

ZVÝŠENÍ PŘÍJMU MIKRONUTRIENTU SELENU – UTOPIE, FIKCE, PROZŘETELNOST ČI NUTNOST? – II. ČÁST

RNDr. Jan Kvíčala, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

V první části článku (Interní medicína pro praxi 2003; 6: 295–300) byly v krátkosti shrnuty biochemické reakce zpracování selenu v organismu a jeho včlenění do selenoproteinů na základě genetické informace, z čehož vyplývá klasifikace selenocysteinu jako 21. aminokyseliny. Byly popsány dosud známé selenoproteiny s uvedením jejich funkce (je-li známa) a byl popsán vliv selenu, resp. jeho nedostatku na některé fyziologické a biochemické pochody, ovlivňující činnost a zdravotní stav organismu. Na základě funkcí selenoproteinů byl nastíněn možný vliv nedostatku selenu na kardiovaskulární choroby, reprodukci, virulenci a patogenicitu některých virů a rovněž vliv selenu na imunitní odezvu organismu. V následujících odstavcích bude pokračovat popis efektů sloučenin selenu v organismu uvedením jejich antikancerogenních účinků na různých úrovních (zde se autor bude odvolávat i na některé mechanismy vyložené v 1. části), životně důležitou katalytickou činností deiodáz při tvorbě a degradaci tyreoidálních hormonů a budou shrnuty dosavadní víceméně empirické znalosti o působení selenu na psychiku. Možnosti určování stavu selenu v organismu a stav selenu u populace ČR budou námětem posledního tematického okruhu spolu s uvedením možností intervence u celé populace i jednotlivců.

Klíčová slova: selen, antioxidantní efekt, imunita, regulace thyroideálních hormonů, zdraví, intervence, stav selenu, selen v séru.

INCREASE OF MICRONUTRIENT SELENIUM INTAKE – DREAM, FICTION, PROVIDENCE, NECESSITY? – PART II

In the first part of the article (Interní medicína pro praxi 2003; 6: 295–300) there were shortly summarised biochemical pathways of selenium in the organism and incorporation of Se-cysteine into selenoprotein as 21. amino acid on the grounds of genetic information. The table of the known selenoproteins was included with the information about up to now known functions of selenium compounds. Influences of selenium and/or its deficiency on some physiological and biochemical pathways with the effect upon health status and function of organism were also mentioned, especially effect upon cardiovascular diseases, reproduction, pathogenicity of some viruses, and effect of selenium upon immune response. In this second part, carcinostatic effects of selenium compounds, catalytic activity of deiodinases in the metabolism and regulation of thyroid hormones, as well as less or more empirical knowledge on effect of selenium upon psychics will be discussed. Possibilities of the detection of selenium status indexes and selenium status of the population in the Czech Republic as well will be the topic of the last chapters of the article, together with the summary of intervention possibilities both on the whole population scale and for individuals.

Key words: selenium, antioxidative effect, immunity, thyroid hormone regulation, human health, selenium intervention, selenium status, serum selenium.

Antikancerogenní účinky selenu

Již ve 20. letech 19. století se objevily ojedinělé úspěšné pokusy o léčení rakoviny sloučeninami selenu, byly však přehlušeny publikací Nelsona a kol., popisujícího indukci rakoviny jater u krys perorální aplikací selenu.

V sedmdesátých a osmdesátých letech byl prokázán benefiční vliv vyššího stavu selenu v lidském organismu na výskyt některých forem rakoviny mnoha retrospektivními i prospektivními studiemi (22). Téměř ve všech bylo konstatováno, že snížený stav selenu je spojen se signifikantním zvýšením výskytu a úmrtní na rakovinu, a to v některých populacích až šestkrát. Skupina geografických studií v USA ukázala na sníženou mortalitu obyvatel těch států, které v rámci USA mají zvýšený příjem selenu – jednalo se o celkové snížení úmrtní na rakovinu a z jednotlivých druhů především o ovlivnění výskytu rakoviny plic, zažívacího ústrojí (jícnu, tračníku, konečníku), močového měchýře, pankreatu, vaječníku a čípku děložního (10). Další studie neprokázaly závislost rakoviny prsu na stavu selenu, zato vysoce signifikantní nepřímá úměra byla zjištěna u rakoviny prostaty.

V osmdesátých a počátkem devadesátých let probíhalo několik užších i širších intervenčních studií. Dvě nej-

širší a nejznámější byly čínská studie suplementace selenu městskému obyvatelstvu v oblasti na selen chudé a Clarkova studie (NPC Trial) v USA (6). V obou případech vyzněly výsledky suplementace selenem podobně a velmi nadějně – celková incidence rakoviny klesla v čínské studii o 35 %, v americké o 37 % (v západní populaci pokles 63 % u prostaty, 58 % u rakoviny střev a 46 % u rakoviny plic). V americké studii ale navíc Clark konstatoval 50 % snížení celkové mortality v důsledku rakoviny. U obyvatel s nejnižším stavem selenu (tertila pod 106 µg Se/l plazmy) byl celkový výskyt rakoviny snížen suplementací 200 µg Se vázaného na kvasnice o 48 % (6).

Pokusy na zvířatech a buněčných kulturách prokázaly antirakovinný potenciál selenosloučenin v několika úrovních, a to jak v koncentracích při běžných nutričních hladinách selenu, tak zejména v hladinách supranutričních, přičemž účinek byl závislý nejen na množství, ale také na použité formě selenu (10).

Bylo prokázáno, že jednou z možností genové mutace je vazba těžkých kovů na DNA a na bílkoviny na DNA vázané. Selenosloučeniny mají schopnost vázat ve stechiometrickém poměru některé cancerogenní prvky (Cd, Hg,

Pb, As) a tím je do značné míry zneškodňovat (22). Mutace DNA mohou být způsobeny rovněž adicí organických kancerogenů. Pokusy na zvířatech bylo zjištěno, že selenové sloučeniny dokáží podstatně snížit kancerogenní efekt některých organických sloučenin (benzpyren, dimetylbenzantracen, dietylnitrosamin, metylnitrosomočovina, azobarviva atd.) (10). Je-li organismu dodán selen v mírném předstihu, dochází k podstatnému zvýšení letálních dávek kancerogenů, což znamená zeslabení jejich účinnosti. Tento poznatek se týká i kancerogenních látek vznikajících interně při normálním metabolismu. Dalším možným antikancerogenním mechanismem selenoproteinů je jeho anti-oxidativní působení (viz 1. část článku) – formy aktivního kyslíku (peroxid vodíku, organické peroxidy i peroxonitrit a radikál OH[•]) mohou mimo jiné způsobit i mutace DNA s následnou iniciací rakovinného bujení.

Uvedené tři mechanismy mohou zabránit první fázi vzniku rakoviny – mutacím DNA a iniciaci maligního zvratu normální buňky. V případě dokončení tohoto zvratu může organismus bojovat se vznikajícím novotvarem pomocí imunitního aparátu. Dostatečné hladiny selenu zvyšují imunologickou odezvu organismu několika mechanismy. V první řadě jde o ochranu struktur neutrofilů a makrofágů peroxidázami a thioredoxinreduktázami před vlastní buňkou generovaným peroxidem vodíku a peroxinitritem, užívanými ke zneškodnění tělu cizích struktur a sloučenin. Udržováním stavu hydroperoxidových intermediátů v buňce se udržuje rovnováha mezi eikosanoidy (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany a leukotrieny) syntetizovanými z vícenásobně nenasyčených mastných kyselin ovlivněním cyklooxygenázové a lipooxygenázové aktivity. Dalším mechanismem je zvýšený počet vazných míst pro interleukiny na T- a B-buňkách, čímž se zvyšuje aktivita těchto zabíječských buněk. Lymfocyty prokázaly zvýšenou odpověď ke stimulaci antigeny a zvýšenou schopnost se vyvinout v cytotoxické lymfocyty a destruovat rakovinnou buňku. A konečně byly publikovány i kvantitativní změny ve tvorbě některých interleukinů v souvislosti se zvýšenými hladinami selenu v organismu. Efekt přídatku selenu organismu na jeho imunologické schopnosti se týká zvýšení selenu v rámci „normálních nutričních stavů“, ale jak bylo ukázáno i v oblastech s dostatečným příjmem selenu, přechází částečně i do stavu supranutričního, neboť i u obyvatel s koncentracemi selenu v séru nad 130 µg/l měl přídatek 200 µg Se/den vliv na zvýšení imunitních reakcí.

Konečně byly pozorovány specifické účinky selenosloučenin na biochemické děje v maligních buňkách, a to i v rámci normálních nutričních úrovní. Může jít jak o zvýšený efekt selenoproteinů na zvýšené metabolické pochody v maligní buňce, tak i o specifický efekt na některé v maligní buňce pozměněné či indukované metabolické cesty (25). Seleničitan např. i v relativně nízkých koncentracích zastavuje buněčný cyklus maligní buňky tím, že oxiduje GSH na GSSG a zvýšené oxidované prostředí inhibuje G1, G2 a S-fáze buněčného dělení a proteosyntézu. Bylo pozorováno ovlivnění aktivit arginázy, ureázy, thioredo-

xinreduktázy, proteinkinázy a dalších enzymů s reaktivní thiolovou skupinou –SH. Ovlivnění buněčného cyklu, proteosyntézy, enzymových aktivit a DNA metabolismu lze dosáhnout i dalšími selenosloučeninami (selenodiglutation, selenocystin, metylselenová kyselina), ale ve vyšších koncentracích (25).

U karcinostatické aktivity supranutričních množství selenosloučenin jsou uvažovány dva mechanismy. Prvním je zmíněná chemopreventivní aktivita některých metabolitů selenu v maligní buňce. Druhým je schopnost některých metabolitů selenu vyvolat i u rakovinných buněk apoptózu, která je jinak běžná u normálních a poškozených buněk, ale která je potlačena u buněk maligních. Selenosloučeniny nejaktivnější v chemoprevenci rakoviny tvoří metylselenidový anion (CH₃Se⁻). Jedná se o L-Se-metylselenocystein, selenobetain a metylseleničitou kyselinu, které byly daleko lepšími chemopreventivními sloučeninami v pokusech na zvířatech a s buněčnými kulturami než seleničitan či selenomethionin. Metylselenidový anion je pak vlastní sloučeninou, odpovědnou za vliv na růstové a dělivé fáze rakovinné buňky. Tato sloučenina může být odpovědná i za indukci apoptózy maligní buňky. Při dostatečné koncentraci metylselenidový anion indukuje v maligní buňce „oxidativní stres“, který má za následek „bobtnání“ mitochondrii (swelling) s tvorbou tzv. megamitochondrii, jejich roztržení a následné uvolnění Cytochromu C a AIF (apoptózu indukujícího faktoru). Cytochrom C a AIF indukují řadu následných dějů, vedoucích k aktivaci proteinů zvaných kaspázy, které vyvolávají fragmentaci nukleární DNA a apoptózu. Těto hypotéze odpovídá i zjištění, že na mitochondrii je thiolová skupina velmi lehce podléhající oxidaci. Následkem oxidace je potom uvolnění cytochromu C a indukce apoptózy (25).

Selen a hormony štítné žlázy

Z endokrinologického hlediska jsou velmi zajímavé poznatky z devadesátých let o regulačních účincích selenoenzymů a následcích deficitu těchto enzymů na metabolismus hormonů štítné žlázy a jejich působení v cílových tkáních (1). V roce 1990 tři skupiny vědců nezávisle na sobě a různými postupy dokázaly, že enzymatická přeměna neaktivního thyroxinu na aktivní trijódtyronin je závislá na dostatečné koncentraci Se v organismu, neboť skupina enzymů za tuto přeměnu odpovědných – dejodázy – jsou selenoproteiny a obsahují v aktivním centru selen ve formě selenocysteinu. Jsou to intracelulární enzymy a každá buňka obsahuje alespoň jednu dejodázu, ale ve většině tkání se vyskytují všechny tři, nebo alespoň dvě dejodázy, zabezpečující okamžitou dostatečnou, ale nikoli přebytnou koncentraci aktivního hormonu a rovněž jeho včasnou deaktivaci, takže jako celý systém zabezpečují dejodázy místní i časovou regulaci potřebné koncentrace thyroideálních hormonů a tím umožňují udržování katabolicko-anabolické rovnováhy, regulaci energetického a teplotního systému a ostatních funkcí thyroideálních hormonů v organismu (10, 15, 22). Dejodázy (ID) se od sebe liší místem výskytu, kinetikou, substrátovou preferencí i odezvou na různé podněty. IDI se vyskytuje téměř ve všech tkáních a v krvi

cirkulující T3 je produktem aktivity tohoto enzymu, složené ho ze dvou podjednotek. Nejdůležitějšími místy výskytu dejodázy I jsou štítná žláza, játra a ledviny. IDII může v aktivním centru obsahovat jak selenocystein, tak cystein – v závislosti na tkáni a živočišném druhu. Uplatňuje se zejména ve tkáních bez IDI a bez možnosti odebrat T3 z oběhu. Jeho katalýza je hlavním zdrojem T3 pro mozek, hypofýzu a hnědou tukovou tkáň. Hraje klíčovou úlohu v termoregulaci v souvislosti s katecholaminovým receptorovým systémem. Dejodáza III nekatalyzuje tvorbu aktivního hormonu T3, ale jeho deaktivaci a rovněž bočnou reakci dejodující T4 na inaktivní reverzní trijódtyronin (rT3). Těmito reakcemi reguluje dejodáza III okamžitý stav T3 i za přebytku T4 a zvýšené konverze T4 na T3. Dejodáza III je přítomna v téměř všech buňkách, nevyskytuje se ale v tkáních, produkujících T3 do krevního oběhu – štítné žláze, játrech, ledvinách. Regulační charakter celého systému dejodáz je napojen na celoorganovou regulační síť, což se projevuje reakcí dejodáz na změny dalších regulačních mechanismů. Nejde jen o změny, reagující na nedostatek selenu či jódu, T3 a TSH, ale i na změny GH, IGF-1, estradiolu, testosteronu, FGF, somatostatinu, interleukinů, interferonu atd.

Silný nedostatek selenu vede ke snížení syntézy dejodázy I v játrech, ledvině, svalch. Ačkoliv se v těchto případech zvýší uvolňování T₃ ze štítné žlázy, v důsledku nižší dejodace T4 dochází ke zvýšení poměru T₄/T₃, tj. rovnováha se mění v neprospěch fyziologicky účinného trijódtyroninu. Epidemiologické a intervenční studie u obyvatel Zairu s nízkým příjmem selenu prokázaly deficit selenu jako druhý faktor vývinu a projevů nemoci z nedostatku jódu (IDD), včetně myxedematózního kretenizmu. U populace s velmi nízkým příjmem jódu a selenu a velmi nízkými koncentracemi plazmatických thyroideálních hormonů se ale musí před aplikací selenu zvýšit příjem jódu, aby nebyla v několika týdnech vyčerpána nízká zásoba jódu a nenastal pokles k ještě nižším hodnotám plazmatických hormonů.

V samotné štítné žláze se ještě uplatňuje ochranný efekt Se-dependentních GSh-peroxidáz, jak o něm bylo pojednáno v první části článku. Chrání strukturu thyrocytu před oxidací H₂O₂, který je zde generován jako zdroj radikálů pro oxidaci jodidu na jód a jodaci tyrozylových zbytků thyreoglobulinu. V případě současného nedostatku I a Se je pod vlivem zvýšených koncentrací TSH zvýšena tvorba H₂O₂, přičemž snížené koncentrace GSh-peroxidáz nemohou eliminovat plně jeho přebytek a thyrocyt sám sebe „stravuje“. Právě u obyvatel Zairu bylo prokázáno, že i když přísun Se do štítné žlázy je v případě nedostatku Se vysoce favorizován v poměru k ostatním tkáním s výjimkou mozku, omezi-li se příjem Se pod určitou kritickou hodnotu při současném nedostatku I, vede jeho nedostatek k degradaci štítné žlázy.

Efekt selenu na psychiku

V průběhu deplece selenu je mozek na prvním místě v dodávkách selenu a při dlouhodobém kritickém nedostatku si jej bere i od jiných orgánů a tkání. Obrát některých neurotransmiterů je změněn při nedostatku selenu.

Suplementace selenu redukuje epileptické vlny u dětí. Nedostatek selenu je spojen s urychlením senility a poklesem kognitivních funkcí. Koncentrace selenu v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou je pouze 60 % kontrolní koncentrace zdravých osob. Tato zjištění dostatečně poukazují na důležitost selenu pro mozek (22).

Jsou zde ale i studie ukazující benefiční vliv dietetického přídatku selenu na psychiku a dobrou duševní pohodu osob se sníženým stavem a příjmem selenu (5). Tři nezávislé studie prokázaly sepětí nedostatku selenu se zvýšenou incidencí depresí, strachu, zmatenosti a nepřátelství. V USA intervenční studie se snižováním stavu selenu ukázaly psychickou zranitelnost zejména u osob s nízkým počátečním stavem selenu a porovnání osob na dietě s nízkým (32,6 µg Se/den) a vysokým obsahem selenu ukázalo snížení skóre ve spojení se snížením selenu. Na druhé straně zvýšení stavu selenu vedlo ke zlepšení nálady a zvýšení skóre. V Anglii přídatek 100 µg Se denně signifikantně snížil pocity strachu, deprese a únavy, a to zejména u osob s nízkou hladinou selenu před intervencí (5).

Důvody těchto změn nejsou zcela jasné. Jedním z nich může být již zmíněná změna metabolismu neurotransmiterů. Další možností ale může být vliv lepší regulace thyroideálních hormonů, které se spoluúčastní regulace pochodů v mozku a do určitého stupně i regulace patofyziologie pocitových pochodů. Konečně je zde i možnost ovlivnění metabolismu některých aminokyselin s vlivem na pocity.

Stav selenu v organismu a jeho určování

Selenový deficit se všemi negativními dopady na jednotlivce, skupiny, či celou populaci bývá nejčastěji spojen s nedostatečným příívodem Se potravou. Důsledkem nízkého obsahu Se v půdě, výskytu jeho pro rostliny neabsorbovatelných forem nebo půdních podmínek ovlivňujících negativně jeho příjem rostlinami (např. příliš kyselá půda v důsledku kyselých dešťů či vysoký obsah železa v půdě) je nízký obsah selenu v rostlinách a tedy malá dosažitelnost pro živočichy včetně člověka.

Tubulární exkrece/retence je hlavním homeostaticky kontrolovaným způsobem regulace metabolismu selenu v organismu. V oblastech s nízkým příjmem selenu je močí u lidí vyloučeno zhruba 50–60 % průměrně přijatého selenu, přičemž denní variace jsou renální retencí prakticky vymazány. Lze tudíž odhadnout příjem selenu v populaci zjišťováním denní exkrece. Dalšími možnostmi jsou analýza potravin dle spotřebního koše, či analýza tzv. druhého talíře, kdy se shromažďují k analýze stejné porce jako se snědí. Vzhledem k jednotlivci je tato metoda nejpresnější, pro epidemiologické studie je však příliš pracná. Nejvhodnější se zdá být kombinace analýz potravy a analýz moči, které se současně používají jako jeden z parametrů stavu Se v organismu. Dalšími parametry, ukazujícími na stav Se v organismu, jsou selen v séru či plazmě (nejběžnější index stavu selenu v organismu), krvi, vlasech či nehtech (18).

Pro lepší ilustraci jsou uvedeny limitní hodnoty v literatuře diskutovaných deficitů podle jejich závažnosti pro lidský organizmus. Pro selen v séru, který je z tohoto hlediska

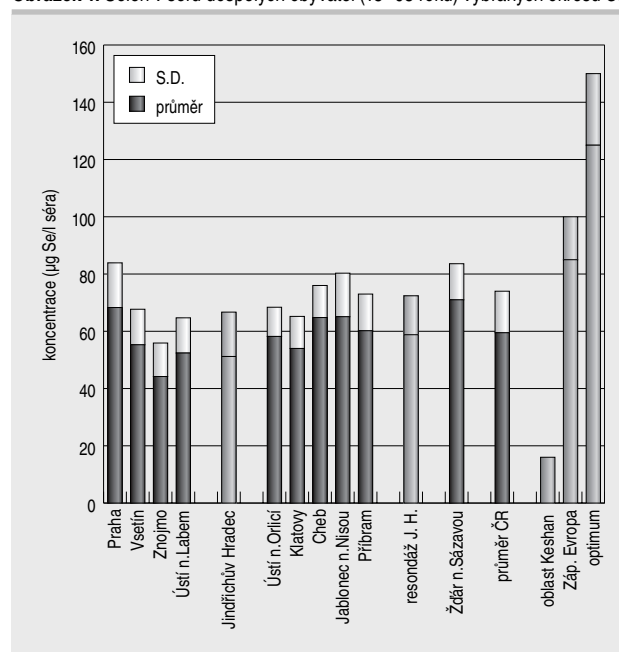
nejvíce používanou a také nejlépe literárně zpracovanou indicií, bylo na základě suplementačních pokusů se sledováním jak koncentračních, tak funkčních parametrů selenu (GSH-peroxidázy, Selenoproteinu P) odvozeno jako optimální rozmezí přibližně 100–140 µg Se/l séra. V Evropě nejběžnějším stavem je hraniční nedostatek (marginal deficiency) v rozmezí 70–100 µg Se/l séra (21). Na druhé straně kritická koncentrace pod 20 µg Se/l séra již může mít za následek epidemiologický výskyt chorob z nedostatku selenu (Keshan disease, Kashin-Beck disease, myxedematózní kretenizmus) a přilehlá oblast silného deficitu 20–55 µg Se/l může mít za následek značné oslabení organismu a může zasáhnout do výkonnosti, zdravotního stavu a reprodukčního potenciálu celé postižené populace. Hodnota 45 µg/l séra je někdy též uváděna jako hraniční, pod ní byl pozorován zvýšený výskyt kardiovaskulárních onemocnění včetně infarktu a mrtvice. Případy vážného nedostatku v rozmezí 45–55 µg Se/l se někdy spojují s předchozím stupněm, zejména ve vztahu k rakovině. Mírný nedostatek selenu v limitu 55–70 µg Se/l séra může ovlivnit organismus zejména v rovině antioxidantní ochrany některých tkání. V případě oslabení organismu při větší či dlouhodobé zátěži fyzické, mentální či zdravotní může mít negativní dopad na organismus i mezni (marginal) nedostatek, který je běžným stavem v západní Evropě. Všechny druhy deficitu jsou pak nebezpečné při jejich dlouhodobém trvání (což se zdá být bohužel nejběžnější případ), zejména pro zvláště ohrožené skupiny obyvatel jako novorozence, kojence a děti ve vývoji (růst či puberta), kojící a těhotné ženy, či staré lidi se zvýšenou potřebou obrany organismu a naopak se sníženým příjmem živin.

Na základě sledování potřeb organismu a příjmu selenu bylo vypracováno několik národních i nadnárodních systémů doporučení denního příjmu selenu. Většina z nich bere v úvahu i věk a pohlaví. Pohybují se v rozmezí 40–80 µg Se/dospělou osobu. Nejznámější jsou doporučení příjmů Nutriční komise Akademie Věd USA z r. 1989. Pro selen platily RDI 70 µg Se/den/muže či 55 µg Se/den/ženu. Doporučení pro selen bylo touto komisí v roce 2000 sníženo ze 70 na 55 µg Se pro mužskou populaci a je nyní stejné pro muže a ženy (nepřihlíží tedy k váhovým rozdílům) (20). Tato změna vyvolala prudké diskuze a nesouhlas některých badatelů, zejména z řad sledujících účinek selenu na malignitu. Je to proto, že podle posledních dlouhodobých intervenčních studií se zdá, že antirakovinný efekt selenu začíná někde okolo příjmu 200 µg denně, což je vysoko nad doporučovanou denní dávkou. Pro nás jsou zajímavá i doporučení WHO z r. 1996 (26). Ta se od doporučení amerických lišila právě pro dospělé muže a snížením doporučeného příjmu Se americkou komisí byla doporučení těchto dvou komisí sjednocena. Společná komise expertů WHO, FAO a IAEA (26) určila také nejnížší příjem zaručující zachování pro život nezbytných funkcí selenoproteinů, kterým je denní příjem 21 µg Se/den pro muže a 16 µg Se/den pro ženy.

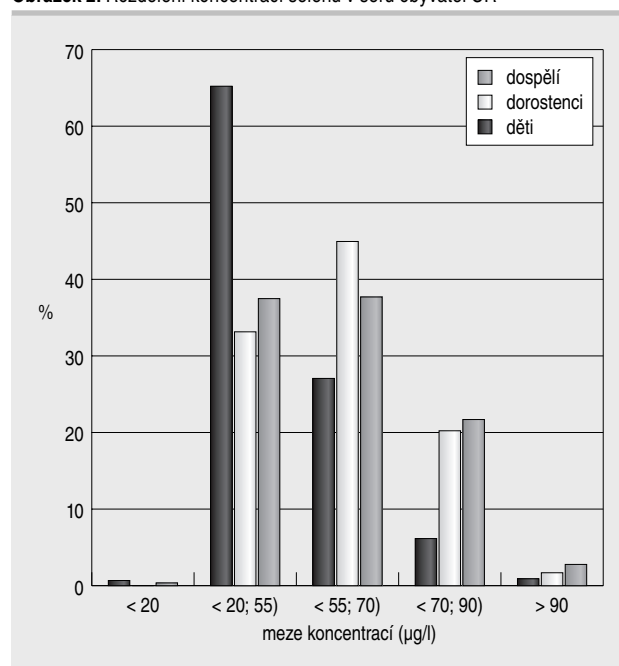
Doporučený bezpečný maximální denní příjem je mezi 400–600 µg/den. Nepříznivý vliv přebytku selenu byl

pozorován u hodnot okolo 1 500 µg/den a občasná selenóza (změny vlasů, nehtů a kůže) při trvalém příjmu nad 2 000 µg/den. Denní příjem nad 15 000 µg/den již může postihnout i gastrointestinální trakt, ev. periferní nervový systém. Z tohoto přehledu je vidět, že bezpečné rozmezí pro příjem selenu není u člověka nijak úzké a v evropských podmínkách je daleko nebezpečnější jeho nedostatek než přebytek. Nedostatek selenu jako esenciálního stopového prvku je v některých státech považován za natolik závažný, že se realizovaly a realizují rozsáhlé akce k jeho odstranění.

Obrázek 1. Selen v séru dospělých obyvatel (18–65 roků) vybraných okresů ČR



Obrázek 2. Rozdělení koncentrací selenu v séru obyvatel ČR



Následky deficitu selenu a postižené skupiny obyvatel

V první fázi deficitu selenu se snižují GSH-Px a zhoršuje imunitní odezva – zasažená populace může být vnímavější na jakékoli poškození včetně virové a bakteriální nákazy. Epidemiologickými studiemi bylo zjištěno, že pravděpodobnost onemocnění kardiovaskulárními onemocněními a značnou částí (i když ne všemi) maligních onemocnění roste se snižováním koncentrace selenu v organismu. Za hranici podstatného růstu pravděpodobnosti onemocnění bývá pokládána koncentrace 40–50 µg Se/l séra, ovšem již dlouhodobé menší snížení v oblasti mírného či hraničního nedostatku může mít za následek vznik chorob na základě zvýšeného lokálního oxidativního poškození buněk a tkání. Navíc tato hranice je závislá na dlouhodobém příjmu selenu populací – u nižších příjmů se snižuje, pravděpodobně přizpůsobenou homeostatickou regulací.

Ve druhé fázi při kritickém nedostatku selenu se snižuje množství selenu v organismu natolik, že jsou zasaženy všechny jeho funkce včetně změn v hormonálním metabolismu a dalších ochranných a regulačních účincích selenoproteinů a v populaci se mohou objevit epidemiologicky závažná onemocnění, jako je myxedematózní kretenismus, Keshan disease či Kashin-Beck disease (8, 10), u jednotlivců pak onemocnění kůže, nehtů, vlasů, následovaná potížími svalovými včetně dalších patologických nálezů (10, 23). Tyto stavy lze překonat přidáváním selenu do potravy, bez jeho aplikace mohou končit smrtí. Za posledních 20 let bylo popsáno v literatuře několik desítek případů vysokého deficitu selenu při dlouhodobé umělé výživě (9).

Zvláštní péče z hlediska dostatečnosti selenu je nutno automaticky věnovat pacientům s nemocemi, kde může z povahy následků onemocnění docházet k nižšímu obsahu selenu v organismu, jako je mukoviscidóza, a zejména pak u dlouhodobé parenterální výživy, která by měla obsahovat selen. Rovněž pacienti s fenylketonurií by měli být suplementováni dostatečným množstvím selenu, v tomto případě v anorganické formě (10, 21, 22).

V oblastech chudých na selen však k pacientům přistupují ještě celé skupiny normální populace, které jsou ve vztahu k selenu více ohroženy jeho nedostatkem, neboť mají snížen jeho příjem, či zvýšenu jeho spotřebu. Obecně se jedná o sportovce a těžce pracující, ale speciálně se musí věnovat péče těhotným a kojícím ženám (pro vyšší spotřebu spojenou s vývojem plodu a tvorbou mléka), kojencům, malým dětem a pubescentům (v těchto fázích vývoje je zvýšena potřeba esenciálních stopových prvků) a lidem vyššího věku, kteří mají snížený příjem potravy kvantitativně a mnohdy i kvalitativně, přičemž ve vyšším věku může jít i o snížení absorpce selenu z potravy. Na tyto skupiny je nutno se zvláště zaměřit, neboť jejich potřeby selenu pro tvorbu selenoproteinů jsou z důvodů vývoje či většího poškození organismu vyšší, ale v protikladu k tomu je jejich příjem mnohdy nižší.

Stav selenu u obyvatel ČR

Evropou se táhnou dva na selen chudé pásy – ze severu (skandinávské státy) k jihu (Řecko, Jugoslávie, Itálie)

a z východu (Bělorusko) k západu (Německo, Francie). Naše republika leží právě v překřížení těchto pásem a navíc je průmyslovými exhalacemi značně zatížená, může se tedy předpokládat jak nižší obsah Se v půdě, tak jeho nižší příjem rostlinami. Tím by byl postižen celý potravní řetězec a v jeho důsledku i příjem a stav selenu u populace. Jak je to tedy se stavem selenu v ČR?

Analýzy koncentrace selenu v krevním séru obyvatel mezi 6 a 65 lety, s výběrem probandů na základě náhodného výběru z celé populace zkoumaného regionu, ukazují poměrně nízký stav selenu v populaci, přičemž dětská část populace má koncentrace selenu o něco nižší než adolescenti a dospělí obyvatelé. Průměr pro celou populaci se pohybuje v závislosti na lokalitě mezi 42 a 65 µg Se/l séra, což jsou hodnoty poměrně nízké. V závislosti na lokalitě se stav Se snižuje ve směru od severu k jihu ČR s nejnižšími hodnotami na Znojemsku, Jindřichohradecku a Klatovsku. Potěšující je zjištění zvýšení selenu na Jindřichohradecku mezi roky 1995 a 2001 (označení: resonadáž J. H.), i když pouze o asi 15 %, způsobené pravděpodobně rozšířením podávání selenových doplňků hospodářským zvířatům a mírnému nárůstu používání dietetických doplňků obyvateli (obrázek 1, světlé sloupce). Průměrná koncentrace pro více než 2 900 obyvatel 11 regionů je 56±15 µg Se/l séra, průměr pro 1 300 dětí ve věku 6, 10 a 13 let je 50±12 µg Se/l séra a pro dospělé (1 400 probandů ve věku 18–65 let) je 60±14 µg Se/l. Rozdíly mezi pohlavími byly sice v některých regionech pozorovány, při celkových statistických výpočtech se však neprojeví. Hodnoty selenu v séru v různých státech a regionech byly většinou zjišťovány na dospělé populaci, proto jsou zde na obrázku 1 uvedeny pro sledované regiony v ČR hodnoty pro dospělé. Pro jednotlivé regiony se námi získané hodnoty pro dospělé pohybují mezi 44 a 71 µg Se/l séra (13–17), což odpovídá i výsledkům dalších pracovních skupin (12).

Ještě více zajímavé jsou údaje zobrazené na obrázku 2 – frekvence rozdělení koncentrací selenu v sérech do výše uvedených limitů selenového deficitu. Kromě již uvedeného konstatování o nižších hodnotách u dětí je ale z grafu 2 vidět i ten smutný fakt, že téměř polovina obyvatel ČR spadá do limitu mezi 20 a 55 µg Se/l séra, tj. do rozmezí silného deficitu se zvýšeným rizikem zejména chorob závislých na oxidačním zatížení – malignit, kardiovaskulárních onemocnění, zánětlivých onemocnění, neurodegenerativních onemocnění – a současně mohou trpět i značným psychickým zatížením. Vzhledem k tomu, že jsme statistickým porovnáním získaných hodnot selenových indexů a indexů thyroideálního metabolismu obdrželi signifikantní korelace mezi těmito dvěma skupinami metabolitů, nemůžeme vyloučit u části nejvíce nedostatkem selenu postižených obyvatel i alterace v metabolismu těchto hormonů na základě souběžného nedostatku selenu a jódu.

Analýzami téměř 4 500 vzorků moči jsme zjistili velmi nízké hodnoty tohoto parametru (průměr 14 µg Se/l moči, pro dospělé vyšla hodnota 13, pro děti 15 µg Se/l moči) (17), které jednak ukazují na nízký příjem selenu v naší populaci (odhad činí 20–40 µg Se/den), jednak na znač-

né nároky na organizmus (na globulární retenci co největšího podílu Se) pro udržení alespoň takových hladin selenu v séru, jaké byly nalezeny. Nízký příjem Se potravou byl potvrzen i pilotní studií příjmu selenu skupinou 12 důchodců na Klatovsku, kde při analýzách dvojitého talíře byl nalezen průměrný denní příjem 22 µg Se, s individuálními hodnotami 6–61 µg Se/den (takto vysoká hodnota byla získána pouze v jednom případě při konzumaci mořské ryby) (17).

Zvyšovat či nezvyšovat příjem selenu? A jak?

Ze získaných výsledků epidemiologických studií je zřejmé, že populace ČR má selenu nedostatek a na základě nízkého příjmu hrozí části populace i výše diskutované zdravotní následky, vyplývající z nedostatečných aktivit selenoenzymů v organizmu. Toto nebezpečí se prohlubuje jednak u skupin lidí se sníženým příjmem potravy (senioři), jednak při potřebě zvýšeného množství tohoto esenciálního stopového prvku, ať již u gravidních a kojících žen a dětí v růstu a vývoji, či sportovců a těžce pracujících. Tyto skupiny se zvýšenou spotřebou by měly používat dietetické přípravky do doby, než se zvednou hladiny selenu v našem potravním řetězci, což by byla nejlepší cesta.

Při zvyšování příjmu selenu lze použít několik metod, z nichž nejpřirozenější by bylo použít soli selenu ke zvýše-

ní jeho obsahu v půdě a tím přes rostliny zajistit vyšší hladiny selenu i u hospodářských zvířat a v konečném efektu u všech skupin obyvatel. Další možností, která již trochu živelně probíhá zhruba od r. 1998 (je hospodářsky pro zemědělce přínosná), je přidávání selenových suplementů domácím hospodářským zvířatům. Tím se zvyšují hladiny selenu v mase, mléce a mléčných výrobcích a ve vejcích. Další možností je dovážet produkty o vysokém obsahu selenu ze zahraničí, např. obilí z Kanady či některých oblastí USA míchat s naším obilím. Konečně způsobem s nejrychlejším efektem je používání dietetických přísadků ve formě tablet. V západních zemích (v Evropě i Severní Americe) je suplementace nejen selenem velmi rozšířená, ale v našich podmínkách by se asi týkala pouze více vzdělaných a majetnějších vrstev obyvatel. V každém případě je vhodné ji doporučit gravidním a kojícím ženám a vyvíjejícím se dětem, samozřejmě s ohledem na jejich váhu.

Samostatnou kapitolou jsou těžce nemocní či zranění, u kterých by byla podpůrná intervenční léčba podle výsledků mnoha světových pracovišť zvláště doporučeníhodná, ale při vyšších dávkách by se měl stav selenu u takto intervenovaného pacienta pravidelně kontrolovat.

Poděkování: Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZ ČR č. MZ:000000023761.

Literatura

1. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993; 57: 236S–239S.
2. Barrington JW, Taylor M, Smith S, Bowen-Simpkins P. Selenium and recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 199–200.
3. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-viral Cocksackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1: 433–436.
4. Behne D, Pfeiffer H, Röthlein D, Kyriakopoulos A. Cellular and subcellular distribution of selenium and selenium-containing proteins in the rat. In: *Trace elements in man and animals 10*, Eds. Roussel AM, Anderson RA, Favier AE. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2000: 29–34.
5. Benton D, Cook R. The impact of selenium supplementation on mood. *Biol Psychiat* 1991; 29: 1092–1098.
6. Clark LC, Combs GF, Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA* 1996; 276: 1957–1963.
7. Favier AE, Nève J, Faure P. Trace elements and free radicals in oxidative diseases. AOC Press Champaign Illinois 1994.
8. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993; 57: 259S–263S.
9. Gramm HJ, Kopf A, Brätter P. The necessity of selenium substitution in total parenteral nutrition and artificial alimentation. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9: 1–12.
10. Hatfield DL. Selenium. Its molecular biology and role in human health. Kluwer academic publishers. Boston 2001.
11. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium and Human immune cell functions. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41: 115–127.
12. Korunová V, Selecká A. Determination of selenium and mercury in blood serum in districts Prague-East and Jindřichův Hradec. Book of abstracts, 10th Spectroscopic Conference Lanškroun 1995: A-P-13.
13. Kvičala J. Stav a příjem selenu u obyvatel Znojemska a jeho vztah ke štítné žláze. *Vnitř Lék* 1996; 42: 738–742.
14. Kvičala J, Zamrazil V, Bílek R, et al. Low selenium status of inhabitants of South Bohemia and its relation to iodine and thyroid hormone metabolism. *Biomarkers and Environment* 1997; 1: 12–20.
15. Kvičala J. Selen a organismus. *Čas Lék Čes* 1999; 138: 99–106.
16. Kvičala J, Zamrazil V, Jiránek V. Characterization of selenium status of inhabitants in the region Ústí nad Orlicí, Czech Republic by INAA of blood Serum and Hair and fluorimetric analysis of urine. *Biol Trace Elem Res* 1999.
17. Kvičala J. Kompletní hodnocení selenového deficitu v ČR a jeho vztahu k jodu a thyroideálním hormonům. Závěrečná zpráva IGA MZ ČR NB/5392-4, 2003.
18. Nève J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electr Hlth Dis* 1991; 5: 1–17.
19. Nève J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42–47.
20. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine 2000, Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academy Press Washington p. 506.
21. Rayman MP. Dietary selenium: time to act. *Brit Med J* 1997; 314: 387–388.
22. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–241.
23. Reilly C. Selenium in food and health. London: Blackie Academic and Professional 1996.
24. Rotruck JT, Pope AL, Ganther SAB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588–590.
25. Spallholz JE. Selenium and the prevention of cancer. Part II: Mechanisms of the carcinostatic activity of Se compounds. *Bull. Selenium-Tellurium Development Association*, ed. Palmieri Y. October 2001.
26. Trace elements in human nutrition and health. Report of a Joint FAO/IAEA/WHO Expert Consultation WHO Geneva 1996: 343.
27. Ursini F, Heim S, Kies M, et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393–1396.