

Milica M. Pešić\*

## SELEN I TIROIDNA FUNKCIJA

**Sažetak:** Poznavanje esencijalne uloge selena (Se) u sintezi, metabolizmu i delovanju tiroidnih hormona, kao i u normalnoj tiroidnoj funkciji, značajno je uvećano poslednjih dekada. Tiroidna žlezda spada u humana tkiva sa najvećim sadržajem selena, u odnosu na jedinicu mase, slično kao i drugi endokrini organi i mozak.

Biološko dejstvo selena je najčešće posredovano ekspresijom bar 30 selenoproteina, kodiranih sa 25 selenoproteinskih gena. Posredstvom selenoproteina, selen može uticati na ćelijsku funkciju kroz antioksidativne procese, modifikaciju redoks statusa i posredstvom uticaja na sintezu i metabolizam tiroidnih hormona. Selenoproteini jodotironin dejodinaze prisutne su u brojnim tkivima i imaju ulogu u produkciji bioaktivnog trijodtironina.

Pokazano je takođe da je selen značajan u regulaciji imunološkog odgovora. Deficit selena povezan je sa gubitkom imuno-kompetencije. Veza između deficita selena, izmenjenog imunološkog odgovora i inflamacije uslovlila je klinička ispitivanja sa ciljem da se ispita da li nadoknada selenom može izmeniti produkciju antitela u bolesnika sa hroničnim autoimunim tireoiditisom. Do sada je sprovedeno nekoliko prospektivnih kliničkih studija u pacijenata sa dijagnozom hroničnog autoimunog tireoiditisa. Rezultati svih kliničkih studija pokazali su pad TPO antitela nakon 3 do 12 meseci tretmana. Dnevna doza selena najčešće je bila 200µg. Nadoknada selenom nije imala značajnog efekta na koncentraciju TSH, niti na nivoe tiroidnih hormona. Rezultati studija pokazuju da tretman selenom rezultira redukcijom inflamatorne aktivnosti, ali ne leči hronični autoimuni tireoiditis.

**Ključne reči:** tiroidna žlezda, oligoelement, selen

---

\* Adresa autora: prof. dr Milica Pešić, Klinika za endokrinologiju, KC Niš, Bulevar Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, e-mail: mip@bankerinter.net; Tel. 063 1094012.

**Abstract:** The understanding of the essential role of selenium (Se) in thyroid hormone synthesis, metabolism and action, as well as normal thyroid function, increased during the past decades. The thyroid gland is among the human tissues with the highest Se content, per mass unit, similar to other endocrine organs and brain.

Biological actions of Se are mediated, in most cases, through the expression of at least 30 selenoproteins coded by 25 selenoprotein genes in human. Via the selenoproteins, selenium can influence cell function through antioxidant activities, modifying redox status and thyroid hormone synthesis and metabolism. Selenoproteins iodothyronine deiodinases are present in most tissues and have a role to increase the production of bioactive tri-iodothyronine.

Furthermore, Se has been shown to be important in the regulation of immune function. Se deficiency is accompanied by loss of immune competence. The links between Se deficiency, altered immune function and inflammation have prompted studies in humans to examine if Se supplementation can modify auto-antibodies production in patients with chronic autoimmune thyroiditis. Until now, several randomised prospective clinical trials have been performed in patients with established chronic autoimmune thyroiditis. The clinical endpoint of each study was the decrease in TPO antibodies concentration after 3-12 months of treatment. Usually, the dosage of daily Se supplementation was 200 µg. Selenium supplementation had no significant effect on the concentration of TSH or thyroid hormone concentrations. These studies indicate that Se treatment results in reduced inflammatory activity, but it does not cure chronic autoimmune process.

**Key words:** thyroid gland, trace element, selenium

## *Uvod*

Selen (Se) je esencijalan oligoelement kome se pripisuju brojna biološka dejstva: prevencija malignih bolesti, kardiovaskularnih oboljenja i virusnih mutacija. Selen je takođe esencijalan za optimalne funkcije endokrinog i imunog sistema. Dnevne potrebe za selenom, unete hranom, po preporukama FDA su od 55 do 70 µg. Selena ima u različitim namirnicama i u majčinom mleku. U visokim koncentracijama ima ga u pivskom kvascu, džigerici, buteru, ribljem mesu, jagnjetini. U hranu bogatu Se mogu se ubrojati beli luk, brokoli, paradajz, pečurke, a posebno brazilski orah.

Deficit Se povezan je sa predispozicijom ili manifestacijom oboljenja kao što su destruktivni osteoartritis (Kashin-Beck) i letalni miokarditis (Keshan), obe karakteristične za selen deficitarnu Kinu. Prvi podaci o povezanosti deficita selena sa tiroidnom bolešću potiču iz Centralne Afrike. Zapaženo je, naime, da suplementacija joda nije

dovoljno efektivna u korekciji tiroidnog statusa u dece koja su razvila miksedematozni kretinizam u regionu sa endemskim deficitom joda i selena. Ova forma kretinizma karakterisala se perzistentnom postnatalnom hipotireozom, uprkos suplementaciji joda. Kako selen ima značajnu ulogu u metabolizmu tiroidnih hormona, on predstavlja važan faktor u prognozi stanja izazvanih deficitom joda (1).

Interesovanje za esencijalnu ulogu selena u sintezi, metabolizmu i delovanju tiroidnih hormona značajno je poraslo poslednjih dekada. Hipoteza o povezanosti selena i tiroidne funkcije datira iz sredine osamdesetih godina. Biološka dejstva selena uslovljena su, najvećim delom, ekspresijom bar 30 selenoproteina, kodiranih sa 25 humanih gena. Tiroidna žlezda ubraja se u tkiva sa najvećim sadržajem selena, slično ostalim endokrinim organima i mozgu.

Visok sadržaj selena u tiroidnom tkivu posledica je ekspresije selen zavisnih enzima: glutation peroksidaze – plazmatske i citozolske (GPX) i tioredoksin redukteza (TR) – enzima neophodnih za prevenciju oštećenja tirocita oksidativnim stresom, kao i jodotironin dejodinaze – enzime neophodne za normalan metabolizam i dejstvo tiroidnih hormona.

### ***Selen kao antioksidant u tiroideji***

Sinteza tiroidnih hormona zahteva jodinaciju tirozolskih rezidua na tireoglobulinu koji je skladišten u lumenu tiroidnog folikula. Ovaj proces odvija se pod dejstvom enzima tiroidne peroksidaze i zahteva produkciju visokih koncentracija vodonik-peroksida ( $H_2O_2$ ), moćnog oksidansa sa velikim potencijalom da ošteti tirocite. Proizvodnja  $H_2O_2$  je verovatno limitirajući faktor u sintezi tiroidnih hormona i regulisana je tireostimulišućim hormonom (TSH) preko kompleksnog delovanja „second messenger” sistema. Jodinacija tireoglobulina i produkcija  $H_2O_2$  odvija se na luminalnoj površini apikalne membrane tirocита. Vodonik-peroksid, formiran na površini tirocита, stoji na raspolaganju za reakciju jodinacije, ali njegovo eventualno štetno delovanje, uslovljeno difuzijom u tirocite, sprečava se njegovom brzom degradacijom od strane GPX, TR i sistema katalaze (2).

Postoji mogućnost da GPX 3 može sprovoditi dodatni mehanizam kontrole sinteze tiroidnih hormona kroz regulaciju koncentracije  $H_2O_2$  u folikularnom lumenu. Po ovoj teoriji, kada dođe do povećane produkcije tiroidnih hormona preko signala sa TSH receptora, povećana sinteza  $H_2O_2$  na apikalnoj membrani je udružena sa smanjenom sekrecijom GPX 3 i tako sa umanjenom degradacijom peroksida. Ove promene će imati efekat u smislu amplifikacije koncentracije  $H_2O_2$  neophodnog za jodinaciju tireoglobulina. Kada sinteza tiroidnih hormona nije stimulisana, produkcija tiroidnih hormona biće prevenirana i umanjenom sintezom  $H_2O_2$  ali i aktivnom sekrecijom GPX3 kroz apikalnu membranu, što će usloviti degradaciju  $H_2O_2$  produkovanog u bazalnom stanju (3) (shema 1).

Tirociti su, dakle, kontinuirano eksponirani potencijalno toksičnom delovanju  $H_2O_2$  i lipidnih hidroperoksidaza. Citotoksični efekat  $H_2O_2$  na tiroidne ćelije uključuje apoptozu u uslovima kada koncentracija  $H_2O_2$  nije dovoljna za izazivanje nekroze. U uslovima adekvatnog unosa Se, selen zavisni enzimi, intracelularna GPX i TR sistem štite tireocite od peroksidnog oštećenja.

### ***Selen kao regulator produkcije T3***

Do sada je identifikovano tri jodotironin dejodinaza – D1, D2 i D3. Svi su integralni membranski proteini i svi poseduju selenocisteinsku reziduu koja obezbeđuje visoku katalitičku aktivnost enzima. Dejodinaze se razlikuju u pogledu tkivne distribucije. Ovi enzimi učestvuju u uklanjanju joda sa pozicija 5 ili 5' jodotironinskog supstrata i imaju važnu regulatornu ulogu u aktivaciji i inaktivaciji tiroidnih hormona u svim tkivima.

Selenoprotein, enzim dejodinaza D1 je najzastupljenija izoforma u jetri, bubrezima, tiroideji i adenohipofizi. Ovaj enzim uslovljava 5 ili 5' monodejodinaciju i konverziju T4 u inaktivni rT3 ili aktivni T3. U eksperimentalnih pacova sa adekvatnim unosom Se, hepaticna D1 obezbeđuje značajnu koncentraciju cirkulišućeg T3. Za razliku od toga, Se deficitarne životinje pokazuju ekspresiju D1 redukovanu na 10% od normalne ekspresije ovog selenoproteina i kao rezultat toga moraju se uključiti dodatni mehanizmi radi održavanja optimalnog nivoa T3. Održavanje nivoa T3 postiže se adaptivnim skokom TSH koji povećava sintezu T3 na tireoglobulinu i takođe povećava ekspresiju tiroidne D1 koja ubrzava konverziju T4 u T3 (3).

Ekspresija dejodinaze D2 evidentirana je u tiroideji, srcu, mozgu, skeletnoj muskulaturi, placenti i adenohipofizi. Ona je takođe uključena u lokalnu aktivaciju tiroidnih hormona. To je enzim sa kratkim poluzivotom (manje od jednog sata) koji učestvuje isključivo u 5' dejodinaciji.

Dejodinaza D3 je nađena u plazma membrani mozga, placenti i fetalnoj jetri. Nema pouzdanih dokaza o tiroidnoj ekspresiji funkcionalne dejodinaze D3. Ovaj enzim učestvuje samo u 5' monodejodinaciji.

### ***Selen i autoimuna tiroidna bolest***

Pokazano je da je Se značajan u regulaciji imunog odgovora. Deficit Se je udružen sa gubitkom imune kompetencije. Ovo može biti povezano sa antioksidativnim efektima selena ali se razmatraju i drugi mehanizmi delovanja. U eksperimentalnim studijama pokazano je da u stanjima deficita Se dolazi do infiltracije tiroideje T lim-

focitima i aktiviranim makrofagima sa visokom ekspresijom transformišućeg faktora rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$ ). Upravo se TGF  $\beta$  okrivljuje za fibroblastnu proliferaciju i inhibiciju proliferacije tiroidnih ćelija. Hronična inflamacija vodi destruktiji tireoideje i rezultira atrofijom. Nadoknada selenom u eksperimentalnih životinja prevenira oksidativno oštećenje, nekrozu i fibrozu (4).

Danas postoji hipoteza da čak i blaga do umerena nutricionarna deficijenca selena može biti odgovorna za inicijaciju ili progresiju autoimunih tiroidnih poremećaja u osoba sa genetskom predispozicijom za autoimune bolesti.

Veza između deficita Se, izmenjenog imunog odgovora i inflamacije izazvala je interesovanje da se ispita da li suplementacija Se može modifikovati produkciju antitela. Do sada je sprovedeno više randomizovanih prospektivnih kliničkih studija u pacijenata sa dijagnostikovanim autoimunim tireoiditisom (4,5). Većina studija je izvedena u evropskim zemljama sa lakim do umerenim deficitom Se. Dnevna doza Se iznosila je najčešće 200 $\mu$ g i korišćen je ili selenometionin ili sodijum selenit. Pokazano je da je za supresiju serumske koncentracije antitela na tiroidnu peroksidazu (TPO Ab) neophodna doza veća od 100 $\mu$ g, odnosno veća od doze potrebne za maksimalnu aktivaciju glutation peroksidaze (6).

Ishod svih studija bio je pad nivoa TPO Ab u periodu od 3 do 12 meseci. Nakon prestanka suplementacije selenom registrovan je porast koncentracije TPO Ab koja se vraćaju na inicijalni nivo nakon 3 do 6 meseci praćenja. Postavlja se pitanje da li pad TPO Ab realno reflektuje smanjenje inflamacije unutar tiroideje ili popravlja funkciju imunog sistema. Ako se u obzir uzme činjenica da, za razliku od TPO Ab, nadoknada selena ne uslovljava pad koncentracije antitela na tireoglobulin (TgAb), koja su mnogo manje specifična za inflamatorni autoimuni proces u tiroideji, onda se može zaključiti da nadoknada selenom deluje na tiroidnu inflamaciju (5).

Nema podataka o pojavi neželjenih efekata pri suplementaciji selena u navedenoj dozi. Smatra se da predoziranje selenom može nastupiti u slučaju dužeg unošenja visokih doza (400–800 $\mu$ g). Neželjeni efekti selena su brojni: mučnina, povraćanje, abdominalni bol, metalni ukus u ustima, gubitak TT, crvenilo lica, opadanje kose, iritabilnost, pa čak i srčana insuficijencija.

U navedenim studijama ispitanici su bili na supstituciji L tiroksinom i nije bilo značajnih alteracija u tiroidnom statusu, niti u nivou TSH. Smatra se da u ispitivanih pacijenata nije postojao tako veliki deficit selena koji bi uslovio smanjenu aktivnost dejodinaza. U tom smislu ni suplementacija nije promenila metabolizam tiroidnih hormona.

Ima podataka da ultrazvučni nalaz tiroideje u pacijenata sa hroničnim autoimunim tireoiditisom pokazuje izvesno poboljšanje u toku nadoknade selena – redukciju hipohogenosti (7). Isti autori ukazuju na činjenicu da selen može biti protektivan za nastanak strume.

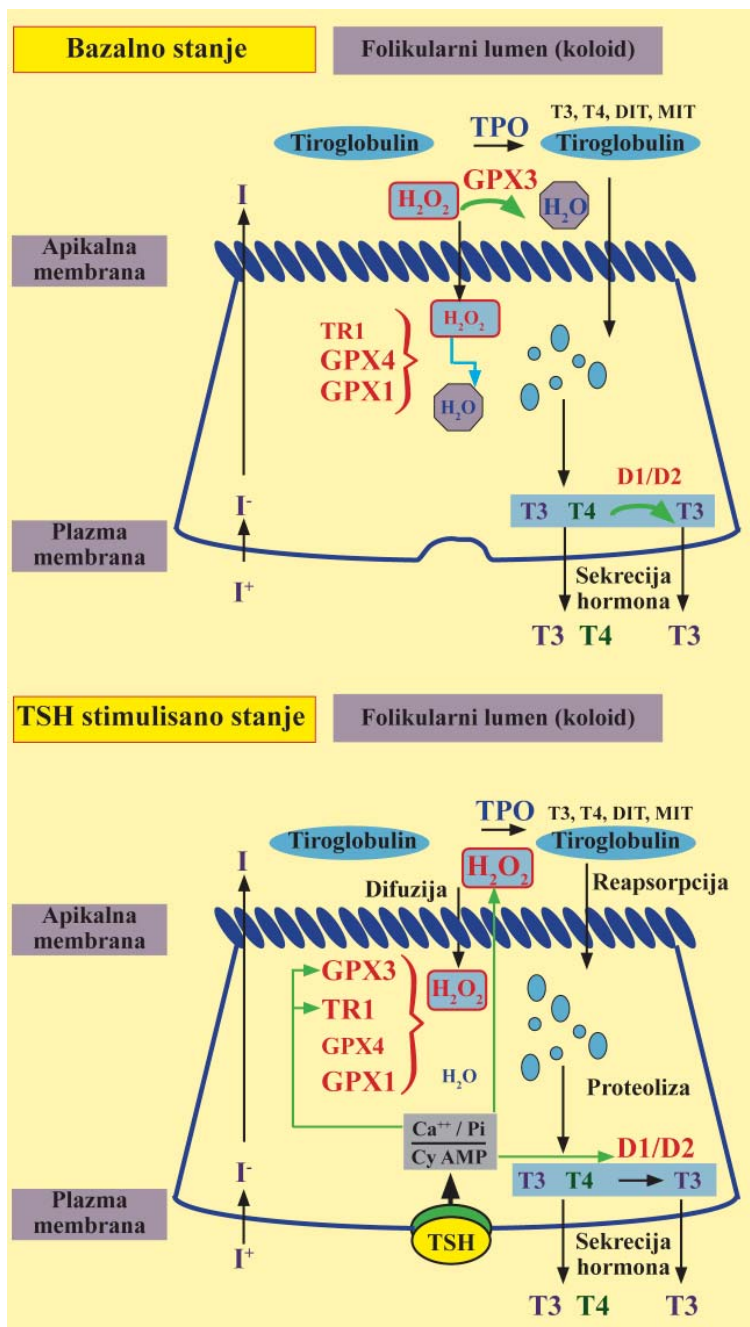
### ***Selen u benignim i malignim bolestima tiroideje***

Više autora ukazivalo je na niži nivo Se u pacijenata sa Gravesovom bolešću (serumski i eritrocitni) i to posebno u onih koji nisu adekvatno tretirani. Autori sugerišu da je manjak Se posledica hipertireoze. Govori se i o povećanoj tkivnoj aktivnosti dejodinaza D1 i D2 u pacijenata sa Gravesovom bolešću i u onih sa toksičnom nodularnom strumom, što može sugerisati uključenost ovih selenoproteina u patogenezu ovih stanja (8). Značajno niži nivo selena u odnosu na kontrolnu grupu zapažen je i u pacijenata sa subakutnim i „silent” tireoiditisom.

Razmatranja o povezanosti tiroidnog karcinoma i nivoa selena ima u literaturi ali bez jasnih zaključaka o eventualnoj vezi. Moncayo i sar. pokazuju visok procenat pacijenata sa tiroidnim karcinomom koji imaju niži nivo Se od preporučenog za optimalnu koncentraciju plazmatske glutation peroksidaze. Naime, 64,3% pacijenata sa folikularnim i 63,6% pacijenata sa papilarnim karcinomom (od ukupno 164 pacijenata sa malignom tiroidnom bolešću) imali su suboptimalne plazmatske koncentracije Se. Ista studija pokazuje značajno niži nivo Se u praktično svih tiroidnih bolesti (2). Najnovija ispitivanja ne potvrđuju povezanost malignih tumora tiroideje sa izmenama u koncentraciji niti intratiroidnog niti plazmatskog selena (9).

### ***Zaključak***

Esencijalni element selen je neophodan za sintezu i metabolizam tiroidnih hormona. Selenoproteini-enzimi glutation peroksidaze, tioredoksin reduktaze i dejodinaze učestvuju u biosintezi tiroidnih hormona, antioksidativnoj odbrani i redoks kontroli tireocita, kao i u metabolizmu tiroidnih hormona. Povoljan efekat nadoknade selenom pokazan je u bolesnika sa hroničnim autoimunim (Hashimoto) tireoiditisom. Mehanizam ovog dejstva nije sasvim jasan a ostaje nepoznanica i eventualna povezanost deficita selena sa tiroidnim kancerom.



Shema 1. Promene u ekspresiji selenoproteina u tirocitima u bazalnom stanju i nakon stimulacije TSH (3)

### *Litearatura*

1. Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH. The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals. *Nutr Res Rev* 1999;12(1): 55–73.
2. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord*. 2008; 8:2.
3. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184(3):455–65.
4. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(6):815–27.
5. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1687–91.
6. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol*. 2006;190(1):151–6.
7. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):309–15.
8. Beckett GJ, Peterson FE, Choudhury K, Rae PW, Nicol F, Wu PS, et al. Inter-relationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991; 5(4):265–7.
9. Zagrodzki P, Nicol F, Arthur JR, Słowiacek M, Walas S, Mrowiec H, et al. Selenoenzymes, laboratory parameters, and trace elements in different types of thyroid tumor. *Biol Trace Elem Res* 2010;134(1):25–40.