

Effetti della deficienza combinata di selenio e iodio sulla funzionalità tiroidea

Roberto MINIERO (a), Massimo D'ARCHIVIO (b), Antonella OLIVIERI (b),
Simona DE ANGELIS (b) e Mariella SORCINI (b)

(a) Laboratorio di Alimenti, (b) Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Recenti studi hanno evidenziato l'importante ruolo svolto dai micronutrienti nel determinare lo stato di salute individuale. Per ciò che riguarda più specificatamente la tiroide, è stato storicamente accertato il ruolo della carenza iodica nel determinare alterazioni della funzionalità tiroidea. Anche altri fattori ambientali, come in particolare la deficienza di selenio, possono contribuire all'insorgenza di tali alterazioni funzionali. La funzione più nota del selenio è relativa alla sua presenza nel sistema della glutathione perossidasi che protegge da danni ossidativi le componenti vitali delle strutture cellulari. Le recenti osservazioni sul ruolo del selenio, quale componente delle desiodasi delle iodotironine, hanno focalizzato l'attenzione sui rapporti tra selenio e metabolismo tiroideo. Diversi studi sono stati effettuati per stabilire il ruolo della contemporanea deficienza di selenio e iodio. Questa rassegna, oltre a riassumere i concetti fondamentali relativi ai rapporti tra funzionalità tiroidea, selenio, iodio e l'assunzione di questi attraverso la dieta, si propone anche di fare una panoramica sui possibili effetti della deficienza combinata dei due micronutrienti e di valutarne le possibili implicazioni.

Parole chiave: funzionalità tiroidea, carenza di selenio, carenza di iodio, cretinismo mixedematoso, cretinismo neurologico.

Summary (Effects of combined selenium and iodine deficiency on thyroid metabolism). - Recent studies reported the role of several trace elements in health and disease. The role of iodine deficiency in thyroid dysfunction is well known. Also the selenium deficiency has been reported to be correlated to thyroid dysfunctions. In fact, although the major role of selenium is related to the glutathione peroxidase system, which protects cellular structures from oxidative damages, selenium plays also an important role in thyroid hormone metabolism as an essential component of the three deiodinase. These regulate inter-conversion of active and inactive forms of iodothyronines. Several studies have been carried out to establish the role of combined selenium and iodine deficiency. This review aims to provide information on the relationship between selenium and iodine intake and thyroid function. Furthermore, the state of art on the effects of the combined deficiency of selenium and iodine is also provided.

Key words: thyroid function, selenium deficiency, iodine deficiency, myxedematous cretinism, endemic cretinism.

Introduzione

Negli ultimi anni la consapevolezza del ruolo dei micronutrienti nel determinare lo stato di salute individuale ha indotto ad approfondire le indagini in ambiti estremamente specifici come le interazioni tra tiroide ed elementi in tracce. In particolare, tra questi elementi, la deficienza di selenio (Se) [1] è stata messa in relazione con alcune alterazioni del metabolismo tiroideo [2, 3]. La ghiandola tiroide, infatti, necessita di un adeguato apporto sia di iodio (I) che di selenio per il suo corretto funzionamento. Lo I è l'elemento fondamentale degli ormoni tiroidei tiroxina (T4) e triiodotironina (T3); la sua deficienza comporta una diminuzione della loro sintesi. Dalla desiodazione periferica del T4, ad opera del-

le desiodasi, deriva la maggior parte dell'ormone metabolicamente attivo, il T3. Il Se gioca un ruolo importante nel controllo del metabolismo degli ormoni tiroidei in quanto è essenziale per il corretto funzionamento di quattro importanti Se-enzimi, le 3 desiodasi e la glutathione perossidasi Se-dipendente [4]; questo enzima, in particolare, neutralizza gli effetti citotossici del perossido di idrogeno (H_2O_2) prodotto dalla tiroide come cofattore nella sintesi degli ormoni tiroidei.

Questa rassegna, oltre a riassumere i concetti fondamentali relativi ai rapporti tra funzionalità tiroidea, Se, I e l'assunzione di questi attraverso la dieta, si propone anche di fare una panoramica sui possibili effetti della deficienza combinata dei due micronutrienti e di valutarne le possibili implicazioni.

Assunzione di selenio e iodio con la dieta

L'assunzione di Se da parte dell'uomo varia da 5000 µg/die in aree affette da selenosi cronica a 10 µg/die in aree carenti di Se dove si manifesta una tipica patologia cardiaca, la cardiomiopatia endemica o "Keshan disease". I cereali, la carne ed il pesce sono fonti importanti di Se nella maggior parte dei paesi, anche se il contributo dovuto ai cereali è molto più variabile rispetto a quello dovuto al consumo di carne e pesce. I valori in µg/g del Se riportati in letteratura per questi gruppi di alimenti sono i seguenti: carne e pesce, 0,4-1,5; cereali, < 0,1- > 0,8; prodotti caseari, < 0,1-0,3; prodotti vegetali, < 0,1 [5]. Nelle popolazioni che preferenzialmente consumano grano, mais o riso il rischio di una deficienza di Se è maggiore che in popolazioni con un alto consumo di carne o pesce. La biodisponibilità del Se ingerito, inoltre, sembra essere strettamente correlata alle abitudini alimentari, come è stato rilevato in modelli animali. Ad esempio, fattori come una elevata ingestione di solfati, una dieta ad elevato tenore lipidico o la carenza di vitamina E riducono l'assorbimento enterico e/o accentuano l'escrezione urinaria di Se. Una carenza di vitamina B6 o di riboflavina riduce rispettivamente l'utilizzazione di seleniometionina od il contenuto di Se nel fegato e nei reni. Studi simili sull'uomo non sono stati effettuati, ma è verosimile attendersi interazioni simili tra dieta e stato del Se [6].

Lo stato del Se nell'organismo può modificarsi nel corso della vita, come osservato dai ridotti valori plasmatici rilevati in donne in gravidanza e nelle persone anziane [6]. Nei neonati pretermine lo stato del Se può risultare estremamente ridotto con conseguente riduzione dell'attività perossidasicia [7]. Anche in pazienti in terapia intensiva ed in soggetti con gravi malattie sistemiche si possono avere stati carenziali di questo microelemento [8]. Lo stato del Se può essere influenzato, inoltre, anche da farmaci come i contraccettivi orali o da sostanze come l'etanolo. Per bambini e neonati, in particolare, il rifornimento di Se è critico a causa del loro elevato turnover metabolico e dell'elevata utilizzazione di latte il cui contenuto in Se varia in maniera molto accentuata [6].

Le aree urbanizzate sono caratterizzate da un considerevole interscambio di alimenti, cosicché non è prevedibile alcuna relazione tra livelli di Se nel suolo locale e negli alimenti ed il suo stato nutrizionale nella popolazione dell'area in esame. Al contrario, nelle comunità rurali più isolate si riscontra una correlazione significativa tra la disponibilità locale di Se e lo stato di Se nella popolazione.

Il siero è una delle matrici biologiche utilizzate per valutare lo stato del Se nell'uomo. Sulla base delle analisi effettuate su questa matrice, sono state individuate aree con ridotti indici di Se [3]. In particolare è stato

evidenziato come l'Italia sia un'area caratterizzata da livelli serici di Se inferiori (30-90 ng/ml) [3] ai valori normali (53-104 ng/ml) [9].

Il Se nei tessuti animali è presente in due forme: seleniocisteina (Se-cys) e seleniometionina (Se-met), quest'ultima viene incorporata al posto della metionina in un certo numero di proteine (Fig.1). La Se-met non può essere sintetizzata dall'organismo, per cui viene assunta come tale con la dieta, ma è in grado di liberare Se quando l'apporto di tale elemento tende a diminuire. Il Se è presente in proteine come il pool delle glutatione perossidasi, la proteina P, le desiodasi di I, II e III tipo sotto forma di Se-cisteina. La regolazione di questa forma è legata all'attività della Se-cys β -liasi, che previene il suo accumulo in quanto questo composto è estremamente reattivo e potrebbe interferire con le funzioni biochimiche cellulari [10]. La Se-Cys β -liasi rilascia direttamente Se elementare che viene ridotto a seleniuro (Fig.1) [11]. Il Se nella sua forma Se-met segue alcune delle vie metaboliche della metionina [12]. Il Se rilasciato dal catabolismo di questa forma sarà poi disponibile per la formazione di Se-cys, il cui dosaggio può essere utilizzato quale indicatore di un eventuale stato carenziale di Se. Tra i fattori nutrizionali in grado di influenzare il metabolismo degli ormoni tiroidei l'assunzione di metionina merita un'attenzione particolare. È stata osservata, infatti, una correlazione statisticamente significativa fra carenza di metionina e ridotta attività della desiodasi di I tipo nel fegato e nel cervello di ratti resi sperimentalmente carenti di metionina [13]. È stato ipotizzato che l'aminoacido Se-metionina, in condizioni di carenza dell'aminoacido metionina, si accumulerebbe al suo posto provocando un ritardo nel turnover metabolico del Se [13].

Lo I è un micronutriente essenziale per tutte le specie animali, incluso l'uomo, in quanto è l'elemento fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei T4 e T3. La fonte principale di I in natura è rappresentata dagli alimenti, nei quali esso è presente principalmente come ioduro e, in minor quantità, legato a composti organici quali gli aminoacidi. Il contenuto di I negli alimenti dipende dalla sua concentrazione nel suolo, influenzata a sua volta dalla quantità di precipitazioni e dal contenuto organico nel terreno. La concentrazione di I è generalmente bassa negli alimenti; il quantitativo maggiore lo si riscontra nel pesce con valori che vanno dai 17 ai 3180 ng/g. In minor quantità è presente nel latte e nella carne che contengono, rispettivamente, 35-56 ng/g e 27-97 ng/g. I livelli minimi di I in genere si riscontrano nei vegetali [14]. L'acqua potabile contiene livelli troppo bassi per costituire una sorgente di I fondamentale. Altre fonti di I sono rappresentate da numerose sostanze chimiche, quali additivi, coloranti e farmaci.

I fattori ambientali possono influenzare negativamente i livelli di I contenuti nel suolo, originando aree geografiche in cui sono presenti patologie tiroidee

endemiche. La persistenza di tali patologie in alcune di queste aree, anche in seguito all'introduzione della iodoprofilassi, ha suggerito il coinvolgimento di altri fattori gozzigeni naturali nella loro insorgenza [15]. Ben documentata è l'attività gozzigena dei tiocianati, composti contenuti in particolari vegetali, come la cassava, che interagiscono con il metabolismo dello I, inibendone il meccanismo di concentrazione [16].

Molti anioni monovalenti agiscono come inibitori competitivi con l'assunzione di I. Questi, in ordine d'importanza, sono: $\text{ClO}_4^- > \text{ReO}_4^- > \text{BF}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ [17]. L'assunzione di questi agenti può avvenire attraverso vegetali ed attraverso farmaci come sulfonilurea e fenilbutazone. Altri agenti gozzigeni sono il cobalto ed il litio, usati nella farmacoterapia, che possono consentire lo sviluppo di ipotiroidismo secondario [18]. E' stato calcolato che circa un miliardo di persone sono esposte al rischio di malattie derivanti dalla carenza di I [19].

In condizioni fisiologiche il fabbisogno di I raccomandato negli adulti è di 150 $\mu\text{g}/\text{die}$ [20]. In donne in gravidanza ed in allattamento, il fabbisogno giornaliero di I è maggiore (circa 200 $\mu\text{g}/\text{die}$) [21]. Quando l'apporto nutrizionale di I è insufficiente intervengono meccanismi che tendono a mantenere costante il pool intratiroideo di I; infatti c'è un aumento della concentrazione serica di TSH, che determina una stimolazione delle diverse tappe della sintesi degli ormoni tiroidei, a partire dalla captazione dello I. Se la carenza iodica non viene corretta, la cronica stimolazione della tiroide da parte del TSH darà luogo inizialmente a iperplasia e ipertrofia diffusa della ghiandola, con possibile evoluzione nodulare.

Carenza di iodio e selenio: modifica delle attività biologiche correlate alla presenza dei due microelementi

Nell'ambito delle proteine contenenti l'aminoacido Se-Cys possiamo distinguere le proteine Se-specifiche e le proteine [Se-Cys] specifiche (Fig. 1) [22]. Nelle prime il Se viene incorporato usando seleniuro e serina come precursorsi; nelle seconde, invece, l'aminoacido Se-Cys viene incorporato tal quale [22]. Oltre alla sua presenza nel sistema della glutazione perossidasi, la funzione più significativa del Se è relativa alla sua presenza nei tre tipi di desiodasi. Infatti il Se, sempre come Se-Cys, è stato riscontrato nelle desiodasi che regolano l'equilibrio tra l'ormone biologicamente attivo T3 e le altre sue forme. Le desiodasi sono di I, II e di III tipo e differiscono significativamente fra loro per specificità di substrato, localizzazione tissutale e per differenti sensibilità alla carenza di Se.

I substrati per le desiodasi di I tipo (D1) sono la T4, la reverse triiodotironina (rT3), la diiodotironina solfatata (T2S), mentre per la desiodasi di II tipo (D2) sono solo la T4 e la rT3. L'attività della D2, che si manifesta intracellularmente solo a livello della corteccia cerebrale e dell'ipofisi, è relativa a soddisfare i fabbisogni locali di T3 [23]. Recentemente è stato determinato che anche questa desiodasi è un Se-enzima [24], anche se gli effetti della carenza di Se sulla sua attività hanno mostrato risultati contraddittori. La D1 può catalizzare la rimozione di I tanto dall'anello tirosinico esterno quanto da quello interno, anche se i substrati su cui agisce differiscono [4]. Questa desiodasi provvede al fabbisogno di T3 circolante ed è presente in massima parte nel fegato e nei reni ed in misura minore nella ti-

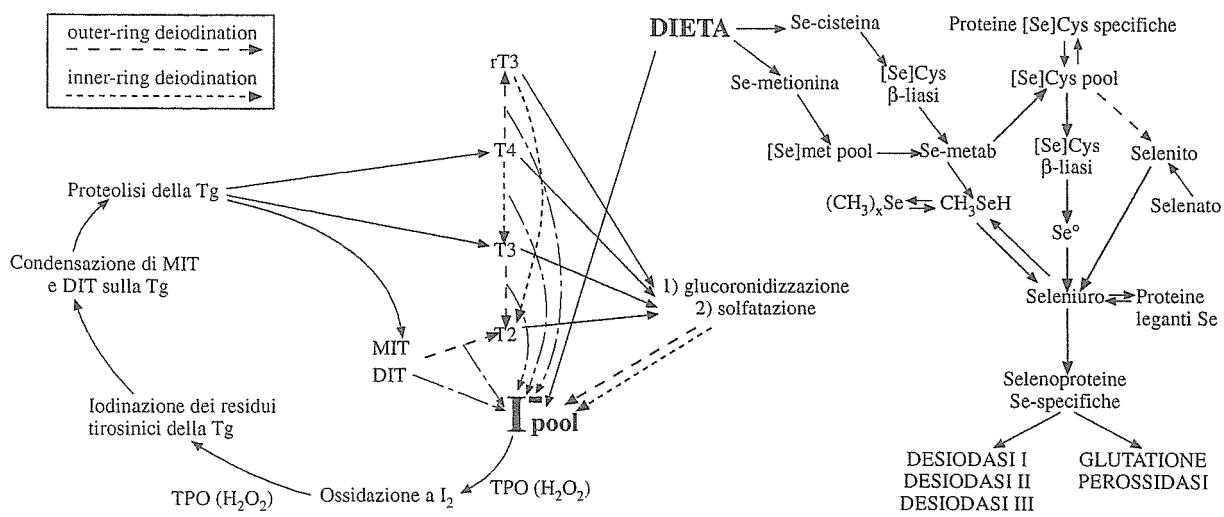


Fig. 1. - Il metabolismo del selenio e dello iodio. Il diagramma mostra i precursorsi dei due elementi e le connessioni dei due percorsi metabolici.

roide. In condizioni di carenza di Se la sua attività è estremamente ridotta nel fegato e nei reni, ma non nella tiroide [25]. Una spiegazione può essere data dall'apparente gerarchia tessuto-specifica per la ritenzione di Se. Infatti i tessuti endocrini [4] hanno priorità rispettivamente su fegato e reni ma non sul cervello [25]. E' stata inoltre riportata una gerarchia "sistema enzimatico-specifica" per la quale l'attività desiodasica sarebbe prioritaria rispetto all'attività del sistema glutatione perossidasi [26-28].

I substrati della desiodasi di III tipo (D3) sono la T4 e la T3. Questa è localizzata nel cervello, nella pelle, ma soprattutto nella placenta e nei tessuti fetalni [4]. La D3, che catalizza la conversione della T4 in rT3 e della T3 in T2, presenta le stesse caratteristiche della D2; infatti, pur contenendo seleniocisteina al suo sito attivo [29], risponde in maniera contraddittoria alla carenza di Se [4]. Il suo ruolo fondamentale consisterebbe nella protezione del feto da una prematura ed eccessiva esposizione alla T3.

La carenza di I si manifesta principalmente come iperstimolazione, da parte del TSH, della ghiandola tiroidea. Il meccanismo d'azione della carenza combinata dei due elementi è stato osservato al momento solo sugli animali, anche se la prima evidenza di un possibile ruolo della carenza di Se nell'ambito di una patologia tradizionalmente legata alla carenza di I è quella relativa al cretinismo mixedematoso nell'uomo [30]. La necessità di produrre un quantitativo maggiore di T3, in condizioni di carenza di I, causa un aumento della concentrazione di perossido di idrogeno. La concomitante carenza di Se determina una riduzione della capacità di detossificazione ad opera del sistema della glutatione perossidasi producendo, negli animali, una degenerazione tissutale tipica del cretinismo mixedematoso [31]. D'altra parte sono state formulate anche alcune ipotesi sull'effetto protettivo che entrambe le carenze possono esercitare una rispetto all'altra. L'ipotiroidismo proteg-

gerebbe dalla cardiomiopatia endemica tipica delle aree soggette a carenza cronica di Se [30]. Inoltre nelle madri con insufficiente assunzione di I, la deficienza di Se diminuirebbe la desiodazione periferica di T4 proteggendo, quindi, il cervello fetale dalla deficienza di T4 causata dall'insufficiente apporto iodico [32]. Recentemente, in uno studio condotto sui ratti, è stato però riportato che questo potenziale effetto mitigante della carenza di Se non sempre si manifesta, in quanto gli effetti della deficienza combinata di Se e I osservati non differiscono molto da quelli prodotti dalla deficienza del solo I [33].

Effetti della carenza combinata di selenio e di iodio sull'uomo

Le osservazioni sul ruolo della carenza di Se e di I nel metabolismo degli ormoni tiroidei [2, 3] hanno focalizzato l'attenzione sui rapporti tra Se e metabolismo tiroideo; in particolare diversi studi sono stati effettuati per stabilire il ruolo della contemporanea deficienza di Se e I nell'eziologia del cretinismo endemico.

In studi condotti nello Zaire [2, 31], zona carente di I e di Se (Tab. 1) e caratterizzata da grave endemia gozzigena, sono state descritte forme di cretinismo prevalentemente di tipo mixedematoso caratterizzato da soggetti ipotiroidi cui ritardo mentale è strettamente correlato al loro grado di ipotiroidismo, soprattutto causato da una progressiva atrofia ghiandolare. E' stato ipotizzato che la deficienza di Se, diminuendo l'attività della glutatione perossidasi, possa amplificare gli effetti di una grave deficienza iodica nel determinare il processo involutivo della tiroide. Infatti, l'iperstimolazione cronica TSH-dipendente della tiroide, dovuta alla carenza di I, determina un eccessivo accumulo di H_2O_2 che è tossico per le cellule in quanto genera radicali liberi. La deficienza di Se limita l'attività della glutatione

Tabella 1. - Livelli di selenio, iodio ed ormone tireostimolante (TSH) in aree caratterizzate da diverse forme di cretinismo

Arearie geografiche	Selenio (v.n. 53-104 ng/ml)	Iodio (v.n. 5-25 μ g/dl)	TSH (v.n. 0,3-4,6 μ U/ml)	Manifestazioni cliniche
Zaire	↓↓	↓	↑↑	cretinismo mixedematoso
Tibet	↓↓	↓↓	↑	cretinismo neurologico
Sudan	v.n.	↓↓	↑↑	Prevalenza di cretinismo neurologico; presenza di cretinismo mixedematoso

↓: valori diminuiti; ↓↓: valori fortemente diminuiti; ↑: valori aumentati; ↑↑: valori fortemente aumentati; v.n.: valori normali.

perossidasi e, quindi, la rimozione di H_2O_2 ; dunque in questi studi si ipotizza che il concomitante deficit di Se e I possa essere la causa della atrofia ghiandolare caratteristica del cretinismo mixedematoso riscontrato in Zaire.

La deficienza contemporanea di Se e di I non è sempre associata ad un'elevata frequenza di cretinismo endemico mixedematoso. Infatti, in una zona rurale del Tibet [9], anch'essa caratterizzata da una severa deficienza sia di I che di Se (Tab. 1), è stato messo in evidenza che la principale forma di cretinismo è quella di tipo neurologico in cui i soggetti sono caratterizzati da un severo danno neurologico, ma con una funzionalità tiroidea normale. I livelli di TSH osservati in questa casistica non sono così elevati come quelli osservati in Zaire, per cui è stato ipotizzato che, nonostante la carenza di Se, il grado di stimolazione del TSH sulla tiroide non fosse sufficiente a generare grosse quantità di H_2O_2 , e quindi di radicali liberi, con la conseguente atrofia tiroidea caratteristica del cretinismo mixedematoso.

In uno studio epidemiologico condotto in Sudan [34], area iodocarente ma con un adeguato apporto di Se (Tab.1), nonostante siano state individuate come prevalenti le forme neurologiche di cretinismo endemico, sono presenti anche forme mixedematosi. I livelli di TSH riscontrati in questa zona risultano tanto elevati quanto quelli dello Zaire; il fatto che in entrambe le zone siano presenti forme di cretinismo mixedematoso, supporta l'ipotesi fatta precedentemente [9] che gli elevati livelli di TSH siano correlati all'atrofia ghiandolare caratteristica del cretinismo mixedematoso.

Oltre che dagli studi epidemiologici condotti in Zaire, l'influenza della carenza di Se sul metabolismo degli ormoni tiroidei è stata evidenziata sia da risultati ottenuti su animali Se-carenti [35, 36], sia da uno studio condotto sulla popolazione di una zona urbanizzata dell'Europa Orientale [3] caratterizzata da una carenza combinata di Se e I. In questa area sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra i ridotti indici del Se e, rispettivamente, le misurazioni del volume tiroideo, le concentrazioni degli ormoni tiroidei ed i loro effetti periferici: in particolare la correlazione è negativa per il volume tiroideo e per gli ormoni tiroidei T3 e T4. Un aumento della concentrazione di T4 in condizioni di carenza di Se non è sorprendente, in quanto ciò è probabilmente dovuto ad una ridotta desiodazione del T4 verso il T3. Il fatto che anche il T3 aumenti in condizioni di carenza di Se avvalora l'ipotesi di Arthur *et al.* [36] che una ridotta desiodazione del T4 verso il T3 venga bilanciata sia da una diminuzione della desiodazione di T3 verso il T2, sia da un aumentato rilascio in circolo di T3 da parte della tiroide. Per quanto riguarda il TSH, i risultati sono contraddittori, come del resto i dati presenti in letteratura [31, 36]. Inoltre, correlazioni positive sono state riscontrate fra il conte-

nuto di Se e I nelle urine. Questi dati sono stati confermati recentemente da un altro studio condotto su donne in gravidanza appartenenti ad una popolazione rurale dello Zaire, zona carente sia di I che di Se [37], rafforzando l'ipotesi dell'influenza della deficienza del Se sul metabolismo degli ormoni tiroidei in soggetti Se-carenti.

Tali osservazioni confermano che la concomitante carenza di questi due elementi essenziali può amplificare gli effetti individuali delle loro deficienze.

Pochi sono gli studi che documentano gli effetti della supplementazione del Se sul metabolismo tiroideo negli uomini.

La somministrazione di Se, in condizioni di deficienza sia di Se che di I, causa un rapido aumento della attività della glutatione perossidasi favorendo, così, il processo di rimozione della H_2O_2 prodotta e diminuendo pericolosamente la sintesi degli ormoni tiroidei [32]. Infatti, la somministrazione di Se nei soggetti con cretinismo mixedematoso dell'Africa Centrale non ha determinato un miglioramento dell'ipotiroidismo, ma piuttosto è stato riportato un incremento della concentrazione serica del TSH, con concomitante diminuzione dei livelli ematici di T4 e FT4. Ciò è stato attribuito ad un incremento periferico della desiodazione di T4 verso T3, non accompagnato da un aumento della produzione di T4. Quando a questi soggetti veniva somministrato anche lo I le concentrazioni seriche di T4 e FT4 aumentavano, mentre quella del TSH diminuiva [32].

Un lavoro più recente [38] ha studiato soggetti fenilchetonurici, i quali clinicamente erano eutiroidei. Dal momento che le proteine sono la fonte principale di intake di Se, questi soggetti avevano un ridotto apporto di Se rispetto a soggetti normali, a causa delle restrizioni dietetiche cui erano sottoposti. Lo scopo di questo studio era di valutare l'influenza della somministrazione di Se sul metabolismo tiroideo. I risultati hanno evidenziato che le concentrazioni plasmatiche di T4 diminuivano, anche se tale effetto risultava comunque meno marcato rispetto ai soggetti dell'Africa Centrale. Clinicamente i soggetti rimanevano eutiroidei anche dopo la somministrazione di Se.

E' stato descritto inoltre, che la somministrazione di Se in soggetti eutiroidei con sufficiente apporto di Se e provenienti da zone con leggera carenza iodica non provoca cambiamenti nella funzionalità tiroidea [39].

Conclusioni

L'influenza del Se sul metabolismo dello I è stata ampiamente verificata tanto su modelli animali quanto sull'uomo. In particolare, il ruolo del Se in questo ambito deve essere valutato in relazione alle condizioni fisiologiche a maggior rischio di stati carenziali, come la gravidanza e la prima infanzia. Nel primo caso, infatti, le esigenze nutrizionali durante la gravidanza e

l'allattamento si accrescono enormemente. Nel secondo caso l'elevato turnover metabolico, tipico della prima infanzia, espone questa fascia di popolazione ad un elevato rischio di deficit micronutrizionale.

Sarebbe pertanto interessante valutare in maniera integrata lo stato del Se e dello I in relazione al metabolismo tiroideo in un'area geografica come l'Italia, caratterizzata da bassi livelli dei due micronutrienti.

Ringraziamenti

Si ringraziano le Sig.re G. Cecere e A.M. Mecchia per la preziosa assistenza tecnica.

Questo lavoro è dedicato alla memoria del Prof. Angelo Stacchini, Direttore dal Laboratorio di Alimenti dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha creduto all'utilità di questa breve rassegna e che, con i suoi preziosi suggerimenti, ha contribuito alla sua realizzazione.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. ANKE, M., GLEI, M., MULLER, M., ANGELOW, L., ILLING, H., SEIFERT, M. & ARNHOLD, W. 1996. Trace and ultratrace elements in human and animal physiology. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 1-12.
2. CONTEMPRE, B., MANY, M.C., DUALE, G.L., DENEY, J.F. & DUMONT, J.E. 1996. Selenium and iodine in thyroid function: the combined deficiency in the etiology of the involution of the thyroid leaving to myxoedematous cretinism. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 35-37.
3. KVICALA, J., ZAMRAZIL, V., SOUTOROVA, M. & TOMISKA, F. 1995. Correlation between parameters of body selenium status and peripheral thyroid parameters in the low selenium region. *Analyst* **120**: 959-965.
4. BERRY, M.J., MARTIN III, G.W. & LOW, S.C. 1996. Selenium and iodothyronine deiodination. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 13-18.
5. INTERNATIONAL PROGRAMME OF CHEMICAL SAFETY. 1987. *Selenium*. World Health Organization, Geneva. (Environmental Health Criteria, 58).
6. SCHMIDT, K.H. & BAYER, W. 1991. Selenium and modern lifestyles. In: *Modern lifestyles, lower energy intake and micronutrient status*. K. Pietrzik (Ed.). Springer Verlag, Berlin. p. 135-138.
7. FRIEL, J.K., ANDREWS, W.L., LONG, D.R. & L'ASBÉ, M.R. 1993. Selenium status of very low birth weight infants. *Ped. Res.* **34**: 293- 296.
8. KOHRLE, J. 1996. Non-thyroidal health hazards of selenium deficiency. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 58-73.
9. MORENO-REYES, R., SUETENS, C., MATHIEU, F., BEGAUX, F., TENZIN, P.H., NEVE, J. & VANDERPAS, J. 1996. Very severe selenium and iodine deficiency in rural Tibet. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 81-84.
10. LEVANDER, O.A. & BURK, R. 1990. Selenium. In: *Present knowledge in nutrition*. 6. ed. ILSI Nutrition Foundation, Washington, DC. p. 268-273.
11. ESAKI, N., NAKAMURA, T., TANAKA, H. & SODA, K. 1982. Selenocysteine liase, a novel enzyme that specifically acts on selenocysteine. *J. Biol. Chem.* **257**: 4386-4391.
12. WASCHULEWSKI, I.H. & SUNDE, R.A. 1988. Effects of dietary methionine on utilization of tissue selenium from dietary selenomethionine for glutathione peroxidase in the rat. *J. Nutr.* **118**: 367-374.
13. ZHU, Z., KIMURA, M. & ITOKAWA, Y. 1995. Iodothyronine deiodinase activity in methionine-deficient rats fed selenium-deficient or selenium-sufficient diets. *Biol. Trace El. Res.* **48**: 197-213.
14. VIDOR, G.I. 1978. *Iodine toxicity in man and animals*. M. Rechcigl (Ed.). vol. 1. CRC Press, West Palm Beach. (CRC Handbook series in nutrition and food, section E: Nutritional disorders).
15. DELANGE, F.M. & ERMANS, A.M. 1996. Iodine deficiency. In: *The thyroid, a fundamental and clinical text*. 7. ed. L.E. Braverman & R.D. Utiger (Eds). Lippincott-Raven publishers, Hagerstown, MD. p. 296-316.
16. BOURDOUX, P., DELANGE, F., GERARD, M., MAFUTA, M., HANSON, A. & ERMANS, A.M. 1978. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **61**: 613-621.
17. WOLF, J. 1983. Congenital goiter with defective iodide transport. *Endocr. Rev.* **4**: 240-254.
18. SCHRIJVER, J. 1991. Biochemical markers for micronutrient status and their interpretation. In: *Modern lifestyles, lower energy intake and micronutrient status*. K. Pietrzik (Ed.). Springer Verlag, Berlin. p. 55-85.
19. DELANGE, F. 1994. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* **4**(1): 107-128.
20. *Carenza iodica e gozzo endemico in Italia*. 1995. A. Pinchera, G. Salvatore, G. Faglia & R. Vigneri (Eds). Mediserve, Milano.
21. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 1989. *Recommended dietary allowances*. 10. ed. National Academic Press, Washington, DC. p. 213-216.
22. SUNDE, R.A. 1990. Molecular biology of selenoproteins. *Annu. Rev. Nutr.* **10**: 451-474.
23. LARSEN, P.R. & BERRY, M.J. 1995. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinase. *Ann. Rev. Nutr.* **15**: 323-352.
24. DAVEY, J.C., BECKER, R.B., SCHNEIDER, M.J., ST. GERMAIN, D.L. & GALTON, V.A. 1995. Cloning of a cDNA for the type II iodothyronine deiodinase. *J. Biol. Chem.* **270**: 26786-26789.

25. CHANOINE, J.P., BRAVERMAN, L.E., FARWELL, A.P., SAFRAN, M., ALEX, S., DUBORD, S. & LEONARD, J.L. 1993. The thyroid gland is a major source of circulating T3 in the rat. *J. Clin. Inv.* **91**: 2709-2713.
26. ARTHUR, J.R., NICOL, F., MITCHELL, J.H. & BECKETT, G.J. 1997. Selenium and iodine deficiencies and selenoprotein function. *Biol. Environ. Sci.* **10**: 129-135.
27. BERNANO, G., ARTHUR, J.R. & HESKETH, J.E. 1996. Selective control of cytosolic glutathione peroxidase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase mRNA stability by selenium supply. *FEBS Lett.* **387**: 157-160.
28. SALVATORE, D., LOW, S.C., BERRY, MALA, A.L., HARNEY, J.W., CROTEAU, W., ST GERMAIN, D.L. & LARSEN, P.R. 1995. Type 3 iodothyronine deiodinase cloning, *in vitro* expression, a functional analysis of the placental selenoenzyme. *J. Clin. Inv.* **96**: 2421-2430.
29. ST GERMAIN, D.L., BECKER, K.B., CROTEAU, W., DAVEY, J.C., SCHNAIDER, M.J. & GALTON, V.A. 1996. Molecular characterization of the deiodinase family of selenoproteins. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 19-25.
30. CORVILAIN, B., CONTEMPRE, B., LONGOMBE, A.O., GOYENS, P., GERVY-DECOSTER, C., LAMY, F., VANDERPAS, J.B. & DUMONT, J.E. 1993. Selenium and the thyroid: how the relationship was established. *Am. J. Clin. Nutr.* **57** (Suppl. 2): 244S-248S.
31. CONTEMPRE, B., DUMONT, J.E., DENEY, J.F. & MANY, M.C. 1995. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur. J. Endocrinol.* **133**: 99-109.
32. CONTEMPRE, B., DUMONT, J.E., NGO BEBE, THILLY, C.H., DIPLOCK, A.T. & VANDERPAS, J. 1991. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **73**: 213-215.
33. CAMPOS-BARROS, A., MEINHOLD, H., WALZOG, B. & BEHNE, D. 1997. Effects of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. *Eur. J. Endocrinol.* **136**: 316-323.
34. MORENO-REYES, R., BOELAERT, M., EL BADAWI, S., EL TOM, M. & VANDERPAS, J. 1993. Endemic juvenile hypothyroidism in a severe endemic goitre area of Sudan. *Clin. Endocrinol.* **38**: 19-24.
35. BECKET, G.J., NICOL, F., RAE, P.W.H., BEECH, S., GUO, Y. & ARTHUR, J.R. 1993. Effect of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* **57**: 240S-243S.
36. ARTHUR, J.R., NICOL, F. & BECKET, G.J. 1993. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am. J. Clin. Nutr.* **57**: 236S-239S.
37. NGO, D.B., DIKASSA, L., OKITOLONDA, W., KASHALA, T.D., GERVY, C., DUMONT, J., VANOVERVELT, N., CONTEMPRE, B., DIPLOCK, A.T., PEACH, S. & VANDERPAS, J. 1997. Selenium status in pregnant women of a rural population (Zaire) in relationship to iodine deficiency. *Trop. Med. Int. Health* **2**(6): 572-581.
38. CALOMME, M., VANDERPAS, J., FRANCOIS, B., VAN CAILLIE-BERTRAND, M., VANOVERVELT, N., VAN HOOREBEKE, C. & VANDEN BERGHE, D. 1995. Effects of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in phenylketonuria subjects on a phenylalanine restricted diet. *Biol. Trace El. Res.* **47**: 349-353.
39. ROTI, E., MINOIA, C., MINELLI, R. & SALVI, M. 1996. Selenium administration does not change thyroid function in euthyroid subjects. In: *Proceedings of the 6th thyroid symposium "Thyroid and trace elements"*. Graz, 8-11 May 1996. Blackwell, Wissenschaft, Berlin. p. 48-51.