



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro



Original breve - Cáncer de próstata

Relación entre los niveles plasmáticos de selenio y las diferentes enfermedades prostáticas

C.M. López Fontana^{a,*}, R.F. Pérez Elizalde^a, M.C.M. Vanrell^{a,♦}, G.M. Recalde^{a,♦}, A.L. Uvilla^{a,♦} y J.D. López Laur^{a,b}

^aLaboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina

^bCátedra de Clínica Urológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2009

Aceptado el 27 de marzo de 2010

On-line el 12 de mayo de 2010

Palabras clave:

Selenio

Cáncer de próstata

Hiperplasia benigna de próstata

Prostatitis crónica

RESUMEN

Diversos estudios han demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de selenio (Se) y la detección de cáncer de próstata (CaP) avanzado.

Objetivo: Determinar y comparar los niveles plasmáticos de Se en pacientes con diferentes enfermedades prostáticas.

Materiales y métodos: El estudio fue transversal, descriptivo y comparativo. La población estuvo constituida por 64 hombres de entre 50-80 años, seleccionados luego de una consulta urológica de rutina durante el período 2007-2009. Se realizó una historia clínica detallada, tacto rectal, determinación de PSA y concentración plasmática de Se mediante una técnica espectrofotométrica para glutatión peroxidada en sangre entera (Kit Ransel, Randox SRL, Crumlin, UK). Las afecciones prostáticas se establecieron por biopsia transrectal ecodirigida (12-14 tomas) y el grado tumoral por score de Gleason. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA I ($p < 0,05$).

Resultados: La concentración media de Se en los individuos controles ($n=10$) fue de $33,75 \pm 2,36$ mg/ml, en los pacientes con enfermedad benigna ($n=41$) de $23,08 \pm 1,57$ mg/ml y en los casos con CaP ($n=13$) de $12,28 \pm 1,03$ mg/ml ($p < 0,0001$). Se observó una disminución del 31,6% en los pacientes con enfermedad prostática benigna y de un 63,6% en aquellos con CaP en relación con los controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el score de Gleason y los valores de glutatión peroxidada.

Conclusión: Los sujetos con enfermedad prostática, tanto benigna como maligna, tienen niveles de Se en sangre menores que los individuos sanos.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: investigacioncap@yahoo.com.ar (C.M. López Fontana)

♦ Becarios

Relation between selenium plasma levels and different prostatic pathologies

A B S T R A C T

Keywords:

Selenium
Prostate cancer
Benign prostatic hyperplasia
Chronic prostatitis

Several studies have demonstrated an inverse relation between serum selenium levels (Se) and advanced prostate cancer (PCa).

Objective: To determine and compare selenium plasma levels in patients with different prostatic pathologies.

Material and methods: It is a transversal, descriptive and comparative study. A sample of 64 men between 50 and 80 years old were selected for the study between 2007 and 2009. All volunteers underwent a digital rectal examination, prostate specific antigen level, ultrasound and transrectal prostate biopsy (12–14 chips). Prostate cancer was subclassified according to Gleason Score. Selenium was determined indirectly by serum Glutathione peroxidase (Kit Ransel, Randox SRL, Crumlin, UK). Statistical analysis was performed using ANOVA I ($p < 0.05$).

Results: Glutathione Peroxidase level was 33.75 ± 2.36 mg/ml in control patients. A decrease of 31.6% was observed in patients with BPH (23.08 ± 1.57 mg/ml) and of (63.6%) in subjects with prostate cancer (12.28 ± 1.03 mg/ml) ($p < 0,0001$). There was no correlation with the Gleason Score.

Conclusion: Serum Selenium is lower in patients with prostatic pathologies being even more important in cancer patients regardless the Gleason Score.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El selenio (Se) es un oligoelemento que se encuentra en el organismo como seleniometonina y seleniocisteína. Es un componente esencial de la glutatión peroxidasa celular, actuando de esta manera como un importante antioxidante. Además, su función consiste en complementar el efecto antioxidante de la vitamina E al proteger la integridad de la membrana celular.

Actualmente, existe evidencia de que el Se se relaciona con la carcinogénesis prostática. Numerosas investigaciones se han llevado a cabo con el fin de esclarecer la relación existente entre este mineral y el cáncer de próstata (CaP) en los últimos años. En el estudio de doble ciego de Clark et al¹, en el cual se administraban 200 µg de Se diariamente a pacientes con antecedentes de cáncer de piel, la suplementación no tuvo efecto en el desarrollo de los tumores de piel recurrentes, pero sí mostró una reducción de dos tercios en la incidencia del CaP. Yoshizawa et al² han investigado la asociación entre el riesgo de CaP y los niveles prediagnósticos de Se en ratones de laboratorio. Ellos observaron que niveles altos de Se estaban asociados a un menor riesgo de padecer este tumor. Ambos estudios^{1,2} hacen referencia a una reducción mayor al 60% en la incidencia de CaP entre los grupos que consumían mayores y menores dosis de Se.

El objetivo del presente trabajo fue determinar y comparar los valores de Se en sangre en pacientes con diferentes enfermedades prostáticas.

Materiales y métodos

Población

La población estuvo constituida por 64 hombres con edades entre 50–80 años, seleccionados luego de una consulta urológica de rutina y/o de campañas educativas poblacionales

durante el período 2007–2009. Fueron excluidos los pacientes con antecedentes familiares de CaP o aquellos que en la biopsia tuviesen ASAP o PIN de alto grado, que fuesen obesos o que hubiesen participado de un ensayo clínico nutricional en los últimos 6 meses.

Posteriormente, los voluntarios fueron clasificados en tres grupos:

- **Grupo control (n=10):** formado por sujetos normales sin riesgo aparente de CaP y sin enfermedad químicamente ni bioquímicamente detectable. Individuos sin síntomas de prostatismo (LUTS) valuados por score IPSS/AUA, con tacto rectal normal, PSA menor de 4 ng/ml y próstata menor de 30 g por ecografía transrectal.
- **Grupo con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y/o prostatitis crónica (PC) (n=41):** constituido por pacientes con LUTS, con valores de score de IPSS/AUA compatibles con HBP, tacto rectal normal, PSA ≥ 4 ng/ml, próstata entre de 30–50 g por ecografía transrectal y biopsia de próstata por punción ecodirigida. Del total de 41 casos, 31 presentaron HBP y 10 HBP con componente de PC.
- **Grupo con cáncer (n=13):** pacientes con adenocarcinoma de próstata diagnosticados con biopsia prostática ecodirigida con informe histopatológico.

Diseño del estudio

El estudio fue transversal, descriptivo y comparativo, y consistió en la realización de una historia clínica detallada, tacto rectal y medición de PSA. Además, se determinó la concentración plasmática de Se en forma indirecta mediante una técnica espectrofotométrica para glutatión peroxidasa en sangre entera (Kit Ransel, Randox).

El diagnóstico de las afecciones prostáticas se estableció por biopsia transrectal ecodirigida con 12-14 tomas según el peso prostático. El tamaño de la próstata se evaluó con ecografía prostática transrectal con un transductor clásico, y el grado tumoral fue valorado con el score de Gleason. Todos firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago), seleccionándose los siguientes estadísticos descriptivos: media aritmética y desviación estándar de la media. Luego, se compararon mediante ANOVA I y Bonferroni como post hoc. En todos los casos, se estableció la significancia estadística con una $p < 0,05$.

Resultados

El grupo de voluntarios estuvo constituido por 64 individuos latinoamericanos de sexo masculino, con una edad promedio de $60,5 \pm 5,59$ años. El peso, la talla y el índice de masa corporal no se diferenciaron significativamente entre los tres grupos, según se aprecia en la tabla 1. El consumo de energía (kcal/día) y la distribución de macronutrientes en los distintos grupos fue similar a lo recomendado para la población en general. La ingesta de Se y vitamina E no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, aunque en el consumo de vitamina E en general fue inferior a las recomendaciones para dicho grupo etario (15 mg/día).

La concentración media de Se en los individuos controles fue de $33,75 \pm 2,36$ mg/ml ($35,24 \geq \mu \leq 32,08$ mg/ml; confianza del 95%), en los pacientes con enfermedad benigna de $23,08 \pm 1,57$ mg/ml ($23,56 \geq \mu \leq 22,6$ mg/ml; confianza del 95%) y en los casos con CaP de $12,28 \pm 1,03$ mg/ml ($12,84 \geq \mu \leq 11,72$

mg/ml; confianza del 95%); ($p < 0,001$). Se observó una disminución de dichos niveles del 31,6% en los pacientes con enfermedad prostática benigna y del 63,6% en aquellos con CaP en relación con los controles.

El peso prostático promedio en los pacientes con controles fue de $28,7 \pm 1,95$ g ($29,9 \geq \mu \leq 27,5$ g; confianza del 95%), en los portadores de HBP y/o HBP-PC fue de $41,4 \pm 2,36$ g ($42,12 \geq \mu \leq 40,67$ g; confianza del 95%) y en los casos con CaP fue de $42,2 \pm 1,8$ g ($43,18 \geq \mu \leq 41,22$ g; confianza del 95%), no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ni correlación con la concentración de Se en sangre ($p > 0,05$). El score de Gleason fue de 7 (4+3) en 10 pacientes con CaP y en 3 casos fue de 8 (4+4), y tampoco variaron los valores de glutatión peroxidasa según este parámetro de agresividad del tumor.

Discusión

La alta incidencia, la morbilidad y la mortalidad por CaP indican que se necesitan nuevas estrategias para el control de esta enfermedad. La quimioprevención, especialmente con compuestos del Se, es prometedora para las enfermedades neoplásicas.

El Se es un micronutriente, ya que solo se requiere en pequeñas cantidades (RDA de $50 \mu\text{g/día}$). Una ingesta superior a $400 \mu\text{g/día}$ de Se puede provocar efectos tóxicos (selenosis). Se acumula preferentemente en la próstata y muy escasamente en las vesículas seminales. La deficiencia de Se es relativamente rara, pero puede darse en pacientes con disfunciones intestinales severas o con nutrición exclusivamente parenteral, así como en poblaciones que dependan de alimentos cultivados en suelos pobres en Se. Las principales fuentes de Se son los mariscos, los riñones y la carne. Sin embargo, este se halla en mayores proporciones en alimentos de origen vegetal y en granos cuando se cultivan en suelos ricos en Se. El Se existe en forma orgánica e inorgánica. Las plantas lo toman en su forma inorgánica del suelo y lo

Tabla 1 – Características generales de la población

Grupo				
Parámetro	Control (n=10), media \pm DE	HBP-PC (n=41), media \pm DE	Cáncer (n=13), media \pm DE	p ^a
Edad, años	58,93 \pm 6,13	60,53 \pm 5,04	62,2 \pm 5,42	0,284
Peso prostático, g	28,7 \pm 1,95	41,4 \pm 2,36	42,2 \pm 1,8	0,04 ^b
PSA, ng/ml	1,5 \pm 1,4	5,4 \pm 3,15	7,4 \pm 11,7	0,073
Peso, kg	98,8 \pm 18,15	89,15 \pm 17,54	95,25 \pm 10,91	0,346
Talla, m	1,74 \pm 0,06	1,71 \pm 0,06	1,74 \pm 0,06	0,356
IMC, kg/m ²	32,39 \pm 5,51	30,18 \pm 4,19	31,52 \pm 3,86	0,437
Energía, kcal	2145,2 \pm 738,44	2198,8 \pm 553,15	2444,8 \pm 614,37	0,442
Hidratos de carbono, %	44,07 \pm 7,1	42,8 \pm 8,9	47,6 \pm 8,08	0,674
Proteínas, %	17,36 \pm 3,03	17,36 \pm 2,92	15,8 \pm 2,62	0,328
Lípidos, %	30,0 \pm 5,5	28,9 \pm 5,8	28,57 \pm 7,2	0,863
Selenio, $\mu\text{g/d}$	122 \pm 35	115 \pm 27	114 \pm 27	0,755
Vitamina E, mg/d	9,39 \pm 3,52	9,36 \pm 2,83	9,41 \pm 2,99	0,883

DE: desviación estándar; HBP: hiperplasia benigna de próstata; IMC: índice de masa corporal; PC: prostatitis crónica; PSA: antígeno prostático específico.

^a ANOVA I. Significancia estadística $p > 0,05$.

^b Resultados post hoc por test de Bonferroni: control \neq HBP-PC; control \neq cáncer; HBP-PC=cáncer.

transforman en Se orgánico, la forma activa de este y más útil para el organismo. Un consumo de alimentos ricos en micronutrientes antioxidantes, complementado con una dosis diaria de Se y vitamina E, junto con un diagnóstico precoz, parecerían ser factores muy importantes para lograr disminuir la incidencia y la mortalidad por CaP. Una dieta variada y compuesta por alimentos animales y vegetales es una buena manera de aportar Se al organismo.

Un estudio denominado Nutritional Prevention of Cancer Trial, que incluyó a 1.312 hombres y mujeres con antecedentes de cáncer de piel que no era melanoma, mostró que los sujetos que tomaron Se para prevenir nuevos cánceres de piel no tuvieron beneficio. Sin embargo, observaron un 60% menos de casos nuevos de CaP entre los hombres que habían tomado dicho mineral por seis años y medio comparados con los que tomaron el placebo³.

Diversos trabajos mostraron que pacientes con niveles de Se sérico bajos tienen 2 veces más riesgo de ser diagnosticados con CaP que aquellos con valores normales⁴, y los niveles altos de este mineral parecían no conferir ninguna protección contra este tipo de neoplasia⁴.

La acumulación de Se en el tejido prostático y la actividad local de las selenoproteínas han sido analizadas como un mecanismo potencial en la prevención del CaP. Estudios colaborativos⁵ han sido capaces de determinar in vitro los derivados del Se como el selenito, la seleniometonina y la seleniocisteína, que tienen un efecto protector. Sin embargo, hasta el momento, no se conoce si estos efectos in vitro pueden ser extrapolados a seres vivos. Otras pruebas clínicas con pacientes con CaP observaron que altas concentraciones de Se podrían producir apoptosis en las células y, así, podrían tener un efecto preventivo del cáncer⁶. En estudios sobre ratones con cepas PC3 de células prostáticas, una alta dosis de Se parece ejercer un rol en la prevención de la progresión y la reducción de la angiogénesis en modelos animales⁷.

Diferentes estudios han demostrado que células tumorales prostáticas tratadas previamente con Se incrementan la sensibilidad a la irradiación con rayos gamma⁸. También han comprobado que mayores niveles de Se en sangre pueden retrasar la progresión del tumor aun en hombres que desarrollan la enfermedad prostática⁸.

Contrariamente, otros trabajos que han analizado el consumo de Se dietario no han encontrado ninguna correlación entre este, los niveles de Se séricos y el riesgo de CaP⁹. De hecho, en un estudio denominado European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, en el cual estudiaron la relación entre el Se en plasma y el riesgo de CaP en 959 hombres con carcinoma incidental de próstata, observaron que la concentración en plasma de Se no se encontraba relacionada con el riesgo, el grado ni el estadio de CaP¹⁰. Adicionalmente, uno de los trabajos más recientes, SELECT, cuyo objetivo principal fue estudiar el rol de la vitamina E y del Se en el CaP, concluyó que la suplementación con ambos micronutrientes, solos o combinados, no redujo un 25% la incidencia de CaP como estaba planteado en su hipótesis⁹.

Paradójicamente, diversos estudios preclínicos y epidemiológicos, como el de Klein et al⁹ en fase III, siguen mostrando que la vitamina E y el Se tienen un potencial

efecto benefactor en el CaP. Además, resultados positivos similares han sido publicados sobre este micronutriente y la necesidad de combinación con vitamina E para potenciar su acción.

En resumen, el Se como quimiopreventor del CaP aún requiere estudios más rigurosos y que hagan hincapié en dos temas fundamentales: una dosis protectora no tóxica y el riesgo de ciertas enfermedades asociadas, ya que las dificultades más importantes observadas con su suplementación han sido la neurohepatotoxicidad y la hepatotoxicidad producida por altas dosis de Se y el riesgo elevado de desarrollar diabetes de tipo II en fumadores⁹.

Conclusión

Los resultados de nuestro trabajo nos permiten concluir que los sujetos con enfermedad prostática, tanto benigna como maligna, independientemente del score de Gleason, tienen niveles de Se en sangre menores que los individuos sanos y que la suplementación con dosis adecuadas de Se podría ser beneficiosa en la quimioprevención del CaP.

Conflicto de intereses

Estudio financiado por la Universidad Juan Agustín Maza y la Fundación Allende. Las instituciones sólo proporcionaron ayuda financiera sin tener influencia en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:1957-63.
2. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in penails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1219-24.
3. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: An analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int*. 2003;91:608-12.
4. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, Sokoll LJ, Landis P, Nelson WG, et al. Prediagnostic serum selenium levels and the risk of prostate cancer development. *J Urol*. 1999;161:69.
5. Lu J, Jiang C, Kaeck M, Kaeck M, Ganther H, Vadhanavikit S, et al. Dissociation of the genotoxic and growth inhibitory effects of selenium. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:213-9.
6. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. Select: The next prostate cancer prevention trial. *J Urol*. 2001;166:1311-5.
7. Corcoran NM, Najdovska M, Costello AJ. Inorganic selenium retards progression of experimental hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2004;171:907-10.
8. Husbeck B, Peehl DM, Knox SJ. Redox modulation of human prostate carcinoma cells by selenite increases

-
- radiation-induced cell killing. *Free Radic Biol Med.* 2005;38:50-7.
9. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: The selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Urol Oncol.* 2003;21:59-65.
 10. Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1567-75.