

Selen u očuvanju zdravlja i nastanku bolesti

Dušan Backović

Medicinski fakultet, Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Beograd

K l j u č n e r e č i : selen; metabolizam; imunitet; kardiovaskularne bolesti; neoplazme; mentalno zdravlje; ishrana.

Key words : selenium; metabolism; immunity; cardiovascular diseases; neoplasms; mental health; nutrition.

Uvod

Selen (Se) je esencijalni oligoelement koji se nalazi u sastavu selenoproteina koji grade nekoliko enzima sa antioksidantnom funkcijom i ulogom u stvaranju hormona štitaste žlezde. Potvrđen je niz pozitivnih efekata selena po zdravlje nastalih jačanjem odbrane organizma (podizanje imuniteta, sprečavanje nastanka i progresije arterioskleroze, očuvanje fertiliteta), ali uz prilično usku terapijsku širinu (u odnosu 1:8) između prosečnih potreba (55 µg/dnevno) i gornje granice sigurnog unosa (400 µg/dnevno) (1). Relativni nedostatak Se kod ljudi povezan je sa povećanom učestalošću kardiovaskularnih i drugih oboljenja etiopatogenetski povezanih sa oksidativnim stresom i imunološki posredovanim zapaljenjima, infertilitetom i poremećajima funkcije tireoidne žlezde (2). Potpuni deficit zapaža se kod dugotrajne totalne parenteralne ishrane preparatima bez selena, a u pojedinim regijama je povezan sa nastankom endemske Kešanske (Keshan) i Kašin Bekove (Kashin-Boeck) bolesti (1). Dodavanje ili restrikcija selena utiču na aktivnost i metabolizam neurotransmitera što uzrokuje promene raspoloženja i ponašanja kod ljudi i životinja (3). Prva istraživanja o zastupljenosti selena kod nas sprovedli su geolozi, koji su utvrdili da naše zemljište, kao i životne namirnice, spadaju među selenom najsiromašnije u svetu (4). Nivo selena u serumu stanovnika Beograda ukazuje da unos selena nije dovoljan (5).

Selen u biosferi

Selen, metaloid sličan sumporu, otkrio je švajcarski naučnik Paracelzus i dao mu ime po boginji Seleni koja personifikuje mesec. Hemijski pripada VIa grupi i IV periodi

sistema elemenata. U zemljinoj kori nalazi se u relativno maloj količini, kao primesa raznih sulfidnih ruda u mineralima metaloselenidima, a ređe u jednostavnim neorganskim jedinjenjima kao što su selenit i selenat. Zagađenje vazduha (naročito povećanje koncentracije oksida sumpora koji dovede do pojave tzv. kiselih kiša) značajno utiče na koncentraciju selena u plodnom zemljištu koje je prva karika u lancu ishrane: herbivorne – omnivorne životinje – čovek (6). Zagađenje mora teškim metalima dovodi do opadanja sadržaja selena u mesu ribe koje je bogat izvor selena. Problem bioakumulacije selena nastaje korišćenjem velike količine fosilnih goriva i navodnjavanjem zagađenim otpadnim vodama u selenifernim regijama (7). Većina biljaka ima slabe sposobnosti usvajanja selena iz prirodnog đubriva, a regularna veštačka đubriva sadrže ga vrlo malo. Biljke ugrađuju selen u jedinjenja koja sadrže sumpor kao što su alilsulfidi (beli luk i brokoli), zatim u obliku selenometionina i selenocisteina, a ređe kao selenohomocistein, selenometilcistein, selenoenocistation, selenotaurin i selenocistation. Životinje moraju selen uneti hranom i on se smatra esencijalnim mikroelementom koji sprečava pojavu mišićne distrofije kod goveda, ovaca i konja, i eksudativnu dijatezu kod živine. Nasuprot tome, u preteranim količinama Se izaziva trovanje koje se kao akutno manifestuje gastrointestinalnim tegobama i paralizama, a kao hronično daje sliku iscrpljenosti i astenije (7).

Najznačajniji izvori selena za čoveka su namirnice životinjskog porekla: iznutrice, posebno bubrezi i jetra, plodovi mesa, meso, a nešto siromašniji izvori su cerealijske (preradom u fina brašna gubi se 10–50% Se) i mlečni proizvodi. Voće i povrće sadrže Se u veoma malim količinama, a izuzetak je beli luk koji može da sadrži i do 50 puta više u odnosu na slično povrće. Pored toga, 10–45% selena gubi

se tokom termičke obrade hrane, a nezasićene masne kiseline iz biljnih ulja mogu da koriste selen za zasićenje svojih hemijskih veza. U Srbiji je prosečan ukupan dnevni unos selena procenjen na 27 μg (ispod svih preporučenih normi), najvećim delom putem mesa i ribe (41,92%), mlečnih proizvoda (27,16%) i žitarica (24,43%) (4). Najniži dnevni unos na svetu utvrđen je u Kini u oblasti Kešan: od 3 do 22 μg , a suprotno tome u oblastima iste zemlje sa endemskom seleonom, zabeležen je unos Se najviši na svetu 6,69 mg na dan (7).

Metabolički put selena

Svi oblici Se uneti u organizam resorbuju se veoma dobro: selenometionin se stoprocentno resorbuje u dvanaestopalačnom crevu, selenocistein i soli selenati resorbuju se aktivnim transportom, dok se soli seleniti resorbuju nešto slabije mehanizmom proste difuzije. Hrana bogata vitaminima A, C i E poboljšava, dok hrana bogata dijetnim vlaknima, kao i prisustvo teških metala, otežavaju resorpciju Se (u prisustvu Pb, Hg, Cd iz hrane životinjskog porekla, resorpcija selena iznosi svega 50%). Unet u organizam Se se transportuje krvlju putem novosintetisanih nosača – selenoproteina P, a delom vezan za lipoproteine (LDL i VLDL) ili za krvne ćelije. Poluživot selena u organizmu je od 65 do 112 dana, pri čemu se najpre mobilize iz tkiva jetre, a najduže se zadržava u mozgu i testisima. U ćelijama selen iz organskih nosača selenocisteina i selenometionina biva ponovo preveden u neorganski oblik i zatim inkorporiran kao selenocistein-tRNK i seleno-tRNK koji imaju primarnu regulacionu ulogu u homeostazi selena u tkivu čoveka (8).

Najveći deo selena eliminiše se urinom, preko 65%, ostatak fecesom, a kod preteranog unosa i putem ekshalacije isparljivih formi (dimetilselenid). Sekretorni plato izlučivanja urinom je pri unosu od 850 μg na dan, a izlučivanje preko 0,5 ng/ml predstavlja jedan od kriterijuma za dijagnozu trovanja (8). Koncentracija selena u serumu je dobar pokazatelj njegovog unosa u kraćem vremenskom periodu; koncentracija u krvnim elementima (trombociti, eritrociti) govori o zasićenju tkiva oko tri meseca unazad. Koncentracija Se u kosi i noktima može da služi za procenu unosa u proteklih 6–12 meseci, ali se ne koristi redovno zbog česte lokalne upotrebe hemijskih sredstava koja sadrže Se. Prema američkom istraživanju National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), koje je obuhvatalo 14 619 zdravih osoba starosti 14–90 god. tokom 1988–94, selen je u serumu najviši kod muškaraca, a najniži kod žena starosti 31–50 godina (9). Autopsijskim nalazom kod 76 ljudi umrlih od različitih bolesti, kao i kod 46 bez prethodnih oboljenja, najveća koncentracija je nađena u bubrežima, jetri, slezini, pankreasu, srcu, mozgu, plućima i mišićima, a najniža pojedinačna koncentracija nađena je u jetri alkoholičara (10).

Kod sisara postoji stotinak funkcionalnih proteina koji sadrže aminokiselinu selenocistein (koja je nedavno definisana kao 21. po redu), a kod čoveka je do danas utvrđeno

oko 35 selenoproteina, od kojih desetak sa poznatom fiziološkom funkcijom (11). Nemački lekar Klaus Schwartz je 1957. prvi identifikovao selen kao komponentu organske supstance koju je nazvao faktor 3, koja u eksperimentima na pacovima sprečava nekrozu jetre izazvanu ishranom koja ne sadrži vitamin E (1). Najpoznatiji selenoenzim glutationperoksidaza (GPx) je tetramerne strukture, nalazi se u citoplazmi i mitohondrijama svih ćelija gde učestvuje u zaštiti ćelijske membrane od oksidativnog oštećenja (razgrađuje reaktivne hidroperokside do vode i alkohola) i posreduje u metabolizmu eikosanoida (12). Ovaj enzim predstavlja ćelijsku rezervu selena za sintezu drugih selenoproteina i najviše koncentracije dostiže u tkivima bubrega, testisa, epifize, jetre, pluća, pankreasa, a u nervnom tkivu i eritrocitima. Zabeležena je i aktivnost selen-nezavisne glutationperoksidaze koja ima peroksidnu aktivnost sličnu glutation-S-transferazi. U okviru familije selen-zavisnih glutationperoksidaza poznate su četiri vrste enzima: intraćelijska klasična ili celularna – GPx1 smeštena u citosolu i mitohondrijama, ekstraćelijska ili plazmina – GPx3 iz ćelija proksimalnog tubula bubrega (i mlečnih žlezda) sa drugačijom strukturom u glukozilovanom obliku i gastrointestinalna – GPx2 koja se luči iz jetre štiteći creva od peroksida prisutnih u himusu. U četvrtu vrstu ovog enzima spada fosfolipidna hidroksiperoksidna glutationperoksidaza (PLGPx), koja je monomerne strukture i sadrži jedan atom selena u svom reaktivnom centru. Ovaj enzim inhibiše lipidnu peroksidaciju masnih kiselina i esterifikuje ih u funkcionalne fosfolipidne strukture ćelijske membrane i ćelijskih organela, a takođe učestvuje i u metabolizmu eikosanoida i redukuje hidroperokside holesterola i njegovih estara u LDL (10).

T_4 5'd-tiroksin-dejodinaza reguliše stvaranje aktivnog hormona štitaste žlezde trijodtironina (T_3) i neaktivnog produkta reverznog trijodtironina (rT_3). Postoje posebni tipovi ovog enzima: tip 1 – koji katalizuje 5monodejodinaciju, tip 2 – intracelularni oblik koji ne katalizuje dejodinaciju unutrašnjeg prstena jodtironina i tip 3 – koji dejodinira unutrašnji prsten stvarajući isključivo rT_3 . U uslovima nedostatka selena beleži se smanjenje aktivnosti dejodinaza do 20% (13).

Selenoprotein P je jednostavan polipeptid sa 10 selenocisteinskih rezidua u tri izoforme, koji vezuje 60% selena u plazmi. Zbog prirode kovalentne veze selena u polipeptidnom lancu, uz ranije poznatu ulogu nosača selena, verovatno ima i antioksidativnu ulogu, a njegovo prisustvo potvrđeno je i u ćelijama endotela, gde ima ulogu zaštite od peroksilnitrata (14).

Enzim tioredoksin-reduktaza postoji u tri izoforme i sa selenocisteinom, kao redoks centrom, održava stanje oksidacije – redukcije u ćeliji pri sintezi DNK. Kao donor vodonika za ribonukleotidreduktazu i glutationperoksidazu plazme učestvuje u regulaciji ekspresije gena, transkripcije i mehanizma proliferacije ćelija (14).

U spermatozoidima se nalazi najveća koncentracija selena u obliku nekoliko selenoproteina. Ona izrazito raste tokom polnog sazrevanja. Selenoprotein kapsule mitohondrija spermatozoida po novijim saznanjima je oblik GPx4,

koji štiti razvojne oblike spermatozoida od oksidativnog oštećenja, a kasnije se polimerizuje u strukturni protein repa spermatozoida koji je od velikog uticaja na motilitet zrelih spermatozoida. Selenoprotein epitela prostate (15 kDa) ispoljava značajnu oksidoreduktivnu funkciju koja restituiše GPx4. Selenoprotein vezan za DNK spermatozoida (34 kDa) ispoljava sličnu funkciju u zaštiti njihove maturacije. Selenoprotein od 18 kDa prisutan je u bubrezima i u drugim tkivima dugo opstaje u slučaju deficita Se (15).

Selenofosfat-sintetaze (SPS1 i SPS2) značajne su u formiranju prekursora selenocisteina i njegove inkorporacije u druge selenoproteine. Selenoprotein W je dobio ime zbog značaja za antioksidativnu funkciju u mišićima (prevencija tzv. *white muscle disease*) (16).

Posledice preteranog i nedovoljnog unosa seleno

Kliničku sliku trovanja selenom kod životinja opisao je još pre 700 god. Marko Polo iz iskustva tokom putovanja kroz Kinu. U veterinarskoj medicini tzv. slepo posrtanje i alkalna bolest goveda poznate su od 19. veka, kao i endemska selenoza na zapadu Amerike (Južna Dakota i Nebraska). Otkrivanje esencijalnih uloga Se u proteklih 20 godina otvara pitanje o sigurnim granicama unosa (17–19). Akutna trovanja selenom kod ljudi manifestuju se simptomima u gastrointestinalnom sistemu i neurološkim znacima: akroparestezije, poremećajima kognitivne funkcije i pojavom konvulzija, a do sad su zabeležena u industriji i prilikom neadekvatne upotrebe preparata seleno (20).

Sva jedinjenja seleno su potencijalno toksična (elementarni selen najmanje, a selenovodoni najviše) i u laboratorijskim eksperimentima na sisarima je pokazano da visoka doza dovodi do ciroze jetre i nastanka hepatocelularnog karcinoma. Rani supklinički toksični efekti ogledaju se kroz poremećaj rada tireoideje i metabolizma hormona rasta: smanjenje nivoa somatomedina C u serumu i zastoj u rastu koji nastaje zbog nagomilavanja Se u somatotrofnim ćelijama prednjeg režnja hipofize i u jetri, zatim kroz poremećaj funkcije NK ćelija kod unosa većeg od 300 µg dnevno (21). Smatra se da se toksičnost ispoljava oksidacijom glutaciona od strane selenita, što dovodi do nastanka velikih količina O²-radikala, a takođe i inhibicije enzima blokadom aktivnih sulfhidrilnih grupa. Uzimajući u obzir faktor sigurnosti od 30%, marginalni toksični efekti javljaju se pri unosu od 750 µg dnevno kod muškaraca i 550 µg kod žena. Unos preko 5 mg dnevno daje kliničku sliku hroničnog trovanja – selenoze u vidu: opadanja kose i slabljenja noktiju, osećanja metalnog ukusa u ustima, mirisa znoja na beli luk, karijesa, bronhopneumonije i edema pluća, nadražaja gastrointestinalnog trakta sa dijarejom, kao i mentalne konfuzije i neurotoksičnosti (neuropatija) (22). Toksični efekti zavise, od vrste unetog Se (organifikovani ili neorganski), a i od istovremenog unosa antioksidansnih vitamina C i E koji ublažavaju negativni efekat viška slobodnih radikala. U poslednje vreme se raspravlja o bivalentnom efektu seleno: u poželjnim dozama sa zaštitnom funkcijom, a u preteranim

sa rizikom od razvoja malignih oboljenja. Primer ekološkog sistema Reggio Emilia na severu Italije, sa povećanom količinom Se u zemljištu, vodi i biljkama, opovrgava ovu tezu, jer se ipak ne razlikuje u ukupnoj incidenci tumora, kao i u obolevanju od pojedinih specifičnih oblika malignih oboljenja (20, 23).

Nedostatak seleno, kao i u slučaju trovanja, najpre je opisan kod životinja kao: neplodnost, usporen rast, slabost srčanog i skeletnih mišića sa kalcifikacijama (bolest belih mišića kod stoke u Australiji, Novom Zelandu, Oregonu), zatim oboljenja poznata kao *dialesis exudativa* kod živine i *hepatitis dietetica* kod svinja (19).

Najčešći uzroci nedostatka seleno kod ljudi nastaju usled neadekvatne ili jednolične ishrane namirnicama koje ne sadrže dovoljne količine seleno, kod upražnjavanja specijalnih dijeta (vegan, dijeta kod fenilketonurije, cističke fibroze), kao i kod dugotrajne totalne parenteralne ishrane. Nedovoljna apsorpcija seleno javlja se kod oboljenja digestivnog trakta, neizbalansirane ishrane kod dece i starijih ljudi, a povećan utrošak i eliminacija seleno kod fizičkog napora, hipertireoidizma i febrilnih stanja, kao i kod izloženosti radijaciji, toksičnim supstancijama i citostaticima (24). Nizak unos javlja se kod proteinsko-energetske malnutricije kod kojih se zapaža snižena vrednost GPx, kao i Se i Cu u serumu i eritrocitima uz povećanu peroksidaciju lipida (25).

Proučavanje povezanosti deficita seleno sa oboljenjima ljudi počinje krajem sedamdesetih godina prošlog veka, kada je opisana Kešanska bolest – endemska kardiomiopatija dece i žena u reproduktivnom periodu zastupljena u pojedinim regijama Kine siromašnim selenom (1). U poslednje vreme velika pažnja posvećuje se kombinaciji etiopatogenetske uloge deficita seleno i mutiranih formi koksaki virusa koji stiču virulenciju kod domaćina sa oslabljenim imunitetom. Promene na srčanom mišiću slične Kešanskoj bolesti susreću se kod bolesnika na totalnoj parenteralnoj ishrani bez seleno tokom 4–6 godina (u 40% slučajeva kod malignih oboljenja). One su nekad reverzibilne nakon nadoknade seleno (26). Endemska juvenilna osteoartropatija Kašin-Bek, u vidu deformiteta kostiju i zglobova usled nekrotične degeneracije izazvane oksidativnim oštećenjem hondrocita, zastupljena je u Kini, Severnoj Koreji i Sibiru. Osim nedostatka seleno u etiopatogenetskim izučavanjima ove bolesti spominju se i zagađenje žitarica mikotoksinima i vode organskim materijama (fulvinska kiselina) (27).

Supklinička endemska struma, usled kombinovanog endemskog nedostatka joda i seleno, izražena kod dece u nekim delovima Turske, u preko 70% slučajeva može se otkriti samo ultrasonografski (vrednosti TSH i T₃ na granici i povećan tireoglobulin), gde umereni deficit seleno u serumu značajno korelira sa ukupnom zapreminom tireoideje (28).

Selen i imunitet

Selen je neophodan za funkciju neutrofila, makrofaga i NK ćelija. Podizanje nivoa seleno, naročito kod ljudi sa deficitom, deluje imunostimulativno usled ekspanzije aktivi-

ranih citotoksičnih T-limfocita i NK ćelija (pojačana ekspresija receptora IL₂), koji ujedno iskazuju pojačanu aktivnost selenofosfat-sintetaze (1). Prema američkom istraživanju, u koje je bilo uključeno 7 505 dece starosti od 4 do 16 godina, smanjena koncentracija Se u serumu je faktor povezan sa većim rizikom od nastanka astme (OR 0,9; CI₉₅ 0,7–1,1), dok je povećana koncentracija udružena sa smanjenjem rizika za oko 50% (OR 0,5; CI₉₅ 0,2–1,4) (29). Korišćenje odnosa OR (*odds ratio*), uz raspon CI₉₅ – interval poverenja od 95%, sve je zastupljenije kao mera povezanosti nekog faktora rizika i ispitivane pojave u epidemiološkim studijama. Analiza ishrane 607 astmatičara (uz 8 669 kontrolnih ispitanika) uzrasta 16–50 godina metodom *food frequency*, govori da je dnevni unos selena negativno povezan sa astmom (kroz kvintile porasta Se, OR 0,84; p = 0,002) (30).

GPx1 ima ulogu u sprečavanju oksidativnog oštećenja RNK virusa, koje može da vodi ka spontanoj mutaciji sa povećanjem virulencije. Dokaz da bezopasni virusi, kojima je inficiran domaćin sa deficitom Se, mogu da steknu virulenciju pokazan je na soju koksaki virusa CVB 3/6 kod miševa (31). Novija interesovanja usmerena na druge RNK viruse (polio, hepatitis, influenza i HIV) dovode do saznanja da selen dovodi do inhibicije razvoja HIV *in vitro* (32). Kod obolelih od HIV infekcije veoma je čest nedostatak mikronutrijenata zbog promena u metabolizmu, malapsorpcije, infekcija gastrointestinalnog sistema i izmenjene crevne barijere. Niska koncentracija Se je u vezi sa većom smrtnošću od oportunističkih infekcija (33). Moguće je da virusne čestice uzimaju Se od domaćina i ugrađuju ga u sopstvene proteine i enzimske sisteme (GPx virusa: POX, HIV 1 i 2, hepatitis B, koksaki B3) i time umanjuju odbranu organizma omogućujući sebi bolje uslove replikacije. Deficit Se kod domaćina povećava šanse za apoptozu ćelije, čime se virusima olakšava dalje širenje, a nadoknada selena može da zaštiti osobe obolele od hepatitisa B i C od maligne alteracije (34).

Selen i reproduktivna funkcija

U veterinarskoj medicini je poznato da se česta pojava idiopatskih pobačaja kod goveda u nekim regijama sveta sa nedostatkom selena može efikasno sprečiti nadoknadom Se. U istraživanju sprovedenom kod 22 žene starosti 18–34 godine sa prethodno više od tri spontana gubitka ploda pre 22. nedelje, a bez prisutnih poznatih uzroka za spontani abortus, ustanovljen je izraženo nizak nivo selena u eritrocitima (35).

PLGPx i protein u kapsuli mitohondrija repa spermatozoida nose u sebi skoro celokupan Se u testisu, čija se koncentracija održava dugo i kod niskog nivoa Se i GPx u serumu. Koncentracija selena i aktivnost PLGPx u semenoj tečnosti korelira sa brojem spermatozoida kod supfertilnih muškaraca, a nivo selena se može smatrati prediktorom fertilizacionog kapaciteta (36). Davanje 100 µg selena dnevno supfertilnim muškarcima tokom tri meseca nije prouzroko-

valo povećanje ukupnog broja spermatozoida, ali je dovelo do signifikantnog povećanja njihovog motiliteta kod 56% ispitanika, a kod 11% spontano je došlo do trudnoće partnerki za vreme trajanja ispitivanja (37).

Selen i kardiovaskularna oboljenja

U velikoj studiji tipa ispitanik – kontrola o pojavi infarkta miokarda utvrđen je povećan rizik (OR 1,6; CI₉₅ 1,1–2,2) za osobe sa količinom selena u serumu manjom od 85 µg/l (38). Prospektivnom studijom sprovedenom u Danskoj na 3 387 bolesnika u trogodišnjem praćenju na 107 obolelih ustanovljen je OR od 1,70 (CI₉₅ 1,14–2,53) za odnos prvog i trećeg tercila raspodele selenemije u praćenju populaciji, što posle podešavanja na godine, pušačke navike i holesterolemiju neznatno pada na OR 1,55 (CI₉₅ 1,00–2,39) (39). U studiji Health Professionals Follow-up sprovedenoj 1987–92. registrovano je 470 novootkrivenih slučajeva kardiovaskularnih bolesti, gde je kao jedan od osnovnih faktora rizika bio niži nivo selena u serumu. Posle podešavanje faktora rizika (pušenje i godine starosti) odnos rizika I i V kvintila raspodele Se OR iznosi 0,86 (CI₉₅ 0,55–1,32), uz tendenciju porasta rizika kroz kvintile. Takođe, kod osoba sa niskim nivoom selena povećava se potreba za primenom revaskularizacionih procedura (OR 2,38; CI₉₅ 1,11–5,09) (12).

GPx i tioredoksin-reduktaza predstavljaju glavne selenoproteine endotelnih ćelija koji sprečavaju oksidativna oštećenja usled dejstva hidroperoksida i koji enzimski modulišu hidroperoksidne kaskade signala tokom tiol-sulfidne razmene. Reaktivne forme kiseonika i azota (superoksidi, hidroperoksidi, azotni oksidi) su ključni molekularni signali endotela, a njihovo stvaranje (uslovljeno vaskularnom NAD(P)H oksidazom i sintetazom azotnog oksida) koordiniše GPx i tioredoksin-reduktaza. Selenoenzimi imaju značaj u održavanju tonusa i adhezivnosti ćelija održavanjem balansa superoksidni anjon/NO, a takođe i u regulisanju ćelijske apoptoze (aktiviranje i inhibicija kinaze-1 koja reguliše signale za apoptozu), kao i u kontroli aktivnosti lipooksigenaze i ciklooksigenaze (regulacija inflamacije i aterogeneze) (40, 41).

Obolevanje od koronarne bolesti linearno je povezano sa koncentracijom selena u serumu u našoj populaciji (OR 1,31; p < 0,001), a progresija koronarne bolesti je obrnuto srazmerna sa nivoom selena u serumu (r = 0,79; p < 0,001) (42).

Selen, CNS i mentalne funkcije

Mozak kao tkivo iskazuje prioritet u snabdevanju selenom, koncentriše ga i najduže održava njegov nivo. Centralni nervni sistem sadrži membranski vezanu glutationperoksidazu, koja funkcioniše kao enzim koji štiti polinezasićene masne kiseline u sinapsama (43).

Kod pacova sa deficitom selena dodavanjem selenita u hranu tokom 15 dana dolazi do povećanja prometa dopami-

na (za 63%) i 3-metoksitiramina (za 55%) u supstanciji nigri mozga, dok u strijatumu dolazi do značajnog povećanja prometa serotonina (44). Različiti rezultati po regionima mozga ukazuju da smanjenje zaštite protiv oksidativnog oštećenja može da indukuje oštećenje mozga putem disbalansa metabolizma monoamina.

Zdravi muškarci koji su hranom unosili selen u visokim dozama (226 µg) u poređenju sa onima koji su uzimali 32 µg, tokom 106 dana značajno su poboljšali raspoloženje uzimajući u obzir upitnik POMS-Bi sa skalama: jasnost/konfuznost, uzbuđenost/depresivnost, staloženost/anksioznost i pouzdanost/nesigurnost. Autori zaključuju da ljudi sa niskim nivoom selena ispoljavaju relativno depresivnije raspoloženje, a pojedini to objašnjavaju uticajem selena na nastanak i transformaciju hormona tireoideje, što dokazano utiče na afektivno ponašanje (75% osoba sa supkliničkim hipotireoidizmom tokom života imaju barem jednu epizodu majore depresije, naspram 18% u opštoj populaciji) (26, 45). Autori nizak nivo selena povezuju sa depresijom, anksioznošću i neprijateljskim ponašanjem u specifičnim situacijama (46). Kod obolelih od Alchajmerove bolesti zapaža se u proseku 40% niži nivo selena u serumu (a značajno povišen u amigdalama), a koncentracije Se su obrnuto proporcionalne brzini kognitivnog propadanja (47). U mozgu obolelih od Alchajmerove bolesti nađen je povišen odnos živa/selen i pretpostavlja se da selen ima detoksikacijsku ulogu jer oslobađa organizam od žive. Poznato je, takođe, da selen štiti od mogućeg toksičnog efekta amalgamskih plombi (naročito oštećenih) stvarajući komplekse metala i selenoproteina P (48). Smatra se da postoji moguća veza između izmenjenog metabolizma slobodnih masnih kiselina i slabljenja memorije kod bolesnika obolelih od Daunovog sindroma, Alchajmerove i Hantingtonove bolesti (49). Kod 70% bolesnika sa moždanim tumorima nađeni su subnormalni nivoi ukupnog selena u mozgu, a nadoknadom selena u obliku natrijum selenita kod 76% bolesnika utvrđeno je značajno smanjenje simptoma kao što su: mučnina, povraćanje, glavobolje, vrtoglavice, nesigurnost u hodu, poremećaji govora i napadi Džeksonovog tipa. Zaključeno je da selen može biti uključen u terapiju zajedno sa drugim suportivnim merama u lečenju bolesnika sa tumorima mozga (50).

Selen i maligna oboljenja

Shamberger i Frost su 1969. godine prvi definisali povezanost nedostatka selena u zemljištu sa mortalitetom od karcinoma, a u kasnijim mnogobrojnim epidemiološkim studijama preseka dokazana je povezanost smanjenog unosa selena i pojave malignih oboljenja nazofarinksa, ezofagusa, želuca, kolona, rektuma, jetre, pluća i kože (1). U longitudinalnoj studiji praćeno je preko 20 hiljada ljudi tokom 10 godina analizom aspekata životne sredine i navika, određivanjem koncentracije selena, beta karotina, retinola i tokoferola u krvi. Kao rezultat navodi se jedino značajna povezanost niske koncentracije selena u krvi i povećane incidencije karcinoma (relativni rizik za nastanak malignih tumora

3,3 puta veći za ispitanike sa nivoom selena u krvi ispod 48 µg/l) (51). Potvrđen je niži nivo selena u serumu kod 200 osoba sa malignim melanomima raznih stadijuma (81 ± 27 µg/l) i kod 51 osobe sa epidermnim T-limfomom (78 ± 36 µg/l) u odnosu na 50 kontrolnih ispitanika (92 ± 16 µg/l) (52). Multicentarska studija po metodi slučajnog izbora sprovedena je tokom 1983–91. u 7 američkih klinika, u koju je bilo uključeno 1 312 bolesnika starosti 18–80 godina obolelih od skvamocelularnog karcinoma i bazalioma kože, kojima je u dvostruko slepim uslovima uz primenu placeba davano 200 µg Se dnevno. Zaključci iz 8 271 pacijent/godina praćenja su da selen ne utiče na pojavu karcinoma kože (370 novih slučajeva bazalioma i 218 skvamocelularnih karcinoma u eksperimentnoj, naspram 350 i 190 u kontrolnoj grupi), kao i da nema uticaja na ukupan mortalitet od malignih bolesti (108 u grupi obolelih i 129 u kontrolnoj), ali da značajno smanjuje ukupnu incidenciju svih novonastalih malignih oboljenja (77 prema 119, OR 0,63; CI₉₅ 0,43–0,85), pojedinačnu incidenciju malignoma pluća, prostate i kolorektuma, kao i mortalitet od svih registrovanih malignih oboljenja (29 u grupi koja je dobijala Se naspram 57 u placebo grupi, OR 0,5; CI₉₅ 0,37–0,81) (53).

Pretpostavlja se da se antitumorsko dejstvo selena postiže očuvanjem normalnog funkcionisanja signalnih sistema faktora rasta, podržavanjem sistema obnove DNK, sprečavanjem pretvaranja prokancerogena u kancerogene i ekspresije protoonkogene, sprečavanjem inicijacije kancerogene vezivanja epoksida za genom i direktnom inaktivacijom aktiviranih onkogene, smanjivanjem dejstva promotora kancerogeneze (benzoilperoksid i forbolestri), smanjenjem mitotičkog indeksa i direktnim uništavanjem maligno transformisanih ćelija (54).

Analizom rezultata 10 studija tipa slučaj-kontrola o uticaju nivoa selena, vitamina E, retinola i beta karotena u muškoj i ženskoj populaciji: Finske (1990), Havaja (1987), Engleske (1984) i SAD (1986, 1987, 1990, 1991) Komstok ističe uglavnom značajno niže vrednosti selena kod obolelih od malignoma, a kao glavni zaključak značaj veličine razlike i ponovljivosti rezultata u ispitivanjima, dok se drugorazredna uloga dodeljuje statističkoj značajnosti razlike koja zavisi od veličina posmatranih grupa (55).

U nizu studija sprovedenih u svetu i kod nas malobrojne su one koje su imale za cilj analizu faktora koji utiču na koncentraciju selena u serumu zdravih ljudi, kao i obolelih od bolesti povezanih sa nedostatkom selena. Naše publikovano istraživanje sprovedeno je na uzorku od 125 ispitanika beogradske populacije (46 ženskog i 79 muškog pola), 98 iz gradskoga jezgra opštine Stari Grad i 27 iz ruralne opštine Barajevo. Uključeni su svi oboleli sa malignitetom duže progresije (55 iz opštine Stari Grad i 17 iz Barajevo), kao i 27 obolelih od koronarne bolesti iz obe ispitivane opštine. Kod svih obolelih ispitanika uzeti su podaci iz medicinske dokumentacije, a analiza konzumiranja 44 najčešće upotrebljavanih namirnica kod svih ispitanika urađena je na osnovu ankete o ishrani tipa *food frequency*, proširene upitnikom o rizičnim navikama od značaja za razvoj i nastanak hroničnih bolesti.

Zdravi ispitanici u našoj studiji imali su srednje nivoe selena u serumu među najnižim u svetu. Kod svih ispitanika koji su obuhvaćeni našim istraživanjem primetna je tendencija pada nivoa selena u serumu sa godinama starosti, što je najizraženije kod zdravih muških ispitanika ($r = -0,475$; $p = 0,023$). Statistički značajna razlika između nivoa selena u serumu obolelih od malignih bolesti i kontrolnih ispitanika nije registrovana zbog vrlo niskog nivoa Se u obe posmatrane grupe. Upotrebom 35 ispitivanih obeležja u modelu kanonične diskriminacione analize, preko 90% ispitanika su tačno svrstani u kvartilnu raspodelu vrednosti selena u serumu. Među značajnim faktorima od uticaja na nivo selena ističu se grupe vezane za mesto stanovanja (veličina, komfor stana), zdravstvene parametre (postojanje koronarne, reumatske bolesti i hroničnog bronhitisa), rizične navike (pušenje, konzumiranje žestokih pića) i veća telesna masa, kao i učestalost korišćenja 15 namirnica (mleko i mlečni proizvodi, meso ribe i peradi, povrće, voće, testo i margarin) (5, 56).

Preporuke o dnevnom unosu selena

Američka uprava za hranu i lekove (FDA) je 1974. godine definisala neophodnost unosa selena, ali zbog mogućih toksičnih efekata nije dala preporučenu dnevnu dozu unosa (RDA). Na osnovu izveštaja Nacionalnog saveta za istraživanja iz 1989. izvedenom iz dve referentne studije o nadoknadi selena u Kini i na Novom Zelandu, preporučene su dnevne doze od 55 μg za žene i 70 μg za muškarce ili 0,87 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesne mase. Ove vrednosti je 2001. Medicinski institut raščlanio na sledeće procenjene prosečne potrebe (EAR) od 0,052 mg dnevno i podnošljiv gornji nivo unosa (UL) od 0,4 mg dnevno (1, 17). U ispitivanju sprovedenom na 17 630 ljudi u okviru NHANES III studije utvrđen je srednji dnevni unos od 80 μg i nivo selena u serumu iznad 80 $\mu\text{g}/\text{l}$ kod 99% ispitanika (18). Agencija za zaštitu životne sredine SAD, rukovođena saznanjima o toksičnim efektima, uvela je referentnu dnevnu dozu sigurnog unosa (RfDs) od 0,05 mg/kg, najvišu dozu bez kritičnih neželjenih efekata (NOAEL) od 0,85 mg i najnižu dozu kod koje se zapažaju neželjeni efekti (OEAL) od 1,26 mg (19).

Ekspertska grupa SZO donela je 1996. godine dopunu saopštenja iz 1973. godine o potrebama unosa oligoelementa i one su raščlanjene na: osnovne ili bazalne i na normativne potrebe. Osnovne predstavljaju unos dovoljan da spreči pojavu kliničkih manifestacija deficita (na modelu Kešanske bolesti uz korekcije za prosečnu telesnu masu populacije u svetu) i procenjene su na 21 μg dnevno za odrasle muškarce i 16 μg za žene. Normativne potrebe najšire populacije (normalna aktivnost enzima GPx korigovana za individualne varijacije procenjene na 16%), iznose 40 μg dnevno za odrasle muškarce i 30 μg za žene (1, 19).

Moguće preventivne aktivnosti kod nedostatka selena

Kao i kod deficita drugih mikronutrijenata, popravljjanje stanja može se postići: optimizacijom ishrane, fortifikacijom namirnica i nadoknadom. Jedan od prvih uspešnih pokušaja nadoknađivanja deficita selena bio je u kampanji suzbijanja Kešanske bolesti u Kini, gde je svoj deci u provincijama Kine sa nedostatkom Se u zemljištu (oko 500 000) davan natrijum selenit, čime je Kešanska bolest praktično iskorenjena. Slični efekti postignuti su i u prevenciji i lečenju Kašin Bekove osteoartropatije (57). U zemljama sa dokazanim deficitom selena u hrani danas se uspešno primenjuju sistematske metode popravljjanja ovog stanja obogaćivanjem poljoprivrednog zemljišta selenskim đubrivima. U Finskoj se od sredine 1984. dodaje 6–16 mg/kg selena u đubrivo za njive. Prvom procenom rezultata dobijena su znatna povećanja količina selena u grašku, govedini i kravljem mleku, a srednja vrednost povećanja selena u serumu Finaca kontrolisana 1989. dala je zadovoljavajuće rezultate (58). Nasuprot tome, nesistematska individualna upotreba mnogobrojnih dijetetskih preparata i nadoknada sa selenom uvek nosi rizik od akutnog i hroničnog trovanja (19). Primenjeno na naše aktuelne uslove, najefikasniji način ispravljanja nedostatka selena, a ujedno i smanjenja pojave i posledica oboljenja u dokazanoj vezi sa deficitom Se, bio bi optimalizacija ishrane u odnosu na kvalitet i kvantitet upotrebe namirnica životinjskog porekla koje selen sadrže u poželjnim količinama.

L I T E R A T U R A

1. *Rayman MP*. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233–41.
2. *Daniels LA*. Selenium: does selenium status have health outcomes beyond overt deficiency? *Med J Aust* 2004; 108(8): 383–6.
3. *Backović D, Jorga J, Milovanović S, Paunović K*. Essential role of selenium and central nervous system. *Engrami* 2002; 24: 39–47. (Serbian)
4. *Maksimović ZJ, Djukić I, Jović V, Ršumović M*. Selenium deficiency in Yugoslavia. *Biol Trace Elem Res* 1992; 33: 187–96.
5. *Backović D, Stamenić V, Marmut Z, Jorga J*. Blood selenium in healthy persons and individuals with malignant diseases. *Srp Arh Celok Lek* 1998; 126(1–2): 18–22. (Serbian)
6. *Gerhardsson L, Oskarsson A, Skerfving S*. Acid precipitation-effects on trace elements and human health. *Sci Total Environ* 1994; 153(3): 237–45.
7. *Lemly AD*. Environmental implications of excessive selenium: a review. *Biomed Environ Sci* 1997; 10(4): 415–35.
8. *Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies with Health Canada*. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000.

9. *Kafai MR, Ganji V.* Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Trace Elem Med Biol* 2003; 17(1): 13–8.
10. *Zachara BA, Pawluk H, Bloch-Boguslawska E, Sliwka KM, Korenkiewicz J, Skok Z, et al.* Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland. *Arch Environ Health* 2001; 56(5): 461–6.
11. *Stadtman TC.* Selenocysteine. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 83–100.
12. *Neve J.* Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(1): 42–7.
13. *Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC.* Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 1–16.
14. *Gladyshev VN, Hatfield DL.* Selenocysteine-containing proteins in mammals. *J Biomed Sci* 1999; 6(3): 151–60.
15. *Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K.* Selenium in human male reproductive organs. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2172–6.
16. *Brown KM, Arthur JR.* Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B): 593–9.
17. *Levander OA.* Scientific rationale for the 1989 recommended dietary allowance for selenium. *J Am Diet Assoc* 1991; 91(12): 1572–6.
18. *Burk RF.* Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002; 5(2): 75–9.
19. *Goldhaber SB.* Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. Review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003; 38(2): 232–42.
20. *Splallholz JE.* On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. Review. *Free Radic Biol Med* 1994; 17(1): 45–64.
21. *Orskov H, Flyvbjerg A.* Selenium and human health. *Lancet* 2000; 356(9233): 942–3.
22. *Whanger P, Vendeland S, Park YC, Xia Y.* Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26(2): 99–113.
23. *Vinceti M, Wei ET, Malagoli C, Bergomi M, Vivoli G.* Adverse health effects of selenium in humans. *Rev Environ Health* 2001; 16(4): 233–51.
24. *Larsson CL, Johansson GK.* Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 100–6.
25. *Tatli MM, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A.* Altered anti-oxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatr Int* 2000; 42(3): 289–92.
26. *Fryer MJ.* Selenium and human health. *Lancet* 2000; 356(9233): 943.
27. *Sudre P, Mathieu F.* Kashin-Beck disease: from etiology to prevention or from prevention to etiology? *Int Orthop* 2001; 25(3): 175–9.
28. *Aydin K, Kendirci M, Kurtoglu S, Karakucuk EI, Kiris A.* Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(7): 1027–31.
29. *Rubin RN, Navon L, Cassano PA.* Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(3): 393–8.
30. *Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG.* Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10 Pt 1): 1823–8.
31. *Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA.* Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1(5): 433–6.
32. *Sapcey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J.* Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10(11): 1451–61.
33. *Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Zhang G, Lai H, Fletcher MA, et al.* High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15(5): 370–4.
34. *Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ.* Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150(4): 367–74.
35. *Kumar KS, Kumar A, Prakash S, Swamy K, Jagadeesan V, Jyothy A.* Role of red cell selenium in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22(2): 181–3.
36. *Foresta C, Flohe L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M.* Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biol Reprod* 2002; 67(3): 967–71.
37. *Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J.* The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998; 82(1): 76–80.
38. *Beaglehole R, Jackson R, Watkinson J, Scragg R, Yee RL.* Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 1990; 19(4): 918–22.
39. *Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F.* Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992; 96(1): 33–42.
40. *Brigelius-Flohe R, Banning A, Schnurr K.* Selenium-dependent enzymes in endothelial cell function. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5(2): 205–15.
41. *Huttunen JK.* Selenium and cardiovascular diseases—an update. *Biomed Environ Sci* 1997; 10(2–3): 220–6.
42. *Backović D, Pražić V, Jorga J.* Serum selenium in patients with malignant and coronary heart disease. *Glas Zavod Zdrav* 1998; (7–12): 78–83. (Serbian)
43. *Huang K, Lauridsen E, Clausen J.* The uptake of Na-selenite in rat brain. Localization of new glutathione

- peroxidases in the rat brain. *Biol Trace Elem Res* 1994; 46(1–2): 91–102.
44. *Castano A, Ayala A, Rodriguez-Gomez JA, de la Cruz CP, Revilla E, Cano J*, et al. Increase in dopamine turnover and tyrosine hydroxylase enzyme in hippocampus of rats fed on low selenium diet. *J Neurosci Res* 1995; 42(5): 684–91.
45. *Finley JW, Penland JG*. Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: Clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 11–27.
46. *Hawkes WC, Hornbostel L*. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39(2): 121–8.
47. *Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD*. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998; 19(3): 339–45.
48. *Hol PJ, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R*. Dental amalgam and selenium in blood. *Environ Res* 2001; 87(3): 141–6.
49. *Brugge K, Nichols S, Saitoh T, Trauner D*. Correlations of glutathione peroxidase activity with memory impairment in adults with Down syndrome. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12): 1682–9.
50. *Pakdaman A*. Symptomatic treatment of brain tumor patients with sodium selenite, oxygen, and other supportive measures. *Biol Trace Elem Res* 1998; 62(1–2): 1–6.
51. *Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran RK, Nikkari T, Hakama M*, et al. Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year follow-up. *Am J Epidemiol* 1988; 127(1): 28–41.
52. *Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J*, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276(24): 1957–63.
53. *Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J*, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276(24): 1957–63.
54. *Seifried HE, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P, Milner JA*. The antioxidant conundrum in cancer. *Cancer Res* 2003; 63(15): 4295–8.
55. *Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K*. Serum retinol, beta-carotene, vitamin E and selenium as related to subsequent cancer of specific sites. *Am J Epidemiol* 1992; 135(2): 115–21.
56. *Backović D, Marinković J, Jorga J, Pavlica M, Maksimović Z, Nikolić M*. Environmental factors, health-related habits, and serum selenium levels in cancer patients and healthy controls. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67(1): 55–62.
57. *Yu SY, Zhu YJ, Li WG, Huang QS, Huang CZ, Zhang QN*, et al. A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biol Trace Elem Res* 1991; 29(3): 289–94.
58. *Makela AL, Nanto V, Makela P, Wang W*. The effect of nationwide selenium enrichment of fertilizers on selenium status of healthy Finnish medical students living in south western Finland. *Biol Trace Elem Res* 1993; 36(2): 151–7.
- Rad je primljen 25. VIII 2004. god.