

Received: 2012.07.12
Accepted: 2013.03.15
Published: 2013.05.24

Selen w chorobie Gravesa-Basedowa

Selenium in Graves' disease

Jadwiga Kryczyk¹, Paweł Zagrodzki^{1,2}

¹Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

²Instytut Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie

Streszczenie

W pracy omówiono obecny stan wiedzy na temat roli selenu w chorobie Gravesa-Basedowa (choroba Gravesa-Basedowa - ChGB). W ostatnim czasie, w patogenezie i przebiegu tej choroby, coraz więcej uwagi poświęca się zależności między stresem oksydacyjnym a układem antyoksydacyjnym, w którym ważną rolę odgrywają związki selenu. Tarczycza jest narządem o najwyższym stężeniu tego pierwiastka w organizmie człowieka. Związki selenu, dzięki właściwościom antyoksydacyjnym, chronią tyreocyty przed destrukcyjnym działaniem reaktywnych form tlenu (RFT), powstających podczas syntezy hormonów tarczycy. Dlatego wzmacnianie mechanizmów obronnych organizmu, zabezpieczających przed skutkami powstawania i działania RFT, podczas leczenia pacjentów z ChGB, może się okazać skutecznym środkiem wspomagającym powszechnie stosowane metody terapii.

Słowa kluczowe:

selen • choroba Gravesa-Basedowa • stres oksydacyjny

Summary

The aim of this study was to present the current state of knowledge of the role of selenium in Graves' disease. Recently, in the pathogenesis and course of this autoimmune disease, more attention has been paid to the relationship between oxidative stress and the antioxidant system, where selenium compounds play an important role. The thyroid is the organ with the highest selenium concentration in the human body. Selenium compounds, having antioxidant properties, protect thyrocytes against the destructive effects of reactive oxygen species (ROS), which are generated during the synthesis of thyroid hormones. Therefore, strengthening the body's defense mechanisms, which protect against the formation and activity of ROS during medical treatment of Graves' disease patients, may be an effective adjuvant in commonly used methods of therapy.

Keywords:

selenium • Graves' disease • oxidative stress

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1051000>

Word count:

2910

Tables:

–

Figures:

–

References:

96

Adres autorki: mgr Jadwiga Kryczyk, Zakład Bromatologii CMUJ, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków,
e-mail: jadviga.kryczyk@gmail.com

Wykaz skrótów: **CBZ** – karbimazol, **DIO** – dejodynaza jodotyroninowa, **ft4** – wolna tyroksyna, **ChGB** – choroba Gravesa-Basedowa, **GPX** – peroksydaza glutationowa, **GR** – reduktaza glutationowa, **MDA** – dialdehyd malonowy, **MMI** – metimazol, **PTU** – 6-propylo-2-tiouracyl, **RFT** – reaktywne formy tlenu, **Se** – selen, **SelP** – selenobiałko P, **T3** – trijodotyronina, **T4** – tyroksyna, **TBARS** – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, **TPO** – peroksydaza tarczycowa, **TR** – reduktaza tioredoksynowa, **TRAB** – przeciwciała przeciw receptorom tyreotropiny, **TSH** – tyreotropina.

BIOCHEMICZNA ROLA SELENU

Selen (Se) został odkryty przez J.J. Berzeliusa na początku XIX w. Ponieważ pierwiastek ten odznaczał się silnymi właściwościami toksycznymi, został uznany za szkodliwy dla człowieka i zwierząt. Jednak w drugiej połowie XX w. pogląd na jego działanie biochemiczne już się zmienił. Stało się to dzięki przełomowemu odkryciu biochemików amerykańskich Schwarza i Foltza, którzy w doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, zaobserwowali korzystny wpływ dodatku selenu do specjalnej paszy, niezawierającej tego pierwiastka. Dodatek ten umożliwił utrzymanie prawidłowej funkcji wątroby badanych zwierząt, w odróżnieniu od zwierząt pozbawionych selenu w pokarmie [13]. Od tamtej pory, selen, uznany za pierwiastek niezbędny, stał się przedmiotem licznych badań. Obecnie uważa się, że zakres działania tego mikroelementu jest szeroki. Selen wpływa na wzrost komórek i ekspresję genów poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych [14,90]. Uczestniczy w ochronie komórek przed RFT [31,93], w detoksykacji organizmu z metali ciężkich [78,93] oraz regulacji układu odpornościowego [21,55] i rozrodczego [43,62]. Zapewnia także prawidłowe funkcjonowanie tarczycy [8,49]. Ponadto selen ma właściwości przeciwzapalne [83]. Obecnie trwają intensywne badania poświęcone antynowotworowemu [46,61,79] i przeciwstarzeniowemu działaniu selenu oraz jego roli w hamowaniu chorób neurodegeneracyjnych [18,39,92].

Ważnym czynnikiem wpływającym na aktywność biologiczną selenu jest jego postać występowania. Selen może być obecny w postaci związków nieorganicznych i organicznych [54]. Obecnie u człowieka zidentyfikowano 25 selenobiałek [51]. Funkcja większości z nich wiąże się z udziałem w mechanizmach obrony przed RFT oraz katalizą wielu reakcji redoks. Przykładami selenobiałek są: peroksydaza glutationowa (GPX), reduktaza tioredoksynowa (TR), dejodynaza jodotyroninowa (DIO) oraz selenobiałko P (SelP) [57].

Pierwszym odkrytym selenobiałkiem była peroksydaza glutationowa. Enzym ten był także pierwszym (poza stężeniem selenu) biochemicznym markerem zasobów selenowych organizmu, gdyż jego aktywność, np. w erytrocytach, zależy od stężenia selenu w tych krwinkach. Obecnie wiadomo, że różne izoformy GPX katalizują redukcję zarówno nadtlenku wodoru, jak i nadtlenków organicznych – w tym nadtlenków fosfolipidów [41]. Innym selenobiał-

kiem jest reduktaza tioredoksynowa (TR), której funkcja wiąże się głównie z utrzymaniem właściwego potencjału redoks wewnątrz komórki [5]. Ponadto pełni ona prawdopodobnie ważną rolę w przebiegu chorób nowotworowych [88]. Znane są trzy izoformy TR: cytoplazmatyczna (TR1), mitochondrialna (TR2) oraz swoista dla jąder reduktaza tioredoksynowo-glutationowa (TR3) [75,76]. Inną grupę wśród selenobiałek stanowią trzy izoformy dejodynazy jodotyroninowej: DIO 1, DIO 2 oraz DIO 3, które odgrywają główną rolę w metabolizmie hormonów tarczycy. Enzymy te uczestniczą m.in. w transformacji tyroksyny (T4) do aktywnej biologicznie postaci – trijodotyroniny (T3) oraz przekształcają T4 do nieaktywnej postaci – odwrotnej trijodotyroniny (rT3) [11]. Kolejnym przykładem selenobiałek jest SelP. Występuje ono głównie w osoczu krwi, będąc dobrym wskaźnikiem zasobów selenowych organizmu [16]. Dodatkowo uczestniczy w magazynowaniu i transporcie tego mikroelementu. Z selenobiałkiem P może być związane nawet około 60% Se w osoczu [73]. Istnieją dowody, że białko to pełni również rolę antyoksydacyjną [74,77]. Głównym miejscem syntezy SelP jest wątroba [20].

Selen jest pierwiastkiem niezbędnym do życia. Najbardziej znanymi przykładami skutków ciężkiego niedoboru selenu jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (choroba Keshan) [40,56] oraz choroba zwyrodnieniowa stawów i kości (choroba Kashin-Beck) [91]. Jednak nawet umiarkowany niedobór selenu może mieć negatywny wpływ na zdrowie człowieka, np. zwiększając ryzyko niepłodności u mężczyzn [44], czy ryzyko wystąpienia chorób neurologicznych [92]. Codzienna dieta nie zawsze dostarcza właściwą ilość selenu. Stopień, w jakim pożywienie, pochodzące z danego terenu, pokrywa dobowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek, zależy bezpośrednio od zawartości Se w glebie. Ta z kolei może być uzależniona od praktyk rolniczych, np. stosowania nawozów zawierających selen. Podobnie pH gleby, czy też zwiększona wilgotność podłoża, mogą być czynnikami ograniczającymi absorpcję tego pierwiastka przez rośliny [24]. Dlatego liczne przypadki niedoboru Se u mieszkańców danego regionu geograficznego są zwykle uwarunkowane małą ilością Se w glebach. Tereny ubogie w selen występują m.in. w Danii, Finlandii, Nowej Zelandii, wschodniej i centralnej części Syberii, a także w dużej części Chin [37]. W celu wyrównania niedoborów selenu zaleca się przyjmowanie tego mikroelementu jako suplementu diety [66].

SELEN I JOD W TARCZYCY

Zawartość selenu w organizmie człowieka wynosi średnio 4,0-14, mg [6,29]. Najwyższe stężenie tego pierwiastka występuje w tarczycy [48,70]. Poza selenem, w gruczole tym także jod (I) jest pierwiastkiem wykazującym najwyższe stężenie. Oba te mikroelementy pełnią ważną rolę zarówno w biosyntezie, jak i metabolizmie hormonów tarczycy. Jednym z etapów wytwarzania hormonów jest organifikacja jodu. Proces ten katalizowany jest przez peroksydazę tarczycową (TPO), która wykorzystuje nadtlenek wodoru do utlenienia jonów jodkowych. Zabezpieczenie przed nadmiernym gromadzeniem się H_2O_2 w tyreocytach, a tym samym destrukcyjnym wpływem wolnych rodników na tarczycę, stanowi peroksydaza glutationowa, rozkładająca ten związek do wody i tlenu [71].

Nadmierne spożycie jodu wpływa na wzrost objętościowy tarczycy [95]. Zgodnie z wynikami badań Xu i wsp. [87], suplementacja selenem łagodzi skutki wysokiego stężenia jodu w organizmie. Dzięki zwiększeniu zasobów selenowych organizmu, wzrasta ilość wydalanego I w moczu oraz aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie hormonów tarczycy, tj. GPX, DIO 1 i TPO. Poważniejszym problemem dla wielu ludzi na świecie jest jednak niedobór jodu. Deficyt tego pierwiastka wpływa na rozwój wola i upośledzenia umysłowego [17,94]. W celu zapobiegania rozwojowi dysfunkcji tarczycy i mózgu, zalecane jest uzupełnianie niedoboru jodu, zwłaszcza w grupie kobiet w ciąży i karmiących, jak również wśród niemowląt. Pomocny w rozwiązywaniu wskazanego wyżej problemu wydaje się program wzbogacania żywności o ten mikroelement [28]. Istnieją również tereny ubogie zarówno w jod jak i selen (np. centralna Afryka), w których odnotowuje się wysoki wskaźnik występowania kretynizmu śluzakowatego [80]. Contempré i wsp. [25] ustalili, że tylko jednoczesna suplementacja selenem i jodem, może korzystnie wpłynąć na stabilizację poziomu hormonów tarczycy u pacjentów z tego obszaru. Uzupełnianie niedoboru samego tylko selenu, nasila proces dejodynacji tyroksyny, który nie może być zrekompensowany zwiększonym dowozem jodu i prowadzi do pogłębienia stanu niedoczynności tarczycy. Zatem konieczne jest wcześniejsze zaopatrzenie organizmu w jod, celem zapewnienia prawidłowego przebiegu syntezy hormonów tarczycy. Ponadto stwierdzono, że deficyt zarówno selenu jak i jodu może wpływać na wzrost procesu nekrozy oraz zakłócenie proliferacji komórek tarczycy [26]. W innych badaniach, również przeprowadzonych w centralnej Afryce, wskazano prowincję Shaba w Zairze, gdzie mimo niedoboru zarówno selenu, jak i jodu, nie odnotowano zwiększonego występowania tej postaci kretynizmu [63]. Podobne obserwacje poczyniono na terenie Chin i Tybetu [49]. Rodzi się zatem pytanie o istnienie jeszcze innego czynnika, poza deficytem Se i I wpływającego na częstotliwość występowania kretynizmu śluzakowatego [37].

CHOROBA GRAVESA-BASEDOWA

Choroba Gravesa-Basedowa (ChGB), podobnie jak choroba Hashimoto, jest schorzeniem tarczycy o podłożu auto-

immunologicznym [89]. ChGB dotyka około 0,5% populacji – głównie kobiet w wieku 40-60 lat [2]. Etiologia nie jest w pełni poznana, chociaż uważa się, iż rozwój ChGB jest wypadkową interakcji między uwarunkowaniami genetycznymi a środowiskiem. Z genetycznego punktu widzenia, szczególne znaczenie w rozwoju tej choroby, mają geny głównego układu zgodności tkankowej, a także geny kodujące receptory tyreotropiny oraz gen kodujący antygen 4 związany z cytotoksycznym limfocytom T [42]. Do czynników środowiskowych zalicza się m.in. stres, nadmierną ilość jodu w pożywieniu oraz niedobór selenu w codziennej diecie, palenie papierosów, infekcje wirusowe i bakteryjne, a także płęć, choć jej wpływ na częstość zachorowania wciąż pozostaje niewyjaśniony [64].

W chorobie Gravesa-Basedowa wytwarzane są przeciwciała przeciw receptorom tyreotropiny (TRAB), które stymulują gruczoł tarczycowy do wytwarzania hormonów. Niekontrolowane wytwarzanie hormonów tarczycy prowadzi do rozwoju hipertyreozы, która oprócz wola, oftalmopatii i dermatopatii, stanowi jeden z objawów choroby Gravesa-Basedowa [32]. Obecnie do najpowszechniejszych sposobów leczenia ChGB zalicza się stosowanie leków tyreostatycznych, radiojodoterapię (z użyciem izotopu jodu ^{131}I), bądź też operację chirurgiczną. Zwykle podaje się metimazol (MMI), karbimazol (CBZ) oraz propylotiouracyl (PTU), które przez zakłócanie funkcji peroksydazy tarczycowej, a tym samym blokowanie jodowania tyreoglobuliny, hamują syntezę hormonów [2,35]. Niemniej jednak, dla farmakoterapii ChGB, obiecujące wydają się również wyniki badań nad skutecznością selenowych analogów wspomnianych tyreostatyków [69].

Nadczynność tarczycy prowadzi do przyspieszenia metabolizmu, w wyniku czego dochodzi zarówno do wzrostu ilości powstających reaktywnych form tlenu, jak też do zmian w układzie antyoksydacyjnym [9,30]. Stan, w którym poziom reaktywnych form tlenu zaburza prooksydacyjno-antyoksydacyjną równowagę organizmu, nazywany jest stresem oksydacyjnym. Przykładem RFT są: nadtlenek wodoru, nadtlenoazotyn, tlen singletowy, anionorodnik ponadtlenny, rodnik hydroksylowy. Układ obronny wobec nich jest współtworzony m.in. przez dysmutazę ponadtlenną (SOD), katalazę (CAT), GPX i reduktazę glutationową (GR). Reaktywne formy tlenu są przyczyną uszkodzeń komórek m.in. poprzez proces oksydacji bądź też peroksydacji lipidów. Ponadto zakłócają prawidłowy przebieg procesów wewnątrzkomórkowych. W ostatnim czasie wiele zespołów badawczych skupiło się nad rolą stresu oksydacyjnego w rozwoju dysfunkcji różnych narządów [50,81]. Nowotwory, choroby neurodegeneracyjne bądź schorzenia układu naczyniowo-sercowego, związane są z niszczącym wpływem reaktywnych form tlenu. Podobnie patogeneza schorzeń tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, przede wszystkim choroba Gravesa-Basedowa, również ma związek z destrukcyjnym oddziaływaniem RFT. Przypuszcza się, że nadczynność gruczołu tarczycowego wpływa na wzrost tempa powstawania RFT poprzez zaburzenie mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Jako dowód na powyższe przypuszczenia Ko-

mosinska-Vassev i wsp. [50] wykazali u pacjentów z ChGB w stanie eutyreozy znaczące obniżenie poziomu procesów peroksydacji w porównaniu z pacjentami z nieleczoną chorobą Gravesa-Basedowa. Obserwacja ta wskazuje na istnienie zależności wytwarzania RFT od układu antyoksydacyjnego w stanie hipertyreozy.

SELEN W CHOROBIE GRAVESA-BASEDOWA

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie antyoksydantami jako czynnikami dietetycznymi, które mogą wspomagać leczenie różnych schorzeń, w tym autoimmunologicznych chorób tarczycy. Odpowiedniej przesłanki dostarczają dane literaturowe, wskazujące m.in. na związek stresu oksydacyjnego i układu antyoksydacyjnego w chorobie Gravesa-Basedowa. U pacjentów z ChGB wzrasta stężenie wolnych rodników w surowicy krwi [10,50]. Dodatkowo, przy nadczynności tarczycy dochodzi do zaburzenia równowagi między procesami oksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi, gdyż aktywność wewnątrzkomórkowa CAT czy SOD jest niższa w porównaniu do aktywności tych enzymów u osób zdrowych [1]. Ponadto w stanie eutyreozy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wskaźnik oksydacyjnego uszkodzenia błon komórkowych (poziom produktów peroksydacji reagujących z kwasem tiobarbiturowym, TBARS) wykazuje podwyższoną wartość w porównaniu do osób zdrowych [3].

W prawidłowo funkcjonującej tarczycy, selen, poprzez selenobiałka, bierze udział w usuwaniu RFT powstających przy wytwarzaniu hormonów tarczycy, chroniąc tym samym tyreocyty przed uszkodzeniem. Stężenie selenu w osoczu u osób z nadczynnością tarczycy, wykazuje ujemną korelację ze stężeniem hormonów tarczycy – tyroksyny czy trijodotyroniny [4]. Podobną zależność między Se i hormonami tarczycy, stwierdzono również w późniejszych badaniach Kucharzewskiego i wsp. [53]. Z kolei Hawkes i wsp. [36] badając wpływ suplementacji selenem na metabolizm hormonów tarczycy u zdrowych ludzi, nie zaobserwowali żadnych zmian stężenia T4, T3 oraz TSH. Podobnie Combs i wsp. [23], również nie zauważyli związku między stężeniem Se a stężeniem hormonów tarczycy. Trudno zatem przy obecnym stanie wiedzy rozstrzygnąć, czy zasoby tego mikroelementu w organizmie mogą mieć wpływ na stężenie hormonów tarczycy u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

Leki tyreostatyczne są podstawowym sposobem leczenia nadczynności tarczycy u pacjentów z ChGB. W Europie najczęściej stosowany jest metimazol (MMI) [27]. Rola MMI w usuwaniu RFT w chorobie Gravesa-Basedowa nie jest jednoznaczna. W badaniach *in vitro* potwierdzono antyoksydacyjne właściwości tego leku przy rozkładaniu H₂O₂ [45]. Jednak Ademoğlu i wsp. [3] zaobserwowali, iż u pacjentów stosujących PTU wskaźnik TBARS, zarówno w osoczu jak i w komórkach tarczycy, wykazywał niższą wartość w porównaniu do pacjentów leczonych MMI [3]. Ponadto Wilson i wsp. [86] nie stwierdzili udziału karbimazolu (prekursora dla MMI) w rozkładzie RFT.

Wyniki kilku prac świadczą o poszukiwaniu nowych sposobów leczenia ChGB poprzez wzmacnianie układu antyoksydacyjnego organizmu, ponieważ leczenie nadczynności tarczycy metimazolem w połączeniu z antyoksydantami może się okazać skuteczniejsze aniżeli monoterapia tym lekiem. Pacjenci z nadczynnością tarczycy leczeni tylko MMI osiągnęli stan eutyreozy po 8 tygodniach. Stosowanie mieszaniny antyoksydantów (zawierającej: 200 mg wit. E, 250 mg wit. C, 3 mg β-karoten, 1 mg miedzi, 7,5 mg cynku, 1,5 mg manganu i 15 mg selenu), normalizowało aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz stężenie dialdehydu malonowego (MDA; jeden z produktów powstających w czasie peroksydacji lipidowej) już po 4 tygodniach. Nie miało jednak wpływu na regulację poziomu hormonów tarczycy. Z kolei w przypadku jednoczesnego podawania MMI i antyoksydantów, czas normalizacji objawów klinicznych nadczynności tarczycy (niepokój, bezsenność, spadek masy ciała, nadmierne pocenie, tachykardia, drgawki) oraz parametrów biochemicznych (stężenie T3, T4, TSH, MDA, aktywność SOD, CAT) oscylował między 4-8 tygodniami [34]. Podobną zależność zaobserwowano również w eksperymencie przeprowadzonym przez Sewerynek i wsp. [72]. Pacjenci z ChGB przyjmowali metimazol. Dodatkowo jedna grupa chorych przyjmowała przez okres trwania eksperymentu tabletkę, zawierającą antyoksydanty w następujących ilościach: selen – 60 mg, wit. C – 200 mg, wit. E – 36 mg oraz β-karoten 6 mg.

U pacjentów z terapią skojarzoną szybciej zaobserwowano powrót do prawidłowego funkcjonowania tarczycy poprzez znaczący spadek stężenia wolnej tyroksyny (fT4) i wolnej trijodotyroniny (fT3) w surowicy, przy równoczesnym wzroście TSH. Również według Vrca i wsp. [82], standardowe leczenie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa w połączeniu z suplementacją antyoksydantami, takimi jak: witamina C, witamina E, β-karoten, selen, jest skuteczniejsze.

Zatem stosowanie antyoksydantów – w tym selenu – nie może oczywiście zastąpić powszechnie przyjętych metod leczenia nadczynności tarczycy, może natomiast znacząco zwiększyć skuteczność ich działania.

Warto zauważyć, że przy nadmiernym wytwarzaniu hormonów tarczycy w stanie hipertyreozy, obserwowana jest podwyższona aktywność – obecnej w tarczycy – dejodynazy typu I i to nawet w stanach niedoboru selenu, jakie występują u ludzi [60]. Wówczas pierwiastek ten za pośrednictwem selenobiałka P przenoszony jest z peroksydazy glutationowej do dejodynazy [47,68], co może spowodować spadek aktywności GPX [68]. Aby temu zapobiec, wydaje się celowe podawanie selenu – spośród innych antyoksydantów – w czasie leczenia pacjentów z ChGB [60].

Wyniki badań różnych autorów wskazują na istnienie związku między nadczynnością tarczycy a stężeniem selenu we krwi. Reglinski i wsp. [67] zaobserwowali, iż zawartość tego mikroelementu w osoczu u pacjentów z nieleczoną chorobą Gravesa-Basedowa była mniejsza nawet o połowę w porównaniu do osób zdrowych. Po 2-mie-

sięcej terapii lekiem tyreostatycznym – karbimazolem, stężenie selenu wzrosło, jednak pozostawało wciąż niższe w stosunku do osób zdrowych. Z kolei Wertenbruch i wsp. [84] odnotowali wyższe wartości stężenia selenu w surowicy u osób z remisją ChGB w stanie eutyreozy, w porównaniu do osób z nawrotem choroby. Dodatkowo, u osób z remisją choroby, stężenie selenu w surowicy ujemnie korelowało z poziomem przeciwciał TRAB. W świetle badań Carella i wsp. [19], którzy zauważyli, iż u większości badanych pacjentów z ChGB, po przeprowadzeniu terapii metimazolem przez 18 miesięcy, przeciwciała TRAB wciąż były obecne, a ich stężenie miało istotny wpływ na częstotliwość oraz czas ponownego pojawienia się nadczynności tarczycy u tych osób. Wydaje się, że podawanie MMI z Se mogłoby się okazać skuteczniejsze w leczeniu ChGB. Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia w eksperymencie leczniczym. Kucharzewki i wsp. [52], badając stężenie selenu we krwi pacjentów z różnymi schorzeniami tarczycy (nowotworami tarczycy, wolem guzkowym, chorobą Gravesa-Basedowa oraz zapaleniem tarczycy), również najniższe wartości stężenia Se stwierdzili w grupie chorych z ChGB.

Podsumowując wyniki wyżej omówionych badań, wydaje się, że utrzymanie odpowiednio wysokiego stężenia selenu u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, może mieć podstawowe znaczenie w terapii tego schorzenia

SELEN W ORBITOPATII

Orbitopatia Gravesa (GO) jest często diagnozowana wśród pacjentów z nadczynnością tarczycy. Na GO cierpi bowiem 25-50% pacjentów z ChGB [33]. Znacznie rzadziej orbitopatia Gravesa spotykana jest w stanie eutyreozy bądź też niedoczynności tarczycy [96]. GO obniża komfort życia pacjentów, stanowiąc również zagrożenie utraty wzroku w przypadku najcięższej z jej postaci. Wybór terapii uwarunkowany jest stopniem rozwoju GO. Leczenie miejscowe stosowane jest w łagodnym przebiegu choroby, natomiast leczenie immunosupresyjne, naświetlanie okolic pozagałkowych lub zabiegi chirurgiczne w przypadku postaci umiarkowanych do ciężkich i zagrażających utratą wzroku. Patogeneza tego schorzenia wciąż budzi wiele pytań, dlatego poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych jest szczególnie trudne [33]. Za bardzo prawdopodobne uważa się, że na rozwój GO wpływa proliferacja fibroblastów i adipocytów w oczodołach. Wiadomo również, iż autoreaktywne limfocyty T przedostają się do tkanki i mięśni gałki ocznej, wywołując uwalnianie cytokin, takich jak: interferon- γ (IFN- γ), interleukina 1 α (IL-1 α), czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α), transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β), oraz reaktywnych form tlenu, co stymuluje liczne podziały komórek. W wyniku procesu proliferacji fibroblastów, w oczodołach powstaje nadmierna ilość glikozaminoglikanów, wywołując gromadzenie się płynów, a tym samym powstanie obrzęku [12,85].

Stres oksydacyjny wskazywany jest jako istotny czynnik w patogenezie orbitopatii Gravesa. Jak wspomniano wy-

żej, obecne u pacjentów z GO, autoreaktywne limfocyty T wpływają na powstawanie reaktywnych form tlenu [7], które nasilają ekspresję białka szoku cieplnego – hsp72 [38] zarówno u pacjentów z ChGB, jak i GO [65]. Białko hsp72 pełni istotną rolę w rozpoznawaniu przez autoreaktywne limfocyty T antygenów obecnych na powierzchni fibroblastów oczodołów, co wpływa na rozwój choroby [7]. Kolejnym argumentem, potwierdzającym hipotezę stresu oksydacyjnego, jako czynnika etiologicznego GO, jest zmniejszenie aktywności GPX w fibroblastach oczodołów osób z GO w porównaniu do osób zdrowych [13]. Dodatkowo, wyniki badań Manji i wsp. [58] wykazały, iż u palaczy obciążonych ChGB, orbitopatia rozwija się znacznie szybciej w porównaniu do osób niepalących, co także jest zgodne z powyższą hipotezą, ponieważ dym papierosowy stanowi źródło wolnych rodników [22].

W innych badaniach, mimo obniżenia poziomu stresu oksydacyjnego u pacjentów, którzy przyjmowali leki tyreostatyczne, aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich, jak: SOD, CAT, GR, GPX nadal była niższa w porównaniu do osób zdrowych [43]. Badania te przeprowadzono w Indiach, gdzie powszechnie u ludzi występuje niedobór cynku, miedzi i selenu. Zatem deficyt pierwiastków, pełniących główną rolę w aktywacji enzymów antyoksydacyjnych, mógł wpłynąć na uzyskane wyniki. Z kolei Marcocci i wsp. [59] porównywali wyniki leczenia pacjentów z łagodną postacią GO, za pomocą: selenu (200 mg/dzień w postaci selenianu (IV) sodu) i pentoksyfiliny (PF) (1200 mg/dzień), mającej właściwości przeciwzapalne oraz przeciwzwłóknieniowe. Eksperyment był randomizowany, prowadzony przez 12 miesięcy. Zarówno stan oka jak i jakość życia polepszyły się zniemiennie u chorych przyjmujących selen, w stosunku do grupy z placebo, podczas gdy u chorych przyjmujących pentoksyfilinę powyższej zmiany nie odnotowano. Ponadto u żadnego z pacjentów leczonych Se nie zaobserwowano pogorszenia stanu klinicznego, w przeciwieństwie do pacjentów otrzymujących placebo lub pentoksyfilinę. Dodatkowo, u chorych przyjmujących PF wystąpiły skutki niepożądane w postaci zaburzenia pracy układu pokarmowego. Zatem suplementacja selenem wpływała korzystnie na łagodzenie objawów choroby Gravesa-Basedowa.

PODSUMOWANIE

Suplementacja selenem może mieć korzystny wpływ na przebieg terapii w chorobie Gravesa-Basedowa. Istnieją wyniki badań, które wskazują na większą efektywność leczenia objawów ChGB, poprzez łączenie standardowych leków, np. metimazolu, ze spożywaniem antyoksydantów, takich jak selen. Dodatkowym atutem tego wspomaganie leczenia ChGB jest łatwość użycia suplementów oraz stosunkowo niskie koszty. Stosowanie antyoksydantów nie zastąpi oczywiście powszechnych metod leczenia, ale może być ich skutecznym uzupełnieniem. Dalsze prowadzenie badań nad rolą selenu w leczeniu choroby Gravesa-Basedowa, może zaowocować wyjaśnieniem mechanizmów – nie tylko dobroczynnego działania tego pierwiastka – ale także powstawania i rozwoju samej choroby.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abalovich M., Llesuy S., Gutierrez S., Repetto M.: Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effect of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin. Endocrinol.*, 2003; 59: 321-327
- [2] Abraham P., Acharya S.: Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2010; 6: 29-40
- [3] Ademoglu E., Özbey N., Erbil Y., Tanrikulu S., Barbaros U., Yanik B.T., Bozboru A., Özarmağan S.: Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease. *Eur. J. Intern. Med.*, 2006; 17: 545-550
- [4] Aihara K., Nishi Y., Hatano S.: Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1984; 40: 26-35
- [5] Arnér E.S., Holmgren A.: Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 6102-6109
- [6] Balázs C., Fehér J.: The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. *CEMED*, 2009; 3: 269-277
- [7] Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A.: Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: In vitro studies and therapeutic implications. *Biofactors*, 2003; 19: 155-163
- [8] Beckett G.J., Arthur J.R.: Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.*, 2005; 184: 455-465
- [9] Bednarek J., Wysocki H., Sowiński J.: Oxidative stress peripheral parameters in Graves' disease: the effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy. *Clin. Biochem.*, 2005; 38: 13-18
- [10] Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V., Grossi G., Bargossi A.M., Melchionda N., Marchesini G.: Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 620-624
- [11] Bianco A.C., Kim B.W.: Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2571-2579
- [12] Bouzas E., Karadimas P., Mastorakos G., Koutras D.: Antioxidant agents in the treatment of graves' ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000; 129: 618-622
- [13] Brown K.M., Arthur J.R.: Selenium, selenoproteins and human health: A review. *Public Health Nutr.*, 2001; 4: 593-599
- [14] Brozmanová J., Mániková D., Vlčková V., Chovanec M.: Selenium: A double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch. Toxicol.*, 2010; 84: 919-938
- [15] Burdon R.H.: Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1995; 18: 775-794
- [16] Burk R.F., Norsworthy B.K., Hill K.E., Motley A.K., Byrne D.W.: Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006; 15: 804-810
- [17] Cao X.Y., Jiang X.M., Dou Z.H., Rakeman M.A., Zhang M.L., O'Donnell K., Ma T., Amette K., Delong N., Delong G.R.: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 1739-1744
- [18] Cardoso B.R., Ong T.P., Jacob-Filho W., Jallul O., Freitas M.I., Cozolino S.M.: Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br. J. Nutr.*, 2010; 103: 803-806
- [19] Carella C., Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M., Cioffi M., Pilla P., Nersita R., Iorio S., Amato G., Braverman L.E., Roti E.: Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid*, 2006; 16: 295-302
- [20] Carlson B.A., Novoselov S.V., Kumaraswamy E., Lee B.J., Anver M.R., Gladyshev V.N., Hatfield D.L.: Specific excision of the selenocysteine tRNA [Ser] Sec (Trsp) gene in mouse liver demonstrates an essential role of selenoproteins in liver function. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 8011-8017
- [21] Cheng W.H., Holmstrom A., Li X., Wu R.T., Zeng H., Xiao Z.: Effect of dietary selenium and cancer cell xenograft on peripheral T and B lymphocytes in adult nude mice. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012; 146: 230-235
- [22] Colombo G., Dalle-Donne I., Orioli M., Giustarini D., Rossi R., Clerici M., Regazzoni L., Aldini G., Milzani A., Butterfield D.A., Gagliano N.: Oxidative damage in human gingival fibroblasts exposed to cigarette smoke. 2012; 52: 1584-1596
- [23] Combs G., Midthune D., Patterson K., Canfield W., Hill A., Levander O., Taylor P., Moler J., Patterson B.: Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 89: 1808-1814
- [24] Combs G.F.Jr.: Selenium in global food systems. *Br. J. Nutr.*, 2001; 85: 517-547
- [25] Contempré B., Duale N.L., Dumont J.E., Ngo B., Diplock A.T., Vanderpas J.: Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin. Endocrinol.*, 1992; 36: 579-583
- [26] Contempré B., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C.: Effect of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995; 133: 99-109
- [27] Cooper D.S.: Antithyroid drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 905-917
- [28] Delange F.: The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 1994; 4: 107-128
- [29] Drutel A., Archambeaud F., Caron P.: Selenium and the thyroid gland: More good news for clinicians. *Clin. Endocrinol.*, 2013; 78: 155-164
- [30] Erdamar H., Demirci H., Yaman H., Erbil M., Yakar T., Sancak B., Elbeg S., Biberoglu G., Yetkin I.: The effect of hypothyroidisms, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008; 46: 1004-1010
- [31] Erkekoğlu P., Rachidi W., Yüzügüllü O.G., Giray B., Öztürk M., Favier A., Hincal F.: Induction of ROS, p53, p21 in DEHP- and MEHP-exposed LNCaP cells-protection by selenium compounds. *Food Chem. Toxicol.*, 2011; 49: 1565-1571
- [32] Ginsberg J.: Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*, 2003; 168: 575-585
- [33] Griepentrog G.J., Garrity J.A.: Update on the medical treatment of Graves ophthalmopathy. *Int. J. Gen. Med.*, 2009; 29: 263-269
- [34] Guerra L., Moiguer S., Karner M., de Molina M.C., Sreider C.M., Burdman J.A.: Antioxidants in the treatment of Graves' disease. *IUBMB Life*, 2001; 51: 105-109
- [35] Guerra L.N., Ríos De Molina M.D., Miler E.A., Moiguer S., Karner M., Burdman J.A.: Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin. Chim. Acta*, 2005; 352: 115-120
- [36] Hawkes W.C., Keim N.L., Diane Richter B., Gustafson M.B., Gale B., Mackey B.E., Bonnel E.L.: High-selenium yeast supplementation in free-living North American men: no effect on thyroid hormone metabolism or body composition. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2008; 22: 131-142
- [37] Hess S.Y.: The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 24: 117-132

- [38] Heufelder A.E., Wenzel B.E., Bahn R.S.: Methimazole and propylthiouracil inhibit the oxygen free radical induced expression of a 72 kilodalton heat shock protein in Graves' retroocular fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 737-742
- [39] Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Burk R.F.: Neurological dysfunction occurs in mice with targeted deletion of the selenoprotein P gene. *J. Nutr.*, 2004; 134: 157-161
- [40] Hou J., Wang T., Liu M., Li S., Chen J., Liu C., Zhang H., Wang Y., Liu Z., Liang N., Wan Y., Li Q., Sun S., Zhang L., Feng H., Liu Y., Wang H.: Sub-optimal selenium supply - a continuing problem in Keshan disease areas in Heilongjiang province. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2011; 143: 1255-1263
- [41] Imai H., Nakagawa Y.: Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 34: 145-169
- [42] Karasek M., Lewinski A.: Etiopathogenesis of Graves' disease. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2003; 24: 161-166
- [43] Kaur A., Pandey S., Kumar S., Mehdi A.A., Mishra A.: Oxidative stress profile in graves' ophthalmopathy in Indian patients. *Orbit*, 2010; 29: 97-101
- [44] Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghozzi H., Hammami S., Zghal K., Fki H., Damak J., Bahloul A.: Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch. Androl.*, 2003; 49: 83-94
- [45] Kim H., Lee T.H., Hwang Y.S., Bang M.A., Kim K.H., Suh J.M., Chung H.K., Yu D.Y., Lee K.K., Kwon O.Y., Ro H.K., Shong M.: Methimazole as an antioxidant and immunomodulator in thyroid cells: mechanisms involving interferon-signaling and H₂O₂ scavenging. *Mol. Pharmacol.*, 2001; 60: 972-980
- [46] Kipp A., Banning A., Van Schothorst E.M., Méplan C., Schomburg L., Evelo C., Coort S., Gaj S., Keijer J., Hesketh J., Brigelius-Flohé R.: Four selenoproteins, protein biosynthesis, and Wnt signalling are particularly sensitive to limited selenium intake in mouse colon. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009; 53: 1561-1572
- [47] Köhrle J.: Thyroid hormone deiodination in target tissues – a regulatory role for the trace element selenium? *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1994; 102: 63-89
- [48] Köhrle J., Gärtner R.: Selenium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 23: 815-827
- [49] Köhrle J., Jakob F., Contempré B., Dumont J.E.: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 944-984
- [50] Komosinska-Vassev K., Olczyk K., Kucharz E.J., Marcisz C., Winsz-Szczotka K., Kotulska A.: Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin. Chim. Acta*, 2000; 300: 107-117
- [51] Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V., Lobanov A.V., Zentgraf O., Guigó R., Gladyshev V.N.: Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003; 300: 1439-1443
- [52] Kucharzewski M., Braziewicz J., Majewska U., Gózdź S.: Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2002; 88: 25-30
- [53] Kucharzewski M., Braziewicz J., Majewska U., Gózdź S.: Copper, zinc and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2003; 93: 9-18
- [54] Lane H.W., Strength R., Johnson J., White M.: Effect of chemical form of selenium on tissue glutathione peroxidase activity in developing rats. *J. Nutr.*, 1991; 121: 80-86
- [55] Lee C.Y., Wan J.M.: Immunoregulatory and antioxidant performance of α -tocopherol and selenium on human lymphocytes. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2002; 86: 123-136
- [56] Li Z.X., Yang L., Wang Y.B., Zhao S., Huang W.L., Ma Lin: Analysis of Keshan disease investigation result in Yunnan province in 2008. *Chin. J. Endemiol.*, 2010; 29: 93-95
- [57] Lobanov A.V., Hatfield D.L., Gladyshev V.N.: Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1790: 1424-1428
- [58] Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K., Allahabadi A., Armitage M., Chatterjee V.K., Lazarus J.H., Pearce S.H., Vaidya B., Gough S.C., Franklyn J.A.: Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 4873-4880
- [59] Marcocci C., Altea M., Kahaly G., Pitz S., Krassas G., Boboridia K., Bartalena L., Sivelli M., von Arx G., Stahl M., Nardi M., Mourits M., Baldeschi L., Pinchera A., Wiersinga W., EUGOGO Group.: Selenium and pentoxifylline in patients with mild Graves' orbitopathy: Results of a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Endocr. Abstr.*, 2010; 22: P866
- [60] Mayer L., Romić Z., Škreb F., Bačić-Vrca V., Čepelak Žanič-Grubišić T., Kirin M.: Antioxidants in patients with hyperthyroidism. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; 42: 154-158
- [61] Mücke O., Schomburg L., Buentzel J., Kisters K., Muecke R.: Selenium in oncology - an update. *Trace Elem. Electrol.*, 2010; 27: 250-257
- [62] Moslemi M.K., Tavanbakhsh S.: Selenium - vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int. J. Gen. Med.*, 2011; 4: 99-104
- [63] Ngo D.B., Dikassa L., Okitolonda W., Kashala T.D., Gerry C., Dumont J., Vanovervelt N., Contempré B., Diplock A.T., Peach S., Vanderpas J.: Selenium status in pregnant women of a rural population (Zaire) in relationship to iodine deficiency. *Trop. Med. Int. Health*, 1997; 2: 572-581
- [64] Prummel M., Strieder T., Wiersinga W.: The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 150: 605-618
- [65] Prummel M.F., van Pareren Y., Barker O., Wiersinga W.M.: Anti-heat shock protein (hsp)72 antibodies are present in patients with Graves' disease (GD) and in smoking control subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997; 110: 292-295
- [66] Rayman M.P.: The argument for increasing selenium intake. *Proc. Nutr. Soc.*, 2002; 61: 203-215
- [67] Reglinski J., Smith W., Wilson R., Halls D., McKillop J., Thomson J.: Selenium in Graves' disease. *Clin. Chim. Acta*, 1992; 211: 189-190
- [68] Resch U., Hesel G., Tatzber F., Sinzinger H.: Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002; 40: 1132-1134
- [69] Roy G., Muges G.: Selenium analogues of antithyroid drugs – recent developments. *Chem. Biodivers.*, 2008; 5: 414-439
- [70] Schmutzler C., Mentrup B., Schomburg L., Hoang-Vu C., Herzog V., Köhrle J.: Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol. Chem.*, 2007; 388: 1053-1059
- [71] Schomburg L., Köhrle J.: On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008; 52: 1235-1246
- [72] Sewerynek J., Wiktorska J., Nowak D., Lewinski A.: Methimazole protection against oxidative stress induced by hyperthyroidism in Graves' disease. *Endocr. Regul.*, 2000; 34: 83-89
- [73] Speckmann B., Sies H., Steinbrenner H.: Attenuation of hepatic expression and secretion of selenoprotein P by metformin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 387: 158-163
- [74] Steinbrenner H., Bilgic E., Alili L., Sies H., Brenneisen P.: Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. *Free Radic. Res.*, 2006; 40: 936-943
- [75] Sun Q.A., Kirnarsky L., Sherman S., Gladyshev V.N.: Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 3673-3678

- [76] Sun Q.A., Wu Y., Zappacosta F., Jeang K.T., Lee B.J., Hatfield D.L., Gladyshev V.N.: Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 24522-24530
- [77] Takebe G., Yarimizu J., Saito Y., Hayashi T., Nakamura H., Yodoi J., Nagasawa S., Takahashi K.: A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 41254-41258
- [78] Talas Z.S., Orun I., Ozdemir I., Erdogan K., Alkan A., Yilmaz I.: Antioxidative role of selenium against the toxic effect of heavy metals (Cd⁺², Cr⁺³) on liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum 1792). *Fish Physiol. Biochem.*, 2008; 34: 217-222
- [79] Van den Brandt P.A., Zeegers M.P.A., Bode P., Goldbohm R.A.: Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2003; 12: 866-871
- [80] Vanderpas J.B., Dumont J.E., Contempre B., Diplock A.T.: Iodine and selenium deficiency in northern Zaire. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56: 957-958
- [81] Vincent J.L., Forceville X.: Critically elucidating the role of selenium. *Curr. Opin. Anesthesiol.*, 2008; 21: 148-154
- [82] Vrca V.B., Skreb F., Cepelak I., Romic Z., Mayer L.: Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin. Chim. Acta*, 2004; 341: 55-63
- [83] Vunta H., Davis F., Palempalli U.D., Bhat D., Arner R.J., Thompson J.T., Peterson D.G., Reddy C.C., Prabhu K.S.: The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 17964-17973
- [84] Wertenbruch T., Willenberg H.S., Sagert C., Nguyen T.B., Bahlo M., Feldkamp J., Groeger C., Hermsen D., Scherbaum W.A., Schott M.: Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med. Chem.*, 2007; 3: 281-284
- [85] Wiersinga W.M., Prummel M.F.: Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 280-287
- [86] Wilson R., Buchanan L., Fraser W.D., Jenkins C., Smith W.E., Reglinski J., Thomson J.A., McKillop J.H.: Evidence for carbimazole as an antioxidant. *Autoimmunity*, 1998; 27: 149-153
- [87] Xu J., Liu X.L., Yang X.F., Guo H.L., Zhao L.N., Sun X.F.: Supplemental selenium alleviates the toxic effects of excessive iodine on thyroid. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2011; 141: 110-118
- [88] Yoo M.H., Xu X.M., Carlson B.A., Gladyshev V.N., Hatfield D.L.: Thioredoxin reductase 1 deficiency reverses tumor phenotype and tumorigenicity of lung carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 13005-13008
- [89] Zeitlin A.A., Simmonds M.J., Gough S.C.: Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. *Clin. Endocrinol.*, 2008; 68: 671-682
- [90] Zeng H.: Selenium as an essential micronutrient: Roles in cell cycle and apoptosis. *Molecules*, 2009; 14: 1263-1278
- [91] Zhang B., Yang L., Wang W., Li Y., Li H.: Quantification and comparison of soil elements in the Tibetan plateau Kaschin-beck disease area: a case study in Zamtang County, Sichuan Province, China. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2010; 138: 69-78
- [92] Zhang S., Rocourt C., Cheng W.H.: Selenoproteins and the aging brain. *Mech. Ageing. Dev.*, 2010; 131: 253-260
- [93] Zhou Y.J., Zhang S.P., Liu C.W, Cai Y.Q.: The protection of selenium on ROS mediated-apoptosis by mitochondria dysfunction in cadmium-induced LLC-PK1 cells. *Toxicol. In Vitro*, 2009; 23: 288-294
- [94] Zimmermann M.B., Andersson M.: Assessment of iodine nutrition in populations: Past, present, and future. *Nutr. Rev.*, 2012; 70: 553-570
- [95] Zimmermann M.B., Ito Y., Hess S.Y., Fujieda K., Molinari L.: High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81: 840-844
- [96] Zygulska A.: Radiotherapy in the treatment of Graves ophthalmopathy to it or not? *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.*, 2010; 3: 1-11

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.