Liečba selénom u tyreopatií

Štefan Sotak

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

Súhrn

Selén (latinsky selenium) je mikronutrient obsiahnutý vo viacerých proteínoch. U dospelých je jeho najväčšia koncentrácia na gram tkaniva v štítnej žľaze (ŠŽ). Množstvo selénu v tele závisí na charaktere populácie a jej stravovacích návykoch a geografickej oblasti. V ŠŽ je selén potrebný pre svoju antioxidačnú funkciu a pre metabolizmus tyreoidálnych hormónov (TH). Dostupná literatúra udáva, že suplementácia selénu u pacientov s Hashimotovou tyreoiditídou je spojená s redukcíou hladiny autoprotilátok proti tyreoidálnej peroxidáze (anti-TPO-Ab). Suplementácia selénu u miernej Gravesovej orbitopatie je taktiež asociovaná so spomalením progresie očných ťažkostí. Kvôli tomuto pozorovaniu European Group On Graves' Orbitopathy odporúča 6-mesačnú podpornú liečbu selénovými preparátmi u pacientov s miernou formou Gravesovej orbitopatie.

Kľúčové slová: Gravesova-Basedowova choroba – Hashimotova tyreoiditída – selén – suplementácia

Selenium treatment in thyreopathies

Summary

Selenium (latin Selenium) is a micronutrient embedded in several proteins. In adults, the thyroid is the organ with the highest amount of selenium per gram of tissue. Selenium levels in the body depend on the characteristics of the population and its diet and geographic area. In the thyroid, selenium is required for the antioxidant function and for the metabolism of thyroid hormones. The literature suggests that selenium supplementation of patients with Hashimoto's thyroiditis is associated with a reduction in antithyroperoxidase antibody levels. Selenium supplementation also in mild Graves' orbitopathy is associated with delayed progression of ocular disorders. As a consequence of this observation The European Group on Graves' Orbitopathy recommend six months selenium prepares supportive therapy for patients with mild form of Graves' orbitopathy.

Key words: Graves-Basedow's disease – Hashimoto's thyroiditis – selenium – supplementation

Úvod

Selén je z medicínskeho hľadiska stopový prvok. V ľudskom organizme sa nachádza v celkovom množstve 10–30 mg. U ľudí doteraz nebola definovaná jeho normálna sérová hladina, nakoľko existuje výrazná variabilita medzi jednotlivými rasami a geografickými oblasťami. Za endemické oblasti sú považované: západ USA, veľká časť Argentíny a Čile, južná a rovníková Afrika, Čína a prakticky celá Austrália [1,2]. V potrave sa selén nachádza predovšetkým v zelenine, cereáliách, droždí, rybách, tmavej ryži a mäse. 50–80 % selénu sa absorbuje tenkým črevom. Z tela sa vylučuje obličkami (60 %), stolicou (35 %), potom a slinami (5 %) [1]. Rizikovými faktormi hyposeleniémie sú vyšší vek, zo zatiaľ nejasných príčin fajčenie, nadmerný príjem alkoholu, kávy, bielej ryže a vajec [3]. Minimálny denný príjem selén u Európana je 40 µg, čo väčšina Európanov nedosahuje, u obyvateľov USA je to 93 µg u žien a 134 µg u mužov [2]. Klinickými príznakmi sú tzv. Keshanská choroba (endemická kardiomyopatia a svalová slabosť vyskytujúca sa len v čínskej oblasti Keshan), Kashinova-Beckova choroba (endemický typ osteochon-

dropatie vyskytujúci sa v niektorých oblastiach Číny, oblasti juhovýchodnej Sibíri a Severnej Kórei), ďalej poruchy fertility, psychické poruchy (poruchy afektivity) a katarakta. Nadmerné množstvo selénu v organizme sa nazýva selenóza. Vzniká pri dlhodobom prijíme tohto stopového prvku v množstve presahujúcom 400 µg za deň. Jej klinickými príznakmi sú nauzea, vomitus, abdominálna bolesť, hnačky, vypadávanie vlasov, lámavé nechty a charakteristický cesnakový zápach v pote a dychu [4–6]. V ľudskom tele má tento prvok viacero významov: ovplyvňuje imunitu, hladinu krvného tlaku, metabolizmus štítnej žľazy (ŠŽ) a prevažne u žien fertilitu. Selén je menej významným protektívnym faktorom malignít postihujúcich pľúca, pažerák, hrubé črevo, močový mechúr, pankreas, vaječníky a krčok maternice [7], u HIV pozitívnych jedincov spomaľuje nástup AIDS, taktiež mierne spomaľuje rozvoj neliečenej tuberkulózy [8].

Selén a štítna žľaza

Selén sa vo veľkom množstve nachádza v ŠŽ vo forme selenoproteínov (0,2–2 µg/g tkaniva ŠŽ). Zatiaľ ich bolo

popísaných 25. Typom selenoproteínov sú aj glutatiónreduktázy, ktoré majú dôležitú antioxidantnú aktivitu – odstraňujú voľné radikály vznikajúce pri produkcii hormónov ŠŽ. Navyše selén je súčasťou molekúl jódtironindejodínáz, ktoré majú nezastupiteľnú úlohu vo vzájomnej premene jednotlivých foriem tyroidálnych hormónov (TH) [8].

Selén a Hashimotova tyroiditída

Mnoho štúdií upozorňuje na to, že suplementácia tohto mikronutrientu môže mať vplyv na terapiu Hashimotovej tyroiditídy.

Celkovo 5 autorských tímov publikovalo veľmi podobné štúdie, v ktorých sa skúmali hladiny anti-TPO-Ab a autoprotílátok proti tyreoglobulínu u pacientov s Hashimotovou tyroiditídou v štádiu hypotyreózy na substitučnej liečbe levotyroxínom pri užívaní určitého množstva selénu (napr. vo forme selenitu sodného alebo selenometionínu) počas určitého časového úseku. Pacienti boli rozdelení do 2 skupín: tí v prvej skupine boli liečení preparátom selénu a levotyroxínom, tí v druhej iba levotyroxínom. V prvej skupine došlo k významnejšie vyššiemu poklesu hladiny anti-TPO-Ab oproti tej druhej a parciálnej úprave ultrasonografického obrazu ŠŽ [8–12].

Mao, Pop, Bath et al publikovali štúdiu s rovnakým dizajnom u tehotných žien. Záver bol rovnaký [13].

Na druhej strane u Duntas, Mantzouho a Kountrasa boli síce výsledky zhodné, no neboli štatisticky významné [14].

Je dôležité si uvedomiť, že žiadna z týchto štúdií nemerala sérovú koncentráciu selénu pred a po suplementácii. Zatiaľ teda nie sú žiadne odporúčania, v akých denných dávkach je treba selén u týchto pacientov podávať a aké sú cieľové hodnoty [8].

Selén, struma a uzly

Ďalšie štúdie popisali vzťah medzi objemom ŠŽ a sérovou koncentráciou selénu.

Zistili, že hyposeleniémia je rizikovým faktorom zväčšovania objemu ŠŽ a vzniku uzlov [15–17]. Zatiaľ však chýbajú štúdie, ktoré by preukázali, že suplementácia selénu má vplyv na prípadnú regresiu už existujúcej strumy [8].

Selén a Gravesova-Basedowova choroba

U pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou bola popísaná znížená hladina selénu [18,19]. Podľa Wertenbruch et al z roka 2007 je vzťah medzi koncentráciou selénu a stimulujúcou autoprotílátkou proti receptoru tyreostimulačného hormónu (anti-TSHR-stim-Ab) nepriamo úmerný, t.j. nedostatok selénu potencuje aktivitu ochorenia [19].

Viacero štúdií popísalo dôležitosť suplementácie selénu u pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou.

Vrca et al a Wang et al publikovali veľmi podobné štúdie, v ktorých sa skúmali hladiny anti-TSHR-stim-Ab u pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou na tyreostatickej liečbe metimazolom pri užívaní určitého množstva selénu počas určitého časového úseku. Pacienti boli rozdelení do 2 skupín: tí v prvej skupine boli liečení preparátom selénu a metimazolom, tí v druhej iba metimazolom.

V prvej skupine došlo k významnejšie vyššiemu poklesu hladiny anti-TSHR-stim-Ab oproti tej druhej [20,21].

Nakoľko takmer polovica pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou má endokrinnú orbitopatiu [22], predmetom skúmania sa stal aj vzťah exoftalmu a selénu.

Podľa Dehinovej et al majú pacienti s Gravesovou orbitopatiou vo všeobecnosti menej selénu ako zdraví jedinci, avšak nepopísali významné rozdiely v jeho hladine medzi miernou a závažnou orbitopatiou, ani medzi aktívnou a neaktívnou formou ochorenia [23].

Recentná austrálska štúdia, ktorá došla ohľadom sérovej hladiny selénu k rovnakému záveru ako Dehin et al, ešte odhalila, že pacienti s Gravesovou-Basedowovou chorobou s oftalmopatiou majú štatisticky významne nižšie koncentrácie oproti tým bez postihnutia očí [24].

Zatiaľ bola ukončená len jedna veľká štúdia, v ktorej sa skúmala regresia endokrinnnej orbitopatie u pacientov s miernou formou Gravesovej-Basedowovej choroby pri užívaní určitého množstva selénu alebo pentoxyfilínu počas určitého časového úseku. Pacienti boli rozdelení do 3 skupín: tí v prvej skupine boli liečení preparátom selénu, tí v druhej pentoxyfilínom. Tretia skupina dostávala placebo. V prvej skupine došlo k zlepšeniu klinického stavu na rozdiel od ostatných dvoch [25].

I keď, ako už bolo spomenuté, sú zatiaľ zverejnené len výsledky tejto jednej štúdie, odporúčania ohľadom liečby selénom bol inkorporované do súčasných odporúčaní vydaných European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Podľa nich je u pacientov s miernou formou Gravesovej orbitopatie vhodná 6-mesačná podporná liečba preparátmi selénu v dávke 200 µg selénu denne. EUGOGO definuje pacientov s miernou formou Gravesovej orbitopatie ako jedincov, ktorí nepotrebujú imunosupresívnu ani chirurgickú liečbu, nakoľko ochorenie má len malý vplyv na ich bežný život. Títo pacienti majú obvykle jedno alebo viac z nasledujúcich: retrakciu viečka menej ako 2 mm, mierne postihnutie mäkkých tkanív, exoftalmus menej ako 3 mm (pre danú rasu a pohlavie), žiadnu alebo len intermitentnú diplopiu (pri únave) a podráždenie rohovky zvládnuteľné lubrikantmi [26].

Ďalšie poznatky by mohli dať dve veľké štúdie GRASS a CATALYST, ktoré majú byť ukončené v roku 2018 [8].

Záver

Význam selénu ako stopového prvku v ľudskom organizme je v súčasnosti dostatočne preskúmaný. Možno konštatovať, že väčšina populácie ho má v tele nedostatok. Avšak len v ostatných rokoch sa medicína díva na selén ako na liečivo rôznych ochorení.

Podávanie selénu vo forme predovšetkým organických zlúčenín má u pacientov s tyreopatiami, či už v zmysle hyperfunkcie alebo hypofunkcie, jednoznačne pozitívny význam, hoci ide často len o liečbu podpornú.

Literatúra

1. Duntas LH, Benvenha S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2015; 48(3): 756–775. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>.

2. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379(9822): 1256–1268. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)>.
3. Park K, Rimm E, Siscovick D et al. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. *Nutr Res Pract* 2011; 5(4): 357–364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4162/nrp.2011.5.4.357>>.
4. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds; N. A. P. (US) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC), USA: 2000. Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and β -Carotene and Other Carotenoids: Overview, Antioxidant Definition, and Relationship to Chronic Disease. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds.- National Academies Press (US): Washington (DC) 2000. ISBN 0-309-06949-1. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225471/>>.
5. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicologic Profile for Selenium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 2003. Dostupné z WWW: <<https://www.atsdr.cdc.gov>>.
6. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Int Med* 2010; 170(3): 256–261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495>>.
7. Kvičala J. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, profetelost či nutnost? II. část. *Interní Med* 2003; 5(7): 354–359.
8. Ventura M, Melo M, Carillho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 1297658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>>.
9. 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(4): 1687–1691.
10. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol* 2006; 190(1): 151–156.
11. Gartner R, Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors* 2003; 19(3–4): 165–170.
12. Nacamulli D, Mian C, Petricca D et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2010; 73(4): 535–539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x>>.
13. Mao J, Pop VJ, Bath SC et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr* 2016; 55(1): 55–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0822-9>>.
14. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(4): 389–393.
15. Rasmussen LB, Schomburg L, Kohrle J et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 585–590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-1026>>.
16. 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 of Endocrinol* 2003; 148(3): 309–315.
17. Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4037–4047. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2222>>.
18. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem* 2007; 3(3): 281–284.
19. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carle A et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(4): 584–590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12185>>.
20. 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(1–2): 55–63.
21. Wang L, Wang B, Chen SR et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm Metab Res* 2016; 48(9): 559–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110491>>.
22. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J of Med* 2010; 362(8): 726–738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0905750>>.
23. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T et al. Lack of Association between Selenium Status and Disease Severity and Activity in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 57–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000442440>>.
24. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(6): 905–910. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12392>>.
25. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1920–1931. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>>.
26. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 9–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000443828>>.

MUDr. Štefan Sotak, PhD., MBA

✉ stefan.sotak@upjs.sk

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

www.upjs.sk

Doručeno do redakce 8. 8. 2017

Přijato po recenzi 17. 9. 2017