

Selenio y tiroides

Ariel Sánchez
Centro de Endocrinología, Rosario

Glánd Tir Paratir 2009; (18): 40-45

Resumen

A partir de los años '50 se reconoce al selenio (Se) como nutriente esencial, ya que su deficiencia severa causa necrosis hepática y miopatía. La tiroides contiene más Se por gramo de tejido que cualquier otro órgano. El Se integra proteínas, llamadas selenoproteínas; éstas actúan como mecanismo defensivo contra el estrés oxidativo, regulan la función tiroidea y el estado redox de la vitamina C y otras moléculas. Hay dos formas tisulares de Se: selenometionina y selenocisteína; la segunda es la responsable de la actividad biológica del Se. Dos compuestos inorgánicos de Se, el selenato y el selenito, se usan frecuentemente para suplementación oral del elemento y fortificación de alimentos, y tienen buena biodisponibilidad. El requerimiento diario recomendado es de 15-20 µg en infantes y niños, y 55 µg en adolescentes y adultos. Las dosis "terapéuticas" utilizadas son de 100-200 µg/día. El catabolismo de las hormonas tiroideas es regulado por medio de tres desyodinasas de yodotironinas –selenodependientes–, y su deficiencia causa un aumento en los niveles séricos de T4 y de rT3; sin embargo, este efecto es leve, y no tiene consecuencias clínicas evidentes. Combinada con deficiencia de yodo o con la presencia de bociógenos (p. ej., tiocianato), la deficiencia de Se podría ser un tercer factor capaz de explicar la endemia de cretinismo predominantemente mixedematoso en el Congo. En este artículo se revisan los conocimientos actuales sobre el posible rol del Se en procesos inflamatorios crónicos de la tiroides, en la regulación de la autoinmunidad tiroidea, y en la oncogénesis.

Palabras clave: selenio, tiroides, selenoproteínas, tiroiditis, cáncer, deficiencia

Summary

SELENIUM AND THE THYROID

In the fifties selenium (Se) was recognized as an essential nutrient, since severe deficiency causes myopathy and liver necrosis. The thyroid contains more Se per gram of tissue than any other organ. Se is part of selenoproteins which have antioxidant activity and help regulate tissue redox status and thyroid function. There are two tissue forms of Se: selenomethionine and selenocysteine; the latter is responsible for the biological activity of Se. Two inorganic compounds (selenate and selenite) are frequently used for oral supplementation of the element and as food additives; both show good bioavailability. Daily requirement of Se is 15-20 µg in infants and children, and 55 µg in adolescents and adults. The «therapeutic» dose of Se is 100-200 µg daily. The catabolism of thyroid hormones is regulated by three iodothyronine deiodinases which contain Se; its deficiency leads to elevated T4 and rT3 serum levels. However, this effect is mild and does not have a clinical correlate. When Se deficiency is combined with I deficiency or the presence of goitrogens, it could become a third factor explaining the prevalence of predominantly myxedematous endemic cretinism in Congo. This article reviews present-day knowledge on the possible role of Se in chronic thyroiditis, the regulation of thyroid autoimmunity, and thyroid oncogenesis.

Key words: selenium, thyroid, chronic thyroiditis, cancer, endemic goiter

Recibido para publicación: 29/05/09

Aceptado: 07/07/09

Correspondencia: Ariel Sánchez

asanchez@cimero.org.ar

Generalidades

El selenio (Se, número atómico 34) es un elemento no metálico descubierto en 1817 por Berzelius. Su nombre deriva del griego *selene*, luna. Las fuentes alimentarias son las nueces, los cereales, los pescados (sobre todo el atún), mariscos (langosta, cangrejos) y huevos.

El Se funciona a través de su asociación con proteínas, llamadas selenoproteínas. Éstas actúan como mecanismo defensivo contra el estrés oxidativo, regulan la función tiroidea y el estado redox de la vitamina C y otras moléculas. Específicamente, las cuatro peroxidases del glutatión seleno-dependientes (GPx 1-4) protegen contra el estrés oxidativo, igual que las selenoproteínas P y W. El catabolismo de las hormonas tiroideas es regulado por medio de tres deiodinasas de yodotironinas, seleno-dependientes, mientras que se han identificado tres tioredoxino-reductasas que participan en la regeneración del ácido ascórbico a partir de sus metabolitos oxidados, y en la reducción de uniones disulfuro intramoleculares¹.

Hay dos formas tisulares de Se: selenometionina y selenocisteína. La primera es sintetizada en las plantas y se incorpora al azar, en lugar de la metionina, en varias proteínas. La segunda es la responsable de la actividad biológica de las selenoproteínas arriba mencionadas. La selenometionina representa la mitad del contenido de Se en la dieta; al igual que la selenocisteína, es bien absorbida en el tracto intestinal. Dos compuestos inorgánicos de Se, el selenato y el selenito, se usan frecuentemente para suplementación oral del elemento y fortificación de alimentos, y tienen buena biodisponibilidad. El requerimiento diario recomendado es de 15-20 µg en infantes y niños, y 55 µg en adolescentes y adultos². La tiroides contiene más Se por gramo de tejido que cualquier otro órgano.

Para evaluar el estado nutricional con respecto al Se, se usan su concentración sérica, y la actividad de la GPx-1 en eritrocitos. Más recientemente, la determinación de la actividad de la GPx-3 plasmática se está difundiendo como mejor método por su mayor exactitud¹. Para estudiar retrospectivamente la ingesta de Se en individuos se determina su concentración en pelo y uñas³.

Los pasos metabólicos en la asimilación de

Se inorgánico en mamíferos comienzan por la absorción de selenato, la principal fuente de Se en el suelo, y continúan con la vía de sulforreducción. El selenato es reducido a selenito por la 3-fosfoadenosina 5-fosfosulfato (Se-Paps). El selenito es directamente reducido a selenuro, el principal metabolito del Se, por la tioredoxino-reductasa. El selenuro es el sustrato para la biosíntesis de selenocisteína por la cisteína-sintetasa, y es importante para la excreción de Se⁴.

Deficiencia de selenio

A partir de estudios animales de la década del '50 se reconocía al Se como nutriente esencial, ya que su deficiencia severa causa necrosis hepática y miopatía. La deficiencia de Se en humanos estuvo asociada, hasta hace pocos años, con dos enfermedades endémicas que afectan una extensa región de China, que va desde el nordeste hasta el sudoeste y se extiende hasta el Tibet. Una compromete a niños y mujeres embarazadas: es una cardiomiopatía llamada enfermedad de Keshan; la otra es una osteoartropatía que comienza en la niñez, conocida como enfermedad de Kashin-Beck. Debe notarse que la deficiencia de Se en dicha región es extrema, con valores séricos promedio de 10 ng/ml (el rango normal en adultos de países industrializados es de 60-110 ng/ml)³.

El posible papel protector del Se en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y ciertas formas de cáncer ha sido revisado recientemente por Boosalis¹. La evidencia de beneficios derivados de la suplementación con Se en pacientes diabéticos es contradictoria y la misma no se justifica al momento actual¹.

A partir de 1987, varios grupos que estudiaban el metabolismo de las hormonas tiroideas comenzaron a interesarse en el Se. A partir de los hallazgos de un equipo escocés, otros comprobaron que la deiodinasa tipo I es una enzima que contiene Se. Investigadores de la Universidad Libre de Bruselas comprobaron después la concomitancia de deficiencia de yodo y de Se en una amplia zona de endemia bociosa en el Congo oriental y en la región norte del mismo país (República Democrática del Congo). Se sabía que la falta de Se lleva a una baja actividad de la GPx –selenoenzima conocida des-

de 1973— y se postuló que esta deficiencia podría causar involución tiroidea debido a la toxicidad del peróxido de hidrógeno (la síntesis de H_2O_2 es esencial en el proceso de yodinación de la tirosina en la glándula tiroides). De acuerdo a esta hipótesis, la suplementación con Se mejoraría la función tiroidea en niños carecientes de I/Se. Con sorpresa, se observó un efecto paradójico: caída en los niveles de T_4 sérica. Esto llevó al replanteo de la hipótesis inicial; hoy se acepta que el selenio interactúa con el metabolismo de las hormonas tiroideas, y que su deficiencia lleva a un aumento en los niveles séricos de T_4 y de rT_3 . Sin embargo, este efecto es leve, y no tiene consecuencias clínicas evidentes. Cuando se combina con deficiencia de yodo o con la presencia de bociógenos (p. ej., tiocianato), la deficiencia de Se podría ser un tercer factor capaz de explicar la endemia de un cretinismo predominantemente mixedematoso en el Congo³.

A continuación mencionaremos algunos trabajos recientes que han estudiado la interrelación del Se con la función y la autoinmunidad tiroideas.

Selenio y función tiroidea

En corderos, la suplementación con Se no induce cambios en los niveles de hormonas séricas ni en la respuesta de TSH a la TRH, como tampoco en los niveles tisulares de desyodinasas⁵. En ovejas deficientes, se encontró una correlación negativa entre los niveles de TSH sérica y la actividad de GPx eritrocitaria⁶.

El consumo de una dieta pobre en selenio por parte de voluntarios sanos estudiados en unidad metabólica produjo aumento en la T_3 sérica y disminución en la TSH, acompañados de pérdida de peso —o sea, un cuadro de hipertiroidismo funcional—, mientras que el consumo de una dieta rica en Se produjo cambios espectaculares⁷. Sin embargo, más recientemente los mismos autores no encontraron cambios en la tasa metabólica ni en el peso corporal en adultos norteamericanos sanos que hacían sus actividades habituales, luego de la suplementación con levadura rica en Se por vía oral⁸. En población añosa sana no se comprobó ningún efecto beneficioso de la suplementación con Se sobre la función tiroidea⁹.

Pizzulli y Ranjbar han descripto tres niñas con hipotiroidismo primario (por TSH basal y prueba de TRH e.v.) y deficiencia de Se, cuyo metabolismo y estado clínico volvieron a la normalidad luego de la suplementación con selenito de sodio v.o. durante 4 semanas¹⁰. Los autores postulan que la deficiencia de Se lleva a mal funcionamiento de la 5'-desyodinasas.

Un defecto hereditario de la selenocisteína, causado por una mutación sin sentido en la proteína portadora SECIS-2, produce anomalías en las desyodinasas y un metabolismo tiroideo defectuoso. Ésta es la primera demostración de que un defecto en la actividad de las desyodinasas puede no ser causado por cambios en el *locus* de estas enzimas, sino secundario a un defecto generalizado en las selenoproteínas¹¹. En ratones *knockout* para selenoproteínas no se alteran ni la morfología tiroidea, ni la actividad GPx en la glándula, ni las concentraciones intraglandulares de Se, ni los niveles séricos de hormonas tiroideas o de TSH¹². Esto sugiere que aun en condiciones de deficiencia de Se, bajas concentraciones de selenoproteínas permiten asegurar un adecuado tenor intratiroideo del elemento.

Selenio y autoinmunidad tiroidea

En áreas con deficiencia de Se hay mayor prevalencia de tiroiditis crónica, quizá por menor actividad de la GPx seleno-dependiente.

Derumeaux y col¹³ encontraron una correlación negativa entre las concentraciones séricas de Se y el tamaño tiroideo por ecografía en mujeres francesas; además, el patrón ecográfico que sugiere tiroiditis crónica era menos frecuente en las mujeres sin deficiencia de Se. En un grupo de 70 mujeres con tiroiditis crónica, de edad promedio 47 años, Gärtner y col les administraron a todas levotiroxina sódica; 36 pacientes recibieron 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de selenito de sodio, y el resto placebo. Al cabo de tres meses los niveles de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Act-PO) cayeron más en el grupo placebo (88%) que en el grupo tratado con Se (64%); sin embargo, un re-análisis de un subgrupo de mujeres con niveles altos de ActTPO ($> 1.200 \text{ UI/ml}$) mostró una caída de 40% en las tratadas vs. un aumento del 10% en el grupo placebo¹⁴. En otro estudio coincidente, la administración de

selenometionina –además de levotiroxina sódica– a mujeres con tiroiditis crónica disminuyó el tenor de AcTPO en un 50% al cabo de 6 meses, contra una disminución de alrededor de un 30% en mujeres tratadas con L-T₄ solamente¹⁵. En un estudio semejante, el Se, también en dosis relativamente altas (~200 µg/día) indujo una disminución promedio del 30% en los niveles de AcTPO¹⁶. Otros autores han publicado resultados similares¹⁷, pero hay un estudio reciente que no pudo comprobar dicho efecto¹⁸. Este trabajo, que además estudió la generación de citoquinas linfocitarias *in vitro* en un reducido número de pacientes, ha recibido críticas de otros autores^{19,20}. Un estudio argentino no observó cambios significativos en los niveles de AcTPO o anticuerpos anti-tiroglobulina en un grupo de 27 mujeres eutiroides de 25 a 72 años de edad tratadas con 200 µg/día de Se en un preparado antioxidante administrado durante 3 meses²¹.

Un estudio prospectivo y controlado en mujeres embarazadas, usando la misma dosis de Se, comprobó un efecto protector de este elemento contra el distiroidismo postparto²². Un interesante estudio de obstetras de la Universidad de Hull (Gran Bretaña) encontró niveles más bajos de Se en el pelo –pero no en el suero– de 26 mujeres con antecedentes de aborto espontáneo habitual (3 o más abortos, y ningún embarazo exitoso posterior), en comparación con los niveles en un grupo control de 18 mujeres fértiles no abortadoras²³.

En pacientes con enfermedad de Graves (EG), se observó mayor nivel de selenio sérico inicial en los que eventualmente entraron en remisión espontánea que en los que no lo hicieron; en los primeros hubo una correlación negativa significativa entre los niveles de Se y los de anticuerpo anti-receptor de TSH (TRAb)²⁴.

Actualmente se acepta que la producción de especies reactivas del oxígeno está aumentada en pacientes con EG, debido al consumo intracelular incrementado de ATP y de oxígeno, y a una mayor fosforilación oxidativa. Sustancias naturalmente antioxidantes, como la vitamina E y la coenzima Q₁₀, están disminuidas en la EG. Estas alteraciones se corrigen con la vuelta al eutiroidismo por medio de la administración de drogas antitiroideas, pero no de yodo radiacti-

vo²⁵. Se piensa que el Se tiene un efecto protector contra el estrés oxidativo en la EG, y esto está documentado en varios estudios, revisados recientemente por Duntas¹¹.

Como conclusión de este apartado, podemos decir que probablemente el Se en dosis farmacológicas tenga un efecto anti-inflamatorio a nivel tisular tiroideo y permita disminuir la autoagresión en pacientes con niveles altos de AcTPO. La dosis “terapéutica” de Se en la tiroiditis crónica es de 100-200 µg diarios, que resulta bastante superior a la necesaria para devolver las GPx a la normalidad en casos de deficiencia.

Selenio y cáncer de tiroides

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha determinado que hay suficiente evidencia para considerar un efecto salúfero del Se frente al cáncer en general. Habría además nueva evidencia de que el Se está implicado en la génesis de tumores tiroideos (Trumbo 2005)²⁶.

Un proyecto que procura identificar parámetros séricos potencialmente asociados con el desarrollo de cáncer (*Janus Serum Bank*) ha encontrado que los bajos niveles séricos de selenio constituyen un factor de riesgo de desarrollar cáncer de tiroides²⁷, lo que confirmaría los resultados de un estudio epidemiológico escandinavo previo²⁸. El estudio de las concentraciones tisulares tiroideas de Se en pacientes con varias tireopatías encontró que el menor valor promedio correspondió a aquellos con cáncer, sugiriendo una caída de los mecanismos locales de defensa y de la capacidad de desintoxicación, que podría incidir en mutaciones del oncogene *ras*²⁹. Algunas de estas mutaciones se asocian a mayor generación de peróxido de hidrógeno y, quizá, de especies reactivas del oxígeno³⁰.

Toxicidad del selenio

Hace una década se describió el caso de un paciente con sepsis a partir de un foco neumónico, que recibió selenito e.v. en altas dosis, y desarrolló marcado hipotiroidismo; el enfermo tenía además severa deficiencia de yodo, y la suplementación con yoduro revirtió el hipotiroidismo³¹.

Futuros desarrollos

Algunos grupos están evaluando el efecto de la suplementación con Se en la oftalmopatía de Graves.

Se está trabajando en el desarrollo y aplicación clínica de drogas antitiroideas que contienen Se —en realidad, algunos de los fármacos en estudio son farmacóforos del metimazol—, capaces de inhibir en forma reversible la tiroperoxidasa³².

A pesar de lo interesante de la teoría de que el Se es un oncoprotector, todavía es prematuro recomendarlo sistemáticamente como suplemento. Este paso deberá esperar la realización de estudios prospectivos con escala y poder estadístico suficientes, y con la debida evaluación de riesgos y beneficios.

Agradecimientos

El autor agradece las sugerencias hechas por los Dres. María del Carmen Silva Croome, Marcos Abalovich y Ricardo Parma durante la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract* 2008; 23:152-60.
2. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
3. Vanderpas J. Selenium and iodine deficiency as risk factors for goiter and hypothyroidism. En: *The Thyroid and Environment* (Péter F, Wiersinga W, Hostalek U, eds.). Schattauer: Stuttgart, 2000. Pp 25-40.
4. Birringer M, Pilawa S, Flohe L. Trends in selenium biochemistry. *Nat Prod Rep* 2002; 19:693-718.
5. Chadio SE, Kotsampasi BM, Menegatos JG, Zervas GP, Kalogiannis DG. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone levels and selenoenzyme activities in growing lambs. *Biol Trace Elem Res* 2006; 109:145-54.
6. Dalir-Naghadeh B, Rezaei SA. Assessment of serum thyroid hormone concentrations in lambs with selenium deficiency myopathy. *Am J Vet Res* 2008; 69:659-63.
7. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J Nutr* 2003; 133:3443-8.
8. Hawkes WC, Keim NL, Diane Richter B, y col. High-selenium yeast supplementation in free-living North American men: No effect on thyroid hormone metabolism or body composition. *J Trace Elem Med Biol* 2008; 22:131-42.
9. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, y col. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:370-8.
10. 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.
11. Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid* 2006; 16:455-60.
12. Schomburg L, Riese C, Michaelis M, y col. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. *Endocrinology* 2006; 147:1306-13.
13. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, y col. Association of selenium with thyroid volume and echostucture in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:309-15.
14. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1687-91.
15. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:389-93.
16. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol* 2006; 190:151-6.
17. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, y col. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17:609-12.
18. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, y col. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 2008; 18:7-12.
19. Turker O, Karapolat I. There is immunological benefit of selenium treatment in autoimmune thyroiditis (carta). *Thyroid* 2008; 18:671-2.
20. Gärtner R, Duntas LH. Effects of selenium supplementation on TPOAb and cytokines in acute autoimmune thyroiditis (carta). *Thyroid* 2008; 18:669-70.
21. Calabrese MC, Abalovich M, Elías N, Gutiérrez S. Selenio y autoinmunidad tiroidea (resumen). *Rev Arg Endocrinol Metab* 2008; 45(3 Supl):78.
22. Negro R, Greco G, Mangieri T, y col. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1263-8.
23. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a

- history of recurrent miscarriage. *Brit J Obstet Gynecol* 2001; 108:1094-7.
24. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, y col. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem* 2007; 3:281-4.
 25. Abalovich M, Llesuy S, Gutiérrez S, Repetto M. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: The effects of methimazole and ¹³¹I-iodine treatments. *Clin Endocrinol* 2003; 59:321-7.
 26. Trumbo PR. The level of evidence for permitting a qualified health claim: FDA's review of the evidence for selenium and cancer and vitamin E and heart disease. *J Nutr* 2005; 135:354-6.
 27. Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, Theodorsen L, Orjasaeter H. The JANUS serum bank. *Sci Total Environ* 1993; 139-140:527-35.
 28. Glattre E, Thoassen Y, Thoresen SO, y col. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 1989; 18:45-9.
 29. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gozdz S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88:25-30.
 30. Sugawara M, Sugawara Y, Wen K, Giulivi C. Generation of oxygen free radicals in thyroid cells and inhibition of thyroid peroxidase. *Exp Biol Med* 2002; 227:141-6.
 31. Hofbauer LC, Spitzweg C, Magerstädt RA, Heufelder AE. Selenium-induced thyroid dysfunction. *Postgrad Med J* 1997; 73:103-4.
 32. Roy G, Mugesh G. Selenium analogues of anti-thyroid drugs - Recent developments. *Chem Biodivers* 2008; 5:414-39.