently cooccurs with BPH and prostate cancer (PCa), underscoring its role as a pivotal factor in the progression of these diseases, particularly when it persists over an extended duration (*Cai et al., 2019; De Nunzio et al., 2011; Nickel, 2003, 2011*). This finding is consistent with the observations reported in the literature, which document the presence of inflammatory changes in the prostate that can be identified through a histological examination (*Cai et al., 2019; De Nunzio et al., 2011; Gandaglia et al., 2017; Ho, 2017; Lloyd et al., 2019; Nickel, 2015; Schenk et al., 2010; Sciarra et al., 2007*). In the context of prostate inflammation, the presence of proliferating epithelial cells along with focal atrophic changes is indicative of a condition known as proliferative inflammatory atrophy (PIA). Notably, PIA frequently precedes the onset of intraepithelial neoplasia (*De Marzo et al., 2007*).

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most prevalent urological disease among ageing men and significantly impairs their quality of life (QoL). This condition is characterized by lower urinary tract symptoms (LUTS), which can be categorized into two primary types: LUTS related to the bladder emptying phase, manifesting as difficulty initiating micturition; weak and/or intermittent urine stream; frequent urination; and postmicturition dribbling. Conversely, symptoms associated with the storage phase, such as urgency, frequent urination, urinary incontinence, and nocturia, have been documented (*Devlin et al., 2021*). The manifestation of symptoms related to the bladder emptying phase, which are frequently observed in patients with BPH, has been shown to result in a substantial reduction in the QoL of patients. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is characterized by

life) pacjentów. Łagodny rozrost prostaty można zdefiniować jako powiększenie objętości gruczołu, wynikające z histologicznie obserwowanej hiperplazji komórek zrębu w strefie przejściowej oraz komórek części gruczołowej w strefie przejściowej (okołocewkowej) prostaty (Cannarella i wsp., 2021; Romano i wsp., 2024). Patofizjologia BPH nie została jednoznacznie potwierdzona, jednakże wskazuje się na kilka czynników, które mogą przyczyniać się do zapoczątkowania zmian i proliferacji komórek w gruczole. Jednym z nich są mutacje genetyczne związane z wariantami genetycznymi 5 α -reduktazy typu II oraz czynnikiem regulatorowym X6. Kolejnym z czynników wpływających na rozwój BPH są androgeny i estrogeny. Androgeny są ligandami dla receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w komórkach epithelialnych prostaty. Kluczowa dla tej sygnalizacji jest przemiana przez enzym 5 α -reduktazę testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), mającego silne powinowactwo do AR (Devlin i wsp., 2021). W ten sposób dochodzi do regulacji sekrecji czynników wzrostu, taki jakich: czynnik wzrostu keratynocytów (KGF, ang. *keratinocyte growth factor*), czynnik wzrostu nabłonka (EGF, ang. *epidermal growth factor*) oraz insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFs, ang. *insulin-like growth factors*), co wpływa na proliferację komórek prostaty. Natomiast estrogeny działają przez jądrowe receptory estrogenowe α (ER α , ang. *estrogen receptor alpha*) oraz β (ER β , ang. *estrogen receptor beta*). Ponadto, z udziałem aromatazy komórkowej dochodzi do przemiany androgenów w estrogeny. W wyniku przemian dochodzi do zaburzenia równowagi tych hormonów, co może przyczyniać się do rozwoju BPH (Ho i wsp., 2011).

Rak prostaty / Prostate cancer

Dane ogólnoswiatowe z 2022 r. wskazują, że rak prostaty jest czwartym najczęściej występującym typem raka na świecie, z 1 467 854 nowych przypadków. Śmiertelność z powodu raka prostaty wskazuje na 397 430 przypadków rocznie (8 miejsce na świecie) (Harris, 2024). Rak prostaty może wystąpić w każdej ze stref gruczołu, jednak strefa obwodowa stanowi główne miejsce jego identyfikacji. Początkiem transformacji nowotworowej w gruczole jest etap śródnabłonkowej neoplazji (PIN, ang. *prostatic intraepithelial neoplasia*), której wynikiem jest powstanie zlokalizowanego nowotworu. Wraz z postępem choroby może dojść do rozwoju zaawansowanego stadium gruczolakoraka (ang. *adenocarcinoma*) prostaty (Wilson i wsp., 2024), a następnie wystąpienia przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych lub do odległych tkanek, najczęściej do kości (La Manna i wsp., 2019).

Jednoznaczne przyczyny rozwoju raka prostaty nie zostały w pełni poznane. Jako czynniki predysponujące wyróżnia się starszy wiek, pochodzenie etniczne (większe ryzyko zachorowania wśród rasy afrykańskiej) oraz czynniki genetyczne – dziedziczne lub spowodowane

an increase in prostate gland volume due to the proliferation of stromal cells in the transitional zone and glandular cells in the transitional (periurethral) zone of the prostate (Cannarella et al., 2021; Romano et al., 2024). The pathophysiology of BPH remains unproven, but there is evidence suggesting that genetic mutations associated with 5 α -reductase type II and regulatory Factor X6, as well as androgens and oestrogens, may contribute to the initiation of changes and cell proliferation in the prostate gland. Androgens act as ligands for the androgen receptor (AR) in prostate epithelial cells, with the conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5 α -reductase playing a pivotal role in this process (Devlin et al., 2021). This process regulates the secretion of growth factors, including keratinocyte growth factor (KGF), epidermal growth factor (EGF), and insulin-like growth factors (IGFs), which in turn affect the proliferation of prostate cells. In contrast, oestrogens act through nuclear oestrogen receptors α (ER α , oestrogen receptor alpha) and β (ER β , oestrogen receptor beta). Moreover, cellular aromatase is involved in the conversion of androgens to oestrogens. Consequently, these changes disrupt the balance of these hormones, which may contribute to the development of BPH (Ho et al., 2011).

According to global data from 2022, prostate cancer has been identified as the fourth most prevalent type of cancer worldwide, with an estimated 1 467 854 new cases reported. The mortality rate due to prostate cancer is 397,430 cases per year, ranking eighth worldwide (Harris, 2024). The distribution of prostate cancer across the gland varies, with the peripheral zone being the primary site of detection. The onset of malignancy in the prostate is marked by the development of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), which leads to the formation of a localized tumour. As the disease progresses, advanced-stage adenocarcinoma of the prostate may develop (Wilson et al., 2024), followed by metastasis to local lymph nodes or distant tissues, most often to the bone (La Manna et al., 2019).

The precise aetiology of prostate cancer remains to be fully elucidated. Predisposing factors include advanced age, ethnicity (particularly elevated risk among individuals of African descent), and genetic factors, including hereditary or germline mutations in DNA damage repair (DDR) genes. These genetic alterations may increase the

mutacjami linii zarodkowej w genach naprawy uszkodzeń DNA (DDR, ang. *DNA damage repair*). Mutacje te mogą zwiększać ryzyko wczesnego wystąpienia raka prostaty (wystąpienie nowotworu w wieku <60 lat), obejmują one geny *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *ATR*, *NBS1*, geny związane z systemem naprawy błędnie sparowanych zasad (MMR, ang. *mismatch repair*) (*MSH2*, *MSH6* i *PMS2*), *CHEK2*, *RAD51D* i *PALB2* (*Rebello i wsp., 2021; Wilson i wsp., 2024*). Podobnie jak w przypadku łagodnego rozrostu, jako czynnik inicjujący proces nowotworowy wyróżnia się też otyłość i towarzyszące jej zaburzenia metaboliczne oraz przewlekły stan zapalny. Obecnie, coraz więcej badań wskazuje również, że choroby jelit oraz funkcjonowanie mikrobioty jelitowej również mogą pośrednio uczestniczyć w wywołaniu ogólnoustrojowego chronicznego stanu zapalnego, co będzie wpływać na inicjację mechanizmów patofizjologicznych, przyczyniających się do wystąpienia łagodnego rozrostu lub raka prostaty (*Cheng i wsp., 2023; Desai i wsp., 2022; Fujita i wsp., 2023; Xia i wsp., 2023*).

risk of early-onset prostate cancer (defined as a cancer diagnosis before the age of 60). Notable genes implicated in this process include those belonging to the mismatch repair (MMR) system, such as *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*, as well as *CHEK2*, *RAD51D*, and *PALB2* (*Rebello et al., 2021; Wilson et al., 2024*). As in the case of benign hyperplasia, obesity and its accompanying metabolic disorders and chronic inflammation are also distinguished as factors initiating the neoplastic process. Recent studies have indicated that intestinal diseases and the functioning of the intestinal microbiota may also indirectly contribute to systemic chronic inflammation, which can influence the initiation of pathophysiological mechanisms contributing to the occurrence of benign prostatic hyperplasia or prostate cancer (*Cheng et al., 2023; Desai et al., 2022; Fujita et al., 2023; Xia et al., 2023*).

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby / Nonalcoholic fatty liver disease

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, ang. *nonalcoholic fatty liver disease*) obecnie klasyfikowana jako stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD, ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) jest jedną z najpowszechniejszych chorób tego narządu na całym świecie. Może dotyczyć nawet ¼ populacji (*Chan i wsp., 2023; Syed-Abdul, 2023*). Jako przyczyny NAFLD wymienia się zaburzenia regulacji adiponektyny, insulinooporność, cukrzycę typu II, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie i otyłość. Uważa się, że NAFLD jest manifestacją zespołu metabolicznego w wątrobie. W hepatocytach są syntetyzowane i magazynowane triacylglicerole, diacylglicerole i sterole, których obecność dodatkowo koreluje z wystąpieniem stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego. Dodatkowym czynnikiem patofizjologicznym są również lipotoksyczne ceramidy, które wraz z lipidami ulegającymi oksydacji stanowią kluczowy czynnik rozwoju choroby stłuszczeniowej wątroby (*Carli i wsp., 2024; Syed-Abdul, 2023*). W rozwoju NAFLD znaczenie mają także czynniki genetyczne – występowanie wariantów genów takich jak: *PNPLA3* (wariant I148M wiąże się z upośledzeniem lipolizy triglicerydów), *TM6SF2*, *E167K*, *MBOAT7*, *GCKR* oraz *HSD17B13* (*Han i wsp., 2023*). Innymi czynnikami predysponującymi do rozwoju NAFLD są: niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, czy niedoczynność przysadki. Dodatkowo na wystąpienia stłuszczenia wątroby w znaczący sposób wpływają czynniki socjoekonomiczne i środowiskowe, takie jak stosowana dieta (o wysokiej kaloryczności i bogata w nasycone kwasy tłuszczowe, sacharozę i fruktozę), czy wykonywanie aktywności fizycznej na zbyt niskim poziomie. U ok. 20% pacjentów ze zdiagnozowanym stłuszczeniem wątroby może

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), currently classified as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), is one of the most prevalent liver diseases worldwide. It has been estimated to affect up to one quarter of the global population (*Chan et al., 2023; Syed-Abdul, 2023*). The aetiology of NAFLD encompasses a range of factors, including adiponectin regulation disorders, insulin resistance, type II diabetes, lipid disorders, hypertension, and obesity. It is believed to be a manifestation of metabolic syndrome in the liver. Triacylglycerols, diacylglycerols, and sterols are synthesized and stored in hepatocytes, and the presence of these molecules has been shown to be correlated with the occurrence of oxidative stress and inflammation. An additional pathophysiological factor is lipotoxic ceramide, which, in conjunction with oxidized lipids, is a pivotal element in the progression of fatty liver disease (*Carli et al., 2024; Syed-Abdul, 2023*). Genetic factors also play a significant role in the development of NAFLD, as evidenced by the presence of gene variants such as *PNPLA3* (variant I148M is associated with impaired triglyceride lipolysis), *TM6SF2*, *E167K*, *MBOAT7*, *GCKR* and *HSD17B13* (*Han et al., 2023*). A number of other factors have been identified as contributing to the development of NAFLD, including hypothyroidism, hypogonadism and hypopituitarism. Furthermore, the occurrence of hepatic steatosis is significantly influenced by socioeconomic and environmental factors, such as diet (high in calories and high in saturated fatty acids, sucrose and fructose) and the level of physical activity. Approximately 20% of patients diagnosed with steatohepatitis may develop nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which, if untreated, can lead to organ fibrosis, cirrhosis and hepatocellular

rozwinąć się niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NAFLD, ang. *non-alcoholic steatohepatitis*), które nieleczone może prowadzić do zwłóknienia narządu, jego marskości i wystąpienia raka wątrobokomórkowego (Carli *i wsp.*, 2024; Younossi, 2019). Diagnoza NAFLD jest postawiona wówczas, gdy wykluczone zostanie nadużywanie alkoholu, zapalenie wątroby spowodowane infekcją wirusową lub przyjmowanie leków powodujących zmiany stłuszczeniowe (Chan *i wsp.*, 2023; Han *i wsp.*, 2023).

■ NAFLD a choroby prostaty / NAFLD and prostate diseases

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia mówiące o tym, że NAFLD może być rozpatrywane jako jeden z czynników oddziałujących na objawy LUTS oraz wpływających na choroby gruczołu krokowego – stan zapalny, łagodny rozrost oraz raka prostaty (Zhao *i wsp.*, 2021) (Rycina 1).

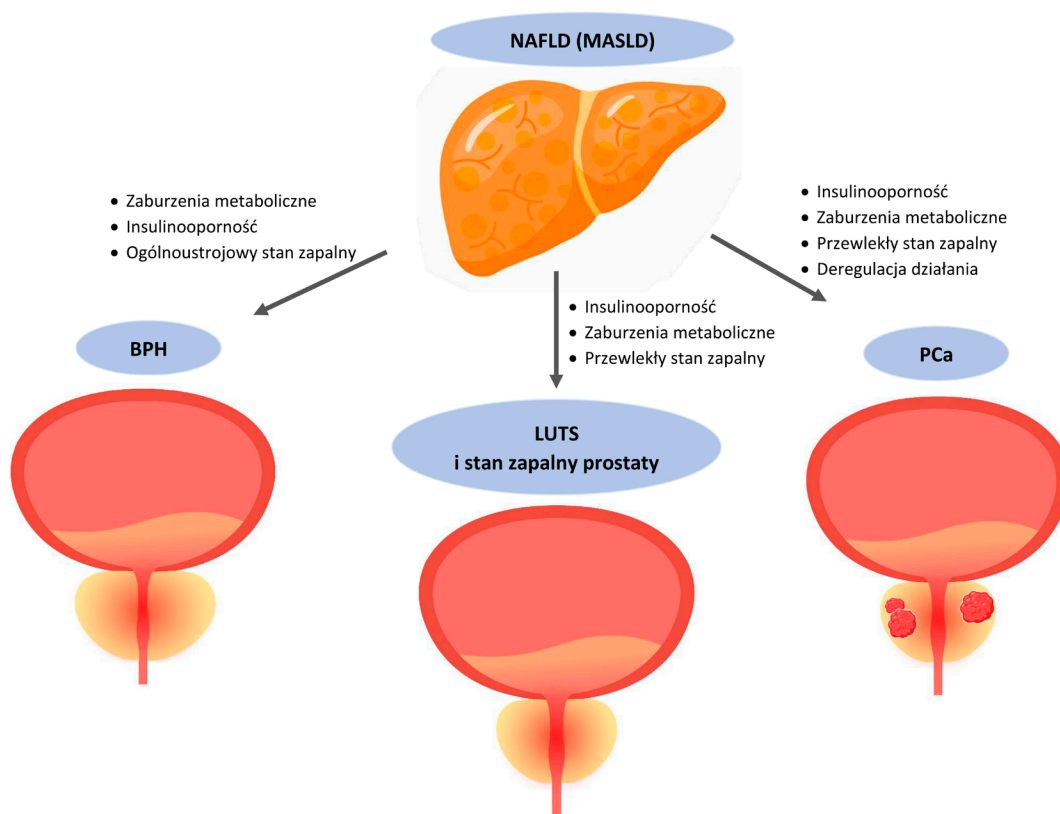
W badaniu Russo *i wsp.* (2015) przebadano pacjentów z NAFLD, których podzielono na dwie grupy w zależności od wskaźnika stłuszczenia wątroby (FLI, ang. *fatty liver index*). U pacjentów ze zdiagnozowanym stłuszczeniem (FLI ≥ 40) zaobserwowano częstsze występowanie MetS oraz insulinooporności. Dodatkowo, pacjenci zgłaszali silniejsze dolegliwości związane z LUTS oraz zaburzenia erekcji. Pacjenci mieli również istotnie wyższe wyniki kwestionariusza IPSS, objętość prostaty oraz istotnie niższe stężenie testosteronu. W badaniu tym stwierdzono, że pacjenci z MetS i NAFLD mają dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich objawów LUTS (iloraz szans [OR, ang. *odds ratio*]: 2,10, $p < 0,01$). Dowiedziano, że FLI ≥ 40 może być używane przy predykcji wystąpienia silnych objawów LUTS. Inne wyniki uzyskano w badaniu Song *i wsp.* (2016), którzy nie stwierdzili związku NAFLD z ciężkością objawów LUTS ($p = 0,428$). W innym badaniu Russo *i wsp.* (2016) wykazali, że u pacjentów z BPH i objawami LUTS oraz jednocześnie współistniejącymi MetS i NAFLD, histologicznie potwierdzono stan zapalny prostaty na wyższym poziomie (klasyfikacja Irani ≥ 4), w porównaniu do osób mających stwierdzone tylko MetS lub NAFLD (OR: 4,5; $p < 0,01$). Wskazuje to, że MetS wraz z NAFLD w znaczący sposób zwiększają stopień ciężkości zapalenia gruczołu krokowego. W innym badaniu również potwierdzono związek występowania BPH ze zdiagnozowaniem u pacjenta NAFLD (Chung *i wsp.*, 2020). Chung *i wsp.* (2020) zauważyli, że wraz ze stopniem zaawansowania NAFLD zwiększa się ryzyko wystąpienia BPH (OR: 1,22; 95% przedział ufności [95% CI, ang. *95% confidential intervals*], 1,02–1,45). Dodatkowo zaobserwowano, że zależność ta zwiększa się o 41% u mężczyzn z NAFLD bez otyłości (OR: 1,41; 95% CI, 1,14–1,73). Natomiast u mężczyzn z otyłością związek pomiędzy NAFLD, a wystąpieniem BPH był nieistotny ($p = 0,208$). Wyniki badań wskazują, że NAFLD jest związane z ryzykiem wystąpienia BPH zwłaszcza u osób bez stwierdzonej otyłości.

carcinoma (Carli *et al.*, 2024; Younossi, 2019). The diagnosis of NAFLD is made when the presence of alcohol abuse, hepatitis caused by viral infection, or the use of drugs that cause steatohepatic lesions is excluded (Chan *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023).

Recent studies have indicated a potential link between NAFLD and lower urinary tract symptoms (LUTS), including prostate disease, characterized by inflammation, benign proliferation, and prostate cancer (Zhao *et al.*, 2021) (Figure 1).

A study by Russo *et al.* (2015) examined patients with NAFLD, who were divided into two groups according to their fatty liver index (FLI). Patients with diagnosed steatosis (FLI ≥ 40) presented a greater prevalence of MetS and insulin resistance. Furthermore, patients reported a higher prevalence of LUTS and erectile dysfunction. Patients also presented significantly higher IPSS questionnaire scores and prostate volume and lower testosterone levels. The study concluded that patients with MetS and NAFLD had a twofold greater risk of severe LUTS symptoms (odds ratio [OR]: 2.10, $p < 0.01$). An FLI ≥ 40 has been proven to be a useful predictor of the occurrence of severe LUTS. However, a contradictory result was obtained in a study by Song *et al.* (2016), who reported no association between NAFLD and LUTS symptom severity ($p = 0.428$). In another study, Russo *et al.* (2016) reported that patients with BPH and LUTS symptoms and concomitant MetS and NAFLD had histologically confirmed prostate inflammation at a greater level (Irani classification ≥ 4) than those with MetS or NAFLD only (OR: 4.5; $p < 0.01$). This finding suggests that the presence of MetS in conjunction with NAFLD significantly exacerbates the severity of prostatitis. A further study confirmed the association of the presence of BPH with a patient's diagnosis of NAFLD (Chung *et al.*, 2020). Chung *et al.* (2020) reported that the risk of BPH increased in proportion to the severity of NAFLD (odds ratio [OR]: 1.22; 95% confidence interval [95% CI, 1.02–1.45]). Furthermore, this relationship was increased by 41% in men with NAFLD without obesity (OR: 1.41; 95% CI, 1.14–1.73). Conversely, in men with obesity, the association between NAFLD and the occurrence of BPH was not significant ($p = 0.208$). The results of this study indicate that NAFLD is associated with the risk of BPH, especially in those without established obesity.

A study of 10 516 985 men from an Asian population reported (Choi *et al.*, 2018) that high NAFLD severity (FLI ≥ 60) was an independent predictor of prostate cancer



Ryc. 1. Potencjalny mechanizm wpływu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) na choroby prostaty. NAFLD jest wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego. Zaburzenia metaboliczne, insulinooporność oraz wynikający z tego przewlekły stan zapalny u pacjentów z NAFLD są uznawane za przyczynę zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób prostaty, w tym: łagodnego rozrostu prostaty (BPH), raka prostaty (PCa) oraz objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS). MASLD – stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi

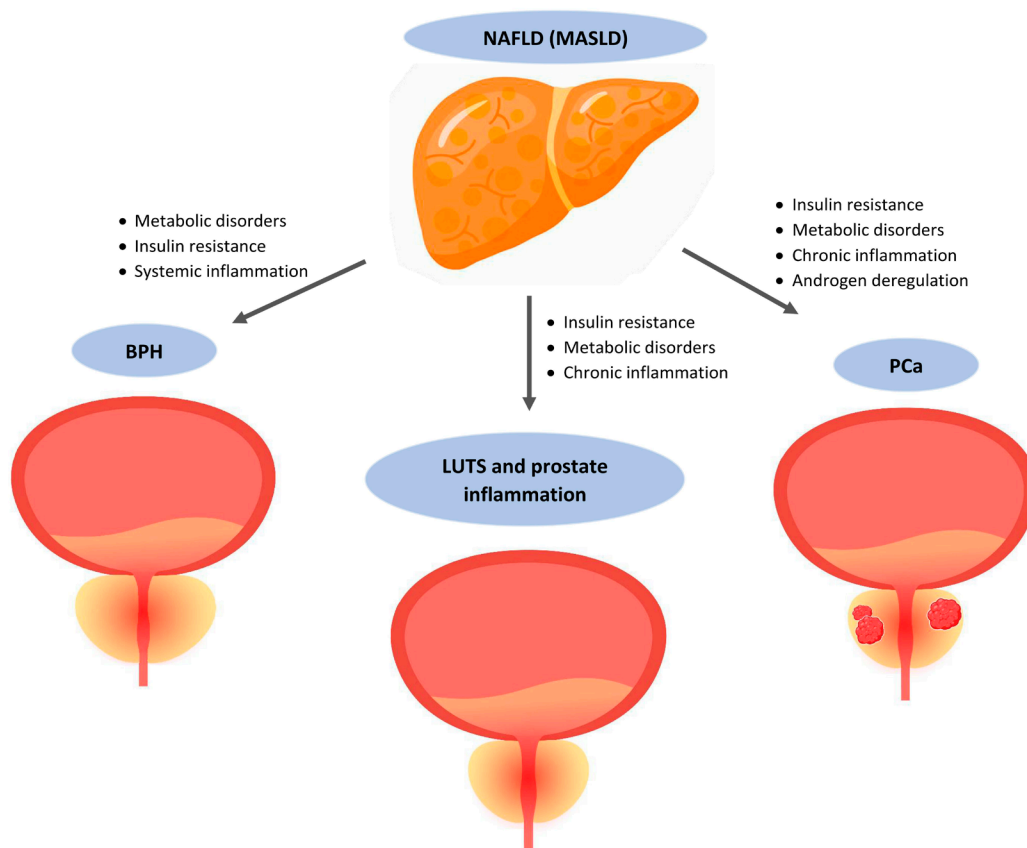


Fig. 1. Potential mechanism of the influence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on prostate disease. NAFLD is the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Metabolic disorders, insulin resistance, and the resulting chronic inflammation in patients with NAFLD are thought to be responsible for an increased risk of prostate diseases, including benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate cancer (PCa), and lower urinary tract symptoms (LUTS). MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

W badaniu przeprowadzonym wśród 10 516 985 mężczyzn z populacji azjatyckiej stwierdzono (Choi *i wsp.*, 2018), że wysoki stopień zaawansowania NAFLD (FLI ≥ 60) jest niezależnym czynnikiem wpływającym na rozwój raka prostaty (HR, *ang. hazard ratio* = 1,09, 95% CI: 1,06–1,12). Związek ten był bardziej zauważalny u osób, które nie miały zdiagnozowanych komponentów MetS.

Podsumowanie / Summary

Choroby prostaty mają złożoną etiopatologię, komponentami wpływającymi na rozwój choroby mogą być czynniki genetyczne, dietetyczne, infekcje, zakłócenie równowagi hormonalnej, czy ekspozycja na toksyny. Do tej pory potwierdzono, że wspólnym czynnikiem dla zapoczątkowania procesu chorobowego jest przewlekły stan zapalny, który może wynikać m.in. z zaburzeń metabolicznych związanych z przemianami lipidów i cukrów w organizmie. Badania, gdzie analizowany jest związek choroby stłuszczeniowej wątroby o podłożu metabolicznym, stanowią nowy kierunek w poznaniu mechanizmów wpływających na rozwój chorób gruczołu krokowego.

Piśmiennictwo / References

Aaron L., Franco O.E., Hayward S.W.: Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016, 43(3), 279–288. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012. PMID: 27476121

Adesunloye B. A.: Mechanistic insights into the link between obesity and prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2021, 22, 3935. doi: 10.3390/IJMS22083935. PMID: 33920379

Cai T., Santi R., Tamanini I., Galli I. C., Perletti G., Johansen B. *i wsp.*: Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer. *W J Mol Sci.* 2019, 20, 3833. doi: 10.3390/ijms20153833. PMID: 31390729

Cannarella R., Condorelli R. A., Barbagallo F., La Vignera S., Calogero A. E.: Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021, 12, 554078. doi: 10.3389/fendo.2021.554078. PMID: 33692752

Carli F., Della G., Sabatini S., Vidal Puig A., Gastaldelli A.: Lipid metabolism in MASLD and MASH: from mechanism to the clinic. *JHEP Rep.* 2024 6, 101185. doi: 10.1016/J.JHEPR.2024.101185. PMID: 39583092

Chan W. K., Chuah K. H., Rajaram R. B., Lim L. L., Ratnasingam J., Vethakkan, S. R.: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr.* 2023, 32, 197–213. doi: 10.7570/JOMES23052. PMID: 37700494

Cheng W., Liao Y., Mou R., Xiao X., Jia Y.: Inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Immunol.* 2023, 14, 1157313. doi: 10.3389/FIMMU.2023.1157313/BIBTEX. PMID: 37409117

Choi Y. J., Lee D. H., Han K. Do, Yoon H., Shin C. M., Park Y. S. *i wsp.*: Is non-alcoholic fatty liver disease associated with the development of prostate cancer? A nationwide study with 10,516,985 Korean men. *PloS one.* 2018 13, e0201308. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0201308. PMID: 30231041

Chung G. E., Yim, J. Y., Kim D., Kwak M. S., Yang J. I., Park B., An S. J. *i wsp.*: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Benign Prostate Hyperplasia. *J Korean Med Sci.* 2020, 35:e16. doi: 10.3346/JKMS.2020.35.E164. PMID: 32508064

(HR, hazard ratio = 1.09, 95% CI: 1.06–1.12). This association was more pronounced in those who were undiagnosed with MetS components.

Prostate diseases have a multifaceted aetiology, with factors such as genetics, diet, infections, hormonal imbalance, and exposure to toxins contributing to their development. A prevailing notion that has gained substantiation is that the onset of prostate diseases is often precipitated by persistent inflammation, which can be attributed to metabolic disturbances associated with the processing of lipids and sugars within the body. Recent studies examining the association between metabolic steatohepatic disease and prostate disease represent a novel approach to elucidating the mechanisms that underpin the development of prostate disease.

De Marzo, A. M., Platz, E. A., Sutcliffe, S., Xu, J., Grönberg, H., Drake, *i wsp.*: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007, 7, 256–269. doi: 10.1038/nrc2090. PMID: 17384581

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

Desai A. S., Sagar V., Lysy B., Weiner A. B., Ko O. S., Driscoll C. *i wsp.*: Inflammatory bowel disease induces inflammatory and pre-neoplastic changes in the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022, 25, 463–471. doi: 10.1038/S41391-021-00392-7. PMID: 34035460

Devlin C. M., Simms M. S., Maitland N. J.: Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int.* 2021, 127, 389–399. doi: 10.1111/BJU.15229. PMID: 32893964

Fujita K., Matsushita M., De Velasco M. A., Hatano K., Minami T., Nonomura, N. *i wsp.*: The Gut-Prostate Axis: A New Perspective of Prostate Cancer Biology through the Gut Microbiome. *Cancers.* 2023, 15, 1375. doi: 10.3390/CANCERS15051375. PMID: 36900168

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

Han S. K., Baik S. K., Kim M. Y.: Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol.* 2023, 29(suppl), S5–S16. doi: 10.3350/CMH.2022.0424. PMID: 36577427

Harris E.: Prostate Cancer Cases Might Rise to 3 Million Globally by 2040. *JAMA.* 2024, 331, 1698–1698. doi: 10.1001/JAMA.2024.6729. PMID: 38700857

Ho C. K. M., Habib F. K.: Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol.* 2011, 8, 29–41. doi: 10.1038/nrurol.2010.207. PMID: 21228820

Ho D. R.: Prostate inflammation: A brief review. *Urol Sci.* 2017, 28, 113–118. doi: 10.1016/j.urols.2017.04.003

- 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
- 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
- La Manna F., Karkampouna S., Zoni E., De Menna M., Hensel J., Thalmann G. N. *i wsp.*: (2019). Metastases in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019, 9, a033688. doi: 10.1101/CSHPER.SPECT.A033688. PMID: 29661810
- 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
- Magri V., Boltri M., Cai T., Colombo R., Cuzzocrea S., De Visschere P. *i wsp.*: (2019). Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2019, 90, 227-248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227. PMID: 30655633
- McNeal J. E.: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981, 2, 35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105. PMID: 7279811
- Motrich R. D., Salazar F. C., Bresler M. L., Mackern-Oberti, J. P., Godoy G. J., Olivera C., *i wsp.*: Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*. 2018, 50, e13093. doi: 10.1111/AND.13093. PMID: 30569650
- 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.
- Rebello R. J., Oing, C., Knudsen K. E., Loeb S., Johnson D. C., Reiter R. E., *i wsp.*: Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021, 7, 1-27. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0. PMID: 33542230
- Romano L., Napolitano L., Crocetto F., Sciorio C., Sio M., De Miranda, A. *i wsp.*: (2024). Prostate and gut: Any relationship? A narrative review on the available evidence and putative mechanisms. *Prostate*. 2014, 84, 513-524. doi: 10.1002/PROS.24675. PMID: 38353479
- Russo G. I., Cimino S., Castelli T., Favilla V., Gacci M., Carini M., *i wsp.*: Benign Prostatic Hyperplasia, Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Metaflammation the Link? *Prostate*. 2016, 76, 1528-1535. doi: 10.1002/PROS.23237. PMID: 27458062
- Russo G. I., Cimino S., Fragalà E., Privitera S., La Vignera S., Condorelli R. *i wsp.*: Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: new insights from an Italian cross-sectional study. *World J Urol*. 2015, 33, 743-751. doi: 10.1007/S00345-014-1392-4. PMID: 25189458
- Schenk J. M., Kristal A. R., Neuhaus 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., Salciccia S., Aufran 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
- Song Y. A., Kwon S. S., Doo S. W., Kim J. H., Yang W. J., Song Y. S.: Is There Any Relation Between the Degree of Fatty Liver Disease and Severity of Lower Urinary Tract Symptoms? *Urology*. 2016, 89, 90-95. doi: 10.1016/j.UROLOGY.2015.11.030. PMID: 26683747
- Syed-Abdul M. M.: Lipid Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Metabolites*. 2023, 14, 12. doi: 10.3390/METABO14010012. PMID: 38248815
- Tsunemori, H., Sugimoto M.: Effects of inflammatory prostatitis on the development and progression of benign prostatic hyperplasia: A literature review. *Int J Urol*. 2021, 28, 1086-1092. doi: 10.1111/IJU.14644. PMID: 34342061
- 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
- Wilson T. K., Zishiri O. T.: Prostate Cancer: A Review of Genetics, Current Biomarkers and Personalised Treatments. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024, 7, e70016 doi: 10.1002/CNR2.70016. PMID: 39410867
- Xia D., Wang J., Zhao X., Shen T., Ling L., Liang Y.: Association between gut microbiota and benign prostatic hyperplasia: a two-sample mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023, 13, 1248381. doi: 10.3389/FCIMB.2023.1248381/FULL. PMID: 37799337
- Yebes A., Toribio-Vazquez C., Martinez-Perez S., Quesada-Olarte J. M., Rodriguez-Serrano A., Álvarez-Maestro M., *i wsp.*: Prostatitis: A Review. *Curr Urol Rep*. 2023, 24, 241-251. doi: 10.1007/S11934-023-01150-Z/TABLES/2. PMID: 36881349
- Younossi Z. M.: Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019, 70, 531-544. doi: 10.1016/J.JHEP.2018.10.033. PMID: 30414863
- Zhao S., Wang Y., Wu W., Yang S., Feng L., Tao F. *i wsp.*: Nonalcoholic fatty liver disease and risk of prostatic diseases: Roles of insulin resistance. *Andrologia*. 2021, 53, e14060. doi: 10.1111/AND.14060. PMID: 33782980