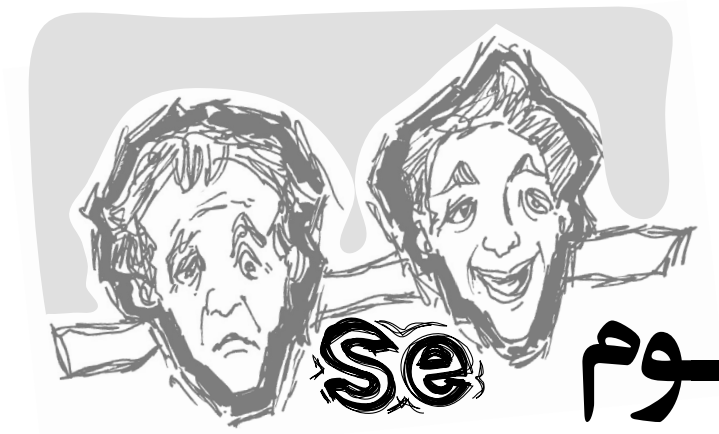


سلنیوم
و نقش آن در سلامت و بیماری انسان

دکتر مجتبی سرکندی

به جای مقدمه

برای نوشتن یک مقاله در دست داشتن منابع به روز از مهمترین عوامل است و به راستی نگارش این مقاله، امکان‌پذیر نمی‌گردید، اگر لطف دوست گرامی و ارجمندم، جناب آقای دکتر بوربور، مدیرعامل شرکت تچرا دارو، و قائم‌مقام ایشان آقای دوله برای در اختیار قرار دادن بخش‌هایی از منابع این مقاله به بنده نبود. بنابراین، لازم است که در این‌جا از ایشان و همکارانشان در شرکت تچرا دارو کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورم.

سلنیوم (S) عنصری با عدد اتمی ۳۴ است که خواص غیر فلزی آن حد فاصل عناصر هم گروهش یعنی گوگرد (S) و تلریوم (Te) می‌باشند. این عنصر به ندرت به صورت خالص مشاهده می‌گردد و معمولا به صورت ترکیب می‌باشد. سلنیوم در سال ۱۸۱۷ توسط برزیلیوس (Berzelius) و گان (Gahn) کشف گردید (۱). این عنصر برای اولین بار در دهه هفتاد قرن نوزدهم (۱۸۷۹-۱۸۷۰) توسط زیمنس (Siemens) و گراهام بل (Graham Bell) به کار رفت. سلنیوم با پرتو نوری که بر سطح آن می‌تابد جریان الکتریکی را انتقال می‌دهد، از این پدیده در طراحی نورسنج و دستگاه‌های مشابه آن استفاده شد و این عنصر به خاطر خواص نیمه هادی آن کاربردهای متعددی در الکترونیک پیدا کرد (۲).

مصرف نمک‌های سلنیوم به مقدار زیاد سمی است اما مقدار کم آن برای عملکرد سلولی در بسیاری از اعضای بدن ضروری می‌باشد. این عنصر بخشی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز (که به صورت غیر مستقیم ملکول‌های اکسید شده در حیوانات و برخی گیاهان را احیا می‌کنند) می‌باشد. سلنیوم در سه آنزیم دیودیناز (Deiodinase) که یک هورمون تیرویید را به دیگری تبدیل می‌کند، یافت می‌شود (۳).

■ عملکرد سلنیوم در بدن انسان

□ سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و متابولیسم اکسیداتیو

عملکردهای بیولوژیک سلنیوم توسط سلنوپروتئین‌ها اعمال می‌شود. این پروتئین‌ها حاوی سلنوسیستئین در ساختمان اولیه‌شان هستند. سلنوسیستئین یک اسید آمینه غیر معمول است که در آن به جای گوگرد در اسید آمینه سیستئین سلنیوم قرار دارد. ۲۵ نوع سلنوپروتئین در انسان شناسایی گردیده که تقریبا ۱۰ نوع از آن‌ها نقش عملکردی مانند حفاظت آنتی‌اکسیدانی، تنظیم اکسیداسیون و احیای فاکتورهای رونویسی و متابولیسم هورمون و تیرویید دارند.

مشارکت سلنیوم در ساختار پروتئین‌ها منوط به تشخیص رمز پایان UGA به عنوان کدون سلنوسیستئین است. به علاوه، وجود tRNA (RNA ناقل) اختصاصی این اسیدآمینه و توالی الحاق سلنوسیستئین [Selenocysteine insertion Sequence (SECIS)] در ناحیه 3′UTR از دیگر موارد الزامی محسوب می‌شوند.

پروتئین‌های متصل‌شونده به SECIS که برای مشارکت سلنوسیستئین لازم هستند، عبارتنداز: فاکتور طویل‌سازی مختص سلنوسیستئین (eEFsec) و دو پروتئین کلیدی به نام‌های SBP_2 (پروتئین ۲ متصل‌شونده به SECIS) و RPL30. RPL30 علاوه بر اتصال SEICS و رقابت با SBP_2 در بدن به mRNA سلنوپروتئین‌ها نیز متصل می‌شود و به عنوان رابطی در تغییرات بیان ژن و اثر مکمل سلنیوم بر سنتز پروتئین‌ها نیز عمل می‌کند.

در بین سلنوپروتئین‌ها، چهار گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) وجود دارند: گلوتاتیون پراکسیداز سیتوزولی (GPx1)، گلوتاتیون پراکسیداز خاص معده ـ روده (GPx2)، گلوتاتیون پراکسیداز پلاسمایی (GPx3) و گلوتاتیون پراکسیداز فسفولیپید هیدروپراکسید (GPx4). این‌ها سلنوآنزیم‌های عمده سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن انسان می‌باشند (۴).

GPx1-3 احیای پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای آلی را کاتالیز می‌کنند، در حالی که GPx4 می‌تواند به صورت مستقیم فسفولیپید هیدروپراکسیدهای آلی و کلسترول هیدروپراکسید را احیا کند. GPx6 یک گلوتاتیون پراکسیداز خاص اپی‌تلیوم بویایی و بافت جنینی می‌باشد (۵). GPx1 و GPx2 عملکرد آنتی‌اکسیدانی دارند موش‌هایی که فاقد این دو آنزیم هستند، به چالش‌های اکسیداتیو بیشتر حساس هستند (۶). پاسخ‌های موش‌های ترانس ژنیک که فاقد بیان GPx1 هستند یا GPx1 در آن‌ها بیش از حد بیان می‌گردد، بیانگر قوانین جدید برای GPx1 در ارتباط

با گونه‌های اکسیژن و نیتروژن واکنش‌پذیر و ارتباط با ترشح و مقاومت به انسولین هستند(۸، ۷). GPX3 یک آنزیم آنتی‌اکسیدانی اصلی در پلاسما می‌باشد و به عنوان پارامتری عملکردی برای ارزیابی وضعیت سلنیوم عمل می‌کنند و نقص GPx3 همراه با بیماری قلبی ـ عروقی (CVD) و سکته مغزی می‌باشد(۹).

فعالیت و بیان GPx در بسیاری از مطالعات انسانی به عنوان شاخص حیاتی برای وضعیت سلنیوم در نظر گرفته شده است (۱۰). در موش‌ها فقدان GPx1 نقش مهمی در اختلال عملکرد قلبی در هیپرتانسیون وابسته به آنژیوتانسین II بازی می‌کند (۱۱). به علاوه، تلاش‌هایی برای ارتباط بین پلی‌مورفیسم سلنوآنزیم‌ها با خطر بیماری مانند سرطان و بیماری قلبی بازی می‌کند. مطالعه‌ای بیانگر برخی شواهد می‌باشد که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتید [Single-nucleotide polymorphisms (SNPs)] در GPx1 و GPx4 و تداخل آن‌ها با تنوع در ژن‌های دیگر سلنوپروتئین ممکن است بر خطر سرطان کولورکتال تاثیر گذارد (۱۲). در تحقیق دیگری بر روی افراد مبتلا به کارسینوم پیشرفته کولورکتال دیستال، مشخص گردیده که SNPs در SEPP1 و TXNRD1 با خطر آدنوم همراه می‌باشند(۱۳).

تیوردوکسین ردوکتازها (TXNRDs) در کنترل پرولیفراسیون سلولی، بقای سلول و آپوپتوزیس از طریق کنترل فعالیت تیوردوکسین (Trx) و حالت احیا درگیر هستند و نقش بحرانی در پاسخ بیولوژیک به استرس اکسیداتیو بازی می‌کنند. در پستانداران سه نوع TXNRD شناسایی شده‌اند: ۱) TXNRD1 در سیتوزول/ هسته، ۲) TXNRD2 در میتوکندری و ۳) تیوردوکسین گلوتاتیون ردوکتاز در بیضه (۱۴). TXNRD،Trx و NADPH سیستم تیوردوکسین (یک سیستم احیای سلولی عمده که در تمام ارگانیسم‌های زنده وجود دارد) را تشکیل می‌دهند (۱۵). تیوردوکسین ردوکتازها سوبستراهای گوناگون شامل ملکول‌های کوچک مانند پراکسیدهیدروژن، لیپید هیدروپراکسیدها، آسکوربات، لیپوییک اسید، اوبی کینون و Trx دارند (۱۶). گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) عامل دخیل در پاتوژنز CVD می‌باشند و سیستم تیوردوکسین نقش مهمی در پاک‌سازی ROS بازی می‌کند. Trx، گلوتاردوکسین، پراوکسی‌ردوکسین و ایزوفرم‌های آن‌ها در تداخل با مسیرهای علامت‌دهنده درگیر هستند، بنابراین، آن‌ها را به صورت هدفی جذاب برای مداخله بالینی درمی‌آورد (۱۷). تیوردوکسین ردوکتاز تنها آنزیم شناخته شده است که توانایی احیای Trx اکسیدشده را دارد. Trx احیا شده الکترون‌های لازم برای ریبونوکلئوتیدردوکتاز را تدارک می‌بینند. ریبونوکلئوتیدردوکتاز برای سنتز DNA ضروری است و ریبونوکلئوتید را به داوکسی ریبونوکلئوتیدها تبدیل می‌کند. به علاوه، سیستم Trx با کنترل فعالیت عوامل رونویسی شامل سیستئین‌ها در دامنه‌های اتصال یافته DNA مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (NFκB)، پروتئین ۱ فعال کننده (AP-1)، P53 و گیرنده گلوکوکورتیکوئید در بسیاری از مسیرهای علامت دهنده سلولی شرکت می‌کند (۱۹).

شواهد فزاینده‌ای وجود دارند که تنظیم احیا توسط سیستم‌های تیوردوکسین ردوکتاز نقش

بحرانی در پاسخ بیولوژیک علیه استرس اکسیداتیو و در پرولیفراسیون سلولی، آپوپتوزیس و تنظیم التهاب نقش حیاتی بازی می‌کند (۲۰). Trx می‌تواند به کیناز ۱ تنظیم کننده علامت آپوپتوزیس (ASK1) متصل شود و آپوپتوزیس را تنظیم نماید (۲۱). تیوردوکسین ردوکتاز در بسیاری از سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شود و در مقاومت دارویی نقشی دارد. بنابراین، تیوردوکسین ردوکتاز به عنوان هدفی برای داروهای ضد سرطان در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر سلنیوم، ایزوتیوسیانات‌ها و پلی فنل‌ها می‌توانند بیان TXNRD و GPx2 را در رده سلول‌های توموری و طبیعی افزایش دهند(۲۲).

سلنوپروتئین‌ها شامل SelT، SelM، SelW و سلنوپروتئین ۱۵ کیلو دالتونی اعضای یک خانواده پروتئینی احیاکننده جدید هستند که ویژگی عمومی یک چین خوردگی شبه تیوردوکسینی را با چین‌خوردگی احیاکننده CxxSec به اشتراک می‌گذارند (۲۳). به علاوه، بیان بیش از حد SIeW در سلول‌های کشت شده منجر به حساسیت کمتر نسبت به چالش ناشی از پراکسیدهیدروژن می‌شود (۲۴) و بیانگر آن است که SIeW یک عملکرد آنتی‌اکسیدان دارد. سلنوپروتئین H (SelH) یک پروتئین شبه تیوردوکسین هسته‌ای با الگوی بیان واحد می‌باشد و مطالعه‌های ساختاری بیانگر آن هستند که حساس به احیا و اتصال یافته به DNA است (۲۵). مطالعه‌ای روی موش فاقد سلنوپروتئین MsrB1 (SelR) بیانگر افزایش میزان مالوندی آلدیید، پروتئین کربونیل‌ها، پروتئین متیونین سولفوکساید و گلوتاتیون دی سولفوید و کاهش تیول‌های آزاد پروتئینی می‌باشد و دلالت بر نقش مهم MsrB1 در تنظیم احیاکنندگی دارد (۲۶). SePP یک عملکرد احیاکننده تیولی (عنوان عضوی از فوق خانواده تیوردوکسین) ممکن است باعث جلوگیری از آسیب اکسیداتیو شود (۲۷). به علاوه، سلنوپروتئین‌های N و K ممکن است نقش آنتی‌اکسیدانی داشته باشند (۲۸).

□ متابولیسم هورمون تیرویید

تیرویید، دو نوع هورمون اصلی(ید دار) و فرعی ترشح می‌کند که به ترتیب به وسیله سلول‌های دیواره فولیکول‌ها و سلول‌های پارافولیکولی ساخته می‌شوند. هورمون‌های اصلی تیرویید شامل تیروکسین(تترایدوتیرونین) و تری‌یدوتیرونین و به مقدار جزیی چند هورمون یددار دیگر است. تیروکسین به علت دارا بودن ۴ اتم ید، T4 و تری‌یدوتیرونین به علت داشتن ۳ اتم ید، T3 خوانده می‌شود. سلول‌های دیواره فولیکول‌ها از تیروزین که یکی از اسیدهای آمینه موجود در خون است پروتئینی به نام تیروگلوبولین می‌سازند و آن را در فضای وسط فولیکول انبار می‌کنند.

حدود ۹۳ درصد هورمون‌های متابولیک فعالی که از غده تیرویید ترشح می‌شوند، تیروکسین و ۷ درصد آن تری‌یدوتیرونین است، گرچه بالاخره همه تیروکسین‌ها در بافت‌ها به تری‌یدوتیرونین تبدیل می‌شوند.

پروتئین تیروگلوبولین که در فضای وسط فولیکول ذخیره شده بود، پس از ترکیب با ید، ابتدا به منویدوتیروزین، سپس به دی‌یدوتیروزین و بالاخره به تری‌یدوتیرونین و تترایدوتیرونین(تیروکسین) تبدیل می‌شود. سلول‌های دیواره فولیکول‌ها با استفاده از انتقال

فعـال، ید را از خون گرفتـه به داخل کلویید [غده تیرویید از تعداد زیادی فولیکول‌های بسته (با قطر ۱۰ تا ۳۰۰ میکرومتر) تشـکیل گردیده که از یک ماده ترشـحی موسوم به کلویید(Colloid) پر شده و به وسـیله سـلول‌های اپیتلیویید مکعبی شکلی مفروش گردیده‌اند که ترشـحات خود را به داخل فولیکول‌هـا می‌ریزند .ماده اصلی تشـکیل دهنده کلویید، تیروگلوبولین اسـت] پمـپ کرده و برای سـاخت T3 و T4 به‌کار می‌برند. مقـدار زیادی از ایـن هورمون‌های یـددار به صـورت ذخیـره در کلویید وجود دارند، به طوری که اگر سـاخته شدن هورمون‌های یددار تیرویید متوقف شـود، اثر آن تا چند ماه بروز نمی‌یابد. تیروکسین و تری‌یدوتیرونین پس از ورود به خون با پروتئین‌های پلاسما ترکیب گردیده و به بافت‌های بدن می‌رسـند و در بافت‌ها دوباره از پروتئین‌های حامل خود جدا شـده و وارد سلول‌ها می‌گردند.

برای ساخت تیروکسین، ید لازم است، یعنی سالانه ۵۰ میلی‌گرم یا هفته‌ای یک میلی‌گرم ید خوراکی به شکل یدید، نیاز می‌باشد. یدیدهای خورده‌شده تقریبا به همان شکل کلریدها از دستگاه گوارش، جذب خون می‌گردند. در حالت طبیعی، بیشتر یدیدها به سرعت از کلیه‌ها دفع می‌شوند اما در همین زمان، حدود یک‌پنجم از آن توسط سلول‌های غده تیرویید، به طور انتخابی از گردش خون برداشته شده و برای ساخت هورمون‌های تیروییدبه طور فعال به داخل سلول پمپ می‌گردد. این عمل را احتباس ید می‌گویند. در یک غده طبیعی، این پمپ، ید را به میزان حدود ۳۰ برابر غلظت خونی آن تغلیظ می‌کند. هنگامی که غده تیرویید به حداکثر فعالیت می‌رسد، این نسبت غلظت می‌تواند تا ۲۵۰ برابر افزایش یابد. میزان احتباس یدید توسط تیرویید، تحت تأثیر عوامل متعددی است که مهم‌ترین آن‌ها غلظت TSH است. عامل TSH، فعالیت پمپ یدید را در سلول‌های تیرویید تحریک می‌کند و خارج کردن هیپوفیز، فعالیت پمپ را تا حدود زیادی کاهش می‌دهد.

هورمون‌های تیرویید، رونویسی از تعداد زیادی از ژن‌ها را افزایش می‌دهند. این هورمون‌ها با افزایش تعداد و فعالیت میتوکندری‌ها و نیز افزایش انتقال فعال یون‌ها از غشاهای سلولی، باعث افزایش فعالیت متابولیک می‌شوند.

این هورمون، بر روی رشد، به طور عمده در رشد کودکان، اثر می‌گذارد و هیپوتیرویییدی در کودکان نیز باعث کندی سرعت رشد تا حد زیادی می‌گردد.

هورمون تیرویید، در تکامل مغز نیز نقش دارد. یکی از اثرات مهم هورمون تیرویید، پیشبرد رشد مغز به هنگام زندگی جنینی و طی۳-۲ سال بعد از تولد است. ترشح هورمون تیرویید در دوره جنینی، باعث بلوغ مغز ـ هم پیش و هم بعد از تولد ـ می‌شود.

اثر احیاکنندگی سلنوپروتئین‌ها ممکن است از اهمیت ویژه‌ای در غده تیرویید برخوردار باشد. سلول‌های این غده، آب اکسیژنه [و هم‌چنین گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) مانند هیدروپراکسیدهای آلی] لازم برای سنتز هورمون‌های تیرویید را تولید می‌کنند. این نقش احتمالی بیانگر تجمع سلنیوم در غده تیرویید (۲۹) و اولویت زیاد نگهداری سلنیوم در این غده

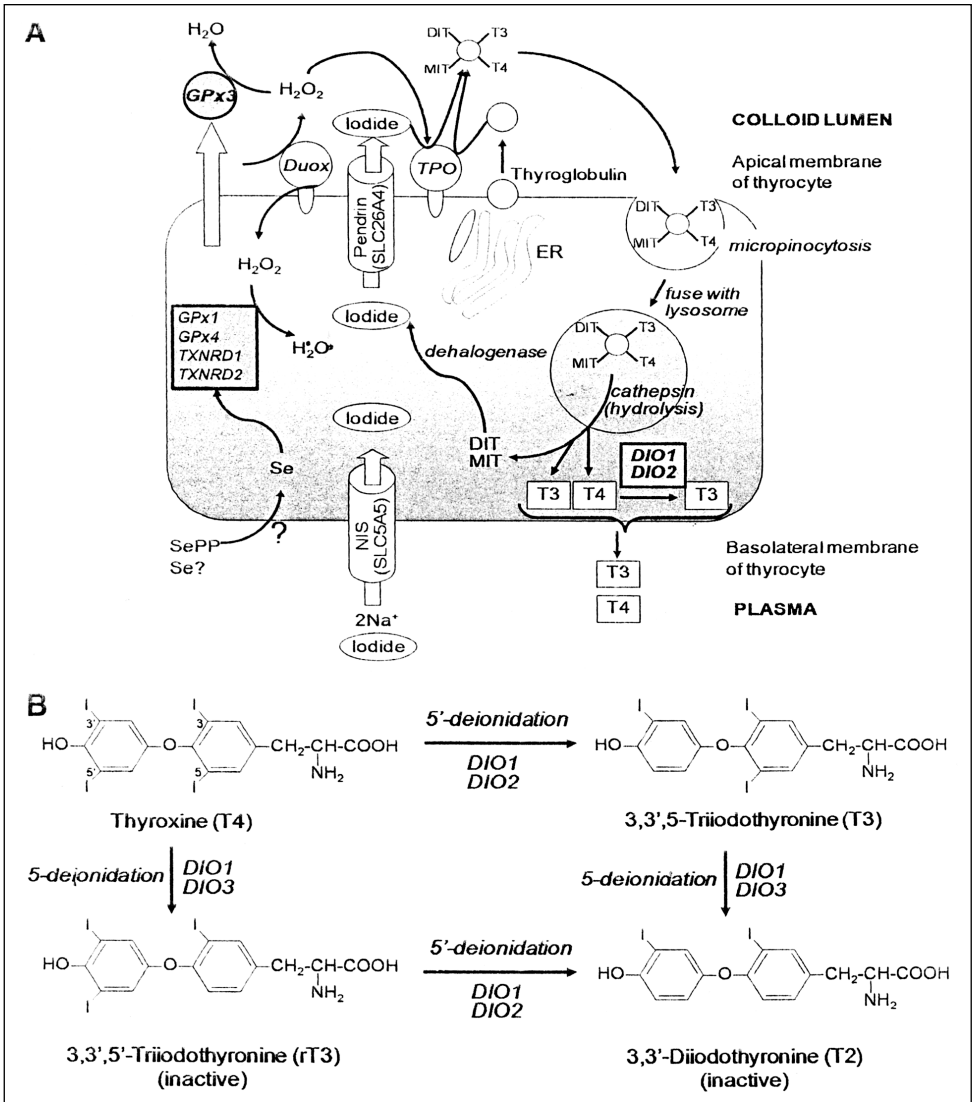
تحت شرایط محدودیت دستیابی به این عنصر است. درگیری مستقیم سلنو آنزیم‌ها، یدوتیرونین دیودینازها (DIOs)، در متابولیسم هورمون تیرویید نیز دارای اهمیت خاصی می‌باشد.

مسیر سنتز هورون‌های تیروییدی تترایدوتیرونین (T4) و ۳، ′۳، ′۵ ـ تری‌یدوتیرونین (T3) در شکل (۱) به نمایش درآمده است. بیان سلنوپروتئین‌ها در تیروسیت، شامل گلوتاتیون پراکسیـدازها (GPx1، GPx3 و GPx4)، تیوردوکسین ردوکتازهای ۱ و ۲ (TXNRD1 و TXNRD2)، دیودیناز ۱ و ۲ (DIO1 و DIO2)، ژن سلنوپروتئین ۱۵ کیلو دالتونی (Sep15)، سلنوپروتئین P (SePP) و سلنوپروتئین‌های M و S ممکن است در میزان زیاد سلنیوم در آن نقش داشته باشد (۳۰). توانایی برخی از این سلنوپروتئین‌ها (GPx1، GPx3، GPx4 TXNRD1 و TXNRD2) همراه با کاتالازهای داخل سلولی و پراکسی ردوکسین‌ها برای تخریب میزان زیاد H_2O_2، ممکن است در دفاع آنتی‌اکسیدانی و کنترل احیا نقش مهمی داشته باشد (۳۱). نقش حمایتی دیگر سلنیوم در غده تیرویید کاهش میزان آنتی بادی در تیروییدیت خود ایمن است (۳۲).

پژوهش‌های به عمل آمده بر رت‌هایی که از رژیم‌های فاقد سلنیوم استفاده می‌کردند، نشان دادند که اولویت تدارک سلنیوم برای غده تیرویید می‌باشد، در حالی که سطح فعالیت GPx و GPx1mRNA عملا در کبد و قلب قابل تشخیص نیست. سطح mRNA و میزان فعالیت آن در غده تیرویید تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد، فعالیت DIO و DIO1 mRNA نیز در تیرویید باقی می‌ماند اما در کبد تقلیل پیدا می‌کند (۳۳). شواهد بیانگر آن هستند که دیودینازها، چه در غده تیرویید و چه در بافت‌های دیگر، به میزان بالایی نسبت به سلنوپروتئین‌های دیگر با سلنیوم برای نگهداری فعالیت تدارک دیده می‌شوند. برای مثال، فعالیت ′۵ ـ دیودیناز و DIO1 mRNA در شرایط تخلیه سلنیوم برای کاهش فعالیت GPx و GPx1mRNA در سلول اپی تلیالی به میزان کافی باقی می‌ماند (۳۴). فنوتیپ بالینی نوعی اختلال در متابولیسم هورمون تیرویید از جهش در SBP_2 ناشی می‌شود و بیانگر نقش مهم SBP_2 در اولویت تدارک سلنیوم برای یدوتیرونین دیودینازها می‌باشد (۳۵).

هورمون‌های تیرویید ملکول‌های علامت دهنده مهم با نقش اساسی در عملکرد سلول و فیزیولوژی در رشد بافت‌ها هستند. بنابراین، آشفتگی در میزان آن‌ها، یا اثر سلنیوم بر سنتز آن‌ها، برای سلامتی عواقبی خواهد داشت. هنگامی که T_4 در غده تیرویید ید از دست می‌دهد، برآورد می‌شود که تقریبا ۸۰ درصد T_3 موجود در جریان گردش خون از طریق فعالیت DIO در بافت‌های محیطی تولید می‌شود. DIO2 مسؤول عمده برداشتن ید از پیش ـ هورمون (Pro-hormone) T4 در موقعیت ′۵ و ساخت T3 شناخته می‌شود (۳۶). نقش سه یدوتیرونین دیودینازها در تبدیل هورمون‌های تیرویید به یکدیگر و هم‌چنین غیر فعال سازی با برداشت ید از موقعیت ۵ در شکل (۱) به نمایش درآمده است.

یک بررسی بیان می‌دارد که میزان نسبی بیان یدوتیرونین دیودینازها در بافت‌های خاص و در مراحل ویژه‌ای از توسعه یا در پاسخ به چالش‌هایی مانند آسیب بافتی، بیماری و کمبود با تحریک



شکل ۱ ـ متابولیسم هورمون تیرویید و نقش سلنوپروتئین‌ها

A. تولید T3 و T4 در تیروسیت. ید دار شدن تیروگلوبولین توسط TPO کاتالیز می‌شود و نیاز به کوفاکتور H_2O_2 تولید شده به وسیله Duox دارد. غیر فعال شدن H_2O_2 بیش از حد توسط GPx3 ترشح شده یا سلنوپروتئین‌های داخل سلولی (GPx1، GPx2 و TXNRD1) انجام می گیرد. تیروگلوبولین یددار با میکروپینوسیتوز از غشای راسی عبور می‌کند و سپس، هم جوشی وزیکول‌ها با لیزوزوم‌ها منجر به شکست کاتالیز شده توسط کاتپسین و آزادسازی T4 و T3 می‌گردد که به پلاسما انتشار می‌یابند و DIT و MIT، که از آن‌ها ید با دهالوژناز آزاد و بازیافت می‌شود. شکل و مسیر ورود سلنیوم به تیروسیت مشخص نیست.

B. تبدیل شیمیایی هورمون‌های اصلی تیرویید و متابولیت‌های آن‌ها توسط آنزیم‌های یدوتیرونین دیودیناز.

مناسب کنترل تکثیر سلول و یا تمایز از طریق کنترل فعال‌سازی و غیر فعال‌سازی هورمون تیرویید متعادل می‌گردد (۳۶). به عنوان مثال افزایش جبرانی فعالیت DIO2 در بافت به هنگام کمبود ید یا هیپوتیرویییدیسم با افزایش موضعی تولید T3 مشاهده می‌گردد (۳۷). بنابراین، استفاده میزان کافی سلنیوم در موارد هیپوتیرویییدیسم به منظور تسهیل افزایش فعالیت DIO در بافت‌هایی که تدارک سلنیوم در آن‌ها نسبت به غده تیرویید از اولویت کمتری برخوردار است، اهمیت ویژه‌ای دارد.

به نظر می‌رسد که تنوع در ژن‌های DIO بر متابولیسم و فعالیت هورمون تیرویید تاثیر می‌گذارد (۳۸). دو SNP در ژن DIO1 که همراه با تغییر در نسبت T_3 فعال به متابولیت غیر فعال ۳، ۳′ ۵′ ـ تری‌یدوتیرونین (rT3) می‌باشد، از اهمیت خاصی برخوردار هستند، زیرا در 3′UTR از mRNA قرار دارند. بنابراین، ممکن است اثرات را از طریق یکی شدن سلنوپروتئین با DIO1 میانجی‌گر کند و در نتیجه، به صورت نظری، ممکن است بیانگر تداخلی با سلنیوم باشد.

□ سیستم ایمنی

مطالعات در حیوانات مزارع و آزمایشگاهی نشان‌دهنده آن است که نقص سلنیوم هر دو بخش هومورال و سلولی پاسخ ایمنی را تحت‌تاثیر قرار می‌دهد. اطلاعات محدود در انسان بیانگر آن است که اگر مصرف سلنیوم کمتر از مقدار بهینه باشد، استفاده از سلنیوم به صورت مکمل می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را افزایش دهد (۴۰). میزان کم سلنیوم سرمی در انسان همراه با تقلیل میزان سلول‌های کشنده طبیعی است (۴۱) و استفاده از سلنیوم مکمل (۲۰۰ میکروگرم در روز) میزان پرولیفراسیون لنفوسیت و لیزتومور توسط لنفوسیت T را افزایش می‌دهد (۴۲). در رت، کمبود سلنیوم میزان ایمونوگلوبولین A، M و G را کاهش می‌دهد. لنفوسیت‌های فاقد سلنیوم نشان دهنده میزان کمتر پرولیفراسیون تحریک شده توسط میتوژن می‌باشد و در کشت سلولی، سلنیوم عملکرد نوتروفیل‌های انسانی را تحریک می‌کند (۴۳). علی‌رغم این مشاهدات، جزییات مربوط به اثر سلنیوم مصرفی بر سیستم ایمنی به طور کامل مشخص نیست.

یک کشف برجسته در بیولوژی سلنیوم طی ۳۰ سال گذشته، مشاهده دانشمندان چینی در مورد بیماری کشان (Keshan) بود. این بیماری نوعی میوکاردیت است که در منطقه‌ای از چین با کمبود سلنیوم مشاهده می‌گردد. بیماری کشان ترکیبی از مصرف اندک سلنیوم و آلودگی با ویروس کوکساکی B (CVB) می‌باشد. هیبریداسیون ملکولی و آنالیز ایمونوهیستوشیمیایی افراد کالبدشکافی‌شده نشان دادند که در اکثر موارد بیماری کشان، ویروس CVB3 وجود دارد. به علاوه، تغذیه موش‌ها با یک رژیم غذایی فاقد سلنیوم همراه با CVB منجر به تغییرات پاتولوژیک در میوکاردیوم شبیه بیماری کشان می‌شود. به طور کلی، این اطلاعات بیانگر آن هستند که انتروویروس‌ها، به خصوص CVB، تقریبا همراه با میوکاردیت ویروسی بیماری کشان می‌باشند (۴۴).

مصرف سلنیوم بر پیشرفت عفونت‌های ویروسی دیگر در حیوانات تاثیر می‌گذارد. به عنوان مثال کمبود سلنیوم در موش‌های آلوده با ویروس آنفلوانزا، در مقایسه با آن‌هایی که به میزان

کافی سلنیوم دریافت کرده‌اند، منجر به علایم پاتوبیولوژیک ریوی بیشتر می‌شود. در موش‌های دچار کمبود سلنیوم پاسخ ایمنی به آلودگی با یک گونه ویرولانت ویروس آنفلوانزا تغییر پیدا می‌کند و ژنوم ویروسی به یک ژنوتیپ با ویرولانت بیشتر تبدیل می‌گردد. کمبود سلنیوم اثری معنی‌دار بر مورفولوژی و پاسخ‌های دفاعی میزبان در سلول‌های اپی‌تلیال مسیر هوایی انسان دارد (۴۵). مطالعات اپیدمیولوژیک بیانگر ارتباط بین شدت بیماری AIDS و کمبود سلنیوم می‌باشد، اما تاکنون مشخص نیست که سلنیوم طی آلودگی HIV نقش حمایتی دارد یا وضعیت سلنیوم در نتیجه بیماری تغییر می‌یابد (۴۰). مشاهدات مشابهی نیز در آلودگی با ویروس آنفلوانزا مشاهده گردیده است. مقدار مصرف سلنیوم نه تنها پاسخ به ویروس آنفلوانزا را تغییر می‌دهد بلکه فعالیت GPx1 در تعیین پاسخ مهم می‌باشد (۴۶). پاسخ‌های ایمنی کاملا مرتب با فرآیندهای التهابی هستند و این فرآیندها، به نوبه خود، با تولید ROS و فرآیندهای کنترل احیاکننده مرتبط می‌گردند. به عنوان مثال تولید ROS می‌تواند بیان سیتوکین‌های التهابی را از طریق فعالیت NF-κB افزایش دهد (۴۷). احتمال دارد که سلنیوم فرآیندهای التهابی و ایمنی را از طریق فعالیت‌های احیاکننده تغییر دهد. این امر را تا حدی توسط مشاهده بر روی موش‌های ترانس ژنیک با جهش Secys-tRNA که موجب تخلیه تمام سلنوپروتئین‌ها می‌گردد، نشان داده‌اند اما تغییرات در تنظیم احیا کنندگی ـ چه سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC)، چه سلول‌های T ـ طی پاسخ خاص آنتی‌ژن می‌تواند پاسخ ایمنی سلولی را تغییر دهد. بر عکس، آنتی‌اکسیدان‌های کاتالیتیک مثل GPx1 تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و NF-κB را کاهش می‌دهند (۴۸). به علاوه، اهمیت بالقوه علامت دهنده احیا کننده را از طریق سلنوپروتئین نیز با اثرات حذف GPx1 بر روی عفونت ویروس نشان داده‌اند. با این حال، موش‌های با جهش Secys-tRNA اختلافی در پاتولوژی ریه پس از آلودگی با ویروس آنفلوانزا نداشتند که این امر بیانگر آن است که میزان پایه GPx1 برای نگهداری پاسخ به ویروس کفایت می‌کند. گزارش شده که سلنوپروتئین تیوردوکسین ردوکتاز ۱ که در کنترل احیا نیز نقش کلیدی باز می‌کند، می‌تواند فعالیت فعال کننده رونویسی الگو شده HIV1(Tat) در ماکروفاژی انسانی را به صورت منفی تنظیم کند (۴۹). گلبول‌های سفید خون مانند لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها برای فعال‌سازی، تمایز و فاگوستیوز به ROS و ملکول‌های پیش‌التهابی نیاز دارند (۵۰). بنابراین از آن‌جایی که سلنوپروتئین‌ها ممکن است این مسیرهای علامت‌دهنده را تحت تاثیر قرار دهند، انتظار می‌رود که آن‌ها هم به نوبه خود برای این عملکردهای سلولی نقش اصلی بازی کنند. به عنوان مثال، نوتروفیل‌ها برای کشتن میکروب‌ها احتیاج به رادیکال اکسیداتیو دارند و کمبود سلنیوم توانایی نوتروفیل‌ها برای از بین بردن میکروب‌های هضم شده را تقلیل می‌دهد (احتمالا بخشی مربوط به کاهش فعالیت GPx1 و متابولیسم رادیکالی ناقص می‌باشد) (۴۳). ماکروفاژها سلول‌های اصلی در علامت‌دهی و فعال‌سازی پاسخ‌های التهابی می‌باشد اما این عمل نیز ROS تولید می‌کند.

مطالعات بر ماکروفاژهای تغذیه شده با سلنیوم که با LPS (یک اندوتوکسین باکتریایی) تحریک شده بودند، نشان دادند که استفاده از مکمل سلنیوم بیان TNF-α و COX-2 را سرکوب می‌کند (۵۱). با این وجود، کارلسون دریافت که ماکروفاژها بدون سلنوپروتئین‌ها هنوز پاسخ‌های التهابی طبیعی نشان می‌دهند، اگرچه میزان زیادی از ROS دیده شد (۵۲).

میزان کم سلنیوم همراه با تقلیل سرمی IL6 در افراد مسن می‌باشد (۵۳). علاوه بر ارتباط‌های متابولیک بالقوه بین GPx1، ROS وسیتوکین‌های التهابی مانند انترلوکین‌ها، از یک سری تحقیق‌ها می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میزان سلنیوم متابولیسم ایکوزانویید را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تحقیق بر روی حیواناتی که به شدت دچار کمبود سلنیوم هستند در محیط کشت بیانگر آن می‌باشد که تدارک سلنیوم از طریق تاثیر آن بر GPxs یک اثر تنظیمی مهاری بر روی فعالیت ′۵ـ لیپواکسیژناز در لنفوسیت‌ها و بنابراین، در تولید لوکوترین‌های پیش‌التهابی دارد (۵۴). به علاوه، گزارش‌شده که فعالیت GPx4 لنفوسیتی بر فعالیت لوکوترین‌های پیش التهابی در لنفوسیت‌ها تاثیر می‌گذارد.

ترکیب کمبود شدید سلنیوم و ید باعث آتروفی تیرویید می‌شود که به علت آسیب التهابی به تیرویید، به مصرف مکمل ید پاسخ نمی‌دهد و این امر منجر به تحقیق در زمینه نقش سلنیوم در تیروییدیت شده‌است (۵۵). در واقع، چند کارآزمایی بالینی گزارش کرده‌اند که مصرف مکمل سلنیوم شاخص‌های التهابی را در بیماران مبتلا به تیروییدیت خود ایمن کاهش می‌دهد و منجر به این فرضیه می‌شود که حتی کمبود متوسط آن می‌تواند مسبب بیماری تیرویید خود ایمن در بیمارانی باشد که به لحاظ ژنتیک مستعد اختلال‌های خود ایمن هستند.

■ اختلال‌های بالینی

□ کمبود

بیماری کشان (Keshan disease) یک کاردیومیوپاتی اندمیک است که در مناطقی از چین با کمبود سلنیوم مشاهده شده است. نام این بیماری از ده کشان در ایالت هیلونگ جیانگ (Heilong jiang) چین به هنگام شیوع شدید در سال ۱۹۳۵ گرفته شده است. ویژگی‌های بالینی عمده بیماری‌کشان، مراحل حاد یا مزمن یک اختلال قلبی می‌باشد که با شوک کاردیوژنیک و یا نارسایی احتقانی قلب مشخص می‌شود. بیماری کشان به لحاظ بالینی به چهار گروه تقسیم می‌گردد: حاد، تحت حاد، مزمن و تاخیری. معمولا در این بیماری اتساع قلب مشاهده می‌گردد (۵۶).

علت بیماری کشان هنوز به طور کامل درک نشده است. عوامل خطر شامل ویروس کوکساکی (CVB)، استرپتوکوک‌های تیپ A و مواد سمی آلی تولید شده توسط قارچ‌های انگلی روی حبوبات یا مواد آلی گندیده در آب و یا خاک می‌باشند. در دهه هفتاد قرن بیستم، میزان اندک سلنیوم ساکنان ده کشان مشخص و در نتیجه، اثر حمایتی مصرف مکمل بر روی بیماری کشان تعیین گردید. مصرف مکمل باعث کاهش بیماری کشان در مناطق اندمیک شد و ارتباط بین سلنیوم و بیماری کشان تایید گردید.

در چین، مناطق کمبود سلنیوم از شمال شرق تا جنوب غرب قرار دارند و شامل ۱۶ ایالت می‌باشند. اطلاعات تاریخی دلالت بر آن دارد که جمعیت در خطر بیش از ۱۰۰ میلیون نفر هستند. برای کاهش بیماری کشان و نجات جان بیماران از سال ۱۹۹۰ یک برنامه ملی طراحی گردید که بخش مهم آن تعیین میزان سلنیوم دربیماران مبتلا به کشان در مناطق اندمیک بود (۵۷).

توزیع جغرافیایی خاک سطحی سلنیوم در چین و ارتباط آن با بیماری کشان دلالت بر آن دارد که میزان سلنیوم در خاک سطحی مناطق متاثر معمولا کمتر از ۰/۱۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم می‌باشد. بر عکس، این میزان در مناطق بدون بیماری ۰/۲۲۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم است و مقدار بیش از حد از ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بیشتر می‌باشد (۵۸). مطالعات نشان داده‌اند که محتوی سلنیوم مو در مناطق اندمیک کمتر از ۰/۱۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم می‌باشد، در حالی که میانگین میزان سلنیوم خونی مردم در مناطق اندمیک بیماری کشان بیش از ۲۵۳ نانومول (۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) نبود. محتوای سلنیوم عضله، قلب، کبد و کلیه در بیماران مبتلا به کشان تا یک دهم افراد سالم بود (۵۶).

مطالعات بیانگر آن هستند که پلی مورفیسم در سلنوپروتئین‌ها ممکن است با مستعد بودن نسبت به بیماری کشان همراه باشد. لی (Lei) میزان سلنیوم خون و فعالیت و پلی‌مورفیسم GPx1 سلولی در ۷۱ بیمار مبتلا به کشان و ۲۹۰ فرد شاهد را اندازه‌گیری کرد و نشان داد که کمبود سلنیوم در افراد ناقل الل (Allele) حاوی GPx1 Leucine با کاهش فعالیت GPx1 همراه می‌باشد که به نوبه خود، ممکن است شیوع بیماری کشان را افزایش دهد (۵۹).

ارتباط بین سلنیوم و بیماری کشان با نتایج حاصل از کارآزمایی مصرف مکمل سلنیوم افزایش یافت. در سال‌های ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۷ قرص‌های سدیم سلنیت یا دارونما به کودکان در معرض خطر زیاد بیماری کشان داده شد. در گروه تجربی ($n = ۶۷۶۷$)، با افزایش میزان سلنیوم خون، ۱۷ مورد بیماری کشان حاد و تحت حاد گزارش گردید، در حالی که در گروه دارونما ($n = ۵۴۴۵$)، ۱۰۶ مورد بیماری ملاحظه شد. پس از ۴ سال، ۵۳ مورد مرگ در گروه شاهد مشاهده گردید، در حالی که فقط یکی از افراد درمان شده با سلنیوم مرده بود (۶۰). مصرف سلنیوم در جلوگیری از توسعه بیماری کشان موثر می‌باشد، با این حال، تمام افرادی که در مناطق با کمبود سلنیوم زندگی می‌کردند، دچار بیماری کشان نمی‌شوند. بنابراین، عوامل دیگر مانند آلودگی ویروس هم مطرح گردیدند.

در مطالعات حیوانی، بای (Bai) و همکارانش نشان دادند موش‌هایی که از غلات مناطق اندمیک بیماری کشان تغذیه شدند، دچار کمبود سلنیوم گردیدند. هنگامی که این موش‌ها با گونه‌ای از ویروس کوکساکی (B4) که از بیماران مبتلا به کشان گرفته شده بود، آلوده گردیدند، موش‌ها دچار بیماری شدید قلبی شدند، در حالی که موش‌هایی که از غلات مناطق غیر اندمیک تغذیه کرده بودند، به هنگام آلودگی با ویروس، دچار بیماری خفیف قلبی گردید. این مطالعه نشان داد که کمبود سلنیوم و آلودگی با CVB ، هر دو، برای توسعه بیماری

کشان لازم هستند (۶۱). مطالعه دیگر بیان کرد که کمبود سلنیوم مسؤول ایجاد تغییرات در ژنوم ویروس و تغییر یک پاتوژن غیر ویرولانت به نوع ویرولانت می‌شود. به علاوه، ویرولانس ویروس آنفلوانزا در موش‌هایی با کمبود سلنیوم افزایش می‌یابد.

کمبود سلنیوم ممکن است بر روی بیان سلنوآنزیم‌ها مانند GPx1 تاثیر گذارد. یک تحقیق نشان داد که ۵۰ درصد موش‌های فاقد GPx1 که با CVB3/0 آلوده شوند، دچار میوکاردیت می‌گردند در حالی که موش‌های دارای GPx1 در مقابل ابتلا به این بیماری مقاوم بودند. این پژوهش بیانگر آن می‌باشد که حمایت آنتی‌اکسیدانی برای جلوگیری از میوکاردیت ناشی از CVB3، مهم است (۶۲).

□ سمیت

شیوع سمیت ناشی از سلنیوم بسیار کمتر از موارد کمبود آن است. ویژگی‌های سلنوزیس که در جمعیت مصرف کننده میزان بالای سلنیوم غذایی مشاهده می‌گردد، شامل موی شکننده ناخن‌های لایه لایه شده، کلفت و شکننده می‌باشند که در برخی موارد از دست می‌روند همراه با این علایم، بوی سیر در نفس و روی پوست مشاهده می‌گردند. علایم دیگر مانند تهوع و ادم ریوی از ویژگی‌های سمیت شدیدتر حاد سلنیوم می‌باشند (۶۳).

در انشی (Enshi) از ایالت هوبی (Hubei) چین بین سال‌های ۶۴ ـ ۱۹۶۱ بیماری شایع گردید که علایم آن از دست دادن ناخن و موی سر بود. این بیماری سلنوزیس تشخیص داده شد و عامل آن را میزان بالای سلنیوم خاک دانستند (۶۴).

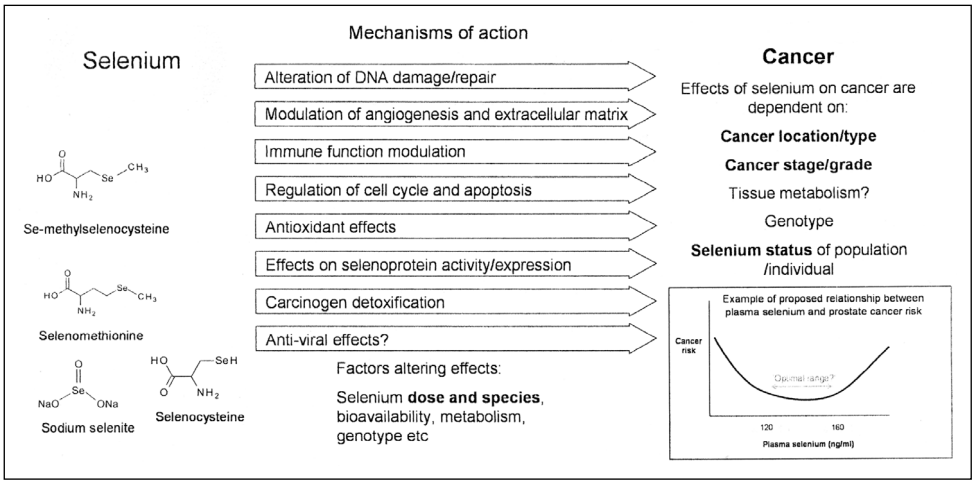
■ اثر بر وضعیت سلامتی

□ بیماری قلبی ـ عروقی

سلنیوم برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان وابسته به آن مانند GPxs، TXNRD، SePP و سلنوپروتئین‌های دیگر ضروری است. به خاطر خواص آنتی‌اکسیدانی سلنیوم و یا سلنوآنزیم‌ها، چنین فرض می‌کنند که سلنیوم ممکن است از CVD جلوگیری به عمل آورد. بسیاری از مطالعات مشاهده‌ای ارتباط میزان کم سلنیوم با نتایج قلبی ـ عروقی را بررسی کرده‌اند و کارآزمایی‌های تصادفی در مورد این که آیا مصرف سلنیوم در پیش‌گیری از بیماری قلبی کرونری (CHD) موثر است یا خیر، تحقیق نموده‌اند.

یک بررسی جامع‌نگر که بر روی مطالعه‌های مشاهده‌ای ارتباط شاخص‌های سلنیوم با CHD و کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی مصرف سلنیوم در جلوگیری از بیماری کرونری قلبی انجام گرفت، نشان داد که رابطه معکوسی بین میزان سلنیوم و شیوع CHD دیده می‌شود، اگرچه برای اعتبار سازی بیشتر احتیاج به اطلاعات بود و از سوی دیگر، کارآزمایی‌های تصادفی با توجه به اثر مصرف مکمل سلنیوم بی‌نتیجه بودند (۶۵).

یک بررسی جامع‌نگر دیگر که بر ۱۳ مطالعه کوهورت آینده‌نگر به عمل آمده بود، نشان‌دهنده رابطه معکوس متوسط بین غلظت پلاسمایی/ سرمی سلنیوم و CHD بود، اگرچه تفسیر این داده‌ها با تعصب و نگاه طرف دارانه پیچیده می‌شود (۶۵). در نهایت، در گزارشی توسط Xun ارتباط بین طول جغرافیایی، میزان سلنیوم ناخن پا و آترواسکلروز تحت بالینی طی ۱۸ سال بررسی گردید و هیچ ارتباطی بین سلنیوم ناخن پا و میزان آترواسکلروز



شکل ۲ ـ مکانیسم‌های در نظر گرفته شده اثرات سلنیوم بر سرطان و عوامل اصلی تنظیم آن‌ها

تحت بالینی در افراد بالغ جوان آمریکایی دیده نشد (۶۶).

اگرچه به نظر می‌رسد که مصرف سلنیوم اثری بر خطر CVD در افراد سالم ندارد، یک مطالعه بیانگر آن است که میزان کم سلنیوم با مرگ قلبی ـ عروقی آتی در بیماران مبتلا به سندروم کرونری حاد همراه می‌باشد ولی هیچ تاثیری بر آنژین صدری ندارد (۶۷). به علاوه، در درمان افراد مبتلا به بیماری سرخرگ کرونری (CAD) با سلنیوم، مصرف سدیم سلنیت فعالیت GPx1 در سلول‌های اندوتلیال بیماران مبتلا به CAD را افزایش می‌دهد. بنابراین، مطالعات طولانی لازم است تا دریافت که علایم CAD با سلنیوم بهبود می‌یابند یا خیر. یک مطالعه متقاطع در مورد ارتباط سلنیوم سرمی با شیوع بیماری شریانی محیطی بر روی ۲۰۶۲ مرد و زن آمریکایی با سن ۴۰ سال یا بیشتر طی سال‌های ۲۰۰۴-۲۰۰۳ صورت پذیرفت و بیانگر آن است که اثرات سلنیوم بر آترواسکلروز خطی نیست و ممکن است از یک رابطه U شکل پیروی کند (۶۸).

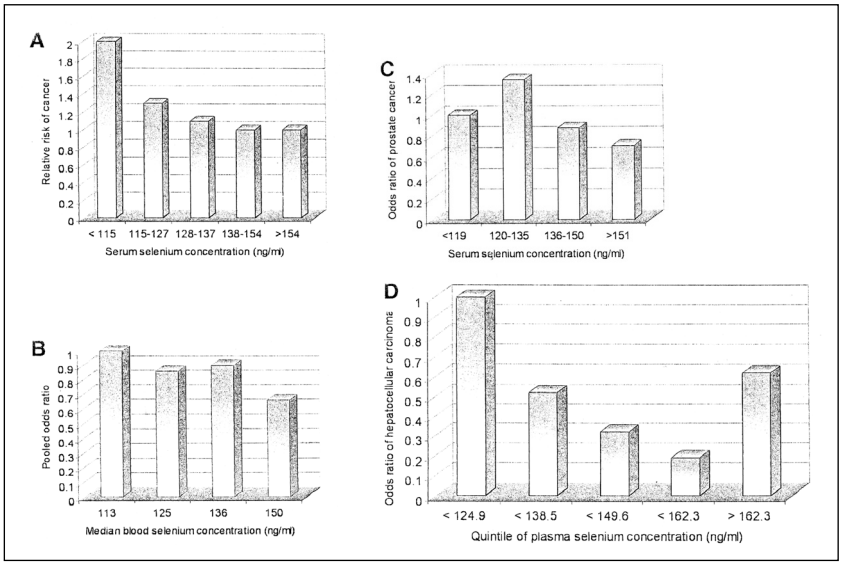
□ سرطان

مطالعات متعددی روی اثر بالقوه سلنیوم بر سرطان، مکانیسم عمل آن (به صورت in vitro، in vivo و مدل‌های حیوانی) صورت پذیرفته‌است. مکانیسم‌های در نظر گرفته شده اثرات سلنیوم بر سرطان در شکل (۲) خلاصه گردیده‌اند. این مکانیسم‌ها شامل تنظیم چرخه و مرگ سلولی اثر آنتی‌اکسیدانی از طریق عمل سلنوپروتئین‌ها (به ویژه GPx1، GPx4، SepI5، SEPP1 و TXNRD1) تنظیم آنژیوژنز و ماتریکس خارج سلولی، مهار هیستون داستیلاز، سمیت‌زدایی کارسینوژن، القای گلوتاتیون ترانسفرازها (GSTs)، تغییر آسیب DNA

مکانیسم‌های ترمیم و هم‌چنین تغییر سیستم ایمنی می‌باشند. با این حال، اثرات سلنیوم بر سرطان بستگی به گونه، مقدار مصرف و نوع سرطان دارد و ممکن است با میزان در دسترس بودن سلنیوم و ژنوتیپ تحت تاثیر قرار گیرد.

ویلت (willett) و همکاران گزارش کردند که خطر نسبی (RR) سرطان در افراد با میزان پلاسمایی کم سلنیوم بیشتر است (کمتر از ۱۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر) (شکل ۳A). کارآزمایی جلوگیری از سرطان با مواد غذایی (NPC) بیانگر اثر حمایتی سلنیوم غنی شده با مخمر بر میزان مرگ ناشی از سرطان و هم چنین میزان شیوع تام سرطان اما فقط در مردان با میزان پلاسمایی کم سلنیوم بود (کمتر از ۱۲۱/۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر به صورت پایه) شرکت‌کنندگان با میزان سلنیوم پلاسمایی پایه کمتر از ۱۲۱/۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر که روزانه ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم غنی شده با مخمر استفاده کرده بودند، مستعد افزایش شیوع سرطان بودند (۶۹).

در یک کارآزمایی مداخله‌ای بزرگ با مواد غذایی در لینکسیان (Linxian) چین با بیش از بیست هزار شرکت‌کننده به مدت ۵ سال از مکمل حاوی ۱۵ میلی گرم بتاکاروتن، ۳۰ میلی گرم آلفا توکوفرول و ۵۰ میکروگرم سلنیوم به صورت روزانه استفاده کردند. یافته‌های حاصل از این مطالعه بیانگر کاهش اندک اما معنی‌دار در میزان تام مرگ ناشی از سرطان بود (۷۰).



شکل ۳ ـ ارتباط بین خطر ابتلا به سرطان و میزان سلنیوم خون

در کارآزمایی SU.VI.MAX، وضعیت پایه آنتی‌اکسیدانی داوطلبان با خطر سرطان در مردان و نه زنان در ارتباط بود (۷۱). یک مداخله گسترده ۲ ساله با سلنیوم و آلیتریدوم (Allitridum) (یک ترکیب سنتتیک مشابه اشکال فعال حیاتی در سیر) که طی ۵ سال برای شیوع سرطان پی‌گیری شد، نشان داد که خطر نسبی تمام انواع سرطان در مردان و نه زنان کاهش پیدا می‌کند (۷۲). یک بررسی جامع‌نگر که روی اثرات مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی بر شیوع سرطان اولیه و میزان مرگ تحقیق می‌کرد، بیانگر آن بود که مصرف مکمل حاوی سلنیوم با کاهش شیوع سرطان در مردان و نه زنان همراه است (۷۳).

یک مطالعه جامع‌نگر بر روی ۵ پژوهش به چاپ رسیده تا سال ۲۰۰۷ که اثرات سلنیوم بر سرطان‌های معده‌ای–روده‌ای را بررسی می‌کردند نشان داد که مصرف مکمل حاوی سلنیوم با کاهش تقریبا ۲۵ تا ۶۰ درصد سرطان‌های گوارش همراه است (خطر نسبی تام : ۰/۵۹، ۹۵ درصد فاصله اطمینان : ۰/۷۵–۰/۴۶). سرطان‌های مورد بررسی شامل مری، معده، روده کوچک کولورکتال، پانکراس، کبد و صفرا بودند. خطر نسبی برای سرطان مری ۰/۴، کولورکتال و کارسینومای سلول کبدی به ترتیب ۰/۷۶، ۰/۴۸ و ۰/۵۶ بودند (۷۴).

یک کارآزمایی مداخله‌ای با مواد غذایی در چین نشان داد که مصرف سلنیوم میزان تام شیوع سرطان مری و میزان مرگ ناشی از سرطان معده را به صورت معنی دار کاهش می‌دهد (۷۵). کاهش میزان مرگ ناشی از سرطان مری، پس از ۱۰ سال مصرف سلنیوم در جمعیت سنی کوچک‌تر از ۵۵ سال مشاهده گردید (۷۶). به طور کلی، از آن‌جایی که نتایج خیلی چشمگیر هستند، اثرات ضد سرطانی را نمی‌توان فقط به سلنیوم نسبت داد، زیرا این افراد از ویتامین E و بتاکاروتن نیز استفاده می‌کردند.

یک مطالعه مورد ـ شاهد در آمریکا بیانگر آن است که میزان سرمی سلنیوم بیش از ۱۵۱ نانوگرم بر میلی لیتر، در مقایسه با میزان کمتر از ۱۱۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر، با کاهش خطر سرطان پروستات همراه است (شکل ۳C). خطر ابتلای سرطان پروستات در مردانی با میزان سرمی کم α ـ توکوفرول و میزان سرمی بالای سلنیوم کمتر می‌باشد (۷۷). یک بررسی جامع‌نگر بر مطالعات اپیدمیوژیک شامل تحقیق‌های مورد ـ شاهد و پژوهش‌های سری مورد ـ شاهد (تا سال ۲۰۰۵ ۲۰ مطالعه)، نشان داد که رابطه معکوسی بین میزان سرمی سلنیوم و خطر سرطان وجود دارد.

به طور کلی، احتمال مقایسه مستقیم نسبت‌های شانس و مخاطره و خطرهای نسبی برای بسیاری از مطالعات وجود ندارد، زیرا این نتایج مختص همان تحقیق می‌باشد اما پژوهش‌های انسانی بیانگر آن هستند که اثرات حمایتی بالقوه میزان سرمی/پلاسمایی سلنیوم بین تقریبا ۱۶۰ـ۱۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر و کاهش خطر برخی انواع سرطان در مقایسه با میزان پلاسمایی کم سلنیوم (کمتر از ۱۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) مشاهده می‌گردد. میزان پلاسمایی سلنیوم بیش از ۱۶۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر احتمالا اثر پیش‌گیری‌کننده از سرطان را کاهش می‌دهد و خطر احتمالی ابتلا به بعضی انواع سرطان افزایش می‌یابد.

■ مراقبت‌های ویژه

سلنیوم به عنوان بخش ضروری تغذیه تزریقی تام (TPN) در نظر گرفته می‌شود، زیرا در عدم وجود آن ، علایم کمبودش مشاهده می‌گردد و نشان داده‌اند که دارای اثر مثبتی بر عملکرد ایمنی در بیماران مبتلا به سندروم روده باریک در تغذیه تزریقی خانگی می‌باشد (۷۹).

در بیمارانی با وضعیت بحرانی مانند افرادی که دچار سوختگی شده‌اند، فعالیت GPx و میزان سلنیوم آن‌ها، به ویژه سلنوپروتئین P، کاهش می‌یابد (۸۰). به نظر می‌رسد که میزان کاهش سلنیوم پلاسمایی بیانگر شدت بیماری باشد (۸۱) و در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه میزان آن طی زمان کاهش می‌یابد (۸۲). دفع ادراری سلنیوم نیز افزایش پیدا می‌کند (۸۳)، اگرچه این میزان به قدری نیست که دلیل تقلیل میزان پلاسمایی سلنیوم باشد. در پرتو این مشاهدات، بیان شده که در بیماران با وضعیت بحرانی، نیاز به سلنیوم بسیار افزایش پیدا می‌کند و توصیه می‌شود که سلنیوم به عنوان بخشی از تغذیه تزریقی باشد و یا به صورت داخل وریدی تجویز گردد (۸۴).

دلیل انتقال سلنیوم از پلاسما به دیگر بخش‌های بدن مشخص نیست و علت آن بیان نشده است. در بیماران با وضعیت بحرانی، TSH، تیروکسین و تیروکسین تریودوتیرونین (T_3) کم و T_3 معکوس زیاد می‌باشد (۸۵). احتمالا علت نتایج تغییرات در هورمون‌های تیرویید بیشتر از آن که به خاطر ناکافی بودن میزان سلنیوم باشد، به دلیل اثر مستقیم سیتوکین‌ها است (۸۶). هنگامی که میزان سلنیوم کافی نباشد، سلسله مراتب سنتز سلنوپروتئین‌ها ارجحیت را به یدوتیرونین دیودینازهای درگیر در متابولیسم تیرویید می‌دهد (۸۷). به علاوه، مصرف مکمل‌های حاوی سلنیوم هیچ اثری بر میزان هورمون تیرویید در بیماران با وضعیت بحرانی ندارند (۸۸).

استرس اکسیداتیو بیش از حد نقش اصلی در گسترش عوارض بیماری بحرانی مانند سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) بازی می‌کند. سلنوپروتئین‌هایی مانند گلوتاتیون پراکسیدازها، تیوردوکسین ردوکتازها و متیونین سولفوکساید ردوکتاز، آنزیم‌های درگیر در دفاع آنتی‌اکسیدانی و تنظیم احیاکنندگی هستند. عفونت (Sepsis) علت مهم مرگ در بیماران بستری بخش مراقبت‌های ویژه است. عفونت و اندوتوکسمی آبشاری از پاسخ‌های موضعی و سیستمیک مانند افزایش تولید رادیکال آزاد، سیتوکین‌ها و لیپیدپراکسیداسیون را تحریک می‌کنند (۸۹). فعالیت کم GPx در بیماران با وضعیت بحرانی که میزان گلوتاتیون دی‌سولفید همراه با رادیکال‌ها در بخش‌های بدنشان بالا رفته، ممکن است منجر به نارسایی چند عضو گردد (۹۰). مصرف مکمل سلنیوم (۴۵۴–۱۵۸ میکروگرم در روز) باعث افزایش میزان پلاسمایی سلنیوم و فعالیت GPx در بیماران به شدت سپتیک می‌گردد، اما بر آزمون‌های عملکرد پروتئین، پروتئین واکنشگر C و ایزوپروستان‌های F_2 تاثیری ندارد (۹۱). یک فرضیه جالب توجه، توزیع مجدد سلنیوم در شوک عفونی (Septic Shock) و سندروم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) را بدین گونه توضیح می‌دهد که سلنوپروتئین P به شدت به اندوتلیوم متصل می‌شود

و باعث کاهش قابل توجه میزان پلاسمایی به ویژه قبل از مرگ می‌گردد (۹۲).

مصرف دوز بالای سلنیوم باعث کاهش مرگ در شوک عفونی، به خصوص به هنگام مصرف دوز یک باره، می‌شود، مطالعاتی که در آن‌ها از مقدار مصرف پیوسته سلنیوم استفاده کرده‌اند، هیچ اثر مفیدی نشان نداده‌اند و بیماران مبتلا به شوک عفونی که از سلنیوم با مقدار مصرف بالا توسط انفوزیون پیوسته [سلنیوم به صورت سدیم سلنیت (۴۰۰۰ میکروگرم در روز اول و سپس ۹ روز بعد روزانه ۱۰۰۰ میکروگرم)] استفاده کرده بودند، در مقایسه با دارونما، هیچ اختلافی در میزان مرگ یا عوارض جانبی نشان ندادند. بر عکس، هنگامی که برای بیماران مبتلا به SIRS، عفونت و شوک عفونی ۱۰۰۰ میکرو گرم سلنیوم به صورت سدیم سلنیت با دوز یک باره ۳۰ دقیقه‌ای و به دنبال آن ۱۴ روز انفوزیون پیوسته ۱۰۰۰ میکروگرم به صورت داخل وریدی استفاده گردد، در مقایسه با دارونما، میزان مرگ کاهش پیدا می‌کند (۹۳).

هیلند (Heyland) یک مطالعه سیستمیک مروری به منظور بررسی این که آیا مصرف آنتی‌اکسیدان میزان بقای بیماران با وضعیت بحرانی را بهبود می‌بخشد یا خیر، انجام داد. یافته‌های حاصل بر اساس آنالیز گروه‌ها بیانگر آن بود که میزان مرگ در گروه مصرف کننده مقدار بالای سلنیوم (۱۰۰۰ – ۵۰۰ میکروگرم در روز) ـ چه به صورت تنها و چه به شکل ترکیب با آنتی‌اکسیدان‌های دیگر ـ کاهش می‌یابد اما در گروهی که میزان مصرف سلنیوم آن‌ها کم است (کمتر از ۵۰۰ میکروگرم در روز)، سلنیوم بر عواقب عفونی اثری نداشت (۹۴). سندروم پاسخ التهابی سیستمیک شامل یک سری وقایع ناشی از مهاجرت نوتروفیل‌ها به بافت ملتهب برای آزادسازی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. در بخش تحتانی دستگاه تنفسی، SIRS با احتقان مویرگی و انفیلتراسیون لکوسیت و ماکروفاژ به فضای آلوئولی مشخص می‌گردد. یک پاسخ التهابی همراه با پنومونی اکتسابی از بیمارستان در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با نارسایی تنفسی برای مدت بیش از ۴۸ ساعت پس از انتوباسیون به عنوان پنومونی همراه با ونتیلاتور (VAP) تعریف می‌گردد. VAP تا ۳۰ درصد بیماران آسیب‌پذیر را تحت تاثیر قرارمی‌دهد، باعث افزایش بیمار، مرگ، طول زمان بستری شدن و هزینه‌ها می‌گردد. بنابراین، درمان‌هایی که با التهاب مقابله می‌کنند و منجر به کاهش VAP می‌شوند، بسیار مفید می‌باشند. یک مطالعه آینده‌نگر، کنترل شده با دارونما و یک سو بر روی ۴۰ بیمار صورت پذیرفت. بیماران مبتلا به SIRS با سن بیش از ۱۸ سال به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده سلنیوم و دارونما تقسیم گردیدند. افراد گروه تجربی ۲۰۰۰ میکروگرم سلنیوم به شکل سدیم سلنیت به صورت دوز یک‌باره و به دنبال آن ۱۰ روز انفوزیون پیوسته به میزان ۱۶۰۰ میکرو گرم سلنیوم دریافت کردند. مقدار تزریقی زیاد سدیم سلنیت به صورت معنی‌داری وضعیت سلنیوم را بهبود بخشید و شدت شیوع پنومونی حاصل از بیماران شامل VAP برای بیماران مبتلا به SIRS بستری در واحد مراقبت ویژه را کاهش داد (۹۵).

منابع

1. Weeks ME .The discovery of the elements. VI. Tellurium and selenium. J Chem Edu 1932; 9 (3): 474-485.

2. Waitkins GR. Bearse AE. Shutt R. Industrial Utilization of Selenium and Tellurium. Indust Eng Chem 1942; 34 (8): 899- 910.

3. Ruyle G. Poisonous Plants on Arizona Rangelands. Rangelands Manag (The University of Arizona) 2009;1:5-8.

4. Lu J. Holmgren A. Selenoproteins. J Bio Chem 2009;284: 723–727.

5. Kryukov GV. Castellano S. Novoselov SV. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science 2003;300: 1439–1443.

6. Chu FF. Esworthy RS. Chu PG. Bacteria-induced intestinal cancer in mice with disrupted Gpx1 and Gpx2 genes. Cancer Res 2004; 64: 962–968.

7. Lei XG. Cheng WH. McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. Annu Rev Nutr 2007; 27: 41–61.

8. Wang XD. Vatamaniuk MZ. Wang SK. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. Diabetologia 2008; 51: 1515–1524.

9. Bierl C. Voetsch B. Jin RC. Handy DE. Determinants of human plasma glutathione peroxidase (GPx-3) expression. J Bio Chem 2004; 279: 26839–26845.

10. Sunde RA. mRNA transcripts as molecular biomarkers in medicine and nutrition. J Nutr Biochem 2010; 21: 665–670.

11. Ardanaz N. Yang XP. Cifuentes ME. Lack of glutathione peroxidase 1 accelerates cardiac-specific hypertrophy and dysfunction in angiotensin II hypertension. Hypertension 2010; 55: 116–123.

12. Meplan C. Hughes DJ. Pardini B. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. Carcinogenesis 2010; 31: 1074–1079.

13. Peters U. Chatterjee N. Hayes RB. Variation in the selenoenzyme genes and risk of advanced distal colorectal adenoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 1144–1154.

14. Papp LV. Lu J. Holmgren A. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 775–806.

15. Arner ES. Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. Eur J Biochem 2000; 267: 6102–6109.

16. Xia L. Nordman T. Olsson JM. The mammalian cytosolic selenoenzyme thioredoxin reductase reduces ubiquinone. A novel mechanism for defense against oxidative stress. J Bio Chem 2003; 278: 2141–2146.

17. Papp LV. Lu J. Holmgren A. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 775–806.

18. Hawkes WC. Alkan Z. Regulation of redox signaling by selenoproteins. Bio Trace Elem Res 2010;134: 235–251.

19. Lillig CH. Holmgren A. Thioredoxin and related molecules-from biology to health and disease. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 25–47.

20. Burke-Gaffney A. Callister ME. Nakamura H. Thioredoxin: friend or foe in human disease? Trends Pharmacol Sci 2005; 26: 398–404.

21. Nadeau PJ. Charette SJ. Toledano MB. Disulfide Bond-mediated multimerization of Ask1 and its reduction by thioredoxin-1 regulate H(2)O(2)-induced c-Jun NH(2)-terminal kinase activation and apoptosis. Mol Bio Cell 2007; 18: 3903–3913.

22. Li D. Wu K. Howie AF. Synergy between broccoli sprout extract and selenium in the upregulation of thioredoxin reductase in human hepatocytes. Food Chem 2008; 110: 193–198.

23. Bellinger FP. Raman AV. Reeves MA. Regulation and function of selenoproteins in human disease. Biochem J 2009; 422: 11–22.

24. Jeong D. Kim TS. Chung YW. Selenoprotein W is a glutathione-dependent antioxidant in vivo. FEBS Lett 2002; 517: 225–228.

25. Novoselov SV. Kryukov GV. Xu XM. Selenoprotein H is a nucleolar thioredoxin-like protein with a unique expression pattern. J Bio Chem 2007; 282: 11960–11968.

26. Fomenko DE. Novoselov SV. Natarajan SK. MsrB1 (methionine-R-sulfoxide reductase 1) knock-

منابع (ادامه)

out mice: roles of MsrB1 in redox regulation and identification of a novel selenoprotein form. J Bio Chem 2009; 284: 5986–5993.

27. Steinbrenner H and Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. Biochim Biophys Acta 2009; 1790: 1478–1485.

28. Arbogast S. Ferreiro A. Selenoproteins and protection against oxidative stress: selenoprotein N as a novel player at the crossroads of redox signaling and calcium homeostasis. Antioxid Redox Signal 2010; 12: 893–904.

29. Kohrle J. Jakob F. Contempre B. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endo Rev 2005; 26: 944–984.

30. Schmutzler C. Mentrup B. Schomburg L. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. Bio Chem 2007; 388: 1053–1059.

31. Kohrle J. Gartner R. Selenium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 815–827.

32. Nacamulli D. Mian C. Petricca D. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. Clin Endocrinol 2009; 73: 535–539.

33. Bermano G. Nicol F. Dyer JA. Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. Biochem J 1995; 311 (Pt 2): 425–430.

34. Gross M. Oertel M. Kohrle 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 (Pt 3): 851–856.

35. Dumitrescu AM. Liao XH. Abdullah MS. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. Nat Gen 2005; 37: 1247–1252.

36. StGermain DL. Galton VA.Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. Endocrinology 2009; 150: 1097–1107.

37. Peeters R. Fekete C. Goncalves C. Regional physiological adaptation of the central nervous system deiodinases to iodine deficiency. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E54–E61.

38. Peeters RP.Van der Deure WM. Visser TJ. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol 2006; 155: 655–662.

39. Meplan C. Nicol F. Burtle BT. Relative abundance of selenoprotein P isoforms in human plasma depends on genotype, se intake, and cancer status. Antioxid Redox Signal 2009; 11: 2631–2640.

40. Hoffmann PR. Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. Mol Nutr Food Res 2008; 52: 1273–1280.

41. Reid ME. Duffield-Lillico AJ. Sunga A. Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. Int J Cancer 2006; 118: 1777–1781.

42. Kiremidjian-Schumacher L. Roy M. Selenium and immune function. Z Ernahrungswiss 1998; 37 (Suppl 1): 50–56.

43. Arthur JR. McKenzie RC. Beckett GJ. Selenium in the immune system. J Nutr 2003; 133: 1457S–1459S.

44. Zhong X. Zhang FM. Jiang ZR. Relationship on Coxsackie B viruses and subacute Keshan disease in Yunnan Province using in situ hybridization. Chin J Endemiol 1993; 1993: 193–195.

45. Beck MA. Nelson HK. Shi Q. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. FASEB J 2001;15: 1481–1483.

46. Sheridan PA. Zhong N. Carlson BA. Decreased selenoprotein expression alters the immune response during influenza virus infection in mice. J Nutr 2007; 137: 1466–1471.

47. Tolando R. Jovanovic A. Brigelius-Flohe R. Reactive oxygen species and proinflammatory cytokine signaling in endothelial cells: effect of selenium supplementation. Free Radic Biol Med 2000; 28: 979–986.

48. Sheridan PA. Zhong N. Carlson BA. Decreased selenoprotein expression alters the immune response during influenza virus infection in mice. J Nutr 2007; 137: 1466–1471.

49. Kalantari P. Narayan V. Natarajan SK. Thioredoxin reductase-1 negatively regulates HIV-1 transactivating protein Tat-dependent transcription in human macrophages. J Bio Chem

منابع (ادامه)

2008; 283: 33183–33190.

50. Forman HJ. Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: S4–S8.

51. Vunta H. Belda BJ. Arner RJ. Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages. Mol Nutr Food Res 2008; 52: 1316–1323.

52. Carlson BA. Yoo MH. Sano Y. Selenoproteins regulate macrophage invasiveness and extracellular matrix-related gene expression. BMC Immunol 2009; 10: 57.

53. Walston J. Xue Q. Semba RD. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. Am J Epidemiol 2006; 163: 18–26.

54. Imai H. Narashima K. Arai M. Suppression of leukotriene formation in RBL-2H3 cells that overexpressed phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. J Bio Chem 1998; 273: 1990–1997.

55. Kohrle J. Gartner R. Selenium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 815–827.

56. Ge K. Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. Am J Clin Nutr 1993; 57: 259S–263S.

57. Yang J. Wang T. Wu C. Selenium level surveillance for the year 2007 of Keshan disease in endemic areas and analysis on surveillance results between 2003 and 2007. Bio Trace Elem Res 2010; 138: 53–59.

58. Tan J. Zhu W. Wang W. Selenium in soil and endemic diseases in China. Sci Total Environ 2002; 284: 227–235.

59. Lei C. Niu X. Wei J. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy. Clin Chim Acta 2009; 399: 102–108.

60. Yang GQ. Research on selenium-related problems in human health in China. In: Combs GF Jr. Spallholz JE(Eds). Selenium in Biology and Medicine Part B. 3rd Int. Symp. Beijing, People's Republic of China. New York: Van Nostrand Reinhold; 1987: 9–32.

61. Bai J. The combined effect of selenium deficiency and viral infection on the myocardium of mice (preliminary study) . Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 1980; 2: 29–31.

62. Beck MA. Esworthy RS. Ho YS. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. FASEB J 1998; 12: 1143–1149.

63. MacFarquhar JK. Broussard DL. Melstrom P. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. Arch Intern Med 2010; 170: 256–261.

64. Yang GQ. Wang SZ. Zhou RH. Endemic selenium intoxication of humans in China. Am J Clin Nutr 1983; 37: 872–881.

65. Navas-Acien A. Bleys J. Guallar E. Selenium intake and cardiovascular risk: what is new? Curr Opin Lipidol 2008; 19: 43–49.

66. Xun P. Liu K. Morris JS. Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: The CARDIA trace element study. Atherosclerosis 2010; 210: 662–667.

67. Lubos E. Sinning CR. Schnabel RB.Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. Atherosclerosis 2010; 209: 271–277.

68. Bleys J. Navas-Acien A. Laclaustra M. Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003–2004. Am J Epidemiol 2009; 169: 996–1003.

69. Duffield-Lillico AJ. Reid ME. Turnbull BW. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 630–639.

70. Blot WJ. Li JY. Taylor PR. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. Am J Clin Nutr 1995; 62: 1424S–1426S.

71. Galan P. Briancon S. Favier A. Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX study: is the effect of supplementation dependent on baseline levels? Br J Nutr 2005; 94: 125–132.

72. Li H. Li HQ. Wang Y. An intervention study to prevent gastric cancer by micro-selenium and large dose of allitridum. Chin Med J (Engl) 2004; 117: 1155–1160.

73. Bardia A. Tleyjeh IM. Cerhan JR. Efficacy of

منابع (ادامه)

antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2008; 83: 23–34.

74. Bjelakovic G. Nikolova D. Simonetti RG. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. Cochrane Database Syst Rev: 2008; CD004183.

75. Taylor PR. Li B. Dawsey SM. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China. Linxian Nutrition Intervention Trials Study Group. Cancer Res 1994; 54: 2029s–2031s.

76. Qiao YL. Dawsey SM. Kamangar F.Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 507–518.

77. Vogt TM. Ziegler RG. Graubard BI. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. Int J Cancer 2003; 103: 664–670.

78. Brinkman M. Reulen RC. Kellen E. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? Eur J Cancer 2006; 42: 2463–2471.

79. Peretz A. Neve J. Duchateau J. Effects of selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. Nutrition 1991; 7: 215–221.

80. Forceville X. Mostert V. Pierantoni A. Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndromes. Eur Surg Res 2009; 43: 338–347.

81. Angstwurm MW. Gaertner R. Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: 233–238.

82. Hawker FH. Stewart PM. Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. Crit Care Med 1990; 18: 442–446.

83. Klein CJ. Nielsen FH. Moser-Veillon PB. Trace element loss in urine and effluent following traumatic injury. J Parenter Enteral Nutr 2008; 32: 129–139.

84. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. Gastroenterology 2009; 137: S61–S69.

85. Kaptein EM. Weiner JM. Robinson WJ. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. Clin Endocrinol (Oxf) 1982; 16: 565–574.

86. Gartner R. Selenium and thyroid hormone axis in critical ill states: an overview of conflicting view points. J Trace Elem Med Bio 2009; 23: 71–74.

87. Berry MJ. Insights into the hierarchy of selenium incorporation. Nat Gen 2005; 37: 1162–1163.

88. Angstwurm MW. Schopohl J.Gaertner R. Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. Eur J Endocrinol 2004; 151: 47–54.

89. Galley HF. Davies MJ. Webster NR. Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. Crit Care Med 1996; 24: 1649–1653.

90. Hammarqvist F. Luo JL. Cotgreave IA. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. Crit Care Med 1997; 25: 78–84.

91. Mishra V. Baines M. Perry SE. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. Clin Nutr 2007; 26: 41–50.

92. Forceville X. Mostert V. Pierantoni A. Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndromes. Eur Surg Res 2009; 43: 338–347.

93. Angstwurm MW. Engelmann L. Zimmermann T. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med 2007; 35: 118–126.

94. Heyland DK. Dhaliwal R. Suchner U. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. Intensive Care Med 2005; 31: 327–337.

95. Manzanares W. Biesro A.Torre MH. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. Intensive Care Med 2011; 37: 1120-1127.