



Revisión

Selenio y salud; valores de referencia y situación actual de la población española

Francisco Javier López-Bellido Garrido¹ y Luis López Bellido²

¹Departamento de Producción Vegetal y Tecn. Agraria. Universidad de Castilla-La Mancha. ²Departamento de Ciencias y Recursos Agrícolas y Forestales. Universidad de Córdoba. España.

Resumen

El selenio (Se) ha pasado, en pocos años, de ser considerado un elemento tóxico a atribuírsele notables beneficios para la salud humana, desde funciones antioxidantes y de regulación hormonal del tiroides a efectos anticancerígenos constatados. El Se es un microelemento esencial para el hombre y el ganado, sin embargo no lo es para las plantas superiores, que lo extraen del suelo de manera “fortuita”. Por consiguiente el estatus de Se de una población en una región depende en último término de su presencia en el suelo. En las dos últimas décadas se ha puesto de manifiesto que las necesidades medias por individuo son más elevadas que los valores referenciados por Organismos Oficiales, y que no sólo deberían ser considerados los efectos directos de su deficiencia, sino los adecuados para alcanzar una salud óptima a través de maximizar/optimizar las Se-proteínas. En España los pocos estudios sobre población sana muestran valores bajos de Se en sangre. Este hecho está corroborado por el bajo contenido en Se de los principales grupos de alimentos. Los cereales, concretamente el trigo y sus derivados, es uno de los grupos que mayor aporte de Se proporciona a la dieta. Sin embargo sus concentraciones en España son bajas, explicando en parte los bajos niveles en sangre encontrados en la población. Sería necesario una implicación por parte de los Organismos Públicos Nacionales que conlleve a un mayor número de estudios para dilucidar el verdadero alcance de las deficiencias de Se en la población española y evaluar las posibles soluciones.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1396-1406)

DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6634

Palabras clave: *Microelemento. Plasma sanguíneo. Ingesta. Biofortificación. Cereales.*

SELENIUM AND HEALTH; REFERENCE VALUES AND CURRENT STATUS OF SPANISH POPULATION

Abstract

Selenium (Se) has gone, in a few years, from being considered only a toxic element to attribute it remarkable benefits for the human health: from antioxidant and hormonal regulations of thyroid functions to established anti-carcinogen effects. The Se is an essential microelement for humans and livestock, but not for plants, which extract it from soil incidentally. Therefore the population Se status of a area ultimately depends on its presence in soil. In the last two decades have shown that the individual Se requirements are higher than the values referenced given for Official Organism, and that should be considered not only the direct effects of deficiency, but adequate to achieve optimal health through maximize/optimize the Se-proteins. In Spain, the few studies on healthy people show low Se levels in blood. This fact is corroborated by the low Se concentration on the main food groups. The cereals, more specifically wheat and derivative products, is one of main groups that provide greater Se contribution to the diet. However, the wheat Se concentrations in Spain are low, partly explaining the low blood levels found in the Spanish population. It would need to involve the National Public Organizations to increase the number of studies of this subject, in order to elucidate the extent of Se deficiencies in Spanish population and to evaluate possible solutions.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1396-1406)

DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6634

Key words: *Microelement. Plasma. Intake. Biofortification. Cereals.*

Correspondencia: Francisco Javier López-Bellido Garrido.
Departamento de Producción Vegetal y Tecnología Agraria.
Universidad de Castilla-La Mancha.
Escuela de Ingenieros Agrónomos.
Ronda de Calatrava, 7.
13071 Ciudad Real. España.
E-mail: fcojavier.lopez@uclm.es

Recibido: 11-IV-2013.

Aceptado: 29-V-2013.

Abreviaturas

AI: Adequate Intake.
DRI: Dietary Reference Intake.
EAR: Estimated Average Requirement.
EFSA: European Food Safety Authority.
FAO: Food and Agriculture Organization.
GPx: Glutación Peroxidasa.
IDI: Yodotironina Deiodinasa.
HCC: Cánceres de hígado.
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level.
NPC: Nutritional Prevention of Cancer.
NR o $Se_{P_{min}}^{normative}$: Normative Requirement estimate.
PRI: Population Reference Intake.
RDA: Recommended Dietary Allowance.
RDI: Recommended Dietary Intake.
RNI: Reference Nutrient Intake.
 $Se_{P_{min}}^{basal}$: Population Minimum Mean Intake.
SELECT: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial.
SePP: Se-proteína P.
UL: Tolerable Upper Intake Level.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
WHO: World Health Organization.

Introducción

El selenio (Se) tiene un comportamiento dual en la salud del ser humano¹. Tradicionalmente, desde su descubrimiento por Berzelius en 1817, se le ha considerado un elemento altamente tóxico y contaminante². No fue hasta inicios de la segunda mitad del siglo XX cuando se le empezaron a atribuir funciones esenciales para la salud humana y animal^{3,4}. Sin embargo el margen entre su toxicidad y su deficiencia es muy estrecho^{5,6}, con el riesgo que ello supone para un adecuado aporte a la población.

Al problema que se desprende de lo anteriormente dicho para las Autoridades Sanitarias de un determinado país, se añade el hecho que la práctica totalidad del Se necesario para garantizar la salud de una población concreta es aportado por la ingesta de alimentos, siendo despreciable la contribución del agua potable o mineral en la mayoría de los casos².

Por consiguiente la fuente primaria de Se es el suelo, pero su extracción por los cultivos y la flora es un proceso "fortuito" debido a que, al contrario del ser humano y los animales, no es un nutriente esencial para las plantas superiores^{7,8}. Por tanto, una región con suelos pobres en este elemento provocaría deficiencias en el ganado y el hombre a través de la cadena trófica. Esta falta de dosis adecuada de Se en la dieta de determinados países o regiones ya ha sido abordada por distintos gobiernos desde la década de 1980s para mejorar la salud de su población.

Funciones biológicas del selenio en humanos

Desde el punto de vista bioquímico, el Se forma parte esencial del metabolismo del ser humano y los animales a través de las denominadas Se-proteínas, algunas de las cuales tienen importantes funciones enzimáticas; actuando bajo la forma de seleno-cisteína (21º aminoácido) en su estructura primaria^{2,3}. Aunque se han identificado alrededor de 35 seleno-proteínas³, hasta ahora, en mamíferos, se han caracterizado las funciones biológicas de al menos quince Se-enzimas que incluyen, entre la más importantes, cuatro isoformas de Glutación Peroxidasa (GPx) con actividad antioxidante, tres de isoformas de Tiorredoxina Reductasa que se les atribuye una función inmunológica y juegan un importante papel en la regeneración de los sistemas antioxidantes y en el mantenimiento intracelular del estado redox, y tres isoformas de Yodotironina Deiodinasa (IDI) involucradas en la función hormonal del tiroides catalizando la desiodación de la tiroxina T4⁹. Entre otras Se-proteínas con función biológica conocida estarían la Se-proteína P (SePP), Se-proteína W y Selenofosfato Sintetasa con dos isoformas¹.

Selenio en la salud humana

Aparte de los efectos tóxicos provocados por la excesiva ingesta de alimentos con concentraciones elevadas de Se (selenosis), tanto por el hombre como en animales, la deficiencia de este elemento puede afectar a la salud humana de diferentes formas. La deficiencia severa y endémica de Se está asociada principalmente a dos enfermedades bien descritas: la enfermedad de Keshan, una miocardiopatía infantil, y la enfermedad de Kaschin-Beck, una osteoartritis endémica en adolescentes y preadolescentes¹⁰; ocurriendo en regiones pobres en Se como en determinadas zonas rurales de China y Siberia Oriental¹¹. Sin embargo las deficiencias subclínicas de Se en la población pueden limitar la expresión de una o varias Se-enzimas.

Según Rayman^{3,9,12}, el Se está involucrado en aspectos de la salud humana como son: (i) apropiado funcionamiento del sistema inmune (estimula la producción de linfocitos T y la actividad de las células Natural-killer); (ii) reducción de la virulencia y la progresión de infecciones virales (virus de Koxsackie, poliovirus, hepatitis B y C, el poxvirus *molluscum contagiosum*, el virus de la gripe, y VIH); (iii) esencial para la fertilidad masculina (mayor movilidad del esperma y síntesis de testosterona) y posiblemente femenina (reducción del riesgo de aborto); (iv) regulación del estado anímico y de algunos neurotransmisores en el cerebro (reduce la incidencia de depresión, ansiedad, confusión mental y hostilidad, ataques epilépticos y Alzheimer); (v) función tiroidea (producción y regulación de la actividad deiodinasa que promueve la conversión de la hormona tiroidea T4 a su forma activa T3); y (vi) actúa como agente antioxidante y antiinflamatorio (efectos benefi-

ciosos contra la artritis reumatoide, pancreatitis y asma). Además se le atribuye actividad en la prevención de enfermedades cardiovasculares aunque este papel no está completamente demostrado¹³.

Por último, también se ha comprobado que una adecuada suplementación de Se reduce significativamente la incidencia de determinados cánceres¹³. Sólidas evidencias basadas en estudios epidemiológicos en los últimos 40 años muestran una relación inversa entre la ingesta de Se y la mortandad por cáncer³. Los efectos anticancerígenos del Se parecen claros, al menos en determinadas condiciones, sobre la leucemia y cánceres de hígado (HCC), colon, recto, páncreas, mama, ovarios, próstata, vejiga, pulmón y piel⁶.

Recientemente Rayman¹² ha publicado una extensa revisión sobre el estado del conocimiento en relación a los efectos del Se sobre la salud humana.

Marcadores del contenido corporal de selenio

Los marcadores biológicos de ingesta y contenido corporal de Se son considerados índices de buena calidad en comparación con el resto de los elementos traza. Además, el Se es el único elemento traza en el cual las mediciones en plasma o suero sanguíneo son marcadores de primera elección¹⁰. Por consiguiente los niveles de Se en sangre, suero o plasma son los usualmente empleados para evaluar el estado y la ingesta de Se de un individuo o una población determinada^{14,15}, estando directamente relacionados con la actividad GPx y otras Se-proteínas en sangre³. Las concentraciones de Se en las fracciones suero y plasma son más o menos similares³; representando el contenido de Se en plasma aproximadamente el 81 % de la sangre total y el 94 % del suero¹¹. En humanos la concentración en sangre suele variar entre 55 y 185 $\mu\text{g Se L}^{-1}$; dándose valores extremos en suero/plasma de 12-20 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ en zonas de China con presencia endémica de la enfermedad de Keshan o de Kaschin-Beck, o $\geq 200 \mu\text{g Se L}^{-1}$ en regiones de EEUU con suelos seleníferos¹⁶.

Los niveles de referencia de Se (aconsejables) en suero/plasma sanguíneo, más estrechamente relacionados con la ingesta diaria de este elemento que la sangre al poderse ser ésta última alterada por otros factores¹¹, son controvertidos y en los últimos años se están cuestionando ya que dependen de la deficiencia/enfermedad que se quiere evitar o la actividad de las Se-proteínas que se pretende optimizar/maximizar. Desde el inicio del interés por los beneficios de este elemento en 1980s hasta la actualidad, los diferentes Organismos Internacionales y Nacionales de Salud Pública han basado las concentraciones de referencia en suero/plasma en la ingesta diaria de Se necesaria para prevenir la enfermedad de Keshan (requerimientos basales) y la optimización o plena expresión de la actividad de GPx en plasma (requerimientos prescriptivos). Sin embargo recientemente se están empezando a considerar otros biomarcadores como la optimización actividad de la

Se-proteína P (SePP) en plasma o la prevención de determinados tipos de cáncer¹⁷. Actualmente, la optimización de la actividad de ambos biomarcadores (GPx y SePP) puede ser considerada como nivel de referencia para la completa expresión de todas las Se-proteínas existentes en el cuerpo¹⁶. Debido a que hay una jerarquía de uso del Se según su disponibilidad, *ie.* las Se-proteínas “más esenciales” como GPx alcanzan su máxima expresión antes que aquellas “menos importantes” como la SePP, ésta última sería mejor biomarcador para optimización de los niveles de Se en sangre e ingesta diaria recomendada¹⁷, suponiendo un incremento en los valores de referencia actuales⁶. Otro posible biomarcador sería la actividad en sangre de la Yodotironina Deiodinasa (IDI); sin embargo su máximo es alcanzado con concentraciones de Se menores de las requeridas por GPx¹⁸.

Valores de referencia de selenio en sangre

Atendiendo a los efectos citados *supra* y su correlación con la concentración de Se en plasma sanguíneo, los niveles mínimos requeridos serían: (i) $> 25 \mu\text{g Se L}^{-1}$ para prevenir la enfermedad de Keshan^{14,15}; (ii) $> 65 \mu\text{g Se L}^{-1}$ para alcanzar una actividad óptima de IDIs^{9,18}; (iii) al menos $> 95 \mu\text{g Se L}^{-1}$ para maximizar la actividad GPx^{3,11,14,18}, con un rango admisible entre 89 y 114 $\mu\text{g Se L}^{-1}$; aunque tradicionalmente se ha dado el valor de 70 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ éste ha sido tachado de demasiado conservador siendo la tendencia en esta última década a admitir los primeros datos dados; (iv) entre 95-134 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ para maximizar SePP, aunque algunos autores reducen estas cifras a concentraciones por debajo de las requeridas para la actividad GPx, no estando claro la causa de esta disparidad de valores, pudiendo ser debido a la variabilidad en el tipo de dieta¹⁸, recientemente Fairweather-Tait et al.¹⁶ señalan como niveles óptimos los próximos a 120 $\mu\text{g Se L}^{-1}$; (v) valores superiores al intervalo comprendido entre 80-95 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ para maximizar la actividad de GPx, SePP y otras Se-proteínas¹⁸; y (vi) $> 120-150 \mu\text{g Se L}^{-1}$ aproximadamente proporciona una mayor protección contra el cáncer, o al menos para determinados tipos^{11,18}. En la figura 1 se presenta de forma sintética los rangos de valores de Se en suero/plasma y su relación con los efectos sobre el metabolismo y la salud humana¹⁶.

Niveles de selenio en sangre en la población española

Según Rayman³, la concentración media de Se en sangre en España, al igual que la mayoría de los países de Europa, es menor que la registrada en Estados Unidos y Canadá, con unos valores medios *circa* 60 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ en suero/plasma. Por otro lado, Combs¹¹ a partir de algunos de los trabajos realizados en España, estimó un valor medio de 72 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ para su población. A partir

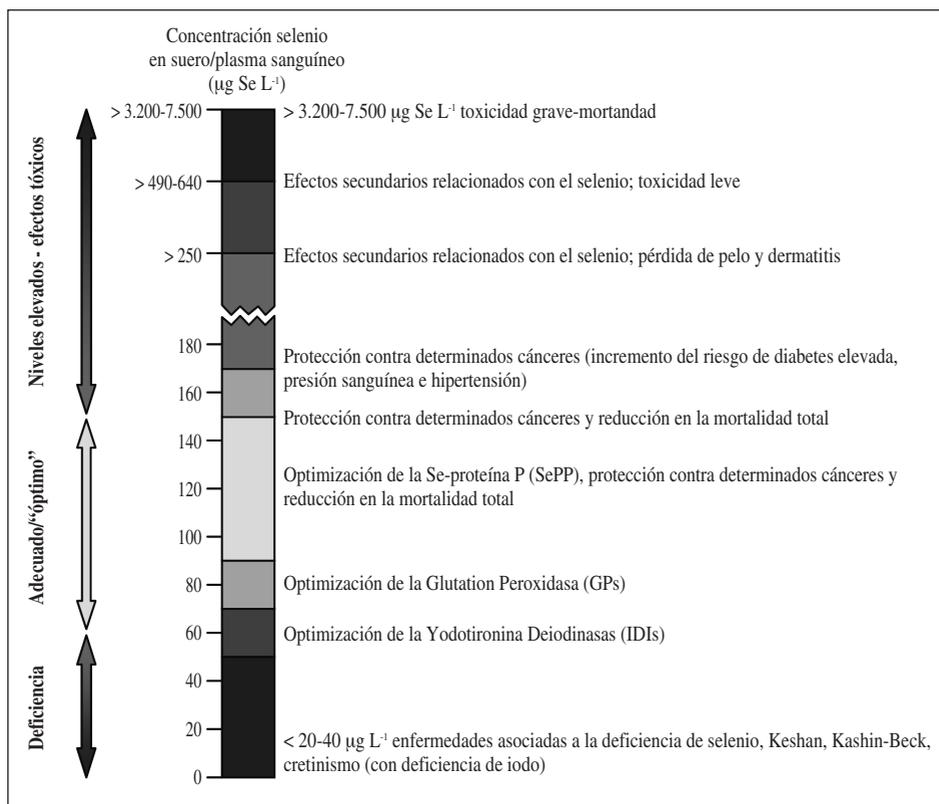


Fig. 1.—Diferentes rangos de concentraciones de selenio en sangre (suero/plasma) con los efectos sobre el metabolismo y la salud humana asociados; desde su deficiencia a toxicidad¹⁶.

de los datos disponibles a nivel mundial de concentración de Se en suero/plasma, este mismo autor realizó una clasificación de países atendiendo al porcentaje de población con niveles de deficiencia subclínica en este elemento. Teniendo en cuenta que la distribución en la concentración de Se en suero/plasma de una población determinada se asemeja a una normal pero ligeramente desviada hacia la izquierda, tomando como valor de referencia por debajo del cual se consideraría deficiencia subclínica $70 \mu\text{g Se L}^{-1}$ (valor mínimo más conservador para alcanzar la máxima actividad GPx en plasma) y a partir de la estimaciones de frecuencia de cada país; clasificó a los países en tres grupos atendiendo al porcentaje de su población con un nivel de Se deficiente: bajo (< 10%), moderado (10-50%) y alto (> 50%). Según este mismo autor España estaría dentro en esta última categoría, con más de un 50% de su población con niveles subóptimos/deficientes de Se en sangre junto a países como China, Nueva Zelanda y las Republicas de la antigua Yugoslavia.

Los trabajos realizados en España sobre los niveles de Se en sangre de su población no han sido desarrollados de manera sistemática aunque se disponen de datos suficientes para evaluar el grado de deficiencia en este elemento. En la tabla I se exponen los datos más relevantes de la mayoría de los trabajos realizados y publicados en revistas científicas. Las concentraciones dadas provienen todas de individuos sanos (media de ambos sexos) y principalmente adultos. Independientemente del método de análisis, los valores son relativa-

mente similares y próximos a los referenciados para toda España por Combs¹¹. Cabe destacar que las desviaciones respecto a la media en la mayoría de los ensayos son muy acusadas, indicando que las deficiencias subclínicas de Se en algunos casos pueden llegar a ser preocupantes. Este hecho resulta evidente en el trabajo realizado por Fernández-Bañares et al.¹⁹ en el cual el grupo de población mayor de 60 años presentaba concentraciones de Se en plasma de sólo $44,7 \mu\text{g Se L}^{-1}$, mientras que los adultos jóvenes alcanzaron una media de $88,9 \mu\text{g Se L}^{-1}$. La edad provoca una reducción del Se en sangre, exponiendo al segmento de población de más edad a una mayor deficiencia en este elemento²⁰.

A pesar de existir datos de Se en sangre de la población española desde hace dos décadas son pocos los autores citados en la tabla I que señalan el estatus preocupante en que se encuentra gran parte de los individuos aparentemente sanos. Esto es debido principalmente a dos hechos: gran parte de los trabajos se centran en la comparación de individuos sanos con enfermos de algunas de las enfermedades citadas *supra*^{24,28}, o los valores de referencia usados son excesivamente conservadores y actualmente son muy cuestionados o en desuso; siendo el más frecuente $45 \mu\text{g Se L}^{-1}$, mínimo admisible para “evitar riesgos de sufrir enfermedades cardiovasculares o cáncer”^{22,23,30}. Lo anteriormente expuesto explicaría la distinta valoración de los niveles de Se en la población española realizada por Rayman³ y Combs¹¹, y la mayoría de autores nacionales.

Tabla I
Concentraciones de Selenio en sangre (sangre total, plasma o suero) obtenidos de población sana predominantemente adulta (media ambos sexos) en diferentes zonas o localidades de España en los últimos 25 años

Zona/localidad	Fracción sanguínea	Concentración Se ($\mu\text{g L}^{-1}$)			Referencia
		Media	Desv. estándar	Rango	
Barcelona	Suero	87,0	$\pm 14,0$	nd.	21
Barcelona	Suero	80,7	$\pm 10,0$	60,0-106,0	22
Barcelona	Plasma	82,2	$\pm 17,5$	50,0-145,0	23
Barcelona	Suero	74,0	$\pm 11,2$	nd.	24
Barcelona (provincia)	Suero	60,4	nd.	nd.	25
Barcelona (provincia)	Suero	88,0	$\pm 11,0$	nd.	20*
Barcelona (provincia)	Suero	64,9**	$\pm 6,3$ ***	nd.	19
Madrid	Sangre	nd.	nd.	< 10,0-162,0	20*
Valencia (provincia)	Plasma	81,0	$\pm 14,0$	nd.	26
Granada (sur provincia)	Suero	74,9	$\pm 27,3$	30,2-175,0	20
Granada (provincia)	Plasma	76,6	$\pm 17,3$	45,6-121,0	27
Oviedo (Asturias)	Suero	63,4	$\pm 8,7$	50,6-79,8	28
Badajoz	Sangre	116,0	$\pm 25,0$	nd.	29
Islas Canarias	Suero	74,7	$\pm 25,2$	7,9-182,4	30
Andalucía (8 provincias)	Plasma	82,7	$\pm 48,3$	28,0-200,0	15

(nd.): datos no disponibles.

*Datos originales de Korpela et al. (1985) para la provincia de Barcelona y de Sánchez-Sáez et al. (1981) para Madrid; citados por Navarro et al.²⁰.

** Individuos menores de 60 años: $88,9 \pm 8,0$ (error estándar); individuos mayores de 60 años: $44,7 \pm 6,6$.

*** Error estándar.

En contraposición, Fernández-Bañares et al.²⁵ afirman que en la provincia de Barcelona la población sana posee un nivel subóptimo de Se en sangre y que ésta es un área pobre en relación a la ingesta de Se¹⁹. Del mismo modo Navarro et al.²⁰ afirman a partir de análisis de suero sanguíneo en el Sudeste Peninsular que la ingesta de Se es deficiente en esta zona. Éstos últimos datos han sido corroborados recientemente por Millán et al.²⁷ en un estudio sobre población sana en la provincia de Granada.

En Andalucía resulta revelador el reciente trabajo realizado por Sánchez et al.¹⁵ sobre población sana en las ocho provincias que constituyen esta Comunidad Autónoma, utilizando para su evaluación diferentes valores de referencia basados en la optimización de la actividad de distintas Se-proteínas (*vide supra*). Estos autores obtuvieron una media de Se en plasma de $82,7 \pm 48,3 \mu\text{g Se L}^{-1}$ (rango: 28-200 $\mu\text{g Se L}^{-1}$), similar a la encontrada en otras zonas de España, y a partir de un análisis de frecuencia afirman que el 86,5% de la población presenta valores por debajo del valor mínimo de referencia para una óptima actividad de GPx y el 53,8% para maximizar la actividad de Yodotironina Deiodinasa (IDI). Las conclusiones derivadas de dicho trabajo fueron que la ingesta de Se en el Sur de España está por debajo de la óptima para la salud humana (datos extrapolables al resto de España); lo cual es debido principalmente al contenido y disponibilidad del Se en los alimentos consumidos. Por otro

lado, también encontraron una correlación positiva entre el Se en plasma y la edad de los individuos, sugiriendo un descenso de la ingesta del mismo por los grupos de población más jóvenes, debido a los cambios en los hábitos alimenticios.

Dieta e ingesta de selenio

Como se ha señalado *supra*, la principal fuente de Se para el ser humano es a través de su dieta. La cantidad ingerida dependerá de la concentración en Se de cada tipo de alimento y de la cantidad consumida. Los requerimientos mínimos diarios en Se al estar directamente correlacionados con la concentración en sangre presentan en la actualidad la misma disyuntiva, *i.e.* si los valores de ingesta diaria recomendados deben ser los que ayuden a prevenir síntomas manifiestos de deficiencia/enfermedad o los que permitan alcanzar una salud óptima a través de maximizar/optimizar la actividad de las Se-proteínas¹⁶.

Valores de referencia oficiales de ingesta diaria de selenio

Al igual que la concentración de Se en sangre, en los últimos años los valores de ingesta diaria recomendada ("Dietary Reference Intake" o DRI) por algunos Orga-

nismos Oficiales Nacionales e Internacionales están siendo cuestionada a la luz de los recientes trabajos científicos realizados, existiendo un consenso generalizado de que deberían ser mejor evaluados y aumentados por ser demasiado conservadores^{3,9,11,17,18}.

Debido a interés suscitado en los 80s por los posibles efectos sobre la salud del Se, la 10th edición de American “Recommended Dietary Allowance” (RDA_{USA} o DRI_{USA}), publicada en 1989, reportaba valores de referencia para la población estadounidense basados en el mínimo necesario para optimizar la actividad GPx; estos fueron de 70 µg Se día⁻¹ y 55 µg Se día⁻¹ para hombres y mujeres respectivamente¹⁸. Posteriormente, y usando el mismo criterio en relación a la actividad GPx, el Departamento de Salud del Reino Unido fijó para el Se el nivel de ingesta diaria o “Reference Nutrient Intake” (RNI o RDA_{UK}) en 75 µg día⁻¹ para hombres y 60 µg día⁻¹ para mujeres, usándose como base de cálculo 1 µg Se kg⁻¹ peso corporal día⁻¹. Estos valores asegurarían que el 97% de la población tuviera niveles adecuados en sangre para maximizar la actividad GPx³¹. En 1993 el “Scientific Committee for Food” de la Comunidad Europea (EFSA) propuso como valor de referencia el “Population Reference Intake” (PRI o RDA_{EU}) 55 µg Se día⁻¹ para ambos sexos¹⁸. También en 1996 la Organización Mundial de la Salud (WHO)³² publicó valores de referencia (“Dietary Standard”) para el Se intentando que fueran recomendaciones aplicables a nivel mundial. Sin embargo, debido a que la mayoría de los países no alcanzaban los valores estadounidenses, y por tanto reacios a aceptarlos, y que no estaban asociados a enfermedades evidentes; el comité concluyó que no era necesario alcanzar la máxima actividad GPx y que 2/3 de esa actividad era suficiente para ofrecer suficiente protección contra el estrés oxidativo¹⁷. Según este criterio la ingesta mínima diaria de Se deseable para una adecuada salud o “Normative Requirement estimate” (NR o Se^{normative}_{Pfmin}) sería de 40/30 µg día⁻¹. (hombre /mujer) y la “Population Minimum Mean Intake” (Se^{basal}_{Pfmin}) de 21/16 µg día⁻¹, esta última recomendada con el fin de evitar la enfermedad de Keshan³². Aún así la mayoría de los expertos coinci-

día en que la completa saturación de la actividad de GPx sería el nivel adecuado y que el peso corporal por individuo usado como base de cálculo para las necesidades en Se era de 65 kg (hombre), valor muy por debajo de la media de mayoría de los países desarrollados¹⁶.

Con la entrada del nuevo milenio, Estados Unidos revisó los valores de RDA_{USA} dados para el Se en 1989³³. Debido a la confusión causada por el término general “Dietary Reference Intake” (DRI), éste no sólo englobó a “Recommended Dietary Allowance” o RDA sino que fueron definidos otros valores:

- EAR_{USA} (“Estimated Average Requirement”) media de ingesta con la cual se cubren las necesidades del 50% de la población: 45 µg Se día⁻¹ (ambos sexos).
- RDA_{USA} (“Recommended Dietary Allowance”) media de ingesta con la cual se cubren las necesidades del 97,5% de la población: 55 µg Se día⁻¹ (ambos sexos):

$$RDA = EAR + 2 DE \text{ (Desviación Estándar; } \sim 10\% \text{ EAR)}$$
- AI_{USA} (“Adequate Intake”) para niños < 1 año: 15-20 µg Se día⁻¹.
- UL_{USA} (“Tolerable Upper Intake Level”): 400 µg Se día⁻¹ (“No Observed Adverse Effect Level” o NOAEL: 800 µg Se día⁻¹).

En 2005 las Autoridades Sanitarias de Australia y Nueva Zelanda también realizaron recomendaciones de ingesta diaria o “Recommended Dietary Intake” (RDI o RDA_{AUNZ}), aconsejando valores de 70 y 60 µg Se día⁻¹ para hombres y mujeres adultos respectivamente⁴. Sin embargo en la reciente revisión realizada por la Organización Mundial de la Salud³⁴ no se consideró adecuado cambiar los valores de referencia dados en 1996 a pesar de los trabajos realizados al respecto desde su anterior publicación¹⁶. A partir de los mismos datos usados en 1996, la ingesta recomendada para el mantenimiento una adecuada salud o “Recommended Nutrient Intake” (RNI o RDA_{WHO}) fue de 34/26 µg Se día⁻¹ para hombre y mujer adultos respectivamente³⁴. A modo de sumario, en la tabla II se presentan los valores

Tabla II

Valores de ingesta diaria de Se recomendada en adultos (hombre/mujer) por diferentes países y organismos, basados en mínimo para alcanzar la optimización de la actividad GPx (WHO considera como recomendable la ingesta mínima para alcanzar 2/3 de la actividad óptima de GPx)

Siglas	RDA (ingesta diaria recomendada/Recommended Dietary Allowance) µg Se día ⁻¹						
	DRI*/RDA _{USA}	RNI*/RDA _{UK}	PRI*/RDA _{EU}	NRE _{WHO} **	RDA _{USA}	RNI*/RDA _{WHO}	RDI*/RDA _{AUNZ}
País (año)	EEUU (1989)	Reino Unido (1991)	Europa (1993)	WHO (1996)	EEUU (2000)	WHO (2004)	Australia y N.Z. (2005)
Referencia	18	31	18	32	33	34	4
Hombre	70	75	55	40	55	34	70
Mujer	55	60	55	30	55	26	60

*Sinónimos de RDA usados según organización/país: DRI (Dietary Reference Intake); RNI (Reference Nutrient Intake); PRI (Population Reference Intake); RNI (Recommended Nutrient Intake); RDI (Recommended Dietary Intake).

** NRE (Normative Requirement Estimate).

de ingesta diaria de Se recomendada (RDA) en adultos (hombre/mujer) por los diferentes países y organismos oficiales expuestos *supra*.

Recomendaciones actuales sobre la ingesta diaria de selenio

Independientemente de aspectos gubernamentales, actualmente se considera que valores por debajo de 30 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ son altamente peligrosos para la salud y aquellos que sobrepasan los 900 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ son potencialmente perjudiciales. También hay un relativo consenso en relación a la ingesta diaria requerida para maximizar/optimar la actividad GPx; ésta deberá ser siempre $\geq 65 \mu\text{g Se día}^{-1}$ y dependerá en cada individuo de factores como el peso corporal, la biodisponibilidad de las formas de Se ingerido y genotipo entre otros¹⁶.

Sin embargo en la actualidad se está cuestionando si verdaderamente el biomarcador GPx en suero/plasma es el más adecuado para fijar las necesidades diarias de Se, como están haciendo en la actualidad la mayoría Organismos Oficiales tanto Nacionales como Internacionales¹⁶. Un número elevado de científicos afirman que estos datos de referencia son muy conservadores y deberían ser revisados y aumentados a valores $> 73 \mu\text{g Se día}^{-1}$, tomando como biomarcador más adecuado la actividad SePP, la cual no alcanza su optimización ni a ingestas diarias de 61 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ (administrado mayoritariamente en la forma más biodisponible, la Se-metionina)¹⁷. Según Thomson¹⁸, para maximizar la actividad de las proteínas SePP y GPx, deberían usarse EAR comprendidos entre 45-50 $\mu\text{g Se día}^{-1}$, lo que supondría valores de RDA de 54-60 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ (RDA = 1,2 x EAR), mientras que Fairweather-Tait et al.¹⁶ elevan estos valores a niveles próximos a 100 $\mu\text{g Se día}^{-1}$. Según Rayman³, si se considera la saturación de GPx en plaquetas como valor de referencia, en contraposición al plasma, se requeriría una ingesta entre 80-100 $\mu\text{g Se día}^{-1}$.

Recientemente se está reconociendo que las ingestas diarias de Se recomendadas no sólo deberían evitar enfermedades o optimizar determinados requerimientos fisiológicos, sino abarcar otros factores que proporcionen un nivel sostenido de salud en la población y la reducción de otras enfermedades no causadas por deficiencias nutricionales, i.e. determinados cánceres y protección antioxidante contra enfermedades cardiovasculares. Esto último también supondría un incremento de los actuales valores de ingesta de referencia¹⁸.

Se ha comprobado que un aumento en la ingesta diaria de Se incrementa la producción de Células T y "Natural Killer Cells", mejorando la capacidad protectora contra el cáncer¹⁸. Según Combs¹¹, cantidades de 300 $\mu\text{g día}^{-1}$ podrían reducir el riesgo de cáncer. Los resultados obtenidos por el "Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial" realizado en Estados Unidos sobre población sana con una media de ingesta diaria previa de 90 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ (106 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ en plasma san-

guíneo) y dosis suplementarias mantenidas en el tiempo de 200 $\mu\text{g día}^{-1}$ en forma de levaduras Se-enriquecidas (con 65% del selenio como Se-metionina; forma más eficaz de asimilación del Se) redujeron el riesgo de padecer cáncer en un 50% con este tratamiento frente a la población normal más placebo. En relación al peso corporal la ingesta de Se debería ser *circa* 1,5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$ para garantizar una concentración en plasma de al menos 120 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ ¹¹. Actualmente se está llevando a cabo otro experimento subvencionado por "U.S. National Cancer Institute" y denominado SELECT en el que se está estudiando la ingesta diaria tanto el selenio como la Vitamina E y sus efectos para prevenir el Cáncer¹⁷. Por otro lado, Rayman^{3,9} señala que ingestas supranutricionales de aproximadamente 200 $\mu\text{g día}^{-1}$ también reducen significativamente la incidencia de depresión, ansiedad, confusión mental y hostilidad en pacientes con dietas previas bajas en Se (30-40 $\mu\text{g día}^{-1}$).

Debido a la estrecha ventana terapéutica del selenio, i.e. intervalo entre sus efectos de deficiencia y toxicidad, los límites superiores de ingesta segura de este elemento siguen preocupando a la comunidad científica. La mayoría de los Organismos Oficiales fijan el máximo ingesta segura de Se en 600 $\mu\text{g Se día}^{-1}$, aunque recomiendan reducir ese máximo en adultos a 400-450 $\mu\text{g Se día}^{-1}$. No obstante, para Combs¹¹ estos valores también deben considerarse muy conservadores, citando los máximos dados por "United States Environmental Protection Agency" (no hay efectos adversos con concentraciones en sangre de 1,000 $\mu\text{g Se L}^{-1}$ y con ingestas diarias en adultos de 853 $\mu\text{g Se día}^{-1}$).

Variabilidad mundial en la ingesta diaria de selenio

Sin embargo, la ingesta media diaria de Se varía ampliamente entre áreas/países, aunque no se tienen aún estudios detallados de la mayoría de ellos. La República Popular China, paradójicamente, presenta los dos casos extremos: desde problemas de deficiencia en la región de Keshan, con una ingesta media de 7-11 $\mu\text{g Se día}^{-1}$, hasta de varios miles de $\mu\text{g Se día}^{-1}$ en suelos seleníferos de la región de Enshi (3,200-6,690 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ en casos extremos), con graves problemas de toxicidad. Para EEUU y Canadá la ingesta media es de 60-220 y 98-224 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ respectivamente, mientras que para Europa es sensiblemente inferior, oscilando entre 11 y 94 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ según región/país¹¹.

La ingesta de Se en la mayoría de los países de Europa ha descendido drásticamente en la última década debido a diferentes factores entre los que se encuentra los cambios en los hábitos alimenticios⁹ o, como en el caso del Reino Unido, propiciados por la reducción de las importaciones de trigo norteamericano, más rico en Se, desde 1980s^{5,8}. El incremento de los rendimientos de los cereales en las últimas décadas, debido a la intensa fertilización, también puede ser la

responsable de este descenso al propiciar procesos de dilución del Se en el grano².

La concentración de Se varía entre los distintos grupos de alimentos; siendo los cereales, la carne y el pescado las principales fuentes de Se en la mayoría de las dietas¹¹. Sin embargo, su contenido dependerá en el primer caso del Se disponible en el suelo para el cultivo y en los segundos de la procedencia de las materias primas usadas para su alimentación. Por consiguiente, dentro de cada grupo de alimentos citados la variación puede ser muy amplia.

Ingesta diaria de selenio en España

Los datos sobre la ingesta diaria de Se mediante el análisis de los distintos grupos de alimentos que componen la dieta en España son muy escasos. Aunque existen algunos estudios sobre determinados grupos de alimentos, uno de los trabajos más completos sobre este aspecto sigue siendo el realizado por Díaz-Alarcón et al.³⁵⁻³⁹ para el sureste español. Según estos autores, en 1990s la ingesta media total de Se de la población andaluza fue de 56,69 $\mu\text{g día}^{-1}$; siendo el aporte debido a la carne y el pescado de 18,47 y 15,78 $\mu\text{g día}^{-1}$ respectivamente. El grupo de alimentos constituido por cereales, legumbres y frutos secos aportó 15,36 $\mu\text{g Se día}^{-1}$. Dentro de este grupo, los productos derivados del trigo, principalmente el pan, fueron los que contribuyeron más a la ingesta de Se diaria. Esto fue debido no tanto a la concentración de Se del trigo, muy baja comparativamente con la de otros países (35,5 $\mu\text{g Se kg}^{-1}$ en grano), sino a la gran cantidad ingerida de este alimento³⁸. Los datos mostrados, aunque muestran una ingesta media de Se moderadamente baja, corresponderían a una población caracterizada por su elevado consumo de pescado (Motril, Granada) y hace más de 15 años. Un trabajo más reciente realizado durante 2005-2006 en Portugal, país con bastantes similitudes con España desde el punto de vista de la dieta y de la procedencia de los productos consumidos, muestra una ingesta promedio de Se de 43 y 32 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ para hombre y mujer, respectivamente⁴⁰.

Otra forma de evaluar los niveles de ingesta de Se de una población sería a través del análisis de suero/plasma. En la actualidad los modelos que relacionan la ingesta diaria de Se y los niveles producidos en sangre no son totalmente satisfactorios debido principalmente a la variabilidad del peso corporal entre individuos y a las diferentes formas de Se presentes en una dieta y su biodisponibilidad; i.e. las formas orgánicas como la Se-metionina (vegetales y animales) y la Se-cisteína (animales) son más biodisponibles que las inorgánicas (suplementos) como el selenato y el selenito¹⁸. Uno de los modelos que relacionan el Se en plasma con la ingesta diaria para un amplio rango de niveles (tres órdenes de magnitud) es el desarrollado por Yang y modificado para una masa corporal media de 77 kg. Dicha relación sería^{11,18}:

$$\log(\text{Se ingesta diaria, } \mu\text{g día}^{-1}) = 1,623 \times \log(\text{concentración Se en plasma, mg L}^{-1}) + 3,455$$

Sin embargo varios autores españoles^{20,30} proponen un factor de correlación de 1,5 entre Se en suero sanguíneo ($\mu\text{g L}^{-1}$) e ingesta Se ($\mu\text{g día}^{-1}$), obteniendo una ingesta media calculada a partir del análisis de sangre de 50,4/44,6 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ (hombre/mujer) en el sur de la provincia de Granada y 50/49 $\mu\text{g Se día}^{-1}$ para la población canaria respectivamente. Los primeros datos son muy similares a los aportados por Díaz-Alarcón et al.³⁵⁻³⁹ a través del análisis directo de los alimentos consumidos por la población del sureste español. Sin embargo este tipo de análisis directo de Se en los distintos grupos de alimentos no permite observar las desviaciones respecto a la media y la frecuencia de población con distintos rangos de ingesta diaria. Usando como base la distribución y frecuencia de las concentraciones de Se en suero sanguíneo obtenidas por Navarro et al.²⁰ y haciendo uso del factor de conversión propuesto, se obtienen los valores de ingesta diaria de Se (media ambos sexos) y su frecuencia poblacional para la provincia de Granada presentados en la figura 2.

Debido a la similitud entre las concentraciones medias de Se en suero/plasma reportados por Navarro et al.²⁰ y el resto de datos publicados por otros autores para distintas regiones de España (tabla I), la figura 2 puede ser extrapolada de manera general y orientativa a la gran parte de la población española. Independientemente del elevado porcentaje de población que no supera los niveles de ingesta medios requeridos por diversos Organismos Oficiales exceptuando los recomendados por WHO/FAO³⁴, el 16% de la población estudiada no alcanzaría los mínimos para maximizar la actividad IDIs¹⁸ y se encontrarían en niveles de deficiencia de Se altamente peligrosa para la salud (deficiencia clínica). En relación a la maximización de la actividad GPx en suero/plasma, biomarcador más comúnmente usado en la actualidad para las recomendaciones de ingesta de Se diaria por la mayoría de Organismos Oficiales, el 82% de la población no alcanzaría los niveles óptimos de referencia ($\geq 65 \mu\text{g día}^{-1}$). Este porcentaje de población está en consonancia con los resultados obtenidos en plasma sanguíneo para toda Andalucía recientemente¹⁵; i.e. 86,5% de los individuos estudiados presentaba valores por debajo del valor mínimo de referencia para una óptima actividad de GPx. Y por último, sólo un 6% alcanzaría niveles de selenio para optimizar la actividad de GPx y SePP.

Posibles estrategias para incrementar la ingesta de Se en humanos

Son varias las opciones estudiadas por otros países, en circunstancias similares a las de España, para incrementar la ingesta diaria de Se. Según Lyons et al.^{7,41,42} éstas serían: (i) incremento del consumo de alimentos ricos en Se (nuez del Brasil o carnes, pescados o cerea-

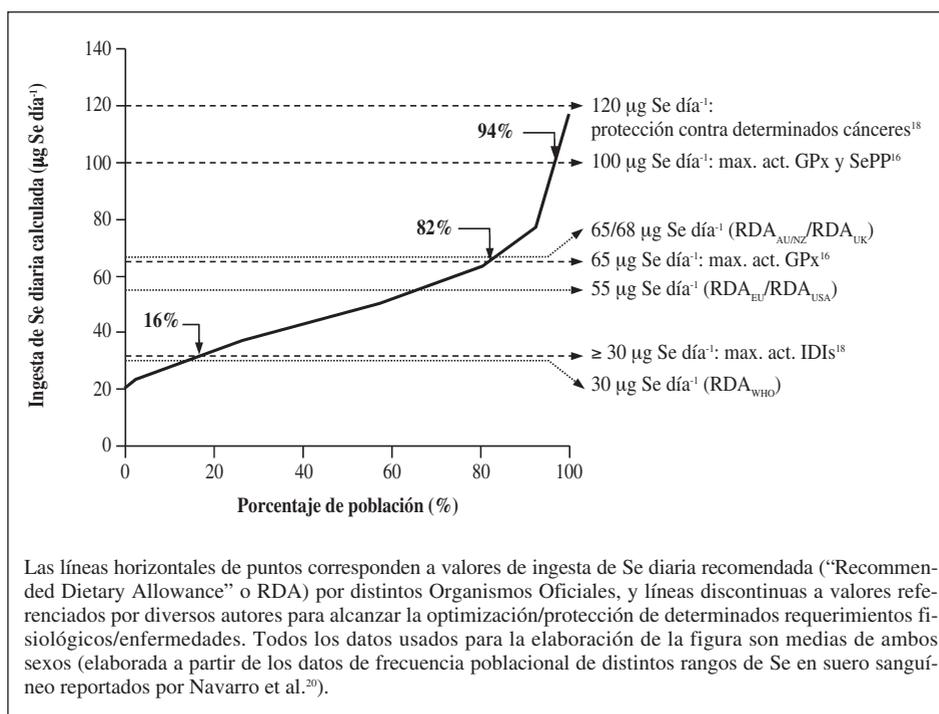


Fig. 2.—Variabilidad de la ingesta de selenio diaria (calculada a partir de Se en suero sanguíneo; factor de correlación: concentración suero/ingesta diaria = 1,5) de la población del sur de la provincia de Granada (España)²⁰.

les con elevados contenidos de Se) a través de programas de educación alimentaria; (ii) adición de Se al agua potable; (iii) ingesta individual de preparados farmacológicos; (iv) procesos de fortificación con Se en la fabricación de los alimentos; (v) biofortificación.

Dentro de la biofortificación se englobaría la complementación con Se en la alimentación del ganado, el uso del Se como fertilizante para los cultivos (biofortificación agronómica) y la mejora genética de determinados cultivos para incrementar su eficiencia en la absorción del Se del suelo (biofortificación genética). La única que ha mostrado resultados satisfactorios hasta ahora ha sido la biofortificación agronómica o de los cultivos, consiguiéndose un adecuado, eficiente y seguro incremento de la ingesta de Se en toda una población^{4,43,44}.

Actualmente algunos países como Nueva Zelanda o varios países escandinavos incluyen de manera rutinaria dosis de Se en los fertilizantes comerciales. El caso más emblemático es el de Finlandia, primer país europeo que en 1984 empezó a añadir selenato sódico en todos los fertilizantes usados en cereales y pastos debido a las bajas cantidades de Se en la población. Esto supuso un incremento de la concentración de Se en el trigo desde < 10 a 290 µg kg⁻¹ en 1988, y consecuentemente la ingesta media de Se por la población aumentó desde 30 a 100 µg Se día⁻¹^{5,45}. Por otro lado otros países como Reino Unido, Australia, China, etc., han iniciado programas para evaluar los niveles de Se en sus cultivos y adecuar las dosis del mismo a aplicar bajo sus condiciones edáficas y climáticas^{4,7,44,46,47,48}.

Aunque los cereales presentan bajas concentraciones de Se (entre 10 y 550 µg Se kg⁻¹, según regiones) son consumidos en proporciones relativamente gran-

des en la dieta humana y por consiguiente son una importante fuente de Se⁴. En consecuencia, la mayoría de las investigaciones están focalizadas hacia el incremento de Se en este grupo de cultivos, principalmente en el trigo al ser el más directamente consumido en la dieta occidental. Por otro lado el trigo presenta otras ventajas, como son que sus pérdidas de Se en el proceso de obtención de la harina/sémola y posteriores transformaciones son mínimas, próximas al 10%²; y que contiene formas de Se más fácilmente biodisponibles para el organismo humano (alrededor del 80% del total ingerido) en comparación con el pescado y la carne⁴. La forma principal del selenio en el trigo es la Se-metionina (ca. 60%), siendo ésta la más biodisponible para el hombre, y en mucha menor cuantía se encuentran Se-cisteína, Se-metilselenocisteína, selenato y selenito⁴⁹.

En España los datos disponibles de concentraciones de Se en trigo y sus productos derivados son escasos, pero como cabría de suponer los pocos existentes señalan niveles bajos en este elemento. En Galicia, el valor medio encontrado en cereales y harinas fue de 34 µg Se kg⁻¹, y en pan de 27,5 µg Se kg⁻¹⁵⁰; mientras que en Valencia se alcanzó 50 µg Se kg⁻¹ tanto en harina como sémola de trigo⁵¹. En un trabajo más completo realizado en el sureste de España, las medias obtenidas fueron de 35,5 µg Se kg⁻¹ en grano de trigo, 32,2 µg Se kg⁻¹ en harina, 19,4 µg Se kg⁻¹ en macarrones, 24,5 µg Se kg⁻¹ en espaguetis y 29,5 µg Se kg⁻¹ en fideos³⁸. Similares resultados se han obtenido en Portugal, con 22,3 µg Se kg⁻¹ de media en pan⁵².

Desde un punto de vista más agronómico y corroborando los trabajos anteriores, López-Bellido et al.⁵³, en

un trabajo con muestras de trigo harinero cultivado en secano en diferentes años y procedentes de la Campiña Andaluza (Valle del Guadalquivir), reportaron valores en grano de 30 $\mu\text{g Se kg}^{-1}$ para el año 1996 y 44 $\mu\text{g Se kg}^{-1}$ para 2009.

Conclusiones y perspectivas

A partir de todos los datos expuestos, se puede afirmar que existe una deficiencia subclínica de Se, en algunos casos severa, que puede estar afectando en la actualidad a un porcentaje elevado de la población española, predisponiéndola a determinados tipos de enfermedades. Éstas podrían ser evitadas o al menos atenuadas con un adecuado aporte de Se a través de la dieta, lo cual reportaría notables beneficios a la salud pública española. También hay que considerar que esta deficiencia puede ser aún más preocupante para determinados grupos de población, como son los vegetarianos, infancia y tercera edad, o los cambios de hábitos alimenticios acaecidos en la población joven en los últimos años.

En consecuencia, sería necesario que los diferentes Organismos Públicos Nacionales responsables se conciencien de este problema y promuevan estudios en todas las áreas de conocimiento implicadas, con el fin de evaluar el verdadero alcance de las deficiencias de Se en la población española y sus posibles soluciones, tanto de carácter global como dirigidas a los grupos de mayor riesgo.

Referencias

- Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 223-32.
- Sager M. Selenium in agriculture, food and nutrition. *Pure Appl Chem* 2006; 78: 111-33.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233-41.
- Hawkeford MJ, Zhao FJ. Strategies for increasing the selenium content of wheat. *J Cereal Sci* 2007; 46: 282-92.
- Adams ML, Lombi E, Zhao FJ, McGrath SP. Evidence of low selenium concentrations in UK bread-making wheat grain. *J Sci Food Agric* 2002; 82: 1160-5.
- Navarro-Alarcón M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and human body: A review. *Sci Total Environ* 2008; 400: 115-41.
- Lyons GH, Judson GJ, Ortiz-Monasterio I, Genc Y, Stangoulis JCR, Graham RD. Selenium in Australia: Selenium status and biofortification of wheat for better health. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 75-82.
- Zhao FJ, López-Bellido FJ, Gray CW, Whalley WR, Clark LJ, McGrath SP. Effects of soil compaction and irrigation on the concentrations of selenium and arsenic in wheat. *Sci Total Environ* 2007; 372: 433-9.
- Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 203-15.
- Casals G, Torra M, Deulofeu R, Ballesta A. Importancia del selenio en la práctica clínica. *Quim Clin* 2005; 24: 141-8.
- Combs GF. Selenium in global food system. *Brit J Nutr* 2001; 85: 517-47.
- Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256-8.
- Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Brit J Nutr* 2004; 91: 11-28.
- Kabata-Pendias A, Mukherjee AB. Trace elements from soil to human. Berlin: Springer; 2007.
- Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 2010; 408: 1014-20.
- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Sign* 2011; 14: 1337-83.
- Levander OA, Burk RF. Update of human dietary standards for selenium. Selenium, its molecular biology and role in human health. 2^a ed. New York: Springer; 2006.
- Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 391-402.
- Fernández-Bañares F, Cabré E, Esteve M, Mingorance MD, Abad-Lacruz A, Lachica M et al. Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2103-8.
- Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ* 1995; 175: 245-52.
- Thorling EB, Overvad K, Geboers J. Selenium status in Europe-Human data. A multicenter study. *Ann Clin Res* 1986; 18: 3-7.
- Torra M, Rodamilans M, Montero F, Corbella J. Serum selenium concentration of a healthy northwest Spanish population. *Biol Trace Elem Res* 1997; 58: 127-33.
- Sabé R, Rubio R, García-Beltrán L. Reference values of selenium in plasma in population from Barcelona. Comparison with several pathologies. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16: 231-7.
- Torra M, Casals G, Cervera C, Deulofeu R. Selenium status in healthy subjects and patients with different stages of chronic renal failure living in Barcelona, Northeast Spain. *Trace Elem Electroly* 2007; 24: 92-6.
- Fernández-Bañares F, Dolz C, Mingorance MN, Cabré E, Lachica M, Abda-Lacruz A et al. Low serum selenium concentration in a healthy population resident in Catalunya: a preliminary report. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 225-9.
- Alegría A, Barberá R, Clemente G, Farré R, García MJ, Lagarda MJ. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 223-8.
- Millán E, Florea D, Sáez L, Molina J, Lopez-Gonzalez B, Perez A, Planells E. Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population. *Nutr Hosp* 2012; 27: 524-8.
- Marchante-Gayon JM, Sanchez-Uria JE, Sanz-Medel A. Serum and tissue selenium contents related to renal disease and colon cancer as determined by electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 229-36.
- Moreno MA, Marín C, Vinagre F, Ostapczuk P. Trace element levels in whole blood samples from residents of the city of Badajoz, Spain. *Sci Total Environ* 1999; 229: 209-15.
- Díaz C, López F, Henríquez P, Rodríguez E, Serra L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Sci Total Environ* 2001; 269: 65-73.
- Department of Health (UK) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of Health and Social Subjects no. 41, London: Her Majesty's Stationery Office; 1991.
- WHO/FAO/IAEA (1996) Selenium. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (US). Selenium. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
- WHO/FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation Bangkok, Thailand. 2^a ed. Switzerland: World Health Organization; 2004.

35. Diaz-Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-Martínez MC, López-García H. Determination of selenium fresh fish from southeastern Spain for calculation of daily dietary-intake. *J Agr Food Chem* 1994; 42: 334-7.
36. Diaz-Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-García H, López-Martínez MC. Determination of selenium levels in vegetables and fruits by hydride generation atomic absorption spectrometry. *J Agr Food Chem* 1994; 42: 2848-51.
37. Diaz-Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-García H, López-Martínez MC. Determination of selenium in meat products by hydride generation atomic absorption spectrometry Se levels in meat, organ meat, and sausages in Spain. *J Agr Food Chem* 1996; 44: 1494-7.
38. Diaz-Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-García H, López-Martínez MC. Determination of selenium in cereals, legumes and dry fruits from southeastern Spain for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ* 1996; 184: 183-9.
39. Diaz JP, Navarro M, López H, López MC. Determination of selenium levels in dairy products and drinks by hydride generation atomic absorption spectrometry: correlation with daily dietary intake. *Food Addit Contam* 1997; 14: 109-14.
40. Ventura MG, Freitas MC, Pacheco AMG. Determination of selenium daily intakes in two small groups of the Portuguese population by replicate sample neutron activation analysis. *J Radioanal Nucl Ch* 2009; 281: 193-6.
41. Lyons G, Stangoulis J, Graham R. High-selenium wheat: biofortification for better health. *Nutr Res Rev* 2003; 16: 45-60.
42. Lyons GH, Lewis J, Lorimer MF, Holloway RE, Brace DM, Stangoulis JCR, et al. High selenium wheat: agronomic biofortification strategies to improve human nutrition. *J Food Agric Environ* 2004; 2: 171-8.
43. Broadley MR, White PJ, Bryson RJ, Meacham MC, Bowen HC, Johnson SE et al. Biofortification of UK food crops with selenium. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 169-81.
44. Broadley MR, Alcock J, Alford J, Cartwright P, Foot I, Fairweather-Tait SJ et al. Selenium biofortification of high-yielding winter wheat (*Triticum aestivum* L.) by liquid or granular Se fertilisation. *Plant Soil* 2010; 332: 5-18.
45. Eurola MH, Ekholm PI, Yliinen ME, Koivistoinen PE, Varo PT. Selenium in Finnish foods after beginning the use of selenate supplemented fertilizers. *J Sci Food Agr* 1991; 56: 57-70.
46. Lyons, GH. Selenium in cereals: improving the efficiency of agronomic biofortification in the UK. *Plant Soil* 2010; 332: 1-4.
47. Stroud JL, Broadley MR, Foot I, Fairweather-Tait SJ, Hart DJ, Hurst R et al. Soil factors affecting selenium concentration in wheat grain and the fate and speciation of Se fertilisers applied to soil. *Plant Soil* 2010; 332: 19-30.
48. Stroud JL, Li HF, López-Bellido FJ, Broadley MR, Foot I, Fairweather-Tait SJ et al. Impact of sulphur fertilisation on crop response to selenium fertilisation: *Plant Soil* 2010; 332: 31-40.
49. Hart DJ, Fairweather-Tait SJ, Broadley MR, Dickinson SJ, Foot I, Knott P et al. Selenium concentration and speciation in biofortified flour and bread: Retention of selenium during grain biofortification, processing and production of Se-enriched food. *Food Chem* 2011; 126: 1771-8.
50. Mejuto-Martí M, Bollaín-Gutiérrez M, Herrero la Torre C, Bermejo-Martínez F. Selenium content of vegetables, fruits, and cereals in Galicia (Northwest Spain). *J Agr Food Chem* 1988; 36: 293-5.
51. Matos-Reyes MN, Cervera ML, Campos RC, de la Guardia M. Total content of As, Sb, Se, Te and Bi in Spanish vegetables, cereals and pulses and estimation of the contribution of these foods to the Mediterranean daily intake of trace elements. *Food Chem* 2010; 122: 188-94.
52. Ventura MG, Freitas MC, Pacheco A, Van Meerten T, Wolterbeek HT. Selenium content in selected Portuguese foodstuffs. *Eur Food Res Technol* 2007; 224: 395-401.
53. López-Bellido FJ, Poblaciones MJ, Rodrigo S, López-Bellido L, Zhao FJ. First report of low selenium concentrations in soil and bread-making wheat grain in Guadalquivir Valley (southern Spain). Proceeding of 3rd International Symposium on Trace Elements and Health; 2011 24-27 may: Murcia (Spain), pp. 221-2.