
Niveles de zinc en líquido prostático de pacientes con patologías de próstata.

Yenny Gómez¹, Francisco Arocha², Fabiola Espinoza², Denny Fernández³, Aracelis Vásquez³ y Víctor Granadillo³.

¹Hospital Universitario de Maracaibo, ²Cátedra de Bacteriología y Virología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia y

³Laboratorio de Instrumentación Analítica (LIA), Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Correo electrónico: arosan4@hotmail.com.

Palabras clave: Líquido prostático, zinc, prostatitis, hiperplasia, cáncer de próstata.

Resumen. La próstata es una glándula que rodea la uretra posterior en el hombre, junto a las vesículas seminales, produce los líquidos prostático y seminal. La prostatitis, la hiperplasia benigna y el cáncer de próstata son las patologías más frecuentes que la afectan. El zinc es un elemento importante en la composición química del líquido prostático y juega un papel fundamental en la inmunología de los fenómenos infecciosos y neoplásicos. El objetivo de la presente investigación fue determinar las concentraciones de zinc en líquido prostático de pacientes con patología de dicha glándula a fin de que sirva como parámetro para su diagnóstico y fundamento para una nueva forma terapéutica. Se estudiaron 30 pacientes con patología de próstata y 10 sujetos sanos, de quienes se obtuvo una muestra de líquido prostático mediante masaje prostático para luego determinar la concentración de zinc a través de espectrometría de absorción atómica con atomización electrónica (ETA-AAS). En los 11 pacientes con hiperplasia de próstata se encontró una concentración promedio de zinc de 15.087,78 $\mu\text{mol/dL}$, los 10 pacientes con prostatitis tuvieron una concentración de 863,33 $\mu\text{mol/dL}$ y los 9 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata presentaron una concentración de zinc de 1.027,60 $\mu\text{mol/dL}$. La concentración promedio de zinc en el grupo control (10 personas) fue de 7.467,52 $\mu\text{mol/dL}$. En conclusión, la concentración baja de zinc en los pacientes con prostatitis y cáncer de próstata, con respecto al grupo control, permite plantear la posibilidad de utilizar suplementos de zinc como terapia complementaria en los pacientes con prostatitis, y la determinación de zinc, junto al antígeno prostático, representa un nuevo elemento para los casos en que exista dudas sobre el diagnóstico de cáncer de próstata y de hiperplasia prostática benigna.

Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies.

Invest Clin 2007; 48(3): 287 - 294

Key words: Prostatic fluid, zinc, prostatitis, hyperplasia, prostate cancer.

Abstract. The prostate is a gland that surrounds the posterior urethra in man and, along with seminal vesicles, produces prostatic and seminal fluids. Prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and prostate cancer are the most frequent pathologies of this gland. Zinc is an important element in the makeup of prostatic fluid and plays an important role in the immunology of the infectious and neoplastic pathologies of the prostate. The aim of this study was to determine zinc concentrations in prostatic fluid of patients with prostate pathologies and to use this measurement as a diagnostic parameter. Thirty patients with prostatic pathologies and ten healthy controls were studied. Prostatic fluid samples were collected using prostatic massage. Zinc concentration was determined using electrothermal atomization atomic absorption spectrometry (ETA-AAS). The mean zinc concentrations obtained in the studied population were as follows: 11 patients with BPH: 15.087,78 $\mu\text{mol/dL}$, 10 patients with prostatitis: 863,33 $\mu\text{mol/dL}$, 9 patients with prostate cancer: 1.027,60 $\mu\text{mol/dL}$ and 10 healthy subjects: 7.467,52 $\mu\text{mol/dL}$. The low zinc concentrations obtained in patients with prostatitis and prostate cancer, in contrast to the control group, led us to consider the possibility of recommending zinc supplements as a coadjuvant therapy in patients with prostatitis and also, to use zinc measurements as another diagnostic tool, for cases in which it is necessary to differentiate benign prostatic hyperplasia from prostate cancer.

Recibido:07-11-2005. Aceptado: 16-11-2006.

INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula en forma de castaña o nuez, ubicada detrás del hueso púbico del hombre, rodeando la uretra posterior. Las vesículas seminales atraviesan la próstata y producen una mezcla con el líquido prostático y el líquido seminal (1). El líquido prostático está formado principalmente por sodio, potasio, zinc, ácido cítrico, fosfatasa alcalina, fructosa, prostaglandinas, enzimas proteolíticas y fibrinolisisina (2).

Las patologías de próstata más frecuentes incluyen prostatitis bacteriana aguda,

prostatitis bacteriana crónica y prostatitis no bacteriana, hiperplasia benigna y cáncer de próstata, las cuales son más frecuentes en hombres mayores de 50 años (3).

El zinc tiene una concentración plasmática de 100 microgramos por decilitros ($\mu\text{g/dL}$) (4). El contenido total de zinc en el adulto es del orden de 1 a 2 g, sin embargo, hay grandes variaciones en su concentración, las más elevadas se encuentran en la retina y en los órganos genitales masculinos, en especial en la próstata, así como en los tejidos (5).

Feng y col. (6) descubrieron que altas concentraciones de zinc intracelular en la

próstata, aumentan el fenómeno de apoptosis de las células cancerígenas PC-3 al estimular las fases cas-9 y cas-3 y eventualmente, el clivaje de la polimerasa polirribosa nuclear (PARP). El zinc también está relacionado con funciones sexuales como la fertilidad, ya que actúa estimulando la motilidad de los espermatozoides y las viscoelasticidad del líquido seminal (7).

Recientemente se ha observado un creciente interés en establecer una relación entre el zinc y las enfermedades de la próstata. Vera Gil y col. (8) relacionaron la presencia del zinc en la glándula prostática con la activación de la enzima beta-hidroxiesteroide deshidrogenada, que actúa en la vía metabólica de la síntesis de hormonas sexuales. Huang y Chang (9) observaron en ratas deficientes de zinc una reducción del peso de la glándula prostática de un 40 a 50% y una disminución de las concentraciones séricas de testosterona y de los receptores de andrógeno en la glándula prostática. Resultados similares fueron obtenidos por Minetti y col. (10) al determinar la concentración de receptores de andrógenos en glándula prostática en ratas deficientes de zinc.

Hunt y col. (11) observaron una disminución de las concentraciones séricas de testosterona y una disminución del volumen prostático, en 11 individuos sanos a quienes se les administró una dieta semisintética con baja concentración de zinc.

Liang y col. (12) demostraron una inhibición hasta de un 50%, en el crecimiento de las células cancerosas de tejido prostático, cuando fueron cultivadas en presencia de concentraciones elevadas de zinc (700 ng/mL), debido a una inhibición de la fase G2/M e inducción de la apoptosis y a un aumento del mRNA.

En los últimos años se ha observado en la consulta de urología del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, un incremento en la incidencia de enfermedades de

próstata, especialmente, los tumores prostáticos, convirtiéndose en un importante problema de la salud pública.

Los tumores de próstata y los procesos infecciosos alteran el metabolismo de la glándula, modificando al mismo tiempo las concentraciones de zinc en el líquido prostático. La determinación del zinc en este líquido puede revelar la presencia de dichas patologías, pudiendo representar un método para el diagnóstico de la prostatitis y los tumores de próstata.

Los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad que incluyen: el examen físico (tacto rectal), ecograma prostático transrectal, determinación del antígeno prostático (PSA) y últimamente la determinación de zinc por fluorescencia de rayos X, son valiosos para la detección y evaluación de las patologías de la próstata.

El objetivo de la presente investigación fue determinar las concentraciones de zinc en líquido prostático de pacientes con patología de dicha glándula a fin de que sirvan como parámetro para su diagnóstico y fundamento para una nueva forma terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y comparativo, entre los meses de junio y agosto del año 2000, en el Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. Se estudiaron 30 pacientes quienes acudieron a la consulta de urología con diagnóstico confirmado de hiperplasia prostática benigna (11 pacientes), cáncer de próstata (9 pacientes) y prostatitis bacteriana aguda (10 pacientes). Se utilizaron como criterios de selección: pacientes masculinos entre 40 y 65 años, con diagnóstico confirmado de tumor prostático o clínica de prostatitis y como criterios de exclusión: pacientes masculinos fuera del rango de edad establecido, que tuviesen sonda uretro-vesical y los pacientes con diagnóstico de infección urina-

ria. El grupo control estuvo representado por 10 sujetos sanos. Se elaboró una historia médica para recopilar la información pertinente. A todos los sujetos en estudio se les realizó tacto rectal y masaje prostático, con la finalidad de obtener líquido prostático para la determinación de las concentraciones de zinc por espectrometría de absorción atómica con atomización electro-térmica (ETA-AAS). Las muestras de líquido prostático fueron diluidas con 3 mL de ácido nítrico 0,01 M, debido a que la cantidad del líquido prostático fue muy pequeña (aproximadamente 20 μ L). Luego fue aplicado un factor de dilución de 20 para el análisis de las mismas por ETA-AAS, ya que la concentración de zinc en algunos casos fue muy pequeña. Las muestras se mantuvieron almacenadas a 4°C, para evitar el crecimiento bacteriano y la descomposición de las mismas, previo a la realización de la ETA-AAS. Para la determinación del zinc, se preparó una curva de calibración de 0, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 μ g Zn/L. Los resultados

fueron analizados mediante la *t* de Student y el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

La Tabla I presenta la edad promedio de los pacientes estudiados, según su patología, así como la del grupo control. La edad de los pacientes con diagnóstico de prostatitis aguda estuvo comprendida entre 47 y 54 años (edad media 50,6 años), la de los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, realizado mediante ecsonografía transrectal y confirmado por biopsia, fue de 43 y 63 años (edad media 55,6 años) y la de los pacientes con cáncer de próstata, fue de 47 y 86 años (edad media 65,6 años). El grupo control estuvo conformado por 10 sujetos sanos, con edades entre 40 y 62 años (edad media 44,14 años) (Tabla I).

En la Tabla II se muestran las concentraciones de zinc en líquido prostático de

TABLA I
EDADES PROMEDIOS DE LOS PACIENTE ESTUDIADOS, SEGÚN SU PATOLOGÍA

Patología	Nº	Media	Mínimo	Máximo
Prostatitis Aguda	10	50,6	47	54
Hiperplasia Prostática	11	55,6	43	63
Cáncer Prostático	9	65,6	47	86
Control	10	44,14	40	62

TABLA II
CONCENTRACIONES DE ZINC EN LÍQUIDO PROSTÁTICO DE LOS PACIENTES CON PATOLOGÍA PROSTÁTICA

Patología	Nº	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Prostatitis Aguda	10	863,33	364,89	620	1.600
Hiperplasia Prostática	11	15.087,78	15.504,24	2.000	51.910
Cáncer Prostático	9	1.027,60	777,72	420	2.150
Control	10	7.930,71	5.716,31	2.000	18.990

* $p < 0,01$ en comparación con prostatitis aguda y cáncer prostático.

los sujetos estudiados. Se observa que la concentración de zinc en el líquido prostático de los pacientes con hiperplasia prostática benigna fue de 15.087,78, $\mu\text{mol/dL}$ lo que representa casi el doble de la concentración de zinc que se observó en el grupo control (7.930,71 $\mu\text{mol/dL}$) y la mayor concentración encontrada al compararla con el resto de los pacientes incluidos en este estudio. Esta diferencia resultó significativa con una $p < 0,01$ cuando se comparó con el grupo de cáncer de próstata y prostatitis aguda. Así mismo, se puede apreciar que los pacientes con cáncer de próstata presentaron una concentración promedio de zinc en el líquido prostático de 1.027,60 $\mu\text{mol/dL}$, no teniendo este valor diferencia significativa en relación al grupo control. La concentración de zinc en el grupo de pacientes con prostatitis aguda fue de 863,33 $\mu\text{mol/dL}$, representando ésta la menor concentración de zinc en el líquido prostático en los grupos estudiados, aunque no se encontró diferencia significativa en relación al grupo control ($p = 0,559$).

En relación a la etiología de la prostatitis aguda, las bacterias causales aisladas fueron: *Enterococcus sp*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Serratia marcescens* y *Enterobacter cloacae* (Tabla III).

DISCUSIÓN

La concentración iónica del líquido prostático varía grandemente entre los individuos, reflejando la actividad secretoria de la glándula y la presencia o ausencia de enfermedad prostática inflamatoria. Este líquido está formado principalmente por: citrato, sodio y potasio, junto con calcio, magnesio, cloro y zinc. Kavanagh (13), realizó un estudio para determinar las concentraciones molares de estos iones en líquido prostático de personas normales, obteniendo los siguientes valores: citrato 5500 $\mu\text{mol/dL}$, sodio 1450 $\mu\text{mol/dL}$, potasio

TABLA III
AISLAMIENTOS BACTERIANOS
EN LOS PACIENTES CON PROSTATITIS
AGUDA

Bacteria	Número de aislamientos
<i>Enterococcus sp.</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>E. coli</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1

5300 $\mu\text{mol/dL}$, calcio 1700 $\mu\text{mol/dL}$, magnesio 1400 $\mu\text{mol/dL}$, cloro 5200 $\mu\text{mol/dL}$ y zinc 900 $\mu\text{mol/dL}$. La concentración de zinc obtenida en el presente estudio fue mayor a la obtenida por Kavanagh.

La alta concentración de zinc en los tejidos prostáticos es importante para los mecanismos de defensa contra las infecciones del tracto genitourinario. En el presente estudio se encontró que la concentración de zinc en líquido prostático de pacientes con prostatitis fue más baja que en el grupo control (863,33 $\mu\text{mol/dL}$ vs. 7.930,71 $\mu\text{mol/dL}$). Esta diferencia puede explicarse por la disminución del factor prostático antibacteriano (PAF, prostático antibacteriano factor), encontrado en biopsias de próstatas de ratas de laboratorio (14). La disminución en los niveles prostáticos de zinc ha sido reportada por otros autores en humanos (15, 16) y perros (17), con diagnóstico de prostatitis.

La mayoría de los pacientes con prostatitis aguda presentan una relativa falta del PAF que es dependiente de zinc y responsable de las propiedades bactericidas del fluido prostático, el cual ha sido bien caracterizado por Fair y Heston (18). Los niveles bajos del PAF hacen a la persona susceptible a las infecciones prostáticas recurrentes. Cho y col. (14) sometieron a 72 ratas de laboratorio a la administración de

2 mL de 0,04 mol/L de sulfato de zinc intraprostático. Los resultados obtenidos fueron una mayor concentración de zinc en el fluido prostático, mientras los niveles de zinc en sangre permanecieron inalterados. Una posible explicación a este fenómeno es la presencia de metalotionina, enzima que transporta metales pesados como el zinc, dentro del medio intracelular, impidiendo su difusión al plasma (19). Esta alta concentración de zinc obtuvo su máximo valor a los 7 días y se mantuvo por 4 semanas. Este estudio presenta una nueva e importante alternativa al tratamiento de la prostatitis aguda con zinc, basados en los hallazgos de su baja concentración en el líquido prostático de estos pacientes.

El zinc es vital para el metabolismo de las bacterias sobre todo para su supervivencia en el medio intracelular; por ejemplo en *E. coli* existe una enzima transportadora de metales como el hierro (SlyD), la cual es dependiente de zinc (20). También se ha señalado una enzima intracelular antioxidativa dependiente de zinc, que altera el potencial redox de los leucocitos polimorfonucleares a través de la activación de una proteína p53, que también podría jugar un papel en el aumento de las infecciones de próstata y cáncer de próstata en los pacientes con niveles bajos de zinc (21). En el presente estudio las bacterias aisladas correspondieron principalmente a cocos Gram positivos como *Enterococcus* sp. y *Staphylococcus aureus*, a diferencia de otras investigaciones donde las bacterias aisladas fueron predominantemente bacilos Gram negativos, específicamente *E. coli* y *K. pneumoniae* (22), hallazgo para lo cual no se tiene explicación.

Los niveles de zinc también resultaron bajos en los pacientes con cáncer de próstata en relación al grupo control, pero esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, varias publicaciones reportan que los niveles bajos de zinc en la próstata pueden ser un factor importante en la aparición de

esta patología. Liang y col. (23) incubaron dos líneas celulares diferentes de cáncer de próstata humana LNCaP y PC-3 en un medio con altos niveles de zinc (100 ng/dL) y en un medio sin zinc; en estas últimas células, el nivel de zinc fue 51,4% menor con respecto a las primeras, encontrando que el crecimiento de las células tumorales estaba disminuido en las células sometidas a altas concentraciones de zinc, posiblemente debido a la inducción de un freno en la replicación celular (fase G2/M) y aumento de la apoptosis. Algunos autores como Aoyagi y col. (24), han relacionado el bajo nivel de zinc con el déficit de un factor transportador de zinc dependiente de prolactina y testosterona, que estaría disminuido en los pacientes con esta neoplasia.

Brys y col. (25). estudiaron los niveles de zinc y cadmio en células prostáticas normales, con hiperplasia benigna y con carcinoma de próstata, mediante espectrometría de absorción, un método similar al utilizado en este estudio, encontrando resultados similares a los obtenidos en la presente investigación; esto es, una mayor concentración de zinc en las células con hiperplasia benigna que en las células normales y niveles más bajos de zinc en las células cancerosas. Así mismo, detectaron mayores niveles de cadmio en células cancerosas. Estos investigadores concluyeron que los niveles bajos de zinc unidos a niveles altos de cadmio son cancerígenos para la próstata y que es probable que estas alteraciones sean debidas a cambios en las membranas celulares, especialmente a nivel lisosomal, mitocondrial y microsomal.

En un estudio realizado por Zaichick y col. (26), en Rusia, en pacientes con hiperplasia de próstata y cáncer de próstata, se encontró una concentración de zinc en pacientes con hiperplasia benigna de próstata, mayor a la normal, 11.420 $\mu\text{Mol/dL}$, pero inferior a la observada en este estudio. Así mismo encontraron un nivel bajo de

zinc en los pacientes con cáncer de próstata (146 $\mu\text{Mol/dL}$), inclusive menor a los obtenidos en el presente estudio, en los pacientes con esta patología (863,33 $\mu\text{Mol/dL}$). Sin embargo es de hacer notar que estos autores utilizaron otro método de determinación del zinc, como lo es la dispersión de rayos X fluorescentes.

Los pacientes con hiperplasia benigna de próstata de este estudio presentaron niveles significativamente altos de zinc en el líquido prostático, lo que contradice los estudios realizados por Fahim y col. en la India (27), quienes estudiando 30 ratas de laboratorio a las cuales se le indujo hiperplasia prostática benigna al suministrarle una dieta baja en contenido de zinc se obtuvieron niveles bajos de zinc en biopsias de próstata de (60 $\mu\text{g/g}$). Lagiou y col. en Grecia (28), encontraron niveles bajos de zinc en una población de 184 pacientes con hiperplasia prostática benigna y dieta pobre en zinc, por lo que recomiendan dietas con alimentos ricos en zinc o suplementos de este mineral, para el tratamiento o la prevención de esta enfermedad (29). La posible explicación a este fenómeno es que la hiperplasia prostática benigna es una enfermedad multifactorial y que en los casos antes mencionados un factor no dependiente de zinc pudiera haber inducido al crecimiento benigno de la glándula. Se necesitan nuevos estudios en pacientes con hiperplasia benigna de próstata para aclarar esta interrogante.

Actualmente el diagnóstico de cáncer de próstata se realiza mediante el examen digital rectal, la medición del PSA (Prostatic Specific Antigen) y el ultrasonido transrectal. Todo PSA mayor de 4 ng/mL es altamente sospechoso de cáncer. La determinación rutinaria de PSA incrementa la detección de cáncer de próstata, además de que posee un valor predictivo mayor al del examen digital rectal, cuando la neoplasia está confinada al órgano. El ecograma transrectal no es una buena técnica de despistaje de

primera línea por su alto costo. Para establecer una mejor relación entre el nivel del PSA y la concentración de zinc, Vartsky y col. (30) tomaron muestras de biopsia por punción a 28 pacientes con próstatas normales, hiperplásicas y malignas, a las cuales se le determinó el nivel de zinc por fluorescencia de rayos X, al mismo tiempo se les tomó muestras de sangre para determinar PSA. Estos autores demostraron que la relación zinc/PSA permite una discriminación más eficiente de los pacientes con cáncer de próstata.

Los hallazgos de altos niveles de zinc en líquido prostático de pacientes con hiperplasia prostática benigna y bajos niveles en pacientes con cáncer de próstata y prostatitis aguda, demuestran la importancia de la medición de este elemento en líquido prostático, especialmente para diferenciar la hiperplasia prostática benigna del cáncer de próstata. En estudios posteriores se puede evaluar la utilidad de dietas con suplementos de zinc o la administración intraprostática de este elemento en el tratamiento de la prostatitis aguda y el carcinoma.

REFERENCIAS

1. **McNeal, J.** Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981; (Suppl 17):328-336.
2. **Abrams P, Blaivas J, Stanton S, Andersen J.** Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 114:5-19.
3. **Thomas T, Plymat K, Blannin J, Meade T.** Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J* 1980; 281:1243-1245.
4. **King J.** Assessment of zinc status. *J Nutrition* 1990; 120:1474-1479.
5. **Jackson M.** Physiology of zinc: general aspects. In Mills C, ed. *Zinc in human biology*. London: Springer-Verlag, 1989.
6. **Feng P, Liang J, Li T, Guan Z, Zou J, Costello L.** Zinc induces mitochondria apoptosis in prostate cells. *Mol Urol* 2000; 4(1):31-36.

7. **Elzanaty S, Malm J, Giwereman A.** Viscoelasticity of seminal fluid in relation to the epididymal and accessory sex gland function and its impact on sperm motility. *Int J Andrology* 2004; 27(2):94-96.
8. **Vera-Gil A, Pérez Castejon M, Barral M, Recreo P.** Location of zinc in the testicle rat. *Acta Anat (Basel)* 1991; 141(1):70-73.
9. **Huang J, Chang L.** Intracellular effect of ventral prostate in zinc deficient rats. *Chung Huang I Hsueh Tsa Chih* 1992; 49(4); 238-243.
10. **Minetti C, Oshiro M, Santos M, Romaldini J, Moura N, Valle L, Olivera-Filho R.** Androgenic expression in the submandibular gland of zinc-deficient mice. *Ann Nutri Metabol* 1992; 36(3):167-174.
11. **Hunt C, Johnson P, Herbel J, Mullen L.** Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nut* 1992; 56(1):148-157.
12. **Liang J, Liu Y, Zou J, Franklin R, Costello L, Feng P.** Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; 40(3):200-207.
13. **Kavanagh J.** Sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, citrate and chloride content of human prostatic and seminal fluid. *J Reprod Fertil* 1985; 75(1):35-41.
14. **Cho Y, Lee S, Lee J, Kim S, Kim J, Lee W, Yoon M.** Changes in serum and prostatic zinc concentrations in rats after intraprostatic injection of zinc: comparison of two forms of zinc delivery. *Int J Urol* 2002; 9(12):681-687.
15. **Thorburn-Wright E, Chmiel JS, Grayhack JT, Schaeffer AJ.** Prostatic fluid inflammation in prostatitis. *J Urol* 1994; 152:2300-2303.
16. **Bataineh Z.** Zinc in normal and pathological human prostate gland. *Saudi Med J* 2002 Feb; 23(2):218-220.
17. **Youmans G, Lyman R.** The bactericidal action of prostatic fluid in dogs. *J Infect Dis* 1998; 62:117-121.
18. **Fair W, Heston W.** The relationship of bacterial prostatic and zinc. *Prog Clin Biol Res* 1977; 14:129-142.
19. **Hamer D.** Metallothionein. *Ann Rev Biochem* 1986; 55:913-951.
20. **Mitterauer T, Nanoff Ch, Ahorn H, Freissmuth M, Hohenegger M.** Metal dependent nucleotide binding to the *Escherichia coli* rotamase SlyD. *Biochem J* 1999; 342:33-39.
21. **Nanavaty J, Mortensen J, Shryoek T.** The effects of environmental conditions on the *in vitro* activity of selected antimicrobial agents against *Escherichia coli*. *Curr Microbiology* 1998; 36(4):212-215.
22. **Schaeffer A.** Diagnosis and treatment of prostatic infections. *Urology* 1990; (Suppl 36) 13: 2-13.
23. **Liang J, Liu Y, Zou J, Franklin R, Costello L, Feng P.** Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; 40(3):200-207.
24. **Aoyagi, K, Shima I, Wang, I, Hu Y, Garcia F, Stears M.** Specific Transcription Factors Prognostic for Prostate Cancer Progression. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2153-2160.
25. **Brys M, Nawrocka AD, Miekos E, Zydek C, Foksinski M, Berecki A, Krajewska W.** zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasmas. *Biol Trace Element Res* 1997; 59(1-3):145-152.
26. **Zaichiek V, Sviridova T, Zaichiek S.** Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol* 1997; 29(5):565-574.
27. **Fahim M, Fahim Z, Der R.** Zinc treatment for the reduction of hyperplasia of the prostate. *Fed Proc* 1976; 35:361-368.
28. **Lagiou P, Trichopoulou A, Hsieh C, Adami H, Trichopoulou D.** Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology* 1999; 54(2):284-290.
29. **Andro M, Riffaud J.** *Pygeum africanum* extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 year of published experience. *Curr Ther Res* 1995; 56: 796-817.
30. **Vartsky D, Shilstein S, Bereovich A, Huszar M, Breskin A, Chechik R, Korotinsky S, Malnick D, Moriel E.** Prostatic zinc and prostate specific antigen: an experimental evaluation of their combined diagnostic value. *J Urol* 2003; 170(6): 2258-2262.