



The role of selenium in thyroid gland pathophysiology

Michał Stuss^{1,2}, Marta Michalska-Kasiczak¹, Ewa Sewerynek^{1,2}

¹Department of Endocrine Disorders and Bone Metabolism, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

²The Outpatient Clinic of Endocrinology and Osteoporosis Therapy of the Regional Centre of Menopause and Osteoporosis of the Military Teaching Hospital in Lodz, Poland

Disclosure of conflicts of interest

All authors certify that they have no financial interests such as employment, stock ownership, honoraria, or paid expert testimony, as well as any personal relationships, academic competition, and intellectual passion, which may inappropriately influence their actions. All funding sources supporting the work and all institutional or corporate affiliations are acknowledged in a footnote. All authors have had full access to all the data in the study (if applicable) and thereby accept full responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Abstract

It is now assumed that proper functioning of the thyroid gland (TG), beside iodine, requires also a number of elements, including selenium, iron, zinc, copper, and calcium. In many cases, only an adequate supply of one of these microelements (e.g. iodine) may reveal symptoms resulting from deficits of other microelements (e.g. iron or selenium).

Selenium is accounted to the trace elements of key importance for homeostasis of the human system, in particular, for the proper functioning of the immune system and the TG. Results of epidemiological studies have demonstrated that selenium deficit may affect as many as one billion people in many countries all over the world. A proper sequence of particular supplementations is also worth emphasising for the significant correlations among the supplemented microelements. For example, it has been demonstrated that an excessive supplementation of selenium may enhance the effects of iodine deficit in endemic regions, while proper supplementation of selenium in studied animals may alleviate the consequences of iodine excess, preventing destructive-inflammatory lesions in the TG.

This paper is a summary of the current knowledge on the role of selenium in the functionality of the TG. (*Endokrynol Pol* 2017; 68 (4): 440–454)

Key words: selenium, thyroid gland, supplementation

Introduction

Selenium is accounted to the trace elements of key importance for homeostasis of the human system, in particular, for the proper functioning of the immune system [1, 2]. Results of epidemiological studies have demonstrated that selenium deficit may affect as many as one billion people in many countries all over the world [3].

Selenium doses and sources

Following the recommendations of the World Health Organisation (WHO), supplementation of this microelement should not exceed 70 $\mu\text{g}/\text{day}$, while its daily intake above 400–700 μg may exert toxic effects [4]. Following the guidelines developed by the Food and Nutrition Board of the National Academy of Science, men should consume 40–70 μg and women 45–55 μg (60–70 μg during gestation and lactation periods) daily

[5, 6]. According to population studies, the mean daily intake of selenium at European countries is 20–70 μg [1, 5, 7–9] and 20–59 μg in Poland [10, 11]. In turn, following the 30-day observation of other researchers, a typical diet of an average American provides from 90 to 168 μg of this microelement daily [12]. It is estimated that, in some regions of China, selenium consumption reaches the level of 5 mg/day [10, 13]. In order to ensure an adequately broad safety margin, in some sources, we may come across the term reference selenium dose (RSD). According to Patterson and Levander the RSD is 350 $\mu\text{g}/\text{day}$, which corresponds to the supplementation level of approximately 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of human body weight. According to the authors' assumption, the daily dose of 150 μg should be delivered with food, while the remaining 200 μg may be provided by supplements [14].

Thus, considering the application of selenium supplementation, one should be aware of its narrow therapeutic index and of the possibility of adverse effects, not only when diet supplements are used but



Michał Stuss, M.D., Ph.D, Department of Endocrine Disorders and Bone Metabolism, Chair of Endocrinology, Medical University in Lodz Żeligowskiego St. 7/9, 90-752 Łódź, Poland, tel./fax: +48 42 63 93 127, e-mail: mstuss@wp.pl

also when selenium-rich foodstuffs are consumed [15]. It has been demonstrated that consumption of large volumes of fruit from certain plants, including, among others, the species of *Lecythis ollaria*, may cause hair loss, nausea, vomiting, and diarrhoea [16]. The selenium content may differ in the same foodstuffs but originating from different regions, which is associated with the climate, the volumes of this microelement in soil, and the ability of plants to accumulate it, which is directly translated into higher links of the food chains [17]. A high selenium content is, among others, characteristic for protein-rich foods, nuts, in particular Brazil nuts (more than 6 $\mu\text{g/g}$ of the product), and fungi, including mushrooms and yeasts (selenium content in the latter amounts to as much as 3 mg/g). As a rule, fruits and vegetables contain small volumes of this microelement (often below 0.5 $\mu\text{g/g}$ of the product), which is associated with the high water content and low protein content. However, some of them may be good sources of selenium — among others, garlic, broccoli, cabbage, cauliflower, and kohlrabi [5].

Selenium, in its natural substance, most often takes an organic form of selenomethionine, methylselenocysteine, or γ -glutamylmethylselenocysteine. In turn, enriched products and supplements, beside organic compounds (selenoamino acids), often contain inorganic salts, especially of selenium (IV) [18]. It is assumed that organic selenium is more easily digestible, while yeasts provide an excellent substrate for production of its supplements [19]. It has been demonstrated that, on average, 85–95% of the dose of organic selenium compounds undergo intestinal absorption, while it is only 10% in the case of inorganic compounds. After it permeates into blood, selenium binds to erythrocytes and to globulins and albumins in plasma, being, later on, transported in this way to various tissues and organs. Its highest volumes are found in the liver, the kidneys, the testes, the thyroid gland (TG), the pancreas, and in the pituitary — also in the hair and nails. The muscles are characterised by the highest selenium content (there may even be a half of the systemic selenium stock). It is possible to evaluate the degree of selenium supply to the organism by assaying the concentrations of these microelement-containing proteins, including, among others, P1 selenoproteins (SPP1) or glutathione peroxidase. Taking into account the significant role of selenoproteins in maintaining systemic homeostasis, it is recommended that the concentrations of these proteins are as high as possible. It has been determined that glutathione peroxidase 3 achieves the plateau status at concentration of approximately 125 $\mu\text{U/L}$, which reflects selenium concentration in serum at approximately 1 $\mu\text{M/L}$ (approximately 79 $\mu\text{g/L}$), which, in turn, is ensured by the mean daily supplementation of 125 μg of this microelement [20–24]. The highest

concentrations of P selenoprotein were obtained at serum selenium levels from 110 to 125 $\mu\text{g/L}$ [25]. In the literature, one may come across various reference ranges of selenium concentration in serum, depending on the geographic region, the country, as well as the ethnic group, which is related to diet.

The issue of selenium deficit

The effects of selenium deficit may be observed in the geographic regions with low selenium soils, such as Siberia and a major part of China [16, 26, 27]. The symptoms of selenium deficit concern many organs and systems and are manifested by decreased activities, as well as by impaired functions and structures that are associated with this microelement, i.e. the so-called selenoproteins [28]. The adverse effects caused by selenium deficit and most frequently described in literature include dilated cardiomyopathy (Keshan disease) and endemic osteoarthropathy (Kashin-Beck disease) [28–30].

The incidence of Keshan disease is highest in women of reproductive age and in children aged up to 10 years [30]. In turn, Kashin-Beck disease is characterised by changes that resemble rheumatoid arthritis, including shortening of fingers and toes and growing disturbances. Enhanced oxidative processes bring about lesions and necrosis of cartilages and cause bone deformations. The disease affects most often children aged up to 13 years [7, 29]. Iodine deficit contributes to the occurrence/enhancement of Kashin-Beck disease symptoms [29, 31].

The following other significant effects of selenium deficit are worth mentioning: heart failure, arrhythmia, strokes, sudden infant death syndrome, infertility in men, prostate cancer, nephropathy, and exacerbation of symptoms of diseases, both associated with the immune system and autoimmunological; among others, thyroid disease [26, 32–34].

The issue of selenium excess

Analogously to selenium deficit, also its excess is most often observed in geographic areas with high-selenium content in soil; among others, in certain regions of India.

High selenium doses induce an excessive production of free radicals, causing DNA damage. In addition, selenium excess inactivates the proteins that are responsible for repair of damaged DNA, demonstrating high affinity to their thiol groups [35].

Excessive consumption of selenium causes classical symptoms of intoxication: systemic weakness, nausea, vomiting, and diarrhoea; moreover, neurological disorders may occur, e.g. ataxia [7, 36]. Chronically increased selenium supplementation induces a medical condition called selenosis, which is manifested by: liver damage,

haematopoiesis disorders, hair loss, infertility, rash, nail fractures, and an unpleasant (resembling garlic) mouth odour, as well as various neurological disorders [7, 27, 37]. The negative consequences of selenium excess on the endocrine system should also be mentioned, including an impaired synthesis of thyroid hormones (TH), growth hormone, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [7]. It has also been demonstrated that its excessive supplementation may increase the risk for diabetes mellitus of type 2 [38]. Moreover, inhalation of selenium compounds may contribute to the occurrence of chemical bronchitis and pneumonia (even pulmonary oedema), eye irritation, and headaches. The clinical data on doses that may cause adverse effects are rather inconclusive. It was shown in a study of the Chinese population that an increased incidence of selenosis is associated with doses of this microelement above 850 $\mu\text{g}/\text{day}$ [26]. In turn, regarding patients with rheumatoid arthritis, daily supplementation with 600 μg of selenium from yeasts reduced arthritic pain but without any symptoms of intoxication with selenium [39]. In another study, patients receiving a daily dose of selenium of 700 μg tolerated it very well [40]. In the opinion of many authors, the major benefits from selenium supplementation are observed in persons with a decreased supplementation rate of this microelement. In other cases, one should take under consideration an increased risk of the occurrence of metabolic disorders [38, 41].

How selenium works

As already mentioned, selenium atoms are part of the so-called selenoproteins and antioxidative enzymes, including, among others: glutathione peroxidases (GPs), thioredoxin reductases (TRRs), iodothyronine deiodinases (DIOs), selenoprotein P1 (SPP1), and selenoprotein W. GP was the first described selenoprotein; however, eight isoforms of the enzyme have so far been identified, depending on their structure and localisation [42]. The main task of GP is the protection of lipid membranes against oxidative stress. They catalyse the reactions of hydrogen peroxide (H_2O_2) reduction and of organic peroxide (ROOH) reduction, with production of selenous acid, as an intermediate product, or of some appropriate alcohols [33].

Three types of DIOs are distinguished. They play a key role in the activation of the other forms of TH to the most active triiodothyronine (T3) (type 1 and 2) and, in addition, in the inactivation of thyroxine and T3 (type 3) [43–46]. The above-mentioned group of enzymes plays then a key role in the proper functioning of the TG, as well as in its development [47]. In the case of selenium deficit, iodine metabolism is impaired, which

supports various disorders in the synthesis of TH. It may have some impact on the clinical state and the general wellbeing of affected patients [34].

TRRs are biochemically responsible for the reaction of oxidised thioredoxin reduction. The enzymes of this group constitute an electron donor for other important oxidoreductive enzymes, e.g. ribonucleotide reductase and thioredoxin peroxidase. The thioredoxins alone reveal properties of apoptosis inhibitors, growth factors, and hydroperoxidase reducers. In addition, TRRs may reduce oxidised glutathione, dehydroascorbic acid, vitamin K, lipid peroxides, and hydrogen peroxide [48].

SPP1, besides its role of selenium storage site and transporter along the system, acts as a heavy metal chelator. It creates non-toxic complexes with them and may also exert anti-tumour activity [49, 50]. Selenoprotein W is responsible for metabolism of the muscular system, and N for muscle tissue development [3, 51]. It has been shown that certain mutations in the gene for selenoprotein N can cause multimimicore myopathy [51]. Other selenoproteins (S, M) were also identified [47, 52, 53], but their role is not yet well understood.

It mentioned earlier, selenium can control the functions of the immune system [1, 2]. It has been demonstrated that the above-mentioned element can stimulate the synthesis of antibodies, especially of IgG and IgM, and activate lymphocytes T and macrophages [38]. It has also been proven that selenium-containing compounds may suppress the transformation of HIV infection to fully symptomatic AIDS [54]. Selenium also exerts antiviral and antibacterial effects and inhibits the progression of various forms of viral hepatitis. It may also prevent infections with RNAs of certain viruses, among others, of the Ebola virus [1, 2, 55, 56].

The postulated anti-tumour properties of selenium are largely based on its already mentioned antioxidative properties. The advantageous effects of selenium on the activation of NK lymphocytes should be mentioned as well [50]. Thus far, the positive properties of selenium have been described in the context of colonic, prostatic, and pulmonary carcinoma [52]. There are also reports on the role of selenium in the conductivity of impulses in the central nervous system (CNS) [1, 57]. Moreover, the above-mentioned microelement may prevent diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and infertility [26, 32].

Selenium and the thyroid gland

Thyroid diseases are considered to be among the most frequent medical conditions in general, and, decisively, they are the most frequent problems of endocrine character with which patients visit their GPs [58–60], while L-thyroxine is in the top ten of the most frequently prescribed and taken medicinal products [58, 61].

It is now assumed that proper functioning of the TG, besides iodine, also requires a number of elements, including selenium, iron, zinc, copper, and calcium [44, 62–67]. In many cases, only an adequate supply of one of these microelements (e.g. iodine) can reveal symptoms resulting from deficits of other microelements (e.g. iron or selenium) [62, 63, 66]. A proper sequence of particular supplementations is also worth emphasising for the significant correlations among the supplemented microelements. For example, it has been demonstrated that excessive supplementation of selenium may enhance the effects of iodine deficit in endemic regions, while proper supplementation of selenium in studied animals may alleviate the consequences of iodine excess, preventing destructive-inflammatory lesions in the TG [44, 68–72]. The TG, similarly to the testes and the brain, and unlike other organs in the human body, is characterised by high selenium content, despite its deficit in the system [44]. Studies carried out in patients with mutations of selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2, may provide good proof of the significant role of selenium on the thyroid metabolism. This protein plays a significant role in the synthesis of selenoproteins. It has been observed that various mutations of the gene for the above-mentioned protein are, among others, responsible for the characteristic hormonal configuration: increased concentrations of TSH and FT4 and a decreased concentration of FT3 plus sensorineural hearing loss. Moreover, other, more characteristic features may occur, such as impaired development of the osseous system, myopathy, disturbances in CNS development, regarding the motor abilities, hypersensitivity to UV, and enhanced insulin sensitivity [73–76].

As already mentioned, all the DIOs, as well as other proteins, including GPs and TRRs, contain selenium atoms. A high activity of these enzymes has been demonstrated in the thyroid tissue; however, in order to maintain iodine metabolism, catalysed by deiodinases, and at an appropriate level, low activity of these enzymes will be enough, much lower than of other selenoproteins in the pathways of the metabolic turnover of proteins, fats, and amino acids [34, 77, 78]. Therefore, neither the concentration of selenium nor the concentrations of selenium-containing proteins directly influence the selenium content in the thyroid and the activity of selenoproteins contained in the TG [69, 79]. There is no data in the available literature concerning the measurable parameters that would unequivocally and reliably reflect thyroid supplementation with selenium.

A number of significant clinical data on the role of selenium supplementation in TG homeostasis were provided by studies carried out in Central Africa during the 1980s. Symptoms of cretinism with myxoedema

were observed in the population living within that area, including mental retardation, growth suppression, and impaired puberty. The studies further confirmed that all those conditions had been associated with iodine and selenium deficits on one hand, and with the consumption of large quantities of foods containing goitrogens on the other [44, 80]. Negative additive effects, resulting from deficits of either microelement, have also been confirmed by the results of studies on animals [80, 81]. Most probably, it is the transforming growth factor β (TGF β) which is responsible for thyroid tissue damage and fibrosis resulting from selenium deficits. TGF β mediates the stimulation of destruction, caused by oxidative stress and initiated by high TSH concentrations [71]. In turn, appropriate selenium supplementation protects from the described processes, even when iodine supplementation is high, following its long-term deficit [68, 71, 72, 80]. According to the results of studies carried out in Zair, selenium supplementation without previous compensation of iodine deficit may deteriorate the patient's thyroid functioning; therefore, previous iodine assays and supplementation, if necessary, are required [80]. An increased activity of deiodinases and an increased metabolism of TH, with their enhanced deiodination and iodine loss with urine, are assumed to be the mechanism of this phenomenon [44]. The above described clinical situation concerned a severe deficit of both microelements.

There are many hypotheses concerning the protective role of selenium in thyroid diseases. At present, it is assumed that proper selenium supplementation may [41]:

1. decrease the expression of HLA-DR antigens on thyrocyte surface,
2. cause a decrease in the concentrations of anti-thyroid antigen antibodies,
3. control the lymphocyte B-dependent immunological response,
4. inhibit the production of proinflammatory cytokines,
5. reduce the synthesis of leukotrienes and prostaglandins,
6. protect the thyroid against oxidative stress,
7. optimise the synthesis and transport of TH via induction of selenoprotein synthesis (among others, p15 and S) [82–84].

In recent years, several selenium-containing analogues of thyrostatics have been produced, as well as of compounds that imitate the action mode of selenoproteins [85–88]. The anti-thyroid drugs that are currently available on the market may cause a number of unpleasant adverse effects [89]; therefore, a possibility of the synergistic effect of action on the suppression of not only the biosynthesis but also of the activation of TH — or their activation alone — may lead to a new, valuable therapeutic option for patients with hyperthyroidism

of different aetiologies and will be better tolerated than already available anti-thyroid medications [90].

One of the first interventional studies in which the supplementation of various vitamins and microelements was applied, demonstrated that too small supplementation of selenium influenced the growth of the TG only in women [91]. Analogous results were obtained when a Danish population was examined, also finding out a reverse correlation between selenium concentrations and the number of focal changes in the TG [92]. Changes in serum selenium levels were also observed in other benign and malignant diseases of the TG [93]. As is common knowledge, the incidence of thyroid diseases is higher in women than in men [94]; however, no causes of this phenomenon have yet been adequately understood. An influence of female sex hormones is postulated, as well as the protective activity of factors that depend on the presence of chromosome Y or on the different mechanisms by which the immune systems function in both sexes. It is also worth emphasising that the advantageous effects of selenium in cases of thyroid diseases have been demonstrated in women, while in men it has been shown in other organs [83, 95–98].

Data that confirm the hypothesis of the beneficial selenium supplementation effects in the case of thyroid cancer are rather scarce and apply mainly to its papillary form [99–101]. In many studies on animal models, as well as in epidemiological and interventional surveys, beneficial effects were confirmed of normal or even increased serum selenium concentrations on the initiation, progression, and even metastases of various cancer types but not of thyroid cancer [50, 102]. The relationship between selenium supplementation and the incidence of thyroid cancer has been verified in many clinical studies (Table I); however, it has not been unequivocally confirmed, especially in the Polish population [103–111]. The access to mainly retrospective data, the relatively small groups of patients, and the short observation periods, as well as only single assays of selenium concentration levels, were all significant limitations in the performed studies. One should also consider the fact that low selenium concentrations may be not a cause but a result of some concomitant systemic diseases, also neoplastic, even in the effects of sustained chronic inflammation, which may impair the production of SPP1 in the liver, which, as is known, reflects the body's supply with this microelement [112–115].

Selenium in autoimmune diseases of the thyroid gland

It is known that selenium affects the process of differentiation of T lymphocytes in such a way that its increasing supplementation may induce increased production of

regulatory T lymphocytes and a decrease of the synthesis of anti-thyroid antigen antibodies and of lymphocyte infiltrations [116], while its deficit may enhance the activity of Th2 lymphocytes [117]. In addition, it has been demonstrated on an animal model of chronic autoimmune thyroiditis (CAT) that selenium supplementation suppresses the Th1-dependent immune responses, thus inhibiting the inflammatory response and the occurrence of destructive lesions in the TG [118]. Moreover, in blood from healthy males, supplemented with a selenium-containing agent, a lower number of NK lymphocytes was observed [119]. The presented results suggest beneficial effects of selenium on the autoimmune diseases of the TG [83, 120]. In women at risk of postpartum thyroiditis, proper supplementation of the microelement may provide a prophylactic effect against the disease, although the data from clinical studies still require additional confirmation [121, 122].

In addition, lower selenium concentrations were found in serum from patients with Graves' disease and with hypothyroidism in the course of CAT. However, the results of studies on the correlation between the concentrations of anti-TPO, anti-TG, and anti-TSHR antibodies and selenium supplementation rates are much less conclusive [123]. In many interventional studies, no relationship was found between the time of selenium intake and selenium dose on one hand, and changes in the concentrations of TSH and TH on the other; however, most of the studies were not carried out in cases of severe selenium deficit [44, 98, 124, 125]. Therefore, the results of those studies may have also been a consequence of good mechanisms of supplementation with selenium of the TG and of the anterior pituitary, despite maintained systemic selenium deficit.

A number of prospective studies have also been run to evaluate the severity of symptoms resulting from identified autoimmune thyroid disease, as well as to assess the quality of patient life and TH production rates and concentration levels. The results of meta-analyses of the studies are often divergent and non-unequivocal. In one of the meta-analyses [123] its authors evaluated the results of four clinical studies assessing the effect of supplementation with sodium selenate (IV) and with selenomethionine in a daily dose of 200 μg on various end-points in patients with diagnosed CAT. In each of the three studies, where selenomethionine had been used, a significant reduction was found in the concentration of anti-TPO antibodies. That effect was not significant in the population, which had been supplemented with selenate; however, improved quality of patient life was reported by patients from that population [123]. Despite all the encouraging beneficial and supplementation results, the authors of the above described statistical analysis recommend a precaution-

Table I. Short characteristics of the most important clinical trials, concerning the relationship between selenium and thyroid cancer

Study	Studied group	Study type and duration	Description of intervention-group	The most important, evaluated parameters	The most important results
Glattre et al. <i>Int J Epidemiol</i> (1989) [103]	Population of 172 patients (124 women and 48 men)	Cross-sectional study	Control group (n = 129) Study group with thyroid carcinoma (n = 43)	Differences in serum selenium concentrations and their association with the risk of thyroid carcinoma	Lower selenium concentrations in patients with thyroid carcinoma Relative risks (RR) for thyroid carcinoma depending on selenium concentrations: RR = 1 for $\geq 1.65 \mu\text{mol/L}$ RR = 6.1 for 1.26–1.64 $\mu\text{mol/L}$ RR = 7.7 for $\geq 1.25 \mu\text{mol/L}$
Kucharzewski et al. <i>Biol Trace Elem Res</i> (2002) [104]	Population of 87 subjects (85 women and 2 men)	Cross-sectional study	Patients with benign thyroid diseases (41 women with nodular goitre, 18 with Graves' disease, 7 with CAT) 21 patients with thyroid carcinoma (19 women and 2 men)	Differences in the concentrations of selenium in serum and in thyroid tissue	Insignificant differences among the groups in serum selenium concentrations Significantly lower selenium concentration in thyroid tissue — in the group of patients with thyroid carcinoma
Moncayo et al. <i>BMC Endocr Disord</i> (2008) [105]	1401 patients (1186 adults and 215 children) with benign thyroid diseases and thyroid carcinoma	Cross-sectional study	Groups concerning selenium analysis: Control (n = 687) Benign thyroid diseases (n = 550; 465 adults, 85 children) Thyroid carcinoma (n = 164); 42 with follicular, 73 with papillary and 3 with anaplastic thyroid carcinoma	Differences in serum selenium concentrations and an evaluation of the correlation of this concentration with other measurable parameters	Selenium concentration was significantly lower in: 1. The population of patients with thyroid diseases vs. the control 2. The subgroups with subacute and silent thyroiditis 3. In the group of patients with follicular and papillary carcinoma No significant correlations between selenium concentration and patient's age, gender, BMI, scintigraphic and sonographic pictures of the thyroid gland, hormone concentrations and anti-thyroid antigen antibodies
Przybylik-Mazurek et al. <i>Biol Trace Elem Res</i> (2011) [106]	Women with CAT, follicular and papillary thyroid carcinoma	Cross-sectional study	Control (n = 20) Women with CAT (n = 17) Patients with papillary carcinoma (n = 25) Patients with follicular carcinoma (n = 13)	Differences in the concentrations of microelements in serum, including, among others, selenium and glutathione peroxidase (PG) 3	No significant differences among the groups in selenium and PG3 concentrations
Jonklaas et al. <i>Thyroid</i> (2013) [107]	65 patients qualified to the procedure of thyroidectomy (46 women and 19 men)	Cross-sectional study	Patients qualified to procedure for goitre occurrence (n = 17) Patients qualified to procedure for thyroid cancer (n = 48; in histopathological diagnosis: 35 cases of papillary carcinoma and 9 cases of its follicular variant and 4 cases of follicular carcinoma)	Comparative evaluation of preoperative selenium and 25(OH) vit. D3 concentrations in serum and their correlation with the stage of the diseases severity	1. Insignificant concentration differences among the groups 2. Reverse, significant correlation between selenium concentration and carcinoma stage
O'Grady et al. <i>PLoS One</i> (2014) [108]	566398 patients qualified to NIH-AARP study (National Institute of Health American Association of Retired Persons)	The prospective study (initiated in 1995)	In the studied population, 592 cases of carcinoma were identified (257 men and 335 women): 406 diagnoses of papillary carcinoma (164 cases in men and 242 in women), 113 diagnoses of follicular carcinoma (57 in men and 56 in women)	Evaluation of the correlation between the consumption of selenium, as well as of other microelements and vitamins on one hand and the incidence rate of thyroid carcinoma on the other	No significant correlation was found between the quintiles of lower selenium consumption and the increased incidence of thyroid cancer

Table I (cont.). Short characteristics of the most important clinical trials, concerning the relationship between selenium and thyroid cancer

Shen et al. Biol Trace Elem Res (2015) [109]	Metaanalysis of data from 8 clinical studies (4 concerning selenium). The total number of patients: 1291	Metaanalysis	Metanalysis of data from studies, carried out in the following populations: Norwegian, Austrian and Polish	Differences in the concentrations of selenium, copper and magnesium in serum	1. Significantly lower selenium and magnesium concentrations and higher copper concentrations in patients with thyroid carcinoma 2. An analysis in the subgroups confirmed the presence of lower selenium concentrations in the Norwegian and Austrian populations but not in the Polish one
Baltaci et al. Biol Trace Elem Res (2016) [110]	50 patients of both sexes (30 subjects with histopathological diagnosis of papillary thyroid cancer)	Cross-sectional study	Women with post-operative diagnosis of thyroid cancer (n = 15) Men with post-operative diagnosis of thyroid cancer (n = 15) Women with benign changes in histopathological evaluation Men with benign changes in histopathological evaluation	Comparison of selenium and zinc concentrations in serum before, just after and 15 days after surgical procedure and in the thyroid tissue after operation	1. Pre- and postoperative zinc and selenium concentrations in Group 1 and 2 were significantly lower in serum and higher in the thyroid tissue vs. the corresponding values in the control groups 2. After 15 days from the surgical procedure, no significant differences were observed among the groups
Chung et al. Biol Trace Elem Res (2016) [111]	Ninety-two (92) Korean women, qualified to the procedure of thyroidectomy	Cross-sectional study	Ninety-two (92) Korean women, qualified to the procedure of thyroidectomy and with post-operative, histopathological identification of papillary thyroid cancer	Evaluation of the concentrations/ contents of cadmium, selenium and zinc in post-operative materials and of their correlations with the stage of thyroid cancer progression	Acc. to TNM, cadmium, selenium and zinc concentrations were significantly higher in stages III and IV

CAT — chronic autoimmune thyroiditis

ary approach to the issue for the high heterogeneity and the relatively small numbers of the studied populations, different observation time periods (7.5 months on average), and a high risk of bias [123]. While studying the effects of selenium on patients with Hashimoto's disease, the authors of another meta-analysis [120] also found a significant decrease in the concentration of anti-TPO antibodies and some improvement in the quality of life of those patients already after three months of supplementation. Moreover, those authors observed a correlation between the strength of the response to supplementation and the initial concentrations of anti-TPO antibodies. Nine studies and a total of 787 patients were taken into account in another meta-analysis. All the patients received 200 µg of selenate or selenomethionine and, possibly, additional doses of L-thyroxin (in four clinical studies) and methimazole (in one clinical study). In a clear majority the patients were diagnosed with CAT, while in one study the efficacy of the therapy was evaluated in patients with diffuse toxic goitre. A six-month supplementation brought about a significant drop in the concentrations of anti-TPO antibodies. In turn, the results obtained after 12 months of therapy demonstrated a significant drop in the levels of anti-TG and also anti-TPO antibodies. In addition, based

on the data from two studies, the beneficial effect of selenium supplementation was confirmed regarding the mood of the patients [126]. Brief characteristics of the most important prospective clinical studies [98, 122, 127–144] concerning the efficacy of supplementation with selenium in benign thyroid diseases, in particular autoimmune diseases, are presented in Table II.

The role of selenium in thyroid gland pathophysiology

Marcocci et al. [145] studied the efficacy of supplementation with selenium in a population of 159 patients with mild Graves' ophthalmopathy. The population was divided into three groups: the first group (control) received placebo, the second — 600 mg of pentoxifylline twice daily, and the third — 100 µg of sodium selenate (IV) twice daily. After six months of therapy with sodium selenate, the researchers observed a significant improvement in the quality of life of their patients, less intensity in the ophthalmological changes, and suppression of orbitopathy progression into its more severe forms. The intensity of ophthalmological changes, evaluated by the Clinical Activity Score (CAS), was reduced in all the groups, but it was significantly lower in the group receiving selenium. The results, obtained

Table II. Main characteristics of major clinical studies concerning the relationship between selenium and benign thyroid diseases

Study	Studied group	Study type and duration	Description of intervention-group	The most important, evaluated parameters	The most important results
Gartner et al. JCEM (2002) [127]	70 female patients with CAT	3 months; RCS	L-T4 + 200 µg/day of sodium selenate (n = 36) L-T4 + placebo (n = 34) The initial mean serum concentration of selenium: 0.87–0.91 µmol/L	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels Ultrasound thyroid image Well-being of patients	1. Significant aTPO decrease in the study group and no significant difference in the placebo group 2. No significant differences among aTG concentrations in the study group and a significant drop in the control group 3. In a higher number of patients in the study group, aTPO and aTG concentrations normalised, as well as thyroid echogenicity, and the patients' well-being improved
Gartner et al. Biofactors (2003) [128]	47 female patients with CAT from the previous study (JCEM 2002)	6 months; NRCS	The group, previously receiving selenium → continuation (Se-Se) (n = 13) The group, previously receiving selenium → placebo (Se-0) (n = 9) The placebo group → 200 µg/day of sodium selenate (0-Se) (n = 14) The placebo group → placebo (0-0) (n = 11)	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels Ultrasound thyroid image	1. aTPO concentrations significantly decreased in Groups 1 and 3 2. In Group 2, aTPO concentration increased, while it did not change in any significant way in Group 4 3. The concentrations of aTG did not undergo any significant change 4. In three patients of Group 4 and two of Group 2, TSH increased above the normal value, despite continued L-thyroxin administration 5. In three patients of Group 1 and two of Group 3, aTPO and aTG decreased to < 40 IU/mL and the thyroid echogenicity normalised
Duntas et al. Eur J Endocrinol (2003) [129]	65 female patients with CAT	6 months; RCS	65 patients (56 women and 9 men) with aTPO > 100 U/L and with subclinical hypothyroidism: L-T4 + 200 µg of selenomethionine (n = 34) L-T4 + placebo (n = 31) The initial mean selenium concentration in serum — 75 µg/L	TSH, fT3, fT4, aTPO and aTG levels Selenium concentration in serum	1. The aTPO concentrations significantly decreased in both groups 2. The differences between the groups were not significant 3. No changes in the aTG concentrations were found 4. TSH, fT3 and fT4 — within normal limits and without changes
Turker et al. J Endocrinol (2006) [130]	88 female patients with CAT	9 months; RCS	L-T4 + 200 µg of selenomethionine (n = 48) Dose reduction to 100 µg after 3 months in some of the patients Placebo The initial mean concentration of selenium in serum — not assayed	TSH, fT3, fT4 levels aTPO, aTG concentrations	1. Decreased concentrations of the antibodies after selenium in dose of 200 µg/day 2. The dose of 200 µg seems to be superior to the dose of 100 µg 3. TSH, fT3 and fT4 — normal and without changes
Mazokopakis et al. Thyroid (2007) [131]	80 female patients with CAT	12 months; NRCS	200 µg of selenomethionine for 6 months, then for subsequent 6 months: Continuation of supplementation (n = 40) Placebo (n = 40) The initial mean concentration of selenium in serum — no data	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels	1. A significant drop in aTPO concentration in the first phase and further decrease in the supplementation continuing group (Group 1) 2. A significant increase of aTPO concentration in the placebo-receiving group 3. No relevant changes in aTG concentration 4. TSH, fT3 and fT4 — within normal limits and without changes

Table II (cont.). Main characteristics of major clinical studies concerning the relationship between selenium and benign thyroid diseases

Negro et al. JCEM (2007) [122]	Pregnant euthyroid women: 169 with high concentrations of aTPO and 85 with low concentrations of aTPO	From the 12th week of pregnancy through the 12th month after birth RCS	200 µg of selenomethionine (n = 85) Placebo (n = 84) The aTPO control group (-) (n = 85) The initial mean concentration of selenium in serum — 78.8 µg/L	TSH, fT4, aTPO levels Selenium concentration in serum Ultrasound thyroid image	1. Lower incidence of the postpartum thyroiditis and of permanent hypothyroidism in the selenium-receiving group 2. Without changes in the ultrasound image in selenium group. A significant deterioration of ultrasound image in the control group at the end of the observation period in comparison with the early pregnancy
Karanikas et al. Thyroid (2008) [132]	36 female patients with CAT	3 months; RCS	L-T4 + 200 µg of sodium selenate (n = 18) L-T4 + placebo (n = 18) The initial mean concentration of selenium in serum — 75 µg/L	Thyroid hormones and aTPO Well-being of patients Lymphocytic cytokines levels Selenium concentration in serum	1. No significant differences among the groups, regarding the results of laboratory tests 2. Improved well-being more often reported by patients from the selenium taking group. TSH, fT3 and fT4 — normal and without significant changes
Combs et al. Am J Clin Nutr (2009) [98]	28 healthy subjects (13 men)	28 months; NRCS	All the patients received 200 µg of selenomethionine/day for 28 months The initial mean concentration of selenium in serum — 1.64 µmol/L for women and 1.78 µmol/L for men	TSH, T3, T4 Serum selenium concentration	A 5%, significant increase of T3 concentration / year, without accompanying changes of TSH or T4
Bonfig et al. Scientific World Journal (2010) [133]	49 children at the mean age of 12.2 ± 2.2 years (33 girls) with newly diagnosed CAT and hypothyroidism	12 months; RCS	L-T4 (14 women and 4 men) L-T4 + 100 µg/day of sodium selenate (9 women and 4 men) L-T4 + 200 µg/day of sodium selenate (10 women and 8 men) The initial mean concentration of selenium in serum — no data	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels	1. The aTPO concentrations were comparable in all the groups, both at study onset and after 12 months of therapy 2. The concentrations of aTG significantly decreased in Group 1 and 3 after 12 months
Nacamulli et al. Clin Endocrinol (Oxf) (2010) [134]	76 patients (including 65 women) with CAT, in euthyrosis or with subclinical hypothyroidism	12 months; RCS	Placebo (25 women and 5 men) 80 µg of sodium selenate for 6 months (40 women and 6 men) The initial mean concentration of selenium in serum — no data	TSH, fT4 concentrations aTPO, aTG levels Ultrasound thyroid image	1. No significant changes in TSH or fT4 levels, either in the groups or among them 2. A significant drop in aTPO and aTG levels in Group 2 after 12 months 3. A significant decrease of echogenicity in both groups after 6 months and its further drop after 12 months in the control group
Krysiak i Okopien JCEM (2011) [135]	170 euthyroid women with CAT and 41 health subjects	6 months; RCS	Female patients with newly diagnosed and untreated CAT: L-T4 (42) 200 µg of selenomethionine (43) L-T4 + 200 µg of selenomethionine (43) Placebo (42) The initial mean concentration of selenium in serum — not assayed (57.5 µg/L at that region of Poland)	aTPO concentrations Levels of lymphocytic and monocytic cytokines Concentrations of acute phase parameters	The highest decrease in the concentrations of aTPO, hsCRP and secreted cytokines was noted in the group on combined therapy

→

Table II (cont.). Main characteristics of major clinical studies concerning the relationship between selenium and benign thyroid diseases

Onal et al. J Pediatr Endocrinol Metab (2012) [136]	Twenty-three (23) euthyroid children at the age of 12.3 ± 2.4 years with freshly diagnosed CAT (16 girls and 7 boys)	3 months; NRCS	All the study participants received a daily dose of 50 µg of selenomethionine for 3 months The initial mean concentration of selenium in serum — no access to data	TSH, fT3, fT4, aTPO, aTG concentrations Ultrasound thyroid image Serum selenium concentration	1. The concentrations of aTPO and of aTG, as well as thyroid echogenicity did not change 2. In 35% of the patients, the thyroid size decreased by ≥ 30%
Anastasilakis et al. Int J Clin Pract (2012) [137]	86 patients with CAT (including 33 men)	6 month of quasi-RCS	200 µg of selenomethionine for 3 months (n = 15) 200 µg of selenomethionine for 6 months (n = 46) Placebo (n = 25) The initial mean concentration of selenium in serum — 83 µg/L	TSH, fT3, fT4, aTPO and aTG levels Serum selenium concentration Ultrasound thyroid image The number of lymphocytes in smear from fine-needle aspiration biopsy of the thyroid (the sub-group of 18 patients)	1. No significant changes in aTPO concentrations and lymphocyte numbers from biopsy in the selenium taking groups 2. A significant decrease of aTG concentrations after 3 and 6 months in the selenium taking groups 3. TSH, fT3 and fT4 — without any significant changes
Deng et al. Chinese Gen Practice (2013) [138]	94 patients with CAT (81 women and 13 men)	6 months; RCS	200 µg of selenium (n = 48; including 7 men) Placebo (n = 46; including 6 men) The initial mean concentration of selenium in serum — no data	TSH, fT3, fT4 levels aTPO, aTG levels Ultrasound thyroid image	In comparison with the control group: decreased levels of antibodies reduced goitre size and smaller focal changes
Zhang et al. Medical Innov. of China (2013) [139]	66 patients with CAT (61 women and 5 men)	3 months; RCS	L-T4 + 200 µg of yeast selenium (n = 46; including 4 men) L-T4 + placebo (n = 20; including 1 man) The initial mean concentration of selenium in serum — no data	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels	1. Significant drop of aTPO concentrations in both groups, no difference between them 2. No aTG concentration changes
Eskes et al. Clin Endocrinol (Oxf) (2014) [140]	61 women with CAT in euthyrosis and without treatment with L-T4	9 months; RCS	200 µg of sodium selenate for 6 months (n = 30) Placebo for 6 months (n = 31) The initial mean concentration of selenium in serum — 72.9 and 74.7 µg/L	TSH, fT4, aTPO levels Selenium and SPP1 concentrations in serum Quality of life	1. Neither significant changes of TSH, fT4 and aTPO in the groups nor differences among them 2. No differences among the groups, regarding the quality of life of the patients
Calissendorff et al. Eur Thyroid J (2015) [141]	38 patients with Graves' disease (31 women)	9 months; RCS	30 mg of methimazole + 100 µg of L-T4 + 200 µg of selenomethionine / day (15 women and 4 men) 30 mg of methimazole + 100 µg of L-T4 / day (16 women and 3 men) No selenium concentration assays, SPP concentration in serum — 47 ng/mL and 49.5 ng/mL	TSH, fT3, fT4 concentrations aTSHR, aTPO levels SPP concentration in serum Well-being studies (depression and anxiety indices)	1. Results in Group 1: — significantly lower fT4 values after 18 and 36 weeks and higher TSH values after 18 weeks — negative correlation between depression index and fT3 and positive correlation between depression index and TSH 2. No significant differences among the groups, regarding aTPO and aTSHR concentrations and well-being indices

→

Table II (cont.). Main characteristics of major clinical studies concerning the relationship between selenium and benign thyroid diseases

Pilli i wsp. Eur Thyroid J (2015) [142]	60 women with CAT, not treated with L-T4 and in euthyrosis	12 months; RCS	Placebo (n = 20) 80 µg of selenomethionine (n = 20) 160 µg selenomethionine (n = 20) The initial mean concentration of selenium in serum — 81.8 µg/L	TSH, fT3, fT4 concentrations aTPO, aTG levels Serum selenium concentration Ultrasound thyroid image Concentrations of selected cytokines and chemokines Quality of life	1. No significant changes in aTPO concentrations in selenium taking groups 2. A significant drop of aTG concentrations in the group of patients, taking 160 µg of selenium and placebo after 12 months 3. No significant changes in the sonographic picture of the thyroid gland and in the quality of life in and among the groups 4. CXCL-9 and -10 chemokine concentrations decreased after 6 and 12 months of selenomethionine administration, whereas they did not change in the control group
Farias et al. J Endocrinol Invest (2015) [143]	55 patients with chronic autoimmune thyroiditis (CAT) (50 women and 5 men)	6 months; RCS	200 µg of selenomethionine for 3 months (26 women and 2 men) Placebo for 3 months (24 women and 3 men) The initial mean concentration of selenium in serum — no access to data	Selenium and GP1 concentrations in serum aTPO levels Ultrasound thyroid image	Significant decrease of aTPO concentration after 6 months of the observation, without any analogous changes in the placebo group
Wang et al. Horm Metab Res. (2016) [144]	41 patients with recurrent Graves' disease (34 women and 7 men)	6 months + follow up; RCS or quasi-RCS	Methimazole (18 women and 2 men) Methimazole + 200 µg of sodium selenite (16 women and 5 men) The initial mean concentration of selenium in serum — no access to data	TSH, fT3, fT4, aTSHR concentrations The percent of remissions	Results in Group 2: — significantly lower fT3 and fT4 and higher TSH after 2 months of therapy — significantly higher aTSHR level after 6-month supplementation (assayed at follow-up visit) — significantly higher percent of aTSHR normalisation after 6 months (19% vs. 0%) — significantly higher chance to achieve remission in selenium taking patients

CAT — chronic autoimmune thyroiditis; RCS — randomised clinical study; NRCS — non-randomised clinical study — open label; GP1 — glutathione peroxidase 1; SPP — P selenoprotein

after 12 months, already after selenium withdrawal, were analogous to those obtained before [145]. The results, as presented above, have contributed to the inclusion of selenium supplementation in the recommendations of European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO), issued in 2016, according to which, in benign forms of short-term thyroid orbitopathy, the use of sodium selenate is recommended twice daily in dose of 100 µg for six months [146], although its use was already encouraged before that [147]. Two interesting clinical trials are currently underway [148, 149], the results of which may bring us closer to a more conclusive answer to the question of whether supplementation with selenium significantly influences the state of patients with Graves' disease [148] and the quality of life of patients with CAT [149].

Selenium plays a significant role in the maintenance of homeostasis of the human body. Selenoproteins

protect the body against damage exerted by oxidative stress, including lesions in the TG, and are responsible for its physiological activity and adequate hormonal production. The issue of selenium supplementation for primary and secondary prophylactic purposes, regarding various structural and functional disorders of the TG, remains an open question and requires further studies. Taking into account the data from the presented clinical studies, one should consider the application of selenium supplementation in autoimmune diseases of the TG, including the widespread Hashimoto disease. Patients who are in the population with selenium deficit may especially benefit, as well as persons in whom selenium deficit is confirmed by selenium concentration assay in plasma. One should then consider the cost-effectiveness of such an approach and the possible implementation of such studies into diagnostic algorithms. However, the rather narrow therapeutic

index of selenium should be taken into account, as well as the risk associated with acute and chronic overdose, in particular, the increased risk for development of diabetes mellitus type 2. In consideration of the increased demands for selenium in pregnancy, the benefits should also be considered, which could be achieved as a result of selenium supplementation in pregnant women and, possibly, appropriate recommendations should be defined, similar as those formulated for iodine [150]. At present, a six-month supplementation with 200 μg of selenium is recommended in mild forms of short-term thyroid ophthalmopathy, taking into account its measurable clinical benefits.

References

- Rayman MP, Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356(9225): 233–241, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)02490-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9), indexed in Pubmed: [10963212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963212/).
- Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(11): 1273–1280, doi: [10.1002/mnfr.200700330](https://doi.org/10.1002/mnfr.200700330), indexed in Pubmed: [18384097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384097/).
- Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99(7): 836–843, doi: [10.1016/S0002-8223\(99\)00198-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00198-4), indexed in Pubmed: [10405682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10405682/).
- Kieliszek M, Błażej S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*. 2013; 29(5): 713–718, doi: [10.1016/j.nut.2012.11.012](https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.012), indexed in Pubmed: [23422539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422539/).
- Slencu BG, Ciobanu C, Ciucureanu R. Selenium content in foodstuffs and its nutritional requirement for humans. *Clujul Med*. ; 2012: 139–145.
- Dietary re, vitamin E, selenium, and carotenoids: A report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C. : National Academy Press. ; 2000.
- Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ*. 2008; 400(1-3): 115–141, doi: [10.1016/j.scitotenv.2008.06.024](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024), indexed in Pubmed: [18657851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657851/).
- Alfthan G, Eurola M, Ekholm P, et al. Selenium Working Group. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 31: 142–147, doi: [10.1016/j.jtemb.2014.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.04.009), indexed in Pubmed: [24908353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24908353/).
- Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5): 1484S–1491S, doi: [10.3945/ajcn.2010.28674J](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674J), indexed in Pubmed: [20200264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200264/).
- Wasowicz W, Gromadzinska J, Ryzdzynski K, et al. Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol Lett*. 2003; 137(1-2): 95–101, indexed in Pubmed: [12505435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12505435/).
- Jablonska E, Gromadzinska J, Klos A, et al. Original research article. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2013; 31: 259–65.
- Schrauzer GN, White DA. Selenium in human nutrition: dietary intakes and effects of supplementation. *Bioinorg Chem*. 1978; 8(4): 303–318, indexed in Pubmed: [647060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/647060/).
- Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr*. 2001; 85(5): 517–547, indexed in Pubmed: [11348568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11348568/).
- Patterson BH, Levander OA. Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6(1): 63–69, indexed in Pubmed: [8993799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8993799/).
- Zagrodzki P, Laszczyk P. [Selenium and cardiovascular disease: selected issues]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2006; 60: 624–631, indexed in Pubmed: [17199104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199104/).
- Fordyce F. Selenium Geochemistry and Health. *AMBIO: A Journal of the Human Environment*. 2007; 36(1): 94–97, doi: [10.1579/0044-7447\(2007\)36\[94:sgah\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1579/0044-7447(2007)36[94:sgah]2.0.co;2).
- Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Anal Bioanal Chem*. 2006; 385(7): 1304–1323, doi: [10.1007/s00216-006-0529-8](https://doi.org/10.1007/s00216-006-0529-8), indexed in Pubmed: [16830114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830114/).
- Davis TZ, Tiwary AK, Stegelmeier BL, et al. Comparative oral dose toxicokinetics of sodium selenite and selenomethionine. *J Appl Toxicol*. 2017; 37(2): 231–238, doi: [10.1002/jat.3350](https://doi.org/10.1002/jat.3350), indexed in Pubmed: [27283737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283737/).
- Pérez-Corona MT, Sánchez-Martínez M, Valderrama MJ, et al. Selenium biotransformation by *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces bayanus* during white wine manufacture: Laboratory-scale experiments. *Food Chemistry*. 2011; 124(3): 1050–1055, doi: [10.1016/j.foodchem.2010.07.073](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.07.073).
- Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, et al. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(4): 804–810, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0950](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0950), indexed in Pubmed: [16614127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614127/).
- Combs GF, Watts JC, Jackson MI, et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr J*. 2011; 10: 75, doi: [10.1186/1475-2891-10-75](https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-75), indexed in Pubmed: [21767397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767397/).
- Hollenbach B, Morgenthaler NG, Struck J, et al. New assay for the measurement of selenoprotein P as a sepsis biomarker from serum. *J Trace Elem Med Biol*. 2008; 22(1): 24–32, doi: [10.1016/j.jtemb.2007.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.11.003), indexed in Pubmed: [18319137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18319137/).
- Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25: 215–235, doi: [10.1146/annurev.nutr.24.012003.132120](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132120), indexed in Pubmed: [16011466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011466/).
- Hoeflich J, Hollenbach B, Behrends T, et al. The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *Br J Nutr*. 2010; 104(11): 1601–1604, doi: [10.1017/S0007114510002618](https://doi.org/10.1017/S0007114510002618), indexed in Pubmed: [20637135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637135/).
- Hurst R, Armah CN, Dainty JR, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(4): 923–931, doi: [10.3945/ajcn.2009.28169](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28169), indexed in Pubmed: [20181815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181815/).
- Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CWC, et al. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(1): 21–30, doi: [10.1016/j.ajog.2011.07.034](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.034), indexed in Pubmed: [21963101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963101/).
- Li S, Xiao T, Zheng B. Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China. *Sci Total Environ*. 2012; 421–422: 31–40, doi: [10.1016/j.scitotenv.2011.02.040](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.02.040), indexed in Pubmed: [21440288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440288/).
- Pedrero Z, Madrid Y. Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: a review. *Anal Chim Acta*. 2009; 634(2): 135–152, doi: [10.1016/j.aca.2008.12.026](https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.026), indexed in Pubmed: [19185112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185112/).
- Suetens C, Moreno-Reyes R, Chasseur C, et al. Epidemiological support for a multifactorial aetiology of Kashin-Beck disease in Tibet. *Int Orthop*. 2001; 25(3): 180–187, indexed in Pubmed: [11482537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482537/).
- Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012; 21(3): 320–326, indexed in Pubmed: [22705420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705420/).
- Yao Y, Pei F, Kang P. Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. *Nutrition*. 2011; 27(11-12): 1095–1100, doi: [10.1016/j.nut.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.03.002), indexed in Pubmed: [21967994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967994/).
- Hendrickx W, Decock J, Mulholland F, et al. Selenium Biomarkers in Prostate Cancer Cell Lines and Influence of Selenium on Invasive Potential of PC3 Cells. *Front Oncol*. 2013; 3: 239, doi: [10.3389/fonc.2013.00239](https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00239), indexed in Pubmed: [24066278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066278/).
- Ruseva B, Himcheva I, Nankova D. Importance of selenoproteins for the function of the thyroid gland. *Medicine*. 2013; 3: 60–64.
- Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*. 2014; 6(1): 25–54, doi: [10.1039/c3mt00185g](https://doi.org/10.1039/c3mt00185g), indexed in Pubmed: [24185753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24185753/).
- Letavayová L, Vlasáková D, Spallholz J, et al. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2008; 638(1-2): 1–10, doi: [10.1016/j.mrfmmm.2007.08.009](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.08.009).
- Fordyce F. Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. *Essentials of Medical Geology*. 2012: 375–416, doi: [10.1007/978-94-007-4375-5_16](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5_16).
- Nazemi L, Nazmara S, Eshraghyan MR, et al. Selenium status in soil, water and essential crops of Iran. *Iranian J Environ Health Sci Eng*. 2012; 9(1): 11, doi: [10.1186/1735-2746-9-11](https://doi.org/10.1186/1735-2746-9-11), indexed in Pubmed: [23369199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369199/).
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(2): 155–164, doi: [10.1111/cen.12066](https://doi.org/10.1111/cen.12066), indexed in Pubmed: [23046013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046013/).
- Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr*. 2004; 92(4): 557–573, indexed in Pubmed: [15522125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15522125/).
- Zwolak I, Zaporowska H. Selenium interactions and toxicity: a review. *Selenium interactions and toxicity*. 2012; 28(1): 31–46, doi: [10.1007/s10565-011-9203-9](https://doi.org/10.1007/s10565-011-9203-9), indexed in Pubmed: [21913064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21913064/).
- Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(2): 365–375, doi: [10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.31](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.31), indexed in Pubmed: [24790886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790886/).
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med*. 2007; 43(4): 477–503, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034), indexed in Pubmed: [17640558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640558/).
- Berry MJ, Banu L, Chen YY, et al. Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*. 1991; 353(6341): 273–276, doi: [10.1038/353273a0](https://doi.org/10.1038/353273a0), indexed in Pubmed: [1832744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832744/).

44. Köhrle J, Jakob F, Contempné B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev.* 2005; 26(7): 944–984, doi: [10.1210/er.2001-0034](https://doi.org/10.1210/er.2001-0034), indexed in Pubmed: [16174820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174820/).
45. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. *Biochemical Journal.* 1990; 272(2): 537–540, doi: [10.1042/bj2720537](https://doi.org/10.1042/bj2720537).
46. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, et al. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 173(3): 1143–1149, indexed in Pubmed: [2268318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2268318/).
47. Rosen BP, Liu Z. Transport pathways for arsenic and selenium: a minireview. *Environ Int.* 2009; 35(3): 512–515, doi: [10.1016/j.envint.2008.07.023](https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.07.023), indexed in Pubmed: [18789529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18789529/).
48. Tamura T, Stadtman TC. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(3): 1006–1011, indexed in Pubmed: [8577704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8577704/).
49. Pappa EC, Pappas AC, Surai PF. Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake. *Sci Total Environ.* 2006; 372(1): 100–108, doi: [10.1016/j.scitotenv.2006.08.008](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.08.008), indexed in Pubmed: [16959300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959300/).
50. Rayman M. Selenium and human health. *The Lancet.* 2012; 379(9822): 1256–1268, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61452-9).
51. Cagliani R, Fruguglietti ME, Berardinelli A, et al. New molecular findings in congenital myopathies due to selenoprotein N gene mutations. *J Neurol Sci.* 2011; 300(1-2): 107–113, doi: [10.1016/j.jns.2010.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.011), indexed in Pubmed: [20937510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937510/).
52. Brozmanová J, Mániková D, Vlčková V, et al. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch Toxicol.* 2010; 84(12): 919–938, doi: [10.1007/s00204-010-0595-8](https://doi.org/10.1007/s00204-010-0595-8), indexed in Pubmed: [20871980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871980/).
53. Papp LV, Lu J, Holmgren A, et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(7): 775–806, doi: [10.1089/ars.2007.1528](https://doi.org/10.1089/ars.2007.1528), indexed in Pubmed: [17508906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508906/).
54. Kamwesiga J, Mutabazi V, Kayumba J, et al. Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda. *AIDS.* 2015; 29(9): 1045–1052, doi: [10.1097/qad.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000673).
55. Lipinski B. Can Selenite be an Ultimate Inhibitor of Ebola and Other Viral Infections? *British Journal of Medicine and Medical Research.* 2015; 6(3): 319–324, doi: [10.9734/bjmmr/2015/14858](https://doi.org/10.9734/bjmmr/2015/14858).
56. Kawai K, Meydani SN, Urassa W, et al. Micronutrient supplementation and T cell-mediated immune responses in patients with tuberculosis in Tanzania. *Epidemiol Infect.* 2014; 142(7): 1505–1509, doi: [10.1017/S0950268813002495](https://doi.org/10.1017/S0950268813002495), indexed in Pubmed: [24093552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093552/).
57. Solov'yev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *J Inorg Biochem.* 2015; 153: 1–12, doi: [10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26398431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398431/).
58. IMS Institute for Healthcare Informatics. Medicine use and shifting costs of healthcare: a review of the use of medicines in the United States in 2013. www.imshealth.com.
59. Biron VL, Bang H, Farwell DG, et al. National Trends and Factors Associated with Hospital Costs Following Thyroid Surgery. *Thyroid.* 2015; 25(7): 823–829, doi: [10.1089/thy.2014.0495](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0495), indexed in Pubmed: [25873398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873398/).
60. Nexø MA, Watt T, Pedersen J, et al. Increased risk of long-term sickness absence, lower rate of return to work, and higher risk of unemployment and disability pensioning for thyroid patients: a Danish register-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(9): 3184–3192, doi: [10.1210/jc.2013-4468](https://doi.org/10.1210/jc.2013-4468), indexed in Pubmed: [24937367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937367/).
61. Cooper R, Pinkney J, Ayling RM. Appropriateness of prescribing thyroxine in primary care. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52(Pt 4): 497–501, doi: [10.1177/0004563214568686](https://doi.org/10.1177/0004563214568686), indexed in Pubmed: [25575699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575699/).
62. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(1): 117–132, doi: [10.1016/j.beem.2009.08.012](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.012), indexed in Pubmed: [20172476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172476/).
63. Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1594–1601, doi: [10.1210/jc.2014-3887](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3887), indexed in Pubmed: [25599388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599388/).
64. Knudsen N, Brix TH. Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(4): 495–506, doi: [10.1016/j.beem.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.02.005), indexed in Pubmed: [25047201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047201/).
65. Jain RB. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 159(1-3): 87–98, doi: [10.1007/s12011-014-9992-9](https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9), indexed in Pubmed: [24789479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789479/).
66. Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 367–389, doi: [10.1146/annurev.nutr.26.061505.111236](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111236), indexed in Pubmed: [16602928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602928/).
67. Jain RB, Choi YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res.* 2016; 26(1): 75–91, doi: [10.1080/09603123.2015.1020416](https://doi.org/10.1080/09603123.2015.1020416), indexed in Pubmed: [25788177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788177/).
68. Contempné B, Dumont JE, Deneff JE, et al. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133(1): 99–109, indexed in Pubmed: [7627345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7627345/).
69. Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52(11): 1235–1246, doi: [10.1002/mnfr.200700465](https://doi.org/10.1002/mnfr.200700465), indexed in Pubmed: [18686295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18686295/).
70. Liu Y, Huang H, Zeng J, et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2013; 13: 1153, doi: [10.1186/1471-2458-13-1153](https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1153), indexed in Pubmed: [24321191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321191/).
71. Contempné B, Le Moine O, Dumont JE, et al. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol.* 1996; 124(1-2): 7–15, indexed in Pubmed: [9027319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027319/).
72. Xu J, Liu XL, Yang XF, et al. Supplemental selenium alleviates the toxic effects of excessive iodine on thyroid. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 141(1-3): 110–118, doi: [10.1007/s12011-010-8728-8](https://doi.org/10.1007/s12011-010-8728-8), indexed in Pubmed: [20517655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517655/).
73. Azevedo MF, Barra GB, Naves LA, et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 4066–4071, doi: [10.1210/jc.2009-2611](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2611), indexed in Pubmed: [20501692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501692/).
74. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MSY, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005; 37(11): 1247–1252, doi: [10.1038/ng1654](https://doi.org/10.1038/ng1654), indexed in Pubmed: [16228000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16228000/).
75. Hamajima T, Mushimoto Y, Kobayashi H, et al. Novel compound heterozygous mutations in the SBP2 gene: characteristic clinical manifestations and the implications of GH and triiodothyronine in longitudinal bone growth and maturation. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(4): 757–764, doi: [10.1530/EJE-11-0812](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0812), indexed in Pubmed: [22247018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247018/).
76. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest.* 2010; 120(12): 4220–4235, doi: [10.1172/JCI43653](https://doi.org/10.1172/JCI43653), indexed in Pubmed: [21084748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084748/).
77. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, et al. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci.* 2014; 39(3): 112–120, doi: [10.1016/j.tibs.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007), indexed in Pubmed: [24485058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485058/).
78. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiol Rev.* 2014; 94(3): 739–777, doi: [10.1152/physrev.00039.2013](https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2013).
79. Köhrle J. Pathophysiological relevance of selenium. *J Endocrinol Invest.* 2013; 36(10 Suppl): 1–7, indexed in Pubmed: [24419053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419053/).
80. Contempné B, Duale NL, Dumont JE, et al. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36(6): 579–583, indexed in Pubmed: [1424183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1424183/).
81. Contempné B, de Escobar GM, Deneff JE, et al. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxoedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology.* 2004; 145(2): 994–1002, doi: [10.1210/en.2003-0886](https://doi.org/10.1210/en.2003-0886), indexed in Pubmed: [14500569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500569/).
82. Turanov AA, Shchedrina VA, Everley RA, et al. Selenoprotein S is involved in maintenance and transport of multiprotein complexes. *Biochem J.* 2014; 462(3): 555–565, doi: [10.1042/BJ20140076](https://doi.org/10.1042/BJ20140076), indexed in Pubmed: [24897171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897171/).
83. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8(3): 160–171, doi: [10.1038/nrendo.2011.174](https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.174), indexed in Pubmed: [22009156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009156/).
84. Shchedrina VA, Zhang Y, Labunskyy VM, et al. Structure-function relations, physiological roles, and evolution of mammalian ER-resident selenoproteins. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 12(7): 839–849, doi: [10.1089/ars.2009.2865](https://doi.org/10.1089/ars.2009.2865), indexed in Pubmed: [19747065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747065/).
85. Rijntjes E, Scholz PM, Mughesh G, et al. Se- and s-based thiouracil and methimazole analogues exert different inhibitory mechanisms on type 1 and type 2 deiodinases. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4): 252–258, doi: [10.1159/000355288](https://doi.org/10.1159/000355288), indexed in Pubmed: [24783056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783056/).
86. Bhowmick D, Srivastava S, D'Silva P, et al. Highly Efficient Glutathione Peroxidase and Peroxiredoxin Mimetics Protect Mammalian Cells against Oxidative Damage. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015; 54(29): 8449–8453, doi: [10.1002/anie.201502430](https://doi.org/10.1002/anie.201502430), indexed in Pubmed: [26032473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032473/).
87. Manna D, Roy G, Mughesh G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action. *Acc Chem Res.* 2013; 46(11): 2706–2715, doi: [10.1021/ar4001229](https://doi.org/10.1021/ar4001229), indexed in Pubmed: [23883148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883148/).
88. Raja K, Mughesh G. Remarkable effect of chalcogen substitution on an enzyme mimetic for deiodination of thyroid hormones. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015; 54(26): 7674–7678, doi: [10.1002/anie.201502762](https://doi.org/10.1002/anie.201502762), indexed in Pubmed: [25968052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25968052/).
89. Weissel M. Propylthiouracil: clinical overview of its efficacy and its side effects more than 50 years after the introduction of its use in thyrostatic treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(2): 101–104, doi: [10.1055/s-0029-1215587](https://doi.org/10.1055/s-0029-1215587), indexed in Pubmed: [19494981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494981/).

90. Gershengorn MC, Neumann S. Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4287–4292, doi: [10.1210/jc.2012-3080](https://doi.org/10.1210/jc.2012-3080), indexed in Pubmed: [23019348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019348/).
91. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(3): 309–315, indexed in Pubmed: [12611611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12611611/).
92. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164(4): 585–590, doi: [10.1530/EJE-10-1026](https://doi.org/10.1530/EJE-10-1026), indexed in Pubmed: [21242171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242171/).
93. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(4): 584–590, doi: [10.1111/cen.12185](https://doi.org/10.1111/cen.12185), indexed in Pubmed: [23448365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23448365/).
94. Li H, Li J. Thyroid disorders in women. *Minerva Med.* 2015; 106(2): 109–114, indexed in Pubmed: [25668600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25668600/).
95. Schomburg L, Schweizer U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(11): 1453–1462, doi: [10.1016/j.bbagen.2009.03.015](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.015), indexed in Pubmed: [19328222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328222/).
96. Riese C, Michaelis M, Mentrup B, et al. Selenium-dependent pre- and posttranscriptional mechanisms are responsible for sexual dimorphic expression of selenoproteins in murine tissues. *Endocrinology.* 2006; 147(12): 5883–5892, doi: [10.1210/en.2006-0689](https://doi.org/10.1210/en.2006-0689), indexed in Pubmed: [16959840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959840/).
97. Stoedter M, Renko K, Hög A, et al. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem J.* 2010; 429(1): 43–51, doi: [10.1042/BJ20091868](https://doi.org/10.1042/BJ20091868), indexed in Pubmed: [20370716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370716/).
98. Combs GF, Midthune DN, Patterson KY, et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(6): 1808–1814, doi: [10.3945/ajcn.2008.27356](https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27356), indexed in Pubmed: [19403637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403637/).
99. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013; 2013: 965212, doi: [10.1155/2013/965212](https://doi.org/10.1155/2013/965212), indexed in Pubmed: [23737785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737785/).
100. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, et al. FRANCIM network. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39(4): 511–518, doi: [10.1016/j.canep.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.04.015), indexed in Pubmed: [26003877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003877/).
101. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140(4): 317–322, doi: [10.1001/jamaoto.2014.1](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1), indexed in Pubmed: [24557566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557566/).
102. Davis CD, Tsuji PA, Milner JA. Selenoproteins and cancer prevention. *Annu Rev Nutr.* 2012; 32: 73–95, doi: [10.1146/annurev-nutr-071811-150740](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071811-150740), indexed in Pubmed: [22404120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404120/).
103. Glatte E, Thomassen Y, Thoresen SO, et al. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol.* 1989; 18(1): 45–49, indexed in Pubmed: [2722382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2722382/).
104. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 88(1): 25–30, doi: [10.1385/BTER:88:1:25](https://doi.org/10.1385/BTER:88:1:25), indexed in Pubmed: [12117262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117262/).
105. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord.* 2008; 8: 2, doi: [10.1186/1472-6823-8-2](https://doi.org/10.1186/1472-6823-8-2), indexed in Pubmed: [18221503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221503/).
106. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, et al. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 141(1-3): 65–75, doi: [10.1007/s12011-010-8719-9](https://doi.org/10.1007/s12011-010-8719-9), indexed in Pubmed: [20455027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20455027/).
107. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2013; 23(9): 1079–1086, doi: [10.1089/thy.2012.0548](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0548), indexed in Pubmed: [23350941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23350941/).
108. O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, et al. The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110886, doi: [10.1371/journal.pone.0110886](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110886), indexed in Pubmed: [25329812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329812/).
109. Shen F, Cai WS, Li JL, et al. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2015; 167(2): 225–235, doi: [10.1007/s12011-015-0304-9](https://doi.org/10.1007/s12011-015-0304-9), indexed in Pubmed: [25820485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820485/).
110. Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, et al. Changes in the Serum Levels of Trace Elements Before and After the Operation in Thyroid Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res.* 2017; 175(1): 57–64, doi: [10.1007/s12011-016-0768-2](https://doi.org/10.1007/s12011-016-0768-2), indexed in Pubmed: [27263537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263537/).
111. Chung HK, Nam JiS, Ahn CW, et al. Some Elements in Thyroid Tissue are Associated with More Advanced Stage of Thyroid Cancer in Korean Women. *Biol Trace Elem Res.* 2016; 171(1): 54–62, doi: [10.1007/s12011-015-0502-5](https://doi.org/10.1007/s12011-015-0502-5), indexed in Pubmed: [26419761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419761/).
112. Becker NP, Martitz J, Renko K, et al. Hypoxia reduces and redirects selenoprotein biosynthesis. *Metallomics.* 2014; 6(5): 1079–1086, doi: [10.1039/c4mt00004h](https://doi.org/10.1039/c4mt00004h), indexed in Pubmed: [24700164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700164/).
113. Hesse-Bähr K, Dreher I, Köhrle J. The influence of the cytokines IL-1beta and INFgamma on the expression of selenoproteins in the human hepatocarcinoma cell line HepG2. *Biofactors.* 2000; 11(1-2): 83–85, indexed in Pubmed: [10705969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705969/).
114. Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M, et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB J.* 2009; 23(6): 1758–1765, doi: [10.1096/fj.08-119370](https://doi.org/10.1096/fj.08-119370), indexed in Pubmed: [19136613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136613/).
115. Dreher I, Jakobs TC, Köhrle J. Cloning and characterization of the human selenoprotein P promoter. Response of selenoprotein P expression to cytokines in liver cells. *J Biol Chem.* 1997; 272(46): 29364–29371, indexed in Pubmed: [9361018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9361018/).
116. Xue H, Wang W, Li Y, et al. Selenium upregulates CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2(h4) mice. *Endocr J.* 2010; 57(7): 595–601, indexed in Pubmed: [20453397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453397/).
117. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 16(7): 705–743, doi: [10.1089/ars.2011.4145](https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145), indexed in Pubmed: [21955027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955027/).
118. Tan L, Sang ZNa, Shen J, et al. Selenium supplementation alleviates autoimmune thyroiditis by regulating expression of TH1/TH2 cytokines. *Biomed Environ Sci.* 2013; 26(11): 920–925, doi: [10.3967/bes2013.022](https://doi.org/10.3967/bes2013.022), indexed in Pubmed: [24331538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331538/).
119. Hawkes WC, Richter D, Alkan Z. Dietary selenium supplementation and whole blood gene expression in healthy North American men. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 155(2): 201–208, doi: [10.1007/s12011-013-9786-5](https://doi.org/10.1007/s12011-013-9786-5), indexed in Pubmed: [23955482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955482/).
120. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010; 20(10): 1163–1173, doi: [10.1089/thy.2009.0351](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0351), indexed in Pubmed: [20883174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883174/).
121. Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr.* 2016; 55(1): 55–61, doi: [10.1007/s00394-014-0822-9](https://doi.org/10.1007/s00394-014-0822-9), indexed in Pubmed: [25524327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524327/).
122. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4): 1263–1268, doi: [10.1210/jc.2006-1821](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821), indexed in Pubmed: [17284630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284630/).
123. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6): CD010223, doi: [10.1002/14651858.CD010223.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010223.pub2), indexed in Pubmed: [23744563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23744563/).
124. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(6): 815–827, doi: [10.1016/j.beem.2009.08.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.002), indexed in Pubmed: [19942156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942156/).
125. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(2): 370–378, indexed in Pubmed: [18258627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258627/).
126. Fan Y, Xu S, Zhang H, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 904573, doi: [10.1155/2014/904573](https://doi.org/10.1155/2014/904573), indexed in Pubmed: [25574167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574167/).
127. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4): 1687–1691, doi: [10.1210/jcem.87.4.8421](https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8421), indexed in Pubmed: [11932302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11932302/).
128. Gärtner R, Gasnier B. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *BioFactors.* 2003; 19(3-4): 165–170, doi: [10.1002/biof.5520190309](https://doi.org/10.1002/biof.5520190309).
129. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(4): 389–393, indexed in Pubmed: [12656658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656658/).
130. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol.* 2006; 190(1): 151–156, doi: [10.1677/joe.1.06661](https://doi.org/10.1677/joe.1.06661), indexed in Pubmed: [16837619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837619/).
131. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2007; 17(7): 609–612, doi: [10.1089/thy.2007.0040](https://doi.org/10.1089/thy.2007.0040), indexed in Pubmed: [17696828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17696828/).
132. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid.* 2008; 18(1): 7–12, doi: [10.1089/thy.2007.0127](https://doi.org/10.1089/thy.2007.0127), indexed in Pubmed: [18302514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302514/).
133. Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJournal.* 2010; 10: 990–996, doi: [10.1100/tsw.2010.91](https://doi.org/10.1100/tsw.2010.91), indexed in Pubmed: [20526530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526530/).

134. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(4): 535–539, doi: [10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x), indexed in Pubmed: [20039895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039895/).
135. Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 2206–2215, doi: [10.1210/jc.2010-2986](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2986), indexed in Pubmed: [21508145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508145/).
136. Onal H, Keskindemirci G, Adal E, et al. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(7-8): 639–644, doi: [10.1515/jpem-2012-0078](https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0078), indexed in Pubmed: [23155687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155687/).
137. Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(4): 378–383, doi: [10.1111/j.1742-1241.2011.02879.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02879.x), indexed in Pubmed: [22356267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356267/).
138. Deng SY, Chen XY, Wu LY, et al. Influence of selenium on Hashimoto thyroiditis with normal thyroid function. *Chinese General Practice*. 2013; 70: 2483–2485.
139. Zhang W, Wang JF, Li JL, et al. The effect of selenium on thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody in Hashimoto thyroiditis. *Medical Innovation of China*. 2013; 10: 13–14.
140. Eskes SA, Ender E, Fliers E, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(3): 444–451, doi: [10.1111/cen.12284](https://doi.org/10.1111/cen.12284), indexed in Pubmed: [23844613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844613/).
141. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, et al. A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(2): 93–98, doi: [10.1159/000381768](https://doi.org/10.1159/000381768), indexed in Pubmed: [26279994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279994/).
142. Pilli T, Cantara S, Schomburg L, et al. IFN γ -Inducible Chemokines Decrease upon Selenomethionine Supplementation in Women with Euthyroid Autoimmune Thyroiditis: Comparison between Two Doses of Selenomethionine (80 or 160 μ g) versus Placebo. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(4): 226–233, doi: [10.1159/000439589](https://doi.org/10.1159/000439589), indexed in Pubmed: [26835425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835425/).
143. de Farias CR, Cardoso BR, de Oliveira GMB, et al. A randomized-controlled, double-blind study of the impact of selenium supplementation on thyroid autoimmunity and inflammation with focus on the GPx1 genotypes. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38(10): 1065–1074, doi: [10.1007/s40618-015-0285-8](https://doi.org/10.1007/s40618-015-0285-8), indexed in Pubmed: [25894865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894865/).
144. Wang L, Wang B, Chen SR, et al. Effect of Selenium Supplementation on Recurrent Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease: A Prospective Pilot Study. *Horm Metab Res*. 2016; 48(9): 559–564, doi: [10.1055/s-0042-110491](https://doi.org/10.1055/s-0042-110491), indexed in Pubmed: [27392116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27392116/).
145. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011; 364(20): 1920–1931, doi: [10.1056/NEJMoa1012985](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012985), indexed in Pubmed: [21591944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21591944/).
146. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016; 5(1): 9–26, doi: [10.1159/000443828](https://doi.org/10.1159/000443828), indexed in Pubmed: [27099835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099835/).
147. Ruchala M, Hernik A, Zybek A. Orbital radiotherapy in the management of Graves' orbitopathy--current state of knowledge. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(5): 388–396, doi: [10.5603/EP.2014.0054](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0054), indexed in Pubmed: [25301490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301490/).
148. Watt T, Cramon P, Bjorner JB, et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 119, doi: [10.1186/1745-6215-14-119](https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-119), indexed in Pubmed: [23782950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782950/).
149. Winther KH, Watt T, Bjorner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 115, doi: [10.1186/1745-6215-15-115](https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-115), indexed in Pubmed: [24716668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716668/).
150. Zygmunt A, Adamczewski Z, Zygmunt A, et al. An assessment of the effectiveness of iodine prophylaxis in pregnant women--analysis in one of reference gynaecological-obstetric centres in Poland. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(5): 404–411, doi: [10.5603/EP.2015.0050](https://doi.org/10.5603/EP.2015.0050), indexed in Pubmed: [26457494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457494/).



Rola selenu w patofizjologii gruczołu tarczowego

Michał Stuss^{1,2}, Marta Michalska-Kasiczak¹, Ewa Sewerynek^{1,2}

¹Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii UM w Łodzi, Polska

²Poradnia Endokrynologiczna i Leczenia Osteoporozy Regionalnego Ośrodka Menopauzy i Osteoporozy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM-CSW w Łodzi, Polska

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Stuss M., Michalska-Kasiczak M., Sewerynek E., The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokryno Pol* 2017; 69 (4): 440-454

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 451-454

Streszczenie

Obecnie uważa się, że dla właściwego funkcjonowania gruczołu tarczowego (GT), oprócz jodu niezbędne są również: selen, żelazo, cynk, miedź oraz wapń. Niejednokrotnie dopiero adekwatna podaż jednego z tych mikroelementów (na przykład jodu), może ujawnić objawy wynikające z niedoboru pozostałych (na przykład żelaza lub selenu).

Selen jest zaliczany do pierwiastków śladowych mających kluczowe znaczenie dla utrzymania homeostazy organizmu ludzkiego, szczególnie dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego i tarczycy. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że niedobór selenu może dotyczyć aż 1 miliarda ludzi na całym świecie i wielu krajów. Warto również podkreślić istotne zależności, które narzucają odpowiednią kolejność suplementacji. Wykazano bowiem, że nadmierna podaż dużych dawek selenu może w rejonach endemicznych nasilać skutki niedoboru jodu, podczas gdy odpowiednia podaż selenu u badanych zwierząt może łagodzić konsekwencje nadmiaru jodu, zapobiegając zmianom destrukcyjno-zapalnym tarczycy. (*Endokryno Pol* 2017; 68 (4): 455-465)

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat roli selenu w funkcjonowaniu GT.

Słowa kluczowe: selen, gruczoł tarczowy, tarczyca, suplementacja

Wstęp

Selen jest zaliczany do pierwiastków śladowych mających kluczowe znaczenie dla utrzymania homeostazy organizmu ludzkiego, szczególnie dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego [1, 2]. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że niedobór selenu może dotyczyć aż 1 miliarda ludzi na całym świecie i wielu krajów [3].

Dawki selenu i źródła

Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) podaż tego mikroelementu nie powinna przekraczać 70 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, a codzienne spożycie powyżej 400-700 μg może wywierać działanie toksyczne [4]. Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi przez Food and Nutrition Board of the National Academy of Science mężczyźni powinni spożywać 40-70 μg a kobiety 45-55 μg (w ciąży i w okresie karmienia 60-70 μg) selenu dziennie [5, 6]. Jak wykazały badania populacyjne średnie dobowe spożycie selenu w krajach eu-

ropejskich wynosi 20-70 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ [1, 5, 7-9], a w Polsce 20-59 μg dziennie [10, 11]. Z kolei według 30-dniowej obserwacji innych badaczy typowa dieta przeciętnego Amerykanina dostarcza codziennie od 90 do 168 μg tego pierwiastka [12]. W niektórych regionach Chin szacuje się, że spożycie selenu sięga wartości nawet 5 mg/dobę [10, 13]. Aby zapewnić odpowiednio szeroki margines bezpieczeństwa, w niektórych źródłach możemy spotkać się z pojęciem dawki referencyjnej selenu (ang. Reference Dose; RfD), która według Pattersona i Levandera wynosi 350 μg dziennie, co odpowiada podaży około 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała człowieka. Zgodnie z założeniem autorów 150 μg selenu dziennie powinien zapewnić pokarm a pozostałe 200 μg suplementy [14].

Rozważając zatem zastosowanie suplementacji selenu należy mieć świadomość jego wąskiego indeksu terapeutycznego i możliwości wystąpienia nieprzyjemnych działań niepożądanych, nie tylko w przypadku stosowania suplementów diety, ale także pokarmów w niego obfitujących [15]. Wykazano, że spożycie dużej ilości owoców pewnych roślin, między innymi z gatunku *Lecythis ollaria* może powodować u ludzi wypadanie



Michał Stuss, M.D., Ph.D., Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel./fax: 42 63 93 127, e-mail: mstuss@wp.pl

włosów, nudności, wymioty i biegunkę [16]. Zawartość selenu, w tych samych produktach pochodzących z różnych regionów może się znacznie różnić, co ma związek z klimatem, ilością tego pierwiastka w glebie oraz zdolnością roślin do jego magazynowania, co z kolei ma bezpośrednie przełożenie na wyższe ogniwa łańcuchów pokarmowych [17]. Wysoką zawartością selenu charakteryzują się pokarmy wysokobiałkowe, orzechy — w szczególności brazylijskie (ponad 6 $\mu\text{g/g}$ produktu) oraz grzyby, między innymi pieczarki i drożdże (te ostatnie nawet do 3 mg/g). Warzywa i owoce z reguły zawierają małe ilości tego mikroelementu (często znacznie poniżej 0,5 $\mu\text{g/g}$ produktu), co ma związek z wysoką zawartością wody i niską białka, jednakże niektóre z nich mogą stanowić dobre źródła selenu, między innymi czosnek, brokuły, kapusta, kalafior i kalarepa [5].

Selen w formie naturalnej najczęściej występuje w postaci organicznej: selenometioniny, metyloselenocysteiny lub γ -glutamylometyloselenocysteiny. Z kolei produkty wzbogacone i suplementy, oprócz związków organicznych (selenoaminokwasów) często zawierają sole nieorganiczne zwłaszcza selenu (IV) [18]. Uważa się, że selen organiczny jest lepiej przyswajalny, a doskonałym substratem do produkcji jego suplementów są drożdże [19]. Wykazano, że w jelicie wchłanianiu ulega średnio 85–95% dawki organicznych związków selenu, podczas gdy związków nieorganicznych średnio 10%. Po wnikięciu do krwi selen ulega związaniu z erytrocytami oraz globulinami i albuminami osocza i w takiej postaci jest transportowany do różnych tkanek i narządów. Największe jego ilości stwierdza się w wątrobie, nerkach, jądrach, tarczycy, trzustce i przysadce, a także we włosach i paznokciach. Największą zawartością selenu, w porównaniu z innymi narządami charakteryzują się mięśnie (nawet połowa zmagazynowanego pierwiastka). Do oceny zaopatrzenia organizmu w selen możemy zastosować pomiar stężeń białek zawierających ten mikroelement, między innymi selenoproteiny P1 (SPP1) lub peroksydazy glutationu (PG). Ze względu na istotną rolę selenoprotein w utrzymaniu homeostazy organizmu zaleca się, aby stężenia tych białek były możliwie wysokie. Ustalono, że peroksydaza glutationu 3 uzyskuje stan plateau przy stężeniu około 125 $\mu\text{U/l}$, które odzwierciedla stężenie selenu w surowicy około 1 $\mu\text{M/l}$ (79 $\mu\text{g/l}$), które z kolei zapewnia średnią podaż 125 μg tego pierwiastka dziennie [20–24]. Z kolei najwyższe stężenia selenoproteiny P uzyskiwano przy stężeniach selenu w zakresie 110–125 $\mu\text{g/l}$ w surowicy [25]. W literaturze można spotkać się z różnymi zakresami wartości referencyjnych stężenia selenu w surowicy, w zależności od regionu geograficznego, kraju a także grupy etnicznej, co ma związek z dietą.

Problem niedoboru selenu

Skutki niedoboru selenu możemy obserwować w rejonach geograficznych, gdzie stwierdzono obecność gleby ubogiej w ten pierwiastek, takich jak Syberia i większa część obszaru Chin [16, 26, 27]. Objawy niedoboru selenu dotyczą wielu organów i układów i są związane ze zmniejszoną aktywnością, upośledzeniem funkcji i struktury białek związanych z tym mikroelementem, tak zwanych selenoprotein [28]. Do najczęściej opisywanych w literaturze należą: kardiomiopatia rozstrzeniowa (choroba Keshan) oraz endemiczna osteoartropatia (choroba Kashina-Becka) [28–30].

Choroba Keshan najczęściej występuje u kobiet w wieku reprodukcyjnym i dzieci do 10. roku życia [30]. Z kolei, choroba Kashina-Becka charakteryzuje się zmianami przypominającymi reumatoidalne zapalenie stawów, skróceniem palców dłoni i stóp oraz zaburzeniami wzrastania. Z powodu zwiększonego nasilenia procesów oksydacyjnych dochodzi do uszkodzenia i martwicy chrząstek i deformacji kostnych. Choroba dotyczy najczęściej dzieci do 13. roku życia [7, 29]. Do wystąpienia/nasilenia objawów choroby Kashina-Becka przyczynia się współwystępowanie niedoboru jodu [29, 31].

Z innych znamienych skutków niedoboru selenu warto wymienić: niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca, udary, zespół nagłej śmierci niemowląt, niepłodność u mężczyzn, raka prostaty, nefropatię oraz nasilenie objawów chorób związanych z układem odpornościowym i autoimmunologicznym, między innymi tarczycy [26, 32–34].

Problem nadmiaru selenu

Analogicznie do niedoboru, również nadmiar selenu najczęściej spotyka się na obszarach geograficznych, gdzie występuje z kolei duża zawartość selenu w glebie, między innymi w niektórych regionach Indii.

Duże dawki selenu indukują zwiększoną produkcję wolnych rodników, powodujących uszkodzenie DNA. Ponadto, nadmiar selenu inaktywuje białka odpowiedzialne za naprawę uszkodzonego DNA, wykazując wysokie powinowactwo do ich grup tiolowych [35].

Nadmierne spożycie selenu wywołuje klasyczne objawy zatrucia: osłabienie organizmu, nudności, wymioty oraz biegunkę, a ponadto zaburzenia neurologiczne np. ataksję [7, 36]. Przewlekłe zwiększone podaż selenu powoduje chorobę zwaną selenozą, objawiającą się: uszkodzeniem wątroby, zaburzeniami krwiotworzenia, wypadaniem włosów, niepłodnością, wysypką, pękaniem paznokci, nieprzyjemnym zapachem z ust (przypominającym zapach czosnku) oraz różnymi zaburzeniami neurologicznymi [7, 27, 37].

Warto również podkreślić negatywny wpływ nadmiaru selenu na układ wewnętrzwydzielniczy, obejmujący upośledzenie syntezy hormonów tarczycy (HT) i hormonu wzrostu oraz pierwszego insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *Insulin-like Growth Factor-1*; IGF-1) [7]. Wykazano także, że jego nadmierna podaż może zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [38]. Ponadto wdychanie związków selenu może przyczynić się do wystąpienia chemicznego zapalenia oskrzeli i płuc (nawet obrzęku płuc), podrażnienia oczu oraz bólów głowy. Dane kliniczne dotyczące dawek przy których mogą występować objawy uboczne nie są jednoznaczne. W badaniu populacji chińskiej wykazano, że zwiększona częstość selenozy wiąże się ze stosowaniem dawek tego mikroelementu powyżej 850 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ [26]. Z kolei, u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dzienna podaż 600 μg selenu uzyskanego z drożdży przyczyniła się do zmniejszenia nasilenia bólu stawów, przy braku objawów zatrucia selenem [39]. W innym badaniu pacjenci otrzymujący około 700 μg selenu dziennie dobrze tolerowali tę dawkę [40]. Zdaniem wielu autorów największe korzyści z suplementacji selenem odnoszą osoby, u których podaż tego pierwiastka jest obniżona. W innych przypadkach należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych [38, 41].

Jak działa selen?

Jak już wcześniej wspomniano, atomy selenu wchodzą w skład tak zwanych selenoprotein oraz enzymów antyoksydacyjnych, między innymi: PG, tioredoksynoreduktaz (TRR), dejodynaz jodotyroninowych (DJ), SPP1 i selenoproteiny W. Peroksydaza glutationu była pierwszą opisaną selenoproteiną, jednak do tej pory zidentyfikowano 8 izoform tego enzymu, różniących się budową i miejscem występowania [42]. Głównym zadaniem PG jest ochrona błon lipidowych przed stresem oksydacyjnym. Katalizują one reakcje redukcji nadtlenku wodoru (H_2O_2) oraz nadtlenków organicznych (ROOH), z wytworzeniem kwasu selenawego jako półproduktu lub odpowiednich alkoholi [33].

Wyróżnia się trzy typy dejodynaz jodotyroninowych. Pełnią one kluczową rolę w aktywacji pozostałych form HT do najbardziej aktywnej trijodotyroniny (T3) (typ 1 i 2), a ponadto w inaktywacji tyroksyny i T3 (typ 3) [43–46]. Wyżej wymieniona grupa enzymów pełni zatem kluczową rolę we właściwym funkcjonowaniu tarczycy, a także jej rozwoju [47]. W sytuacji niedoboru selenu upośledzeniu ulega metabolizm jodu, co przyczynia się do zaburzeń syntezy HT, a to może mieć przełożenie na stan kliniczny i samopoczucie pacjentów [34].

Tioredoksynoreduktazy pod względem biochemicznym odpowiadają za reakcję redukcji utlenionej

tioredoksyny. Enzymy tej grupy stanowią dawcę elektronu dla innych ważnych enzymów oksydoredukcyjnych, np. reduktazy rybonukleotyduowej i peroksydazy tioredoksyny. Same tioredoksyny wykazują właściwości inhibitorów apoptozy, czynników wzrostu oraz reduktorów hydroperoksydazy. Dodatkowo reduktaza tioredoksyny może redukować utleniony glutation, kwas dehydroaskorbinowy, witaminę K, nadtlenki lipidów oraz nadtlenek wodoru [48].

Selenoproteina P1 oprócz roli magazynu i transportera selenu w organizmie pełni także rolę chelatora metali ciężkich, poprzez tworzenie z nimi nietoksycznych kompleksów oraz może wywierać działanie przeciwnowotworowe [49, 50]. Selenoproteina W odpowiada za metabolizm układu mięśniowego, a N za rozwój mięśni [3, 51]. Wykazano, że określone mutacje genu dla selenoproteiny N, mogą powodować miopatię multiminicore [51]. Zidentyfikowano również inne selenoproteiny S, M [47, 52, 53], jednakże ich rola nie została jeszcze dokładnie poznana.

Wspomniano już wcześniej, że selen może regulować funkcjonowanie układu immunologicznego [1, 2]. Wykazano, że wyżej wymieniony pierwiastek może stymulować syntezę przeciwciał, zwłaszcza IgG i IgM oraz aktywować limfocyty T i makrofagi [38]. Udowodniono także, że związki zawierające selen mogą hamować transformację zakażenia wirusem HIV do pełnoobjawowego AIDS [54]. Selen wywiera także właściwości przeciwwirusowe i antybakteryjne oraz hamuje progresję różnych postaci wirusowego zapalenia wątroby, a nawet może zapobiegać infekcji niektórymi RNA wirusami, między innymi wirusem Ebola [1, 2, 55, 56].

Postulowane właściwości przeciwnowotworowe selenu, w dużej mierze opierają się na jego wspomnianych już właściwościach antyoksydacyjnych. Warto także wspomnieć o jego korzystnym wpływie na aktywację limfocytów NK [50]. Do tej pory opisano jego pozytywne właściwości w kontekście raka jelita grubego, gruczołu krokowego oraz płuc [52]. Pojawiły się także doniesienia na temat roli selenu w przewodnictwie impulsów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [1, 57]. Ponadto, wspomniany mikroelement może zapobiegać cukrzycy, chorobom układu krążenia i niepłodności [26, 32].

Selen a gruczoł tarczowy

Choroby tarczycy uważane są za jedne z częstszych ogółem i zdecydowanie najczęstsze problemy natury endokrynologicznej, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza [58–60]. Z kolei L-tyroksyna znajduje się w pierwszej dziesiątce powszechnie przyjmowanych i najczęściej przepisywanych leków [58, 61].

Obecnie uważa się, że dla właściwego funkcjonowania gruczołu tarczowego (GT), oprócz jodu niezbędne są również: selen, żelazo, cynk, miedź oraz wapń [44, 62–67]. Niejednokrotnie dopiero adekwatna podaż jednego z tych mikroelementów (na przykład jodu), może ujawnić objawy wynikające z niedoboru pozostałych (na przykład żelaza lub selenu) [62, 63, 66]. Warto również podkreślić istotne zależności, które narzucają odpowiednią kolejność suplementacji. Wykazano bowiem, że nadmierna podaż dużych dawek selenu może w rejonach endemicznych nasilać skutki niedoboru jodu, podczas gdy odpowiednia podaż selenu u badanych zwierząt może łagodzić konsekwencje nadmiaru jodu, zapobiegając zmianom destrukcyjno-zapalnym tarczycy [44, 68–72]. Tarczyca podobnie jak jądra i mózg, w porównaniu do pozostałych narządów ludzkiego organizmu, cechuje się wysoką zawartością selenu, nawet pomimo jego ciężkiego niedoboru w organizmie [44]. O istotnej roli selenu w metabolizmie tarczycy mogą świadczyć badania pacjentów dotkniętych mutacjami białka wiążącego sekwencje SECIS (ang. *Selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2; SBP2*), które ma istotne znaczenie dla syntezy selenoprotein. Zaobserwowano, że rozmaite mutacje genu dla wyżej wymienionego białka powodują między innymi wystąpienie charakterystycznej konfiguracji hormonalnej: podwyższonego stężenia TSH, fT4 i obniżonego fT3 oraz niedosłuchu odbiorczego, a ponadto bardziej charakterystycznych cech takich, jak: upośledzenia rozwoju układu kostnego, miopatii, zaburzeń rozwoju OUN w zakresie zdolności motorycznych, nadwrażliwości na promieniowanie UV oraz wzmożonej insulino-wrażliwości [73–76].

Jak już wcześniej wspomniano, wszystkie dejodynazy jodotyroninowe, a także inne białka, między innymi PG i TRR zawierają atomy selenu. Wykazano wysoką aktywność tych enzymów w obrębie tkanki tarczycowej, jednakże do utrzymania katalizowanego przez dejodynazy metabolizmu jodu, na odpowiednim poziomie wystarczy ich niewielka aktywność, znacznie mniejsza niż innych selenoprotein w szlakach metabolicznych przemian białek, tłuszczów i aminokwasów [34, 77, 78]. A zatem stężenie selenu lub zawierających go białek w surowicy nie znajduje bezpośredniego przełożenia na zawartość selenu w tarczycy i aktywność zawartych w niej selenoprotein [69, 79]. W dostępnej literaturze brak jest także danych odnośnie mierzalnych parametrów, które w sposób jednoznaczny i wiarygodny odzwierciedlały zaopatrzenie tarczycy w selen.

Wielu istotnych danych klinicznych na temat roli suplementacji selenu w homeostazie GT dostarczyły badania przeprowadzone w latach 80-tych w Afryce Centralnej. U zamieszkującej tę część kontynentu ludności obserwowano objawy kretynizmu z obrzękiem

śluzowatym, objawiających się między innymi upośledzeniem umysłowym, zahamowaniem wzrostu i dojrzewania płciowego, które jak wykazały badania miały związek z niedoborem jodu i selenu oraz spożyciem dużych ilości pokarmów zawierających związki wolotwórcze (goitrogenów) [44, 80]. Niekorzystny efekt addytywny niedoboru obu mikroelementów potwierdzają także wyniki badań na zwierzętach [80, 81]. Za związane z niedoborem selenu uszkodzenie i zwłóknienie tkanki tarczycy odpowiada najprawdopodobniej transformujący czynnik wzrostu β (ang. *Transforming Growth Factor β ; TGF β*), który pośredniczy w stymulacji uszkodzeń wywołanych stresem oksydacyjnym i zainicjowanych wysokimi stężeniami TSH [71]. Z kolei odpowiednia podaż selenu zapobiega opisanym procesom, nawet w sytuacji wysokiej podaży jodu, po uprzednim długo trwającym niedoborze [68, 71, 72, 80]. Jak wykazały badania w Zairze, zastosowanie suplementacji selenem, bez uprzedniego wyrównania niedoboru jodu może pogorszyć funkcjonowanie tarczycy pacjenta, dlatego zaleca się wcześniejsze uzupełnienie niedoboru jodu [80]. Za mechanizm tego zjawiska uważa się wzrost aktywności dejodynaz, zwiększony obrót HT i ich nasiloną dejodynację, a także utratę jodu z moczem [44]. Opisana powyżej sytuacja kliniczna była opisywana tylko w ciężkim niedoborze obu pierwiastków.

Istnieje szereg hipotez dotyczących protekcyjnej roli selenu w chorobach tarczycy. Aktualnie uważa się, że odpowiednia podaż selenu, może [41]:

1. Zmniejszać ekspresję antygenów HLA-DR na powierzchni tyreocytów.
2. Wpływać na obniżenie stężeń przeciwciał przeciwko antygenom tarczycy.
3. Regulować odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów B.
4. Hamować produkcję prozapalnych cytokin.
5. Zmniejszać syntezę leukotrienów i prostaglandyn.
6. Chronić tarczycę przed stresem oksydacyjnym
7. Optymalizować syntezę i transport HT, poprzez indukcję syntezy selenoprotein (między innymi p15 i S) [82–84].

W ostatnich latach powstało nawet kilka zawierających selen analogów tyreostatyków oraz związków naśladujących działanie selenoprotein [85–88]. Leki przeciw-tarczycowe aktualnie dostępne na rynku mogą powodować szereg nieprzyjemnych objawów ubocznych [89], a zatem możliwość synergistycznego działania na zahamowanie nie tylko biosyntezy ale również aktywacji HT lub samej tylko ich aktywacji, mogłaby okazać się nową cenną opcją terapeutyczną dla pacjentów z nadczynnością tarczycy o różnej etiologii, która dodatkowo byłaby pozbawiona objawów ubocznych wywołanych przez aktualnie dostępne leki [90].

W jednym z pierwszych badań interwencyjnych, w którym zastosowano suplementację różnych witamin i mikroelementów wykazano, że zbyt mała podaż selenu wpływa na wzrost objętości GT jedynie u kobiet [91]. Analogiczne wyniki uzyskano badając populację duńską, gdzie stwierdzono także odwrotną korelację pomiędzy stężeniem selenu a liczbą zmian ogniskowych w tarczycy [92]. Zmiany poziomu selenu w surowicy obserwowano także w innych łagodnych i złośliwych chorobach tarczycy [93]. Jak powszechnie wiadomo, choroby tarczycy częściej występują u kobiet niż u mężczyzn [94], jednakże przyczyny tego zjawiska nie zostały dokładnie poznane. Postuluje się wpływ żeńskich hormonów płciowych, ochronne działanie czynników zależnych od obecności chromosomu Y lub też odmienności w funkcjonowaniu układu immunologicznego u obu płci. Warto także podkreślić, że korzystny wpływ selenu na choroby tarczycy w większości przypadków został wykazany u kobiet, podczas gdy u mężczyzn w wielu innych narządach [83, 95–98].

Dane o prawdziwości hipotezy odnośnie korzystnego wpływu suplementacji selenem na raka tarczycy są raczej skąpe i dotyczą głównie jego postaci brodawkowej [99–101]. W wielu badaniach na modelach zwierzęcych oraz epidemiologicznych i interwencyjnych stwierdzono korzystny wpływ prawidłowych, a nawet podwyższonych stężeń selenu w surowicy na inicjację, progresję, a nawet przerzuty różnych rodzajów nowotworów, ale nie raka tarczycy [50, 102]. Związek pomiędzy zaopatrzeniem w selen i występowaniem raka tarczycy został zweryfikowany w wielu badaniach klinicznych (Tabela I) i w metaanalizie, jednakże nie został jednoznacznie potwierdzony, zwłaszcza w polskiej populacji [103–111]. Dostęp głównie do danych retrospektywnych, relatywnie małe grupy pacjentów i krótki czas obserwacji oraz pojedyncze oznaczenia zaopatrzenia w selen stanowią istotne ograniczenia przeprowadzonych badań. Należy też brać pod uwagę fakt, że niskie stężenie selenu może być nie przyczyną, lecz skutkiem występowania chorób o charakterze ogólnoustrojowym, w tym także nowotworowych, chociażby w efekcie utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego, co może upośledzać produkcję selenoproteiny P w wątrobie, będącej jak wiadomo odzwierciedleniem zaopatrzenia ustroju w ten mikroelement [112–115].

Selen w chorobach autoimmunologicznych tarczycy

Wiadomo, że selen wpływa na proces różnicowania limfocytów T. Jego większa podaż może indukować produkcję regulatorowych limfocytów T, zmniejszać syntezę przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tarczycy i nacieków limfocytarnych [116], podczas gdy

jego niedobór może nasilać aktywność limfocytów pomocniczych Th2 [117]. Ponadto, na modelu zwierzęcym przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (PAZT) wykazano, że podaż selenu tłumi Th1-zależną odpowiedź immunologiczną, hamując tym samym odpowiedź zapalną i powstawanie zmian destrukcyjnych w GT [118]. Dodatkowo, we krwi zdrowych mężczyzn suplementowanych preparatem selenu stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów NK [119]. Opisane powyżej wyniki sugerują korzystny wpływ selenu na przebieg i występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy [83, 120]. U kobiet zagrożonych wystąpieniem poporodowego zapalenia tarczycy właściwa podaż wspomnianego mikroelementu może zapobiegać tej jednostce chorobowej, choć dane płynące z badań klinicznych wymagają jeszcze dodatkowego potwierdzenia [121, 122].

Ponadto, w surowicy pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa oraz niedoczynności w przebiegu PAZT stwierdzano niższe stężenia selenu w surowicy. Jednakże wyniki badań podejmujących temat korelacji pomiędzy stężeniami przeciwciał skierowanych przeciwko TPO (anty-TPO) i TG (anty-TG) oraz receptorowi dla TSH (anty-TSHR) a zaopatrzeniem w selen są, znacznie mniej jednoznaczne [123]. W wielu badaniach interwencyjnych nie wykazano związku między czasem podawania i dawką selenu a zmianami w stężeniach TSH i HT, jednakże większość z nich nie była prowadzona w stanach dużego niedoboru selenu [44, 98, 124, 125]. Zatem wyniki tych badań mogą być także spowodowane dobrymi mechanizmami zaopatrzenia w selen tarczycy oraz przedniego płata przysadki, pomimo utrzymującego się deficytu ogólnoustrojowego.

Przeprowadzono również wiele badań prospektywnych, które miały na celu ocenę nasilenia objawów wynikających z rozpoznanej autoimmunologicznej choroby tarczycy, a także jakości życia pacjentów oraz stężeń i produkcji HT. Wyniki metaanaliz tych badań są często rozbieżne i niejednoznaczne. W jednej z metaanaliz [123] autorzy przeanalizowali rezultaty 4 badań klinicznych oceniających wpływ suplementacji selenianem (IV) sodu oraz selenometioniną w dobowej dawce 200 µg na różne punkty końcowe u pacjentów z rozpoznaniem PAZT. We wszystkich 3 badaniach, gdzie zastosowano selenometioninę stwierdzono znamienne obniżenie stężenia przeciwciał anty-TPO. Wspomniany efekt nie był istotny w populacji, którą suplementowano selenianem, jednakże w tym badaniu stwierdzono poprawę jakości życia pacjentów [123]. Pomimo korzystnych i zachęcających do suplementacji wyników autorzy opisanego powyżej opracowania statystycznego zalecają ostrożne podejście do tematu, z uwagi na dużą heterogeniczność i relatywnie małą liczebność badanych populacji, różny czas obserwacji (średnio 7,5 miesiąca) oraz wysokie ryzyko stronniczości [123]. Badając wpływ selenu na pacjentów

Tabela I. Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a rakiem tarczycy

Badanie	Grupa badana	Czas trwania i typ badania	Opis interwencji-grupy	Najważniejsze oceniane parametry	Najważniejsze wyniki
Glattre i wsp. Int J Epidemiol (1989) [103]	Populacja 172 pacjentów (124 kobiety i 48 mężczyzn)	Badanie przekrojowe	Grupa kontrolna (n = 129) Grupa badana z rakiem tarczycy (n = 43)	Różnice w stężeniach selenu w surowicy i ich związek z ryzykiem wystąpienia raka tarczycy	Niższe stężenie selenu u pacjentów z rakiem tarczycy Ryzyka względne (RR) wystąpienia raka tarczycy w zależności od stężenia selenu: RR = 1 dla $\geq 1,65 \mu\text{mol/l}$ RR = 6,1 dla 1,26-1,64 $\mu\text{mol/l}$ RR = 7,7 dla $\leq 1,25 \mu\text{mol/l}$
Kucharzewski i wsp. Biol Trace Elem Res (2002) [104]	Populacja 87 osób (85 kobiet i 2 mężczyzn)	Badanie przekrojowe	Pacjenci z łagodnymi chorobami tarczycy (41 kobiet z wolem guzkowym, 18 z chorobą Gravesa i Basedowa, 7 z przewlekłym zapaleniem tarczycy) 21 pacjentów z rakiem tarczycy (19 kobiet i 2 mężczyzn)	Różnice w stężeniach selenu w surowicy oraz tkance tarczycy	Nieznamienne różnice w stężeniach selenu w surowicy pomiędzy grupami Znamiennie niższe stężenie selenu w tkance tarczycy w grupie chorych z rakiem
Moncayo i wsp. BMC Endocr Disord (2008) [105]	1401 pacjentów (1186 dorosłych i 215 dzieci) z ch. łagodnymi oraz rakiem tarczycy	Badanie przekrojowe	Grupy dot. analizy selenu: Kontrola (n = 687) Łagodne choroby tarczycy (n = 550; 465 dorosłych, 85 dzieci) Rak tarczycy (n = 164; 42 z pęcherzykowym, 73 z brodawkowatym oraz 3 z anaplastycznym rakiem tarczycy).	Różnice w stężeniach selenu w surowicy oraz ocena korelacji tych stężeń z innymi mierzalnymi parametrami	Stężenie selenu było znamienne niższe w: 1. Populacji pacjentów z chorobami tarczycy w porównaniu z kontrolą 2. Podgrupach z podostrym i cichym zapaleniem tarczycy 3. W grupie pacjentów z rakiem pęcherzykowym i brodawkowatym Brak znamienych korelacji pomiędzy stężeniem selenu a wiekiem, płcią, BMI, obrazem scyntygraficznym oraz USG tarczycy, stężeniem hormonów oraz przeciwciał przeciwko antygenom tarczycy
Przybylik-Mazurek i wsp. Biol Trace Elem Res (2011) [106]	Kobiety z PAZT, rakiem pęcherzykowym i brodawkowatym tarczycy	Badanie przekrojowe	Kontrola (n = 20) Pacjenci z PAZT (n = 17) Pacjenci z rakiem brodawkowatym (n = 25) Pacjenci z rakiem pęcherzykowym (n = 13)	Różnice w stężeniach mikroelementów w surowicy, między innymi selenu i peroksydazy glutationu (PG) 3	Brak istotnych różnic w stężeniach selenu oraz PG3 pomiędzy grupami
Jonklaas i wsp. Thyroid (2013) [107]	65 pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu tyreoidektomii (46 kobiet i 19 mężczyzn)	Badanie przekrojowe	Zakwalifikowani do zabiegu z powodu wola (n = 17) Zakwalifikowani do zabiegu z powodu raka tarczycy (n = 48; w rozpoznaniu hist.-pat.: 35 przyp. raka brodawkowatego i 9 jego wariantu pęcherzykowego oraz 4 raka pęcherzykowego)	Ocena porównawcza przedoperacyjnych stężeń selenu i 25(OH)wit. D3 w surowicy oraz ich korelacja ze stopniem zaawansowania choroby	1. Nieznamienne różnice w stężeniach pomiędzy grupami 2. Odwrotna, znamienna korelacja pomiędzy stężeniem selenu a stopniem zaawansowania nowotworu
O'Grady i wsp. PLoS One (2014) [108]	566398 pacjentów zakwalifikowanych do badania NIH-AARP (National Institute of Health-American Association of Retired Persons)	Badanie prospektywne rozpoczęte w 1995 roku	Wśród przebadanej populacji zidentyfikowano 592 przypadki raka (257 mężczyzn i 335 kobiet): 406 rozpoznanych raka brodawkowatego (164 przypadki u mężczyzn i 242 u kobiet) 113 rozpoznanych raka pęcherzykowego (57 u mężczyzn i 56 u kobiet)	Ocena korelacji pomiędzy spożyciem selenu a także innych mikroelementów oraz witamin a zapadalnością na raka tarczycy	Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy kwintylami niższego spożycia selenu a zwiększoną zapadalnością na raka tarczycy

→

Tabela I (cd.). Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a rakiem tarczycy

Shen i wsp. Biol Trace Elem Res (2015) [109]	Metaanaliza danych z 8 badań klinicznych (4 dot. selenu). Łączna liczba pacjentów 1291 osób	Metaanaliza	Metaanaliza danych z badań przeprowadzonych w populacjach: norweskiej, austriackiej i polskiej	Różnice w stężeniach selenu, miedzi i magnezu w surowicy	1. Znamienne niższe stężenia selenu i magnezu oraz wyższe miedzi u pacjentów z rakiem tarczycy 2. Analiza w podgrupach potwierdziła obecność niższych stężeń selenu w populacji norweskiej i austriackiej, lecz nie w populacji polskiej
Baltaci i wsp. Biol Trace Elem Res (2016) [110]	50 pacjentów płci obojga (30 osób z hist.-pat. rozpoznaniem raka brodawkowatego tarczycy)	Badanie przekrojowe	Kobiety z pooperacyjnym rozpoznaniem raka tarczycy (n = 15) Mężczyźni z pooperacyjnym rozpoznaniem raka tarczycy (n = 15) Kobiety ze zmianami łagodnymi w badaniu hist.-pat Mężczyźni ze zmianami łagodnymi w badaniu hist.-pat	Porównanie stężeń selenu i cynku w surowicy przed, tuż po oraz po 15 dniach od zabiegu oraz w tkance tarczycowej po zabiegu	1. Przed i pooperacyjne stężenia cynku i selenu w grupach 1 i 2 były znamienne niższe w surowicy, a wyższe w tkance tarczycy niż w grupach kontrolnych 2. 15 dni po zabiegu nie było istotnych różnic między grupami
Chung i wsp. Biol Trace Elem Res (2016) [111]	92 Koreanki poddane zabiegowi tyreoidektomii	Badanie przekrojowe	92 Koreanki poddane zabiegowi tyreoidektomii i z hist.-pat. rozpoznaniem raka brodawkowatego tarczycy	Ocena stężeń/ /zawartości kadmu, selenu i cynku w materiale pooperacyjnym oraz ocena ich korelacji ze stopniem zaawansowania nowotworu tarczycy	Stężenia kadmu, selenu i cynku były znamienne wyższe w stadiach III i IV wg TNM

PAZT — przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

z chorobą Hashimoto, autorzy kolejnej metaanalizy [120] także stwierdzili znamienne obniżenie stężeń przeciwciał anti-TPO oraz poprawę jakości życia już po 3 miesiącach suplementacji. Ponadto autorzy zaobserwowali zależność pomiędzy siłą odpowiedzi na suplementację a stężeniami początkowymi przeciwciał anti-TPO. W innej metaanalizie uwzględniono 9 badań oraz dane pochodzące od 787 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali 200 μg selenianu lub selenometioniny oraz ewentualnie dodatkowo L-tyroksynę (w 4 badaniach) oraz metimazol (w 1 badaniu). W zdecydowanej większości byli to chorzy z PAZT, a w jednym badaniu analizowano efektywność terapii u pacjentów z rozlanym wolem toksycznym. 6-miesięczna suplementacja spowodowała znamienne obniżenie stężeń przeciwciał anti-TPO. Z kolei, wyniki uzyskane po 12 miesiącach terapii wykazały istotny spadek poziomów przeciwciał anti-TG oraz również anti-TPO. Ponadto, w oparciu o dane płynące z dwóch badań potwierdzono korzystny wpływ suplementacji wspomnianym mikroelementem na nastrój pacjentów [126]. Krótką charakterystykę najważniejszych prospektywnych badań klinicznych [98, 122, 127–144] efektywności suplementacji selenu w łagodnych chorobach tarczycy, w szczególności tych o podłożu autoimmunologicznym umieszczono w Tabeli II.

Rola selenu w orbitopatii tarczycowej

Marcocci i wsp. [145] badali skuteczność suplementacji selenem w populacji 159 pacjentów z łagodną orbitopatią tarczycową w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa. Populację podzielono na 3 grupy: pierwsza — kontrolna otrzymywała *placebo*, druga 600 mg pentotksyfiliny dwa razy dziennie, a trzecia 100 μg selenianu (IV) sodu dwa razy dziennie. Po 6 miesiącach terapii selenianem badacze zaobserwowali znamienne poprawę jakości życia, mniejsze nasilenie zmian ocznych i zahamowanie postępu orbitopatii do cięższych form. Nasilenie aktywności zmian ocznych, ocenianych skalą CAS (ang. *Clinical Activity Score*), zmniejszyło się we wszystkich grupach, ale było ono znamienne niższe w grupie otrzymującej selen. Uzyskane po 12 miesiącach wyniki już po odstawieniu selenu, były analogiczne do uzyskanych wcześniej [145]. Zaprezentowane powyżej rezultaty przyczyniły się do uwzględnienia suplementacji selenem w wydanych w 2016 roku rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego, zgodnie z którymi w łagodnych formach krótko trwającej orbitopatii tarczycowej zaleca się stosowanie selenianu sodu (100 μg 2 \times dziennie) przez 6 miesięcy [146], choć zachęcano do jego stosowania

Tabela II. Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a łagodnymi chorobami tarczycy

Badanie	Grupa badana	Czas trwania i typ badania	Opis interwencji-grupy	Najważniejsze oceniane parametry	Najważniejsze wyniki
Gartner i wsp. JCEM (2002) [127]	70 pacjentek z PAZT	3 miesiące; RBK	L-T4 + 200 µg/dobę selenianu sodu (n = 36) L-T4 + placebo (n = 34) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy: 0,87–0,91 µmol/l	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Obraz USG tarczycy Dobrostan pacjentów	1. Znamienny spadek aTPO w grupie badanej i brak istotnej różnicy w grupie placeb 2. Brak istotnej różnicy pomiędzy stężeniami aTG w grupie badanej i znamienny spadek w grupie kontrolnej 3. U znamiennej większej liczby pacjentek z grupy badanej doszło do normalizacji stężeń aTPO i aTG oraz echogeniczności tarczycy, a także do poprawy samopoczucia
Gartner i wsp. Biofactors (2003) [128]	47 pacjentek z PAZT z poprzedniego badania (JCEM 2002)	6 miesięcy; NRBK	Grupa poprzednio otrzymująca selen → kontynuacja (Se-Se) (n = 13) Grupa poprzednio otrzymująca selen → placebo (Se-0) (n = 9) Grupa placebo → 200 µg/dobę selenianu sodu (0-Se) (n = 14) Grupa placebo → placebo (0-0) (n = 11)	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Obraz USG tarczycy	1. W grupie 1 i 3 doszło do znamienego obniżenia aTPO 2. W grupie 2 stężenie aTPO wzrosło a w grupie 4 nie uległo istotnej zmianie 3. Stężenia aTG nie uległy istotnej zmianie 4. U trzech pacjentów z grupy 4 i dwóch z grupy 2 doszło do wzrostu TSH powyżej normy pomimo kontynuacji L-tyroksyny 5. U trzech pacjentów z grupy 1 i dwóch z grupy 3 doszło do obniżenia przeciwciał aTPO i aTG < 40 IU/ml oraz normalizacji echogeniczności tarczycy
Duntas i wsp. Eur J Endocrinol (2003) [129]	65 pacjentek z PAZT	6 miesięcy; RBK	65 pacjentów (56 kobiet i 9 mężczyzn) z aTPO > 100 U/l z subkliniczną niedoczynnością tarczycy L-T4 + 200 µg selenometioniny (n = 34) L-T4 + placebo (n = 31) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 75 µg/L	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Stężenie selenu w surowicy	1. Stężenia przeciwciał aTPO uległy znamienemu obniżeniu w obu grupach 2. Różnice między grupami nie były istotne 3. Nie stwierdzono zmian w stężeniach aTG 4. Stężenia TSH, ft3, ft4 w normie i bez zmian
Turker i wsp. J Endocrinol (2006) [130]	88 pacjentek z PAZT	9 miesięcy; RBK	L-T4 + 200 µg selenometioniny (n = 48). Redukcja dawki do 100 µg po 3 miesiącach u części pacjentów Placebo Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — niezmiernie	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG	1. Obniżenie przeciwciał pod wpływem 200 µg/dobę selenu 2. Dawka 200 µg wydaje się mieć przewagę nad 100 µg 3. Stężenia TSH, ft3, ft4 w normie i bez zmian
Mazokopakis i wsp. Thyroid (2007) [131]	80 pacjentek z PAZT	12 miesięcy; NRBK	Przez 6 miesięcy 200 µg selenometioniny, potem przez kolejnych 6 miesięcy: Kontynuacja suplementacji (n = 40) Placebo (n = 40) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG	1. Znamienny spadek aTPO w pierwszej fazie i dalszy spadek w grupie kontynuującej suplementację (grupa 1) 2. Wzrost stężenia aTPO w grupie otrzymującej placebo 3. Brak zmian w stężeniu aTG 4. Stężenia TSH, ft3, ft4 w normie i bez zmian

→

Tabela II (cd.). Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a łagodnymi chorobami tarczycy

Negro i wsp. JCEM (2007) [122]	Ciężarne pacjentki w eutyreozie: 169 z wysokimi stężeniami aTPO oraz 85 z niskimi stężeniami aTPO	Od 12 tygodnia ciąży do 12 miesiąca po porodzie; RBK	200 μg selenometioniny (n = 85) Placebo (n = 84) Grupa kontrolna aTPO (-) (n = 85) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 78,8 $\mu\text{g/l}$	Stężenia TSH, ft4, aTPO Stężenie selenu w surowicy Obraz USG tarczycy	1. Mniejsza częstość występowania poporodowego zapalenia i trwałej niedoczynności tarczycy w grupie otrzymującej selen Bez istotnych różnic w obrazie USG w grupie otrzymującej selen oraz istotne pogorszenie obrazu w grupie kontrolnej pod koniec okresu obserwacji, w porównaniu z początkiem ciąży
Karanikas i wsp. Thyroid (2008) [132]	36 pacjentek z PAZT	3 miesiące; RBK	L-T4 + 200 μg selenianu sodu (n = 18) L-T4 + placebo (n = 18) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 75 $\mu\text{g/l}$	Stężenia Hormonów tarczycy i aTPO Dobrostan pacjentów Cytokiny limfocytarne Stężenie selenu w surowicy	1. Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników badań laboratoryjnych 2. Poprawa samopoczucia częściej zgłaszana przez pacjentów z grupy otrzymującej selen. TSH, ft3, ft4 w normie i bez zmian
Combs i wsp. Am J Clin Nutr (2009) [98]	28 zdrowych osób (13 mężczyzn)	28 miesięcy; NRBK	Wszyscy pacjenci otrzymywali 200 μg selenometioniny/dobę przez 28 miesięcy Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 1,64 $\mu\text{mol/l}$ dla kobiet i 1,78 $\mu\text{mol/l}$ dla mężczyzn	Stężenia TSH, T3, T4 Stężenie selenu w surowicy	5%, istotny wzrost stężenia T3/rok, bez towarzyszących zmian TSH i T4
Bonfig i wsp. Scientific World Journal (2010) [133]	49 dzieci w średnim wieku 12,2 \pm 2,2 lat (33 dziewczynki), ze świeżo rozpoznanym PAZT i niedoczynnością tarczycy	12 miesięcy; RBK	L-T4 (14 kobiet i 4 mężczyzn) L-T4 + 100 μg /dobę selenianu sodu (9 kobiet i 4 mężczyzn) L-T4 + 200 μg /dobę selenianu sodu (10 kobiet i 8 mężczyzn) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG	1. Stężenia aTPO były porównywalne we wszystkich grupach na początku badania i po 12 miesiącach terapii 2. Stężenia przeciwciał aTG uległy znamiennej zmniejszeniu w grupie 1 i 3 po 12 miesiącach
Nacamulli i wsp. Clin Endocrinol (Oxf) (2010) [134]	76 pacjentów (w tym 65 kobiet) z PAZT, w eutyreozie lub z subkliniczną niedoczynnością tarczycy	12 miesięcy; RBK	Placebo (25 kobiet i 5 mężczyzn) 80 μg selenianu sodu przez 6 miesięcy (40 kobiet i 6 mężczyzn) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak danych	Stężenia TSH, ft4 Stężenia aTPO, aTG Obraz USG tarczycy (echogeniczność)	1. Bez zmian stężeń TSH, ft4 w grupach i pomiędzy nimi 2. Znamienne spadek aTPO i aTG w grupie 2 po 12 miesiącach 3. Istotny spadek echogeniczności w obu grupach po 6 miesiącach i dalszy jej spadek po 12 miesiącach w grupie kontrolnej
Krysiak i Okopien JCEM (2011) [135]	170 kobiet w eutyreozie z PAZT oraz 41 zdrowych osób	6 miesięcy; RBK	Pacjentki ze świeżo rozpoznaną i nieleczoną PAZT: L-T4 (42) 200 μg selenometioniny (43) L-T4 + 200 μg selenometioniny (43) Placebo (42) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — niezmierzone (57,5 $\mu\text{g/l}$ w tym regionie Polski)	Stężenia aTPO Stężenia cytokin limfocytarnych i monocytarnych Stężenia parametrów ostrej fazy	W grupie otrzymującej terapię kombinowaną odnotowano największy spadek stężeń aTPO, hsCRP oraz wydzielanych cytokin

→

Tabela II (cd.). Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a łagodnymi chorobami tarczycy

Onal i wsp. J Pediatr Endocrinol Metab (2012) [136]	23 dzieci w wieku 12,3 ± 2,4 lat ze świeżo rozpoznanym PAZT i w stanie eutyreozy (16 dziewczynek i 7 chłopców)	3 miesiące; NRBK	Wszyscy uczestnicy otrzymywali 50 µg selenometioniny dziennie przez 3 miesiące Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak dostępu do danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Obraz USG tarczycy Stężenie selenu w surowicy	1. Stężenia przeciwciał aTPO i aTG oraz echogeniczność tarczycy nie uległy zmianie 2. U 35% pacjentów doszło do zmniejszenia objętości tarczycy o ≥ 30%
Anastasilakis i wsp. Int J Clin Pract (2012) [137]	86 pacjentów z PAZT (w tym 33 mężczyzn)	6 miesięcy badanie quasi-RBK	200 µg selenometioniny przez 3 miesiące (n = 15) 200 µg selenometioniny przez 6 miesięcy (n = 46) Placebo (n = 25) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 83 µg/l	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Stężenie selenu w surowicy Obraz USG tarczycy Liczba limfocytów w rozmazie z biopsji cienkoigłowej tarczycy (podgrupa 18 pacjentów)	1. Brak istotnych zmian w stężeniach aTPO oraz liczbie limfocytów z biopsji w grupach przyjmujących selen 2. Znamienne spadki stężeń aTG po 3 i 6 miesiącach w grupach otrzymujących selen 3. Stężenia TSH, ft3 i ft4 nie uległy zmianie
Deng i wsp. Chinese Gen Practice (2013) [138]	94 pacjentów z PAZT (81 kobiet i 13 mężczyzn)	6 miesięcy; RBK	200 µg selenu (n=48; w tym 7 mężczyzn) Placebo (n = 46; w tym 6 mężczyzn) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Obraz USG tarczycy	W porównaniu z grupą kontrolną: obniżenie stężenia przeciwciał, zmniejszenie rozmiarów wola i zmian ogniskowych
Zhang i wsp. Medical Innov. of China (2013) [139]	66 pacjentów z PAZT (61 kobiet i 5 mężczyzn)	3 miesiące; RBK	L-T4 + 200 µg selenu z drożdży (n = 46; w tym 4 mężczyzn) L-T4 + placebo (n = 20; w tym 1 mężczyzna) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG	1. Znamienne spadki stężeń aTPO w obu grupach, bez różnic pomiędzy nimi 2. Brak zmian stężeń aTG
Eskes i wsp. Clin Endocrinol (Oxf) (2014) [140]	61 kobiet z PAZT w stanie eutyreozy nieleczonych L-T4	9 miesięcy; RBK	200 µg selenianu sodu przez 6 miesięcy (n = 30) Placebo przez 6 miesięcy (n = 31) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 72,9 i 74,7 µg/l	Stężenia TSH, ft4, aTPO Stężenie selenu i SPP1 w surowicy Jakość życia	1. Brak istotnych zmian TSH, ft4, aTPO w grupach oraz różnic pomiędzy nimi 2. Brak różnic w jakości życia pomiędzy grupami
Calissendorff i wsp. Eur Thyroid J (2015) [141]	38 pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa (31 kobiet)	9 miesięcy; RBK	30 mg metimazolu + 100 µg L-T4 + 200 µg selenometioniny/dobę (15 kobiet i 4 mężczyzn) 30 mg metimazolu + 100 µg L-T4/dobę (16 kobiet i 3 mężczyzn) Brak pomiarów selenu, stężenie SPP w surowicy — 47 ng/ml oraz 49,5 ng/ml	Stężenia TSH, ft3, ft4, aTSHR i aTPO Stężenie SPP w surowicy Badanie dobrostanu (wskaźniki depresji i niepokoju)	1. W grupie 1 stwierdzono: — znamienne niższe wartości ft4 po 18 i 36 tygodniach oraz wyższe TSH po 18 tygodniach — negatywną korelację pomiędzy wskaźnikiem depresji a ft3 oraz pozytywną pomiędzy w/w wskaźnikiem a TSH 2. Bez istotnych różnic w stężeniach aTPO i aTSHR oraz wskaźnikach dobrostanu pomiędzy grupami

→

Tabela II (cd.). Krótka charakterystyka najważniejszych badań klinicznych dot. związku pomiędzy selenem a łagodnymi chorobami tarczycy

Pilli i wsp. Eur Thyroid J (2015) [142]	60 kobiet z PAZT, nie leczonych L-T4 i w eutyreozie	12 miesięcy; RBK	Placebo (n = 20) 80 µg selenometioniny (n = 20) 160 µg selenometioniny (n = 20) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — 81,8 µg/L	Stężenia TSH, ft3, ft4 Stężenia aTPO, aTG Stężenie selenu w surowicy Obraz USG tarczycy Stężenia wybranych cytokin i chemokin Jakość życia	1. Brak istotnych zmian w stężeniach aTPO w grupach przyjmujących selen 2. Znamienne spadek stężeń aTG w grupie przyjmującej 160 µg selenu oraz placebo po 12 miesiącach 3. Brak istotnych zmian w obrazie USG tarczycy oraz jakości życia w grupach oraz pomiędzy nimi 4. Stężenia chemokin CXCL-9 i -10 uległy obniżeniu po 6 i 12 miesiącach stosowania selenometioniny, podczas gdy w grupie kontrolnej nie uległy zmianie
Farias i wsp. J Endocrinol Invest (2015) [143]	55 pacjentów z PAZT (50 kobiet i 5 mężczyzn)	6 miesięcy; RBK	200 µg selenometioniny przez 3 miesiące (26 kobiet i 2 mężczyzn) Placebo przez 3 miesiące (24 kobiety i 3 mężczyzn) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak dostępu do danych	Stężenie selenu i PG1 w surowicy Stężenia aTPO Obraz USG tarczycy	Znamienne spadek stężenia aTPO po 6 miesiącach obserwacji, bez analogicznych zmian w grupie placebo
Wang i wsp. Horm Metab Res. (2016) [144]	41 pacjentów z nawracającą chorobą Gravesa i Basedowa (34 kobiety i 7 mężczyzn)	6 miesięcy + follow-up; RBK lub quasi-RBK	Metimazol (18 kobiet i 2 mężczyzn) Metimazol + 200 µg selenianu sodu (16 kobiet i 5 mężczyzn) Średnie początkowe stężenie selenu w surowicy — brak dostępu do danych	Stężenia TSH, ft3, ft4 i aTSHR Odsetek remisji	W grupie 2 stwierdzono: — znamienne niższe ft3 i ft4 oraz wyższe TSH po 2 miesiącach leczenia — znamienne niższe aTSHR po zakończeniu 6-miesięcznej suplementacji (pomiar na wizycie follow-up) — istotnie większy odsetek normalizacji aTSHR po 6 miesiącach (19% vs 0%) — znamienne większa szansa na uzyskanie remisji u pacjentów przyjmujących selen

PAZT — przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; RBK — randomizowane badanie kliniczne; NRBK — badanie nierandomizowane — otwarte (*open label*); PG1 — peroksydaza glutationu 1; SPP — selenoproteina P

już wcześniej [147]. Aktualnie trwają dwa interesujące badania kliniczne [148, 149], których wyniki mogą nas przybliżyć do bardziej jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy suplementacja selenem istotnie wpływa na stan pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa [148] oraz jakość życia chorych z PAZT [149].

Selen pełni istotną rolę w utrzymaniu homeostazy ludzkiego organizmu. Selenoproteiny chronią organizm przed uszkodzeniami spowodowanymi stresem oksydacyjnym, w tym również GT i odpowiadają za jego fizjologiczne działanie i adekwatną produkcję hormonalną. Zagadnienie suplementacji selenu w celu profilaktyki pierwotnej i wtórnej rozmaitych zaburzeń strukturalnych i czynnościowych GT pozostaje wciąż kwestią otwartą i wymaga dalszych badań. Z uwagi na obiecujące dane płynące z zaprezentowanych badań klinicznych, należy rozważyć zastosowanie suplementacji w autoimmunologicznych chorobach tarczycy, w tym także rozpowszechnionej chorobie Hashimoto.

Szczególne korzyści mogą odnieść pacjenci, z populacji niedoborowej lub osoby, u których potwierdzono niedobór tego pierwiastka przeprowadzając analizę stężenia selenu w osoczu. Należałoby się zatem zastanowić nad kosztosybilnością takiego postępowania i ewentualnym wdrożeniem takich badań do algorytmów diagnostycznych. Trzeba mieć jednak na uwadze dość wąski indeks terapeutyczny selenu oraz ryzyko związane z ostrym i przewlekłym przedawkowaniem, w szczególności zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Ze względu na zwiększone zapotrzebowanie na selen w ciąży, powinno się także rozważyć korzyści, które mogłyby płynąć z jego suplementacji w tej grupie i ewentualnie stworzyć odpowiednie zalecenia, tak jak ma to miejsce w przypadku jodu [150]. Aktualnie rekomenduje się 6 miesięczną suplementację 200 µg selenu w łagodnych postaciach krótko trwającej orbitopatii tarczycowej, gdyż przynosi ona wymierne korzyści kliniczne.