

Σελήνιο και θυρεοειδική λειτουργία· η συμβολή των ραδιοανασολογικών προσδιορισμών

Περίληψη

Είναι γνωστός αλλά όχι ευρέως διαδεδομένος ο ρόλος που διαδραματίζει το σελήνιο στη θυρεοειδική λειτουργία αλλά και σε ποικίλες άλλες λειτουργίες του οργανισμού. Ο έλεγχος των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται βασικά με ραδιοανοσοβιολογικές μεθόδους, ενώ οι μετρήσεις του σεληνίου γίνονται με φασματομετρία ατομικής απορρόφησης. Η εμπέδωση των μεθόδων αυτών στην έρευνα και στην καθημερινή ιατρική πράξη επέτρεψε τη διεξοδική μελέτη της σχέσης των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και του σεληνίου στον άνθρωπο. Η χορήγηση σεληνίου δρα προστατευτικά έναντι της διάγνωσης και της καταστροφής του θυρεοειδή αδένος, πιθανώς διαμέσου της αντιοξειδωτικής του δράσης. Παράλληλα, έχουν παρατηρηθεί ευεργετικά αποτελέσματα από τη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου σε ασθενείς με αυτοάνοσες θυρεοειδικές παθήσεις, όπως η νόσος Hashimoto και η νόσος Graves. Χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίστηκαν με αυξημένη εμφάνιση θυρεοειδικού καρκίνου καθώς και με την παρουσία χρόνιων ασθενειών και συνδρόμου χαμηλής τριωδοθυρονίνης (T₃). Οι βιολογικές αυτές δράσεις του σεληνίου ασκούνται μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι οι γλουταθειονικές υπεροξειδάσες, οι αποϊωδινάσες της ιωδοθυρονίνης, οι αναγωγάσες της θειορεδοξίνης και η σεληνοπρωτεΐνη P. Η πρόσληψη σεληνίου από τον άνθρωπο γίνεται μέσω της διατροφής, κυρίως μέσω της κατανάλωσης ζωικού κρέατος και ψαριών, αλλά η χρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις σεληνίου θα μπορούσε να έχει σημαντικές παρενέργειες. *Συμπερασματικά*, το σελήνιο παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας και στην ομοίωση των θυρεοειδικών ορμονών διαμέσου της δράσεως των σεληνοπρωτεϊνών στις οποίες ενσωματώνεται ως σεληνοκυστεΐνη.

Hell J Nucl Med 2006; 9(3): 195-203

Εισαγωγή

Το σελήνιο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στη στοιχειακή του μορφή το 1817 από τον Σουηδό χημικό Berzelius, ενώ οι Swarz και Foltz ανακάλυψαν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το σελήνιο στους ζωικούς οργανισμούς 140 χρόνια αργότερα [1]. Η ανακάλυψη αυτή βασίστηκε στην ανεύρεση του προστατευτικού ρόλου που ασκεί το σελήνιο κατά της ηπατικής νέκρωσης σε ποντίκια με έλλειψη βιταμίνης E [1]. Από τα τέλη της δεκαετίας του '60 αναπτύχθηκε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το ρόλο του σεληνίου στην ανθρώπινη υγεία [2]. Το 1973 δύο ερευνητικές ομάδες αναγνώρισαν το σελήνιο ως το βασικό συστατικό του ενζύμου γλουταθειονική υπεροξειδάση (glutathione peroxidase) (ΓΟΥ) [3,4].

Σήμερα είναι γνωστός ο ρόλος που διαδραματίζει το σελήνιο στη θυρεοειδική λειτουργία [5,6] και σε ποικίλες άλλες λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού και των πειραματόζωων και συγκεκριμένα στη λειτουργία της υπόφυσης [7-11], της επίφυσης [12], των επινεφριδίων [13], του παγκρέατος [14-16], στην παθοφυσιολογία του διαβήτη [17-19], στην ορμονική ρύθμιση της λειτουργίας του ενδοθελίου [20, 21], στο μεταβολισμό των οστών [22, 23], στο άρρεν αναπαραγωγικό σύστημα [24-26], στο θήλυ αναπαραγωγικό σύστημα [27, 28], στην παθογένεια του καρκίνου του προστάτη, του παχέος εντέρου, του πνεύμονος και του δέρματος [29-31] και τέλος στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επειδή το τελευταίο ενέχεται στην παθογένεια των αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών, θα ήταν σκόπιμο να αναφερθεί ότι η έλλειψη σεληνίου μειώνει τον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων και βλάπτει τον πολλαπλασιασμό και την κινητοποίησή τους. Μάλιστα συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου ενισχύει την ανοσολογική τους απάντηση [32]. Όλες οι ανωτέρω βιολογικές δράσεις ασκούνται διαμέσου 30 τουλάχιστον σεληνοπρωτεϊνών οι οποίες στον άνθρωπο κωδικοποιούνται από 25 γονίδια [33].

Θα πρέπει να τονιστεί η μεγάλη συμβολή της ειδικότητας της πυρηνικής ιατρικής στην ανάπτυξη της διάγνωσης και έρευνας των νοσημάτων του θυρεοειδή αδένος, με το σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς, τη δοκιμασία πρόσληψης και ειδικότερα με την καθιέρωση των

Αθηνά Καπράρα, Γεράσιμος Ε. Κρασσάς,

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου: Ραδιοανοσολογικές εξετάσεις – Σελήνιο, θυρεοειδής αδένος – Σεληνοπρωτεΐνες – Αυτοάνοσες θυρεοειδικές παθήσεις

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ. Γεράσιμος Κρασσάς,
Τμήμα Ενδοκρινολογίας,
Διαβήτη και Μεταβολισμού,
Νοσοκομείο Παναγία,
Ν. Πλαστήρα 22, 55132,
Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη,
Μακεδονία, Ελλάδα.
Τηλέφωνο: 2310479633,
Fax: 2310282476,
e-mail: krassas@the.forthnet.gr

Υποβλήθηκε:

16 Αυγούστου 2006

Εγκρίθηκε:

20 Νοεμβρίου 2006

διαφόρων ραδιοανοσοβιολογικών (RIA) και ανοσοραδιομετρικών (IRMA) μεθόδων.

Σεληνοπρωτεΐνες

Το σελήνιο ενσωματώνεται σαν σεληνοκυστεΐνη σε ένα ευρύ φάσμα πρωτεϊνών. Κάτω από φυσιολογικό pH το σελήνιο είναι πλήρως ιοντισμένο και λειτουργεί σαν ένας εξαιρετικά αποτελεσματικός καταλύτης [34]. Στα θηλαστικά υπάρχουν μέχρι και 100 σεληνοπρωτεΐνες [35] από τις οποίες έχουν αναγνωρισθεί οι 30 [36]. Από αυτές, έξι είναι ΓΘΥ, τρεις είναι αποϊωδινάσες της ιωδοθυρονίνης –iodothyronine deiodinases (AII) και τρεις είναι αναγωγάσες της θειορεδοξίνης– thioredoxin reductases (ΑΓΘ) [33]. Η κύρια σεληνοπρωτεΐνη στο πλάσμα είναι η σεληνοπρωτεΐνη P [35], ενώ υπάρχουν επίσης η σεληνοπρωτεΐνη W και η σεληνοφωσφορική συνθετάση - selenophosphate synthetase (ΣΦΣ).

Ο κύριος έλεγχος της έκφρασης των σεληνοπρωτεϊνών ασκείται μέσω της πρόσληψης του σεληνίου και μάλιστα με αυστηρή σειρά προτεραιότητας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει έλλειψη του. Τα όργανα του ενδοκρινικού συστήματος είναι καλά προσαρμοσμένα ώστε να διατηρούν τα επίπεδα των σεληνοπρωτεϊνών σε περίπτωση μειωμένης πρόσληψης αυτού από τις τροφές. Μάλιστα, διατηρούνται τα επίπεδα των αποϊωδινάσων, κυρίως της ΓΘΥ-4 και των ΑΓΘ, σε βάρος της ΓΘΥ-1 η οποία είναι και η πρώτη που ελαττώνεται [37]. Παρόλα αυτά η σοβαρή έλλειψη σεληνίου προκαλεί ελαττωμένη έκφραση των AII ιδιαίτερα της ηπατικής AII-1, κυρίως σε πειραματόζωα που οδηγεί με τη σειρά της σε αλλαγή της ομοιοστασίας των θυρεοειδικών ορμονών [6].

Στη συνέχεια παρατίθενται βασικές γνώσεις σχετικά με τις προαναφερόμενες σεληνοπρωτεΐνες.

Οι γλουταθειονικές υπεροξειδάσες (ΓΘΥ)

Όπως προαναφέρθηκε, τουλάχιστον έξι ΓΘΥ έχουν περιγραφεί στα θηλαστικά. Η ΓΘΥ-1 ήταν η πρώτη σεληνοπρωτεΐνη που ανιχνεύθηκε το 1973. Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών, βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας [4]. Η γαστρεντερική ΓΘΥ (ΓΘΥ-2) είναι η σημαντικότερη αντιοξειδωτική υπεροξειδάση του εντέρου [38]. Η εξωκυττάρια ΓΘΥ (ΓΘΥ-3) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η δεύτερη πιο άφθονη σεληνοπρωτεΐνη στο πλάσμα, επίσης με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ενώ η ΓΘΥ-4, η οποία σχετίζεται με τα φωσφολιπιδικά υδροϋπεροξειδία (phospholipid hydroperoxides) είναι υπεύθυνη για τη μείωση των λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων (lipid hydroperoxides) [39] και πιθανόν να ενέχεται στην κυτταρική απόπτωση [40] και στην ωρίμανση των σπερματικών κυττάρων [41]. Η ΓΘΥ-3 μαζί με την σεληνοπρωτεΐνη P μεταφέρουν το 90% του σεληνίου του πλάσματος [42].

Οι αποϊωδινάσες της ιωδοθυρονίνης (AII)

Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις AII [43]. Όλες είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες με μοριακό βάρος 29-33 KDa, που έχουν κατά 50% πανομοιότυπη αλληλουχία [44]. Η σεληνοκυστεΐνη αποτελεί το ενεργό κέντρο της οικογένειας των AII. Συντίθεται με φωσφορύλιωση της σερίνης με τη βοήθεια του αδενοστριφωσφορικού (ATP). Αυτή η αντίδραση καταλύεται από τη σεληνοφω-

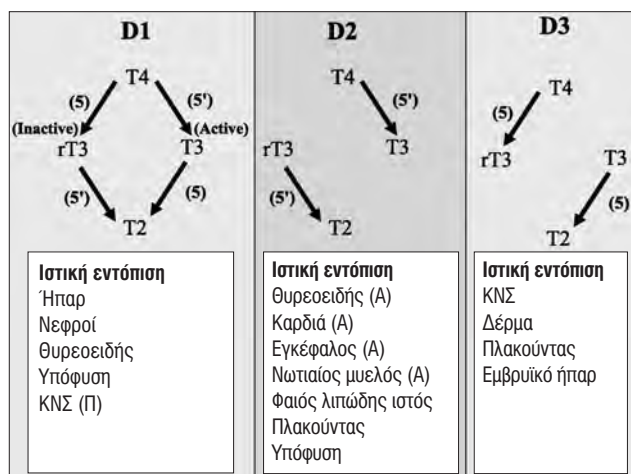
σφορική συνθάση 2 (SelD2), η οποία σαν ουσία είναι ένα ένζυμο που εξαρτάται από το σελήνιο. Έρευνες τα τελευταία 15 χρόνια έχουν απομονώσει και τα τρία μέλη της οικογένειας των αποϊωδινάσων της ιωδοθυρονίνης, σαν ένζυμα που περιέχουν στο ενεργό τους άκρο tRNA σερίνη (Ser) [6]. Οι τρεις τύποι της AII έχουν διαφορετική ειδικότητα υποστρώματος και διαφορετική κατανομή στους ιστούς [43]. Το εξωμεμβρικό μέρος των AII ανήκει στην υπεροικογένεια των θειορεδοξινών στην οποία οικογένεια ανήκουν και οι ΓΘΥ [44].

Η AII-1 απαντάται σε μεγαλύτερη περιεκτικότητα από τις τρεις. Το γονίδιο της ανθρώπινης AII-1 έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 1p32-33 και περιλαμβάνει τέσσερα εξόνια [45]. Πολυμορφισμοί του AII-1 γονιδίου έχουν συσχετισθεί με μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα –insuline like growth factor (IGF-1) [46,47]. Η AII-1 καταλύει την 5'-αποϊωδίωση της L-θυροξίνης (L-T₄), της ανάστροφης τριωδοθυρονίνης - reverse (rT₃) και άλλων ιωδοθυρονινών. Επίσης απομακρύνει ιώδιο από την 5(3) θέση του τυροσιλικού δακτυλίου (tyrosyl ring) σε αλκαλικό pH [48]. Η ηπατική και η θυρεοειδική AII-1 παράγουν τη μεγαλύτερη ποσότητα της κυκλοφορούσης τριωδοθυρονίνης (T₃) κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Επίσης, συμμετέχουν στην τοπική παραγωγή της T₃ από τη θυροξίνη (T₄) σε κάποια όργανα [5]. Η AII-1 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο θυρεοειδή και στην υπόφυση των ανώτερων ενθελικών θηλαστικών [49]. Πολλοί ορμονικοί, διατροφικοί και αναπτυξιακοί παράγοντες επηρεάζουν την έκφραση και δραστηριότητα της AII-1. Τα παράγωγα προϊόντα, T₄, T₃ και 3,3-διϊωδοθυρονίνη (3,3-T₂), επάγουν την έκφρασή της, ενώ ο υποθυρεοειδισμός μειώνει την δραστηριότητά της σε πολλούς ιστούς [50]. Στο θυρεοειδή η θυρεοτρόπος ορμόνη - thyroid stimulating hormone (TSH) αυξάνει τη δραστηριότητα της AII-1 σε πολλά είδη ζώων [51]. Επίσης, η δραστηριότητα της AII-1 αυξάνεται τόσο από την αυξητική ορμόνη - growth hormone (GH) όσο και από τον IGF-1 [52].

Η AII-2, όπως και η AII-1, προάγουν την παραγωγή της T₃ από την T₄ και μάλιστα έχουν μεγαλύτερη συγγένεια και ειδικότητα για την T₄ σε σχέση με την AII-1. Επιπλέον, απενεργοποιούνται ταχύτατα από την T₄ και από την rT₃ [53]. Το γονίδιο της AII-2 χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 14q24.3 [54]. Η κατανομή της AII-2 στους ιστούς, το αναπτυξιακό προφίλ και η ρύθμιση της από ορμονικούς και άλλους παράγοντες είναι παρόμοια με αυτά της AII-1 [55]. Η AII-2 εκφράζεται σε μεγάλη πυκνότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο κύριος ρυθμιστής της έκφρασης της AII-2 στον εγκέφαλο είναι το επίπεδο των θυρεοειδικών ορμονών [5]. Κατά τον υποθυρεοειδισμό αυξάνεται το AII-2 mRNA [56]. Εκτός από τις θυρεοειδικές ορμόνες, το stress, ο κηκκάδιος ρυθμός και αρκετά φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα των AII του εγκεφάλου [57]. Η έλλειψη σεληνίου στα ζώα βλάπτει την ανοχή τους στο κρύο, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με την ελαττωμένη έκφραση της AII-2 στο λιπώδη ιστό, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με ελαττωμένη παραγωγή T₃ και συνακόλουθη μείωση της κατεχολαμινο-επαγόμενης θερμογένεσης [58].

Η AII-3 καταλύει την αδρανοποίηση των θυρεοειδικών ορμονών, τόσο της T₄, όσο και των ενεργών μεταβολιτών της, T₃

και 3,5-T₂. Η rT₃, η οποία αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη της AII-3, ανταγωνίζεται την AII-1 στην αποϊώδωση της T₄ και γι' αυτό ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών. Η AII-3 εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και στο εμβρυϊκό ανθρώπινο ήπαρ. Κατά την ενηλικίωση, υψηλά επίπεδα AII-3 παραμένουν στον εγκέφαλο, στο δέρμα και σε άλλους ιστούς, καθώς και στον πλακούντα. Αντίθετα η AII-3 δεν ανευρίσκεται στο ήπαρ και στους νεφρούς, ιστούς με μεγάλη συγκέντρωση AII-1 και AII-2 [5]. Η AII-3 εμποδίζει την υπερβολική έκθεση (χρονικά και σε πυκνότητα), ιστών ή κυττάρων στην ενεργό ορμόνη T₃ [59]. Τα επίπεδά της αυξάνουν στον υπερθυρεοειδισμό, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη αποϊώδωση της περίσσειας των θυρεοειδικών ορμονών [5]. Η AII-3 κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 14q32 και αποτελείται από ένα μόνο εξόνιο [60] (Εικ. 1). Τα εξόνια - hexons (hn) είναι μεγάλα τμήματα του πρόδρομου mRNA (hnRNA), που περιέχουν πληροφοριακές περιοχές που μπορούν να μεταφραστούν, σε αντίθεση με τα ενδόνια - introns τα οποία είναι μη πληροφοριακές περιοχές και δεν μεταφράζονται [61].



Εικόνα 1. Χαρακτηριστικά των αποϊωδινάσων της ιωδοθυρονίνης. (Α) άνθρωποι, όχι ποντίκια, (Π) ποντίκια, όχι άνθρωποι

Οι αναγωγάσες της θειορεδοξίνης (ΑΓΘ)

Η ΑΓΘ είναι ένα ένζυμο που περιέχει σεληνοκυστεΐνη και εμπλέκεται στο μεταβολισμό της θειορεδοξίνης [62]. Επειδή η θειορεδοξίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων και βρίσκεται σε αυξημένη πυκνότητα στα καρκινικά κύτταρα, μια αυξημένη δραστηριότητα ΑΓΘ θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη ορισμένων μορφών καρκίνου [63].

Η σεληνοπρωτεΐνη P

Η σεληνοπρωτεΐνη P είναι μια εξωκυττάρια πρωτεΐνη και περιέχει 10 άτομα σεληνίου ανά μόριο. Περίπου 60% του σεληνίου στο πλάσμα είναι ενσωματωμένο στη σεληνοπρωτεΐνη P. Σχετίζεται με τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, πιθανόν διαμέσου των ιδιοτήτων της, των σχετικών με τη σύνδεση της ηπαρίνης. Ίσως διαδραματίζει αντιοξειδωτικό ρόλο και μεταφέρει σελήνιο από το ήπαρ προς

τους περιφερικούς ιστούς. Η σεληνοεξαντιώμενη προστασία έναντι της ηπατικής νέκρωσης στα ποντίκια, σχετίστηκε με την παρουσία της σεληνοπρωτεΐνης P [35,64].

Η σεληνοπρωτεΐνη W

Σε πειραματόζωα αποδείχθηκε απαραίτητη για το μεταβολισμό του μυϊκού ιστού [65]. Υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν μια μορφή μυοπάθειας σε ασθενείς που βρίσκονταν σε πλήρη παρεντερική διατροφή η οποία δεν περιείχε σελήνιο. Η μυοπάθεια αυτή αναστράφηκε μετά τη σίτιση των ασθενών αυτών με συνήθη διατροφή από το στόμα [66, 67].

Η σεληνοφωσφορική συνθετάση

Η ΣΦΣ είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την ενσωμάτωση της σεληνοκυστεΐνης στις σεληνοπρωτεΐνες. Δύο μορφές του έχουν απομονωθεί στον άνθρωπο, η ΣΦΣ-1 και η ΣΦΣ-2, από τις οποίες μόνο η ΣΦΣ-2 είναι σεληνοπρωτεΐνη [68].

Σελήνιο και θυρεοειδική λειτουργία

Όπως προαναφέρθηκε, το σελήνιο, όπως και το ιώδιο, παίζουν βασικό ρόλο στη θυρεοειδική λειτουργία και στην ομοιοστασία των θυρεοειδικών ορμονών. Η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών απαιτεί την ιωδίωση της θυρεοσφαιρίνης που βρίσκεται στα θυρεοειδικά θυλάκια. Αυτή καταλύεται από την θυρεοειδική υπεροξειδάση και απαιτεί εκτός από το ιώδιο και τη συνεχή παρουσία H₂O₂. Όμως με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα του θυρεοειδούς είναι συνεχώς εκτεθειμένα στη δυνητικά τοξική επίδραση του H₂O₂, που μπορεί να προκαλέσει την απόπτωσή τους. Για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η παρουσία κάποιου αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος.

Στη νόσο Graves, όπου η υπερδιέγερση του υποδοχέα της TSH αυξάνει την παραγωγή του H₂O₂, αυξάνεται παράλληλα και η παραγωγή ΓΘΥ-1 και ΑΓΘ-1 που δρουν αντιοξειδωτικά [4, 63]. Επίσης, επειδή τα θυρεοειδικά κύτταρα είναι ικανά να συνθέσουν και να εκκρίνουν ΓΘΥ-3 [69], θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η ΓΘΥ-3 διαδραματίζει έναν επιπλέον ρόλο στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών διαμέσου της ρύθμισης της συγκέντρωσης του H₂O₂. Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται φανερό ότι σε έλλειψη σεληνίου αυξάνεται η απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων [70].

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η αυξημένη παραγωγή H₂O₂ η οποία είναι αποτέλεσμα των υψηλών συγκεντρώσεων TSH λόγω της έλλειψης ιωδίου, μαζί με την ελάττωση της δραστηριότητας των θυρεοειδικών σεληνοπρωτεϊνών εξαιτίας της έλλειψης σεληνίου, προκαλούν τη θυρεοειδική ατροφία που απαντάται στο μυξοιδηματικό κρετινισμό. Αντίθετα, αν η παροχή σεληνίου είναι επαρκής μπορεί να αποφευχθεί η θυρεοειδική βλάβη λόγω της παρουσίας των θυρεοειδικών ΓΘΥ και ΑΓΘ [71]. Οι Roti και συν (1993) μελέτησαν την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης σεληνίου σε οκτώ γυναίκες με επαρκή πρόσληψη σεληνίου, που ζούσαν σε περιοχή με ελαφρά έλλειψη ιωδίου. Τα προς μελέτη άτομα παρουσίαζαν υποξεία ή μετά τοκετό, θυρεοειδίτιδα. Τους χορηγήθηκαν 100 μg σεληνίου και δεν υπήρξε καμία επίδραση στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών [72]. Αντίθετα σε μελέτες στην περιοχή του Ζαΐρ, όπου υπήρχε συνδυασμένη έλλειψη ιωδίου και σεληνίου, η χορήγηση σεληνίου επιδείνωσε

τον υποθυρεοειδισμό [73]. Άρα είναι απαραίτητη η υποκατάσταση με ιώδιο πριν τη χορήγηση σεληνίου σε περιπτώσεις έλλειψης και του σεληνίου.

Έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση του ιωδίου σε όλο το θυρεοειδή αδένα είναι $3,44 \pm 1,11 \mu\text{g/g}$. Το κατώτερο επίπεδο είναι $2,34 \mu\text{g/g}$ και το υψηλότερο $5,21 \mu\text{g/g}$. Η συγκέντρωση του ιωδίου είναι μεγαλύτερη στον ισθμό συγκριτικά με τον αριστερό και δεξιό λοβό του αδένα. Η χαμηλότερη συγκέντρωση του σεληνίου είναι 505 ng/g και η υψηλότερη 1495 ng/g εξαρτώμενη και αυτή από το τμήμα του θυρεοειδή στο οποίο μετράται [74].

Επίσης έχει βρεθεί ότι σε ποντίκια με επάρκεια σεληνίου ότι η ηπατική παραγωγή AII-1 παρέχει σημαντικό ποσοστό της κυκλοφορούσας T_3 , ενώ σε ποντίκια με ανεπάρκεια σεληνίου, όπου η ηπατική παραγωγή της AII-1 πέφτει στο 10%, η συγκέντρωση της T_3 στο πλάσμα παραμένει σταθερή, λόγω αυξημένης TSH και αυξημένης παραγωγής της θυρεοειδικής AII-1 , η οποία επάγει την μετατροπή της T_4 σε T_3 [75]. Στους ανθρώπους η θυρεοειδική AII-2 πιθανόν συνεισφέρει στη διατήρηση της συγκέντρωσης της T_3 στο πλάσμα σε συνθήκες έλλειψης σεληνίου [44].

Οι Thomson και συν (2005) μελέτησαν την επίδραση του σεληνίου στο μεταβολισμό του θυρεοειδή αδένα σε περιοχές της Νέας Ζηλανδίας και βρήκαν ότι η συγκέντρωση της T_4 του ορού ήταν χαμηλότερη σε άντρες με υψηλότερα επίπεδα σεληνίου του πλάσματος. Επίσης, ότι η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου αύξησε τη συγκέντρωση σεληνίου στο πλάσμα και τη δραστηριότητα των ΓΘΥ , αλλά προκάλεσε μόνο μικρές αλλαγές στη συγκέντρωση της T_4 του πλάσματος και στο λόγο T_4/T_3 . Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επαρκής συγκέντρωση σεληνίου στο πλάσμα είναι $0,82\text{-}0,92 \mu\text{mol/l}$, συγκριτικά με τη συγκέντρωση $1\text{-}1,14 \mu\text{mol/l}$ που είναι απαραίτητη για τη μέγιστη δραστηριότητα των ΓΘΥ [76].

Επιπλέον, σε ασθενείς με μεμονωμένη έλλειψη σεληνίου, όπως είναι οι ασθενείς με φαινυλοκετονουρία οι οποίοι λαμβάνουν δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, ο μεταβολισμός των περιφερικών θυρεοειδικών ορμονών είναι διαταραγμένος, αλλά δεν παρατηρείται μεταβολή στην TSH ή κλινικά σημεία υποθυρεοειδισμού [77].

Σελήνιο και νοσήματα του θυρεοειδούς

Σελήνιο και βρογχοκίλη

Τα επίπεδα του σεληνίου στον ορό σχετίζονται αντίστροφα με την εμφάνιση βρογχοκίλης. Για το λόγο αυτό πιθανόν η χορήγηση σεληνίου να δρα προστατευτικά έναντι της διόγκωσης και της καταστροφής του θυρεοειδή αδένα [78]. Τα χαμηλά επίπεδα του σεληνίου στον ορό σχετίστηκαν επίσης με την εμφάνιση ενδημικής βρογχοκίλης σε περιοχές με ήπια ανεπάρκεια ιωδίου. Ειδικότερα, τα επίπεδα του σεληνίου σε παιδιά με βρογχοκίλη στις περιοχές αυτές ήταν χαμηλότερα συγκριτικά με αυτά των παιδιών με φυσιολογικό θυρεοειδή. Το γεγονός αυτό συνηγορεί στο ότι εκτός από τη λήψη επαρκών μέτρων για την αντιμετώπιση της ιωδοπενίας, η έλλειψη του σεληνίου ενέχεται και αυτή στην εμφάνιση ενδημικής βρογχοκίλης σε ιωδοπενικές περιοχές [79].

Σελήνιο και υποθυρεοειδισμός

Κατά τους Pizzulli και συν (2000) η χορήγηση σεληνίου διόρθωσε λανθάνοντα υποθυρεοειδισμό σε παιδιά με έλλειψη σεληνίου. Στην περίπτωση αυτή ο υποθυρεοειδισμός οφειλόταν αποκλειστικά στην έλλειψη σεληνίου, ο δε παθογενετικός μηχανισμός που θα μπορούσε να εξηγήσει τον υποθυρεοειδισμό αποδόθηκε στη δυσλειτουργία των AII [80]. Με τον ίδιο μηχανισμό, μέσω της διαταραχής της θυρεοειδικής λειτουργίας, η έλλειψη σεληνίου μπορεί να επηρεάσει τη διάθεση, τη συμπεριφορά και τις γνωστικές λειτουργίες. Επίσης, είναι γνωστό ότι η έλλειψη σεληνίου μειώνει την άμυνα του οργανισμού και αυξάνει τη συχνότητα των ιογενών λοιμώξεων. Έτσι σε ασθενείς με κατάθλιψη, υποθυρεοειδισμό και συχνές λοιμώξεις θα πρέπει ο γιατρός να υποπτεύεται έλλειψη σεληνίου, ειδικά αν αυτοί ζουν σε περιοχές όπου η περιεκτικότητα του εδάφους σε σελήνιο είναι χαμηλή [81].

Σελήνιο και αυτοάνοσες θυρεοειδικές παθήσεις

Όπως αναφέρθηκε το σελήνιο είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, μια και αυτό αποτελεί το ενεργό κέντρο των AII . Επιπλέον η σοβαρή έλλειψη σεληνίου οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας των ΓΘΥ οι οποίες ασκούν προστατευτικό αντιοξειδωτικό ρόλο στους ιστούς. Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η σοβαρή έλλειψη σεληνίου οδηγεί σε αυξημένη νέκρωση θυρεοειδικών κυττάρων και σε διήθησή τους από μακροφάγα [82]. Επιπλέον, το σελήνιο σχετίζεται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος [83]. Εφόσον λοιπόν η έλλειψη σεληνίου επηρεάζει τόσο τη λειτουργία του θυρεοειδούς και του ανοσοποιητικού συστήματος, όσο και τη δράση των αντιοξειδωτικών παραγόντων που προαναφέρθηκαν, η έλλειψή του σχετίστηκε με την κλινική πορεία των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδή.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στα πλεονεκτήματα της θεραπείας με σελήνιο σε αυτοάνοσες θυρεοειδικές παθήσεις όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ο υπερθυρεοειδισμός τύπου Graves. Έτσι, οι Gartner και συν (2002) πραγματοποίησαν μια προοπτική, τυφλή μελέτη η οποία έδειξε ότι σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto η χορήγηση $200 \mu\text{g}$ σεληνίου την ημέρα για τρεις μήνες μείωσε τα επίπεδα των αντιμικροσωμακών αντισωμάτων στο 63,6% της αρχικής τους τιμής [84]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Duntas και συν (2003), δηλαδή σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των αντιμικροσωμακών αντισωμάτων σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μετά τη χορήγηση σεληνίου [85]. Οι Vrca και συν (2004) μελέτησαν ασθενείς με νόσο Graves και απέδειξαν ότι αυτοί που έπαιρναν αντιοξειδωτικούς παράγοντες ταυτόχρονα με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, έγιναν ευθυρεοειδικοί πιο γρήγορα συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν μόνο μεθιμαζόλη. Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ένας συνδυασμός β-καροτίνης, βιταμίνης C, βιταμίνης E και σεληνίου [86].

Είναι γνωστό ότι το σελήνιο σε μεγάλες δόσεις τροποποιεί τη φλεγμονώδη και ανοσολογική απάντηση σε ασθενείς με αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, ειδικά σε αυτούς με ιδιαίτερα ενεργή νόσο [87], αυτό μάλιστα θα μπορούσε να εξηγήσει την

ευεργετική του δράση στα επίπεδα των αντισωμάτων σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Ενδιαφέρον θα ήταν να μελετηθεί η επίδραση του σεληνίου στην εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων και ειδικά αυτών του θυρεοειδή αδένου, ιδιαίτερα αν η χορήγησή του γίνει στο αρχικό στάδιο των ασθενειών αυτών.

Σελήνιο και θυρεοειδικός καρκίνος

Η χαμηλή πρόσληψη σεληνίου έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου [88] και η χορήγηση σεληνίου σε ποσά μεγαλύτερα των διατροφικών αναγκών, βρέθηκε ότι εμποδίζει την ανάπτυξη των καρκινικών όγκων σε πειραματόζωα. Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης που διήρκησε 10 χρόνια απεκάλυψαν ότι η λήψη 200 μg σεληνίου την ημέρα σχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, ιδιαίτερα του καρκίνου του προστάτη, του παχέος εντέρου, του πνεύμονος και του δέρματος [29-31].

Όσον αφορά το θυρεοειδή, έχει αναφερθεί συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων σεληνίου με την καρκινογένεση και τούτο διότι βρέθηκε ότι η μέση συγκέντρωση σεληνίου στο θυρεοειδικό καρκινικό ιστό ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με ασθενείς χωρίς καρκίνο [89]. Επίσης, και η μελέτη JANUS, η οποία ήταν μια προοπτική μελέτη που ξεκίνησε το 1973 και στην οποία συμμετείχαν 293692 άτομα, έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα σεληνίου στον ορό σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδή [90]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Kivcaka και συν (1992) οι οποίοι μελέτησαν τις συγκεντρώσεις του σεληνίου σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, καρκίνο ή αδένωμα του θυρεοειδούς καθώς και σε υγιή άτομα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση σεληνίου ήταν ελαττωμένη σε όλες τις προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται στους ασθενείς με θυρεοειδικό καρκίνο [91]. Πάντως υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δε βρέθηκαν διαφορετικές συγκεντρώσεις σεληνίου μεταξύ φυσιολογικού και καρκινικού θυρεοειδικού ιστού [92].

Η συγκέντρωση του σεληνίου βρέθηκε επίσης ελαττωμένη σε ψυχρούς όζους και σε μη θεραπευμένα αυτόνομα αδενώματα, συγκριτικά με αυτή του περιβάλλοντα θυρεοειδικού ιστού [93].

Δεν έχει διευκρινιστεί με ποιο μηχανισμό τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου θα μπορούσαν να προάγουν την καρκινογένεση, ενώ η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του σεληνίου και της πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου δεν είναι γραμμική. Η αντιοξειδωτική δράση των σελινοπρωτεϊνών καθώς και η τροποποίηση του μεταβολισμού των καρκινικών όγκων ίσως να είναι κάποιιοι από τους μηχανισμούς με τους οποίους το σελήνιο ασκεί την προστατευτική του δράση [68].

Σελήνιο και σύνδρομο χαμηλής T₃

Σε σοβαρές ασθένειες παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα σεληνίου πλάσματος. Πιθανόν η προκαλούμενη από αυτό το γεγονός μειωμένη δραστηριότητα των AII να συνεισφέρει στην πτώση των επιπέδων της T₃ που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, διότι ένα σημαντικό ποσοστό της κυκλοφορούσας T₃ προέρχεται από ηπατική αποϊώδωση της T₄, με τη βοήθεια της AII-1 που παράγεται εκεί. Επίσης σε αυτές τις καταστάσεις

παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα rT₃, λόγω διαταραχής της 5'-αποϊώδωσης της rT₃ από την ηπατική AII-1. Ο μηχανισμός ο οποίος ενέχεται στις διαταραχές του μεταβολισμού των θυρεοειδικών ορμονών και η συσχέτιση αυτών με το σελήνιο δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητός. Όπως προαναφέρθηκε, στην σελινοπρωτεΐνη P ενσωματώνεται πάνω από το 70% του σεληνίου του πλάσματος. Έτσι η μείωση της παραγωγής ή της έκκρισης της σελινοπρωτεΐνης P, η οποία μπορεί να προκληθεί από φλεγμονώδεις παράγοντες όπως είναι οι κυτοκίνες οι οποίες όπως είναι γνωστό υπερεκκρίνονται και σε σοβαρές ασθένειες, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό αίτιο διαταραχής του μεταβολισμού του σεληνίου. Θα μπορούσε λοιπόν να καταλήξει κάποιος στο συμπέρασμα, ότι σοβαρές ασθένειες όπως σηψαιμίες, εγκαύματα ή άλλες μη θυρεοειδικές παθήσεις, που συνδυάζονται με το ευθυρεοειδικό σύνδρομο χαμηλής T₃ (euthyroid sick syndrome) [94, 95], οδηγούν σε διαταραχή του μεταβολισμού του σεληνίου και αυτό με τη σειρά του σε ελαττωμένη ηπατική παραγωγή της T₃ [5].

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με σοβαρές ασθένειες, φαίνεται απίθανο η μειωμένη δραστηριότητα των AII να οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα σεληνίου, μια και μετά την ανάρρωσή τους η TSH και οι θυρεοειδικές ορμόνες αποκαθίστανται. Πάντως, η χορήγηση σεληνίου σε ασθενείς με το σύνδρομο χαμηλής T₃ βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσής τους [96].

Σελήνιο και διατροφή

Η συγκέντρωση του σεληνίου στους ανθρώπινους ιστούς επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Το σελήνιο σχετίζεται με τις ζωικές πρωτεΐνες. Συνεπώς, το ζωικό κρέας και το ψάρι αποτελούν σημαντικές πηγές αυτού. Η συγκέντρωση σεληνίου στα δημητριακά και στους σπόρους εξαρτάται από τη συγκέντρωση του στο χώμα στο οποίο αναπτύσσονται. Τα φρούτα, τα λαχανικά και το πόσιμο νερό δεν αποτελούν ουσιώδεις πηγές σεληνίου [97]. Η περιεκτικότητα του σεληνίου σε τρόφιμα στην Ευρώπη, φαίνεται στον Πίνακα 1 [98].

Γενικά, η συγκέντρωση σεληνίου στο έδαφος της Ευρώπης είναι χαμηλή και έχει μειωθεί ακόμα περισσότερο λόγω της όξινης βροχής και της υπερβολικής χρήσης λιπασμάτων [98]. Όμως παρά την τάση ελάττωσης της συγκέντρωσης του

Πίνακας 1. Συγκέντρωση σεληνίου σε τρόφιμα στην Ευρώπη

Είδος τροφής	Μέση συγκέντρωση σεληνίου σε μg/100g
Γάλα	1,5
Βοδινό	7,6
Χοιρινό	14
Αρνί	3,8
Ψάρι	16
Φρούτα	1
Λαχανικά	2
Δημητριακά	11
Ψωμί	4,5
Brazilian nuts (κάσιους)	254

σεληνίου, σε παγκόσμιο επίπεδο, δεν έχουν παρατηρηθεί στον άνθρωπο έκδηλες κλινικές εκδηλώσεις της έλλειψής του. Εξαιρέση αποτελεί μια περιοχή της Νοτιο-ανατολικής Κίνας με χαμηλή συγκέντρωση σεληνίου στο έδαφος, όπου μια ενδημική μορφή μυοκαρδιοπάθειας (Keshan disease) και μια προοδευτική οστεοαρθροπάθεια (Kashin-Beck disease) συνδέθηκαν με τις χαμηλές τιμές σεληνίου στο αίμα των κατοίκων, που ήταν κατά μέσο όρο 127 nmol/l (10 ng/ml), με όρια αναφοράς για φυσιολογικούς ενήλικες στις βιομηχανικές χώρες τα 762-1390 nmol/l (60-110 ng/ml) [99]. Συγκεκριμένα για την νόσο Keshan έχει προταθεί ότι η έλλειψη σεληνίου επιδεινώνει την βλαπτική επίδραση άλλων παραγόντων στο μυοκάρδιο, όπως π.χ. οι ιοί Coxsackie [100].

Οι συγκεντρώσεις σεληνίου στο αίμα των πολιτών των κρατών της Ευρώπης φαίνεται στον Πίνακα 2 [101]. Στη Φιλανδία η χρησιμοποίηση εμπλουτισμένων με σελήνιο λιπασμάτων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του σεληνίου στον αίμα των πολιτών από 630 nmol/l στη δεκαετία του 1970 σε 1420 nmol/l στη δεκαετία του 1990 [98]. Επίσης μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε αύξηση της δραστηριότητας των ΓΘΥ μετά από συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου μέσω της διατροφής [102].

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις σεληνίου στον ορό πολιτών στην Ευρώπη

Χώρα	Συγκέντρωση σεληνίου στον ορό nmol/l
Ελλάδα	790
Ηνωμένο Βασίλειο	1010
Σουηδία	1020
Ισπανία	1100
Δανία	980
Γαλλία	1000
Βέλγιο	1070
Γερμανία	810
Ολλανδία	1170

Η μέτρηση της δραστηριότητας των ΓΘΥ έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της επαρκούς πρόσληψης σεληνίου [98] από 30ετίας. Όμως από τότε έχουν ταυτοποιηθεί πολύ περισσότερες σεληνοπρωτεΐνες οι οποίες μετέχουν σε μεταβολικές διεργασίες και θα ήταν επιθυμητή η χρησιμοποίησή τους στον έλεγχο της επαρκούς πρόσληψης σεληνίου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει προτείνει ως επαρκή πρόσληψη σεληνίου τα 40 μg ημερησίως για τους άντρες και τα 30 μg για τις γυναίκες, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης [102,103]. Όμως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες του σεληνίου ασκούνται όταν προσλαμβάνονται 200 μg ημερησίως, θα ήταν ίσως χρήσιμη η αναπροσαρμογή αυτών των τιμών [44].

Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η συγκέντρωση του σεληνίου στον ορό μπορεί να αντανάκλα τη διαιτητική πρόσληψή του, αλλά δε σχετίζεται απόλυτα με την έκταση της δράσης του στις διάφορες λειτουργίες του οργανισμού, ιδιαίτερα σε σχέση με το σημαντικό ρόλο που ασκεί στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών [98].

Από την άλλη μεριά, η χρόνια έκθεση σε αυξημένες ποσότητες σεληνίου έχει συσχετιστεί με δυσμενείς επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Διαιτητική πρόσληψη περί τα 300 μg την ημέρα μπορεί να έχει τοξική επίδραση στο μεταβολισμό της GH και της IGF-1, αλλά και στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Άλλες δυσμενείς επιδράσεις περιλαμβάνουν βλάβη της λειτουργίας των natural killer κυττάρων, ηπατοτοξικότητα [104], ανορεξία, κοιλιακά άλγη, διάρροια, αδυναμία, κατάθλιψη, πνευμονικό οίδημα, αιμορραγία, ηπατική και νεφρική νέκρωση, τύφλωση, αταξία και αναπνευστικές διαταραχές [105]. Δερματολογικά προβλήματα, όπως δερματίτιδα και απώλεια νυχιών και μαλλιών, μπορούν να συμβούν μετά έκθεση σε υψηλότερα επίπεδα σεληνίου. Σε χρόνια έκθεση αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης [104]. Μεταξύ 1961 και 1964 παρατηρήθηκε στους κατοίκους της περιοχής Enshi της Κίνας σοβαρή τοξική επίδραση σεληνίου λόγω της πρόσληψης μεγάλων ποσοτήτων του τελευταίου μέσω της κατανάλωσης δημητριακών και λαχανικών τα οποία είχαν αναπτυχθεί σε έδαφος με υψηλές συγκεντρώσεις σεληνίου. Οι κάτοικοι παρουσίασαν διαταραχές στο δέρμα, όπως ερυθρότητα, οίδημα, εξάνθημα, στα νύχια και στα μαλλιά όπως ευθραστότητα, αποχρωματισμό, απώλεια και τέλος διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα [106].

Συμπερασματικά, από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι το σελήνιο διαδραματίζει πολύ σπουδαίο ρόλο στη θυρεοειδική λειτουργία και στην ομοιοστασία των θυρεοειδικών ορμονών μέσω της δράσης των σεληνοπρωτεϊνών, στις οποίες ενσωματώνεται ως σεληνοκυστεΐνη. Πράγματι, δρώντας αντιοξειδωτικά προστατεύει τα θυρεοειδικά κύτταρα από τη δυνητική τοξική επίδραση του H₂O₂. Επίσης, δρα προστατευτικά έναντι της διόγκωσης του θυρεοειδούς και της βλάβης του θυρεοειδούς αδένου, ενώ η έλλειψή του ενέχεται και στην παθοφυσιολογία του υποθυρεοειδισμού. Λόγω της συσχέτισής του τόσο με αντιοξειδωτικούς παράγοντες, όσο και με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η έλλειψή του σχετίζεται με την πορεία των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς. Παράλληλα, η χαμηλή συγκέντρωσή του στον ορό συνδύαστηκε με αυξημένη επίπτωση θυρεοειδικού καρκίνου και με το σύνδρομο χαμηλής T₃, που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις. Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι είναι απαραίτητη η ικανοποιητική πρόσληψη σεληνίου μέσω των τροφών, χωρίς όμως αυτή να είναι υπερβολική, διότι μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό.

Βιβλιογραφία

- Schwarz K, Foltz CM. Se as integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 3292-3293.
- Combs GF, Gray WP. Chemopreventive agents: Selenium. *Pharmacol Ther* 1998; 79: 179-192.
- Flohe L, Gunzler WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973; 32: 132-134.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590.
- Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26: 944-984.
- Kohrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005; 15: 841-853.

7. Thorlacius-Ussing O, Gregersen M, Hertel N. The concentration of twelve elements in the anterior pituitary from human subjects and rats as measured by particle induced x-ray emission (PIXE). *Biol Trace Elem Res* 1988; 16: 189-202.
8. Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Orskov H. Growth in young rats after termination of sodium selenite exposure: studies of growth hormone and somatomedin C. *Toxicology* 1988; 48: 167-176.
9. Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Jorgensen KD, et al. Growth hormone restores normal growth in selenium-treated rats without increase in circulating somatomedin C. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1988; 117: 65-72.
10. Gronbaek H, Frystyk J, Orskov H, et al. Effect of sodium selenite on growth, insulin-like growth factor-binding proteins and insulin-like growth factor-I in rats. *J Endocrinol* 1995; 145: 105-112.
11. Drasch G, Mail der S, Schlosser C, et al. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77: 219-230.
12. Guerrero JM, Reiter RJ. Iodothyronine 5'-deiodinating activity in the pineal gland. *Int J Biochem* 1992; 24: 1513-1523.
13. Behne D, Hofer-Bosse T. Effects of a low selenium status on the distribution and retention of selenium in the rat. *J Nutr* 1984; 114: 1289-1296.
14. Oliveira HR, Curi R, Carpinelli AR. Glucose induces an acute increase of superoxide dismutase activity in incubated rat pancreatic islets. *Am J Physiol* 1999; 276: C507-510.
15. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy. *Med Klin (Munich)* 1995; 90 Suppl 1: 36-41.
16. Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ, Puntis MC. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy. *HPB Surg* 1999; 11: 207-215.
17. Karlsson HK, Tsuchida H, Lake S, et al. Relationship between serum amyloid A level and Tanis/SeIS mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2004; 53: 1424-1428.
18. Navarro-Alarcon M, Lopez-G de la Serrana H, Perez-Valero V, et al. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 1999; 228: 79-85.
19. Reddi AS, Bollineri JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 2001; 59: 1342-1353.
20. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1605-1613.
21. Qu X, Huang K, Deng L, et al. Selenium deficiency-induced alterations in the vascular system of the rat. *Biol Trace Elem Res* 2000; 75: 119-128.
22. Moreno-Reyes R, Egrise D, Neve J, et al. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated with an impaired bone metabolism and osteopenia. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1556-1563.
23. Peng X, Lingxia Z, Schrauzer GN, et al. Selenium, boron and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77: 193-197.
24. Behne D, Weiler H, Kyriakopoulos A. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. *J Reprod Fertil* 1996; 106: 291-297.
25. Foresta C, Flohe L, Garolla A, et al. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipids hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biol Reprod* 2002; 67: 967-971.
26. Imai H, Suzuki K, Ishizaka K, et al. Failure of the expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the spermatozoa of human infertile males. *Biol Reprod* 2001; 64: 674-683.
27. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2154-2158.
28. Bou-Resli MN, Dashti HM, Mathew TC, et al. Pre- and postnatal tissue selenium of the rat in the growing state. *Biol Neonate* 2001; 80: 169-172.
29. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger. *Br J Nutr* 2004; 91: 11-28.
30. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, 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: 608-612.
31. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963.
32. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41: 103-114.
33. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300: 1439-1443.
34. Arthur JR, Brown KM, Fairweather-Tait SJ, et al. Dietary selenium: why do we need it and how much is enough. *Nutrition and Food Science* 1997; 6: 225-228.
35. Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenoproteins. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 65-81.
36. Evenson JK, Sunde RA. Selenium incorporation into selenoproteins in the Se-adequate and Se-deficient rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 187: 169-180.
37. Bermano G, Nicol F, Dyer JA, et al. Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. *Biochem J* 1995; 311: 425-430.
38. Chu FF, Doroshow JH, Esworthy RS. Expression, characterizations, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-Gl. *J Biol Chem* 1993; 268: 2571-2576.
39. Imai H, Nakagawa Y. Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 145-169.
40. Nomura K, Imai H, Koumura T, et al. Involvement of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase as an antiapoptotic factor. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 81-92.
41. Calvin HI, Grosshans K, Musicant-Shikora SR, et al. A developmental study of rat sperm and testis selenoproteins. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 1-11.
42. Motsenbocker MA, Tappel AL. A selenocysteine-containing selenium-transport protein in rat plasma. *Biochim Biophys Acta* 1982; 719: 147-153.
43. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23: 38-89.
44. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005; 184: 455-465.
45. Jacobs TC, Koehler MR, Schmutzler C, et al. Structure of the human type I iodothyronine 5'-deiodinase gene and localization to chromosome 1p32-33. *Genomics* 1997; 42: 361-363.
46. Peeters RP, van den Beld AW, van Toor H, et al. A polymorphism in type I deiodinase is associated with circulating free insulin-like growth factor I levels and body composition in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 256-263.
47. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2880-2888.
48. Toyoda N, Kaptein E, Berry MJ, et al. Structure-activity relationships for thyroid hormone deiodination by mammalian type I iodothyronine deiodinases. *Endocrinology* 1997; 138: 213-219.
49. Kohrle J. Iodothyronine deiodinases. *Methods Enzymol* 2002; 347: 125-67.
50. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 103-119.
51. Kohrle J. Thyrotropin (TSH) action on thyroid hormone deiodination and secretion: one aspect of thyrotropin regulation of thyroid cell biology. *Horm Metab Res Suppl* 1990; 23: 18-28.
52. Wyatt DT, Gesundheit N, Sherman B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of

- need for thyroxine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3493-3497.
53. Safran M, Farwell AP, Rokos H, et al. Structural requirements of iodothyronines for the rapid inactivation and internalization of type II iodothyronine 5'-deiodinase in glial cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 14224-14229.
 54. Celi FS, Canettieri G, Yarnall DP, et al. Genomic characterization of the coding region of the human type II 5'-deiodinase gene. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141: 49-52.
 55. Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology* 1999; 140: 844-851.
 56. Guadano-Ferraz A, Escamez MJ, Rausell E, et al. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems. *J Neurosci* 1999; 19: 3430-3439.
 57. Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, et al. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2179-2185.
 58. Mitchell JH, Nicol F, Beckett GJ, et al. Selenium and iodine deficiencies: effects on brain and brown adipose tissue selenoenzyme activity and expression. *J Endocrinol* 1997; 155: 255-263.
 59. Galton VA, Martinez E, Hernandez A, et al. Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Invest* 1999; 103: 979-987.
 60. Hernandez A, Park JP, Lyon GJ, et al. Localization of the type 3 iodothyronine deiodinase (DIO3) gene to human chromosome 14q32 and mouse chromosome 12F1. *Genomics* 1998; 53: 119-121.
 61. Α.Γρανίτσας. *Λεξικό Βιολογίας και Γενετικής*, τόμος 2ος, εκδ. Πατριστης. Θεσσαλονίκη; 1992: 666.
 62. Sun QA, Wu Y, Zappacosta F, et al. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J Biol Chem* 1999; 274: 24522-24530.
 63. Rundlof AK, Arner ES. Regulation of the mammalian selenoprotein thioredoxin reductase 1 in relation to cellular phenotype, growth, and signaling events. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 41-52.
 64. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr* 2003; 133: 1517S-1520S.
 65. Yeh JY, Vendeland SC, Gu Q, et al. Dietary selenium increases selenoprotein W levels in rat tissues. *J Nutr* 1997; 127: 2165-2172.
 66. Ishihara H, Kanda F, Matsushita T, et al. White muscle disease in humans: myopathy caused by selenium deficiency in anorexia nervosa under long term total parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 829-830.
 67. Mansell PL, Rawlings F, Allison SP, et al. Reversal of skeletal myopathy with selenium supplementation in a patient on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1989; 6: 179-183.
 68. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 836-843.
 69. Howie AF, Walker SW, Akesson B, et al. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochem J* 1995; 308: 713-717.
 70. Demelash A, Karlsson JO, Nilsson M, et al. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 841-849.
 71. Contempre B, Dumont JE, Denef JF, et al. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 99-109.
 72. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. Selenium administration does not cause thyroid insufficiency in subjects with mild iodine deficiency and sufficient selenium intake. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 481-484.
 73. Contempre B, Dumont JE, Ngo B, et al. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 213-215.
 74. Murillo M, Carrion N, Quintana M, et al. Determination of selenium and iodine in human thyroids. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 23-27.
 75. Arthur JR, Nicol F, Rae PW, et al. Effect of selenium deficiency on the thyroid gland and plasma and pituitary thyrotropin and growth hormone concentration in the rat. *Clin Chem Enzymol Comm* 1990; 3: 209-214.
 76. Thomson CD, McLachlan SK, Grant AM, et al. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status. *Br J Nutr* 2005; 94: 962-968.
 77. Chanoine JP. Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents. *Biofactors* 2003; 19: 137-143.
 78. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 309-315.
 79. Cinaz P, Karakasu DS, Camurdan MO, et al. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2004; 100: 185-193.
 80. Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77: 199-208.
 81. Sher L. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Med Hypotheses* 2001; 57: 480-483.
 82. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, et al. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol* 1996; 124: 7-15.
 83. Taylor EW. Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8 and HLA-DR genes. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49: 85-95.
 84. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687-1691.
 85. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 389-393.
 86. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 55-63.
 87. Mc Kenzie RC, Arthur JR, Miller SM, et al. Selenium and immune function. In: Calder PC, Field CJ, Gill HS eds. Nutrition and Immune Function. Wallingford: (AB) Publishing; 2002: 229-250.
 88. Duntas HL. An update on the role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid* 2006; 16: 455-460.
 89. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res* 2003; 93: 9-18.
 90. Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, et al. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect* 1995; 103 Suppl: 85-88.
 91. Kvalca J, Havelka J, Nemeč J, et al. Selenium and rubidium changes in subjects with pathologically altered thyroid. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 253-258.
 92. Zaichick VYe, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst* 1995; 120: 817-821.
 93. Tiran B, Wawschinek O, Karpf E et al. Trace element studies of thyroid tissue in a resected specimen. *Acta Med Austriaca* 1990; 17 Suppl: 88-89.
 94. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, et al. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4032-4036.
 95. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
 96. Angstwurm MW, Schopohl J, Gaertner R. Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 47-54.
 97. WHO. Selenium. In: Environmental Health Criteria 58: A Report of the International Programme on Chemical Safety. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1987.
 98. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4: 593-599.

99. Vanderpas J. Selenium, selenoproteins and iodine deficiency as risk factors for goiter and hypothyroidism. In: Peter F, Wiersinga WM, Hostalek U eds. *The Thyroid and Environment. Merck European Thyroid Symposium, Budapest 2000, June 22-25.* Stuttgart, New York; Schattauer; 2000: 25-40.
100. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, et al. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol* 1994; 43: 166-170.
101. Alfthan G, Neve J. Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 77-87.
102. Brown KM, Pickard K, Nicol F, et al. Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 593-599.
103. Levander O, Whanger P. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine recommendations. *J Nutr* 1996; 126: 2427-2434.
104. Vinceti M, Wei ET, Malagoli C, et al. Adverse health effects of selenium in humans. *Rev Environ Health* 2001; 16: 233-251.
105. Fan AM, Kizer KW. Selenium. Nutritional, toxicologic and clinical aspects. *West J Med* 1990; 153: 160-167.
106. Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 872-881.



Review Article

Selenium and thyroidal function; the role of immunoassays

Athena Kaprara, Gerassimos E. Krassas

Abstract

It is well known that selenium plays a fundamental role in regulating thyroid and other functions of the human body like reproduction, autoimmunity, glucose metabolism or bone metabolism. While for thyroid function investigation, radioimmunoassays and radioimmunometric assays both key techniques of nuclear medicine are used, for selenium measurements atomic absorption spectrometry is the method of choice. Normal thyroid gland retains high selenium concentrations even under conditions of inadequate selenium supply and expresses many of the known selenocysteine-containing proteins. Adequate selenium nutrition supports efficient thyroid hormone synthesis and metabolism and protects the thyroid gland

damage by excessive iodide exposure. In regions where a combined severe iodine and selenium deficiency exists, normalization of iodine supply is mandatory before initiation of selenium supplementation in order to prevent hypothyroidism. Selenium deficiency and disturbed thyroid function may develop under conditions of special dietary regimens, such as long-term total parenteral nutrition or after inadequate nutrition in children. Some investigators suggest that selenium may be a useful adjuvant treatment for autoimmune thyroid diseases, such as Hashimoto and Graves' disease. Low serum selenium levels have been associated with higher incidence of thyroid cancer, as well as with chronic illness or low triiodothyronine syndrome. These biological actions are mediated through the expression of selenoproteins, the most important being the glutathione peroxidases, the iodothyronine deiodinases, the thioredoxine reductase and the selenoprotein P. Selenium is also associated with animal proteins. Subsequently meats and seafood are dietary sources of selenium. The ingestion of large quantities of selenium may have adverse effects. It has been shown that dietary intake of about 300 µg of selenium daily may have a toxic effect on growth hormone and insulin like growth factor-1 metabolism, as well as in the synthesis of thyroid hormones. Main adverse effects may be anorexia, diarrhea, depression, hemorrhage, liver and kidney necrosis, blindness, ataxia and respiratory disturbances. Dermatitis and CNS deficiency have also been described. It is concluded that selenium plays an important role in regulating thyroid function, as well as in the homeostasis of thyroid hormones through the action of selenoproteins, in which it incorporates as selenocystein.

Hell J Nucl Med 2006; 9(3): 195-203

Key words: Radioimmunoassays – Selenium, thyroid gland – Selenoproteins – Autoimmune thyroid diseases

Correspondence address:

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, "Panagia" General Hospital, N. Plastira 22, PC 55132, Kalamaria, Thessaloniki, Macedonia, Greece
Tel: 2310 479633, Fax: 2310 282476,
e-mail: krassas@the.forthnet.gr

Received: 16 August 2006

Accepted: 20 November 2006

