

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra zoologie a rybářství



Selen ve výživě člověka

Bakalářská práce

Autor práce: Ondřej Žíla

Vedoucí práce: Ing. Zuzana Čadková, DiS.

© 2014 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Selen ve výživě člověka" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 11. 4. 2014

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval prof. Ing. Ivě Langrové, CSc., že mi umožnila pracovat na bakalářské práci na dané téma a Ing. Zuzaně Čadkové, DiS. za odborné vedení a rady při zpracování tématu.

Selen ve výživě člověka

Souhrn

Tato bakalářská práce formou literární rešerše shrnuje aktuální poznatky o chemickém prvku selenu a jeho úloze v lidském organismu. Jsou uvedeny jeho fyzikální a chemické vlastnosti, jak se na něj pohlíželo v průběhu let a proč byl považován za život nebezpečný. Spousta zemí po celém světě má problém s nedostatečným příjmem selenu. Například v některých evropských státech nebo na Novém Zélandu je selenu v půdě opravdu málo, zatímco v některých regionech Číny jsou jeho vysoké koncentrace zdraví nebezpečné. Vedle koncentrace půdního selenu rozhodují o celkovém příjmu také dostupnost, inhibiční faktory v půdě, nejčastěji železité sloučeniny, nebo celková využitelnost prvku v organismu. V lidském těle se selen účastní mnoha biochemických a fyziologických funkcí na buněčné úrovni, zejména ve formě selenoproteinů plní enzymatickou roli jako antioxidant, při výrobě aktivního hormonu štítné žlázy vystupuje jako katalyzátor. Selen má esenciální účinky na správnou funkci imunitního systému, pohyblivost spermií, snižování rizika potratů a jeho nedostatek může způsobovat riziko kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny. Uvedena je i situace v České republice, jak se zjišťuje stav selenu v organismu, doporučený denní příjem a možnosti mírného navýšení deficitního stavu selenu u české populace.

Klíčová slova: selen, stopové prvky, metabolismus, příjem z potravy

Selenium in the human nutrition

Summary

This bachelor thesis summarizes in form of a review current knowledge about the chemical element selenium and its role in human body. The physical and chemical attributes of selenium well as different views on selenium over the years and reasons why it was considered life – threatening are listed. A lot of countries in the world have problems with deficit intake of selenium. For example, there is very little selenium in the soil of some European countries and New Zealand, while there are high concentrations hazardous for health detected in some regions in China. In addition to concentration of soil selenium, total intake is determined by its bioavailability, inhibitory factors, mostly ferric compounds and a total utility in the body. In human body, selenium participates in many biochemical and physiological functions at the cellular level. Particularly in form of selenoproteins, selenium performs enzymatic role as an antioxidant and as a catalyst in the production of active thyroid hormone. Selenium has essential effects on immune system, sperm motility, reduction the risk of abortion and its deficiency may cause the risk of cardiovascular disease and cancer. The work also deals with situation in Czech republic, how can be the selenium status determined in the body, what is the recommended daily intake and how can be selenium – deficient status of Czech population possibly increase.

Keywords: selenium, trace elements, metabolism, dietary intake

Obsah

1 Úvod	7
2 Cíl práce	8
3 Literární rešerše	9
3.1 Stručná historie.....	9
3.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti.....	9
3.3 Selen v přírodě.....	10
3.3.1 Půda.....	10
3.3.2 Ovzduší.....	11
3.3.3 Voda.....	11
3.3.4 Rostliny.....	11
3.3.5 Živočichové.....	12
3.4 Metabolismus.....	12
3.4.1 Biochemické funkce.....	13
3.4.2 Selenoproteiny.....	13
3.4.3 Detekce u člověka.....	16
3.5 Příjem selenu.....	17
3.5.1 Zdroje selenu.....	18
3.5.2 Doporučená denní dávka.....	19
3.5.3 Situace v ČR.....	20
3.6 Vliv na zdraví člověka.....	20
3.6.1 Toxicita.....	20
3.6.2 Deficitní příjem.....	21
3.6.3 Onemocnění.....	23
3.6.3.1 Keshanská nemoc.....	23
3.6.3.2 Kashin-Beck syndrom.....	24
3.6.4 Antioxidativní účinky.....	24
3.6.5 Štítná žláza.....	25
3.6.6 Studie zabývající se prevencí.....	26
3.6.6.1 Rakovina.....	26
3.6.6.2 Kardiovaskulární onemocnění.....	27
3.6.6.3 Imunita.....	28
3.6.6.4 Reprodukce.....	28
3.6.6.5 Virová onemocnění.....	28
4 Závěr	30
5 Seznam použitých zkratk	31
6 Seznam použité literatury	32

1 Úvod

Esenciální stopové prvky hrají významnou roli při normálním fungování organismu. Zasahují do mnoha biochemických a fyziologických dějů zejména na buněčné úrovni. Ovlivňují enzymovou aktivitu, imunologickou odpověď, transport a metabolismus nejrůznějších molekul a v neposlední řadě antioxidační a antiradikálovou ochranu organismu. Stopové prvky mohou svojí přítomností snížit riziko výskytu různých chorob, civilizačních nemocí jako jsou kardiovaskulární, zánětlivá onemocnění, různé typy malignit nebo rakoviny. Aby byl prvek považován za esenciální, musí se běžně vyskytovat v životním prostředí, objevovat se ve všech zdravých tkáních a tělních tekutinách, ovlivňovat alespoň jednu biochemickou funkci důležitou pro přežití organismu, deficitní příjem způsobuje poškození organismu a jeho nedostatek lze překonat suplementací daného prvku. Zejména v posledních dvaceti letech je esenciálním prvkům věnována zvýšená pozornost a je jim připisován velký význam.

Selen je právě tímto esenciálním stopovým prvkem potřebným pro organismus. V lidském těle má široké spektrum funkcí, díky nimž zájem o něj stoupá. Je velmi aktivní v antioxidační ochraně organismu, podílí se na syntéze hormonů štítné žlázy a mnoho studií se zabývá jeho úlohou při prevenci kardiovaskulárních onemocnění, nádorovém bujení, ale také imunitních funkcích nebo plodnosti. V malém množství je pro organismus esenciální naopak při zvýšených dávkách může být toxický. Jeho příjem je závislý na obsahu prvku v půdě, ze které ho čerpají rostliny. Obsah selenu v půdách po celém světě je nerovnoměrný, existují značné geografické rozdíly, kvůli kterým mají v některých zemích problém s dostatečným příjmem prvku. Česká republika patří mezi tyto země. Práci jsem pojal jako shrnutí současných poznatků o selenu, zvláště o jeho příjmu potravou a vlivu na lidský organismus, z vědeckých článků a odborné literatury.

2 Cíl práce

Cílem bakalářské práce je vytvořit aktuální literární rešerši o roli selenu ve výživě člověka a možných zdrojích příjmu tohoto prvku z potravy. Za tímto účelem bude selen charakterizován z hlediska jeho vlastností a funkcí v živých organismech. Práce by dále měla přinést informace o různých formách výskytu tohoto prvku a zdůraznit projevy jeho nedostatku i toxicity. V závěru práce budou shrnuty výsledky vybraných studií zabývajících se jeho rolí v prevenci některých závažných onemocnění.

3 Literární rešerše

3.1 Stručná historie

Selen byl poprvé izolován v roce 1817 švédským chemikem Jacobem Berzeliiem Jonsonem a dlouho byl považován za toxický, což skutečně ve vysokých koncentracích je (Mehdi et al., 2013). Toxicita tohoto prvku je známa mnoho let. Young et al. (1982) uvádějí, že ji popsal už cestovatel Marco Polo ve 13. století, kdy cestoval z Benátek do Číny a pozoroval ji na svých zvířatech. Teprve Shwartz s Foltzem v roce 1957 zjistili jeho prospěšnou aktivitu, když při pokusech na krysách objevili preventivní účinky selenu na cirhozu jater. Závislost na nedostatku selenu byla v šedesátých letech prokázána u dvou epidemicky rozšířených onemocnění – Keshanské nemoci, která je způsobena nedostatečným přísunem selenu ve výživě a onemocnění Kashin – Beck (Kvíčala, 2003a). Barceloux (1999) udává, že podle výzkumu v roce 1973 byl selen potvrzen jako esenciální složka glutathion peroxidázy. Tento enzym brání polynenasycené membránové lipidy před oxidačním poškozením volnými radikály.

3.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti

Selen se v periodické tabulce prvků nachází v VI. A skupině. Při běžné teplotě je to pevná látka, polokov a má chemickou značku Se. Spolu se sírou sdílí stejnou afinitu k těžkým kovům jako je kadmium, stříbro a rtuť. Používá se pro své dobré polovodičové vlastnosti (White a Dubrovsky, 1994). Vyskytuje se ve valenčních stavech +6, +4, +2, 0, -2. Se – O vazby jsou v nižších oxidačních stavech kineticky reaktivnější (méně termodynamicky stabilní vzhledem k sirtým sloučeninám). Organické vazby kovů se Se jsou mnohem pevnější než na analogické sloučeniny síry (Kvíčala, 1999).

Se je stabilní a neoxiduje při běžných teplotách. Když hoří, vytváří modrý plamen a oxid seleničitý (SeO_2). Tato reakce je doprovázena charakteristickým nepříjemným zápachem. SeO_2 se ve vodě rozpouští a tvoří bezbarvou kyselinu seleničitou (H_2SeO_3), která se používá jako oxidační činidlo. Z dalšího oxidu – oxidu selenového (SeO_3) vzniká ve vodě silnější kyselina selenová (H_2SeO_4). Ta je silnější oxidační činidlo než kyselina sírová a je schopna rozpouštět některé drahé kovy. Reakcí Se s kovem vznikají selenidy. Selenidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin reagují s vodou za vzniku selanu (H_2Se). Selan může vznikat také při reakci Se s vodíkem při vysoké teplotě ($400\text{ }^\circ\text{C}$), je to velmi reaktivní a toxická látka (Mehdi et al., 2013).

3.3 Selen v přírodě

Všechno závisí na koloběhu Se v půdě, kam se dostane zvětráním hornin, kde se nejčastěji nachází ve formě selenidů a seleničitanů, spojených se sirnými minerály. Sloučeniny Se v půdě mohou dále cirkulovat, záleží na jejich rozpustnosti, redox potenciálu, hodnotě pH prostředí, množství organické hmoty v půdě, četnosti srážek, ale i inhibici železitými hydroxidy. Rostliny přijímají Se svým kořenovým systémem, přeměňují ho na organické formy selenomethionin a selenocystein. Rostliny pak mohou část Se uvolňovat do ovzduší, kde se pak ve formě dešťových srážek vrací zpátky do půdy (Barceloux, 1999; Rayman, 2000).

3.3.1 Půda

V zemské kůře, která je primárním zdrojem Se, najdeme koncentrace 50 – 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Zvýšená koncentrace může být spojena s vyvěřelými či sedimentárními horninami. Se se do půdy dostává hlavně zvětráváním podložních hornin (FAO, 2002). Bisson et al. (2012) uvádějí průměrný obsah Se v půdě 0,1 – 2 mg/kg . WHO (1996) uvádí, že Se se v půdách vyskytuje v několika formách podle svých oxidačních forem: selenidy (Se^{-2}), elementární selen (Se^0), seleničitany (Se^{+4}) a selenany (Se^{+6}). V jednotlivých oblastech světa existují místa s vyšší nebo nižší koncentrací Se v půdě. Průměrné hodnoty se vyskytují v Kanadě (kromě provincie Ontario) a ve velké části USA (především ve státech na atlantském a pacifickém pobřeží). Nízké koncentrace najdeme v některých evropských státech (Finsko, Švýcarsko, Česká republika, Slovensko) a na Novém Zélandu. V Číně jsou oblasti s velmi vysokými koncentracemi dosahujícími až 1200 $\text{mg Se}/\text{kg}$ i téměř zanedbatelnými koncentracemi (FAO, 2002). Obsah půdního Se v různých světových regionech se odráží na denním příjmu v jednotlivých zemích viz. tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Geografické rozdíly v příjmu selenu ($\mu\text{g}/\text{den}$) u dospělých

Země	Příjem selenu $\mu\text{g}/\text{den}$
Čína – oblast s výskytem Keshanské nemoci	3 – 11
Nový Zéland	11 ± 3
Finsko (před fertilizací)	26
Finsko (po fertilizaci)	56
Slovensko	27 ± 8
Kanada	98 – 224
USA	80 ± 37
Venezuela	80 – 500
Čína – oblast s vysokým obsahem Se	1338

Zdroj: FAO, 2002

3.3.2 Ovzduší

Se je do ovzduší uvolňován jako hydrogen selenid, což je produkt metabolismu rostlin, dále jako elementární selen, seleničitany a selenany ve formě částic. Hladina Se ve vzduchu v obydlených oblastech kolísá v rozmezí $0,1 - 10 \text{ ng}/\text{m}^3$, ale vyšší hladinu můžeme naměřit například v oblasti hutí. Přítomnost Se v ovzduší je spojena s přírodními aktivitami jako půdní eroze, sopečná činnost a přírodní požáry, ale také souvisí s lidskou činností jako spalování fosilních paliv (WHO, 1996).

3.3.3 Voda

Hladiny Se v podzemních a povrchových vodách se pohybují od $0,06$ do $400 \mu\text{g}/\text{l}$. V některých oblastech může hladina Se v podzemních vodách dosahovat až $6000 \mu\text{g}/\text{l}$. Koncentrace se zvyšuje v důsledku vysokého či nízkého pH, což je způsobováno konverzí na sloučeniny s větší rozpustností ve vodě. Hladiny Se ve vzorcích z veřejných dodávek vody po celém světě jsou většinou nižší než $10 \mu\text{g}/\text{l}$, ale například pitná voda z půdy bohaté na Se, v oblasti Číny, obsahovala $50 - 160 \mu\text{g}/\text{l}$ (WHO, 1996).

3.3.4 Rostliny

Koncentrace Se jsou závislé na obsahu tohoto prvku v okolní půdě. Kyselost půdy ovlivňuje příjem a distribuci Se v rostlinách. Alkalické půdy uvolňují více Se, protože v těchto půdách seleničitany oxidují na pro rostlinu přístupnější selenany. Selenany jsou

rostlinou přijímány asi desetkrát více než seleničitany (Stadlober et al., 2001). Obě formy jsou metabolizovány v chloroplastech po stejných drahách jako síra a zabudovávají se do molekuly methioninu, vytváří tak selenomethionin, který je hlavní formou Se v rostlinách (Ellis a Salt, 2003). Existují rostliny, které mají schopnost akumulovat vícenásobně více Se než ostatní rostliny, říká se jim selenomilné rostliny a patří mezi ně některé druhy kozinců (*Astragalus*). Tyto rostliny se přirozeně vyskytují v některých oblastech Číny a USA a při požití jsou toxické pro zvířata (Finley, 2005).

3.3.5 Živočichové

Organické sloučeniny jsou hlavní formou Se v živočišných tkáních. Aminokyseliny selenomethionin a selenocystein se vážou se na proteiny. Selenomethionin je do proteinů zabudován nespecificky a přímo tak souvisí s příjmem selenomethioninu v potravě. Selenocystein má naproti tomu v organismu svoji metabolickou dráhu a je do proteinů začleňován specificky. Selenocystein byl nalezen zatím ve všech funkčně definovaných selenoenzymech, uvádí Barceloux (1999).

3.4 Metabolismus

Do organismu se Se dostává potravou v různém množství a různých chemických formách (Sunde, 2001). Údaje o metabolismu Se ukazují rozdíly v absorpci mezi anorganickými a organickými formami. Anorganické sloučeniny jsou velmi dobře absorbovány, ale v těle se zachovávají hůře než organické jako je selenomethionin a selenocystein (Fairweather et al., 2010). Všechny formy přijaté z potravy jsou využity pro tvorbu selenoproteinů a převedeny na selenid (H_2Se). Glutathion (GSH) pomáhá přeměnit na selenid anorganické sloučeniny (Mistry et al., 2012). Selenid je záchytný bod pro metabolizační cestu selenocysteinu, aby se začlenil do konkrétních selenoproteinů. Selenid je fosforylován na monoselenofosfát, ten je použit k selenizaci serin – tRNA a za působení specifického elongačního faktoru a specifické struktury mRNA SECIS (selenocystein inserting structure) se váže na triplet UGA. U jiných bílkovin znamená tento triplet ukončení proteinu. Aktivní selenoproteiny jsou pouze ty, do kterých je takto geneticky zabudován selenocystein, uvádí Hatfield (2001). Selenomethionin může být také začleňován do proteinu přímo a nespecificky tím, že nahradí methionin (Schrauzer, 2000). Množství Se, který člověk přijme a jeho hladina v těle ovlivňují úroveň jeho vylučování. Hlavní formou vylučovaného Se v moči je trimethylselenoniový ion. Sunde (2001) uvádí, že při přijímání vysokých dávek se může Se vylučovat i plícemi ve formě dimethylselenidu.

3.4.1 Biochemické funkce

Nejdůležitější účinek Se v lidském organismu je připisován jeho antioxidantní činnosti, kdy se selenocystein uplatňuje v aktivním centru enzymů. Tyto antioxidantní enzymy chrání buňky před působením volných radikálů (Kvíčala, 2003a). Bylo identifikováno 25 různých selenoproteinů se selenocysteinem v aktivním centru a mnohé z nich jsou důležité enzymy s nezastupitelným významem pro lidské zdraví (Rayman, 2012). Arthur et al. (1997) uvádí, že selenocystein začleněný do proteinu na aktivním místě a v téměř plně ionizované podobě plní funkci velmi efektivního biokatalyzátoru.

Funkčně můžeme rozlišit dvě různé skupiny enzymy, ve kterých se Se objevuje. Do první skupiny spadá glutathion peroxidáza a thioredoxin reduktáza, které jsou zodpovědné za udržování buněčné imunity a kontrolu vysoce reaktivních kyslíkových metabolitů. Do druhé patří jodthyronindejodáza, důležitá pro tvorbu hormonů štítné žlázy (FAO, 2002).

3.4.2 Selenoproteiny

Glutathion peroxidázy (GPx)

Existuje osm forem GPx, které mají podobné vlastnosti. Jsou charakteristické způsobem a místem působení a také chemickými formami. Spolu s vitamínem E udržuje v buňce nízké hladiny peroxidů a chrání tak buněčné struktury. Působí hlavně na H_2O_2 a z něj vzniklé hydroxilové radikály, které jsou velmi reaktivní. Enzymatická aktivita je přímo úměrná příjmu Se. Je zde tedy silná vazba mezi nedostatkem Se a oxidačním stresem, uvádějí Ducros a Favier (2004). Dle Kvíčaly (2003a) se s výjimkou fosfolipidní glutathion peroxidázy jedná o tetramery, přičemž každý řetězec obsahuje v reakčním centru jeden selenocystein.

Cytosolová glutathion peroxidáza (GSHPx nebo GPx1)

GPx1 byl první identifikovaný selenoprotein. Silný lineární vztah mezi koncentrací Se v erythrocytech a aktivitou GSHPx byl prvním biochemickým ukazatelem statusu Se. GSHPx je přítomna v buněčném cytosolu, kde funguje jako antioxidant redukující H_2O_2 a hydroperoxydy mastných kyselin. GPx1 se vyskytuje v celém těle (Rotruck et al., 1973). Flohe (1989) prezentuje, že vysoké hodnoty GPx1 byly naměřeny v erythrocytech, játrech, ledvinách a plicích.

Gastrointestinální glutathion peroxidáza (GPx2)

GPx2 chrání savce před toxicitou hydroperoxidů mastných kyselin, které se do těla dostávají s potravou. Je to nejdůležitější selenoenzym ve střevech, ale jeho přítomnost byla prokázána také v játrech. Oxidativní činnost GPx2 v oblasti konečníku působí proti oxidačnímu stresu a nádorovým onemocněním v této oblasti, proto může GPx2 pozitivně působit proti rakovině konečníku (Chu et al., 1993).

Plasmatická glutathion peroxidáza (GPx3)

Vysoká koncentrace GPx3 byla nalezena v ledvinách (Holmgren, 1989), kde může mít specifický antioxidační účinek v ledvinových kanálcích nebo v mimobuněčném prostoru. Nicméně některé thioly např. thioredoxin mohou působit jako elektronový dárce pro GPx3 a podporovat tak tento antioxidant v plasmě (Holmgren, 1989). V plasmě reprezentuje GPx3 10 – 30 % nalezeného Se. Dále byla GPx3 lokalizována v játrech, placentě a mužských reprodukčních orgánech (Schwaab et al., 1998).

Fosfolipidní glutathion peroxidáza (GPx4)

GPx4 se také někdy nazývá spermální jaderná pro svou přítomnost v jádře spermií. GPx4 je nezbytná pro zrání spermií a mužskou fertilitu, chrání buňku před oxidací lipidových struktur membrán v průběhu zrání a stará se o integritu spermie. Působí jako monomer a liší se tak od ostatních GPx, které tvoří tetrametry (Kvíčala, 2003a). Kromě své antioxidační aktivity dokáže GPx4 přeměnit cholesterol a jeho estery na méně aterogenní deriváty (Papp et al., 2010).

Další čtyři glutathion peroxidázy byly objeveny poměrně nedávno a ještě není známa jejich funkce. GPx5 byla objevena v embryu (Fairweather et al., 2010). GPx6 byla objevena pouze u lidí a svou strukturou je podobna GPx3, u GPx7 byl zaznamenán vztah mezi výskytem tohoto enzymu a růstem rakovinových buněk a GPx8 byla nalezena v endoplasmatickém retikulu, kde zřejmě chrání proteinové membrány. Všechna tato zjištění uvádí (Brigelius a Maiorino, 2012).

Thioredoxin reduktázy (TR)

Existují tři thioredoxin reduktázy (TR1, TR2, TR3). Katalyzují NADPH – dependentní redukce thioredoxinu a řady dalších substrátů. Thioredoxin se účastní mnoha buněčných procesů, proto jsou TR důležitým regulátorem k udržení mnoha enzymů v redukovaném stavu

(Kvíčala, 2003a). Thioredoxin stimuluje rychlý nárůst normálních i nádorových buněk a je ve velké koncentraci přítomný právě v nádorových buňkách. Zvýšení TR může hrát důležitou roli v prevenci proti různým formám rakoviny (Holmgren, 1989). TR jsou lokalizovány v intracelulárním prostoru a také v mitochondriích (Ducros a Favier, 2004).

Selenoprotein P (SelP)

Téměř 60 % Se v plasmě je zahrnuto v SelP, který obsahuje 10 selenocysteinů v molekule. Plazmatická GPx a SelP představují přes 90 % veškerého plazmatického Se a mohou sloužit jako transportní protein. SelP se syntetizuje v játrech a plasmou je transportován do dalších tkání. Možný antioxidantní účinek SelP u jaterních buněk uvádí (Burk a Hill, 1994).

Selenoprotein W (SelW)

Selenoprotein W je nejmenší selenoprotein vyskytující se v největším kvantu ve svalech, ale byl nalezen i v jiných tkáních (Kvíčala, 2003a). Při testech na zvířatech se ukázalo, že koncentrace SelW je důležitá pro správnou činnost svalstva. Jeho funkce v kosterním a srdečním svalstvu u člověka ještě není úplně známa (Yeh et al., 1997).

Jodthyronindejodázy

Skupina tří selenoenzymů (jodthyronindejodázy) je zodpovědná za aktivaci hormonů štítné žlázy. Přeměna, neboli dejodace neaktivního tetrajodthyroninu (tyroxinu, T4) na aktivní hormon trijodthyronin (T3) je enzymatická reakce. Tato reakce a celá kaskáda všech dejodyzací je závislá na dostatečné koncentraci Se v organismu, neboť enzymy umožňující tyto dejodyzace jsou selenoproteiny, obsahující v aktivním centru Se ve formě selenocysteinu. V každé buňce je přítomna aspoň jedna dejodáza, ale většinou se vyskytují všechny tři. Zabezpečují dostatečnou koncentraci aktivního hormonu a podílejí se tak na správné funkci hormonů štítné žlázy. Systém dejodáz je napojen na regulační síť v celém organismu a to se projevuje na celé řadě dalších mechanismů (Kvíčala, 2003b). Do skupiny dejodáz spadají tři druhy enzymů, které se liší svou lokalizací v buňce, kinetikou a funkcí.

5' – dejodáza I (5'DI)

5'DI se vyskytuje téměř ve všech tkáních a může mít rozdílné funkce. Byl lokalizován v játrech, ledvinách, štítné žláze a adenohipofýze. Je složen ze dvou podjednotek, jeho koncentrace jsou nízké a aktivitu jeví pouze v přítomnosti fosfolipidů (Kvíčala, 2003b). 5'DI

je zodpovědná za přeměnu neaktivního periferního tyroxinu (T4) na aktivní trijodtyronin (T3), takže v krvi přítomný T3 je produktem aktivity tohoto enzymu (Ducros a Favier, 2004).

5^c – dejodáza II (5'DII)

Na 5'DII je bohatá hlavně centrální nervová soustava, dále ji najdeme v hypofýze, hnědé tukové tkáni a kosterním svalstvu (Ducros a Favier, 2004). Ve svém aktivním centru může obsahovat selenocystein i cystein. Záleží, v jaké tkáni se nachází. 5'DII se také účastní aktivace hormonů štítné žlázy, hlavně v tkáních, kde se nevyskytuje 5'DI nebo není dostatečná dodávka T3. Další funkce souvisí s termoregulací hnědé tukové tkáně (Kvíčala 2003b).

5^c – dejodáza III (5'DIII)

5'DIII se vyskytuje téměř ve všech buňkách, nevyskytuje se pouze v místech, kde je produkován T3 do oběhu, tedy štítné žláze, játrech, ledvinách a hypofýze. 5'DIII se nepodílí na aktivaci T3, ale na jeho deaktivaci a také na boční reakci, kdy se T4 mění na inaktivní trijodtyronin (rT3). Touto reakcí reguluje 5'DIII okamžitý stav T3 za přebytku T4 (Kvíčala 2003b).

3.4.3 Detekce u člověka

Stav Se v organismu se často určuje jeho koncentrací v séru. Na základě pokusů a sledování koncentrací plasmové GPx, byly ustanoveny průměrné hodnoty mezi 90 a 150 µg Se/l séra. Kritická hodnota je 20 µg Se/l séra – pod touto koncentrací už není zaručena plná životaschopnost všech selenoenzymů. Další kritický bod, pod jehož hodnotou vzrůstá riziko kardiovaskulárních onemocnění, včetně infarktu a mozkové mrtvice, byl ustanoven na 45 µg Se/l séra (Salonen et al., 1982).

Hodnoty mezi kritickými a optimálními koncentracemi nepředstavují přímé riziko ohrožující zdravotní stav, ale rezervy Se v organismu nejsou dostatečné v případě větší potřeby. Může se jednat o zdravotní potíže, těžkou a soustavnou práci, u žen těhotenství a kojení. V takových případech může dojít k odčerpání Se z tkání, oxidačnímu stresu a následnému snížení imunitní odezvy. Opačný problém je zvýšení koncentrace v plasmě a tudíž toxicita. O toxicitě mluvíme při hodnotách vyšších než 1000 µg Se/l séra (Yang a Zhou, 1994).

Dalším způsobem kontroly Se v organismu je tubulární exkrece, kdy se koncentrace Se měří ve vyloučené moči. Néve (1991) uvádí, že v oblastech s nízkým příjmem Se je močí vyloučeno zhruba 50 – 60 % dlouhodobého příjmu. Jednotlivci poskytují moč za 24 hodin a při epidemiologických měřeních je možné počítat s ranní močí.

Při průměrném příjmu na obyvatele se kombinuje odhad příjmu (celkový potravinový koš), kdy se obsah prvku ve všech potravinách přepočítá na počet obyvatel a modelové diety, kdy se analyzují reprezentativní modelová jídla. Ve výsledku dostaneme průměrné příjmy v populaci, ale ne od jednotlivých osob. Tomuto určování se výtýká vysoká (10 – 30 %) chyba (Kvíčala, 2009).

Duffield a Thomson (1999) popisují další postup výpočtu příjmu při spotřebě potravin, vyžadující dostatečný počet sledovaných osob a znalost koncentrace prvku v potravinách, což v České republice není. Na Novém Zélandu byla při výzkumu spotřeby potravin zjištěna souvislost mezi spotřebou a koncentrací Se v plazmě. Výsledky mohou být zkresleny nepřesnými záznamy, když se jídlo neváží.

Zřejmě nejpřesnější metodou jsou takzvané zdvojené porce (duplicated diet), kterou uvádějí West a Staveren (1991). Sledované osoby shromažďují po bližší specifikované dobu veškeré porce, které sní a ty se pak analyzují. Velkou nevýhodou je pracnost a spolehlivost sledovaných shromažďujících jídlo. Zevšeobecňuje se pouze malá skupina lidí ve stejném regionu, ale lze analyzovat skupinové stravování v různých zařízeních jako nemocnice, internáty, domovy důchodců nebo vojenské jednotky.

Nízké koncentrace Se v tělesných tkáních dříve nemohli podat důkaz o esencialitě tohoto prvku, protože nebyly k dispozici potřebné analytické metody. Dnes se používá AAS (atomová absorpční spektroskopie), fluorimetrie, NAA (neutronová aktivační analýza) a v omezené míře používaná AES (atomová emisní spektroskopie), jejichž detekční limity jsou pro tyto účely dostatečně nízké (Sheehan a Halls, 1999).

3.5 Příjem selenu

K udržení optimální hladiny Se v organismu je potřebný jeho dostatečný příjem. Přítomnost Se v potravním řetězci dovoluje základní přísun tohoto prvku. Dýcháním a vodou člověk vstřebá zanedbatelné množství Se. V oblastech, kde jsou půdy chudé na Se, je potřeba vyřešit problém dostatečného příjmu mikronutrientu. Ve Finsku, kde se v půdách nachází málo, navíc špatně využitelného Se, došlo k plošnému přihnojování půd solemi Se. Nabízí se

otázka, která forma Se je nejvhodnější a zda hnojit veškerou půdu nebo jen ornou (Kvičala, 2009). Od roku 1985 se přidává k suspenzi hnojiva selenan sodný. Hladina Se je v hnojených půdách pravidelně sledována a například koncentrace v obilninách obecně vzrostla v prvních letech hnojení o téměř dvacetinásobek (Hartikainen, 2005).

Další možnost je dovážení potravin z oblastí s vysokým obsahem Se v půdě, kde se dá předpokládat i vysoký obsah Se v potravinách. Dále je možné přidávat Se do krmných směsí hospodářským zvířatům a zvýšit obsah Se v živočišné produkci, zde se navýšení příjmu neprojeví např. u vegetariánů. Závisí na formě přidávaného Se do krmných směsí. Fairweather et al. (2010) uvádějí, že organické formy Se jsou biologicky dostupnější pro živočichy než anorganické formy. Selenomethionin je absorbován téměř z 90 %, selenocystein je na tom z absorbcí také dobře. Téměř 100 % anorganického selenanu je absorbováno, ale významná část z těla odejde močí. Seleničitan se absorbuje z 50 % a v těle je lépe zachovatelný než selenan.

Jiná možnost je, podobně jako u jodu, obohacování potravin Se při jejich zpracování (cereálie, pečivo, uzeniny), nebo přímé dietetické doplňky ve formě seleničitanu sodného, selenanu sodného, selenem obohacených kvasnic nebo selenomethioninu. Také zde platí, že organické formy Se jsou pro tělo lépe dostupnější než anorganické (Kvičala, 2009). Například Gosetti et al. (2007) měřili dostupnost různých forem Se pro lidský organismus v doplňcích stravy. Pomocí spektroskopické analýzy zjišťovali biologickou dostupnost organických a anorganických forem Se komerčních suplementů zakoupených v lékárnách. Zejména naměřené hodnoty selenanu a seleničitanu byly velmi nízké a tudíž pro organismus téměř nevyužitelné.

Zajímavou variantu popisuje Haug et al. (2007), kdy mají klíčící semena rostlin vysokou biotransformaci Se a přeměňují anorganické formy na organické. Tuto metodu lze uplatnit u obilnin. Klíčící semena se přidají k normálním a vyprodukuje se pečivo s vyšším obsahem Se. Lepším biotransformátorem se však jeví selenem obohacené kvasnice.

3.5.1 Zdroje selenu

Obsah Se v rostlinných organismech závisí na půdách, kde rostou a na jejich schopnosti akumulovat Se. Cereálie a obilí obsahují pouze mezi 0 – 3 $\mu\text{g Se/g}$ převážně ve formě methioninu. Některé druhy zeleniny jako hrách, fazole, rajčata, brambory, řepa obsahují do 6 $\mu\text{g Se/g}$, ale například cibule, česnek a některé košťáloviny mají vysokou

schopnost akumulovat Se – 17 µg/g. Ovoce obvykle obsahuje malé množství Se, které nepřekračuje 0,1 µg/g (Navarro a Cabrera, 2008). Podle Raymana et. al (2008) jsou velice bohatým zdrojem Se para ořechy. Jsou sklizeny z obrovského prostoru Amazonie a jejich obsah je velmi variabilní (až 500 µg/g čerstvé hmotnosti), ovšem mohou obsahovat baryum, které může být ve vysokých dávkách toxické. Dumont et al. (2006) udává, že brazilské para ořechy jsou velice bohatým zdrojem sirných aminokyselin, tudíž selenomethionin může nespécificky nahrazovat methionin a para ořechy jsou tedy velmi dobrým zdrojem Se.

Živočišné zdroje obsahují Se v závislosti na jeho množství ve stravě zvířat. Mléko a mléčné výrobky obsahují v průměru 0,1 – 0,3 µg Se/g, svalovina živočichů 0,1 – 0,4 µg Se/g, játra a další orgány, ale také mořské ryby 0,4 – 1,5 µg Se/g. Hlavní formou přijímaného Se je selenomethionin, v menším množství selenocystein a seleničitany (Graham, 1991).

3.5.2 Doporučená denní dávka

Kvíčala (2003a) upozorňuje, že se ve světě uskutečnilo mnoho pokusů a pozorování sledujících potřebu Se v lidském organismu a bylo vytvořeno mnoho výživových doporučení. Většinou berou na zřetel věk, pohlaví a pohybují se v rozmezí 40 – 80 µg Se pro dospělé osobu za den.

První snaha o určení optimální hranice příjmu Se byla učiněna v roce 1980, kdy Komise pro potraviny a výživu v USA (Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board) doporučila příjem Se pro kojence, děti a dospělé 50 – 200 µg Se/den. Ovšem nebyly k dispozici dostatečné údaje pro lidi, vycházelo se tak z experimentů na zvířatech. Došlo k rozporům mezi odborníky a k navržení různých doporučení v různých zemích.

V roce 1987 bylo v Austrálii zavedeno RDI (Recommended Daily Intake) pro Se, tedy doporučený denní příjem. Na základě pozorování byl definován příjem Se na 80 µg pro muže a 70 µg pro ženy (Kvíčala, 2009).

Zřejmě nejznámější doporučení přinesla Nutriční komise Akademie Věd USA z roku 1989, kdy ustanovila RDI 70 µg Se/den pro muže a 55 µg Se/den pro ženy. V roce 2000 stejná komise snížila RDI na 55 µg Se/den, upustila od váhových rozdílů a sjednotila doporučený příjem pro muže i ženy (Kvíčala, 2009). WHO (1996) také sjednotila doporučení pro muže a ženy podle americké komise. Společná komise WHO, FAO a IAEA definovala nejnižší příjem, pro zachování funkčnosti všech selenoproteinů, na 21 µg Se/den pro muže a 16 µg/den pro ženy. Naopak bezpečný maximální příjem je doporučen v rozmezí 400 – 600

$\mu\text{g Se/den}$. Vyšší dávky mohou způsobovat problémy v gastrointestinálním traktu či periferním nervovém systému. V evropských zemích je častější nedostatek Se a hledají se cesty k odstranění tohoto deficitu (WHO, 1996)

3.5.3 Situace v ČR

Česká republika, stejně jako Německo, leží v pásmu chudém na Se, kde se předpokládá nízký obsah Se a také jeho horší příjem rostlinami. Analýzy provedené Kvíčalou (2003a) porovnávající koncentrace Se v krevním séru náhodně vybraných obyvatel regionů ve věku 6 – 65 let ukazují nízký stav selenu v populaci. Průměrná koncentrace se pohybuje mezi 42 – 65 $\mu\text{g Se/l séra}$. Dětská část populace má koncentraci o něco nižší než dospělí obyvatelé a rozdíly mezi pohlavími byly minimální. Stav Se je různý v odlišných regionech, snižuje se od severu k jihu. Nejnižší hodnoty byly naměřeny na Znojemsku, Jindřichohradecku a Klatovsku. Téměř polovina obyvatel ČR spadá pod hodnoty 20 – 55 $\mu\text{g Se/l séra}$ a to je silný deficit, který může zvyšovat riziko chorob závislých na oxidativním stresu, kardiovaskulárních onemocnění nebo zánětlivých onemocnění. Práce Bleys et al. (2008) ukazuje, že optimální koncentrace sérového Se by se měla pohybovat mezi 120 – 150 $\mu\text{g Se/l séra}$. V porovnání s těmito optimálními hodnotami je hladina Se v naší populaci velmi nízká.

3.6 Vliv na zdraví člověka

3.6.1 Toxicita

Symptomy toxicity Se byly pravděpodobně popsány dlouho před jeho objevením. Marco Polo, při své cestě ve 13. století po hedvábné stezce, zaznamenal přítomnost jedovatých rostlin v čínské provincii Shanxi. Zvířata, která se těmito rostlinami živila, utrpěla akutní a chronické otravy. Ve skutečnosti to byly rostliny, které ve velkém množství akumulovaly Se a o nichž se až do roku 1930 nevědělo. V 19. století byla na západě USA identifikována chronická toxikóza (v případě Se – selenóza) takzvaná alkalická choroba, vyskytující se u zvířat pasoucích se v oblastech s vysokým obsahem Se. Příznaky tohoto onemocnění jsou nekrózy, odpadávání kopyt, vypadávání srsti, špatný růst, snížená schopnost rozmnožování a v extrémních případech až smrt zvířete. V těchto souvislostech je snadné pochopit, proč byl Se dlouho považován pouze za environmentální toxikant. Nálezy v roce 1980, kdy přebytek Se způsobil viditelné deformace a úhyn vodního ptactva v jezeře Kesterson v Kalifornii, ještě zvýšily znepokojení týkající se tohoto prvku a životního prostředí (Hartikainen, 2005).

Molekulární mechanismy toxicity zůstávají dosud nejasné. Anundi et al. (1984) a Hoffman (1977) nabízejí možnosti jako vyčerpání glutathion peroxidázy, inhibice proteinové syntézy nebo vyčerpání S – adenosyl – methioninu. Žádná sjednocující hypotéza zatím nebyla prokázána a je pravděpodobné, že mechanismy závisí na jednotlivých sloučeninách. Pouze zhoršená schopnost růstu byla prokázána u laboratorních zvířat sníženou sekrecí růstového hormonu. Hogberg a Alexander (1986) uvádějí, že toxicita závisí na formě přijímaného Se. Nejvíce jsou toxické anorganické formy – seleničitan a selenan, poté organický selenomethionin.

Chronické otravy se projevují po několikaměsíčním zvýšeném příjmu. Mezi příznaky patří lámavost vlasů a nehtů, záněty nehtového lůžka, suchost a vypadávání vlasů, svědění na pokožce hlavy, podrážděnost a únava. Zvýšené vylučování dimethylselenidu způsobuje typický česnekový zápach dechu (Barceloux, 1999). Podle Sundeho (2001) lze tyto příznaky pozorovat při příjmu 3200 – 6700 µg Se/den, mírnější změny mohou nastat už při příjmu kolem 1200 µg Se/den.

V Číně studoval endemické otravy způsobené zvýšeným výskytem Se v půdě Yang et al. (1983). Postiženo bylo 49 % z 249 obyvatel pěti vesnic s denním příjmem Se asi 5000 µg/den. Hlavními příznaky byly křehké vlasy, nové vlasy bez pigmentu, tloušťnutí a lámání nehtů, časté léze na kůži, hlavně na hřbetech rukou, nohou, předloktí a krku. Postižená kůže byla červená a oteklá, následoval vznik puchýřů. Příznaky neurologických poruch byly pozorovány u 18 z 22 obyvatel jedné těžce postižené obce. Pacienti si stěžovali na bolesti a nepříjemné svědění kůže. V oblasti byla také postižena živočišná výroba. Denní příjem u pacientů s klinickými příznaky selenózy byl odhadnut v průměru na 4990 µg Se/den. Se ve formě selenomethioninu byl naměřen v rýži a kukuřici.

Akutní otravy se u člověka objevují zřídka. Při jednorázové dávce 250 mg Se může dojít ke zvracení, srdečním, respiračním selháním až smrti po několika hodinách od příjmu (Barceloux, 1999).

3.6.2. Deficitní příjem

Schwarz a Foltz (1952) navždy změnili pohled na Se, který byl pokládán pouze za toxický. V sérii laboratorních pokusů učinili významné zjištění, že Se je kritický prvek při prevenci jaterních nekróz u potkanů. Následné studie s domácími zvířaty určených k produkci ukázaly, že deficit Se byl základní příčinou několika metabolických onemocnění, která se

považovala za neléčitelná. Například Mayland (1994) uvádí ve své práci nutriční svalovou dystrofii zvanou „white muscle disease“, postihující srdeční i kosterní svalovinu hlavně u mladých zvířat. V roce 1963 byla tato nemoc diagnostikována ve 30 z 50 států USA.

Důkazy potvrzovaly, že suplementace Se zvyšuje schopnost růstu a reprodukce u hospodářských zvířat. Nakonec chovatelé, v oblastech s nízkým výskytem Se v půdě, pochopili, že jejich zvířata potřebují dostatečný přísun Se. Ve Finsku bylo prokázáno, že nedostatečný příjem Se v krmivu je zodpovědný za špatnou výživu prasat, což vede k sníženému zisku. Od roku 1969 jsou tedy všechna komerční krmiva tamními zemědělci doplněna o seleničitany. Nemoci způsobené deficitním příjmem mohou být fatální. Každopádně způsobují nemoci, snižují reprodukci zvířat a tím pádem i nízké nutriční produkty pro člověka (Hartikainen, 2005).

Negativní dopad na lidské zdraví má i nízký obsah Se v zemědělských produktech. Tan et al. (1994) popisují nejzávažnější následky v oblastech Číny a východní Sibíře, kde je obsah Se nízký. V těchto oblastech se vyskytují dvě endemická onemocnění. Keshanská nemoc je multifokální myokarditida vyskytující se především u dětí do 10 let a žen. Kashin – Beck syndrom je revmatické onemocnění, způsobující zvětšené klouby, zkrácené prsty a v extrémních případech nanismus. Choroby se vyskytují na velice rozsáhlém území Číny, hlavně v částech země s převahou výskytu černozemí a hnědozemí, tam je Se málo rozpustný ve vodě a tudíž špatně biologicky dostupný. Hartikainen (2005) uvádí, že hlavní příčinou onemocnění z nedostatku Se je deficit prvku, ale spolupůsobí i další faktory. U Keshanské nemoci je to virová infekce, u Kashin – Beck syndromu je to současný deficit jódu.

Západní země také projevíly zájem o stavu Se u člověka. Rayman (2000) popisuje, že jeho zdravotní a klinické účinky jsou nyní lépe srozumitelné. Předpokládá se, že nízký příjem Se přispívá ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních, virových onemocnění a rakoviny.

Hatfield (2001) popisuje následky deficitu. První fáze je charakterizována sníženým obsahem glutathion peroxidázy a zhoršenou imunitou, což zvyšuje pravděpodobnost virové nebo bakteriální nákazy. Při koncentraci 40 – 50 μg Se/l séra je pravděpodobné riziko onemocnění, ale jenom minimální dlouhodobé snížení v oblasti nedostatku může mít za následek vznik chorob, způsobené oxidativním poškozením buněk. Při další fázi je nedostatek Se velmi kritický a zasaženy jsou veškeré jeho funkce v metabolismu. Ochranné a regulační účinky selenoproteinů jsou ohroženy, objevují se epidemiologická onemocnění, která mohou končit smrtí. Přídavkem Se do stravy lze tyto stavy překonat. Rayman (2000) vyzdvihuje

důležitost dodržovat správný příjem Se u pacientů s dlouhodobou parentální výživou a fenylketonurií. Dále by se mělo hledět na skupiny obyvatel se zvýšenou spotřebou nebo sníženým příjmem. Jedná se o sportovce, těžce pracující a hlavně těhotné nebo kojící ženy (vývoj plodu, tvorba mléka). Kojenci a děti potřebují všechny stopové esenciální prvky ke správnému vývoji. Senioři mají snížený příjem potravy kvantitativní a také kvalitativní a ve vyšším věku mnohdy omezenou absorpci Se z potravin.

3.6.3 Onemocnění

3.6.3.1 Keshanská nemoc

První závažná choroba zapříčiněná nedostatečným příjmem Se se nazývá Keshanská nemoc (Keshan disease). Teprve po 40 letech rozsáhlého výskytu a neznámého etiologického původu byla v roce 1935 tato nemoc pojmenována a dána do souvislosti s nedostatkem Se. Toto onemocnění se objevuje v oblastech Číny, kde je velmi málo Se v půdě. Postižené oblasti leží v širokém pásu táhnoucím se od severovýchodu na jihozápad země. Kyselé půdy s vysokým obsahem organické hmoty a oxidů železa jsou příčinou nedostatku. Se se váže na sloučeniny, které mají sníženou biologickou dostupnost a díky tomu je obsah Se v rostlinách daleko menší. Například v obilných zrnech z této oblasti bylo naměřeno méně než 0,01 μg Se/g. Hlavní skupinou obyvatel postižených nedostatkem Se jsou rolnické rodiny žijící na venkově. Nemoc se vyskytuje u dětí od 2 do 10 let a žen ve fertilním období života (Ge a Young, 1993).

Mezi typické projevy patří únava i při nízké zátěži, ztráta chuti k jídlu, srdeční arytmie až srdeční selhání. Koncentrace Se v těle je velmi nízká, což vede ke snížené aktivitě glutathion peroxidázy. Onemocnění má značné sezónní kolísání výskytu. V létě se s větší intenzitou objevuje na jihu, v zimě na severu a může se rozvinout již po tříměsíčním vystavení v deficitních podmínkách. Jakmile je nemoc plně vyvinuta, léčba Se je neúčinná. Podobnost mezi Keshanskou nemocí a white muscle disease způsobila zavedení seleničitanu sodného s vitamínem E jako suplementu. Výskyt onemocnění se snížil, nepodařilo se však eliminovat (Levander a Beck, 1997; Yang et al., 1984).

Diplock (1987) dodává, že Keshanská nemoc je multifaktoriálního původu, což znamená, že vedle nedostatku Se působí ještě další složka. U pacientů byla nalezena virová infekce – skupina enterovirů řadících se do kmene *Coxsackie*. Po aplikaci viru do těl laboratorních potkanů se rozvinula nekróza srdeční svaloviny. Z toho lze usoudit, že

Keshanská nemoc je multifaktoriální onemocnění s virovou složkou, hlavním faktorem však zůstává nedostatek Se.

3.6.3.2 Kashin – Beck syndrom

Druhou chorobou způsobenou deficitem Se je Kashin – Beck syndrom. Je to endemické onemocnění kloubů (osteoartropie), vyskytující se v oblastech Číny a Sibíře, hlavně ve špatně dostupných lokalitách s jednostrannou stravou. Zvýšený výskyt byl zaznamenán u dětí od 5 do 13 let. Společné znaky výskytu nemoci jsou degenerace kloubů rukou i nohou, strukturální zkrácení prstů a dlouhých kostí s následnou retardací a zakrněním. I když není toto onemocnění shodné s Keshanskou nemocí, i Kashin – Beck syndrom se vyskytuje v místech, kde je Se špatně dostupný. Děti s touto nemocí měli velmi nízký obsah Se ve vlasech i plasmě, tudíž sníženou aktivitu glutathion peroxidázy. Etiologie onemocnění nebyla plně vysvětlena, nicméně jako další faktor se uvádí kontaminace obilovin, rostoucích v napadených oblastech, mykotoxiny. Svůj vliv na onemocnění má i nedostatek jódu. Při rozvíjející se nemoci je možná, často úspěšná, léčba podáváním zvýšených dávek Se. Podávání selenové suplementace vedlo k sníženému výskytu Kashin – Beck syndromu (Li et al., 1984).

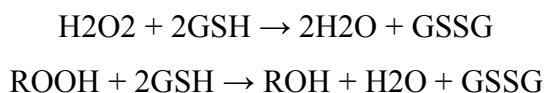
3.6.4 Antioxidativní účinky

Je známo, že v organismu vzniká spousta volných radikálů jako superoxid (O_2^-), oxid dusnatý (NO) nebo peroxid (H_2O_2). Tyto velmi reaktivní látky vznikají při různých biochemických reakcích, hlavně v elektronovém transportním řetězci v rámci systému P450 na mitochondriích nebo při obraných reakcích primární imunity realizované bílými krvinkami. Přebytek volných radikálů je nežádoucí a může vést k poškození tkání (Halliwell a Gutteridge, 2007).

Ve snaze vyrovnat se s potenciálně škodlivými oxidanty organismus endogenně produkuje antioxidantní enzymy jako superoxid dismutázy (SOD) a glutathion peroxidázy (GPx), které mají za úkol z nebezpečných reaktivních látek vytvořit méně nebezpečné. Další skupinou jsou scavengery, které pasivně přijímají elektrony. Patří mezi ně vitaminy E, C a karotenoidy. Antioxidanty se snaží zabránit tvorbě stále nových volných radikálů, oxidačnímu stresu a udržet rovnovážný stav (Diplock et al., 1998).

Právě enzym GPx, obsahující v molekule Se, se podílí na regulaci vysoce reaktivních kyslíkových metabolitů v tkáních. Tyto metabolity jsou nezbytné při nízkých koncentracích

pro udržení buněčné odolnosti při infekcích, avšak vysoce toxické při produkování v nadbytku. Role Se v cytosolovém enzymu GPx byla poprvé navržena v roce 1973. Během stresu, infekce nebo poranění tkání mohou selenoenzymy chránit před škodlivými účinky peroxidu vodíku nebo na kyslík bohatých volných radikálů. Tato skupina enzymů dokáže katalyzovat destrukci peroxidu vodíku nebo hydroperoxydů lipidů.



GSH značí glutathion a GSSG jeho oxidovanou formu. Existuje několik forem GPx, lišící se distribucí v tkáních a citlivostí na vyčerpání zásob Se. Plasmová a cytosolová GPx patří mezi první selenoenzymy s poklesem aktivity při nedostatečném příjmu. Velmi důležitá je fosfolipidní GPx, kde vázána na membránách, odbourává lipidové peroxidy. Tento selenoenzym má širší metabolickou roli, kdy synergicky působí s vitamínem E při syntéze prostaglandinů (Arthur et al., 1996; Mairrino et al., 1991).

Allan et al. (1999) uvádějí další skupinu selenoenzymů zvané thioredoxin reduktázy (TR), které odpovídají za redox stav thiolových skupin proteinů. Přispívají tak k antioxidantní ochraně organismu, ale mezi další funkce patří transport elektronů k esenciálním biosyntetickým enzymům, thiolová redukčně – oxidační kontrola transkripčních faktorů nebo redukce seleničitanu a radikálu askorbylu.

3.6.5 Štítná žláza

Se má velmi důležitý vliv i na správnou funkci štítné žlázy, která disponuje vzhledem ke své hmotnosti největším množstvím Se v těle. Co se týče dodávek Se při jeho nedostatečném příjmu, je štítná žláza upřednostňovaným orgánem. Vyšší postavení má už pouze nervová soustava. Skupina selenoenzymů nazvaných dejodázy je důležitá při konverzi prohormonu tyroxinu (T4) na fyziologicky aktivní formu trijodthyronin (T3), čímž zajišťují regulaci aktivního hormonu a opětovné využití jódu. Už při mírném nedostatku thyroideálních hormonů může organismus vykazovat snížené fyzické i duševní schopnosti. Při větším nedostatku se můžeme setkat se závažnými nemocemi jako struma nebo kretenismus (Kvíčala, 2003b).

Contempré et al. (1992) prokázali na zvířecích modelech i epidemiologických výzkumech populací, že při silném deficitu Se a také jódu, byl zaznamenán významný nedostatek hormonů štítné žlázy. Navíc Beckett a Arthur (2005) upozorňují na vliv selenoenzymů GPx,

kteřé chrání struktury thyrocytů na membránách před působením peroxidu vodíku přecházejícím do thyrocytu. Při studiích na zvířatech přišli tito autoři také na to, že silný nedostatek Se vede ke snížení syntézy dejodázy I v játrech, ledvinách a svalech. Dochází ke zvýšenému poměru T4/T3 a rovnováha se mění v neprospěch fyziologicky účinnějšího T3. Dejodáza II vykazuje změnu v aktivitě až při silném nedostatku Se, projevujícím se například změnou metabolismu tuků v hnědé tukové tkáni a může to být i důvod abnormální regulace štítné žlázy hypofýzou.

Vanderpas et al. (1990) uvádějí, že při studiích v africkém Zairu byl prokázán současný nedostatek Se i I. Deficit I způsobuje zvýšenou tvorbu peroxidu a deficit Se vede ke snížené aktivitě GPx, což má za následek oxidační poškození. Kombinace nedostatku obou prvků může vyvolat myxedematózní kretenismus (snížení inteligence), který se na několika místech v Zairu objevil. Kvičala (2003b) dodává, že při podání Se postiženým se obnovila syntéza dejodáz a hladina hormonů se prudce zvýšila. Po několika týdnech se ovšem vyčerpala nízká zásoba I a došlo opět k poklesu. Stav sledovaných se zlepšil až po současné suplementaci obou prvků.

3.6.6 Studie zabývající se prevencí

3.6.6.1 Rakovina

Několik prospektivních studií, které uvádí Rayman (2012), poskytuje důkaz o profitujícím účinku na výskyt rakoviny při zvýšeném stavu Se v organismu. Naopak snížený obsah Se zvyšuje výskyt rakoviny a následné úmrtí až šestkrát. Zkoumal se efekt na riziko rakoviny plic, močového měchýře, tlustého střeva a konečníku, jícnu, žaludku, štítné žlázy a prostaty. Antikarcinogenní potenciál selenosloučenin spočívá v ochraně DNA proti mutacím, způsobených především volnými radikály. Účinek je závislý na dávce a také formě přijatého Se. Spallholz (2001) dodává, že methylové sloučeniny Se mají silný protinádorový účinek a jsou daleko účinnější než seleničitan a selenomethionin. Je to způsobeno rozdílným metabolismem sloučenin.

Clark et al. (1996) ve své studii NPC (Nutritional Prevention of Cancer) oslovili 1312 dobrovolníků z jihovýchodní části USA, u kterých byla zjištěna rakovina kůže. Těmto dobrovolníkům bylo podáváno 200 µg Se/den ve formě selenem obohacených kvasnic po průměrnou dobu pěti let. Celková úmrtnost způsobená rakovinou klesla o 50 %, navíc incidence rakoviny klesla o 67 % u prostaty, 58 % u tlustého střeva a konečníku a 46 % u

plic. Na druhé straně uvádí Rayman (2012) zvýšené riziko diabetu druhého typu pozorované u dobrovolníků studie. Zvýšené dávky Se jsou prospěšné pro jedince s nízkým stavem Se. U populace s adekvátním příjmem Se nejsou doplňky vhodné a mohou být příčinou diabetu druhého typu.

Velmi rozsáhlou studii SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) uvádí Rayman (2012). Více než 30 000 amerických mužů užívalo denně 200 µg Se ve formě selenomethioninu a byl pozorován vliv Se a vitamínu E na snížení rizika rakoviny prostaty. Studie byla zastavena pro negativní výsledky. Objevila se dermatitida a nepatrné zvýšení rizika rakoviny prostaty. Příčinou byly poměrně vysoké dávky Se a fakt, že téměř žádní účastníci nepatřili do rizikové kategorie ohrožených rakovinou prostaty vlivem sníženého stavu Se v těle.

Whanger (1992) uvádí protektivní úlohu Se při redukci toxicity některých těžkých kovů (Hg, As, Cd, Pb) a snižování karcinogenity přirozených i antropogenních karcinogenů. Těžké kovy se vážou na selenosloučeniny a takto inaktivované putují do jater nebo ledvin. Při snížení karcinogenity pomáhá Se zkracovat nebo měnit metabolismus karcinogenů a zasahovat tak do jejich působení. Toxickým látkám jsou vystavováni především obyvatelé v industrializovaných oblastech.

3.6.6.2 Kardiovaskulární onemocnění

Rayman (2012) ve své práci uvádí, že Se může organismus chránit před kardiovaskulárními nemocemi. Dostatečná koncentrace GPx zabraňuje oxidaci fosfolipidů, zamezuje shlukování krevních destiček a vzniku následných sraženin, snižuje agregaci LDL cholesterolu na stěnách artérií. Při nízkých hladinách Se nejsou likvidovány hydroperoxydy, místo prospěšných eikosanoidů a prostacyklinů vznikají tromboxany, které mohou způsobovat agregaci krevních destiček a tvorbu trombů zvláště nebezpečných pro koronární cévy.

Meta analýza Flores – Mateo et al. (2006) skládající se z 25 jednotlivých studií, které se zabývaly vztahem mezi obsahem Se v lidském těle a kardiovaskulárními nemocemi, skutečně prokazuje, že u pozorovaných s nízkým příjmem Se je vyšší riziko aterosklerózy a ischemické choroby srdeční.

3.6.6.3 Imunita

Bylo provedeno mnoho laboratorních testů, kde se Se jevil jako důležitý pro imunitu u zvířat, ale důkazů o stejném efektu na člověka je málo. Se má stimulační účinek na imunitní systém a zvyšuje proliferaci aktivovaných T – lymfocytů. Lymfocyty vykazovaly zvýšenou schopnost vyzrát na cytotoxické lymfocyty, které ničí nádorové buňky. Zvýšila se i aktivita přirozených „zabíječů“ (Rayman, 2012).

Studie, kterou uvádí Broome et al. (2004), ukazuje na pozitivní výsledek při doplnění imunitního systému pomocí Se. Dospělí z Velké Británie, s nízkým stavem Se, užívali 50 a 100 µg Se/den ve formě seleničitanu sodného. Imunitní odezva u sledovaných jedinců se obnovila a organismus se s virem vypořádal rychleji než u jedinců s placebem.

3.6.6.4 Reprodukce

Rayman (2012) uvádí, že se u mužů v mitochondriích, tvořících plášť spermií, nachází GPx4. V počáteční fázi spermatogeneze, kdy vzniká velké množství volných radikálů, plní GPx4 antioxidační funkci a chrání spermii, zatímco v pozdější fázi tvoří vzájemné vazby s proteiny a stává se tak součástí mitochondriálního pláště obklopující bičík, který je důležitý pro motilitu spermie. Barrington et al. (1997) dodává, že u žen s nedostatkem selenu přibývá počet potratů v prvním trimestru těhotenství. Příčinou raných potratů je zřejmě snížená aktivita glutathion peroxidáz a poškození buněčných membrán i samotné DNA.

Scott a MacPherson (1998) ve své studii potvrdili efekt Se na pohyblivost spermií u skotských mužů. Pozorovaní sub – fertilní muži užívali 100 µg Se/den po dobu 3 měsíců. U 11 % mužů užívajících doplněk došlo k obnovení pohyblivosti spermií a mohli tedy zplodit dítě, zatímco v kontrolní skupině nedošlo k obnovení fertility. Nicméně podávání dvojnásobného množství Se u polských sub – fertilních mužů během podobného období neprokázalo pozitivní vliv na pohyblivost spermií, upozorňuje Rayman (2000).

3.6.6.5 Virová onemocnění

Se může být důležitý i v ochraně buněk před bakteriální a virovou infekcí. Beck et al. (1995) uvádějí, že neškodné viry se mohou vlivem nedostatku Se stát patogenními. Tato přeměna může být eliminována zvýšeným příjmem Se. Virus kmene *Coxsackie* byl izolován z krve postižených Keshanskou nemocí a předpokládá se, že je to kofaktor této kardiomyopatie. Se – deficitní myši byly naočkovány tímto virem, došlo k mutacím v genomu

a projevily se stejné příznaky jako u lidí. Mutace byla nevratná a navíc bylo identifikováno dalších šest forem s vyšší virulencí. Na zvířecích modelech byl prokázán přechod dalších nepatogenních organismů na patogenní při nedostatečném příjmu Se. Například Se – deficitní myši byly naočkovány virem chřipky, která se vyvinula v mnohem agresivnější kmen postihující plíce a se schopností přecházet na myši s normálním stavem Se.

Baum et al. (1997) publikovali zjištění, že obsah Se v plasmě je silným prediktorem u výsledků infekce HIV. Pacienti s hodnotou Se v plasmě pod 85 $\mu\text{g/l}$ mají 20x vyšší pravděpodobnost úmrtí na následky HIV než pacienti s dostatkem Se. Shortt et al. (1997) ve své studii u skotské populace potvrzují výsledky, které naměřili Baum et al. (1997), pouze posunuli hranici pro zvýšení mortality a urychlení průběhu onemocnění na 60 $\mu\text{g Se/l}$.

4 Závěr

Selen je důležitým esenciálním prvkem, nezbytným pro správné fungování organismu. Postupem času se pohled na něj výrazně změnil. Dříve se na něj pohlíželo pouze jako na toxický prvek, dnes již víme, že se v organismu účastní mnoha biochemických a fyziologických funkcí. Selenoproteiny hrají významnou roli v antioxidantním systému a chrání buněčné struktury před oxidačními účinky volných kyslíkatých metabolitů. Studie potvrdily, že selen je důležitý pro správnou funkci štítné žlázy, podílí se na reprodukci, může snižovat riziko kardiovaskulárních onemocnění nebo rakoviny a jeho nedostatečný příjem může zvyšovat riziko nemocí. Jeho účinky jsou stále zkoumány a další funkce budou nejspíš objevovány.

Příjem selenu zcela závisí na koncentraci prvku v půdě a v různých regionech světa se liší. Nedostatečný příjem selenu potravou způsobuje zdravotní komplikace, které se projevují u lidí i zvířat. Z minulosti známe Keshanskou nemoc nebo Kashin – Beck syndrom, které byly zapříčiněny právě nízkým obsahem selenu v půdě v některých oblastech Číny. Vysoké dávky jsou pro organismus nebezpečné a toxické. Vedle množství přijatého selenu hrají roli také chemické formy, které mají různou dostupnost a vstřebatelnost. Nejlépe vstřebatelné pro lidský organismus jsou organické sloučeniny, méně pak anorganické.

Česká republika, stejně jako okolní státy, trpí nedostatkem selenu v půdě. Hladiny selenu v séru českých obyvatel ukazují na nízký příjem selenu potravou, ne však kritický. Řešením mírného zvýšení příjmu by mohlo být hnojení půd seleničitanovými solemi, dovozem potravin z oblastí, které obsahují více selenu, fortifikace krmných dávek pro hospodářská zvířata nebo suplementací doplňky nejčastěji ve formě selenem obohacených kvasnic, selenomethioninu nebo seleničitanu.

Určitě ještě nebyly objeveny všechny prospěšné vlastnosti selenu v lidském organismu a některé hypotézy se musí ověřit, ale i tak zájem o něj v posledních letech stoupá. Jako student zabývající se výživou člověka mě toto téma zajímá a rád bych se dále zabýval studiem vlastností selenu a třeba i přispěl k prohloubení poznatků o něm.

5 Seznam použitých zkratk

GPx	glutathion peroxidáza
GPx1, GSHPx	cytosolová glutathion peroxidáza
GPx2	gastrointestinální glutathion peroxidáza
GPx3	plasmatická glutathion peroxidáza
GPx4	fosfolipidní glutathion peroxidáza
GSH	redukovaný glutathion
T3	trijodthyronin
T4	tyroxin
TR	thioredoxin reduktáza

6 Seznam použité literatury

Allan, C. B., Lacourciere, G. M., Stadtman, T. C. 1999. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annual Review of Nutrition*. 19. 1 – 16

Anundi, I., Stahl, A., Hogberg, J. 1984. Effects of selenite on O₂ consumption, glutathione oxidation and NADPH levels in isolated hepatocytes and the role of redox changes in selenite toxicity. *Chemico – Biological Interactions*. 50. 77 – 288

Arthur, J. R., Bermano, G., Mitchell, J. H., Hesketh, J. E. 1996. Regulation of selenoprotein gene expression and thyroid hormone metabolism. *Biochemical Society Transactions*. 24. 384 - 388

Arthur, J. R., Brown, K. M., Fairweather – Tait, S. J., Crews, H. M. 1997. Dietary selenium: why do we need it and how much is enough? *Nutrition and Food Science*. 97(6). 225 – 228

Barceloux, D. G. 1999. Selenium. *Clinical toxicology*. 37(2). 145 – 172

Barrington, J. W., Taylor, M., Smith, S., Bowen – Simpkins, P. 1997. Selenium and recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 17. 199 – 200

Baum, M. K., Shor – Posner, G., Lai, S. 1997. High risk of HIV – related mortality is associated with selenium deficiency. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 15. 370 – 374

Beck, M. A., Shi, Q., Morris, V. C., Levander, O. A. 1995. Rapid genomic evolution of a non – virulent Coxsackievirus B3 in selenium – deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature Medicine*. 1. 433 – 436

Beckett, G. J., Arthur, J. R. 2005. Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*. 184. 455 – 465

Bisson, M., Gay, G., Guillard, D., Ghillebaert, F., Tack, K. 2012. Le sélénium et ses composés. Dostupné z <<http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/3012>>

Bleys, J., Navas – Acian, A., Guallar, E. 2008. Serum selenium levels and all – cause, cancer and cardiovascular mortality among US adults. *Archivals of Internal Medicine*. 168. 404 – 410

- Brigelius – Flohe, R., Maiorino, M. 2012. Glutathione peroxidases. *Biochimica and Biophysica Acta*. 1830(5). 3289 – 3303
- Broome, C. S., McArdle, F., Kyle, J. A. 2004. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80. 154 – 162
- Burk, R. F., Hill, K. E. 1994. Selenoprotein P: A selenium rich extracellular glycoprotein. *Journal of Nutrition*. 124(10). 1891 – 1897
- Clark, L. C., Combs, G. F., Turnbull, B. W. 1996. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *Journal of the American Medical Association*. 276(24). 1957 – 1963
- Contempré, B., Duale, N. L., Dumont, J. E., Ngo, B., Diplock, A. T., Vanderpas, J., 1992. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clinical Endocrinology*. 36. 579 – 583
- Diplock, A. T. 1987. Trace elements in human health with special reference to selenium. *American Journal of Clinical Nutrition*. 45. 1313 – 1322
- Diplock, A. T., Charleux, J. L., Crozier – Willi, G. 1998. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*. 80. 77 – 112
- Ducros, V., Favier, A. 2004. Selenium metabolism. *Endocrinology Nutrition*. 1. 19 – 28
- Duffield, A. J., Thomson, C. D. 1999. A comparison of methods of assessment of dietary selenium interest in Otago, New Zealand. *British Journal of Nutrition*. 82. 131 – 138
- Dumont, E., Vanhaecke, F., Cornelis, R. 2006. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 385. 1304 – 1323
- Ellis, D. R., Salt, D. E. 2003. Plants, selenium and human health. *Current Opinion in Plant Biology*. 6. 273 – 279
- Fairweather, S. J., Collings, R., Hurst, R. 2010. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *American Journal of Clinical Nutrition*. 91. 1484 – 1491
- FAO. 2002. Selenium. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Dostupné z <<http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e00.htm>>

- Finley, J. W. 2005. Selenium accumulation in plant foods. *Nutrition reviews*. 63(6). 196 – 202
- Flohé, L. 1989. The selenoprotein glutathione peroxidase. In: Dolphin, D., Poulson, R., Avramovic, O. *Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects, Part A*. Wiley a Sons Inc. New York. 643 – 731. ISBN: 9780471097846
- Flores – Mateo, G., Navas – Acien, A., Pastor – Barriuso, R., Guallar, E. 2006. Selenium and coronary heart disease: a meta analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 84(4). 762 – 773
- Ge, K., Yang, G. 1993. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *American Journal of Clinical Nutrition*. 57. 259 – 263
- Gosetti, F., Frascarolo, P., Polati, S., Medana, C., Gianotti, V., Palma, P., Aigotti, R., Baiocchi, C., Gennaro, M. C. 2007. Speciation of selenium in diet supplements by HPLC – MS/MS methods. *Food Chemistry*. 105(4). 1738 – 1747
- Graham, T. W. 1991. Trace element deficiencies in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animals Practice*. 7. 153 – 215
- Halliwell, B., Gutteridgem, J. M. C. 2007. *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon press. Oxford. p. 704. ISBN: 9780198568698
- Hartikainen, H. 2005. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 18. 309 – 318
- Hatfield, D. L. 2001. *Selenium, its molecular biology and role in human health*. Kluwer academic publishers. Boston. p. 326. ISBN: 0792373359
- Haug, A., Graham, R. D., Christophersen, O. A., Lyons, G. H. 2007. How to use the world's scarce selenium resources efficiently to increase the selenium concentration in food. *Microbial Ecology in Health Disease*. 19. 209 – 228
- Hoffman, J. L. 1977. Selenite toxicity, depletion of liver S – adenosylmethionine and inactivation of methionine adenosyltransferase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 179. 136 – 140

- Hogberg, J., Alexander, J. 1986. Selenium. In: Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V. B. Elsevier. Handbook on the toxicology of metals, vol. 2. Elsevier. New York. 482-520. ISBN: 9780123694133
- Holmgren, A. 1989. Thioredoxin and glutaredoxin systems. *Journal of Biological Chemistry*. 264(24). 13963 – 13966
- Chu, F. F., Doroshov, J. H., Esworthy, R. S. 1993. Expression, characterization and tissue distribution of a new cellular selenium – dependent glutathione peroxidase, GSHPx – GI. *Journal of Biological Chemistry*. 268. 2571 – 2576
- Kvíčala, J. 1999. Selen a organismus. *Časopis lékařů českých*. 138(4). 99 – 106
- Kvíčala, J. 2003a. Zvýšení příjmu mikronutrientu selenu – utopie, fikce, prozřetelnost či nutnost? *Interní medicína pro praxi*. 7. 295 – 359
- Kvíčala, J. 2003b. Selen a regulace organismu hormony štítné žlázy. *Endokrinologie*. 11. 19 – 22
- Kvíčala, J. 2009. Význam selenu, stav a příjem selenu u jednotlivce i populace – způsoby určování, výhody, chyby. *Diabetologie – Metabolismus – Endokrinologie – Výživa*. 12(1). 29 – 36
- Levander, O. A., Beck, M. A. 1997. Interacting nutritional and infectious ecologies of Keshan disease. *Biological Trace Element Research*. 56. 5 – 21
- Li, J. Y., Ren, S. X., Cheng, D. Z., Wan, H. J., Liang, S. T., Zhang, F. J., Gao, F. M. 1984. Distribution of selenium in the microenvironment related to Kaschin – Beck disease. In: Combs, G. F., Spallholz, J. E., Levander, O. E., Oldfield, J. E. *Selenium in biology and medicine*. AVI Van Nostrand. New York. 911 – 925. ISBN: 3540507558
- Mairrino, M., Thomas, J. P., Girotti, A. W., Ursini, F. 1991. Reactivity of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase with membrane and lipoprotein lipid hydroperoxides. *Free Radical Research Communications*. 12. 131 – 135
- Mayland, H. F. 1994. Selenium in plant and animal nutrition. In: Frankenberger, Jr, W. T., Benson, S. *Selenium in the environment*. Marcel Dekker Inc. New York. 29 – 45. ISBN: 0824789938

- Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L., Dufrasne, I. 2013. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 18(3). 3292 – 3311
- Mistry, H. D., Pipkin, F. B., Redman, C. W., Poston, L. 2012. Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 206. 21 – 30
- Navarro – Alarcon, M., Cabrera – Vique, C. 2008. Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment*. 400. 115 – 141
- Neve, J. 1991. Methods in determination of selenium states. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Diseases*. 5. 1 – 17
- Papp, L. V., Holmgren, A., Khanna, K. K. 2010. Selenium and selenoproteins in health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*. 12. 793 – 795
- Rayman, M. P. 2000. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 356. 233 – 241
- Rayman, M. P. 2012. Selenium and human health. *Lancet*. 379. 1256 – 1268
- Rayman, M. P., Infante, H. G., Sargent, M. 2008. Food – chain selenium and human health: spotlight on speciation. *British Journal of Nutrition*. 100. 238 – 253
- Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G., Hoekstra, W. G. 1973. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 179. 588 – 590
- Salonen, J. T., Alfthan, G., Huttunen, J. K., Puska, P. 1982. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched pair longitudinal study. *Lancet*. 2. 175 – 179
- Scott, R., MacPherson, A. 1998. Selenium supplementation in sub – fertile human males. *British Journal of Urology*. 82. 76 – 80
- Sheehan, T. M. T., Halls, D. J. 1999. Measurement of selenium in clinical specimen. *Annals of Clinical Biochemistry*. 36. 301 – 315
- Shortt, C. T., Duthie, G. G., Robertson, J. D., Morrice, P. C., Nicol, F., Arthur, J. R. 1997. Selenium status of a group of Scottish adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. 51. 400 – 404

- Schrauzer, G. N. 2000. Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *Journal of Nutrition*. 130. 1653 – 1656
- Schwaab, V., Faure, J., Dufaure, J. P., Drevet, J. R. 1998. Gpx3: The plasma – type glutathione peroxidase is expressed under androgenic control in the mouse epididymis and vas deferens. *Molecular Reproduction and Development*. 51(4). 362 – 372
- Schwarz, K., Foltz, C. 1952. Selenium as an integral part of factor 3 against necrotic dietary liver degeneration. *Journal of American Chemical Society*. 79. 3292 – 3293
- Spallholz, J. E. 2001. Selenium and the prevention of cancer, Part II: Mechanism of the carcinostatic activity of Se compounds. *The Bulletin of Selenium – Tellurium Development Association*. 1 – 12
- Stadlober, M., Sager, M., Irgolic, K. J. 2001. Effects of selenate supplemented fertilisation on the selenium level of cells – Identification and quantification of selenium compounds by HPLC – ICP – MS. *Food Chemistry*. 73. 357 – 366
- Sunde, R. A. 2001. Selenium. In: Bowman, B. A., Russell, R. M. Present knowledge in nutrition, 9th edition. ILSI Press. Washington DC. 352 – 364. ISBN: 1578811988
- Tan, J. A., Wang, W. Y., Wang, D. C., Hou, S. F. 1994. Adsorption, volatilization, and speciation of selenium in different types of soils in China. In: Frankenberger, Jr, W. T, Benson, S. Selenium in the environment. Marcel Dekker Inc. New York. 47 – 67. ISBN: 0824789938
- Vanderpas, J. B, Contempré, B., Duale, N. L. 1990. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Northern Zaire. *American Journal of Clinical Nutrition*. 52. 1087 – 1093
- West, C. E., Staveren, W. A. 1991. Food composition, nutrient intake and the use of food composition tables. In: Margetts, B. M., Nelson, M. Design concepts in nutritional epidemiology. Oxford University Press. New York. 102 – 103. ISBN: 9780192627391
- Whanger, P. D. 1992. Selenium in the treatment of heavy metal poisoning and chemical carcinogenesis. *Journal of Trace Elements and Electrocytes and Diseases*. 6. 209 – 221

- White, A. F., Dubrovsky, N. M. 1994. Chemical oxidation – reduction controls on selenium mobility in groundwater systems. In: Frankenberger, Jr, W. T., Benson, S. Selenium in the environment. Marcel Dekker Inc. New York. 185 – 221. ISBN: 0824789938
- WHO. 1996. Selenium in drinking water. Guideline for Drinking – water Quality. 2(2). 1 – 14
- Yang, G. Q., Zhu, L. Z., Liu, S. J., Gu, L. Z., Qian, P. C., Huang, J. H., Lu, M. D. 1984. Human selenium requirements in China. In: Combs, G. R., Spallholz, J. E., Levander, O. A., Oldfield, J. E. Selenium in biology and medicine. AVI Van Nostrand. New York. 589 – 607. ISBN: 3540507558
- Yang, G., Wang, S., Zhou, R., Sun, S. 1983. Endemic selenium intoxication of humans in China. American Journal of Clinical Nutrition. 37. 872 – 881
- Yang, G., Zhou, R. 1994. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Diseases. 8. 159 – 165
- Yeh, J. Y., Vendeland, S. C., Gu, Q. P. 1997. Dietary selenium increases selenoprotein W levels in rat tissues. Journal of Nutrition. 127. 2165 – 2172
- Young, V. R., Nahapetian, A., Janghorbani, M. 1982. Selenium bioavailability with reference to human nutrition. American Journal of Clinical Nutrition. 35. 1076 – 1088