



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Perspectives in Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/permed](http://www.elsevier.com/locate/permed)



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

# Selen und die Schilddrüsenhormonachse bei Schwerstkranken: Ein Überblick über kontroverse Standpunkte<sup>☆</sup>



Roland Gärtner\*

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München, Ziemssenstr. 1, D-80336 München, Germany

Eingegangen am 6. Januar 2009; angenommen am 15. Januar 2009

## SCHLÜSSELWÖRTER

Schwerstkranken;  
Schilddrüsenhormon;  
Non-Thyroidal-Illness-Syndrom;  
Selenoenzyme;  
Deiodasen

**Zusammenfassung** Bei allen schwer erkrankten Patienten ist der Plasmaselenspiegel erniedrigt und negativ korreliert mit dem Schweregrad und der Prognose der Erkrankung. Der Plasmaselenspiegel ist ein Indikator für die Menge der im Blut zirkulierenden Selenoproteine und Selenoenzyme. Diese sind von Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Redox-Systems, die Modulation des Immunsystems sowie für den Schilddrüsenhormonmetabolismus. Nicht nur alle drei Deiodasen (D1 - 3) sind Selenoenzyme, sondern in der Schilddrüse liegen auch verschiedene weitere Selenoenzyme vor, die für die Aufrechterhaltung einer normalen Schilddrüsenfunktion unerlässlich sind. Bei schweren Erkrankungen sind auch der Triiodthyronin-(T3-) sowie der TSH- und der Thyroxin-(T4-)Spiegel niedrig, wohingegen der Reverse-T3-Spiegel erhöht ist. Alle diese Werte korrelieren, wie der niedrige Plasmaselenspiegel, mit dem Schweregrad der Erkrankung. Folglich wurde eine Reihe von Interventionsstudien durchgeführt, um zu prüfen, ob sich durch eine adjuvante Supplementierung mit Selen der Krankheitsverlauf mildern und die Prognose verbessern lässt. Die Selensupplementierung verbesserte in prospektiven, randomisierten Studien die Prognose und verringerte bei manchen sogar die Mortalität. Einige prospektive, randomisierte Interventionsstudien wurden auch durchgeführt um die Hypothese zu überprüfen, dass der niedrige Selenspiegel die Ursache des Nieder-T3-Syndroms sein könnte. Dies führte jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen und es konnte insbesondere nicht eindeutig geklärt werden, ob Selenmangel die Ursache der niedrigen D1-Aktivität bei kritischen Erkrankungen ist.

Da die D1 sowohl die Konversion von T4 zu T3 als auch die Clearance von Reverse-T3 (rT3) katalysiert, wäre eine niedrige D1-Aktivität eine hinreichende Erklärung für den niedrigen Plasma-T3- und den erhöhten rT3-Spiegel. Es wurde jedoch eindeutig belegt, dass vielmehr die Zytokine für die Inhibierung der D1-Aktivität verantwortlich sind, die Aktivitäten der D2 und der D3 jedoch während akuter Entzündungszustände bei kritisch kranken Patienten sogar erhöht sind. Einer der wichtigsten Effekte von Selen auf das Immunsystem scheint zu sein, dass es die Freisetzung von Zytokinen reduziert. Daher muss ein indirekter Zusammenhang zwischen

DOI von Original Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.01.001>.

<sup>☆</sup> Dieser Artikel wurde in Englisch als Invited Review im Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 23 (2009) 71-74 publiziert. Aus dem Englischen von: Cornelia Schmutzler. E-Mail-Adresse: CABSchmutzler@aol.com. Deutsche Version online verfügbar seit: 12. November 2013.

\* Korrespondierender Autor: Tel.: +4989 51602332; Fax: +4989 51602124.

E-Mail-Adresse: [roland.gaertner@med.uni-muenchen.de](mailto:roland.gaertner@med.uni-muenchen.de)

einem niedrigen Selenspiegel und niedriger D1-Aktivität angenommen werden, nicht dagegen eine Erniedrigung der D1-Aktivität aufgrund einer verringerten Verfügbarkeit von Selen für die Expression der D1.

© 2013 Published by Elsevier GmbH. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND

## Inhalt

Einleitung .....	69
Die Rolle von Selenoenzymen bei schweren Erkrankungen .....	69
Die Rolle von Deiodasen bei kritischen Erkrankungen .....	69
Offenlegung von Interessenkonflikten .....	70

## Einleitung

Bei Patienten mit akuten oder chronisch schweren Erkrankungen treten signifikante Änderungen sowohl hinsichtlich des peripheren Schilddrüsenhormonmetabolismus als auch des TSH-Spiegels auf. Dieses sogenannte Non-Thyroidal-Illness-Syndrom (NTIS), auch als Euthyroid-Sick-Syndrom oder Nieder-T3-Syndrom bekannt, ist also durch einen veränderten Schilddrüsenhormonmetabolismus und eine erniedrigte TSH-Sekretion charakterisiert. Bereits wenige Stunden nach dem plötzlichen Einsetzen einer akuten Erkrankung sinkt der T3-Spiegel. Abhängig vom Schweregrad und der Dauer der Erkrankung [1] folgen ein Abfall des T4- und des TSH-Spiegels. Da die Erniedrigung des Plasma-T3-Spiegels mit einer Erhöhung des rT3-Spiegels einhergeht, wurde dies mit einer reduzierten Aktivität der D1 in der Leber erklärt. Die genaue Ätiologie und die therapeutischen Konsequenzen dieser Veränderungen sind jedoch immer noch umstritten [2]. Nachdem auch der Plasmaselenspiegel bei schwer kranken Patienten und bei Sepsis [3] niedrig ist, was zu einer erniedrigten Glutathionperoxidase-(GPx-)Aktivität führt, wurde angenommen, dass die Ursache für den beeinträchtigten T4- und rT3-Metabolismus in der verringerten Expression und Aktivität der selenabhängigen D1 besteht. Die kontroversen Aspekte dieser Hypothese werden im Folgenden beleuchtet.

## Die Rolle von Selenoenzymen bei schweren Erkrankungen

Selen ist essentiell für die Biosynthese und Funktion der etwa 25 bekannten selenocysteinhaltigen Selenoproteine [4]. Die Biosynthese der 21. Aminosäure, Selenocystein, und ihr kotranslationaler Einbau in bestimmte Proteine werden streng reguliert [5]. Selenocystein befindet sich im katalytischen Zentrum der meisten Selenoenzyme. Eines der am besten bekannten und charakterisierten Redox-Systeme ist das Glutathion-System, das aus den selenabhängigen Peroxidasen (GPx) [6,7] und den Thioredoxinreduktasen besteht [8]. Diese reduzieren nicht nur Wasserstoffperoxid, Lipid- und Phospholipidhydroperoxide und verringern so die Bildung von freien Radikalen und reaktiven Sauerstoffspezies, sondern auch die Hydroperoxid-Intermediate im Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Signalweg und die Bildung von inflammatorischen Prostaglandinen und Leukotrienen [7]. Außerdem modulieren sie durch die Reduktion von

Wasserstoffperoxid und die Produktion von Superoxid den oxidativen Stress. Durch die mit einem niedrigen Selenspiegel assoziierte erniedrigte GPx-Aktivität bei kritisch kranken Patienten [9] erhöht sich möglicherweise in einigen Kompartimenten der oxidative Stress, was letztlich zum Multiorganversagen mit beiträgt.

In Tierversuchen wurde darüber hinaus gezeigt, dass eine Selensupplementierung die intrazelluläre GPx- und Thioredoxinreduktaseaktivität normalisiert und den oxidativen Stress, die intranukleäre Translokation von NF- $\kappa$ B, die Bildung von Zytokinen sowie die Schädigung von Geweben verringert [10]. Einer der wichtigsten antiinflammatorischen Effekte von Selen ist die Verringerung der Translokation von NF- $\kappa$ B in Makrophagen und die daraus resultierende reduzierte Freisetzung von Zytokinen [11].

Außerdem ist der Spiegel von Selenoprotein P (SePP), dem wichtigsten zirkulierenden Selenoprotein, das allein 70% des Plasmaselens enthält, bei Sepsis-Patienten signifikant erniedrigt [12]. SePP ist nicht nur ein Transportprotein zur Verteilung von Selenocystein an verschiedene Organe, es bindet auch an aktivierte Endothelzellen und kann die oxidative Schädigung dieser Zellen verhindern [13]. Daher ist ein niedriger Plasmaselenspiegel nicht notwendigerweise die Folge eines niedrigen Selengehalts im Körper insgesamt, sondern gibt nur die Kompartimentierung von SePP aus dem Plasma wieder, das an die Endothelzellen gebunden wurde. Diese Annahme wird gestützt durch den Befund, dass sich der Plasmaselenspiegel auch ohne Selensupplementierung normalisiert, wenn sich Patienten von ihrer Krankheit erholen [14]. Jedoch könnte auch der Bedarf an Selenoenzymen und damit an Selen als dem Hauptsubstrat bei allen kritischen Krankheitszuständen erhöht sein. Belege hierfür lieferten Interventionsstudien, bei denen gezeigt werden konnte, dass eine Supplementierung mit hochdosiertem Natriumselenit die Prognose verbessert und, wie bei einem Teil der Studien beobachtet, sogar die Mortalität verringert, insbesondere bei den am schwersten erkrankten Patienten [15–17].

## Die Rolle von Deiodasen bei kritischen Erkrankungen

Selenoenzyme spielen eine wichtige Rolle beim Schilddrüsenhormonmetabolismus. Alle drei bekannten Deiodasen, D1 - D3, sind Selenoenzyme [18]. Die Schilddrüse ist wegen der verschiedenen Selenoenzyme, die für den normalen

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/331700>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/331700>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)