

## Przypuszczalna rola selenu w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

*The suspected role of selenium in pathogenesis of rheumatoid arthritis*

Edyta Olesińska, Ewa Tuskiewicz-Misztal

Klinika Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie, kierownik prof. dr hab. Ewa Tuskiewicz-Misztal

**Słowa kluczowe:** selen, reumatoidalne zapalenie stawów, stres oksydacyjny.

**Key words:** selenium, rheumatoid arthritis, oxidative stress.

### Streszczenie

Selen ma fundamentalne znaczenie dla zdrowia człowieka i bierze udział w wielu procesach fizjologicznych. Jako selenocysteina buduje selenozależne enzymy. Najbardziej znanym przykładem jest rodzina peroksydaz glutationowych (GSH-px), których zasadniczą funkcją jest obrona organizmu przed stresem oksydacyjnym. W niedoborze selenu stwierdzamy znaczne obniżenie GSH-px oraz zwiększenie produkcji aktywnych związków tlenu. Nieprawidłowy poziom selenu jest związany ze wzrostem ryzyka zachorowania na takie choroby, jak reumatoidalne zapalenie stawów, kardiomiopatia czy choroby nowotworowe.

Autorki analizują badania dotyczące roli selenu w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), związku między jego stężeniem w surowicy a aktywnością choroby oraz efektów suplementacji.

Stwierdzono, że suplementacja selenu może wzmacniać mechanizmy obronne organizmu chorego i przynosić korzyści u pacjentów z RZS. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu wyjaśnienia i potwierdzenia roli selenu w etiopatogenezie RZS. Należy również dokładniej ocenić dawkę selenu w suplementacji, w zależności od fazy choroby.

Selen, pierwiastek należący do VI grupy układu okresowego, ma fundamentalne znaczenie dla funkcjonowania organizmu człowieka. Wchodząc w skład selenoprotein, pełni rolę strukturalną i enzymatyczną. Obecnie znanych jest ok. 35 selenoprotein, ale ich rola nie została całkowicie poznana. Selen, głównie jako selenocysteina, buduje centrum aktywne selenozależnych enzymów.

### Summary

Selenium (Se) is an essential trace element for human health and is associated with a variety of physiological functions. Se, as selenocysteine, is a component of selenoproteins. The most well characterized selenoenzymes is the family of selenium-dependent glutathione peroxidases (GSH-px). These enzymes are involved in many biochemical processes such as protection against oxidative stress. Se deficiency results in a significant decrease in GSH-px, and increase in reactive oxygen species production. Inadequate Se level can be linked to increase risk of such disease as rheumatoid arthritis, cardiomyopathy and cancer.

The aim of the article was to analyze data referring to the relationship between the selenium level and the risk of rheumatoid arthritis (RA), association of selenium concentration with disease activity and the selenium supplementation effect.

We concluded that selenium supplementation could enhance host defense mechanisms and be helpful in patients suffering from RA. The role of selenium in RA is still unexplained. The further studies are necessary to establish the role of this micronutrient in RA. The supplementation needs better ascertainment of dose dependently upon disease activity.

Najbardziej znanym przykładem jest rodzina peroksydaz glutationowych (GSH-px). Selen jest pierwiastkiem zachowującym się tak jak antyoksydant oraz czynnik przeciwzapalny. Redukując ulegające utlenianiu związki pośrednie w czasie działania cyklooksygenazy i lipooksygenazy, zmniejsza produkcję zapalnych prostaglandyn i leukotrienów. GSH-px, poprzez redukcję nadtlenu

---

### Adres do korespondencji:

lek. Edyta Olesińska, ul. Tumidajskiego 12/54, 20-247 Lublin

Praca wpłynęła: 8.03.2004 r.

wodoru, przekształcanie szkodliwych produktów peroksydacji lipidów i fosfolipidów w nieszkodliwe (woda, alkohol), bierze udział w utrzymaniu ciągłości błon komórkowych, ochrania produkcję prostacyklin, pełni niebagatelną rolę w procesie obrony organizmu (biomolekuł – lipidów, lipoprotein, DNA) przed stresem oksydacyjnym [10, 16].

Selen, jako składnik dejodynazy jodotyroniny (enzymu Se-zależnego), bierze udział w produkcji aktywnych hormonów tarczycy, ma zatem istotny udział w utrzymaniu eutyreozy. Pierwiastek ten jest niezbędny do prawidłowej syntezy testosteronu, powstawania, dojrzewania i ruchliwości plemników, zmniejsza także ryzyko poronień. Inny selenoenzym, reduktaza tioredoksyny, redukuje nukleotydy podczas syntezy DNA [10].

Pierwiastek ten jest niezbędny do optymalnego działania układu immunologicznego – dla prawidłowej funkcji neutrofilii, makrofagów, komórek NK, limfocytów T oraz ich immunokooperacji [2, 3, 10]. Wydaje się, że jest kluczowym mikroelementem przeciwdziałającym rozwojowi wirulencji HIV i hamującym progresję zakażenia w pełnoobjawowy AIDS [10].

Stwierdzono, że niedobór selenu wiąże się z zaburzeniami w sferze psychicznej, zwłaszcza dotyczy to nastroju [10].

Istnieją badania sugerujące, że niedobór selenu może być czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [10, 16].

Zwiększona podaż selenu może być związana ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Antynowotworowa aktywność tego pierwiastka polega zarówno na hamowaniu początkowej fazy karcinogenezy, jak i dalszego rozwoju nowotworu. Badania dowodzą, że selen w różnych formach hamuje wzrost wielu komórek nowotworowych. Dokładny mechanizm cytotoxyczności nie został poznany. Prawdopodobnie selen oddziałuje przez blokowanie syntezy DNA w komórkach nowotworowych, wzmocnienie komórkowej odpowiedzi immunologicznej, hamowanie peroksydacji lipidów oraz usuwanie nadtlenu i wolnych rodników tlenowych [10, 17]. Ostatnie badania pokazują, że selen i związki selenu mają funkcję ochronną przeciwko czynnikom zapalnym, hamują białkową kinazę C (PKC), stymulują kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAP) i kinazę rybosomalną S6, co sugeruje, że rola selenu może być szersza niż pierwotnie się spodziewano [5].

Selen jest dostarczany do organizmu w postaci organicznej, jako selenometionina i selenocysteina, oraz nieorganicznej, głównie w postaci seleninów i selenianów. Człowiek nie syntezuje selenometioniny bezpośrednio z nieorganicznego selenu. Selenocysteina może być syntezowana z selenometioniny lub podczas syntezy selenobiałek z nieorganicznych form selenu. Odbywa się to przez indukcję ekspresji odpowiedniego genu. Proces ten dowodzi,

że selen jest jedynym pierwiastkiem śladowym pozostającym pod kontrolą genomu. W organizmie są obecne dwie biochemicznie różne pule selenu – wymienialna i zmagazynowana. W skład puli metabolicznej selenu wymienialnego wchodzi wszystkie funkcjonalnie ważne związki selenu, pośrednie i końcowe, powstające w czasie jego przemiany (tj. kompleks seleninu z glutationem, selenodiglutation, selenek, peroksydaza glutationowa, selenobiałko P, selenobiałko W, dimetyloselenek). Natomiast pulę zmagazynowaną stanowią białka zawierające selenometioninę. Aktywność biologiczna selenu w organizmach żywych, jego działanie antynowotworowe i toksyczne zależy od sposobu jego metabolizowania w ustroju [17].

Znane właściwości selenu i jego funkcja w procesach biologicznych stały się podstawą do rozwoju badań nad jego rolą w patogenezie chorób, u podłoża których leży proces zapalny i stres oksydacyjny. Nie bez znaczenia pozostaje tu również rola immunomodulacyjna tego pierwiastka.

Jednym z przewlekłych schorzeń o niewyjaśnionej do tej pory etiologii jest reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Badacze zadają sobie pytania o rolę selenu w powstawaniu i przebiegu choroby oraz leczeniu RZS, ale dotychczasowe wyniki nie są jednoznaczne.

Kose i wsp. [7] donosili, że u chorych na RZS stężenie selenu w surowicy jest prawie o 40% niższe niż u osób zdrowych. Wyniki polskich autorów wskazują na zmniejszenie jego stężenia w surowicy o 28% w odniesieniu do grupy kontrolnej [11].

Knekt i wsp. [6] zbadali stężenie selenu w grupie 18 709 osób, kobiet i mężczyzn, zdrowych, bez obecności zmian zapalnych stawów w momencie rozpoczęcia prospektywnego badania. Po 10 latach u 122 osób wystąpiło RZS, w tym u 34 osób nie stwierdzono czynnika reumatoidalnego. Stężenie selenu pozostawało w odwrotnej relacji do późniejszego wystąpienia seronegatywnego RZS. Nie wykazano związku stężenia selenu z rozwojem seropozytywnego RZS. We wnioskach badacze stwierdzili, że niskie stężenie selenu może być czynnikiem ryzyka rozwoju seronegatywnego zapalenia stawów.

Badania Tarpa [12] wskazują, że u pacjentów z RZS stężenie selenu w surowicy jest niskie (nie mniej niż ok. 10%). Dotyczy to zarówno mieszkańców obszarów, gdzie spożycie selenu jest duże, jak i tych, gdzie jest ono małe. Zmiana stężenia selenu w surowicy pozostaje w relacji z klinicznymi objawami aktywności choroby – zaostrzenie wiąże się z jego obniżeniem. Obniżone stężenie selenu stwierdzono również w erytrocytach, a w niewielkim stopniu również w leukocytach wielojądrowych. Dotychczasowe wyniki badań nie są zgodne co do aktywności peroksydazy glutationowej (GSH-px) u pacjentów z RZS. Wskazują zarówno niską, jak i wysoką jej aktywność. Należy podkreślić, że u pacjentów przewlekle chorych, o przedłużającej się aktywnej fazie choroby stwierdzono

niską aktywność GSH-px w surowicy, erytrocytach i leukocytach wielojądrowych [14].

Interesujące badania doświadczalne przeprowadzili Zammarini-Davis i wsp. [16] w 2002 r. Próbowali oni ustalić związek między selenem a ekspresją cyklooksyzgenazy 2 (COX-2), której produkcja jest zwiększona w RZS. Badanie zostało oparte na hipotezie, że stres oksydacyjny, jako konsekwencja niedoboru selenu, aktywuje czynnik transkrypcyjny kappa-B (NF-kappa-B), potrzebny do zmiany ekspresji COX-2. Związek ten badano w makrofagach w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydem (LPS). Stymulacja LPS w przypadku makrofagów z niedoborem Se powodowała zwiększoną ekspresję czynnika jądrowego kappa-B, prowadząc do wzrostu ekspresji COX-2 i zwiększonego poziomu prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). W tych makrofagach, w porównaniu z makrofagami, gdzie stosowano suplementację selenem, aktywność peroksydazy glutationowej była znacząco zredukowana, a stres oksydacyjny znacząco wyższy. Ekspresja COX-1 pozostawała bez wpływu na stymulację LPS czy stężenie Se. Jest to pierwszy raport demonstrujący odwrotną zależność między stężeniem selenu a ekspresją COX-2. W innym badaniu autorzy stwierdzili znacząco wyższy poziom transkryptu i białka NO-zależnej syntetazy (iNOS) z towarzyszącym wzrostem produkcji NO w komórkach makrofagów z deficytem Se w stosunku do komórek z dostarczaniem selenem. Szczegółowe analizy wskazują, że wzrost ekspresji iNOS w komórkach z deficytem selenu może być związany z aktywacją wrażliwego na procesy oksydoredukcyjne czynnika transkrypcyjnego NF-kappa-B [9].

Na podstawie istniejących badań trudno obecnie odpowiedzieć na pytanie, czy niedobór selenu jest czynnikiem odpowiedzialnym za inicjowanie przewlekłego procesu zapalnego, jakim jest RZS. Biorąc pod uwagę fluktuację jego stężenia w zależności od fazy aktywności choroby, jego rola nie pozostaje bez znaczenia. Wiadomo, że u osób cierpiących z powodu RZS mamy do czynienia z nasileniem stresu oksydacyjnego, zmniejszoną zdolnością organizmu do obrony przed produktami peroksydacji lipidów oraz wolnymi rodnikami tlenowymi, zaburzeniami w układzie immunologicznym oraz dużą aktywnością procesu zapalnego. Niedobór selenu osłabia zdolności antyoksydacyjne ustroju.

Na podstawie powyższych danych należy przeanalizować zasadność suplementacji selenu u pacjentów z RZS. Pragniemy tu przytoczyć kilka badań klinicznych, w których zajmowano się tym problemem.

Pierwsze z nich przeprowadzone zostało na grupie 40 chorych na RZS przez Tarpa i wsp. [14] w 1985 r. Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane *placebo*. Przez 6 mies. pacjentom podawano selen w dawce 256 µg. Ocenie poddawano stan podmiotowy i przedmiotowy, wybrane pa-

rametry hematologiczne i immunologiczne oraz stężenie selenu w surowicy i erytrocytach. W wyniku 6-miesięcznej suplementacji nastąpił wzrost stężenia selenu w surowicy i erytrocytach. Nie zaobserwowano poprawy innych badanych parametrów i stanu klinicznego.

Odmienne wyniki uzyskali Peretz i wsp. [9], którzy wprowadzili suplementację selenu w dawce 200 µg u kobiet ze świeżo rozpoznanym RZS. Badane stanowiły jednorodną grupę, bez zmian destrukcyjnych stawów. Badanie prowadzone było metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane *placebo*. W grupie pacjentek otrzymujących selen stwierdzono zmniejszenie dolegliwości, poprawę stanu klinicznego i niektórych parametrów immunologicznych. Inne badanie pokazuje korzystny wpływ 3-miesięcznej suplementacji selenu u chorych na RZS. Heinle [4] przeprowadził to badanie metodą podwójnie ślepej próby u 70 chorych, losowo podzielonych na dwie grupy, z których jedna otrzymywała 200 µg selenianu sodu. Wyniki pokazują, że po zastosowaniu selenu nastąpiło zmniejszenie obserwowanych obrzęków stawów oraz skróceniu ulegał czas trwania sztywności porannej. Towarzyszyła temu normalizacja parametrów stanu zapalnego (białko C-reaktywne, alfa 2-globulina, PGE<sub>2</sub>).

Na tej podstawie należy wyciągnąć wniosek, że selen ma korzystne działanie na przebieg RZS. Pozostaje jednak do wyjaśnienia kwestia dawki i związane z nią niebezpieczeństwo przedawkowania. Problem stanowi fakt, że selen charakteryzuje się bardzo niewielką granicą między niedoborem a dawką toksyczną (niski indeks terapeutyczny). Podawany w stężeniach powyżej 600 µg/24 godz. jest jednym z najbardziej toksycznych pierwiastków. Stwierdzono, że związki selenu w stężeniu powyżej 1 µM hamują proliferację komórek, replikację DNA i syntezę białek, stają się związkami mutagennymi. Nadmiar selenu może prowadzić do stresu oksydacyjnego i wzmożenia peroksydacji lipidów oraz tworzenia kompleksów z metalami (głównie z cynkiem), które odkładane są w komórkach mózgu i przednim płacie przysadki, co prowadzi do ich dysfunkcji. Ostre zatrucia selenem objawiają się dusznością, częstoskurczem, biegunką, krańcowym wyczerpaniem, a nawet śmiercią [16].

Dane dotyczące niezbędnej i jednocześnie bezpiecznej dla człowieka dawki selenu mówią o 50–200 µg/24 godz., w zależności od miejsca zamieszkania. Wskazane dzienne spożycie selenu (RDA) wynosi 55 µg dla kobiet i 70 µg dla mężczyzn [10, 16]. W krajach Europy dzienne spożycie waha się od 35 do 61 µg, a w Polsce wynosi szacunkowo 11–24 µg [10]. Wydaje się, że należałoby zalecić selen w dawce 50–100 µg/24 godz. Mając na uwadze metabolizm tego pierwiastka, należy stosować jego organiczne związki. Najlepiej przyswajalną formą jest L-selenometionina. Połączenia selenu z witaminami antyoksydacyjnymi oraz z cynkiem zwiększają wchłania-

nie seleniu z przewodu pokarmowego i intensyfikują antyoksydacyjne działanie tego pierwiastka [10, 16].

Rola seleniu w reumatoidalnym zapaleniu stawów pozostaje wciąż niejednoznaczna. Istnieje potrzeba dalszych badań nad jego znaczeniem w etiologii, wpływem na przebieg choroby oraz odpowiednią dawką leczniczą.

### Piśmiennictwo

1. *Aaseth J. et al.*: Rheumatoid arthritis and metal-compounds-perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst*, 1998, 123, 3.
2. *Arthur J.R. et al.*: Selenium in the immune system. *J. Nutr.*, 2003, 5 (suppl. 1), 1457S.
3. *Ferencik M. et al.*: Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol.*, 2003, 48, 417.
4. *Heinle K. et al.*: Selenokonzentration in der Erythrozyten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Med. Klin.*, 1997, 92 (suppl. 3), 29.
5. *Huang Z. et al.*: Researchprogress in physiological functions of selenoenzyme and other selenocompounds. *Rev. Prog. Physiol. Sci.*, 2001, 4, 293.
6. *Knekt P. et al.*: Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*, 2000, 4, 402.
7. *Köse K. et al.*: Plasma selenium levels in rheumatoid arthritis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1996, 53, 51.
8. *Peretz A. et al.*: Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation – preliminary observations. *Br. J. Rheumatol.*, 1992, 4, 281.
9. *Prabhu K.S. et al.*: Selenium deficiency increases the expression of inducible nitric oxide synthetase in RAW 264.7 macrophages: role of nuclear factor- $\kappa$ B in up-regulation. *Biochem. J.*, 2002, 366, 203.
10. *Rayman M.P.*: The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000, 356, 233.
11. *Szpak A. et al.*: Pierwiastki śladowe w surowicy krwi i płynie stawowym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia*, 1996, 34, 229.
12. *Tarp U. et al.*: Selenium and Rheumatoid Arthritis. A historical prospective approach. *J. Trace Electrolytes. Health Dis.*, 1989, 2, 93.
13. *Tarp U.*: Selenium and the selenium-dependent glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis. *Dan. Med. Bull.*, 1994, 3, 264.
14. *Tarp U. et al.*: Selenium treatment in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1985, 4, 364.
15. *Zamamiri-Davis F. et al.*: Nuclear factor- $\kappa$ B mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW264.7 macrophages in selenium deficiency. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 32, 890.
16. *Żbikowska H.*: Metabolizm seleniu w komórce i organizmie człowieka. *Post. Biol. Kom.*, 1997, 3, 303.
17. *Żbikowska H.*: Antykarcynogenne działanie seleniu. *Post. Biol. Kom.*, 1997, 3, 315.