

Selenium en selenoproteïne P

Belangrijke parameters van de seleniumbalans



Selenium en selenoproteïne P

Belangrijke parameters van de seleniumbalans



- **Selenium** is een essentieel mineraal dat via de voeding wordt opgenomen. De functies van selenium in het lichaam zijn divers en te danken aan de rol van seleniumbevattende **selenoproteïnen**. Zo is selenium bijvoorbeeld essentieel voor de antioxidatieve bescherming van de cel of de synthese van de schildklierhormonen.

In de Midden-Europese landen is de seleniumvoorziening meestal onvoldoende en is het risico op een seleniumtekort groot. Dit komt vooral door het lage seleniumgehalte van de bodem. De bodems in Midden-Europa worden als zeer seleniumarm beschouwd, terwijl de bodems in Amerika bijvoorbeeld als seleniumrijk worden beschouwd. Over het algemeen varieert het seleniumgehalte van de bodem zeer sterk, zelfs binnen Duitsland zijn er schommelingen. Dit leidt ertoe dat het seleniumgehalte van planten ook varieert, waarbij planten die in Midden-Europa worden geteeld minder selenium bevatten [1, 2]. Hoewel het seleniumgehalte in vlees en vis en noten (paranoten) aanzienlijk hoger is dan in planten, is een voldoende aanbod nauwelijks mogelijk, zelfs met een uitgebalanceerd dieet. De DACH-referentiewaarden voor een adequate inname voor volwassenen zijn 30 – 70 µg per dag, maar studies suggereren dat een inname van ongeveer 100 µg per dag nodig is om een maximale activiteit van glutathionperoxidase te garanderen [1-5].

Wat zijn selenoproteïnen?

Selenoproteïnen zijn alle eiwitten die het aminozuur selenocysteïne bevatten. Tot de selenoproteïnen behoren onder andere de glutathionperoxidasen, jodiumthyroninedeïodasen, thioredoxine-reductasen en het selenoproteïne P [6]. Vanwege de biochemische eigenschappen van selenocysteïne kunnen selenoproteïnen bepaalde enzymatische reacties bijzonder effectief katalyseren. Deze omvatten bijvoorbeeld de synthese en afbraak van schildklierhormonen, de modulatie van het immuunsysteem en de reparatie van eiwit- en lipideoxidatieproducten [6].

Selenoproteïnen	functie
Selenoproteïne P	Seleniumtransport en -verdeling in de doelcellen
Glutathionperoxidase	Afbraak van peroxiden, moonlighting-activiteit
Iodothyronine-deïodasen	Activering en inactivatie van de schildklierhormonen
Thioredoxine-reductasen	Handhaving van de cellulaire redoxbalans
Methioninesulfoxide-reductase	Handhaving van de cellulaire redoxbalans
Selenofosfaat synthetase 2	Synthese van selenocysteïne
Andere selenoproteïnen	Functie onbekend

Tab. 1 Verschillende selenoproteïnen en hun functie.

Het **Selenoproteïne P** heeft hierbij een speciale status, omdat het als opslag- en transporteiwit het selenium aan de doelcellen verdeelt. Hierdoor is de synthese van andere selenoproteïnen, bijvoorbeeld de jodiumthyronine-deiodase in de schildklier of de glutathionperoxidase in de nier, afhankelijk van selenoproteïne.

Omdat selenoproteïnen veel functies hebben, wordt een seleniumtekort in verband gebracht met verschillende ziekten. Deze omvatten **auto-immuunziekten**, met name de schildklier, maar **ook tumorziekten, cardiovasculaire ziekten of een verzwakt immuunsysteem** [7]. In de vorm van glutathionperoxidase werkt selenium als een antioxidatieve beschermingsfactor en beschermt daarmee het DNA tegen oxidatieve schade. Bovendien is selenium via de jodiumthyroninedeiodasen betrokken bij de synthese en afbraak van de schildklierhormonen T3 en T4. Een tekort aan selenium kan daarom leiden tot hypothyreoïdie [8]. Selenium werkt ook op humorale en cellulaire immuunparameters door de activiteit van NK-cellen en de productie van antilichamen (vooral IgG) te stimuleren. Bovendien bindt selenium zware metalen en bevordert zo hun uitscheiding. Dit leidt tot een verhoogd verbruik bij blootstelling aan zware metalen en dus tot een toename van de behoefte aan selenium [2].

Naast een onvoldoende inname van selenium kunnen andere oorzaken, zoals een verminderde gastro-intestinale absorptie door chronische spijsverteringsproblemen of een verhoogd verbruik door tumoren, leiden tot een verlaagd seleniumniveau. Vroege tekenen van een tekort kunnen spierzwakte en spierafbraak en chronische ontsteking zijn. Op basis van de functie van selenoproteïnen kunnen de gevolgen van een seleniumtekort veelzijdig zijn [2].

Mogelijke gevolgen van seleniumtekort

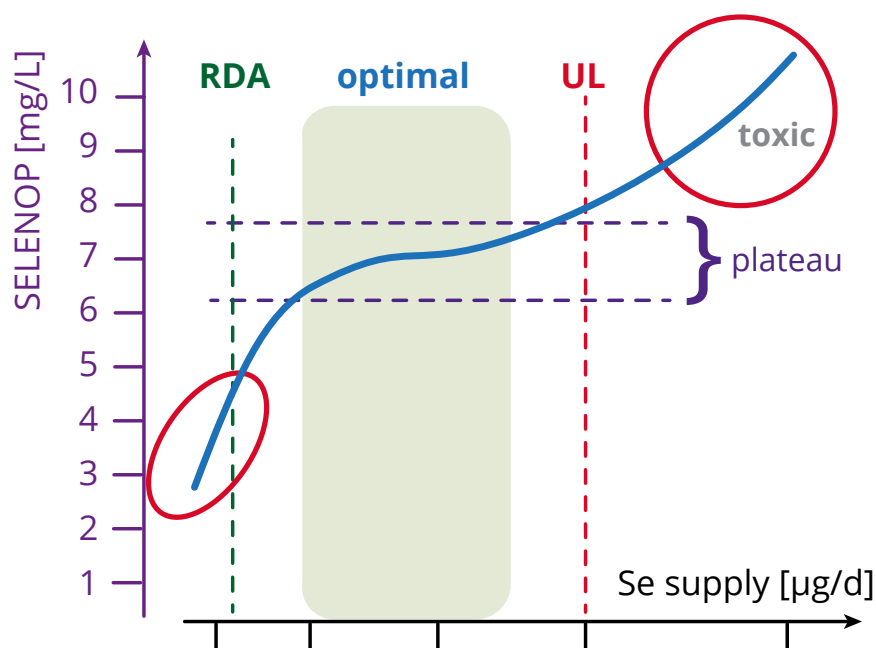
- Hypothyreoïdie
- Immuundeficiëntie
- Allergieën
- Auto-immuunziekten
- Verhoogde oxidatieve stress
- Cardiomyopathieën
- Verhoogd risico op tumor
- Zwangerschapsdiabetes

Selenoproteïne P

Selenoproteïne P is een glycoproteïne met 10 selenocysteïneresten en daardoor de belangrijkste opslagvorm van selenium in het serum. Het bevat meer dan de helft van het selenium dat in het serum aanwezig is [9]. Selenocysteïne is het 21e aminozuur, dat in het DNA gecodeerd wordt door het UGA-codon. Het UGA-codon fungeert eigenlijk als een stopcodon en veroorzaakt de beëindiging van de translatie. De selenocysteïne-specifieke mRNA heeft echter een gedefinieerde structuur (SECIS-element), die het signaal herinterpreteert. Hierdoor komt het niet tot een beëindiging van de translatie, maar tot de inbouw van selenocysteïnen. Selenoproteïne P vervult de functie van een bio-beschikbare transporter, die de belangrijkste weefsels specifiek van selenium voorziet, dat wil zeggen dat selenium in de vorm van selenoproteïne P door de doelcellen wordt herkend en opgenomen [10]. Het eiwit bereikt de doelcellen via apolipoproteïne E-receptoren of via megalin. Net als de apolipoproteïne E-receptor is megalin een membraanreceptor, die verantwoordelijk is voor de opname van veel stoffen in de cel [11]. In de cel wordt het eiwit afgebroken, zodat het daarin aanwezige selenium beschikbaar komt voor de synthese van andere selenoproteïnen. Een bepaalde hoeveelheid selenium wordt in de vorm van selenoproteïne P in de lever opgeslagen en kan gemobiliseerd worden bij onvoldoende inname [12]. Naast de opslag- en transportfunctie heeft selenoproteïne P ook een peroxidase-achtige functie, doordat het fosfolipidehydroperoxide oxideert. Hierdoor beschermt het het endotheel en de cellen tegen oxidatieve schade [11].

De meting van selenium in volbloed omvat zowel het in het serum vrij aanwezige als het in alle bloedcellen gelokaliseerde selenium. Er wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen de bio-beschikbare en gebonden delen en geeft daardoor slechts de totale seleniumstatus aan. Hoewel het intracellulair aanwezige selenium een indicatie geeft van de langetermijnvoorziening, kan het geen informatie geven over de bio-beschikbaarheid van het circulerende selenium, aangezien de voorziening van de doelcellen afhankelijk is van selenoproteïne P. Als men zich bij de diagnostiek concentreert op het vrij in het serum aanwezige selenium, zegt dit niets over de voorzieningsstatus van de cel met selenium. Hoewel het seleniumniveau in het serum voldoende kan zijn, kan een verminderde aanwezigheid van selenoproteïne P samengaan met een onvoldoende voorziening van de doelcellen. Een enkele meting van hoge seleniumniveaus kan daarom geen voldoende voorziening van de doelcellen met selenium garanderen. Door de meting van selenoproteïne P wordt daarentegen het bio-beschikbare selenium bepaald, waardoor dit eiwit zich als functionele biomarker het best leent voor het vaststellen van de seleniumvoorziening. De selenoproteïne P-serumconcentraties correleren met de ernst van een seleniumtekort en kunnen daarom als een betekenisvolle biomarker voor de seleniumvoorziening gebruikt worden [9,10].

Voor een zinvolle diagnostiek is de bepaling van selenium in volbloed in combinatie met selenoproteïne P het meest geschikt.



Afb. 1 Verband tussen seleniuminname en selenoproteïne P-concentraties.

Lage niveaus van selenoproteïne P duiden op een seleniumtekort. Als de toevoer van selenium in het optimale bereik is, bereikt de selenoproteïne P-concentratie een plateau. Dat wil zeggen, als de toevoer van selenium binnen dit bereik toeneemt, verandert de concentratie van selenoproteïne P niet. Alleen bij een zeer hoge toevoer van selenium boven de bovengrens (UL) stijgen de selenoproteïne P-concentraties weer. De rode cirkels duiden op een kritisch lage of toxisch hoge toevoer van selenium. RDA = aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (recommended daily allowance) [10].

Bron: Schomburg Lutz 2022

Seleniumtekort – Een gezondheidsrisico

Vanwege de belangrijke functies van de selenoproteïnen is het duidelijk dat een seleniumtekort ook wordt geassocieerd met verschillende ziekten. Lage niveaus van selenium en selenoproteïne P zijn bijvoorbeeld in verband gebracht met een verhoogd risico op mortaliteit bij COVID-19-infecties en ernstige trauma's [13,14]. Bovendien heeft een goede seleniumvoorziening een positief effect op ziekterisico's en kansen op herstel, zoals het risico op coronaire hartziekten, hartaanvallen en beroertes [15].

Hashimoto-thyreoiditis

Een tekort aan selenium kan hypothyreoïdie veroorzaken door de verminderde activiteit van de jodiumthyroninedeïodasen. Bovendien verhoogt een seleniumtekort het risico op Hashimoto-thyreoiditis. Hashimoto-patiënten vertonen een grotere prevalentie van selenoproteïne P-auto-antistoffen dan patiënten zonder Hashimoto-thyreoiditis [8]. Selenoproteïne P-auto-antistoffen remmen de opname van selenium in de doelcel, wat leidt tot een tekort in de schildkliercellen. Een seleniumsuppletie kan schildklierspecifieke auto-antistoffen verminderen en dus een gunstig effect hebben op de schildkliertherapie [16]

Tumorziekten

Een goede seleniumvoorziening vermindert het risico op bepaalde soorten kanker en kan de genezingskansen verbeteren. Een verhoogde inname van selenium heeft in de beginfase remmende effecten op tumorvormende processen. Hogere seleniumniveaus worden ook geassocieerd met een lager risico op levercelcarcinomen en galgangcarcinomen [17]. Ook het risico op colorectal carcinoom is gerelateerd aan het seleniumniveau [18]. Bij patiënten met een diagnose van borstkanker konden lage serum selenium- en selenoproteïne P-niveaus in verband gebracht worden met een slechtere prognose [19]. Patiënten die auto-antistoffen tegen selenoproteïne P hebben, tonen een verhoogd risico op een slechte prognose [19].

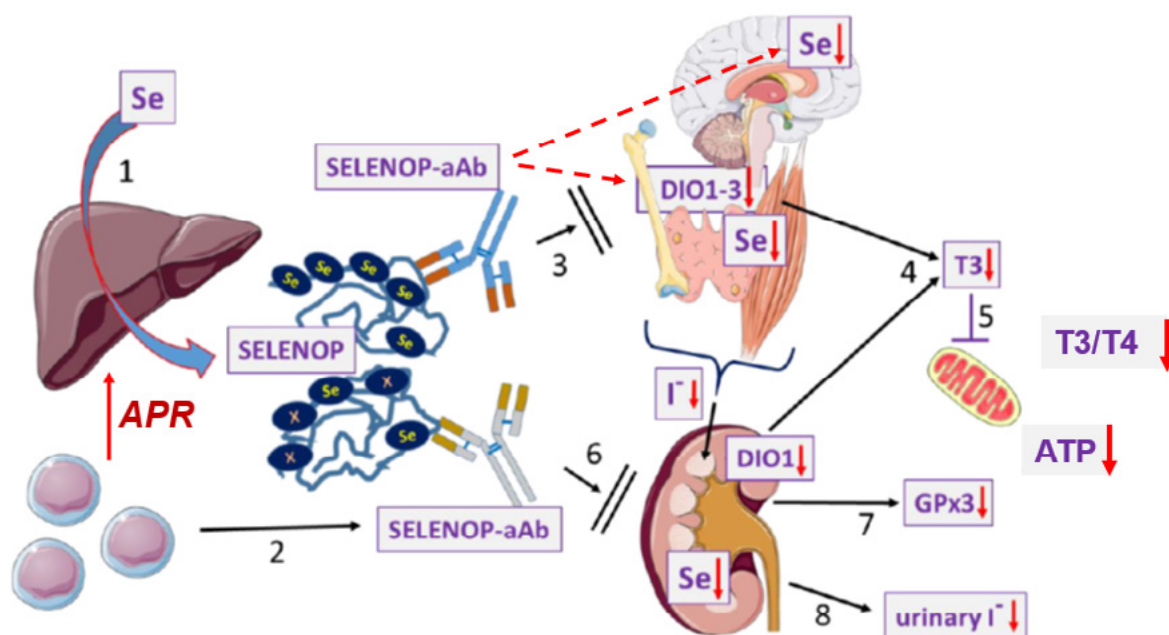
Zwangerschapsdiabetes

Helaas wordt er in de gynaecologie nog steeds te weinig aandacht besteed aan het preventieve medische aspect van de seleniumstatus. In een studie werd waargenomen dat een selenoproteïne P-tekort en een gebrek aan andere functionele parameters van de seleniumstatus (glutathionperoxidase) leidt tot een toename van de insulineresistentie en het risico op zwangerschapsdiabetes aanzienlijk verhoogt. Een verminderde glutathionperoxidase-activiteit wordt ook geassocieerd met een hoger risico op een langere zwangerschapsduur [20].

Selenoproteïne P-auto-antistoffen

Auto-antistoffen zijn gericht tegen het eigen weefsel van het lichaam. Selenoproteïne P-auto-antistoffen binden zich aan het selenoproteïne P en voorkomen daardoor het seleniumtransport en de cellulaire opname. Als gevolg hiervan neemt de biologische beschikbaarheid van selenium af en neemt de behoefte toe. Selenoproteïne P-auto-antistoffen worden geassocieerd met verschillende ziekten. Ten eerste veroorzaken ze bijvoorbeeld bij sommige patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) lage T3-waarden en een ATP-tekort, waardoor ze bijdragen aan vermoeidheid [8]. Aan de andere kant komen de auto-antistoffen vaker voor bij Hashimoto-thyroiditispatiënten en bij kanker [16,19]. De prevalentie van auto-antistoffen bij CVS-patiënten is relatief hoog met 10-16% in vergelijking met de controlegroep met 1-2%. Borstkankerpatiënten vertonen ook een verhoogde prevalentie van 7-8% [8]. Als er ondanks voldoende seleniumvoorziening een gebrek aan selenoproteïne P is, moet er vooral bij patiënten met chronische vermoeidheid en Hashimoto-thyroiditis naar de auto-antistoffen worden gekeken.





Afb. 2 Overzicht van de werking van auto-antistoffen bij chronische vermoeidheid.

Bron: Schomburg Lutz 2022

Het selenium dat door de voeding wordt opgenomen, wordt geabsorbeerd in de darm en gaat naar de lever, waar het wordt opgenomen in selenoproteïne P. Selenoproteïne P komt in de bloedbaan en is verantwoordelijk voor de verdeling van het selenium in de doelcellen. Als er echter auto-antistoffen tegen selenoproteïne P worden geproduceerd door geactiveerde plasmacellen, wordt de seleniumverdeling in de doelcellen beïnvloedt. Dit beperkt de toevoer van selenium naar de schildklier, botten en het immuunsysteem. Omdat de expressie van de selenoproteïnen afhankelijk is van de beschikbaarheid van selenium, neemt de synthese van jodiumthyroninedeiodase 1-3 (DIO1-3) in de schildklier ook af. De jodiumthyroninedeiodasen zijn verantwoordelijk voor de synthese van de schildklierhormonen. De omzetting van T4 in T3 leidt tot jodiumafsplitsing en activering van het schildklierhormoon. Een tekort aan jodiumthyroninedeiodasen leidt tot een verminderde conversie en een verminderde jodiumconcentratie. De verminderde conversiesnelheid verlaagt ook de T3-concentratie, wat leidt tot hypothyreoïdie. Er is een verminderde mitochondriale activiteit en de ATP-productie neemt af. De beperkte activiteit van de mitochondriën is verantwoordelijk voor de symptomen van chronische vermoeidheid. Verder leidt de verminderde seleniumconcentratie ook tot een verminderde productie van DIO1 in de nier, en vindt ook daar de deïodering van T4 slechts in beperkte mate plaats. De verminderde afgifte van jodium gaat gepaard met verlaagde jodiumniveaus in de urine. Een substitutie van selenium en eventueel T3 kan de symptomen van patiënten met CVS verbeteren [16].

Een tekort aan selenium vormt een gezondheidsrisico. Veel ziekten worden met een tekort in verband gebracht. Het is des te belangrijker om deze vroegtijdig te herkennen en te behandelen.

Deze ziekten worden in verband gebracht met een tekort aan selenium:

- Colorectale tumoren
- Lever- en borstkanker
- De ziekte van Graves
- Hashimoto thyreoïditis
- Zwangerschapsdiabetes
- Hartaanvallen
- Cardiovasculaire aandoeningen
- COVID-19 Mortaliteit
- Chronische vermoeidheid
- Long-COVID

E130 Selenium in volbloed

Materiaal: heparine-volbloed

E132 Selenoproteïne P

Materiaal: serum

E133 Seleniumvoorziening (Selenium in volbloed en selenoproteïne P)

Materiaal: serum, heparine-volbloed

E134 Selenoproteïne P auto-antistoffen

Materiaal: serum

Literaturvermeldung:

- [1] Martin, Michael, ed. *Das Standardlabor in der naturheilkundlichen Praxis.* 4. Auflage, Elsevier, 2015.
- [2] Burgerstein, Uli P. et al. *„Burgerstein Handbuch Nährstoffe.“* 12. Auflage, Trias, 2012
- [3] Gröber, Uwe. *„Mikronährstoff-Beratung: Ein Arbeitsbuch.“* 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2018.
- [4] Schmidbauer, Christina, Hofstätter, Georg. *„Mikronährstoff-Coach: Das große BIOGENA-Kompendum der Nährstoffe.“* 2. Auflage, Verlagshaus der Ärzte, 2017.
- [5] Zhang, F.; Li, X.; Wei, Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules* 2023, 13, 799. <https://doi.org/10.3390/biom13050799>
- [6] Schomburg, Lutz. „Selen und Selenoproteinen“. *Humboldt-Spektrum* vol. 3 (2005): 12-18.
- [7] Genchi, Giuseppe et al. "Biological Activity of Selenium and Its Impact on Human Health." *International journal of molecular sciences* vol. 24,3 2633. 30 Jan. 2023, doi:10.3390/ijms24032633
- [8] Sun, Qian et al. "Autoantibodies to selenoprotein P in chronic fatigue syndrome suggest selenium transport impairment and acquired resistance to thyroid hormone." *Redox biology* vol. 65 (2023): 102796. doi:10.1016/j.redox.2023.102796
- [9] Müller, Sandra M et al. "Functional Biomarkers for the Selenium Status in a Human Nutritional Intervention Study." *Nutrients* vol. 12,3 676. 2 Mar. 2020, doi:10.3390/nu12030676
- [10] Schomburg, Lutz. "Selenoproteine P - Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status." *Free radical biology & medicine* vol. 191 (2022): 150-163. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
- [11] Saito, Yoshiro. "Selenium Transport Mechanism via Selenoproteine P-Its Physiological Role and Related Diseases." *Frontiers in nutrition* vol. 8 685517. 28 May. 2021, doi:10.3389/fnut.2021.685517
- [12] Burk, Raymond F, and Kristina E Hill. "Regulation of Selenium Metabolism and Transport." *Annual review of nutrition* vol. 35 (2015): 109-34. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034250
- [13] Moghaddam, Arash et al. "Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19." *Nutrients* vol. 12,7 2098. 16 Jul. 2020, doi:10.3390/nu12072098
- [14] Braunstein, Mareen et al. "Selenium and Selenoproteine P Deficiency Correlates With Complications and Adverse Outcome After Major Trauma." *Shock (Augusta, Ga.)* vol. 53,1 (2020): 63-70. doi:10.1097/SHK.0000000000001344
- [15] Schomburg, Lutz et al. "Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death." *Nutrients* vol. 11,8 1852. 9 Aug. 2019, doi:10.3390/nu11081852
- [16] Sun, Qian et al. "Natural Autoimmunity to Selenoproteine P Impairs Selenium Transport in Hashimoto's Thyroiditis." *International journal of molecular sciences* vol. 22,23 13088. 3 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222313088:
- [17] Hughes, David J et al. "Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort." *The American journal of clinical nutrition* vol. 104,2 (2016): 406-14. doi:10.3945/ajcn.116.131672
- [18] Hughes, David J et al. "Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort." *International journal of cancer* vol. 136,5 (2015): 1149-61. doi:10.1002/ijc.29071
- [19] Demircan, Kamil et al. "Autoimmunity to selenoprotein P predicts breast cancer recurrence." *Redox Biol.* (2022) 53:102346.
- [20] Demircan, Kamil et al. "Serum selenium, selenoprotein P, and glutathione peroxidase 3 during early and late pregnancy in association with gestational diabetes mellitus: Prospective Odense Child Cohort." *The American journal of clinical nutrition*, S0002-9165(23)66172-6. 7 Oct. 2023, doi:10.1016/j.ajcnut.2023.09.025

Illustratieverantwoording:

© artsterdam – stock.adobe.com

© Ruslan Tsyhanov - stock.adobe.com

© alfaolga - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de

© biovis 2023