

FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



SELENIO Y ENVEJECIMIENTO

Autor: Iván Jiménez Guillén.

Tutora: Fátima Nogales Bueno.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

SELENIO Y ENVEJECIMIENTO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autor: Iván Jiménez Guillén.

Tutora: Fátima Nogales Bueno.

Sevilla, 15 de Junio 2022

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso irreversible relacionado con una edad avanzada, que, en presencia de ciertos factores como un exceso de estrés oxidativo, un estado inflamatorio crónico, una inestabilidad del genoma y un acortamiento excesivo de los telómeros van a anticipar dicho proceso. Ante esto, además de la defensa antioxidante propia del organismo, entra en juego el selenio, un oligoelemento que, a pesar de ser tóxico a alta dosis, también es esencial, ya que, a dosis adecuadas, presenta unas acciones biológicas beneficiosas para el correcto funcionamiento del organismo a través de las selenoproteínas Glutation Peroxidasa, Tiorredoxina reductasa, Iodotironina desiodasas, Selenoproteína P, etc.

El objetivo de esta revisión es estudiar la relación del selenio y el envejecimiento, como estrategia para impedir el envejecimiento prematuro, así como si una suplementación resulta beneficiosa para prevenir las enfermedades relacionadas con él.

La metodología seguida para la realización ha sido principalmente la búsqueda en bases de datos, destacando Pubmed, donde se ha utilizado ciertos criterios de inclusión y exclusión predeterminados, para la obtención de la información.

El papel del selenio en el envejecimiento es crucial, al verse en distintos estudios que los pacientes ancianos presentan unos niveles bajos de este oligoelemento. A raíz de aquí, se ha comprobado como este micronutriente es capaz de prevenir este envejecimiento prematuro desde varios niveles, al presentar acción antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica y protectora del ADN a través de las selenoproteínas. También, una ingesta adecuada de selenio ha resultado beneficiosa para la prevención y en ciertos casos, tratamiento, de distintas enfermedades propias de la edad, tales como, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, etc.

Dicho esto, la suplementación con selenio ha resultado beneficiosa en la población anciana cuando los niveles de selenio plasmático son bajos, de lo contrario, puede ocasionar efectos adversos a la salud humana cuando los niveles son excesivos.

PALABRAS CLAVES: Envejecimiento, estrés oxidativo, selenio, selenoproteínas, anciano.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1.- INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Envejecimiento..... | 1 |
| 1.1.1 Definición de envejecimiento..... | 1 |
| 1.1.2 Envejecimiento en el futuro..... | 1 |
| 1.1.3 Teorías del envejecimiento..... | 2 |
| 1.2 Selenio..... | 5 |
| 1.2.1 Definición del selenio..... | 5 |
| 1.2.2 Dosis requerida de selenio: Deficiencia y exceso..... | 6 |
| 1.2.3 Formas de administración: Dieta y suplementos..... | 7 |
| 1.2.4 Acciones biológicas del Selenio: Selenoproteínas..... | 9 |
| 2.- OBJETIVOS..... | 11 |
| 3.- METODOLOGÍA..... | 11 |
| 4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 12 |
| 4.1 Selenio y envejecimiento..... | 12 |
| 4.2 Selenio en enfermedades relacionadas con la edad..... | 13 |
| 4.2.1 Selenio y Enfermedades Cardiovasculares (ECV)..... | 13 |
| 4.2.2 Selenio y Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson..... | 16 |
| 4.2.3 Selenio y cáncer..... | 18 |
| 4.2.4 Selenio e Insuficiencia Renal (IR)..... | 23 |
| 4.2.5 Selenio y Salud Ósea..... | 23 |
| 4.2.6 Selenio y sistema inmune: El impacto de la Covid-19..... | 24 |
| 4.3. ¿Resulta beneficiosa la suplementación de Se en el anciano?..... | 27 |
| 5.- CONCLUSIÓN..... | 29 |
| 6.- BIBLIOGRAFÍA..... | 30 |

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 Envejecimiento

1.1.1 Definición de envejecimiento

El envejecimiento es un proceso fisiológico, continuo, progresivo e irreversible que comienza desde el momento que nacemos (Alejandra María Alvarado García and Ángela María Salazar Maya, 2014). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como el *“resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte”* (OMS, 2021).

Es un proceso que también se encuentra influenciado por nuestro entorno físico y social, lo que lleva a la necesidad de mantener un estilo de vida saludable a lo largo de nuestra vida, siguiendo una dieta equilibrada y basada en nuestras necesidades nutricionales, realizando ejercicio físico moderado y evitando ciertas adiciones como el tabaco, el alcohol u otros hábitos perjudiciales para la salud (Organització Mundial de la Salut., 2015).

Dicho esto, se trata de una etapa vital e inherente a los seres vivos, por lo que es importante que la población lo interiorice para así conseguir llegar a un envejecimiento saludable (OMS, 2021).

1.1.2 El envejecimiento en el futuro

En la actualidad, a nivel mundial se puede observar una inversión de la pirámide poblacional (Figura 1) como consecuencia del incremento de la esperanza de vida que experimenta la población. Se espera que a lo largo de la década de 2020-2030 la población con una edad superior a los 60 años aumente en un 34%. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) y tal como se observa en el gráfico, en 2050 se estima una inversión más pronunciada de dicha pirámide siendo la población comprendida entre 70-74 años más de un 1% de diferencia en comparación con 2021 (OMS, 2021).

El envejecimiento lleva asociado la aparición de una serie de enfermedades características de la edad como consecuencia del deterioro que sufren ciertos tejidos que son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, tales como enfermedades neuropsiquiátricas, inflamatorias, tumores, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento de la piel... Así, se ha demostrado que cerca del 80% de los mayores de 65 años, padecen al menos una de estas enfermedades crónicas, y alrededor de un 68%, presentan dos o más enfermedades. En el futuro, debido al incremento de la población envejecida, la prevalencia de estas enfermedades aumentará notablemente (Cai et al., 2019).

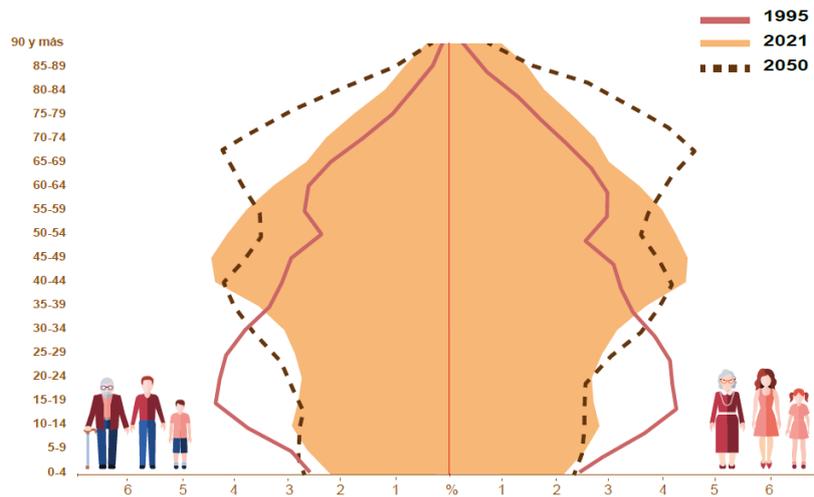


Figura 1.- Comparación de la pirámide poblacional de 1995, 2021 y 2050 (Instituto Geográfico Nacional de España, 2021).

1.1.3 Teorías del envejecimiento

Hasta ahora, el proceso general por el que el ser humano envejece no está definido con exactitud, pero existen una serie de teorías hipotéticas agrupadas en dos grandes bloques. Las de mayor relevancia son la teoría de los radicales libres y la teoría de la inestabilidad del genoma. Estas dos teorías se incluyen dentro del bloque de las teorías estocásticas, las cuales proponen que el envejecimiento es consecuencia de la acumulación de daños deletéreos en las moléculas, producidos por alteraciones ambientales. Pero, además, existe otra 3ª teoría, la teoría de la capacidad replicativa finita de las células, aceptada para explicar el envejecimiento. Esta última se encuadra dentro de las teorías deterministas, ya que sostiene que las alteraciones que se producen por la edad están programadas genéticamente (Frankel and Rogina, 2021).

La teoría de la inestabilidad del genoma defiende la importancia de un correcto mantenimiento en la estabilidad de los genes para prevenir el envejecimiento. Esto es así, porque las mutaciones en el ADN, así como las alteraciones en el ARN o las proteínas, pueden producir defectos en el ciclo celular, provocando el deterioro de sus funciones y desencadenando el envejecimiento de las células (Cai et al., 2019).

Por su parte la teoría de la capacidad replicativa finita de las células se explica por un acortamiento progresivo de la longitud de los telómeros que tiene lugar tras cada división celular. Éstos son secuencias repetidas de ADN no codificante, TTAGGG, situadas en los segmentos terminales de los cromosomas con el fin de protegerlos y conferirles estabilidad. Dado la elevada importancia de mantener la longitud de los telómeros, nuestro organismo cuenta con la telomerasa, diseñada como una transcriptasa inversa para resistir el acortamiento de los telómeros. Presenta dos componentes esenciales, la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y el ARN

de la telomerasa. Es importante la actividad de ésta, ya que un acortamiento de los telómeros va a favorecer la senescencia o deterioro celular y, por tanto, un envejecimiento prematuro (Figura 2) (Erdem et al., 2021; Gao et al., 2022).

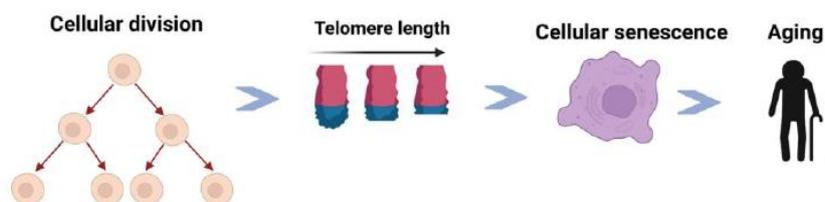


Figura 2.- Proceso de envejecimiento como consecuencia de un acortamiento de los telómeros (Gao et al., 2022).

Finalmente, la teoría de los radicales libres es una de las hipótesis con mayor relevancia, ya que el principal factor etiológico que da explicación a la mayoría de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento es la senescencia celular, producido como resultado de un estrés oxidativo (EO) al que pueden verse sometidos algunas células (Alehagen et al., 2021).

El EO es el resultado de un desequilibrio redox entre la formación excesiva de radicales libres, principalmente especies reactivas de oxígeno (ROS) o de nitrógeno (RNS), y la capacidad defensiva antioxidante de nuestro organismo (Cai et al., 2019). Los radicales libres son unas moléculas inestables que poseen uno o más electrones no apareados, lo que las hace altamente reactivas y les otorga la capacidad de producir daño. Las ROS más reactivas que se encuentran en nuestro organismo son el radical hidroxilo (OH^\cdot), el radical superóxido (O_2^\cdot) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Rico-Rosillo et al., 2018).

En condiciones normales, las ROS son imprescindibles para el correcto funcionamiento celular, ya que actúan como mediadores y reguladores del proceso de transmisión de la señal entre distintas células, el correcto plegamiento de proteínas y la función mitocondrial normal. Sin embargo, puede darse el caso de una formación excesiva de ROS durante la cadena respiratoria mitocondrial o la cadena microsomal de transporte de electrones, que, junto a una dieta insuficiente e inadecuada, la ingesta de ciertos fármacos, el ejercicio físico intenso o el estrés, aumenta aún más las ROS. Como consecuencia de esta elevada cantidad de ROS se produce, la peroxidación de lípidos de la membrana plasmática, la oxidación de las bases nitrogenadas afectando al ADN, así como la oxidación de proteínas y azúcares, lo que puede ocasionar la pérdida de propiedades biológicas que llevan a la senescencia celular, así como la muerte celular por apoptosis o necrosis. Todo esto provocará una disfunción de distintos órganos originando distintas enfermedades, ya que las ROS pueden producir mutaciones a nivel genómico, alterar la estructura de las proteínas y otras moléculas dañando los orgánulos, la membrana celular y otras

estructuras que finalmente producen el envejecimiento (Figura 3) (Cai et al., 2019; Mumtaz et al., 2021; Rehman et al., 2021).

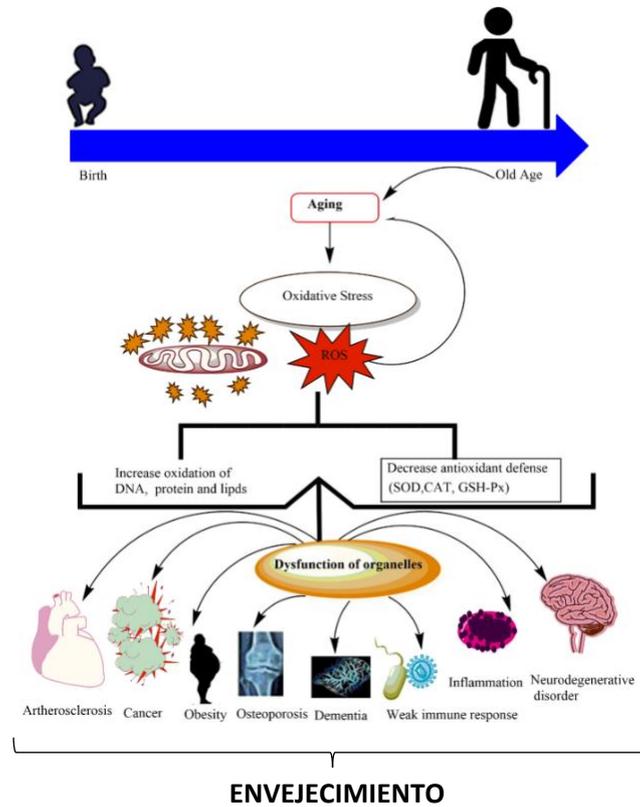


Figura 3.- Relación del envejecimiento con la acumulación de ROS y la consecuente aparición de enfermedades (Modificada de (Mumtaz et al., 2021)).

Dicho esto, la principal misión para retrasar el envejecimiento será controlar la homeostasis y reducir la acumulación de las ROS, y así prevenir la aparición o el empeoramiento de ciertas enfermedades. Para ello, nuestro organismo cuenta con unos sistemas protectores antioxidantes, los cuales se encargan de prevenir la síntesis e interacción de las ROS y RNS con los componentes celulares, y de romper la cadena de reacciones de los radicales libres (Frankel and Rogina, 2021; Rico-Rosillo et al., 2018).

Estos sistemas antioxidantes pueden ser de origen endógeno o exógeno, y en cuanto a su mecanismo pueden ser enzimático o no enzimáticos. Los sistemas antioxidantes enzimáticos muestran una elevada eficacia y especificidad ante la eliminación de los radicales libres. En nuestro organismo, destacamos (Cai et al., 2019; Wołonciej et al., 2016):

- Superóxido dismutasa (SOD): Cataliza la conversión del anión superóxido (O_2^-) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- Catalasa: Cataliza la conversión de H_2O_2 en agua (H_2O).

- Glutacion peroxidasa (GPx), una selenoproteína (como veremos más hacia adelante) que junto con la Glutacion reductasa (GR), elimina el H_2O_2 con ayuda del cofactor glutacion (GSH).

Todas estas enzimas actúan en cascada (Figura 4) eliminando las ROS formadas durante la cadena respiratoria mitocondrial, así como las ROS producidas por agentes externos como pueden ser distintos fármacos, el alcohol, el tabaco, las radiaciones UV... (Carvajal, 2019).

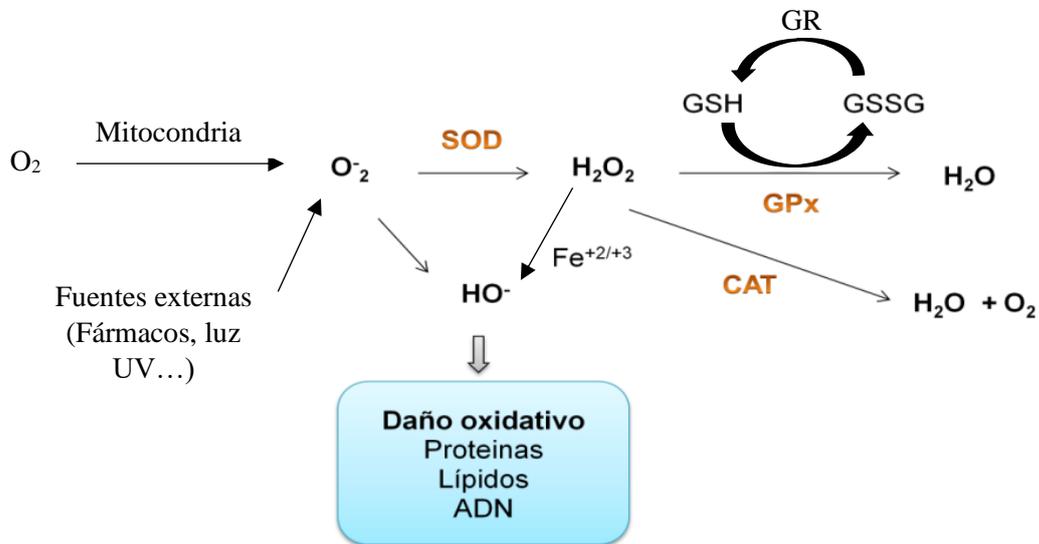


Figura 4.- Proceso de eliminación de ROS mediante el sistema enzimático (Modificada de (González de Vega, R. 2012))

Dentro de los antioxidantes no enzimáticos destacan las vitaminas (principalmente la vitamina A, E y C), la melatonina, los compuestos fenólicos y el GSH, el cual es uno de los principales antioxidantes al eliminar los radicales OH^- y el oxígeno singlete, ambos potencialmente oxidantes. Otro de los grupos principales que forman parte de la defensa antioxidante no enzimática son los oligoelementos, cuya acción radica en que son cofactores de muchas enzimas antioxidantes. Los principales oligoelementos son el selenio, manganeso, zinc y cobre (Alehagen et al., 2021; Cai et al., 2019; Mumtaz et al., 2021). Entre ellos, el selenio es el objeto de estudio de esta revisión puesto que forma parte del centro activo de la enzima antioxidante, GPx.

1.2 Selenio.

1.2.1 Definición de selenio

El selenio (Se), desde su descubrimiento en 1918 por el químico sueco Joens Jacob Berzelius se ha considerado un oligoelemento fundamental de vital importancia para los humanos, los animales y las plantas (Nasim et al., 2021).

Se trata de un elemento químico, nombrado como “Se” localizado en el grupo 16 y período 4 según la tabla de Mendeléyev. El papel fundamental de este micronutriente radica en que es necesario para el correcto desarrollo y funcionamiento de ciertas enzimas que son dependientes de Se conocidas como selenoproteínas. Estas selenoproteínas son las encargadas de actuar como barrera antioxidante frente a las ROS, además de ejercer funciones antiinflamatorias y antiapoptóticas, así como participar en la síntesis del ADN protegiendo a los organismos frente al envejecimiento y las enfermedades relacionadas con él (Lv et al., 2021).

1.2.2 Dosis requerida de selenio: Deficiencia y exceso

La dosis diaria recomendada de Se varía según la etapa vital en la que se encuentre el individuo (Tabla 1). Tanto en hombres como mujeres mayores de 65 años el requerimiento diario de Se es el mismo, 55 mcg. El resto de la población, adolescentes y adultos, también requieren la misma cantidad, salvo los niños, que necesitan cantidades algo inferiores, en función de su edad. Existe una peculiaridad en mujeres embarazadas y aquellas en período de lactancia donde la dosis requerida se incrementa, ya que el Se resulta beneficioso al contribuir en la producción de energía celular, así como el crecimiento y desarrollo del feto o del recién nacido, además de ser bueno para la madre al paliar ciertos síntomas propios del embarazo, como es el cansancio o la ansiedad (Hariharan and Dharmaraj, 2020; Marrero, 2016; Wołonciej et al., 2016).

| Etapas de la vida | Cantidad recomendada | Límite máximo tolerado |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Bebés hasta los 6 meses de edad | 15 mcg | 45 mcg |
| Bebés de 7 a 12 meses de edad | 20 mcg | 60 mcg |
| Niños de 1 a 3 años de edad | 20 mcg | 90 mcg |
| Niños de 4 a 8 años de edad | 30 mcg | 150 mcg |
| Niños de 9 a 13 años de edad | 40 mcg | 280 mcg |
| Adolescentes de 14 a 18 años de edad | 55 mcg | 400 mcg |
| Adultos de 19 a 70 años de edad | 55 mcg | 400 mcg |
| Adultos de 71 o más años de edad | 55 mcg | 400 mcg |
| Mujeres y adolescentes embarazadas | 60 mcg | 400 mcg |
| Mujeres y adolescentes en período de lactancia | 70 mcg | 400 mcg |

Tabla 1.- Dosis requerida y límite máximo tolerado de Se expresada en microgramos en función de la edad (Tabla realizada combinando información de (Hariharan and Dharmaraj, 2020)).

Sin embargo, este micronutriente tiene un estrecho margen terapéutico. Así, la deficiencia de Se resulta nociva para el cuerpo dotando a las personas de un estrés fisiológico adicional, así como un desbalance oxidativo y problemas metabólicos. También se ha observado que esta deficiencia de forma prolongada se relaciona con la posibilidad de desarrollar enfermedades específicas, como es la enfermedad de Keshan y Kashin-Beck. La enfermedad de Keshan se caracteriza por una cardiomiopatía dilatada, mientras que la enfermedad de Kashin-Beck se caracteriza por una deformidad de las articulaciones y en casos extremos enanismo (Lv et al., 2021). Esta deficiencia es debido a que la concentración de Se en las semillas y plantas varía según el tipo de suelo donde sea cultivado, de forma que en lugares como China, Europa, Rusia y Nueva Zelanda son zonas pobres en Se, y, por tanto, hace que estos lugareños sean más propensos a sufrir estas enfermedades (Razaghi et al., 2021).

También es conveniente recalcar e insistir en la dualidad de este elemento, ya que, a pesar de ser fundamental, también es tóxico, de forma que si se usa en unas concentraciones excesivas (Tabla 1) podría ocasionar efectos perjudiciales para el organismo, como alopecia, dificultad respiratoria, temblores, ataque cardíaco, fallo renal o insuficiencia cardíaca, llegando incluso a la propia muerte del individuo (Lv et al., 2021).

En el anciano, la concentración de Se se ha relacionado con el proceso de envejecimiento, así una deficiencia de este elemento conlleva a un envejecimiento prematuro y a la aparición de muchas enfermedades propias de la 3^o edad. Por ello, es conveniente realizar un control exhaustivo de la concentración real de Se que hay en el organismo de jóvenes y mayores, midiendo la concentración de este oligoelemento en los tejidos, incluyendo plasma y sangre (Cai et al., 2019).

1.2.3 Formas de administración del selenio: Dieta y suplementos.

El Se se puede administrar de forma orgánica o inorgánica. El Se inorgánico puede encontrarse en cualquiera de sus cuatro estados de oxidación, selenito (Se^{+4}), selenato (Se^{+6}), Se elemental (Se) y seleniuro (Se^{-2}), pudiéndose convertir en formas orgánicas, por ejemplo, selenocisteína (Sec) y selenometionina (SeMet), a través de procesos biológicos (Kang et al., 2022).

La principal manera de conseguir unos valores adecuados de selenio es mediante la dieta (Tabla 2), donde lo obtenemos en forma de SeMet o Sec. La SeMet es un aminoácido natural conjugado que conseguimos exclusivamente de alimentos de origen vegetal y animal, ya que no puede ser sintetizada en nuestro organismo. En cambio, la selenocisteína, conocido también como aminoácido 21 (Rehman et al., 2021), proviene principalmente de alimentos de origen animal y es la forma en la que el 80% del Se se encuentra formando parte de las selenoproteínas (Razaghi et al., 2021).

| Alimento | Porción | Selenio (µg) |
|---|--------------------------|--------------|
| Nueces de Brasil (de suelo rico en selenio) | 1 onza (6 unidades) | 543.5 |
| Atún (aleta amarilla, cocido, seco al calor) | 3 onzas | 92.0 |
| Ostras (Pacífico, crudas) | 3 onzas | 65.4 |
| Almejas (mixtas, cocidas, al vapor) | 3 onzas | 54.4 |
| Hipogloso (Atlántico y Pacífico, cocido, seco al calor) | 3 onzas | 47.1 |
| Camarón (cocido, al vapor) | 3 onzas | 42.1 |
| Salmón (Chinook, cocido, seco al calor) | 3 onzas | 39.8 |
| Fideos (de huevo, cocido, enriquecidos) | 1 taza | 38.2 |
| Cangrejo (reina, cocido, al vapor) | 3 onzas | 37.7 |
| Puerco (carne magra, lomo, cocido, rostizado) | 3 onzas | 32.5 |
| Carne de res (magra, bistec, cocida, a la parrilla) | 3 onzas | 30.6 |
| Pollo (carne blanca, cocida, rostizada) | 3 onzas | 25.8 |
| Arroz (integral, grano grande, cocido) | 1 taza | 19.1 |
| Semillas de girasol (secas) | ¼ taza | 18.6 |
| Pan de trigo entero | 2 rebanadas | 16.4 |
| Leche (sin grasa o descremada) | 8 onzas fluidas (1 taza) | 7.6 |

Tabla 2.- Concentración de selenio expresada en microgramos de ciertos alimentos (Hariharan and Dharmaraj, 2020).

En el organismo, la Sec es de vital importancia ya que, gracias a la acción de un ARNt especializado durante la traducción del ARNm, se incorporará en las cadenas peptídicas para formar las selenoproteínas (Shimada et al., 2021).

Además de la dieta, podemos conseguir el Se mediante suplementos, ya sea en forma de selenato o selenito de sodio, ambas formas inorgánicas del selenio. La diferencia entre ambas radica en que el selenato de sodio es absorbido casi en su totalidad, pero se excreta una cantidad significativa en la orina antes de que pueda ser incorporado a las proteínas, y el selenito de sodio sólo se absorbe en un 50%, aunque es retenido más fácilmente una vez que es absorbido. También se puede aumentar el aporte de Se mediante el consumo de alimentos compuestos por levaduras, principalmente *Saccharomyces cerevisiae*, que según la concentración del Se en el cultivo, puede acumular Se que posteriormente se convierte en SeMet. Ésta se absorbe en un 90% del cual solo aproximadamente un 34% se convierte en SeMet libre (Razaghi et al., 2021).

1.2.4 Acciones biológicas del selenio y las selenoproteínas

A pesar de que el proceso de envejecimiento es irreversible, se puede mitigar incidiendo sobre aquellos procesos que llevan a un envejecimiento prematuro, como puede ser el EO, la longitud de los telómeros, el manteniendo de la estabilidad del genoma, o incluso factores externos como la dieta. En estos puntos, es donde va a tener repercusión nuestro elemento estudio, el Se, el cual va a conferir sus funciones biológicas en el humano a través de la actividad de las selenoproteínas, conocidas así por presentar en su secuencia al menos una Sec (Lamarche et al., 2021).

Se han identificado alrededor de 25 especies de selenoproteínas en tejidos humanos (Cai et al., 2019), con funciones importantes como eliminar los radicales libres, regular el flujo de calcio y mantener los niveles de las hormonas tiroideas (Tabla 3) (Shimada et al., 2021).

La Glutathion peroxidasa (GPx) es una gran familia, destacando cinco de sus isoformas, GPx 1-4 y GPx 6. Son selenoproteínas implicadas en la defensa antioxidante del organismo. GPx 1 o citosólica, es la más abundante y de alta importancia al actuar como principal regulador redox del organismo. GPx2 o gastrointestinal encargada de la reducción de peróxidos en el intestino, así como de la regeneración de los tejidos y la proliferación celular. GPx 3 expresada en los riñones y es secretada al plasma donde ejerce la reducción de los peróxidos. GPx 4 implicado en la reducción de los hidroperóxidos de fosfolípidos. GPx 6 es la más reciente y su acción antioxidante se centra a nivel del epitelio olfativo (Al-Mubarak et al., 2021; Tsuji et al., 2021).

Dentro de la familia de las Tiorredoxinas reductasa (TrxR) destacan tres isoformas, que contienen una Sec en posición C-terminal y están implicadas en la regeneración de pequeños antioxidantes como la vitamina E, mientras catalizan la reducción de la tiorredoxina (Trx) oxidada. TrxR 1 reduce la tiorredoxina oxidada a nivel del citosol. TrxR 2 reduce la tiorredoxina principalmente en la mitocondria. TrxR 3 actúa reduciendo la tiorredoxina a nivel testicular (Al-Mubarak et al., 2021).

Tres isoformas de las Iodotironina desiodasas (DIO) son las selenoproteínas encargadas de la conversión de la tiroxina o T4 en la forma activa T3 (hormona tiroidea) mediante el traspaso de un átomo de yodo. DIO 1 convierte la T4 en T3 a nivel de los riñones, la tiroides y el hígado, además de regular los niveles circulantes de T3. DIO 2 convierte la T4 en T3 principalmente a nivel de la glándula tiroidea o el corazón. DIO 3 encargada de convertir tanto la T4 como la T3 en metabolitos inactivos (Al-Mubarak et al., 2021).

La selenoproteína P es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado y alberga entre el 60-80% del Se del plasma. Presenta dos funciones de alta importancia, por un lado, ejerce un papel antioxidante, y por otro, es la encargada del transporte de Se hacia los tejidos, de forma que va a permitir la acción de las TrxR y las GPx. También se ha visto que tiene importancia en

la regulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Al-Mubarak et al., 2021; Tsuji et al., 2021).

| Selenoproteína | Isoformas | Función biológica |
|--|---|--|
| Glutathion peroxidasa (GPx) | GPx1 o citosólica. | Reducen las ROS en productos inocuos como el agua (H ₂ O) usando GSH como cofactor. |
| | GPx2 o gastrointestinal. | |
| | GPx3, expresada en riñones y secretada al plasma. | |
| | GPx4 o fosfolípido-hidroperóxido (PHGPx). | |
| Tiorredoxina reductasa (TrxR) | TrxR1 o citosólica. | Reducen la tiorredoxina oxidada a la vez que regeneran pequeños antioxidantes. |
| | TrxR2 o mitocondrial. | |
| | TrxR3 o testicular. | |
| Iodotironina desiodasas (DIO) | DIO 1 | T4 → T3. En riñón, tiroides e hígado. |
| | DIO 2 | T4 → T3 en corazón y glándula tiroidea. |
| | DIO 3 | Convierte tanto la T3 como la T4 en metabolitos inactivos. |
| Selenoproteína P: Importante antioxidante y transportador de Se hacia los tejidos periféricos para permitir la acción antioxidante de las TrxR y las GPx. También se ha visto que tiene importancia en la regulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. | | |
| Selenoproteína W: Expresada principalmente en la próstata, cerebro, colon, corazón y músculo esquelético, estimulando la diferenciación celular del músculo, así como prevenir la degradación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en células epiteliales del seno y próstata, siendo, por tanto, de gran utilidad en cáncer. | | |
| Selenoproteína H: Se encuentra expresada exclusivamente en el núcleo, de forma que está relacionada con la regulación de la síntesis del glutatión oxidado (GSH). | | |
| Selenoproteína F: Implicada en la regulación redox a nivel del retículo endoplásmico (RE), para así, mantener un correcto plegamiento de las proteínas. | | |
| Selenoproteína S: Proteína presente en la membrana del retículo endoplásmico (RE) involucrada en la eliminación de las proteínas mal plegadas. Un polimorfismo de ésta favorece el desarrollo de preeclampsia, enfermedad coronaria cardíaca y cáncer gastrointestinal. | | |

Tabla 3.- Principales selenoproteínas e isoformas con acción anti-envejecimiento (Tabla realizada con información obtenida de (Al-Mubarak et al., 2021; Tsuji et al., 2021).

Muchas de estas selenoproteínas van a presentar un papel fundamental frente a la senescencia celular ya que combaten el EO, protegen al ADN, confiriéndole mayor estabilidad, e incluso promueven una mayor longitud de los telómeros. Por ello, el Se, a través de las selenoproteínas, puede ser una buena herramienta para prevenir el envejecimiento y la aparición de muchas enfermedades relacionadas con la edad.

2.- OBJETIVOS

Así, a lo largo de esta revisión se pretende alcanzar dos objetivos concretos:

1. Estudiar el papel del Se en el envejecimiento, analizando la implicación de este oligoelemento en los distintos procesos que llevan a él.
2. También se estudiará la relación del Se con la aparición de las distintas enfermedades crónicas, propias de la edad, con el fin de analizar si la suplementación con Se a la población de mayor edad, podría ser beneficiosa en la prevención del envejecimiento o el tratamiento de las enfermedades relacionadas con él.

3.- METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica basada en la evidencia científica se ha empleado distintas fuentes de información, acotando la búsqueda siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión para obtener unos resultados actuales del tema en estudio.

Las principales fuentes de información utilizadas han sido bases de datos, tales como *Scielo*, *Dialnet*, *MedLinePlus* y, sobre todo, *Pubmed*. Los criterios de inclusión especificados han sido una fecha de publicación lo más actual posible, que sea acorde a la temática que se está exponiendo, así como, la posibilidad de acceder al texto completo. Por otro lado, los criterios de exclusión han sido aquellos artículos que tras leer el “abstract” no aportaba la información que se estaba buscando.

En *Pubmed*, en primer lugar, se procedió a una búsqueda global para definir dos conceptos claves, selenio y envejecimiento. Para una búsqueda más exhaustiva, se usaron palabras claves como “aging and selenium” (envejecimiento y selenio), obteniéndose 216 resultados, que al acotar la búsqueda a los artículos publicados en los últimos 5 años y al aplicar el filtro de “free full text” (texto completo gratis) se obtuvieron 106 resultados de los que se seleccionaron 8 de los artículos para la realización de esta revisión. Además, para indagar de una forma más concreta, se han utilizado palabras claves como “aging” (envejecimiento), “aging and human health”

(envejecimiento y salud humana), “aging theories” (teorías del envejecimiento), “aging and free radicals” (envejecimiento y radicales libres), “selenium” (selenio), “selenium deficiency” (deficiencia de selenio), “selenium and risk” (selenio y riesgo), entre otras. La estrategia de búsqueda de la definición de envejecimiento no fue tan estricta debido a la escasez de resultados que aportaran información actual. En el resto de las bases de datos, el proceso de búsqueda fue similar, salvo en Dialnet, la cual, al ser una base de datos española, la búsqueda se hizo usando los términos en español directamente.

Para la realización del punto 4, correspondiente a la relación entre el selenio y el envejecimiento, y su papel ante las enfermedades relacionadas con la edad, los criterios de búsqueda fueron más estrictos. De esta forma, los artículos seleccionados fueron en su mayoría de los 3 últimos años para así obtener una visión más actual, además de que el acceso al texto completo esté permitido. Las palabras claves utilizadas fueron “selenium and cardiovascular diseases” (selenio y enfermedades cardiovasculares), “selenium and aging diseases” (selenio y enfermedades del envejecimiento), “selenium and tumors” (selenio y tumores), “selenium and cancer” (selenio y cáncer), “selenium and heart failure” (selenio y fallo cardíaco), “selenium and bone health” (selenio y salud ósea), “selenium or arthritis” (selenio o artritis), etc.

Para completar la búsqueda, se ha recurrido también a páginas web como “Organización Mundial de la Salud” (OMS), donde se ha obtenido la definición de envejecimiento, “Instituto Nacional de Estadística” (INE), donde se ha adquirido el gráfico referente al envejecimiento que va a padecer la población en el futuro, además de otras fuentes como, una Tesis y un TFM, donde también se ha obtenido cierta información.

Por último, se ha requerido la ayuda de traductores online como “Word reference” para ciertas palabras de artículos en inglés.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Selenio y envejecimiento.

El término envejecimiento está íntimamente relacionado con la población anciana, refiriéndose a aquella parte de la población mayor de 65 años (Ciumărnean et al., 2022). Esto es así, ya que son ellos los que, por el hecho de tener una edad avanzada, son más propensos a desarrollar distintas enfermedades, debido al deterioro de órganos y tejidos esenciales para el correcto funcionamiento del organismo (Cai et al., 2019). Varios estudios han verificado que la población anciana de forma general presenta unos niveles bajos de Se en la sangre, lo que lleva a la necesidad de estudiar si unos niveles adecuados de este oligoelemento aumentan la calidad de vida de estos pacientes (Alehagen et al., 2021).

El Se y el envejecimiento presentan una estrecha relación, principalmente, por el papel del Se al combatir los distintos procesos que llevan a un envejecimiento prematuro. Esta evidencia la corroboran distintos estudios, donde se ha visto que un nivel bajo de Se en sangre está relacionado con la progresión del EO, el proceso de envejecimiento prematuro y las enfermedades relacionadas con él. El Se a través de las selenoproteínas juega un papel importante en la estabilidad genómica y el envejecimiento. Numerosos estudios clínicos han mostrado que el Se reduce el daño oxidativo en el ADN, previene la formación de aductos y la rotura de los cromosomas que conllevan a la senescencia celular. Por otra parte, el Se también interviene en el mantenimiento de las telomerasas, las cuales protegen a los telómeros de un acortamiento excesivo, que también lleva a un envejecimiento prematuro. Así, se ha visto que niveles deficientes de Se son causantes de una disminución en la longitud de los telómeros (Barchielli et al., 2022; Cai et al., 2019).

Por tanto, una deficiencia de este oligoelemento provoca efectos adversos para salud humana, que conllevan al proceso de envejecimiento y al desarrollo de las enfermedades relacionadas con él (Cai et al., 2019).

4.2 Selenio y enfermedades prevalentes en el anciano

4.2.1 Selenio y Enfermedades Cardiovasculares (ECV).

Todas las enfermedades cardiovasculares (ECV) están relacionadas con problemas en el corazón y los vasos sanguíneos y abarca un conjunto de enfermedades, tales como la insuficiencia cardíaca (IC), las arritmias, la hipertensión arterial y distintas cardiomiopatías (Ciumărnean et al., 2022).

Las ECV junto a la aterosclerosis son de las principales amenazas con mayor prevalencia en el anciano y ocupan el primer puesto en cuanto a mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Sin embargo, no se trata de una enfermedad específica de la población anciana, si no que afecta a toda la población, variando la proporción. Así, las personas de 30-40 años presentan una prevalencia del 30-40% la cual aumenta hasta un 75-78% en mayores con una edad comprendida entre los 60-80 años y más aún, hasta un 85% en pacientes mayores de 80 años (Ciumărnean et al., 2022).

Esta mayor incidencia de ECV en ancianos se debe a los cambios fisiológicos y funcionales que suceden junto con los procesos de envejecimiento (Figura 5), como son la alta producción de ROS, el aumento del EO, la inflamación crónica, así como disfunciones sistólicas y diastólicas. También se ven influenciadas por la edad avanzada y el género, afectando a las mujeres en la etapa del climaterio por la caída de los estrógenos. Pero además hay otros factores como son el sedentarismo, el estrés, tabaquismo, o patologías como la diabetes mellitus tipo II o la hipertensión que contribuyen al desarrollo de estas enfermedades. En el caso del paciente

anciano, una práctica moderada de ejercicio físico y llevar una dieta mediterránea es de vital importancia para llevar una mejor calidad de vida, puesto que reduce hasta un 15-20% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (Ciumărnean et al., 2022).

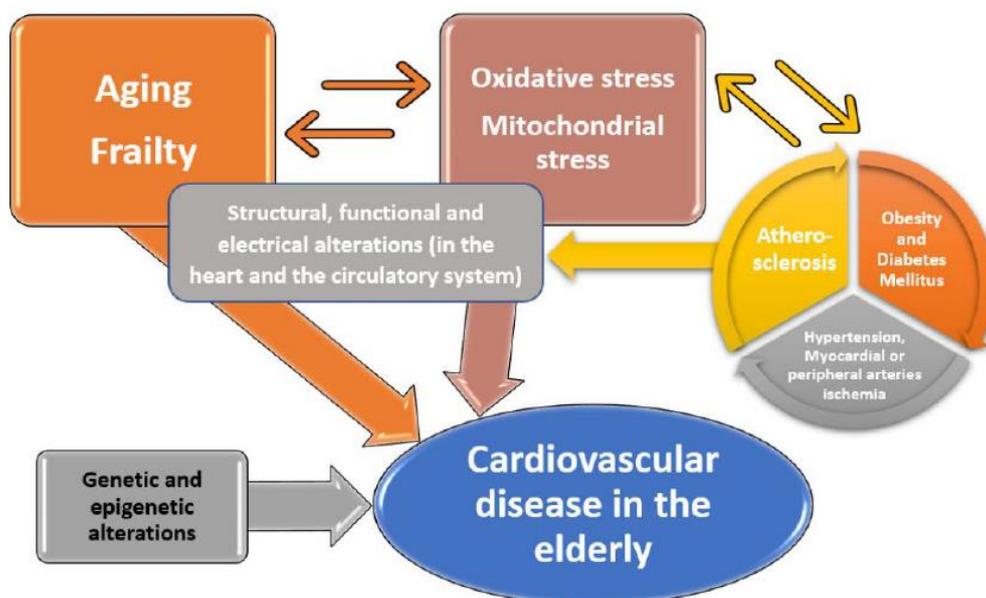


Figura 5.- Relación de los factores de riesgo para la aparición de ECV (Ciumărnean et al., 2022).

Como se ha comentado, la respuesta inflamatoria, que resulta esencial para el correcto funcionamiento del organismo al inducir una respuesta regenerativa tras la lesión miocárdica, también resulta ser un problema cuando se convierte en una inflamación crónica. Es inflamación, producida principalmente como consecuencia del EO y la obesidad, junto a otras comorbilidades, como la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia renal e hipercolesterolemia, promueven la aparición de ECV como la disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca (Zhazykbayeva et al., 2020).

Además, en situación de EO, se produce una inhibición de la óxido nítrico sintasa (eNOS), de forma que se inhibe la síntesis de óxido nítrico (NO), que conlleva a una menor vasodilatación e inicia el proceso inflamatorio (Shemiakova et al., 2020). La inflamación es el resultado de un largo proceso que cursa por la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , la inhibición de la proteína antiapoptótica BCL-2 y la adhesión vascular de monocitos, que se transforman en macrófagos, y posteriormente, en células espumosas que se adhieren a la pared provocando la peroxidación de lípidos, lesiones ateroscleróticas y, por tanto, ocasionando una disfunción endotelial, que provoca lesiones a nivel cardíaco (Figura 6) (Handy et al., 2021).

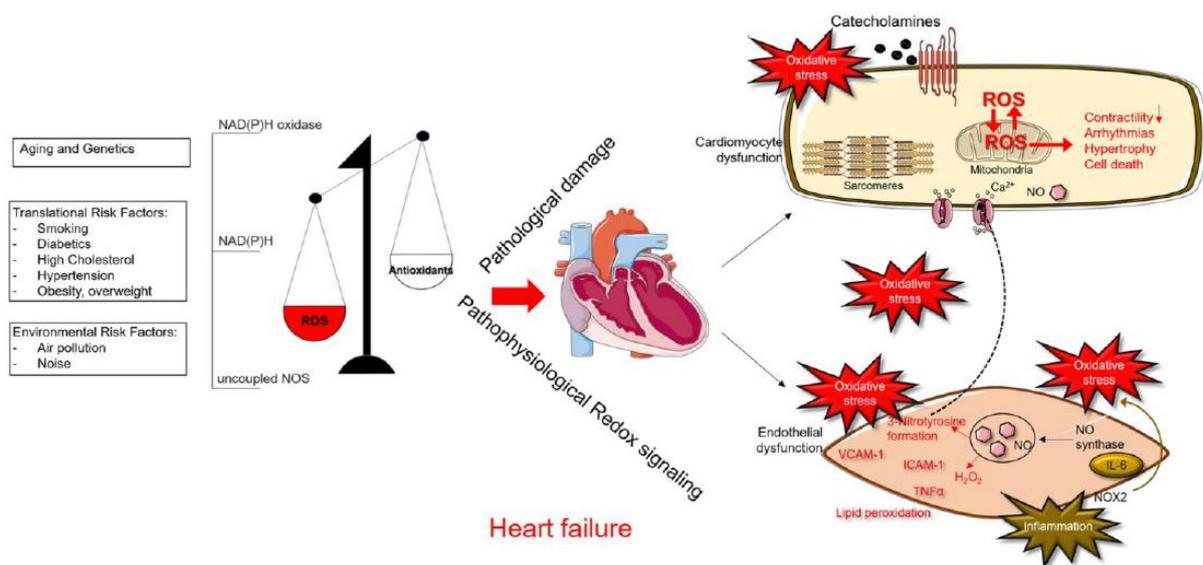


Figura 6.- Implicación del estrés oxidativo e inflamación en las enfermedades cardiovasculares (Shemiakova et al., 2020).

El Se es un micronutriente de gran influencia en las ECV, pero del que es necesario mantener un adecuado control, ya que tanto niveles excesivos como deficientes tienen una repercusión perjudicial a nivel cardiovascular. La deficiencia de Se en el organismo se relaciona con la conocida Enfermedad de Keshan, la cual se manifiesta en forma de una miocardiopatía dilatada, tal como explicamos anteriormente (Narayanam et al., 2021). Estudios realizados en pacientes con IC verifican que aproximadamente el 70% de ellos presentaban niveles bajos de Se sérico, de forma que el organismo al tener una menor capacidad antioxidante, va a presentar una elevada cantidad de ROS, y por tanto, mayor EO que contribuye a un mal funcionamiento cardíaco y vascular, lo que conlleva a la aparición de EVC. Estudios realizados en Dinamarca, Suecia y Alemania, en pacientes con una edad en torno a los 65 años, demostraron el papel antioxidante del Se, mediante la acción de las conocidas selenoproteínas, al reducir el EO y la inflamación (Alehagen et al., 2021). Pero además hay muchos estudios que exponen una relación entre la deficiencia de Se en suero o en el organismo en general y las ECV (Barchielli et al., 2022).

Atendiendo a esto, niveles bajos de Se van a suponer una disminución en la formación de selenoproteínas y por tanto, una baja actividad de éstas, ocasionando la acumulación de ROS y RNS, que se traduce como un aumento del EO, desencadenando el proceso inflamatorio, aterosclerosis y fallo cardíaco, y, por tanto, la aparición de distintas ECV por exceso de EO (Figura 7) (Shimada et al., 2021).

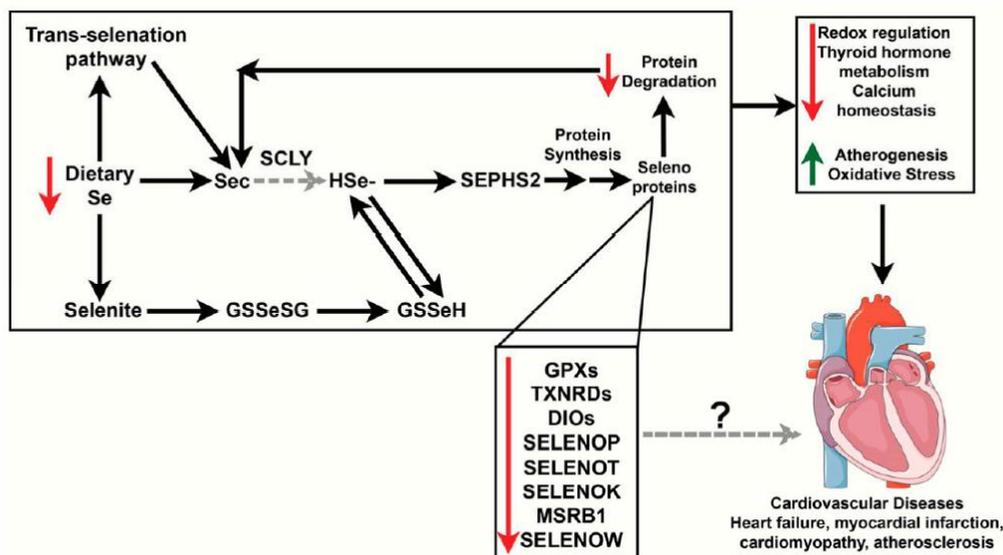


Figura 7.- Papel del Se en las enfermedades cardiovasculares (Shimada et al., 2021).

La implicación del Se en la función cardíaca radica fundamentalmente por acción de las selenoproteínas GPx y selenoproteína P. De las GPx, aunque los tres primeros subtipos se encuentran expresados a nivel cardíaco, la GPx 1 es la más estudiada y de la que se puede decir con evidencia que actúa principalmente ejerciendo un papel cardioprotector. La acción de GPx 3 recae al regular la producción del NO, un vasodilatador con gran relevancia que protege al organismo de accidentes cerebrovasculares. Por otro lado, varios estudios han constatado que niveles bajos de selenoproteína P, está asociado a un mayor índice de mortalidad en pacientes con IC aguda u otros eventos cardiovasculares. Además, también actúan otras selenoproteínas, destacando la selenoproteína T, que a pesar de faltar estudios que demuestren la veracidad, se ha visto que, en situaciones de estrés, éstas ejercen un papel cardioprotector al regular la homeostasis del calcio (Shimada et al., 2021). Dicho esto, es de vital importancia resaltar la necesidad de realizar estudios que demuestren el papel cardioprotector de las distintas selenoproteínas.

4.2.2 Selenio y Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson.

Como ya se ha comentado anteriormente, el proceso de envejecimiento lleva asociado una disfuncionalidad progresiva de las mitocondrias, así como la producción de mutaciones a nivel del ADN mitocondrial. Esta disfunción mitocondrial, junto a las ROS que se producen por el mal funcionamiento de este orgánulo, van a favorecer la aparición de enfermedades neurodegenerativas, destacando la enfermedad de Alzheimer (EA) y el Parkinson, ambas de gran importancia y prevalencia en el paciente anciano (Cen et al., 2021).

La EA se caracteriza por la producción de agregados de placas amiloides extracelulares en forma oligomérica, como consecuencia del EO, y por la presencia de unos ovillos neurofibrilares a nivel intracelular, como resultado de un fallo en el agregado de la proteína TAU

al producirse estrés en el retículo endoplásmico (RE) de las neuronas, el cual es esencial para el correcto plegamiento de las proteínas y la posterior función de las mismas (Barchielli et al., 2022). De forma que la EA, al igual que el resto de las enfermedades neurodegenerativas, son producidas como consecuencia de un proceso progresivo de degeneración y muerte neuronal (Aaseth et al., 2021).

Se trata del tipo de demencia más común que cursa con problemas a nivel de la memoria, el comportamiento y el pensamiento, que comienza con una sintomatología leve que se desarrolla lentamente, agudizándose con el paso del tiempo, hasta que se vuelve tan grave que imposibilita la vida cotidiana del propio paciente, haciéndolo ser totalmente dependiente (Aaseth et al., 2021).

La incidencia de pacientes con EA en países desarrollados supera casi el 10% de la población y se prevé que en el futuro este porcentaje sea aún mayor. La etiología puede ser variada, destacando que se trata de una enfermedad genética, pero a su vez fuertemente influenciada por factores como la exposición a toxinas, el alcohol, un tumor, etc. (Aaseth et al., 2021). Dicho esto, es de vital importancia destacar la variabilidad en los resultados que existe en los estudios realizados en pacientes con EA, debido principalmente al ambiente o condición dietética que hayan adoptado (Barchielli et al., 2022).

El hecho de que esta enfermedad no tenga cura hace que la búsqueda de elementos o terapias que la frenen o prevengan sea más exhaustiva y necesaria. Un microelemento que tiene una elevada repercusión a nivel cerebral es el Se, pues a pesar de que la concentración de este oligoelemento en el cerebro no sea tan elevada como en otros órganos, se ha visto que este oligoelemento es fundamental para regular el correcto funcionamiento cerebral. Dicho es así que, varios estudios realizados en pacientes con EA demostraban que éstos poseían unos niveles de Se más bajos, principalmente en la región del hipocampo y la corteza temporal, que son los importantes para regular y mantener una correcta memoria (Barchielli et al., 2022). Otros ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos, con y sin EA, han verificado que aquellos que padecían EA presentaban unos niveles más bajos de Se en el organismo que el grupo sano (Aaseth et al., 2021). Además, la presencia del alelo APOE α 4, junto con la deficiencia de Se, constituye un factor de riesgo para la EA (Cai et al., 2019; Barchielli et al., 2022).

El papel del Se ante el Alzheimer radica en su acción antioxidante, para paliar el EO a través de la acción de las conocidas selenoproteínas, como la GPx1 y 4, así como la TrxR1. Por otra parte, la selenoproteína P que, además de actuar como antioxidante junto con la selenoproteína W, T, etc., también presenta una función clave como es el transporte de Se a las neuronas y células gliales para la posterior síntesis de otras selenoproteínas (Barchielli et al., 2022). Así esta selenoproteína es de vital importancia en la EA (Cen et al., 2021). También, la selenoproteína S juega un papel importante en la prevención de la formación de los ovillos

neurofibrilares y las selenoproteínas M, N y T tienen importancia al regular la homeostasis del calcio, ya que una pérdida de esta homeostasis es un factor de riesgo para la aparición de la EA (Barchielli et al., 2022).

Otra de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en el anciano, después del Alzheimer, es el Parkinson. Se trata de un trastorno crónico y progresivo provocado por la muerte neuronal dopaminérgica en la región nigroestriada de forma que hace que el circuito de la dopamina se vea alterado imposibilitando el paso de ésta desde la Sustancia Negra al Cuerpo Estriado, además de la presencia de unas inclusiones proteicas conocidas como “cuerpos de Lewy”. La alteración de dicho circuito origina problemas en el movimiento, al encontrarse aquí el centro del control motor, generando los movimientos típicos de la enfermedad de Parkinson (Barchielli et al., 2022).

El EO está implicado en el desarrollo de esta enfermedad al causar una disfunción mitocondrial, que, junto con la liberación de calcio y la apertura de poros mitocondriales produce la muerte neuronal, incluyendo a las neuronas dopaminérgicas (Barchielli et al., 2022).

Por este motivo, se ha recurrido al consumo de alimentos con microelementos antioxidantes como estrategia de abordaje. Entre estos microelementos destacamos el Se, ya que tras analizar diferentes estudios con animales se constató que la deficiencia de este oligoelemento, al producir EO, favorece el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Además de una deficiencia de Se, el desarrollo del Parkinson está asociado también a la deficiencia de otros micronutrientes, de forma que no está clara una relación tan directa entre el Se y el Parkinson. Sin embargo, estudios realizados en ancianos constataron que una sobreexposición de Se, podría ser un factor clave para el desarrollo de dicha enfermedad, ya que altera la expresión del ARNm de los receptores de la dopamina (Barchielli et al., 2022).

Así pues, correctos niveles de Se son beneficiosos en el Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas al prevenir a través de las selenoproteínas, el EO, protegiendo así a las mitocondrias y, por tanto, preservar la funcionalidad neuronal.

4.2.3 Selenio y Cáncer.

El cáncer es una de las enfermedades que más afecta a nivel mundial con una alta tasa de mortalidad y cuya incidencia va en aumento año tras año, principalmente en la población anciana, debido al deterioro de tejidos que son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo (Nasim et al., 2021). Los de mayor frecuencia en el anciano son el cáncer de próstata, de mama, broncopulmonar y colorrectal. El EO es uno de los factores etiopatogénicos en el desarrollo de los tumores. Así, cabe destacar el uso de antioxidantes para eliminar el exceso de ROS y el EO

como una buena estrategia para prevenir el desarrollo de tumores y, por consiguiente, el envejecimiento (Cai et al., 2019).

De nuevo, el Se, a través de su capacidad antioxidante, es beneficioso en la prevención de posibles daños en el ADN y en otras funciones como controlar que el plegamiento de las proteínas se lleve a cabo de forma correcta y sin errores (Barchielli et al., 2022). Así, se procedió a la búsqueda de la posible función quimiopreventiva que este elemento podría presentar (Cai et al., 2019).

Dicho esto, durante años se llevaron a cabo varios estudios controlados aleatorios en humanos para ver la posible acción quimiopreventiva del Se, mostrando resultados contradictorios (Barchielli et al., 2022).

Estudios realizados en animales y humanos han demostrado que un nivel bajo de Se está relacionado con un aumento en el riesgo de padecer cáncer, es decir, existe una correlación inversa entre el consumo de Se y la posibilidad de desarrollar cáncer (Radomska et al., 2021).

Los primeros estudios realizados en EE.UU., Europa, Japón y China verificaron el papel quimiopreventivo del Se al reducir la incidencia de cáncer. Otro ensayo realizado en un intento de prevención de cáncer, doble ciego y aleatorizado, realizado a un grupo de la población con una edad media de 63 años, tomando 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de Se en forma de levadura selenizada, corroboró que el Se producía una reducción en la incidencia de cáncer general en un 37%, cáncer colorrectal en un 58 %, cáncer de próstata en un 63 %, y cáncer de pulmón en un 48% (Barchielli et al., 2022).

Sin embargo, ensayos clínicos posteriores revelaron resultados que lo contradecían, ya que demostraron que el Se no tenía efectos quimiopreventivos. Esto fue así porque los pacientes estudiados ya poseían unos niveles adecuados de Se sérico ($> 120 \mu\text{g}/\text{L}$), de forma que la suplementación no resultó efectiva. Es más, en aquellos pacientes que presentaban altos niveles, la suplementación con Se supuso un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata (Alehagen et al., 2021). En base a esto también se ha observado que la suplementación con levadura selenizada (200 $\mu\text{g}/\text{día}$) supuso un aumento significativo en la incidencia de cáncer de piel y carcinoma de células espumosas (Rataan et al., 2022). De esta forma, no se espera un efecto quimiopreventivo tras una suplementación de Se en individuos con una ingesta adecuada del mismo (Alehagen et al., 2021).

De esta forma, es importante destacar que los resultados obtenidos de los diferentes estudios pueden resultar no ser del todo fiables, ya que en el resultado influyen factores como la forma administrada de Se (se ha demostrado que el Se administrado en forma de SeMet tiene menor efecto quimiopreventivo que el administrado en forma de Sec), la dosis y biodisponibilidad

de este elemento, el tipo de cáncer, así como el estadio en el que se encuentre (Radomska et al., 2021).

Con respecto al cáncer de mama, de alta frecuencia en mujeres, incluso en las de edad avanzada, los primeros estudios no demostraron que la suplementación con Se redujera el riesgo de desarrollar este cáncer. Sin embargo, estudios posteriores si lo demostraron. Se ha visto que esta contradicción era debido a que en el primer caso la exposición del Se fue a corto plazo, aportando unos niveles de Se insignificantes, mientras que, en el segundo caso la exposición sí fue a largo plazo, y, por tanto, los valores fueron adecuados. Este hecho se comprobó gracias al análisis de la uña del pie de las pacientes, ya que, la presencia de Se en este lugar, era indicativo de que la exposición al Se había sido a largo plazo. Dicho esto, para poder comparar los resultados de distintos ensayos es importante que la exposición al Se en los estudios haya sido a largo plazo, pues de lo contrario, puede dar lugar a errores en las conclusiones obtenidas (Radomska et al., 2021). Con relación a lo anterior, pero en mujeres con obesidad, varios estudios han demostrado que la disminución de la concentración de selenoproteínas en el tejido adiposo generaba un estado inflamatorio que podía progresar y desarrollar cáncer de mama (Barchielli et al., 2022).

El cáncer broncopulmonar es el que más muertes provoca en ambos sexos. Ensayos realizados han comprobado que los niveles de Se, detectado en plasma, suero o en las uñas de los pies, presentaban un efecto quimiopreventivo positivo del Se en este tipo de cáncer (Radomska et al., 2021).

Por su parte, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en importancia debido a la alta repercusión que tiene tanto en hombres como mujeres de edad avanzada. En base a esto se ha demostrado una relación inversa entre la concentración de Se y la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal. Los datos obtenidos han sido relevantes solo en el caso de hombres, mientras que en el caso de las mujeres no. Sin embargo, esta relación no está aún del todo clara, pues autores posteriores han indicado que solo es favorable la suplementación con Se en caso de adenomas colorrectales (Radomska et al., 2021). Por otra parte, se ha demostrado que una de las selenoproteínas de alta importancia en este cáncer es la selenoproteína H, ya que regula la correcta progresión del ciclo celular. Así, la acción de esta selenoproteína se centra en la inhibición de la progresión tumoral y en la protección de las células de cáncer colorrectal ante una proliferación descontrolada (Barchielli et al., 2022). Además, tanto la deficiencia de selenoproteína P como unos niveles bajos de Se, están asociados a un mayor riesgo de sufrir cáncer colorrectal (Alehagen et al., 2021).

Además de los tipos de cánceres mencionados, también se han realizado estudios para ver la implicación del Se en otros diferentes. Se ha visto, según los resultados obtenidos, el papel

anticancerígeno del Se sobre el cáncer de cuello de útero al prevenir la exposición del virus del papiloma humano (VPH), entre otros (Barchielli et al., 2022).

Dicho esto, queda demostrado el papel quimiopreventivo del Se en los distintos tipos de cáncer en la población anciana, principalmente, a través de su capacidad antioxidante. La base de la prevención de estas enfermedades recae en mantener una correcta estabilidad del genoma para no dar lugar a la aparición de mutaciones, donde el Se, puede actuar desde varias perspectivas (Figura 8). Así, el Se mediante procesos epigenéticos, como puede ser mediante la formación de metabolitos de Se, va a inhibir a las histonas desacetilasas impidiendo, por tanto, la multiplicación de células tumorales (Alehagen et al., 2021). Uno de los metabolitos conocidos es el metilselenol, el cual es capaz de frenar el ciclo celular en la fase G1 y provocar la apoptosis de la célula cancerosa (Radomska et al., 2021). Además, el Se, mediante la acción de las selenoproteínas nucleares como la selenoproteína H, o al estimular la expresión de las sirtuinas, también va a favorecer el mantenimiento de la estabilidad del genoma, protegiéndolo del EO, y así, impedir que se produzcan daños en el ADN, que desencadenaría en estas enfermedades. La expresión de las sirtuinas, además de reparar el ADN, también mantiene una longitud correcta de los telómeros, la cual, en caso de inflamación crónica, EO o estilos de vida no saludable, como el tabaco, puede verse afectada, contribuyendo al proceso de envejecimiento (Gao et al., 2022).

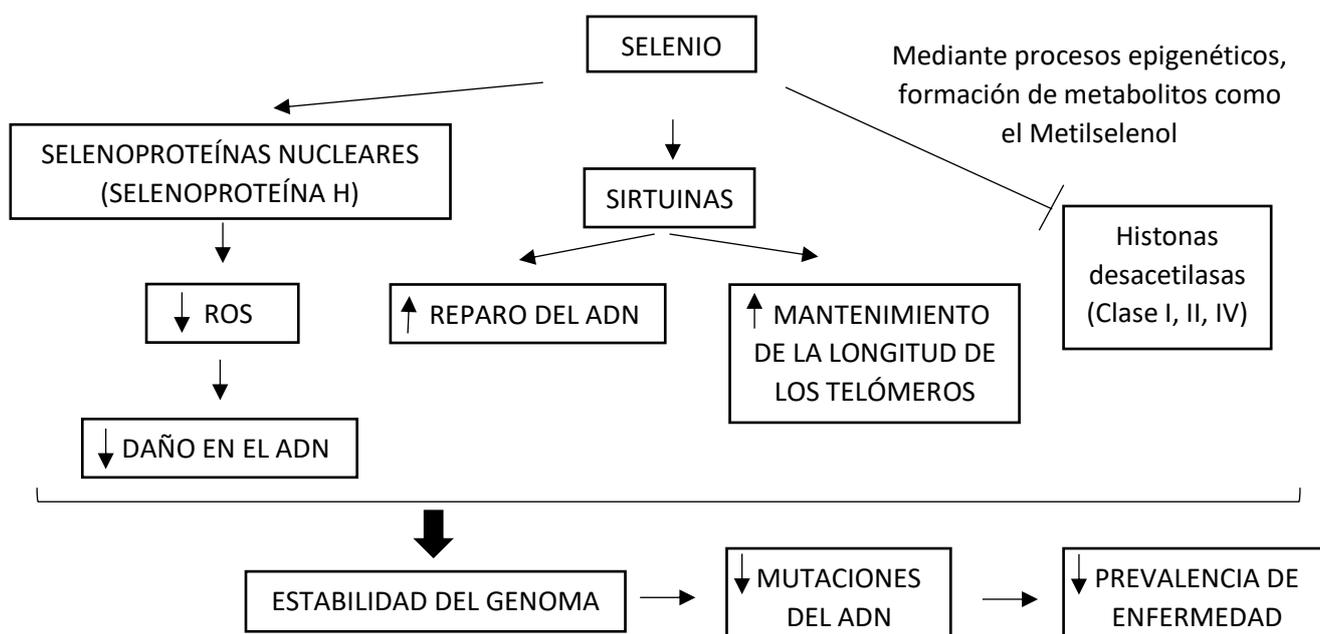


Figura 8.- Papel quimiopreventivo del Se al favorecer la estabilidad del genoma (Modificada de (Alehagen et al., 2021)).

El Se, además de emplearse como quimiopreventivo, se puede utilizar con fines terapéuticos, pues a niveles supranutricionales presenta propiedades prooxidantes sobre células neoplásicas y propiedades antioxidantes sobre células sanas, es decir, el Se a altas dosis también

puede presentar efectos positivos, sin provocar una citotoxicidad significativa. De esta forma, compuestos como el selenito, el dióxido de selenio y el seleniuro se encargan de catalizar la oxidación de proteínas que resultan ser claves y causan daños en el ADN, llevando a la célula cancerosa a la apoptosis (Barchielli et al., 2022).

Recientemente, se está investigando la implicación de Se en concomitancia con tratamientos anticancerosos ya existentes, como método para prevenir la resistencia a dichos medicamentos. Un estudio demostró que la combinación de Se, en una dosis máxima no tóxica, junto con Irinotecán a una dosis máxima tolerada, originaba un aumento de la tasa de curación entre los pacientes, verificando el efecto sinérgico de ambos compuestos. Esto fue así ya que, la administración conjunta hizo que se pudiera administrar el Irinotecán a altas dosis sin que el organismo generase resistencia (Rataan et al., 2022).

Por lo tanto, se puede decir que la acción del Se frente al cáncer es bimodal, pues dependiendo de la concentración a la que se administre varía su función (Figura 9). A dosis moderadas, su papel principal es como antioxidante favoreciendo la supervivencia celular, actuando, por tanto, como quimiopreventivo. Cuando la dosis es supranutricional, su acción es prooxidante, haciendo que el EO aumente en la célula cancerosa, lo que la lleva a la apoptosis. Tras varias revisiones, también se ha llegado a la hipótesis de que el Se es un inmunestimulador que facilita, en células tumorales, la activación de macrófagos y linfocitos T CD8+, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 2 (IL-2) y 8 (IL-8), y el interferón gamma (IFN- γ) (Razaghi et al., 2021). Sin embargo, es importante recalcar la necesidad de seguir investigando y ver el verdadero papel quimiopreventivo y terapéutico del Se en esta enfermedad (Cai et al., 2019).

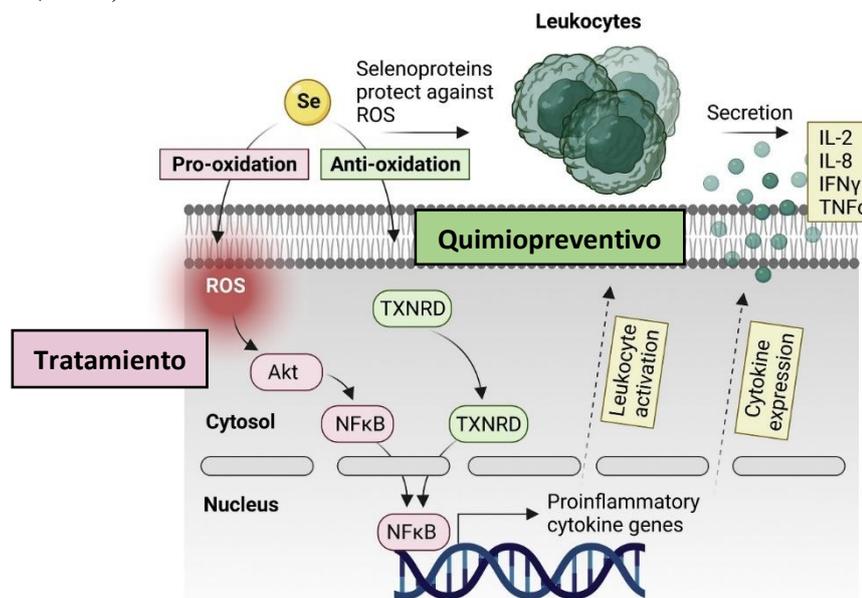


Figura 9.- Mecanismo dual hipotético del Se frente al cáncer según la concentración de administración (Modificada de (Razaghi et al., 2021)).

4.2.4 Selenio e Insuficiencia renal (IR).

Uno de los cambios anatómicos y fisiológicos propios del envejecimiento es el que sufre el riñón, de forma que, con el paso del tiempo, la tasa de filtración glomerular (TFG), así como la función tubular renal se van perdiendo progresivamente haciendo que la población anciana sea más propensa a desarrollar una insuficiencia renal. Como consecuencia de ello, se produce un descontrol en la eliminación de los desechos, lo que va a fomentar el desarrollo de otras patologías (Deng et al., 2021).

El riñón es un órgano que tiene una estrecha relación con el Se al encargarse de regular el metabolismo del mismo, y de mantener adecuada su concentración en el organismo. Distintos ensayos clínicos han verificado que los pacientes que presentan insuficiencia renal tienen una concentración baja de Se en el cuerpo (Cai et al., 2019). Estos pacientes además poseían unos niveles de selenoproteína P bajos, debido principalmente a las pérdidas que se producían en el proceso de diálisis. Esta deficiencia hace que los ancianos sean más propensos a desarrollar enfermedades, al tener una barrera antioxidante más debilitada, y, por tanto, altos niveles de EO e inflamación (Cai et al., 2019). También se ha observado que aquella parte de la población que recibía una suplementación de Se presentaba unos niveles mayores de GPx 3 en comparación con la que recibía placebo, y, por tanto, la prevalencia de enfermar era menor (Aaseth et al., 2021).

4.2.5 Selenio y Salud ósea.

El envejecimiento también conlleva una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con el paso del tiempo, esto hace que los huesos se vuelvan más porosos, es decir, sean más frágiles hasta tal punto que puede llegar incluso a la rotura de los mismos. Esta enfermedad se conoce como osteoporosis y es más prevalente en mujeres postmenopáusicas debido a la caída de estrógenos (Wang et al., 2020). Una de las principales características de la enfermedad es el desequilibrio entre la diferenciación osteogénica y la diferenciación adipogénica, de forma que, el tejido adiposo se acumula en el hueso desarrollando la enfermedad (Gao et al., 2022).

El desarrollo de la osteoporosis se encuentra fuertemente influenciada por la alimentación, además del consumo de tabaco u alcohol, el nivel de actividad física, la hipertensión o la diabetes, entre otros. Dicho esto, se ha visto que la ingesta de Se en la alimentación ha presentado efectos beneficiosos para la preservación de la salud humana, pues mediante la acción de las selenoproteínas protege al hueso del EO, e impulsa el desarrollo y proliferación de las células óseas. Así mismo, el Se también inhibe a la IL-6 y las citocinas, otra de las acciones por las que el Se previene o retrasa el desarrollo de la osteoporosis (Barchielli et al., 2022). Mantener una correcta actividad de la telomerasa también ha dado buenos resultados, ya que su expresión promueve la adecuada diferenciación ósea de las células madre del estroma de la médula ósea.

Así, se ha demostrado que el Se desempeña un papel fundamental en la protección de esta telomerasa (Gao et al., 2022).

Sin embargo, en un metaanálisis donde se compararon los estudios que evaluaban la posible relación entre la ingesta de Se dietético y la DMO, se observó que dicha asociación no es del todo clara, pues había estudios que informaban de la relación positiva y otros que exponían que no había ningún tipo de relación. Por ello, es necesario seguir investigando para aclarar la relación entre ambos y ver si se puede recurrir al Se para la prevención de la osteoporosis (Wang et al., 2020).

Por otra parte, está el caso de la artritis reumatoide. Se trata de una enfermedad que desencadena una respuesta inflamatoria e inmunológica como consecuencia del EO, provocando un deterioro de las articulaciones. Distintos estudios han confirmado que la deficiencia de Se agrava el curso de esta enfermedad. Dicho esto, se ha observado que las nanopartículas de Se presentan efectos antirreumáticos al frenar esa inflamación producida por el EO (Kang et al., 2022).

4.2.6 Selenio y sistema inmune: El impacto de la Covid-19.

El sistema inmune es un complejo de células, tejidos y órganos que actúan simultáneamente con el fin de combatir la entrada, adhesión y multiplicación de distintos agentes patógenos como los virus, y así, impedir el daño que éstos podrían ocasionar al ser humano. Esta defensa posee varios niveles, una primera línea basada en la presencia de barreras físicas, así como el moco o fluidos, que van a dificultar la entrada de los virus. Pero, en caso de que supere estas barreras, se pone en juego la respuesta inmunitaria que transcurre mediante dos niveles, un primer nivel conocido como inmunidad innata o inespecífica, donde actúan los glóbulos blancos con acción fagocítica como los macrófagos, y en caso de no ser suficiente, una segunda barrera conocida como inmunidad adquirida o específica, basada en la acción de los linfocitos B y T (Khatiwada and Subedi, 2021).

El vínculo entre el Se y la susceptibilidad del humano a infecciones virales viene con el descubrimiento de la enfermedad de Keshan en aquellas zonas con una concentración de Se bajo en los cultivos. Estudios posteriores a los fallecidos por dicha enfermedad reportaron que la etiología de la enfermedad es una combinación de un estado bajo de Se y un virus de ARN monocatenario, el virus coxsackie B3 (CVB) (Mercer, 2021).

A raíz de este descubrimiento se llevaron a cabo estudios cuyos resultados evidencian que existe una estrecha relación entre las deficiencias nutricionales en los ancianos, como el déficit de Se y zinc, y el envejecimiento inmunitario. Estudios realizados posteriormente demostraron que la suplementación con Se retrasa el deterioro del timo y el bazo, aumenta los niveles de IgG, IgM y reduce el TNF- α , presentando un papel importante en la mejora de la función inmunológica

(Cai et al., 2019). Además, el Se, resulta necesario para mejorar la síntesis de proteínas defensivas en las células fagocíticas, así como de enzimas antioxidantes presentes en la superficie de la mucosa, manteniendo la integridad estructural y epitelial de dicha superficie (Khatiwada and Subedi, 2021).

No obstante, el déficit de Se provoca una deficiencia en el sistema inmune, de manera que hace que las defensas del organismo no actúen de forma idónea, permitiendo la entrada de virus y, por tanto, haciendo que el individuo sea más susceptible a desarrollar infecciones virales (Mercer, 2021).

Una de las enfermedades infecciosas más prevalentes y con mayor impacto epidemiológico en la actualidad es la provocada por el virus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo-coronavirus-2), transmitido principalmente por aerosoles y causante de la enfermedad conocida como la Covid-19. Este virus provocó la última pandemia mundial que llegó a España en marzo de 2020 y que aún hoy sigue causando estragos a nivel mundial. Se trata de un virus perteneciente a la familia “*Coronaviridae*” con ARN monocatenario de sentido positivo (Mercer, 2021).

Las dianas principales del SARS-CoV-2 son las células epiteliales de las vías respiratorias, provocando un daño al tejido pulmonar que hace iniciar una respuesta inmunitaria conocida como tormenta de citocinas, como consecuencia de la producción y liberación de radicales libres y otras sustancias proinflamatorias (Khatiwada and Subedi, 2021). También puede afectar otras partes del cuerpo, como el sistema miocárdico y renal, pudiendo provocar shock séptico, fallo multiorgánico e incluso progresar hasta la muerte del paciente (Mercer, 2021).

Un estudio en Corea del Sur en pacientes con Covid-19 ha mostrado que la deficiencia de Se es típica en pacientes con dicha enfermedad. Es más, existe un estudio comparativo que respalda la veracidad de que pacientes en estado crítico, que han sido tratados con Se, han tenido una tasa de curación mayor que aquellos no tratados con Se (Khatiwada and Subedi, 2021).

Esta deficiencia de Se hace que la tormenta de citocinas sea más pronunciada en personas de edad avanzada, ya que, en este caso, el nivel de citocinas circulantes inflamatorias, especialmente IL-6, es mayor, debido a que presentan EO crónico y deficiencia de Se, por lo que se produce una activación de los macrófagos que conducen a esta respuesta inflamatoria. Todo ello unido a los cambios morfológicos propios de la edad, tal como se ha ido mencionando a lo largo de la revisión. Esto hace que hayan sido el punto de mira con respecto a su seguridad durante toda la pandemia (Khatiwada and Subedi, 2021; Mercer, 2021). Además, en las personas mayores, tras realizar varios estudios, se ha visto que la longitud de los telómeros es más corta, haciendo que sean más vulnerables a esta infección por Covid-19. Esta evidencia es más notable en hombres, ya que éstos poseen unos telómeros más cortos (Gao et al., 2022).

Tras un análisis realizado en enfermos con Covid-19 se ha encontrado una disminución en ciertos parámetros como el número de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, linfocitos B y las células Natural Killer (Células NK), siendo aún más notable esta bajada en pacientes más graves. A este nivel, también se ha visto la importancia del Se, pues en caso de suplementación con Se, en un estudio realizado en ratas, aumentaba la concentración y expresión de células T y B, ambas importantes para mejorar el curso de la enfermedad al presentar, entre otras funciones, actividad telomerasa (Gao et al., 2022; Khatiwada and Subedi, 2021).

Actualmente, han ido ganando relevancia los compuestos que contienen Se, como es el caso del compuesto Ebselen. Éste, presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antivirales. Su importancia recae al inhibir la proteasa principal del SARS-CoV-2, llamada proteasa Mpro, la cual es la responsable de la replicación del virus en el interior del huésped (Mercer, 2021).

Por todo ello, a pesar de necesitar más estudios que respalden estas hipótesis, el Se, ya sea en forma de selenoproteínas, orgánicas o inorgánicas, o compuestos que lo contengan como el Ebselen, parecen tener beneficios frente a la mortalidad por SARS-CoV-2 al participar en la reducción del EO, el control de las respuestas inflamatorias y la regulación del funcionamiento del sistema inmunitario (Figura 10) (Barchielli et al., 2022).

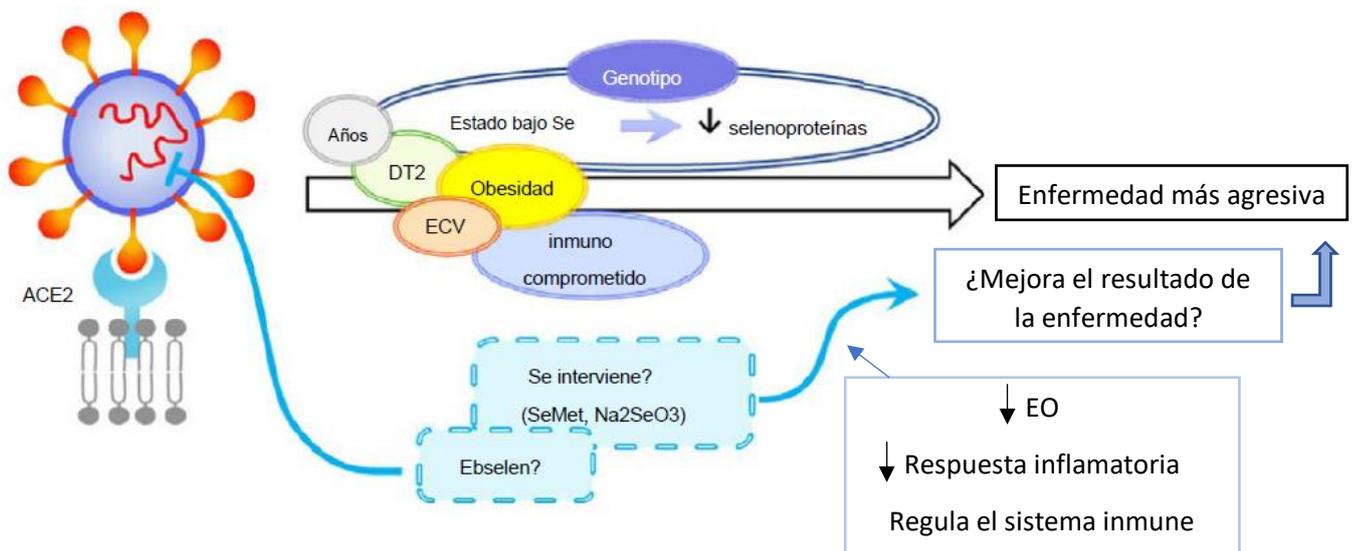


Figura 10.- Hipótesis de la acción del Se sobre la enfermedad de la Covid-19 (Modificada de (Mercer, 2021)).

4.3 ¿Resulta beneficiosa la suplementación de Se en el anciano?

Según lo citado anteriormente, el déficit de Se se ha relacionado con una mayor prevalencia a desarrollar la enfermedad de Keshan y otras muchas ECV, con un aumento de la susceptibilidad y virulencia de los virus, una disminución del sistema inmune, infertilidad masculina, disminución de la función tiroidea, mayor riesgo de padecer diabetes tipo II, aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata agresivo y cáncer colorrectal en mujeres y otras enfermedades neurológicas como el Alzheimer y el Parkinson, fundamentalmente en las personas mayores (Ruiz et al., 2019).

Sin embargo, el exceso de este oligoelemento también es perjudicial para el organismo, ya que se ha relacionado con el riesgo de padecer alopecia, dermatitis, resistencia a la insulina, e incluso un aumento de la prevalencia de desarrollar cáncer de próstata agresivo o cáncer de piel, es decir, niveles altos de Se en plasma llevan asociado un aumento de la mortalidad (Rayman, 2020).

En base a esto, los niveles de Se en el organismo pueden presentar tres situaciones posibles; niveles deficientes, óptimos y excesivos de Se en el plasma, los cuales con respecto al riesgo de desarrollar enfermedades presentan una gráfica en forma de U (Figura 11). Así, en los extremos se representan los niveles deficientes y excesivos de Se en sangre, y en ambos casos, el riesgo de desarrollar enfermedades aumenta sustancialmente. Por el contrario, a nivel central se encuentra los niveles óptimos, donde el riesgo es bajo (Rayman, 2020).

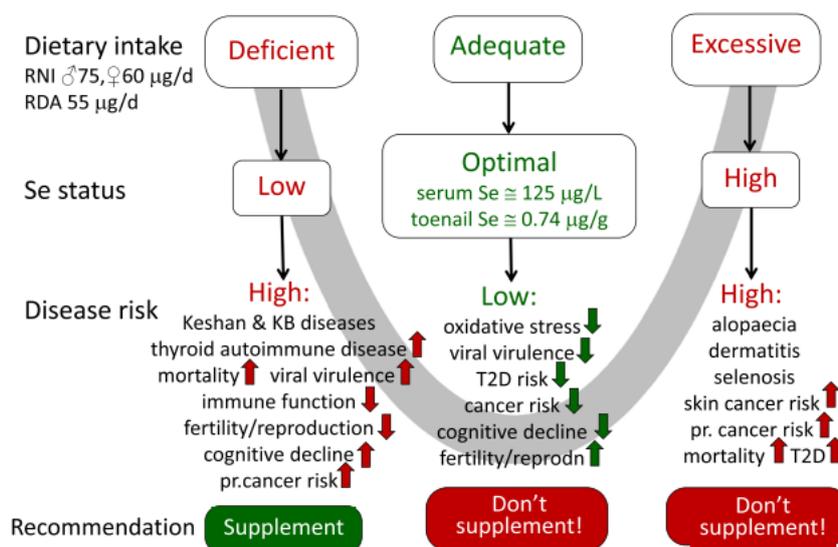


Figura 11.- Relación entre la posible suplementación de Se con respecto a la concentración plasmática de este (Rayman, 2020).

De esta manera, una ingesta adecuada de Se sí presenta efectos beneficiosos para el ser humano, ya que disminuye el EO al actuar como antioxidante, disminuye la susceptibilidad a sufrir infecciones víricas más agresivas, retrasa el deterioro cognitivo, disminuye el riesgo de padecer diabetes tipo II, así como la prevalencia de desarrollar cáncer. Además, unos niveles adecuados de Se están relacionados con un aumento en la fertilidad (Rayman, 2020).

Distintos estudios han llegado a la conclusión de que sería recomendable recurrir a la suplementación con Se, ya sea mediante selenoproteínas o compuestos que lo contengan como el Ebselen, en aquellos casos críticos y, sobre todo, cuando los pacientes presenten unos niveles plasmáticos bajos de Se. Esto es así, ya que en caso de darse una suplementación cuando los niveles de Se son adecuados o elevados, hace que la concentración de Se en el paciente sea excesiva, lo cual resulta perjudicial para el organismo provocando efectos adversos para la salud, según se ha citado anteriormente (Rayman, 2020).

Así, sería beneficiosa la suplementación de Se durante la 3ª edad, ya que, en la mayoría de los casos, se observa deficiencia de este oligoelemento. No obstante, es importante recalcar que hablamos de personas ancianas, las cuales en su mayoría no presentan una sola patología aislada, por lo que es necesario seguir investigando y ver si resulta beneficiosa la suplementación con Se para retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, así como su papel preventivo ante el envejecimiento prematuro.

5. CONCLUSIÓN

Tras los resultados de distintos estudios que han demostrado que la concentración de Se en ancianos es baja, se ha verificado que existe una relación entre el Se y el envejecimiento. Dicho esto, el Se a través de las selenoproteínas, es capaz de frenar, desde varias perspectivas, los procesos que conllevan a la senescencia celular, y, por consiguiente, al desarrollo de un envejecimiento prematuro, ya que disminuyen el EO y el estado inflamatorio, así como, mantienen una correcta estabilidad del genoma y una longitud adecuada de los telómeros.

La ingesta adecuada de este oligoelemento puede prevenir el desarrollo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, al actuar principalmente como antioxidante. Es capaz de disminuir la prevalencia de desarrollar ECV, insuficiencia renal, enfermedades neurodegenerativas, osteoporosis, cáncer o la susceptibilidad para sufrir infecciones virales. En el caso del cáncer, el Se puede servir como quimiopreventivo, a dosis moderadas al actuar como antioxidante protegiendo las células del organismo, pero también presenta actividad prooxidante a dosis supranutricionales produciendo oxidación en las células tumorales.

En cambio, niveles deficientes o excesivos de Se en plasma, representados en los extremos de la gráfica en forma de U comentada anteriormente, suponen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el paso de la edad. Dicho esto, es de vital importancia recalcar que el recurrir a la suplementación de Se como estrategia de abordaje solo ha resultado ser beneficiosa cuando el paciente presenta niveles bajos de Se en plasma, pues de lo contrario, un exceso de Se provoca efectos adversos para la salud.

Gracias a todo lo anterior, se puede deducir que, debido a la acción antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica y protectora del ADN del Se, una suplementación en aquellos pacientes con un nivel bajo de Se sérico, tiene efectos beneficiosos para la preservación de la salud humana, especialmente, en la población de avanzada edad al prevenir el envejecimiento prematuro, así como, las enfermedades relacionadas con él.

En última instancia, hacer un llamamiento a la necesidad de realizar más estudios para poder verificar el verdadero papel del Se en el envejecimiento en el paciente anciano, pues no se puede olvidar la peculiaridad de que esta población presenta ciertas modificaciones morfológicas y funcionales, algo típico por el paso del tiempo. Además, sería de gran utilidad estudios que corroboren si la suplementación con Se en otros núcleos poblacionales de menor edad puede resultar beneficioso de cara a la vejez.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aaseth J, Alexander J, Alehagen U, Tinkov A, Skalny A, Larsson A, et al. The Aging Kidney-As Influenced by Heavy Metal Exposure and Selenium Supplementation. *Biomolecules*. 2021; 11(8): 1-11.
2. Aaseth J, Skalny A v., Roos PM, Alexander J, Aschner M, Tinkov AA. Copper, iron, selenium and lipo-glycemic dysmetabolism in alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(17): 1-19.
3. Alehagen U, Opstad TB, Alexander J, Larsson A, Aaseth J. Impact of selenium on biomarkers and clinical aspects related to ageing. A review. *Biomolecules* 2021; 11(10): 1-14.
4. Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N. Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective. *Current Heart Failure Reports*. 2021; 18(3): 122–31.
5. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants*. 2022; 11(2): 1-49.
6. Cai Z, Zhang J, Li H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019; 31(8): 1035–47.
7. Carvajal CC. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo (Internet). *Revista medicina legal de costa rica*: 2019. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-91.pdf>.
8. Cen X, Zhang M, Zhou M, Ye L, Xia H. Mitophagy regulates neurodegenerative diseases. *Cells*. 2021; 10(8): 1-16.
9. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(1): 1-16.
10. Deng L, Li W, Xu G. Update on pathogenesis and diagnosis flow of normoalbuminuric diabetes with renal insufficiency. *European Journal of Medical Research*. 2021; 26(1): 1-14.
11. Erdem HB, Bahsi T, Ergün MA. Function of telomere in aging and age related diseases. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2021; 85.
12. Frankel S, Rogina B. Evolution, Chance, and Aging. *Front. Genet*. 2021; 12: 1-14.
13. Gao X, Yu X, Zhang C, Wang Y, Sun Y, Sun H, et al. Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2022.

14. González de Vega R. Determinación de Glutación Peroxidasa en Fluidos biológicos: Posible marcador de Glaucoma. Trabajo Fin de Máster. Universidad de Oviedo; 2012.
15. Handy DE, Joseph J, Loscalzo J. Selenium, a micronutrient that modulates cardiovascular health via redox enzymology. *Nutrients*. 2021; 13(9): 1-22.
16. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 2020; 28(3): 667–95.
17. Instituto Geográfico Nacional de España. Cifras de población. Proyecciones de población INE. Instituto Geográfico Nacional de España. 2021. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en https://www.ine.es/infografias/infografia_dia_poblacion.pdf
18. Kang D, Lee J, Jung J, Carlson BA, Chang MJ, Chang CB, et al. Selenophosphate synthetase 1 deficiency exacerbates osteoarthritis by dysregulating redox homeostasis. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 1-14.
19. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Current Nutrition Reports*. 2021; 10(2): 125–36.
20. Lamarche J, Ronga L, Szpunar J, Lobinski R. Characterization and quantification of selenoprotein p: Challenges to mass spectrometry. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(12): 1-23.
21. Lv Q, Liang X, Nong K, Gong Z, Qin T, Qin X, et al. Advances in Research on the Toxicological Effects of Selenium. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2021; 106(5): 715–26.
22. Marrero M. Nutrición cerebral. Estado del arte. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". 2016; 1.
23. Mercer DK. Selenium and viral infection: Are there lessons for COVID-19. *British Journal of Nutrition*. 2021; 125(6): 618–27.
24. Mumtaz Shumaila, Ali S, Tahir HM, Kazmi SAR, Shakir HA, Mughal TA, et al. Aging and its treatment with vitamin C: a comprehensive mechanistic review. *Molecular Biology Reports*. 2021; 48(12): 8141–53.
25. Narayanam H, Chinni S v., Samuggam S. The Impact of Micronutrients-Calcium, Vitamin D, Selenium, Zinc in Cardiovascular Health: A Mini Review. *Frontiers in Physiology*. 2021;12: 1-7.
26. Nasim MJ, Zuraik MM, Abdin AY, Ney Y, Jacob C. Selenomethionine: A Pink Trojan Redox Horse with Implications in Aging and Various Age-Related Diseases. *Antioxidants*. 2021; 10(6): 1-12.
27. OMS. Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud. 2021. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

28. Organizació Mundial de la Salut. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud; 2015. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186471/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf
29. Radomska D, Czarnomys R, Radomski D, Bielawska A, Bielawski K. Selenium as a bioactive micronutrient in the human diet and its cancer chemopreventive activity. *Nutrients*. 2021;13(5): 1-25.
30. Rataan AO, Geary SM, Zakharia Y, Rustum YM, Salem AK. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(4): 1-13.
31. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens)*. 2020; 19(1): 9–14.
32. Razaghi A, Poorebrahim M, Sarhan D, Björnstedt M. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *European Journal of Cancer*. 2021; 155: 256–67.
33. Rehman A, John P, Bhatti A. Biogenic selenium nanoparticles: Potential solution to oxidative stress mediated inflammation in rheumatoid arthritis and associated complications. *Nanomaterials*. 2021; 11(8): 1-19.
34. Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Aging: Some theories, genetic, epigenetic and environmental considerations. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*. 2018; 56(3): 287–94.
35. Ruiz AA, Seijas Martínez-Echevarría V, Lozano R, Madrid F. Utilidad del selenio plasmático como biomarcador en enfermedad renal crónica avanzada. Facultad de Farmacia de la Universidad complutense de Madrid; 2019.
36. Shemiakova T, Ivanova E, Grechko A v., Gerasimova E v., Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020; 8(6):1–16.
37. Shimada BK, Alfulaj N, Seale LA. The impact of selenium deficiency on cardiovascular function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 1-16.
38. Tsuji PA, Santesmasses D, Lee BJ, Gladyshev VN, Hatfield DL. Historical Roles of Selenium and Selenoproteins in Health and Development: The Good, the Bad and the Ugly. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 23(1): 1-20.
39. Wang N, Xie D, Wu J, Wu Z, He H, Yang Z, et al. Selenium and bone health: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10(10): 1-4.
40. Wołonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2016; 70: 1483–98.

41. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophysical Reviews*. 2020; 12(4): 947–968.