


ЕФЕКТИВНОСТ НА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА СЕЛЕНОВИ ПРЕПАРАТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

 г-р М. Арнаудова¹,
доц. г-р Ц.
Тотомирова²

¹МБАЛ ВИТА,
гр. София

²Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната, ВМА,
гр. София

През 1991 г. селенът е идентифициран в състава на тип 1 дейодиназа, която катализира превръщането на тироксин (Т4) в трийодтиронин (Т3). Оттогава значението на този остатъчен елемент за нормалното функциониране на щитовидната жлеза и нейните заболявания е широко обсъждано и изследвано^[1].

Щитовидната жлеза е един от органите с най-високо съдържание на селен, като дори в случай на дефицит, съдържанието на селен в щитовидната жлеза също е високо. Селенът е наличен в селенопротеините под формата на селеноцистеин, който участва в образуването на активния център на селенопротеините.

Селенът навлиза в организма чрез храната – растения, морски дарове (водорасли) и различни храни от животински произход^[9]. Индивидуалните приеми варират значително в различните части на света, варирайки от недостатъчен прием (7 mcg/ден) до токсичен прием (4 990 mcg/ден). Тези различия се дължат



на нееднаквост в съдържанието на селен в почвата, в която културите растат, рН на почвата и съдържанието на селен в органичните вещества. Приемът на селен е висок в страни като Китай, Венецуела, Северна Америка и Япония, значително по-нисък е в Европа. Субпродуктите, като напр. бърбери и черен дроб, са богат източник на селен. В допълнение, морски дарове, месо, зърнени

култури, също могат да бъдат добри източници на селен. Съдържанието на селен в зърнените култури варира широко в зависимост от географското място на производство с много ниски нива в голяма част от Европа.

Основната форма на селен в човешката диета е селенометионин, който е селенов аналог на аминокиселината метионин. Селенът обаче може да се получи от храни, базирани на живо-

тински произход чрез селеноцистеин, получен от селенопротеините^[10].

Селенометионинът е преобладаващата форма на селен в растенията, особено в зърнените. Селенометионинът се инкорпорира неспецифично на мястото на метионин в протеини като албумин в плазмата, което води до по-високи плазмени нива на селен след консумация в сравнение с неорганичните форми като натриев селенит или селенат.

Измерването на плазмените или серумни концентрации на селен е най-често срещаният начин за определяне на състоянието на селен и отразява скорошния прием на селен (от последните дни)^[11].

Макар и рядко използвано, определянето на селен в цялостна кръв е мярка за състоянието на селен за по-дълъг период от време, тъй като е включен селенът в еритроцитите (последните имат продължителност на живота около 120 дни). Селенът в ноктите на краката, който се измерва с анализ на неутронно активиране, е маркер за състоянието на селен за период до 1 година. Освен това, нивата на селен могат да са намалени при наличие на възпалителен отговор и измерването на селен трябва да се тълкува спрямо ситуацията.

След първоначалните проучвания на популации с комбиниран тежък дефицит на йод и селен, става ясно, че значението на състоянието на селен за щитовидната жлеза зависи от състоянието на други микроелементи, по-специално йод и желязо^[2]. Клиничното значение на нивото на селен за хормоналния синтез на щитовидната жлеза може да има ограничено значение при здрави възрастни.

До 50% от бременните жени, които имат положителни тиреоидни анти-

тела (антитела срещу ТРО или тиреоглобулин) в първия триместър се очаква да развият следродилен тиреоидит, а от тези жени, 20-40% ще развият постоянен първичен хипотиреоидизъм. Все пак остава нерешен въпросът относно използването на селен за предотвратяване на появата на следродилен тиреоидит при бременни жени с повишени автоантитела на тиреоид-пероксидаза (ТРО-Ab)^[3]. Проучване сред 151 бременни жени с положителни ТРО-Ab доказва, че 200 µg/ден Se (даван под формата на селенометионин) значително намаляват случаите на следродилна дисфункция на щитовидната жлеза и постоянна тиреоидна дисфункция (след раждането тиреоидит се наблюдава в 28.6% от групата на селен и 48.6% от плацебо групата)^[4]. В друго рандомизирано плацебо-контролирано проучване сред 230 бременни жени *Мао и сътр.*^[5] не откриват ефект от приема на 60 µg/ден, обогатени със Se грозди, върху концентрациите на автоантитела на щитовидната жлеза, но е налице тенденция към намаляване на нивата на TSH при ТРО-Ab-положителни участници.

Все повече се натрупват доказателства от наблюденията при хора, които да определят ролята на добавката на селен за грижата при пациенти с тиреоидит на Хашимото. В повечето случаи селен се препоръчва при пациенти с тиреоидит на Хашимото преди започване на терапията с левотироксин, като преобладаващата мотивация е намаляване титъра на автоантитела. Различни систематични прегледи и мета-анализи на опитите за приложение на селен при автоимунни тиреоидни заболявания заключават, че няма клинично значими доказателства по отношение на ремисия, прогресия на заболяването,

намалена доза левотироксин или по-добро качество на живот^[13]. Освен това авторите се съмняват дали намалението на титъра на антиТРО антителата само по себе си оправдава рутинната употреба на добавки със селен. В допълнение, налице е повишен риск от поява на нежелани ефекти от добавяне на селен в сравнение с плацебо, като най-често се съобщава за стомашен дискомфорт, без да има докладвани сериозни неблагоприятни ефекти или хоспитализация поради токсичност.

В контролирано проучване на 60 пациенти с хроничен лимфоцитен тиреоидит, комбинацията на левотироксин + селен притежава по-добра ефикасност от монотерапията с левотироксин, ТРО-антитела и TG-антитела са значително намалени. Дефицитът на селен изглежда е рисков фактор за хипотиреоидизъм и настоящите доказателства не оправдават употребата на селенови добавки като част от лечението на тиреоидит на Хашимото въпреки способността му да се подобрява имунната функция^[12].

Наблюдателни проучвания при болестта на Грейвс показват по-високи серумни концентрации на селен при пациенти, постигнали ремисия, отколкото при пациенти с рецидив и по-ниски концентрации на селен при новодиагностицирани пациенти с болест на Грейвс, отколкото при контролите. Ниски нива на селен са открити и при бременни жени, които са хипертиреоидни, отколкото при тези, които са еутиреоидни. През 2019 г. проучване показва, че дефицитът на селен увеличава риска от хипертиреоидизъм, независимо дали е от болестта на Грейвс, или нодуларна гуша, но нивата на TSH рецепторните автоантитела и Т-кле-

тъчната пролиферация не се повлияват от селенова суплементация.

Плазмените концентрации на селен са доказано по-ниски при пациенти с тиреоидасоцирана орбитопатия, отколкото при тези само с болест на Грейвс, изказвайки вероятността, че дефицитът на селен може да представлява независим рисков фактор за орбитопатия. Друго насочено проучване установява значими асоциации между състоянието на селен и тежестта или активността на орбитопатия^[14,15].

Селенът може да инхибира освобождаването на провъзпалителни фактори и хиалуронова киселина. В условия на цитотоксично окисление селенът може да предотврати клетъчното увреждане и освобождаването или излагането на аутоантигени, както и намаляването на токсичните ефекти на реактивните кислородни радикали. В допълнение към подобряването на антиоксидантния капацитет на тялото, се смята също, че селенът влияе пряко върху симпатиковия тонус на редица мускулни групи.

Европейско мултицентрово рандомизирано проучване оценява ефекта от 200 mcg/ден селен (като натриев селенит) или 1200 mcg/ден пентоксифин или плацебо в продължение на 6 месеца при 159 еутиреоидни пациенти с лека орбитопатия на Грейвс^[16]. Авторите съобщават за подобрене на качеството на живот, по-малко засягане на очите и по-бавна прогресия на заболяването при получаване на селен.

Въпреки че действителната ефикасност на селен при орбитопатия е несигурна, приложението му обикновено се счита за полезно при лечението на офталмопатия с лека

активност и използването му се налага в клиничната практика. Насокиите на EUGOGO за 2021 г. включват добавка селен в режима на лечение за лека офталмопатия, като се препоръчва 6-месечно лечение със селенови препарати за пациенти с лека офталмопатия, с кратка продължителност, за предотвратяване на прогресия до по-тежки форми^[17].

Изследванията не винаги отчитат значение на използваната формулировка на Se. В преглед от *Wichman и сътр.* се прави сравнение на проучвания, използващи 200 mcg/ден селенометионин с проучвания, използващи 200 mcg/ден натриев селенит и показва значително спад на TPO-Ab след тримесечен период в подгрупата, получаваща селенометионин, но не и в тези, които получават натриев селенит^[6].

Нивото на селен рядко се измерва преди вземането на решение да се препоръча прием на селен. Добавянето обикновено не се основава на селеновия или йоден статус на населението. Важността на знанието за състоянието на селен е свързано с потенциалните рискове от предозиране. Освен при условията на изразен йоден дефицит, няма данни за добавката на селен да има неблагоприятни ефекти върху метаболизма на хормоните на щитовидната жлеза или влошаването на клиничното протичане на някои заболявания^[1]. Различни доклади повдигат въпроса за значението на повишения риск от захарен диабет тип 2 и развитие на инсулинова резистентност при излагане на високи дози селен. Мета-анализи на обсервационни проучвания съобщават за наличие на сигнификантна връзка между концентрациите на селен в плазма/серум и развитие на захарен диабет тип 2^[7].

При приложението на селен не са идентифицирани сериозни неблагоприятни ефекти. Изследване при пациенти с умерено ниски нива на селен, приемът на 300 mcg на ден на обогатени със селен гроздъци, приемани в продължение на 5 години, увеличават десетгодишната смъртност по всякаква причина в сравнение с плацебо, както и с прием на 100 или 200 mcg/ден^[8]. ■

книгопис:

- Kohrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(5): 392–401.
- Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, Debrabant B, Nybo M, Cold S, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(6): 657–67.
- Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007; 17(7): 609–12.
- Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4): 1263–8.
- Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. 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.
- Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016; 26(12): 1681–92.
- Kim J, Chung HS, Choi MK, Roh YK, Yoo HJ, Park JH, et al. Association between Serum Selenium Level and the Presence of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Metab J.* 2019 Aug; 43(4): 447–60.
- Rayman MP, Winther KH, Pastor-Barriuso R, Cold F, Thvilum M, Stranges S, et al. Effect of long-term selenium supplementation on mortality: results from a multiple-dose, randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2018 Nov; 127: 46–54.
- Rayman, M. P. Selenium and human health. *Lancet* 2012, 379, 1256–1268
- Rayman, M. P. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* 2008, 100, 254–268
- Ashton, K. et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 2025S–2039S.
- Yu L, Zhou L, Xu E, Bi Y, Hu X, Pei X, et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* (2017) 40(11):1243–50.
- Winther, K. H., Wichman, J. E., Bonnema, S. J. & Hegedus, L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017, 55, 376–385.
- Khong, J. J. et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin. Endocrinol.* 80, 905–910 (2014).
- Dehina, N., Hofmann, P. J., Behrends, T., Eckstein, A. & Schomburg, L. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016, 5, 57–64
- Marcocci, C. et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N. Engl. J. Med.* 364, 1920–1931(2011).
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European group on graves' orbitopathy (Eugogo) clinical practice guidelines for the medical management of graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021, 185(4): G43–g67.