

KAMILA WALA¹, KAROL ZIELIŃSKI¹, ZYGMUNT ZDROJEWICZ²

Rola selenu w patogenezie chorób tarczycy

The role of selenium in pathogenesis of thyroid diseases

¹Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Witelona w Legnicy

KEYWORDS

thyroid gland, selenium, diet

SUMMARY

Diseases of the thyroid gland are an increasing epidemiological problem in Poland. These are primarily disorders associated with insufficient production of hormones, referred to as hypothyroidism. For the proper functioning of the gland, it is necessary to correctly supplement micronutrients, among which one of the most important is selenium. The aim of the study is to present the role of selenium in thyroid diseases. This element is part of many enzymes from the selenoproteases group. Insufficient supply leads to a reduction in the synthesis of tetradotyronin 5-deiodinase and antioxidant enzymes. In the case of selenium deficiency, the thyroid hormone formation process is disturbed and the destructive effect of oxidative stress on gland cells is increased. Adequate supplementation of this microelement is essential for the proper functioning of the thyroid gland.

WSTĘP

Selen (Se) to pierwiastek z grupy tlenowców o liczbie atomowej 34, należący do niemetali. Może tworzyć związki na różnych stopniach utlenienia. Pierwiastek ten został odkryty w 1817 roku przez J.J. Berzeliusa (1). Nazwa „selen” pochodzi prawdopodobnie od imienia mitycznej greckiej bogini Księżycy – Selene, siostry Heliosa i Eos. Przedstawiana jest na rydwanie zaprzężonym w konie lub woły. Dawniej przypisywano jej wpływ na stan zdrowia, życie seksualne, a także praktyki magiczne. W mitologii rzymskiej jej odpowiednikiem była Luna (2). Selen to powszechnie występujący, naturalny składnik gleby, skał oraz minerałów. W przyrodzie spotykany jest w trzech odmianach alotropowych, jako selen szary, o metalicznym połysku, selen czerwony i bezpostaciowy. Znajduje zastosowanie w przemyśle elektronicznym, ceramicznym, farmaceutycznym oraz szklarskim. Wykorzystywany jest m.in. do produkcji komórek fotoelektrycznych, półprzewodników, szkła, a jako siarczek selenu jest składnikiem leków o właściwościach przeciwgrzybiczych (3). Ponadto selen to nie tylko szeroko stosowany w przemyśle surowiec, ale także istotny mikroelement, biorący udział w licznych procesach biochemicznych i fizjologicznych.

FUNKCJA

W organizmie człowieka selen łączy się z aminokwasami, tworząc selenobiałka. Jest składnikiem wielu enzymów,

a także niektórych białek budujących błony komórkowe. Pełni więc funkcję, obok enzymatycznej, także stabilizującą. Ponadto selen odgrywa istotną rolę w spermatogenezie, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie plemników, a tym samym płodność u mężczyzn (4). Jak dotąd zidentyfikowano ponad 30 selenobiałek występujących w organizmach żywych, jednak rola kilku z nich wciąż nie jest poznana. Wchodząc w skład selenoproteinaz, zwanych także enzymami selenozależnymi, selen buduje centrum katalityczne, a tym samym zapewnia aktywność biologiczną takich cząsteczek, jak: peroksydaza glutationowa, reduktaza tioredoksyny, selenoproteina P czy 5-dejodynaza tetrajodotyroniny (5). Poprzez udział w katalizowaniu reakcji redoks, za które odpowiada m.in. peroksydaza glutationowa, umożliwia redukcję nadtlenu i dezaktywację rodników tlenowych, co pozwala obniżyć stres oksydacyjny i zredukować ryzyko wystąpienia chorób, takich jak choroby nowotworowe i autoimmunologiczne. Podobnie selenoproteina P oraz reduktaza tioredoksyny pełnią funkcję antyoksydacyjną, dodatkowo proteina ta odpowiada za transport selenu. Rola detoksykacyjna selenu polega na tworzeniu nieaktywnych kompleksów, które następnie są usuwane z organizmu. Metalami ciężkimi, które mogą w ten sposób ulec eliminacji, są kadm, ołów oraz rtęć (6).

W literaturze opisywany jest także istotny wpływ selenu na funkcję układu immunologicznego. Niektóre

leukocyty (neutrofile i monocyty) niszczą patogeny na drodze wybuchu tlenowego, wytwarzając w tym procesie duże ilości reaktywnych form tlenu. Jest to istotny mechanizm w ochronie organizmu przed drobnoustrojami, jednak wiąże się z ryzykiem uszkodzenia własnych komórek. Niezbędny wydaje się tu być dodatkowy układ chroniący te komórki przed wytworzonymi produktami reakcji oksydacji, za co m.in. odpowiadają właśnie selenoproteiny (7, 8). W pracy John i wsp. (9) potwierdzono protekcyjną rolę selenu na komórki, poprzez wspomniane wcześniej działanie antyoksydacyjne. Peroksydaza glutationowa oraz reduktaza tioredoksyny zapobiegają tworzeniu nadtlenu wodoru, peroksydacji fosfolipidów błon komórkowych i uszkodzeniu leukocytów przez wolne rodniki. Ponadto udowodniono, że niedobór selenu prowadzi do zaburzenia funkcji limfocytów i produkcji przeciwciał, a jego uzupełnienie stymuluje proliferację tych komórek. Dodatkowo istotny wydaje się być wpływ selenu na ekspresję receptorów dla cytokin pobudzających aktywację i różnicowanie limfocytów CD4+ (5). Selen ogranicza także produkcję prozapalnych prostaglandyn oraz leukotrienów, co ma zasadniczy wpływ na redukcję stanu zapalnego i procesu włóknienia (7, 8). Możemy więc mówić o podwójnej roli selenu w regulacji układu immunologicznego. Z jednej strony selen zapewnia prawidłowe, obronne działanie układu odpornościowego, z drugiej strony zapobiega jego nadmiernej aktywacji.

ROLA SELENU W FUNKCJONOWANIU TARCZYCY

Na skutek zmniejszonego stężenia selenu proces syntezy hormonów tarczycy może być zaburzony na różnych jego etapach. Począwszy od zmniejszenia aktywności enzymu, uczestniczącego w syntezie hormonów, przez liczne mechanizmy immunologiczne, a skończywszy na bezpośrednim uszkodzeniu komórek tego gruczołu przez reaktywne formy tlenu. Za regulację procesu syntezy hormonów tarczycy odpowiada hormon tyreotropowy (TSH). Pod wpływem TSH komórki pęcherzykowe tarczycy pobierają jod, rozpoczyna się utlenianie jodu, a następnie jodowanie tyreoglobuliny z udziałem tyreoperoksydazy. Proces ten zachodzi w płynie pęcherzykowym poza komórką. Na etapie utleniania konieczna jest obecność nadtlenu wodoru, który, gdy nie jest odpowiednio szybko rozłożony wewnątrz komórki, może doprowadzić do jej uszkodzenia (10). Dlatego też ważną funkcję pełnią w tyreocytach takie enzymy, jak peroksydaza glutationowa, reduktaza tioredoksyny czy katalaza, które hamują aktywację H_2O_2 wchłonięte zwrótnie do komórki. W stanie niedoboru selenu aktywność selenoenzymów antyoksydacyjnych maleje, a tyreocyty są narażone na toksyczne działanie nadtlenu wodoru, co prowadzi do ich uszkodzenia i martwicy, prawdopodobnie także mutagenezy (11, 12). Zauważono również, że na skutek zmniejszenia poziomu selenu oraz aktywności tych enzymów wzrasta ryzyko wystąpienia takich chorób, jak zapalenia tarczycy oraz wrodzona niedoczynność tarczycy (12). Sprzęganie jodotyroniny, w postaci mono- i diiodotyroniny, prowadzi do powstania hormonów tarczycy: trójiodotyroniny (T3) i tetrajodotyroniny (T4).

T4 stanowi 85% wszystkich wyprodukowanych cząsteczek. Konwersja T4 do formy bardziej aktywnej biologicznie (T3) zachodzi w tkankach obwodowych i jest katalizowana przez enzym – dejodynazę tyroninową (10).

Selen, będąc składową dejodynazy tetrajodotyroniny, warunkuje prawidłową aktywację i metabolizm hormonów tarczycy. Enzym ten występuje w ustroju w trzech izoformach: D1, D2 i D3. Poszczególne formy enzymu charakteryzują się zróżnicowanym rozmieszczeniem w tkankach (13). Badania Gross i wsp. dowiodły, że stężenie dejodynazy tyroninowej, odpowiedzialnej za aktywację tyroksyny, zmniejsza się w przypadku niedoboru selenu (11). Według wspomnianych badań dzieje się to na skutek zmniejszonej ekspresji białek tego enzymu. Także inne badania potwierdzają spadek stężenia T3 i wskaźnika T3/T4 oraz wzrost poziomu TSH u pacjentów z niskim stężeniem selenu w osoczu (14).

Na podstawie wyników badań, ukazujących istotną rolę selenu w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy, naukowcy zaczęli analizować wpływ suplementacji tego mikroelementu na poszczególne jednostki chorobowe, które coraz częściej występują w populacji polskiej. Według danych z Głównego Urzędu Statystycznego stale wzrasta liczba osób z chorobami tarczycy, także wśród młodzieży. W przedziale wiekowym od 15 do 29 lat odsetek chorych wzrósł z 1,4% w 2009 roku do 2,5% w 2014 roku, z czego znaczną większość stanowiły kobiety (15). Jedną z najczęstszych chorób tarczycy jest przewlekłe zapalenie o podłożu autoimmunologicznym, czyli choroba Hashimoto. Wskutek wytworzenia autoprzeciwciał (anty-TPO, anty-TG) dochodzi do uszkodzenia komórek tarczycy i obniżenia syntezy hormonów (10). Liczne prace potwierdzają skuteczność podaży selenu w obniżaniu poziomu przeciwciał obecnych w autoimmunologicznych zapaleniach tarczycy (8, 16, 17). W badaniach prospektywnych przeprowadzonych przez Gärtnera i wsp. w Monachium brało udział 70 kobiet (8). Wszystkie pacjentki miały zdiagnozowane autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i dodatnie przeciwciała anty-TPO i/lub anty-TG o stężeniu powyżej 350 IU/ml. Grupę badawczą podzielono na dwie podgrupy w stosunku 36:34. Pierwsza z nich otrzymywała selen w dawce 200 µg/d, a druga placebo. Po 3 miesiącach dokonano pomiarów stężeń przeciwciał anty-TPO, anty-TG oraz fT3, fT4 i TSH, a także wykonano USG tarczycy. Wśród pacjentek przyjmujących selen poziom przeciwciał anty-TPO spadł do 63% stężenia początkowego, w grupie z placebo nie zauważono znaczącej różnicy. Przeprowadzone badanie ultrasonograficzne ujawniło poprawę echogeniczności tarczycy u 9 pacjentek przyjmujących selen i u jednej z grupy biorącej placebo. Podobne wyniki uzyskali w swojej pracy Duntas i wsp., badający efekt 6-miesięcznej suplementacji selenem u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (16). Zauważono wyraźną różnicę w stężeniu anty-TPO po podaży selenu w porównaniu do grupy kontrolnej. Po 6 miesiącach poziom przeciwciał spadł o 55% u pacjentów leczonych selenem i o 27% u pacjentów przyjmujących placebo. W przypadku obu przedstawionych badań nie zauważono jednak korelacji między stężeniem

seleniu a poziomem hormonów tarczycy w surowicy pacjentów. Natomiast praca Esposito i wsp., sprawdzająca wpływ krótkoterminowej suplementacji seleniu na przebieg choroby Hashimoto, nie potwierdziła wcześniejszych wyników badań. Grupa badawcza obejmowała 76 nowo zdiagnozowanych pacjentek, które nie rozpoczęły jeszcze leczenia substytucyjnego L-tyroksyną. Zarówno poziom przeciwciał anti-TPO, jak i echogeniczność tarczycy w grupie badanej i kontrolnej nie różniły się istotnie po 3 oraz po 6 miesiącach terapii (18). Inne badania przeprowadzone przez Nacamulli i wsp. potwierdziły skuteczność seleniu w terapii chorób tarczycy, jednak dopiero po 12 miesiącach suplementacji (19). Prace naukowe opisujące rolę seleniu w patogenezie choroby Hashimoto budzą pewne wątpliwości. Duża rozbieżność w wynikach poszczególnych badań może być spowodowana różnicą w stężeniu seleniu w surowicy krwi badanych pacjentów. We wspomnianej pracy Gärtnera i wsp. pacjentki charakteryzowały się niedoborem tego pierwiastka, przez co suplementacja seleniu mogła przynieść korzystne rezultaty.

Choroba Gravesa i Basedowa jest kolejną autoimmunologiczną chorobą tarczycy. Dominują w niej przeciwciała skierowane przeciwko receptorom TSH, ich obecność powoduje stałą aktywację produkcji hormonów i prowadzi do nadczynności tarczycy (10). W pracy badawczej wykonanej na terenach Szwecji przez Calissendorffa i wsp. uzyskano korzystne wyniki po podaży seleniu u pacjentów, którzy w surowicy posiadali stosunkowo niewielki poziom tego pierwiastka (20). Randomizowane badania przeprowadzone u pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa leczonych tiamazolem oraz lewotyroksyną ujawniły istotne zmniejszenie stężenia FT4 po 18 miesiącach leczenia w grupie chorych, którzy, poza lekami, przyjmowali selen w dawce 200 µg/dobę. Ponadto zwiększone wydzielanie TSH było bardziej widoczne w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej z placebo. Znacznie zwiększyło się także stężenie seleniu w surowicy badanych oraz zmniejszyły się objawy depresyjne po suplementacji tego pierwiastka. W kolejnej pracy Leo badał działanie seleniu w chorobie Gravesa i Basedowa u pacjentów z prawidłowym poziomem seleniu w surowicy, nie uzyskał on jednak efektów opisanych w wyżej przytoczonej pracy (21). Pomimo faktu, iż zarówno wykładniki biochemiczne, jak i objawy choroby zmniejszyły się u badanych po 90 dniach leczenia, nie zauważono istotnych różnic między pierwszą grupą pacjentów leczonych tylko tiamazolem a drugą, stosującą skojarzoną terapię tego leku z selenem. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach dotyczących choroby Hashimoto, efekty suplementacji seleniu w chorobach autoimmunologicznych najprawdopodobniej w dużej mierze zależą od stężenia tego pierwiastka w organizmie pacjentów.

Dużą nadzieję wiąże się ze stosowaniem seleniu w przebiegu oftalmopatii, czyli oczonej manifestacji choroby Gravesa i Basedowa. Badania przeprowadzone przez EUGOGO (European Group on Graves Orbitopathy) potwierdziły skuteczność seleniu w zmniejszaniu objawów ocznych u pacjentów

z łagodną orbitopatią (22). Wyniki uzyskano na podstawie przeprowadzonych badań okulistycznych, oceny diplopii oraz ankiety dotyczącej jakości życia u osób z orbitopatią. Po 6-miesięcznej kuracji selenem pacjenci zadeklarowali poprawę jakości życia, a w badaniu okulistycznym zauważono spowolnienie postępu orbitopatii w porównaniu do osób przyjmujących placebo. Dalsze obserwacje, trwające do 12. miesiąca od rozpoczęcia badania, potwierdziły wcześniejsze wyniki. W przytoczonych badaniach nie został zmierzony poziom seleniu w surowicy pacjentów przed wprowadzeniem suplementacji, nie można więc stwierdzić, czy korzystne efekty były związane z niedoborem tego mikroelementu. W łagodnej orbitopatii suplementacja selenem wydaje się być skutecznym działaniem zmniejszającym objawy choroby oraz zapobiegającym progresji tych zmian ocznych do ostrzejszych form.

Selen może brać również udział w patogenezie nowotworów tarczycy. Dotyczy to głównie osób ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), u których stwierdzono niskie poziomy tego pierwiastka zarówno w tkance gruczołu, jak i w surowicy. Badania sprawdzające zależność pomiędzy poziomem seleniu w surowicy pacjentów a występowaniem raka tarczycy wykazały, że niskie stężenie tego pierwiastka może mieć związek z wyższym stopniem zaawansowania DTC (23). Jednak na ich podstawie nie można stwierdzić, czy niski poziom Se sprzyja patogenezie raka tarczycy, czy to rak tarczycy jest przyczyną niskiego poziomu Se w organizmie. Nawiązując do wcześniej wspomnianego mechanizmu, w którym selenoenzymy odpowiadają za unieczynnienie reaktywnych form tlenu w obrębie tarczycy, niedobór pierwiastka może prowadzić do uszkodzenia komórek i późniejszej kancerogenezy. Nie jest przy tym wykluczony mechanizm polegający na mutacji onkogenu RAS (24). Dodatkowo prowadzone *in vitro* badania, analizujące wpływ podaży seleniu na metabolizm komórek zróżnicowanego raka tarczycy, wykazały zahamowanie wzrostu na poziomie kilku zmienionych nowotworowo linii komórkowych, nie zauważono natomiast indukcji apoptozy (24). Pozwala to podejrzewać antykarcinogenne właściwości seleniu, jednak w celu potwierdzenia tej tezy wymagane są dalsze badania.

DIETA

Największa ilość seleniu znajduje się w tarczycy. Gromadzi się on również w innych tkankach, takich jak: przysadka, nadnercza, jądra, a także wątroba czy nerki. Ponadto duże stężenie osiąga w erytrocytach, które razem z albuminami i globulinami osocza odpowiadają za transport seleniu do tkanek. Prawidłowe stężenie seleniu w organizmie człowieka to 60-105 µg/l, jednak w populacji polskiej waha się pomiędzy 50-55 µg/l (25). Najprawdopodobniej jest to zdeterminowane niskim stężeniem seleniu w glebie, czego skutkiem może być obniżona zawartość tego mikroelementu w organizmach roślin i zwierząt na tych terenach. To z kolei warunkuje niedostateczną podaż pierwiastka wraz z pożywieniem. Widoczne jest to zwłaszcza wtedy, gdy porównamy liczne prace badawcze ukazujące średnie spożycie seleniu

przez populacje zamieszkujące różne obszary geograficzne o zróżnicowanym poziomie selenu w glebie. Według nowych norm dla populacji polskiej dawka dobowego selenu, zarówno u dorosłych kobiet, jak i mężczyzn, wynosi 55 µg. Zapotrzebowanie na selen jest zwiększone do 60 µg u kobiet w ciąży oraz do 70 µg w czasie laktacji (25). W Polsce średnie dobowe spożycie jest szacowane na ok. 40 µg. Odpowiednio dobrana dieta, bogata w składniki zawierające selen, jest więc kluczowa dla zapewnienia prawidłowego funkcjonowania całego organizmu.

Poziom selenu w organizmie jest determinowany głównie dietą. Bogatym źródłem tego mikroelementu są ryby, owoce morza, mięso oraz podroby zwierzęce, zwłaszcza wątróbka. Wśród ryb wymieniane są głównie tuńczyk i sardynki, a wśród owoców morza – ostrygi. Także nabiał, jaja, produkty zbożowe, kiełki warzyw i rośliny strączkowe charakteryzują się dużą zawartością pierwiastka. Selen dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego (ok. 80%). Najwyższą biodostępność posiada selen występujący w związkach organicznych. Do najbardziej dostępnych form tego pierwiastka dla człowieka należą połączenia z aminokwasami tworzące selenometioninę oraz selenocysteinę. Absorbując selen dodatkowo zwiększają witaminy A, C oraz E, a także inne związki o działaniu antyoksydacyjnym (26). Z kolei duża ilość siarki i metali ciężkich w pożywieniu może utrudniać przyswajanie tego mikroelementu (27). Wydalanie pierwiastka zachodzi głównie w nerkach, dwukrotnie mniejsza ilość jest eliminowana z udziałem wątroby. W literaturze opisywane jest także wydalanie selenu przez skórę oraz układ oddechowy (3). Podstawowe funkcje selenu, objawy niedoboru oraz produkty spożywcze, będące bogatym źródłem selenu, zostały przedstawione w tabeli 1.

PODSUMOWANIE

Selen jest istotnym mikroelementem w organizmie człowieka, a jego rola w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy jest niewątpliwa. Niedobór tego pierwiastka zaburza nie tylko czynność gruczołu, ale także układu immunologicznego. To z kolei znacząco wpływa na występowanie i nasilenie objawów chorób tarczycy, głównie o podłożu autoimmunologicznym. Jednak niektóre badania wskazują, że suplementacja tego mikroelementu nie zawsze pozwala otrzymać oczekiwane rezultaty. Podaż selenu wydaje się być najbardziej uzasadniona w przypadku niedoboru tego

Tab. 1. Wykaz podstawowych funkcji selenu, objawów jego niedoboru i produktów spożywczych o wysokiej zawartości tego pierwiastka [na podstawie (28)]

Podstawowe funkcje selenu w organizmie	
<ul style="list-style-type: none"> – chroni przed uszkodzeniami związanymi z procesami oksydacji – funkcjonuje jako silny antyoksydant – niezbędny dla prawidłowego wzrostu i rozwoju – wspomaga funkcjonowanie układu odpornościowego – chroni przed rakiem prostaty – opóźnia procesy starzenia – chroni przed chorobami krążenia i udarami mózgu – zapobiega tworzeniu się skrzepin w układzie krwionośnym – sprzyja płodności u mężczyzn (spermatogeneza, testosteron) – pomaga zachować zdrowe włosy i paznokcie – pomaga w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy (hormony) 	
Objawy niedoboru	Występowanie
<ul style="list-style-type: none"> – zaćma – zaburzenia rozwoju – choroby serca, kardiomiopatie – zmniejszenie odporności – zapalenie mięśni – osłabienie płodności u mężczyzn – plamy starcze – złośliwe nowotwory nabłonkowe – obniżona zdolność detoksyfikacji 	<ul style="list-style-type: none"> – brokuły, kapusta, cebula, czosnek – drób, wątroba – mleko, jaja – grzyby – drożdże spożywcze – owoce morza, tuńczyk – produkty pełnoziarniste – brązowy ryż – płatki owsiane

pierwiastka w organizmie. Tereny Polski należą do obszarów o niskiej jego zawartości w glebie, co pozwala twierdzić, że uzupełnienie deficytu selenu u pacjentów może wpłynąć korzystnie na funkcjonowanie tarczycy. Głównym źródłem tego mikroelementu jest pożywienie, dlatego też najlepszym rozwiązaniem jest wprowadzenie rozszerzonej diety bogatej w selen, pokrywającej dobowe zapotrzebowanie na ten mikroelement. Właściwa edukacja pacjentów z chorobami tarczycy w zakresie racjonalnego odżywiania i równoczesne stosowanie farmakoterapii z optymalną dietą mogą przyczynić się do uzyskania korzystniejszych wyników leczenia w tej grupie chorych oraz poprawić ich jakość życia.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

PIŚMIENNICTWO

1. Pelc J (red.): Studia semiotyczne. Polskie Towarzystwo Semiotyczne, Warszawa 2010: 103.
2. Baran GM: Greek Goddess of the Moon in Light of the Orphic Hymn to Selene. *Annals of Arts* 2017; 59(3): 89-108.
3. Wesołowski M, Ulewicz B: Selen – pierwiastek śladowy niezbędny dla człowieka. Występowanie, znaczenie biologiczne i toksyczność. *Farmacja Polska* 2000; 56: 1004-1019.
4. Kohrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews* 2005; 26(7): 944-984.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Zygmunt Zdrojewicz
ul. Niedźwiedzia 57 m. 7
54-232 Wrocław
tel.: +48 (71) 355-26-34
zygmunt.zdrojewicz@wp.pl

5. Rayman MP: The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000; 356(9225): 233-241.
6. Ikemoto T, Kunito T, Tanaka H et al.: Detoxification mechanism of heavy metals in marine mammals and seabirds: interaction of selenium with mercury, silver, copper, zinc, and cadmium in liver. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004; 47(3): 402-413.
7. Spallholz JE, Boylan L, Larsen HS: Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 587(1): 123-139.
8. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW et al.: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1687-1691.
9. John RA, McKenzie RC, Beckett GJ: Selenium in the Immune System. *J Nutr* 2003; 133(5): 1457-1459.
10. Gardner DG, Shoback DM: *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011.
11. Gross M, Oertel M, Köhrle J: Differential selenium-dependent expression of type I 5'-deiodinase and glutathione peroxidase in the porcine epithelial kidney cell line LLC-PK1. *Biochem J* 1995; 306(3): 851.
12. Song Y, Driessens N, Costa M et al.: Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease. *Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10): 3764-3773.
13. Drutel A, Archambeaud F, Caron P: Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 155-164.
14. Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM et al.: Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status. *Biol Trace Elem Res* 1996; 51: 31-41.
15. Główny Urząd Statystyczny: *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2015 r.* Warszawa 2017: 173-175.
16. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA: Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(4): 389-393.
17. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG et al.: Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1163-1173.
18. Esposito D, Rotondi M, Accardo G et al.: Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(1): 83-89.
19. Nacamulli D, Mian C, Petricca D et al.: Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 535-539.
20. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH et al.: A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J* 2015; 4(2): 93-98.
21. Marenza L, Bartalena L, Dottore GR et al.: Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(3): 281-287.
22. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al.: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920-1931.
23. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H: A Pilot Study of Serum Selenium, Vitamin D, and Thyrotropin Concentrations in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid* 2013; 23(9): 1079-1086.
24. Kato MA, Finley DJ, Lubitz CC et al.: Selenium decreases thyroid cancer cell growth by increasing expression of GADD153 and GADD34. *Nutr Cancer* 2010; 62(1): 66-73.
25. Jarosz M (red.): *Normy żywienia dla populacji polskiej*. IŻŻ, Warszawa 2017.
26. Tuchendler P, Zdrojewicz Z: *Dieta w chorobach tarczycy*. *Med Rodz* 2017; 20(4): 299-303.
27. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C: Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ* 2008; 400: 115-141.
28. Wydro D: *Anti-Aging na talerzu*. Wydawnictwo AAAAM, Warszawa 2017.

nadesłano: 9.05.2018

zaakceptowano do druku: 30.05.2018