

©Borgis

*Maciej Ratajczak, Małgorzata Gietka-Czernel

Rola selenu w organizmie człowieka

The influence of selenium to human health

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

niedobór selenu, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, peroksydaza glutationu, choroba nowotworowa, reaktywne formy tlenu

Keywords

selenium deficiency, autoimmune thyroiditis, glutathione peroxidase, cancer, reactive oxygen species

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Maciej Ratajczak
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 569-03-05
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Pierwiastek śladowy, jakim jest selen, ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego. Jako składnik białek enzymatycznych, wchodzi w skład wielu krytycznych dla życia szlaków biochemicznych. Selen stanowi centrum aktywne dla reakcji utleniania i redukcji (redoks), dzięki czemu ma zdolność rozkładania nadtlenu wodoru, nadtlenuków lipidowych oraz fosfolipidowych i przekształcania ich do nieszkodliwych produktów, takich jak woda i alkohole. Reaktywne formy tlenu mogą uszkadzać substancje takie jak lipidy, będące składnikami błon komórkowych, lipoproteiny oraz DNA. Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, autoimmunologicznych oraz nowotworowych. Niskie stężenie selenu wiąże się również ze zwiększoną śmiertelnością, upośledzeniem odporności organizmu oraz zaburzeniami nastroju. Ponadto, selen bierze udział w metabolizmie hormonów tarczycy, a jego niedobór może prowadzić do zaburzeń czynności tarczycy.

W wielu krajach europejskich zawartość selenu w środowisku jest niedostateczna, w związku z czym jego zawartość w diecie może być niewystarczająca do pokrycia dziennego zapotrzebowania na ten pierwiastek. Toczy się gorąca dyskusja na temat zasadności suplementacji selenu, formy podawania oraz optymalnej dawki. Niniejszy artykuł jest próbą podsumowania obecnej wiedzy na temat selenu oraz ma na celu znalezienie odpowiedzi na powyższe pytania.

Summary

The trace mineral selenium is an essential nutrient that is fundamental to human biology. As a component of selenoproteins, selenium is involved in many metabolic pathways that are critical for life. Selenium plays a key role in oxidation/reduction (redox) reactions. It is involved with reduction of hydrogen peroxide as well as decomposition of lipid and phospholipid peroxides to harmless products, such as water and alcohols. Reactive oxygen species damage biomolecules like lipids, lipoproteins, that are components of cell membranes, and DNA. This increases the risk of conditions such as cardio-vascular diseases, autoimmune diseases and cancer. Selenium deficiency is associated with increased risk of mortality, poor immune function and mood disorders. Selenium is also involved with thyroid hormone metabolism and its deficiency may affect thyroid function.

Due to its scarcity in many European countries, dietary intake of selenium is likely to be below the daily requirements. There is an ongoing heated debate concerning the need for supplementation, its forms and dosing. This article summarizes the current knowledge about selenium and attempts to provide answers to these questions.

WSTĘP

Pierwiastek śladowy, jakim jest selen (Se), ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. W postaci selenocysteiny, jako składnik białek enzymatycznych, wchodzi w skład wielu krytycznych dla życia szlaków biochemicznych (1). Białka enzymatyczne zawierające selenocysteinę nazywamy selenoenzymami (1). Pośród 25 dotychczas zidentyfikowanych selenoprotein i selenoenzymów (2, 3) sześć stanowią izoformy peroksydazy glutationu (GPx), trzy reduktazy tioredok-

synowej (TrxR/TXNRD) oraz trzy dejodynazy jodotyroninowej (DIO) (1, 4, 5). We wszystkich tych enzymach Se stanowi centrum aktywne dla reakcji utleniania i redukcji (redoks), dzięki czemu ma zdolność zmiatania reaktywnych form tlenu (ROS) oraz dejodynacji (odłączenia jodu) hormonów tarczycy (1, 2, 4, 6). Ze względu na te mechanizmy, w dobie wzrastającej częstości występowania chorób nowotworowych, autoimmunizacyjnych (w tym autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy) i układu sercowo-naczyniowego Se stał się obiektem wielu badań.

ŹRÓDŁA SELENU

Se występuje w ilościach śladowych w wodach oraz w glebie i stąd wprowadzany jest do łańcucha pokarmowego; zawarty w roślinach w formie nieorganicznej jako selenki i seleniany oraz organicznej jako selenometionina, u zwierząt występuje wyłącznie w postaci organicznej (7). Podstawowym źródłem Se w diecie człowieka są: mięso, ryby, produkty zbożowe, nabiał, niektóre owoce i warzywa. Wśród warzyw najwyższą zawartość Se mają: warzywa kapustne (brokuły i kapusta biała), warzywa czosnkowe (czosnek i cebula), szparagi i rośliny strączkowe (soczewica), jednak ilość zawartego w nich Se jest zależna od jakości gleby, na której były uprawiane. Zarówno w Polsce, jak i w pozostałych krajach Europy zawartość Se w glebie jest niska i o ile nie została wzbogacona za pomocą nawozów z dodatkiem Se, nie zaspokaja dziennego zapotrzebowania na ten pierwiastek. Dlatego też, podstawowym źródłem Se stają się produkty zwierzęce, ze względu na akumulację pierwiastków śladowych w tkankach. Dodatkowym źródłem Se, zwłaszcza dla osób niespożywających pokarmów mięsnych, są bogate w Se orzechy (przede wszystkim orzechy brazylijskie) oraz grzyby.

ZAPOTRZEBOWANIE NA SELEN

Rekomendacje towarzystw medycznych są zgodne co do konieczności suplementacji Se (8-11). Ich podstawą są wyniki badań dotyczących spożycia Se, które wykazały jego niedobór w populacjach wielu krajów europejskich, w tym w Polsce. Za prawidłową podaż Se w diecie przyjęto taką, która zapewnia optymalną aktywność selenoproteiny P, będącej transporterem Se z wątroby do tkanek (9-11). Podczas gdy za prawidłowe stężenie Se we krwi uważa się wartość 70-150 µg/L, obserwacje polskie przeprowadzone u mieszkańców Górnego Śląska oceniły jego średnią wartość na 63,5 µg/L. Dla porównania, badanie National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 (NHANES 2003-2004) wykazało, że w populacji amerykańskiej średnie stężenie Se we krwi wynosi 136,7 µg/L (12). Ze względu na różnice występowania Se w poszczególnych rejonach świata, rekomendowane są odmienne wartości jego dziennej podaży. Na przykład amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (National Institutes of Health – NIH) zalecają osobom dorosłym suplementację Se w ilości 55 µg dziennie (13), natomiast opublikowane ostatnio wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Żywności (German Nutrition Society – DGE) zalecają w badanych krajach (Niemcy, Austria, Szwajcaria) dzienną podaż Se w ilości 70 µg u mężczyzn i 60 µg u kobiet (14). W Polsce średnie zapotrzebowanie dla osób dorosłych oszacowano na 45 µg selenu na dobę (15), brak jednak obiektywnych badań potwierdzających słuszność tego założenia.

Zapotrzebowanie na Se u kobiety ciężarnej i karmiącej powinno uwzględniać zaspokojenie potrzeb dziecka, które w trakcie życia płodowego wynosi około 2 µg dziennie, u niemowlęcia do 4. miesiąca życia – około 10 µg dziennie, a między 4. a 12. miesiącem życia – 15 µg dziennie (17-19). W związku z tym, o ile

przy zalecanej dziennej podaży wynoszącej 60 µg dla kobiet dorosłych nie ma konieczności zwiększenia spożycia Se w trakcie ciąży, o tyle kobiety karmiące powinny przyjmować Se w ilości 75 µg dziennie (14).

NADMIAR SELENU

Zatrucie Se, czyli selenoza, może wystąpić w przypadku długotrwałego spożywania tego pierwiastka w ilości 400 µg na dobę. Pojawić się wówczas mogą takie objawy, jak: czosnkowy zapach z ust, wypadanie włosów, dekoloryzacja płytki paznokciowej, biegunka, zaburzenia neurologiczne. Zatrucie selenem prowadzi do: marskości wątroby, obrzęku płuc i zgonu. Ponadto, niekorzystnym skutkiem długotrwałej suplementacji Se może być cukrzyca (16).

SELEN A STRES OKSYDACYJNY

Se w postaci selenocysteiny jest obecny w enzymach, których rolą jest katalizowanie reakcji utleniania białek zmiatających reaktywne formy tlenu. Zmiataczami takimi są glutation (w układzie z peroksydazami glutationowymi) oraz tioredoksyna (tutaj reduktazy tioredoksyny) (6). Reakcja ta zachodzi poprzez odwracalne odrywanie i przyłączanie elektronów (jako układ oksydo-redukcyjny) i ostatecznie przekształcanie reaktywnych form tlenu w cząsteczki wody (20). Do reaktywnych form tlenu rozkładanych w wyniku przemian zależnych od selenoenzymów należą nadtlenek wodoru (H₂O₂) oraz organiczne nadtlutki posiadające mostek tlenowy (R–O–O–R). Do tej ostatniej grupy należą także nadtlutki lipidowe (LOOH), które łatwo ulegają rozerwowaniu, mają bardzo silne właściwości utleniające i generują wolne rodniki (21). Poza ochroną organizmu przed stresem oksydacyjnym, selenoenzymy katalizują przemiany w wielu szlakach biochemicznych, m.in. szlaku przemian lipidów (w tym syntezy kwasów tłuszczowych i steroidów), aminokwasów, szlaku pentozofosforanowego (dostarczającego rybozy do syntezy nukleotydów i kwasów nukleinowych: RNA i DNA), a także stabilizują błony lipidowe (5, 22).

Zaburzenia funkcji wyżej wymienionych mechanizmów, mających na celu ochronę organizmu przed stresem oksydacyjnym, prowadzą do zaburzeń układu immunologicznego oraz zwiększają ryzyko rozwoju chorób nowotworowych i układu krążenia.

SELEN A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Izoenzym czwarty peroksydazy glutationowej (GPx4) ma zdolność zapobiegania utlenianiu fosfolipidów i estrów cholesterolu związanych z lipoproteinami, co może hamować odkładanie się w śródbłonku naczyń utlenionych lipoprotein niskiej gęstości (oxLDL), a zatem zapobiegać miażdżycy naczyń i jej powikłaniom (22, 23). Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych dotyczących tego zagadnienia nie przynoszą jednak jednoznacznej odpowiedzi. Pierwotnie stwierdzony przez grupę Salonen (24) wpływ niedoboru Se (stężenie we krwi < 45 µg/L) na wzrost ryzyka śmierci w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, nie został jednoznacznie potwierdzony w podobnie zaprojektowanym badaniu

grupy Virtamo. Ci ostatni autorzy obserwowali jednak taką zależność dla ryzyka ostrego incydentu wieńcowego (25). W badaniu Suadicaniego i wsp. dotyczącym populacji duńskiej w średnim i starszym wieku stwierdzono wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób ze stężeniem Se we krwi $< 79 \mu\text{g/L}$ (26). Inne badania nie potwierdzają jednak tej zależności, choć należy zaznaczyć, że nie były prowadzone w grupach o znaczącym niedoborze Se (27). Różnice w uzyskanych wynikach badań można tłumaczyć efektem obniżenia ryzyka chorób układu krążenia tylko w populacjach o wyjściowo niskim poziomie Se, a także stopniem wyrównania zapotrzebowania na inne antyoksydanty, takie jak witamina E (tokoferol) (28). Tokoferol i Se uzupełniają wzajemnie swoje działanie w reakcjach niszczących nadtlenki lipidowe. Ponadto, tokoferol utrzymuje Se w formie aktywnej oraz zapobiega jego utracie, przez co zmniejsza zapotrzebowanie organizmu na jego suplementację (6).

SELEN A CHOROBY NOWOTWOROWE

Choroby nowotworowe, na które zapadalność w ogólnej populacji rośnie, są drugą grupą chorób, do rozwoju których przyczynają się stres oksydacyjny i zaburzenia funkcji ochronnych organizmu. Dyskusja dotycząca wpływu wyrównania niedoboru Se na redukcję ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe, zwłaszcza raka jelita grubego, płuc i prostaty, nadal trwa. Obiecujące wyniki uzyskano w badaniu Nutritional Prevention of Cancer (NPC) dotyczącym prewencyjnego wpływu Se u osób z rakiem skóry. Stwierdzono mianowicie, że codzienne przyjmowanie $200 \mu\text{g}$ Se w postaci drożdży wzbogaconych w ten pierwiastek łączyło się z redukcją śmiertelności związanej z nowotworem oraz zmniejszeniem całkowitej częstości występowania raka. Najlepszy efekt obserwowano w grupie pacjentów, u których wyjściowy poziom Se wynosił $< 106 \mu\text{g/L}$ (29). Jednocześnie, badanie Selenium and Vitamin E Cancer Prevention (SELECT) wykazało brak prewencyjnego działania suplementacji Se w dawce $200 \mu\text{g}$ dziennie na występowanie takich chorób nowotworowych, jak: rak prostaty, płuc i jelita grubego wśród pacjentów, u których stężenie Se we krwi wynosiło $> 120 \mu\text{g/L}$ (30).

SELEN A UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Niektóre doniesienia naukowe sugerują, że niedobór Se może wpływać na zaburzenia układu immunologicznego – zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej (31). Badania interwencyjne, w których suplementowano Se w dawce $200 \mu\text{g}$ dziennie w postaci seleninu sodu, wykazały wzrost aktywności limfocytów T i ich przekształcanie się w limfocyty cytotoksyczne, aktywację komórek typu NK (ang. *natural killer*) i ich zwiększoną odpowiedź na stymulację egzogennym antygenem oraz niszczenie komórek nowotworowych. Mechanizmu działania upatruje się w zdolności Se do zwiększania ekspresji receptorów dla interleukiny 2, będącej najważniejszym czynnikiem wzrostu dla limfocytów T, zwłaszcza cytotoksycznych, oraz komórek NK. Ponadto, obserwowano w aktywowanych limfocytach T zwiększoną aktywność syntetazy selenofos-

foranu – związku będącego bezpośrednim donorem Se podczas syntezy selenocysteiny, co sugeruje znaczenie Se w procesie odpowiedzi immunologicznej (32).

SELEN A INFEKCJE WIRUSOWE

Suplementacja Se wydaje się być szczególnie obiecująca u pacjentów z przewlekłymi infekcjami wirusowymi, m.in. wirusem HIV oraz wirusem zapalenia wątroby typu B i C.

Badanie populacji nosicieli wirusa HIV potwierdziło niskie stężenie Se we krwi badanych, a w obserwacjach przeprowadzonych *in vitro* stwierdzono zahamowanie replikacji wirusa HIV w obecności Se (33). Brak jest jednak wyników badań prewencyjnych potwierdzającą skuteczność suplementacji Se w zmniejszeniu wirerii i zapobieganiu konwersji infekcji do zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome* – AIDS). Uważa się natomiast, że niskie stężenie Se jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem predykcyjnym związanym ze zwiększoną śmiertelnością spowodowaną chorobami towarzyszącymi zakażeniu wirusem HIV (34).

Badanie interwencyjne kontrolowane placebo przeprowadzone na populacji osób zakażonych wirusem WZW B wykazało w ciągu 4 lat obserwacji zmniejszoną częstość występowania raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) u osób przyjmujących $200 \mu\text{g}$ Se w postaci wzbogaconych drożdży (35). Podobny efekt uzyskano w badaniu, w którym sól kuchenną wzbogacono o selenin sodu ($15 \mu\text{g/kg}$). Po 6 latach obserwacji stwierdzono spadek częstości występowania HCC o 35% w porównaniu do grupy kontrolnej (36). Nasuwa to przypuszczenie, że chociaż wyrównanie niedoboru Se nie powoduje wyleczenia z infekcji wirusowych, to może przynieść pozytywny skutek w przeciwdziałaniu ich powikłaniom.

SELEN A REPRODUKCJA

W odniesieniu do zaburzeń reprodukcyjnych, niekorzystny wpływ niedoboru Se obserwowano na modelu zwierzęcym (37, 38), w którym odnotowano wzrost częstości poronień i porodów przedwczesnych w grupie zwierząt poddanych diecie ubogiej w Se (39). Przeprowadzane później badania u ludzi potwierdziły istotnie niższe stężenie Se wśród kobiet z przebytymi poronieniami samodzielnymi, w tym nawykowymi (40, 41). Brak jednak wyników badań interwencyjnych w tym zakresie.

Odrębnym aspektem jest wpływ Se na płodność mężczyzny, poprzez jego rolę w syntezie testosteronu i rozwoju plemników (42). Niski poziom Se koreluje istotnie ze zmniejszoną ruchliwością plemników oraz zwiększoną ilością zaburzeń w obrębie wtki. Korzystny wpływ Se jest w tym przypadku złożony: wiąże się częściowo z ochroną plemników przed uszkodzeniami wynikającymi ze stresu oksydacyjnego. Dodatkowo, zaobserwowano zdolność peroksydazy glutationowej (GPx4) do polimeryzacji w obrębie mitochondriów zlokalizowanych w części środkowej plemnika – wstawce, co prawdopodobnie ma nadać integralności strukturalnej, a zatem stabilności i ruchliwości plemników (32). Pomimo tego, wyniki badań interwencyjnych nie potwierdziły jednoznacznie wpływu suplementacji Se na poprawę jakości nasienia (43).

SELEN A PSYCHIKA

Istnieje szereg doniesień omawiających niekorzystny wpływ niedoboru Se na funkcję mózgu poprzez zaburzenia czynności niektórych neurotransmiterów (44). Niski poziom Se łączył się z istotnie częstszym występowaniem depresji i innych zaburzeń afektywnych oraz lęku, dezorientacji, wrogości (44). W badaniu, w którym porównywano wpływ diety ubogiej w Se z dietą typową, stwierdzono nasilenie się powyższych zaburzeń wraz ze spadkiem stężenia Se w diecie (45). Jednocześnie w badaniu, w którym podawano pacjentom wysokie dawki Se, wynoszące 226,5 μg dziennie, zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia zaburzeń nastroju (46). Podobne wyniki odnotowano w badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą, w którym suplementowano Se w dawce 100 μg dziennie, przy czym największy efekt występował u osób, w diecie których wyjściowa zawartość Se była najniższa.

SELEN A GRUCZOŁ TARCZOWY

Narzędem o największej koncentracji Se jest tarczyca, gdzie stężenie tego pierwiastka wynosi 0,72 μg /gram tkanki. Stąd też ogromne zainteresowanie problematyką wpływu Se na rozwój chorób tarczycy, zwłaszcza przewlekłego limfocytowego zapalenia gruczołu tarczowego (choroba Hashimoto). Znajdująca się w tarczycy peroksydaza glutationu 3 (GPx3) chroni gruczoł przed stresem oksydacyjnym, redukując nadtlenuk wodoru generowany przez system podwójnej oksydazy podczas syntezy hormonów tarczycy. Wydaje się, że gruczoł tarczowy jest szczególnie narażony na stres oksydacyjny w warunkach niedoboru jodu. Wzrastające wówczas stężenie TSH stymuluje produkcję H_2O_2 , a jego nadmiar może powodować destrukcję i włóknienie gruczołu oraz prowadzi do immunizacji organizmu antygenami znajdującymi się w prawidłowych warunkach wewnątrz tyreocytów. Deficyt Se, współistniejący z ciężkim niedoborem jodu i nadmiernym spożyciem tiocyjanów pochodzących z manioku, uważany jest za jeden z czynników etiopatogenetycznych kretynizmu (ang. *myxedematous cretinism*) (47).

Wykazano również, że niedobór Se zwiększa istotnie zachorowalność na choroby tarczycy, takie jak autoimmunologiczne zapalenie i niedoczynność gruczołu tarczowego oraz wole obojętne (48, 49).

Istotną grupą selenoenzymów biorących udział w metabolizmie hormonów tarczycy są wspomniane już dejodynazy. Dejodynazy typu 1 i 2 przeprowadzają dejodację tyroksyny (T4) do jej aktywnej formy 3,3',5-trijodotyroniny (T3), które to reakcje stanowią główne źródło T3 w ustroju. Dejodynaza typu 3 obecna w łożysku rozkłada matczyną T4 i T3 do nieaktywnych metabolitów, chroniąc płód przed ich nadmiernym działaniem. Nie odnotowano dotychczas, aby niedobór Se wpływał na aktywność dejodynaz, jednak opisano genetycznie uwarunkowane defekty wbudowywania selenocysteiny do cząsteczki białka w obrębie rybosomu (homozygotyczne mutacje białka SPB2), prowadzące do niedoboru T3 i w konsekwencji powodujące zaburzenia rozwoju umysłowego i wzrostu (50). Interesującym spostrzeżeniem

jest wykazanie zwiększonego ryzyka zachorowalności na chorobę Hashimoto spowodowanego polimorfizmem genu *SEPS1* kodującego selenoproteinę S obecna w siateczce endoplazmatycznej. W efekcie tego zaburzenia dochodzi do uaktywnienia genów prozapalnych, co sprzyja rozwojowi przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy (51). Autorzy polscy wykazali z kolei w badaniu eksperymentalnym, że podawanie selenometioniny u pacjentek z chorobą Hashimoto zmniejsza wydzielanie prozapalnych cytokin przez uczulone limfocyty i monocyty (52). W wielu innych badaniach mających na celu ocenę wpływu suplementacji Se na przebieg autoimmunologicznego zapalenia tarczycy stosowano zarówno organiczne, jak i nieorganiczne związki Se w różnych dawkach (od 80 do 200 $\mu\text{g}/\text{d}$) i przez różny czas (3 do 12 miesięcy). Oceniano stężenia przeciwciał antyperoksydazowych (aTPO) i antytyreoglobulinowych (aTg) we krwi, a w niektórych przypadkach również zmiany w obrazie ultrasonograficznym tarczycy, a uzyskane wyniki były zróżnicowane: od braku wpływu na stężenie aTPO i aTg po ich obniżenie o 11-56% i poprawę echostruktury gruczołu tarczowego. Negro i wsp. w prospektywnym badaniu randomizowanym przeprowadzonym u ciężarnych z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wykazali, że suplementacja Se w dawce 200 μg dziennie prowadzona od 12. tygodnia ciąży i następnie przez 12 miesięcy po porodzie wpływa znacząco na: obniżenie stężenia aTPO we krwi, poprawę obrazu ultrasonograficznego tarczycy, zmniejszenie częstości występowania poporodowego zapalenia tarczycy i trwałej hipotyreozy (53).

W odniesieniu do choroby Gravesa i Basedowa uzyskano wyniki niejednoznaczne. Z jednej strony wykazano, że u pacjentów leczonych tiamazolem dodatkowe podawanie Se i innych antyoksydantów przyspiesza uzyskanie stanu eutyreozy (54). Inni autorzy z kolei obserwowali dodatnią korelację pomiędzy wysokim stężeniem Se we krwi (120 $\mu\text{g}/\text{L}$) i odsetkiem nawrotów nadczynności tarczycy (55).

Pojawiły się również doniesienia o korzystnym wpływie suplementacji Se na przebieg orbitopatii tarczycowej. W prospektywnym randomizowanym badaniu stwierdzono znaczącą poprawę jakości życia i zmian ocznych u osób z rozpoznaniem łagodnej orbitopatii, którym podawano selenian sodu w dawce 200 $\mu\text{g}/\text{d}$. Powyższa obserwacja stała się podstawą dla aktualnych ustaleń grupy EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy) rekomendujących suplementację Se u pacjentów z łagodną orbitopatią o krótkim czasie trwania (56).

PODSUMOWANIE

Pomimo braku jednoznacznych dowodów na ochronny wpływ suplementacji Se w odniesieniu do omówionych powyżej chorób, zasadne wydaje się zwiększenie dawki dobowego spożycia Se, zwłaszcza w krajach, gdzie potwierdzono jego niedobór. Spośród dotychczas opublikowanych rekomendacji, najbardziej odpowiednimi do wdrożenia w warunkach polskich wydają się być zalecenia niemieckie, z uwagi na podobne warunki geologiczne występujące w obu

krajach. Należy jednak pamiętać, że dotyczą one osób zdrowych, a dawki korzystne dla chorych mogą odbiegać od ogólnie zalecanych. Dawki Se wyższe niż te, które powodują pełną ekspresję selenoproteiny P we krwi, mogą wiązać się ze zwiększonym ryzy-

kiem dla zdrowia i nie są rekomendowane. Z powodu małej rozpiętości pomiędzy dawką terapeutyczną a toksyczną, podczas przewlekłej suplementacji Se konieczne wydaje się monitorowanie stężenia tego pierwiastka we krwi.

PIŚMIENNICTWO

- Sunde RA: Selenium. [In:] O'Dell BL, Sunde RA et al. (eds.): Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. Marcel Dekker Inc., New York 1997: 493-556.
- Behne D, Pfeifer H, Rothlein D, Kyriakopoulos A: Cellular and subcellular distribution of selenium and selenoproteins. [In:] Roussel AM, Favier A, Anderson RA (eds.): Trace Elements in Man and Animals 10: Proceedings of the Tenth International Symposium on Trace elements in Man and Animals. Plenum Press, New York 2000: 29-33.
- Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV et al.: Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300: 1439-1443.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC: Responsiveness of selenoproteins to dietary 11 selenium. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 1-16.
- Diplock AT: Antioxidants and disease prevention. *Molec Aspects of Med* 1994; 15: 293-376.
- Murray RK, Granner DK, Meyers PA et al.: *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 171, 278, 284, 386, 693, 803.
- Reilly C: *Selenium in Food and Health*. 2nd ed. Springer, London 2006.
- Hurst R, Collings R, Harvey LJ et al.: EURRECA – estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53: 1077-1096.
- Ashton K, Hooper L, Harvey LJ et al.: Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 2025S-2039S.
- Nordic Council of Ministers: *Nordic Nutrition Recommendations 2012*. 5th ed. Nordic Council of Ministers, Copenhagen 2014.
- EFSA (European Food Safety Authority): Scientific opinion on dietary reference values for selenium. *EFSA J* 2014; 12: 3846.
- Laclaustra M, Saverio S, Navas-Acien A et al.: Serum Selenium and Serum Lipids in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis* 2010; 210: 643-648.
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture: *2015-2020 Dietary Guidelines for Americans*. 8th ed. 2015; <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
- Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohé R et al.: German Nutrition Society (DGE): Revised reference values for selenium intake. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 32: 195-199.
- Jarosz M: *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2008: 135-137, 140.
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al.: Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217-223.
- Casey CE, Guthrie BE, Friend GM, Robinson MF: Selenium in human tissues from New Zealand. *Arch Environ Health* 1982; 37: 133-135.
- Oster O, Schmiedel G, Prellwitz W: The organ distribution of selenium in German adults. *Biol Trace Elem Res* 1988; 15: 23-45.
- Zachara BA, Pawluk HA, Bloch-Bogusławska E et al.: Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland. *Arch Environ Health* 2001; 56: 461-466.
- Brigelius-Flohé B, Maiorino M, Ursino F, Flohé L: Selenium: an antioxidant. [In:] Cadenas E, Packer L (eds.): *Handbook of Antioxidants*. 2nd ed. Marcel Dekker, New York 2001: 633-664.
- Bartosz G: *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*. Wyd. I. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008: 99, 103-105, 108.
- Nève J: Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42-47.
- Salonen JT, Salonen R, Seppänen K et al.: Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischemic heart disease in Eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988; 70: 155-165.
- Salonen JT, Alftan G, Pikkariainen J et al.: Association between cardiovascular death and myocardial infarction in a matched pair longitudinal study. *Lancet* 1982; 2: 175-179.
- Virtamo J, Valkela E, Alftan G et al.: Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 276-282.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F: Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992; 96: 33-42.
- Kardinaal AFM, Kok FJ, Kohlmeier L et al.: Association between toenail Se and risk of myocardial infarction in European men. The Euramic Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 373-379.
- Nicol C, Herdman J, Sattar N et al.: Changes in concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery: further evidence for a negative acute phase response. *Clin Chem* 1998; 44: 1764-1766.
- Clark LC, Combs GF, Turnbull BW et al.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional prevention of cancer study group. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al.: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39-51.
- Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS: Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 123-139.
- Ursini F, Heim S, Kiess M et al.: Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393-1396.
- Look MP, Rockstroh JK, Rao GS et al.: Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 31-41.
- Baum MK, Shor-Posner G, Lai S et al.: High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15: 370-374.
- Yu SY, Zhu YJ, Li WG: Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 117-124.
- Yu MW, Horng IS, Chiang YC et al.: Plasma selenium levels and the risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 367-374.
- Hidiroglou M: Trace element deficiencies and fertility in ruminants: a review. *J Dairy Sci* 1979; 62: 1195-1206.
- Barrington JW, Lindsay P, James D et al.: Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obs Gynaecol* 1996; 103: 130-132.
- Barrington JW, Taylor M, Smith S, Bowen-Simpkins P: Selenium and recurrent miscarriage. *J Obs Gyn* 1997; 17: 199-200.
- Nicoli AE, Norman J, MacPherson A, Acharya U: Association of reduced selenium status in the aetiology of recurrent miscarriage. *Br J Obs Gyn* 1999; 106: 1188-1191.
- Behne D, Weiler H, Kyriakopoulos A: Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. *J Reprod Fertil* 1996; 106: 291-297.
- Wu SH, Oldfield JE, Whanger PD, Weswig PH: Effect of selenium, vitamin E and antioxidants on testicular function in rats. *Biol Repr* 1973; 8: 625-629.
- Iwanier K, Zachara B: Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *J Androl* 1995; 16: 441-447.
- Ramaekers VT, Calomme M, Vanden Berghie D, Makropoulos W: Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217-223.
- Finley JW, Penland JG: Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 11-27.
- Benton D, Cook R: Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Psychopharmacol* 1991; 29: 1092-1098.
- Contempré B, de Escobar GM, Deneff JF et al.: Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology* 2004; 145: 994-1002.
- Wang W, Xue H, Li Y et al.: Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid* 2015; 10: 1137-1144.
- Wu Q, Rayman MP, Lv H et al.: Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4037-4047.
- Köhrlé J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26: 944-984.
- Santos LR, Duraes C, Mendes A et al.: A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E719-E723.
- Krysiak R, Okopien B: The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2206-2215.
- Negro R, Greco G, Mangieri T et al.: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263-1268.
- Bacic-Vrca V, Skreb F, Cepelak I et al.: The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total antioxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 383-388.
- Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C et al.: Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem* 2007; 3: 281-284.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al.: European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.