

Katarzyna Banaszczyk, Adrianna Maliszewska, Michał Owsiany

Znaczenie selenu w leczeniu choroby Hashimoto

The role of selenium in the treatment of Hashimoto's disease

Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska
Adres do korespondencji: Katarzyna Banaszczyk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-001 Bydgoszcz, tel.: +48 794 053 852, e-mail: kbanaszczyk570@gmail.com

Streszczenie

Selen ma duże znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Pierwiastek ten jest ściśle związany z prawidłowym funkcjonowaniem tarczycy oraz prawidłowym metabolizmem hormonów tarczycowych, pełni również rolę w leczeniu chorób tego narządu. Celem niniejszego opracowania było zebranie ostatnich doniesień na temat wpływu suplementacji selenu na przebieg choroby Hashimoto. Stanowi ono pewnego rodzaju próbę wyjaśnienia sposobu, w jaki pierwiastek ten może oddziaływać na gruczoł tarczycowy. W pracy przedstawiono wpływ suplementacji selenu w różnych stadiach choroby Hashimoto oraz możliwe molekularne podstawy obserwowanych zmian biochemicznych i terapeutycznych. Zaprezentowane przez autorów badania opisują wpływ selenu m.in. na stężenia przeciwciał przeciw tarczycy i czynników prozapalnych oraz echogeniczność tarczycy u osób z chorobą Hashimoto. W artykule zreferowano także interesujące badania molekularne opisujące istotne znaczenie selenu w procesie apoptozy czy w modyfikacji ekspresji cząsteczek układu HLA tyreocytów. Selen prawdopodobnie jest zaangażowany w reakcje autoimmunologiczne przebiegające w dotkniętym chorobą narządzie tarczycowym. Co więcej, dzięki swoim szczególnym właściwościom antyoksydacyjnym ogranicza przewlekły stan zapalny w tarczycy, który towarzyszy chorobie Hashimoto. Zdecydowanie warto poświęcić uwagę temu mikroelementowi, ponieważ być może usprawni on terapię przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i za jakiś czas, po kolejnych badaniach klinicznych, stanie się ważnym elementem terapii tej jednostki chorobowej.

Słowa kluczowe: selen, choroba Hashimoto, leczenie choroby Hashimoto

Abstract

Selenium is important for the proper functioning of the human body. This element is closely related to the proper functioning of the thyroid gland and normal metabolism of thyroid hormones. Moreover, it plays a role in the treatment of diseases affecting this organ. The present work was aimed at collecting recent reports on the effect of selenium supplementation on the course of Hashimoto's disease and was an attempt to explain how this element can affect the thyroid gland. The paper presents the effect of selenium supplementation at various stages of Hashimoto's disease and the possible molecular basis for the observed biochemical and therapeutic changes. The studies presented by the authors describe the effect of selenium on, *inter alia*, the level of antithyroid antibodies, proinflammatory factors and echogenicity of the thyroid in people with Hashimoto's disease. The article also discusses interesting molecular studies describing the importance of selenium in the process of apoptosis, or in the modification of the HLA expression on thyroid cells. Selenium is probably involved in the modification of autoimmune reactions in the affected thyroid gland. What is more, thanks to its special antioxidant properties, selenium reduces chronic inflammation in the thyroid with Hashimoto's disease. It is definitely worth paying attention to this micronutrient because it may improve the therapy of chronic autoimmune thyroiditis and, maybe in some time, after more clinical investigation, it will become an important part of the therapy in this disease entity.

Keywords: selenium, Hashimoto's disease, treatment of Hashimoto's disease

WPROWADZENIE

Choroba Hashimoto, czyli przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, to najczęstsza choroba autoimmunologiczna oraz najczęstsza przyczyna niedoczynności tarczycy na terenach, gdzie podaż jodu jest prawidłowa⁽¹⁾. Klasyczny obraz choroby przebiegający z wolem został opisany po raz pierwszy w 1912 roku przez japońskiego chirurga Hakaru Hashimoto. Przedstawił on w swojej pracy czworo pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy, które określił mianem wola limfatycznego (*struma lymphomatosa*)⁽²⁾. Częstość występowania choroby Hashimoto na świecie to około 0,3–1,5 przypadku na 1000 osób rocznie⁽³⁾. Choć od odkrycia tej jednostki chorobowej minął już ponad wiek, to jej etiopatogeneza nadal nie została do końca wyjaśniona. Występowanie choroby Hashimoto jest związane z czynnikami zarówno genetycznymi, jak i środowiskowymi. Spośród składników diety wpływ na rozwój tego schorzenia przypisuje się m.in. niedostatecznemu spożyciu selenu. W chińskim badaniu przekrojowym przeprowadzonym w dwóch okręgach prowincji Shaanxi wykazano, że na obszarach, gdzie zawartość selenu w środowisku była obniżona, choroba Hashimoto oraz inne nieprawidłowości związane z funkcją tarczycy (niedoczynność, subkliniczna niedoczynność, powiększenie gruczołu) występowały znamienne częściej niż na terenach, gdzie zawartość selenu była prawidłowa. Obniżona zawartość selenu w środowisku odpowiadała 2-krotnie niższemu stężeniu tego pierwiastka w surowicy osób zamieszkujących te tereny, w porównaniu z osobami zamieszkującymi regiony o prawidłowej zawartości selenu⁽⁴⁾. Choć niedobór selenu obecnie nie jest uznawany za pewny czynnik ryzyka sprzyjający wystąpieniu choroby Hashimoto ani jego suplementacja nie jest skutecznym sposobem jej leczenia, coraz więcej badań skupia się na wpływie tego mikroelementu na przebieg choroby i jej etiopatogenezę. Cel niniejszej pracy stanowi próba usystematyzowania dotychczasowych opracowań dotyczących wpływu suplementacji selenu na przebieg choroby Hashimoto.

CHOROBA HASHIMOTO

Choroba Hashimoto wiąże się z pojawieniem się przeciwciał przeciwarczycowych: przeciwko peroksydazie tarczycowej (*thyroid peroxidase*, TPO; anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG); czasem obecne są również przeciwciała blokujące receptor hormonu tyreotropowego (*thyroid stimulating hormone*, TSH)⁽⁵⁾. W tarczycy pojawiają się nacieki złożone z komórek jednojądrzastych; dominują limfocyty, które mogą się organizować w grudki limfatyczne, obecne są również makrofagi i komórki plazmatyczne⁽⁶⁾. Zjawiska immunologiczne zależą od limfocytów Th1, a najważniejszą rolę odgrywają tutaj limfocyty T cytotosyczne, których aktywność prowadzi do niszczenia komórek pęcherzykowych tarczycy. Dochodzi również do zaburzenia funkcji regulatorowych limfocytów T. Zwiększa się wydzielanie cytokin prozapalnych, a zmniejsza – cytokin

przeciwwzapalnych. Na skutek zaburzenia tej równowagi nawiązała się apoptoza komórek nabłonka tarczycy^(5,6). Przewlekłe zapalenie gruczołu prowadzi do włóknienia śródmiąższowego o różnym nasileniu⁽⁶⁾.

Przez długi czas choroba może przebiegać bezobjawowo. Jej początek może być związany z przejściową nadczynnością gruczołu (*hashitoxicosis*), na skutek nasilonego niszczenia miększu tarczycy i uwolnienia do krwi hormonów. Następnie najczęściej pojawia się krótki okres eutyreozy, przechodzący w utrwaloną niedoczynność tarczycy, która na początku może być subkliniczna^(5,7). Choroba rozwija się powoli, z czasem pojawiają się symptomy kliniczne typowe dla niedoczynności tarczycy, które ze względu na wielokierunkowe działanie hormonów tarczycowych są zmienne i dotyczą wielu układów organizmu⁽⁶⁾.

Diagnostyka choroby opiera się na badaniu obecności przeciwciał przeciwarczycowych we krwi oraz oznaczeniu stężeń TSH i wolnej tyroksyny (fT4). Stężenie TSH jest podwyższone, stężenie fT4 zależy zaś od fazy choroby. W fazie przejściowej nadczynności tarczycy wartość stężenia fT4 może być podwyższona, natomiast w subklinicznej niedoczynności i w fazie eutyreozy pozostaje w normie. Na rozpoznanie choroby Hashimoto pozwala stwierdzenie zwiększonego stężenia przeciwciał anty-TPO u osoby z wolem lub ze zmniejszoną (zanikową) tarczycą bądź z niedoczynnością tarczycy. Przeciwciała anty-TG mają mniejsze znaczenie w rozpoznaniu, gdyż są mniej swoiste niż przeciwciała anty-TPO⁽⁵⁾. Pomocne jest również badanie ultrasonograficzne (USG). Tarczyca w chorobie Hashimoto charakteryzuje się zmniejszoną echogenicznością; struktura gruczołu może być nieregularna, guzkowa⁽⁶⁾. Typowo leczenie tego schorzenia opiera się na substytucji hormonu poprzez podawanie L-tyroksyny w jawnej niedoczynności tarczycy⁽⁵⁾.

SELEN W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Selen został odkryty przez szwedzkiego chemika Jönsa Berzeliusa w 1817 roku i aż do roku 1957, kiedy to zauważono jego pozytywny wpływ na ograniczenie nekrozy wątroby u szczurów, uważany był za pierwiastek toksyczny. Pod względem chemicznym selen jest niemetalem. Jako związek nieorganiczny występuje w postaci selenianów (IV), a w formie organicznej tworzy aminokwasy – selenometioninę i selenocysteinę. W aminokwasach tych dochodzi do zamiany atomu siarki na atom selenu⁽⁸⁾. Pierwiastek ten ma duże znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, ponieważ w postaci selenocysteiny wchodzi w skład wielu enzymów o istotnym znaczeniu dla metabolizmu. Dotychczas zidentyfikowano 25 selenoenzymów i selenoprotein. Są to m.in. izoformy peroksydazy glutationu, dejodynazy jodotyroninowej oraz reduktazy tioredoksynowej. W tych enzymach selen pełni funkcję centrum aktywnego. Dzięki temu bierze udział w reakcjach utleniania i redukcji, zmiatania wolnych rodników tlenowych i ochronie błon komórkowych przed stresem oksydacyjnym. Będąc składnikiem dejodynaz jodotyroninowych,

pierwiastek ten ma wpływ na metabolizm hormonów tarczycy. Reduktazy tioredoksynowe pełnią m.in. funkcję inhibitorów apoptozy, co pozwala upatrywać pewnej roli selenu w tym procesie. Badano również wpływ tego mikroelementu na układ odpornościowy, wykazując, że jego suplementacja powodowała zwiększoną reakcję komórek NK (*natural killers*) na antygen egzogeny oraz zwiększoną aktywność limfocytów T i ich przekształcenie w limfocyty cytotoksyczne^(8,9). Co więcej, selen wykazuje również właściwości przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe; prawdopodobnie może hamować przekształcenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) w pełnoobjawowy zespół nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) oraz progresję wirusowych zapaleń wątroby. Istnieją również doniesienia na temat działania przeciwnowotworowego tego pierwiastka i jego pozytywnego wpływu na zapobieganie cukrzycy i chorobom układu sercowo-naczyniowego⁽¹⁰⁾.

Niedobór selenu występuje przede wszystkim na terenach, gdzie zawartość tego pierwiastka w glebie jest niska (m.in. Chiny, Syberia)⁽¹⁰⁾. Badania epidemiologiczne wskazują, że niedobór selenu w ujęciu globalnym może dotyczyć aż miliarda osób⁽¹¹⁾. Główne źródła tego mikroelementu w diecie to mięso, ryby, makaron, płatki owsiane; największą jego ilość zawierają orzechy brazylijskie⁽⁸⁾. Zapotrzebowanie organizmu na selen, niezbędne do utrzymania prawidłowej aktywności selenoprotein, waha się od 60 µg do 75 µg na dobę⁽¹²⁾.

W porównaniu z innymi narządami tarczycy charakteryzuje się wysoką zawartością selenu, nawet w warunkach niedoboru tego pierwiastka w organizmie. Selen jako składnik pewnych selenoprotein bierze udział w ochronie tyreocytów przed szkodliwym wpływem wolnych rodników tlenowych. Jak już wspomniano, selen wchodzi w skład trzech izoform dejodynaz jodotyroninowych. Typy 1. i 2. tego enzymu odpowiadają za dejodynację tyroksyny (T4) do jej aktywniejszej formy – trójjodotyroniny (T3). Dejodynaza typu 3. rozkłada T4 i T3 do form nieaktywnych, co ma znaczenie dla ochrony płodu przed nadmiarem matczynej hormonów⁽¹³⁾. Przeprowadzono badania wskazujące na to, że suplementacja selenu w chorobach przebiegających z podwyższonym stężeniem wolnych rodników tlenowych, takich jak nadtlenek wodoru, korzystnie wpływa na gruczoł tarczowy poprzez zmniejszenie stanu zapalnego. Dzieje się to na drodze zwiększenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych zawierających selen⁽¹⁴⁾. Uznaje się, że selen dzięki swoim właściwościom jest pierwiastkiem ściśle związanym z prawidłową funkcją gruczołu tarczowego oraz właściwym metabolizmem hormonów tarczycowych.

ROLA SELENU W LECZENIU CHOROBY HASHIMOTO

W ostatnich latach prowadzono wiele badań dotyczących znaczenia selenu w leczeniu choroby Hashimoto. Jedno z najnowszych randomizowanych badań zostało przeprowadzone przez zespół badaczy chińskich i dotyczyło

porównania postępowania w przypadku przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy: monoterapii lewotyrosyną w zestawieniu z terapią, w której zastosowano lewotyrosynę w połączeniu z selenem. Badanie objęło grupę 60 pacjentów, u których oznaczano stężenie selenu, miano przeciwciał anti-TPO, anti-TG oraz cytokin zapalnych przed leczeniem oraz po jego zakończeniu. Pierwsza badana grupa ($n = 24$) otrzymywała przez 3 miesiące samą lewotyrosynę, druga zaś ($n = 36$) przyjmowała lewotyrosynę oraz preparat selenu. W grupie, w której stosowano terapię lewotyrosyną w połączeniu z selenem, odnotowano znaczący wzrost stężenia selenu w organizmie, który korelował ze spadkiem przeciwciał anti-TPO oraz anti-TG, a także prozapalnej interleukiny 2. Nie zauważono jednak różnicy w stężeniu interleukiny 10 między obiema grupami⁽¹⁵⁾. Przedstawione badanie wskazuje, że selen w połączeniu z lewotyrosyną wykazuje korzystne działanie terapeutyczne u pacjentów z chorobą Hashimoto w fazie jawnej niedoczynności tarczycy. Może mieć to związek z modulującym wpływem tego pierwiastka na układ immunologiczny oraz ze zmniejszeniem stanu zapalnego na skutek obniżenia stężenia prozapalnej interleukiny 2.

Wśród badań z ostatnich lat znalazło się także badanie przeprowadzone przez naukowców włoskich. Ta perspektywna, randomizowana próba kliniczna miała na celu określenie wpływu suplementacji selenu u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, którzy znajdowali się w stadium łagodnej, subklinicznej niedoczynności tarczycy ze stężeniem TSH <10 mU/l. Do badania włączono 196 pacjentów, których podzielono na grupę badaną, otrzymującą 83 µg selenometioniny dziennie ($n = 98$), oraz grupę kontrolną, która nie otrzymywała selenometioniny ($n = 98$). Badanie ukończyło 192 pacjentów. Po 4 miesiącach leczenia i badaniach kontrolnych przywrócenie eutyreozы wykazano u 17,2% badanych, którym podawano selenometioninę ($n = 33$)⁽¹⁶⁾. Powyższe badanie wskazuje na pozytywną odpowiedź na suplementację selenu u pacjentów znajdujących się w fazie subklinicznej niedoczynności w przebiegu choroby Hashimoto.

Przytoczone badania wskazują wyraźnie na pozytywny wpływ terapeutyczny suplementacji selenu u chorych z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy leczonych lewotyrosyną w połączeniu z suplementacją selenu oraz u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością. Pojawia się jednak pytanie o możliwy wpływ suplementacji tego pierwiastka na grupę pacjentów znajdujących się w stadium eutyreozы, nieleczonych lewotyrosyną, ale z istotnym klinicznie, oznaczalnym mianem przeciwciał anti-TPO (≥ 100 kU/l). Jest to grupa obciążona ryzykiem rozwoju subklinicznej lub nawet jawnej klinicznie autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy. Na to pytanie postanowili odpowiedzieć badacze z Uniwersytetu w Amsterdamie. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą przez 6 miesięcy część badanych ($n = 30$) była objęta codzienną suplementacją selenu (200 µg seleninu sodu), a pozostała część badanych ($n = 31$) otrzymywała placebo. Na początku badania oraz po 3, 6 i 9 miesiącach od jego rozpoczęcia badacze oznaczali stężenia TSH,

FT4, selenu, selenoproteiny P, a także dodatkowo wskaźnik jakości życia. Uzyskane wyniki, mimo dość małej liczebności badanej grupy, okazały się wyjątkowo interesujące. Jediną różnicą między grupą objętą suplementacją selenu a grupą otrzymującą placebo stanowiły wyższe stężenia tego pierwiastka oraz selenoproteiny P w pierwszej ze wspomnianych grup. W badaniu nie wykazano natomiast żadnych istotnych różnic w mianach przeciwciał anti-TPO oraz w stężeniu TSH ani też w wartości wskaźnika jakości życia⁽¹⁷⁾.

Kolejnym wartym uwagi badaniem oceniającym wpływ suplementacji selenu u pacjentów z eutyreozą jest analiza, którą przeprowadzili Esposito i wsp. Siedemdziesięciu sześciu pacjentów z eutyreozą, nieleczonych lewotyroksyną, podzielono na grupę badaną ($n = 38$) otrzymującą 166 μg L-selenometioniny dziennie oraz grupę kontrolną ($n = 38$) otrzymującą placebo. Podczas badań kontrolnych w czasie 0, po 3 i 6 miesiącach grupa pacjentów była badana pod kątem wartości stężeń TSH, fT4, fT3, przeciwciał anti-TPO, a także oceny tarczycy w badaniu USG. Stężenia TSH, fT4, fT3, przeciwciał anti-TPO oraz echogeniczność tarczycy nie różniły się statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną zarówno w czasie 0, jak i po 3 i 6 miesiącach. W grupie przyjmującej selenometioninę wykazano po 3 miesiącach badania spadek wartości fT4, a wzrost wartości fT3, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, w której w porównaniu ze stanem początkowym nastąpił spadek stężenia fT3⁽¹⁸⁾. Dwa powyższe badania wskazują, że suplementacja selenu ma ograniczony wpływ na przebieg choroby Hashimoto w stadium eutyreozy.

Badaniem wyjątkowo interesującym nie tylko ze względu na wyniki, jakie przyniosło, ale również z powodu wyróżniającej się na tle innych przytoczonych analiz metodologii, było prospektywne badanie naukowców z Uniwersytetu w Padwie. Miało ono na celu ocenę wpływu suplementacji selenu w dawkach zbliżonych do dziennego zapotrzebowania na naturalny przebieg autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, w odróżnieniu od wcześniej przytoczonych badań, oceniających wpływ wysokich dawek, kilkakrotnie większych niż dzienne zapotrzebowanie. Do badania włączono 76 pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy lub jej subkliniczną niedoczynnością, znajdujących się w początkowym stadium choroby, z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem TSH oraz stężeniem fT4 w zakresie normy. Pacjenci nie byli leczeni lewotyroksyną. Po randomizacji utworzono dwie grupy badanych: grupę 1. ($n = 46$) otrzymującą codziennie przez 12 miesięcy dawkę dziennego zapotrzebowania selenu (80 μg) oraz grupę 0. ($n = 30$) nieotrzymującą preparatów selenu, w tym też jakichkolwiek suplementów ze śladową ilością tego pierwiastka. Na początku badania, po 6 oraz po 12 miesiącach oceniano stężenia przeciwciał anti-TPO i anti-TG, TSH oraz fT4, a także echogeniczność gruczołu tarczowego w badaniu USG o wysokiej rozdzielczości. Co ciekawe, badanie to było pierwszą próbą, w której podczas opracowywania danych ultrasonograficznych użyto metody ilościowej (pikselowa skala szarości obejmująca zakres od 0 = biały do 255 = czarny), umożliwiającą

obiektywną ocenę zmian w obrębie tarczycy. Wyniki okazały się wyjątkowo interesujące. Echogeniczność tarczycy obniżyła się istotnie po 6 miesiącach w obu grupach pacjentów, przy czym po 12 miesiącach w grupie otrzymującej selen nie odnotowano progresji zmian w badaniu USG, w odróżnieniu od grupy nieotrzymującej wspomnianego pierwiastka, w której echogeniczność tarczycy jeszcze bardziej się obniżyła. Badania laboratoryjne również dostarczyły interesujących danych. Po 6 miesiącach nie odnotowano żadnych istotnych różnic w stężeniach przeciwciał między grupą 0. i grupą 1., jednak po 12 miesiącach w grupie otrzymującej selen, w przeciwieństwie do grupy nieotrzymującej, odnotowano znaczny spadek stężeń przeciwciał, w tym – co ciekawe – u 5 pacjentów stwierdzono ujemne wartości anti-TPO. Interesującym wynikiem jest też brak istotnych zmian w stężeniach TSH i fT4 w obu badanych grupach. Tym samym badacze dowiedli, że już dawki selenu zbliżone do dziennego zapotrzebowania mogą wpływać na naturalny przebieg autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, w zakresie zarówno obniżania mian przeciwciał, jak i zapobiegania zmniejszeniu echogeniczności gruczołu tarczowego⁽¹⁹⁾. Ostatni aspekt wydaje się wyjątkowo interesujący, gdyż, jak wykazano już na przełomie wieków, niska echogeniczność mięszu tarczycy ma związek z naciekiem zapalnym w jej obrębie oraz wysokim mianem przeciwciał, a także koreluje z pogorszeniem czynności gruczołu tarczowego w grupie pacjentów z jego autoimmunologicznym zapaleniem^(20,21). Pośrednio może to świadczyć o poprawiającym strukturę mięszu tarczycy efekcie przyjmowania dziennych fizjologicznych dawek selenu. W 2012 roku grupa chińskich naukowców opublikowała badanie, które rzuciło nieco więcej światła na charakter zmian w zakresie miana przeciwciał anti-TPO w przebiegu suplementacji selenem. Cele analizy obejmowały nie tylko opis zmian w całkowitych stężeniach tych przeciwciał, ale także zbadanie charakteru zmian miana poszczególnych podklas wspomnianych immunoglobulin. Grupę 134 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy podzielono w pierwszej kolejności na grupę badanych znajdujących się w stadium eutyreozy lub subklinicznej niedoczynności tarczycy ($n = 89$) oraz grupę badanych w stadium jawnej klinicznie hipotyreozy ($n = 45$). Następnie w każdej z wymienionych grup w sposób randomizowany wyodrębniono podgrupy pacjentów (49/89 oraz 28/45) otrzymujących codziennie przez 6 miesięcy suplementację selenu (200 μg) oraz pacjentów otrzymujących w tym samym czasie placebo. Całkowite stężenie przeciwciał anti-TPO, ich poszczególnych podklas, TSH, fT4 oraz selenu oznaczano na początku badania, po 3 i po 6 miesiącach. W podgrupach otrzymujących selen wykazano spadek miana całkowitego przeciwciał, przy czym spadek ten był większy wśród badanych pierwotnie przydzielonych do grupy cechującej się jawną klinicznie hipotyreozą. Jednocześnie wykazano, że dominującymi podklasami przeciwciał anti-TPO są IgG1 (72%), IgG3 (41%) oraz IgG4 (72%), przy czym udział procentowy i miano podklasy IgG3 były większe wśród chorych z jawną hipotyreozą. Badając zmiany stężeń poszczególnych podklas, wykazano,

że w spadku całkowitego miana przeciwciał anti-TPO obserwowanego wśród pacjentów otrzymujących suplementację selenem dominujący udział ma zmniejszenie stężeń podklas IgG1 i IgG3⁽²²⁾.

Na pytanie o możliwy mechanizm, na którego drodze suplementacja selenu miałaby wpływać na poprawę stanu klinicznego pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy, odpowiedzi próbowali udzielić również naukowcy węgierscy. W swoim badaniu także wykazali oni korzystny efekt dołączenia suplementacji selenu do terapii lewotyrosyną u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy, w tym m.in. spadek stężeń przeciwciał, głównie anti-TPO. Tym razem badano wpływ selenu (10, 50 oraz 100 nmol/ml seleninu sodu) na ekspresję cząsteczek układu HLA w hodowlach *in vitro* ludzkich tyreocytów. Ekspresję cząsteczek HLA-DR indukowano przez dodanie do hodowli interferonu γ (IFN- γ), z kolei do oznaczenia HLA-pozytywnych tyreocytów użyto metody FACS (*fluorescence-activated cell sorting*). Wykazano, że obecność selenu w hodowli hamuje ekspresję cząsteczek HLA-DR, przy czym efekt ten jest zależny od stężenia pierwiastka. Jednocześnie nie wykazano istotnych różnic w ekspresji cząsteczek HLA-DR w zależności od tego, czy selen dodano do hodowli przed czy po ekspozycji tyreocytów na IFN- γ . Następnie zbadano możliwy związek między ekspresją cząsteczek HLA-DR na powierzchni komórek tarczycy a rolą selenu jako antyoksydantu, wykazując odwrotnie proporcjonalną zależność między ekspresją cząsteczek HLA-DR a całkowitą pojemnością antyoksydacyjną poszczególnych dawek selenu⁽²³⁾. Przytoczone wyniki okazały się wyjątkowo interesujące w kontekście możliwego modyfikującego wpływu suplementacji selenu na przebieg procesu chorobowego, ponieważ poszczególne haplotypy cząsteczek HLA mają prawdopodobny udział w patogenezie autoimmunologicznych chorób tarczycy^(24,25).

W kolejnym badaniu grupa włoskich naukowców również starała się dociec, w jaki sposób suplementacja selenu może wpływać na spadek miana przeciwciał udowodniony we wcześniejszych analizach. Do eksperymentu użyto komórek pęcherzykowych tarczycy szczura (FRTL5). Komórki uprzednio inkubowane w odpowiednich warunkach oraz wystawione na różne stężenia chlorku selenu zaczęto badać pod kątem wpływu tych stężeń na proces apoptozy. Wykazano, że użyty chlorek selenu powodował spadek transkrypcji i ekspresji genów białek proapoptotycznych (p53, Bim) oraz wzrost ekspresji genów białek antyapoptotycznych (NF- κ B, Bcl-2). Suplementacja selenu powodowała zwiększenie przeżywalności komórek pęcherzykowych tarczycy szczura oraz stymulowała ich wzrost i proliferację. Hamowała również proces apoptozy zachodzący za pośrednictwem szlaku FAS-zależnego. Badania te wskazują, że selen wywiera modulujący wpływ na proces apoptozy zachodzący w komórkach pęcherzykowych tarczycy. Udowodniono protekcyjne oddziaływanie selenu na komórki tarczycy, które może mieć związek z wykazanim już spadkiem miana przeciwciał tarczycowych oraz poprawą stanu tarczycy w badaniu USG u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami tego narządu⁽²⁶⁾.

Na temat suplementacji selenu wciąż prowadzone są badania. Interesujące obserwacje przedstawił naukowcy w duńskim randomizowanym, wielośrodkowym badaniu CATALYST. Do analizy włączono 472 pacjentów w wieku powyżej 18 lat, cierpiących na przewlekłe zapalenie tarczycy i przyjmujących preparaty lewotyrosyny, z mianem anti-TPO w surowicy >100 μ m/ml, która to wartość utrzymywała się przez rok. Połowa badanych otrzymywała dodatkowo codziennie przez 12 miesięcy 200 μ g drożdży wzbogaconych selenem, natomiast grupa kontrolna otrzymywała placebo. Po zakończeniu eksperymentu badacze, odnosząc się do korelacji między suplementacją selenu a dawką przyjmowanej tyroksyny w grupie przyjmującej selen, podjęli próbę prognozowania redukcji dawki tyroksyny potrzebnej do otrzymania tego samego efektu terapeutycznego. Do innych aspektów opisywanego badania należały także potwierdzenie różnicy w mianie przeciwciał anti-TPO między grupą suplementującą selen a grupą kontrolną oraz ocena przy pomocy kwestionariusza jakości życia podczas 12-miesięcznego badania⁽²⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Selen to mikroelement, który – jak wynika z badań przeprowadzonych w ostatnich latach – ma swój udział nie tylko w regulacji wielu procesów fizjologicznych w ludzkim organizmie, ale również w terapii stanów patofizjologicznych. Autorzy niniejszej pracy starali się przedstawić rolę wspomnianego pierwiastka w leczeniu choroby Hashimoto. Na podstawie przytoczonych źródeł można sądzić, że selen ma istotny udział w terapii tego rodzaju zapalenia tarczycy. Głównym mechanizmem jego działania jest najprawdopodobniej regulacja procesu autoimmunologicznego, który leży u podstawy tej jednostki chorobowej. Wyraża się to w udowodnionej w wielu badaniach zdolności wspomnianego pierwiastka do obniżania miana autoprzeciwciał. Jednocześnie wiele zagadnień pozostaje nadal niewyjaśnionych, a kolejne doświadczenia oprócz odpowiedzi przyniosą również kolejne pytania. Świadczy to o potrzebie dalszych badań nad znaczeniem selenu, w tym także jego rolą w leczeniu choroby Hashimoto. Być może w przyszłości mikroelement ten wejdzie na stałe do programu terapeutycznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J et al.: Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1550–1562.
2. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K et al.: Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013; 23: 142–150.
3. Latina A, Gullo D, Trimarchi F et al.: Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One* 2013; 8: e55450.
4. 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: 4037–4047.
5. Jarzab B, Lewiński A, Plączkiewicz-Jankowska E: Choroby tarczycy. In: Gajewski P (ed.): *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2016: 1256.
6. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR: Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 391–397.
7. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B: Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergologia, Immunologia* 2007; 4: 64–69.
8. Klecha B, Bukowska B: Selen w organizmie człowieka – charakterystyka pierwiastka i potencjalne zastosowanie terapeutyczne. *Bromat Chem Toksykol* 2016; 49: 818–829.
9. Ratajczak M, Gietka-Czernel M: Rola selenu w organizmie człowieka. *Post N Med* 2016; 29: 929–933.
10. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E: The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2017; 68: 440–465.
11. Holben DH, Smith AM: The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 836–843.
12. Lacka K, Szelięga A: Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski* 2015; 38: 348–353.
13. Köhrle J, Jakob F, Contempéré B et al.: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26: 944–984.
14. Negro R: Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics* 2008; 2: 265–273.
15. Yu L, Zhou L, Xu E et al.: Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1243–1250.
16. Pirola I, Gandossi E, Agosti B et al.: Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 567–571.
17. Eskes SA, Ender E, Fliers E et al.: Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 444–451.
18. Esposito D, Rotondi M, Accardo G et al.: Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 83–89.
19. Nacamulli D, Mian C, Petricca D et al.: Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 535–539.
20. Marcocci C, Vitti P, Cetani F et al.: Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 209–213.
21. Huber G, Staub JJ, Meier C et al.: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3221–3226.
22. Zhu L, Bai X, Teng WP et al.: [Effects of selenium supplementation on antibodies of autoimmune thyroiditis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012; 92: 2256–2260.
23. Balázs C, Kaczur V: Effect of selenium on HLA-DR expression of thyrocytes. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 374635.
24. Zaletel K, Gaberšček S: Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics* 2011; 12: 576–588.
25. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y: The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 2008; 30: 58–62.
26. Nettore IC, De Nisco E, Desiderio S et al.: Selenium supplementation modulates apoptotic processes in thyroid follicular cells. *Biofactors* 2017; 43: 415–423.
27. Winther KH, Watt T, Bjørner JB et al.: The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 115.