

Tanka linija između esencijalnosti i toksičnosti selena

Budiša, Jana

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:831142>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Jana Budiša
0058222596**

**TANKA LINIJA IZMEĐU ESENCIJALNOSTI I
TOKSIČNOSTI SELENA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove toksikologije

Mentor: dr. sc. Marina Miletić

Zagreb, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Tanka linija između esencijalnosti i toksičnosti selena

Jana Budiša, 0058222596

Sažetak: Selen je esencijalni mikronutrijent uključen u sintezu različitih selenoproteina, a u organizam ga unosimo putem različitih prehrambenih izvora ili suplementacijom. Ovaj element ima brojne fiziološke učinke, međutim potreban je oprez. Selen pri adekvatnom unosu pokazuje pozitivne učinke na zdravlje, no prekomjeran ili nedovoljan unos mogu dovesti do poremećaja u radu organizma i posljedično do razvoja različitih bolesti. Cilj ovoga rada je istražiti učinak selena na ljudski organizam – od same prisutnosti selena u okolišu i u prehrambenim izvorima, pa do metabolizma selena u organizmu. U ovom radu objedinjena su istraživanja koja prikazuju posljedice neadekvatnog unosa selena i predložene mjere kako bi se posljedice takvog unosa prevenirale.

Ključne riječi: selen, selenoproteini, suplementacija, toksičnost, fiziološki učinci

Rad sadrži: 26 stranica, 1 slika, 36 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološkoga fakulteta, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: dr. sc. Marina Miletić

Datum obrane: 10. rujna 2024.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

The fine line between essentiality and toxicity of selenium

Jana Budiša, 0058222596

Abstract: Selenium is an essential micronutrient that is involved in the synthesis of various selenoproteins and is supplied to the body via various foods or food supplements. This element has numerous physiological effects, but caution is advised. An adequate intake of selenium has a positive effect on health, but an excessive or insufficient intake can lead to disorders in the functioning of the body and thus to the development of various diseases. The aim of this thesis is to investigate the effect of selenium on the human body - from the occurrence of selenium in the environment and in food to the metabolism of selenium in the body. This thesis summarises studies showing the consequences of inadequate selenium intake and suggested measures to prevent the consequences of such intake.

Keywords: selenium, selenoproteins, supplementation, toxicity, physiological effects

Thesis contains: 26 pages, 1 figure, 36 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Marina Miletić, PhD

Thesis defended: September 10, 2024

Sadržaj

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO	2
2.1. PREHRAMBENI IZVORI SELENA I BIORASPOLOŽIVOST	2
2.1.1. BIORASPOLOŽIVOST SELENA	3
2.2. SUPLEMENTI SELENA.....	5
2.3. METABOLIZAM SELENA	8
2.3.1. SELENOPROTEINI	10
2.4. UČINCI SELENA U ORGANIZMU	12
2.5. POSLJEDICE DEFICITARNOG UNOSA SELENA	13
2.5.1. KESHANOVA BOLEST	14
2.5.2. KASHIN-BECKOVA BOLEST	16
2.5.3. BOLESTI ŠTITNJAČE	17
2.6. POSLJEDICE PREKOMJERNOG UNOSA SELENA.....	20
2.6.1. SELENOZA	20
3. ZAKLJUČCI	22
4. POPIS LITERATURE	23

1. UVOD

Selen (Se) je nemetal srodan sumporu s atomskim brojem 34 te relativnom atomskom masom 78,96. Gledajući s nutritivne strane, smatra se esencijalnim elementom u tragovima koji se u organizam unosi različitim prehrambenim izvorima ili određenim oblicima suplementacije (Kang i sur., 2020; Dodig i Čepelak, 2004). Otkriven je 1817. godine od strane švedskog kemičara Jönsa Jakoba Berzeliusa te je ime dobio prema grčkom nazivu za Mjesec. Povećan interes za učinke selena u organizmu pojavio se 1950-ih s otkrićem toksičnih učinaka ovog elementa, a od 1970-ih otkrivale su se biološke uloge selena u organizmu, kao i njegova pojavnost u aktivnim mjestima određenih enzima te povezanost prehrambenog deficita selena s pojavnošću određenih bolesti (npr. Keshanova bolest) (Kieliszek, 2019; Dodig i Čepelak, 2004).

Selen u organizmu ima brojne fiziološke učinke zbog svoje prisutnosti u selenoproteinima te zbog antioksidacijskih svojstva koji potencijalno dovode do pozitivnih utjecaja na zdravlje. Selen u organizmu pokazuje brojne blagotvorne učinke poput antioksidacijskog, antikancerogenog, imunomodulatornog i hipoglikemijskog učinka. Deficitarni unos te posljedično snižena koncentracija selena u organizmu dovode do razvoja raznih bolesti i stanja kod ljudi i životinja. Deficit selena može dovesti do pogoršanja virusnih infekcija, kardiovaskularnih bolesti, bolesti štitnjače, poremećaja koštanog tkiva, povećanog rizika za razvoj određenih vrsta raka te poremećene imunološke funkcije. Selen je element u tragovima s tankom granicom između deficitarnog i prekomjernog unosa, odnosno određene količine ovog elementa su esencijalne za brojne funkcije organizma, no unos izvan potrebnih granica dovodi do toksičnosti (Dodig i Čepelak, 2004). Prekomjerna unos selena uzrokuje toksične učinke, odnosno stanje koje nazivamo selenozom koja je karakterizirana brojnim pratećim simptomima te utječe na brojne funkcije organizma (Sun i sur., 2023; Kang i sur., 2020; Finley, 2006).

Cilj ovoga rada je istražiti odnos selena i ljudskog organizma – od same prisutnosti selena u okolišu i u prehrambenim izvorima, pa do metabolizma selena u organizmu. Radom će se prikazati posljedice deficitarnog i prekomjernog unosa ovog esencijalnog elementa s ključnim ulogama u raznim fiziološkim procesima.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. PREHRAMBENI IZVORI SELENA I BIORASPOLOŽIVOST

U ljudskom organizmu primarni izvor selena je prehrana, no razina selena u prehranbenim izvorima iznimno je varijabilna, kao i bioraspoloživost selena iz prehrane koja ovisi o unesenom izvoru te kemijskom obliku u kojem se selen nalazi. Selen se smatra esencijalnim nutrijentom, elementom u tragovima, čiji je unos važan zbog antioksidacijskih i drugih zaštitnih svojstva te ugradnje u proteine (Tsuji i sur., 2012).

Prehrambene izvore selena nalazimo u hrani biljnog te hrani životinjskog podrijetla. Najistaknutija namirnica po sadržaju selena su brazilski oraščići s prosječnom koncentracijom selena 2 – 20 $\mu\text{g/g}$ (Dobrzyńska i sur., 2023). Iako su voće i povrće prirodno siromašni selenom, neke biljke imaju svojstvo akumulacije selena. Tim svojstvom ističu se biljke roda *Allium* te obitelji *Brassicaceae* koje se mogu uzgajati u uvjetima obogaćenim selenom, što ih čini dobrim prehranbenim izvorom selena. Ovakav uzgoj uzrokuje i promjenu glavnog oblika selena prisutnog u biljkama iz selenometionina (SeMet) u oblike poput metil-selenocisteina te γ -glutamil-metil-selenocisteina. Ovisno o uzgoju na tlu obogaćenom ili neobogaćenom selenom vrste *Brassica*, poput brokule, kelja, kupusa, mogu sadržavati koncentracije selena 0,2 – 10 $\mu\text{g/g}$. Sukladno tome, koncentracija selena u *Allium* vrstama, poput luka i češnjaka, može varirati 0,5 – 1200 $\mu\text{g/g}$ (Dobrzyńska i sur., 2023; Tsuji i sur., 2012).

Jedan od primarnih izvora selena u prehrani su i žitarice zbog svakodnevne konzumacije različitih proizvoda od žitarica (pahuljice za doručak, kruh, tjestenina i sl.). Koncentracija selena u proizvodima od žitarica, osim o dostupnosti u tlu, ovisi i o prirodi proizvoda, a može varirati u rasponu 3 – 100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$. Primarni oblik selena u pšenici je SeMet, slijede ga selenocistein (SeCys), selenit te selenat u manjim količinama (Tsuji i sur., 2012).

Namirnice životinjskog podrijetla također čine važan izvor selena u prehrani. Meso je uz žitarice drugi najvažniji izvor selena u ljudskoj prehrani, također zbog relativno velikog količinskog unosa u prehrani. Organi (jetra, bubrezi) sadrže veće koncentracije selena u odnosu na meso (60 – 300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ vs. 10 – 40 $\mu\text{g}/100\text{ g}$). Dominantni oblici selena u mesu su SeMet te SeCys, no obzirom na čestu suplementaciju stoke selenom ti oblici mogu se mijenjati. Kada se stoka suplementira anorganskim oblicima selena, selenatom i selenitom, primaran oblik selena u mesu biti će SeCys. S druge strane, suplementacijom stoke hranom koja sadrži SeMet meso će sadržavati i SeMet i SeCys. Kod mliječnih proizvoda najbolji izvor

selena su sirevi s otprilike 14 $\mu\text{g}/100\text{ g}$, dok neobrano mlijeko sadrži otprilike 3,7 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (Tsuji i sur., 2012). Zbog količine i dobre biodostupnosti selena u organskim oblicima, jaja također predstavljaju dobar prehrambeni izvor ovog minerala. Iako se veća koncentracija selena nalazi u purećim i gušćim jajima, kokošja jaja se konzumiraju u većim količinama što ih čini dobrim prehrambenim izvorom selena (Pilarczyk i sur., 2019). Prosječna koncentracija selena u ribi iznosi otprilike 27,7 $\mu\text{g}/100\text{ g}$, no razlikuje se ovisno o vrsti pri čemu se s najvećim sadržajem selena ističu skuša te konzervirana tuna (Tsuji i sur., 2012).

2.1.1. Bioraspoloživost selena

Kada se govori o bioraspoloživosti selena, potrebno je razlučiti tri različita pojma – biodostupnost, bioraspoloživost i bioaktivnost. Ova tri pojma razlikuju se prema razini interakcije unesenog selena s organizmom. Biodostupni dio je frakcija unesenog elementa koja je topiva u crijevu te zbog toga dostupna za apsorpciju kroz crijevnu mukozu. Unesen element koji nije dostupan za apsorpciju direktno se izlučuje iz crijeva. Bioraspoloživi dio je frakcija unesenog elementa koja je apsorbirana te dolazi u sistemsku cirkulaciju kojom se distribuira kako bi postala bioaktivna, dok je bioaktivni dio frakcija koja se prevodi u biološki aktivne metabolite te ima učinak u organizmu (Thiry i sur., 2012).

Primarni faktor koji određuje dostupnost i količinu selena u hrani je prisutnost selena u tlu. Unos i status selena u ljudi razlikuje se u različitim dijelovima svijeta, a često je različit i u nekoliko područja iste države što se povezuje s raznim okolišnim faktorima. Ovisnost statusa selena u ljudi o selenu prisutnom u okolišu lakše je određiva u ruralnim područjima u kojima ljudi ovise o hrani uzgojenoj na tom području, dok je u urbanim područjima, gdje se hrana nabavlja iz različitih izvora, ova ovisnost teže određiva te se teško može predvidjeti koja su područja potencijalno podložna razvoju deficita selena u ljudi (Johnson i sur., 2009).

Glavni izvor selena u okolišu su minerali i stijene. Niža koncentracija selena prisutna je u sedimentnim stijenama, dok su fosfatne stijene, ugljen ili sulfidni minerali bogatiji izvori selena u okolišu. Geografska rasprostranjenost selena razlikuje se s obzirom na raznolikost geologiju određenog područja, odnosno razlikuje se s obzirom na vrste stijena i minerala prisutnih na tom području. Koncentracija selena u stijenama i mineralima nekog područja uvjetovati će prisutnost selena u tlu (Johnson i sur., 2009). Tlo čini osnovu u uzgoju prehrambenih usjeva te u stočarstvu, a dostupnost i koncentraciju selena u tlu određuju uz geološku podlogu i drugi čimbenici. Neki od tih čimbenika su pH, oksidacijsko stanje, prisutan oblik selena, tekstura tla, sadržaj organskih tvari te prisustvo kompeticijskih iona. Selen se u tlu nalazi u dva oksidacijska stanja koja određuju njegovu raspoloživost u hrani. Jedan od

oblika je selenat (Se^{6+}), koji je u tlu mobilniji, više topiv te lakše dostupan biljkama za crpljenje. Drugi oblik je selenit (Se^{4+}) koji je manje dostupan biljkama zbog slabije topivosti te većeg afiniteta za vezanje sa česticama tla (Johnson i sur., 2009).

Osim koncentracije selena u tlu veliki utjecaj na unos selena hranom ima i sposobnost biljaka, koje se koriste kao usjevi za ljudsku prehranu te stočnu hranu, za apsorpciju i akumulaciju selena iz tla. Neke biljne vrste posjeduju sposobnost akumulacije velikih količina selena u svojim tkivima, dok druge vrste tu sposobnost ne posjeduju. Prije akumulacije selena u tkivima, biljke moraju selen apsorbirati iz tla što najviše ovisi o oblicima selena prisutnim u tlu, no i o drugim čimbenicima. Biljke pokazuju veći afinitet za apsorpciju selenata u usporedbi sa selenitom, dok metalne selenide i elementarni selen ne mogu apsorbirati zbog njihove netopivosti u vodi. Organske komponente, poput seleno-aminokiselina, visoko su dostupne biljkama za apsorpciju te se iz toga razloga često koriste kao sastavni dio gnojiva za obogaćivanje tla selenom. Osim samog oblika selena, na biljnu apsorpciju utječe i prisustvo kompeticijskih iona, najčešće sulfatnih te fosfatnih aniona, koji mogu uzrokovati smanjenje apsorpcije selena (Shahid i sur., 2018).

Koncentracija selena u životinjskim prehrambenim izvorima najviše ovisi o prehrani životinja. Iz toga razloga se u područjima s tlom siromašnim selenom usjevi stočne hrane uzgajaju uz obogaćivanje tla selenom. Stočna se hrana pri proizvodnji obogaćuje selenom ili se stoka suplementira selenom kako bi se postigla viša razina selena u mesu te organima (Tsuji i sur., 2012).

Bioraspoloživost selena iz različitih izvora nakon unosa u organizam ovisi o brojnim interakcijama koje prolaze različiti oblici selena u organizmu. Bioraspoloživost u organizmu najčešće se određuje pomoću dva parametra: razine selena u organizmu (status selena) te aktivnosti selenoproteina, uglavnom glutation peroksidaza. Kod usporedbe organskih i anorganskih oblika selena, iako su svi oblici u nekoj mjeri raspoloživi organizmu, organski oblici pokazali su se više raspoloživima zbog bolje apsorpcije, veće retencije te veće akumulacije selena u krvi i tkivima. Slučaj je drugačiji kod bioaktivnosti obzirom da dio organskih oblika selena zauzima SeMet, koji se većinom ne uključuje u biosintezu selenoproteina, već se nespecifično ugrađuje u proteine. Anorganski oblici pokazuju veću bioaktivnost, određenu razinom aktivnosti selenoproteina, zbog toga što se glavina apsorbiranih anorganskih selenospojiva uključuje u biosintezu selenoproteina (Bodnar i sur., 2014; Thiry i sur., 2012). Određivanje bioraspoloživosti selena iz različitih prehrambenih izvora zahtjevno je zbog kompleksnog sastava hrane te brojnih čimbenika koji imaju utjecaj na

bioraspoloživost. Jedan od takvih čimbenika su i interakcije s drugim komponentama hrane, primjerice teški metali smanjuju bioraspoloživost selena iz hrane kao i vlakna te prehrambeni sulfati koji se natječu sa selenom za apsorpciju. Suprotno tome, vitamini A i E povećavaju raspoloživost selena u hrani, dok prisutnost lipida u hrani može imati raznolik utjecaj (Thiry i sur., 2012).

Čimbenik koje također utječe na količinu te raspoloživost selena u hrani je priprema hrane, odnosno toplinska obrada koja dovodi do stvaranja nestabilnih komponenti selena te gubitka selena iz hrane. Primjeri ovakvih gubitaka toplinskom obradom su prženje kave, kuhanje povrća poput brokule (85 – 89 % gubitaka) te kuhanje mliječnih proizvoda, gljiva, šparoga te drugog povrća, posebice uz dodatak soli i octa (40 – 50 % gubitaka) (Bodnar i sur., 2014). Dodatni čimbenici koji utječu na raspoloživost selena vezani su uz organizam koji unosi selen, a odnose se na status selena u organizmu, dob, spol i druge životne čimbenike (Thiry i sur., 2012).

Osim bioraspoloživosti uvjetovane različitim faktorima, važno je znati razlog unosa selena, odnosno željeni fiziološki učinak koje će odrediti odabir prehrambenog izvora selena. Ukoliko je željeni fiziološki učinak selena obnova razine selena u tkivima ili povećanje aktivnosti selenoproteina, tada su poželjni izvori selena meso i žitarice jer sadrže selen u obliku soli, SeCys ili SeMet. Poželjni fiziološki učinci mogu također biti zaštitni antikancerogeni učinci, u tom su slučaju bolji izvor selena povrće poput brokule ili češnjaka, koje se smatra manje bioraspoloživim od nekih drugih izvora, no sadrže metilirane oblike selena važne za ove učinke (Finley, 2006).

2.2. SUPLEMENTI SELENA

Primaran izvor selena je pravilna i uravnotežena prehrana, no uz sve veću prevalenciju deficita selena u ljudi, javlja se veća potreba za razvojem suplemenata selena (Kieliszek, 2019). Niski unos selena prehranom može biti uzrokovan niskim udjelom selena u tlu, kiselim kišama koje smanjuju apsorpciju selena u biljkama, erozijom tla uslijed povećane poljoprivredne proizvodnje, konzumacijom proizvoda s niskim sadržajem selena, gubitcima selena iz hrane termičkom obradom (kuhanje, pečenje, prženje), parenteralnom prehranom, prisutnošću metaboličkih poremećaja, malapsorpcijom te prehrambenim navikama (Bodnar i sur., 2014). Za selen su propisane preporučene dnevne doze (engl. *Recommended Dietary Allowance*, RDA) za različite dobne skupine te je preporučena dnevna doza za odrasle osobe 55 µg. Najveći dopušteni unos selena po danu iznosi 400 µg, određeno prema selenozu kao

nuspojavi. Neka od zaštitnih svojstva selena pokazuju se tek na dozama većim od dnevnog prehrambenog unosa, od 200 – 300 µg, koje se onda za brojna stanja koriste kao doze za suplementaciju (Kieliszek, 2019; Dodig i Čepelak, 2004).

Postoji nekoliko načina suplementacije koji se koriste jer učinkovito povećavaju razinu selena u tlu, biljkama, životinjskim te ljudskim organizmima. Metode suplementacije možemo podijeliti na klasične i alternativne metode. Jedna od klasičnih metoda koja indirektno dovodi do povećanja razine selena u ljudskom organizmu je obogaćivanje tla selenom. U ovoj metodi koriste se gnojiva s anorganskim oblicima selena koja su prvi put korištena u Finskoj nakon utvrđivanja da niska razina selena u tlu dovodi do niskog unosa selena prehranom. Natrijev selenat (Na_2SeO_4) ili selenit (Na_2SeO_3) koriste se za obogaćivanje tla najčešće u proizvodnji žitarica te stočne hrane, što dovodi do povećanja razine selena u tlu, usjevima te prehrambenim proizvodima. Proces ovakve suplementacije strogo je nadgledan te dovodi do povećanja razine selena u tlu, ali i do povećanja unosa selena kod ljudi prehranom. Razlog korištenja anorganskih oblika selena je bolja biorasplošivost za biljke te niža cijena u odnosu na organske oblike (Bodnar i sur., 2014).

Druga klasična metoda suplementacije je korištenje farmakoloških pripravaka, odnosno dodataka prehrani koji sadrže organske i anorganske oblike selena. Prema uzorcima krvi stanovništva Kine pokazalo se da suplementacija tabletama s određenom koncentracijom L-selenometionina ili natrijevog selenita dovodi do povećanja razine selena u krvi kod stanovnika koji žive u regijama Kine s tlom siromašnim selenom. Također se pokazalo da je suplementacija organskim oblicima selena učinkovitija u usporedbi s anorganskim oblicima zbog veće biorasplošivosti (Bodnar i sur., 2014). Potencijalan problem kod suplementacije pomoću dodataka prehrani je velika dostupnost različitih preparata na tržištu s niskom regulacijom sastava. Studija provedena u Poljskoj na 86 dodataka prehrani koji sadržavaju selen analizirala je sastav i koncentraciju selena u usporedbi s deklariranom količinom i sastavom od strane proizvođača. Ova studija pokazala je da se u velikom dijelu analiziranih suplemenata dostupnih na tržištu količina deklariranog selena razlikuje od stvarne količine u proizvodima (količina može biti manja ili veća od deklarirane), što upućuje na potreban oprez pri farmakološkoj suplementaciji selena (Niedzielski i sur., 2016).

Posljednja klasična metoda suplementacije zapravo je bliža alternativnim metodama, no trenutno je učestalija u uporabi od ostalih alternativnih metoda i zato se može smatrati i klasičnom. Ta metoda je korištenje kvasaca obogaćenih selenom, većinom organskim oblicima selena, a prvi proizvodi s obogaćenim kvascima stavljeni su na tržište SAD-a 1974.

godine. Kvasci, poput *Saccharomyces cerevisiae*, mogu akumulirati i do 3 000 µg Se/g većinom u formi SeMet, potom u formi SeCys i svega 1 % u anorganskim oblicima selena. Selen iz obogaćenih kvasaca pokazuje veću bioraspoloživost i manju toksičnost od anorganskih oblika selena – LD₅₀ ovih oblika iznosi 37,7 mg/kg dok kod natrijevog selenata iznosi 12,7 mg/kg, što pokazuje da su kvasci obogaćeni selenom manje toksični u usporedbi s anorganskim oblicima. Suplementacija selenom obogaćenim kvascima kroz različite proizvode koji ih sadrže, pokazala se kao dobar i siguran način regulacije razine selena u organizmu, regulacije aktivnosti selenoproteina te je pokazala određena antikancerogena svojstva (Kieliszek, 2019; Bodnar i sur., 2014).

Alternativne metode suplementacije prehrambenih proizvoda selenom uključuju biljne biomase te biomase mikroorganizama obogaćene organskim oblicima selena. Selenom obogaćena biljna biomasa dobiva se germinacijom (klijanjem) sjemenki odabranih biljaka u vodi koja sadrži anorganske oblike selena, a biljne vrste koje se često koriste su različite žitarice te biljke iz porodica *Allium* ili *Brassica* kao što su brokula, češnjak ili luk. Selenom obogaćene biomase nepatogenih mikroorganizama dobivaju se umnažanjem organizama na hranjivim podlogama s anorganskim oblicima selena, pri čemu je u konačnom obliku biomase glavni oblik selena SeCys. Ove vrste biomasa, kao i obogaćeni kvasci, koriste se za razvoj i proizvodnju funkcionalnih prehrambenih proizvoda. Ti proizvodi u nekom dijelu proizvodnog procesa prolaze fermentaciju u kojoj se koriste obogaćene biomase, a dobivaju se proizvodi poput jogurta, kefira, sira, kruha ili piva. Pokazalo se da konzumacija ovih proizvoda omogućava prehrambeni unos bioraspoloživog selena, koji je potreban za normalno funkcioniranje organizma te ima povoljne učinke na zdravlje, a u isto vrijeme sigurnost i ispravnost ovih proizvoda osigurana je kontrolama proizvodnje hrane (Bodnar i sur., 2014).

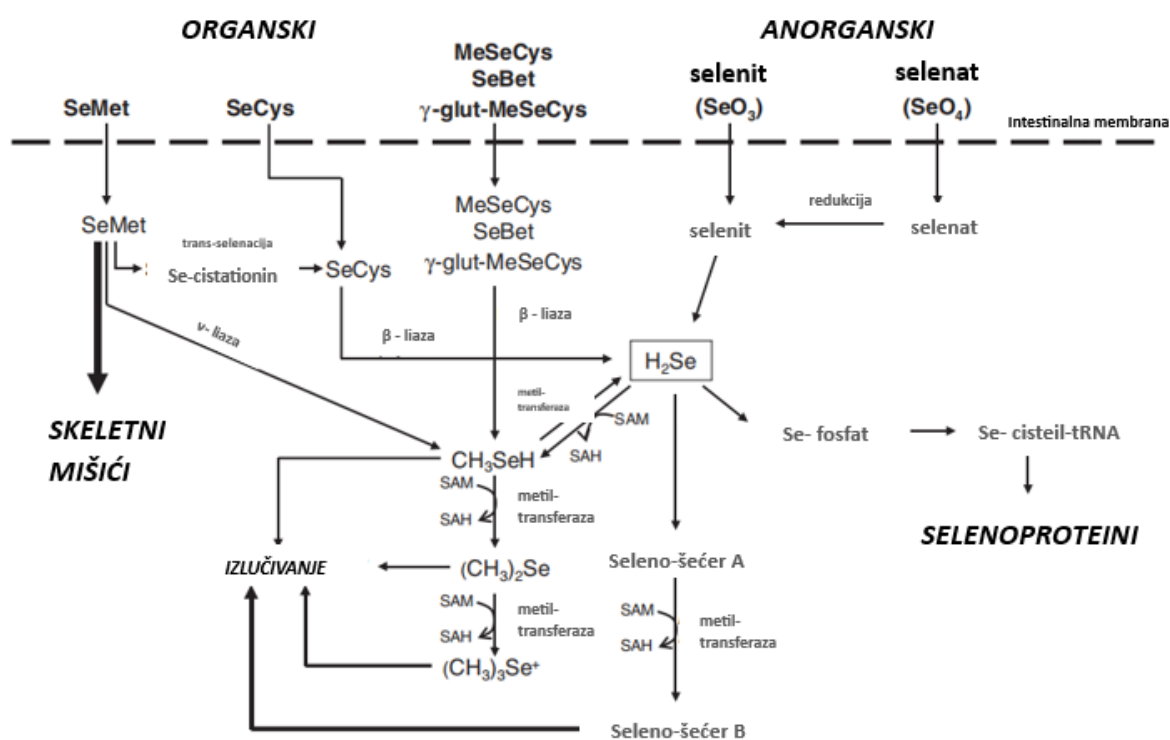
U posljednje vrijeme počele su se proučavati te sintetizirati novi oblici selena s potencijalom za korištenje u suplementaciji. Smatra se da ti oblici selena, nanočestice selena te seleno-polisaharidi (engl. *selenized polysaccharides*, SPs), imaju bolju bioraspoloživost, manju toksičnost te potencijalnu mogućnost kontroliranog otpuštanja, što može biti korisno u smanjenju rizika za prekomjeren unos selena (Constantinescu-Aruxandei i sur., 2018).

Korištenje selena u obliku nanočestica sve se više istražuje zbog potencijalne niže toksičnosti, bolje bioraspoloživosti te mogućih zdravstvenih učinaka u organizmu, kao što su antikancerogeni te antimikrobni učinci. Ove nanočestice mogu se sintetizirati na nekoliko načina: kemijski, biološki te fizički, a o načinu sinteze ovise svojstva stvorenih nanočestica te karakteristike poput bioraspoloživosti ili toksičnosti (Constantinescu-Aruxandei i sur., 2018;

Skalickova i sur., 2017). SPs su ekstracelularni i intracelularni polisaharidi iz različitih bioloških izvora (npr., gljive, zeleni čaj) modificirani selenom koji se sintetiziraju različitim metodama, a najčešće se proučavaju zbog svojih potencijalnih antioksidacijskih svojstva. Korištenje spomenutih novih oblika selena u suplementaciji je trenutno u razvoju i njihov se potencijal intenzivno istražuje (Constantinescu-Aruxandei i sur., 2018).

2.3. METABOLIZAM SELENA

Bioraspoloživost selena u organizmu uvelike ovisi o kemijskom obliku u kojem se nalazi te o različitim metaboličkim putevima koje različite kemijske forme selena prolaze (Dodig i Čepelak, 2004). Različiti metabolički putevi organskih i anorganskih oblika selena čine mrežu cjelokupnog metabolizma selena (slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz metabolizma selena u ljudskom organizmu (prema Thiry i sur., 2012)

Proces započinje apsorpcijom selena dospjelog u probavni sustav gdje se organski i anorganski oblici mogu dobro apsorbirati kroz membranu tankoga crijeva. Neki selenospojevi dijele način transporta kroz intestinalnu membranu s drugim spojevima, kojima su slični strukturom ili drugim karakteristikama. To je slučaj kod selenata, koji isti način aktivnog transporta dijeli sa sulfatom ili kod SeMet, koji dijeli isti transport ovisan o natriju s metioninom. Kod ovakvog oblika apsorpcije postoji mogućnost pojave kompeticije između spojeva koji

dijele isti način transporta, ako su u hrani prisutni u većim količinama. Slučaj je suprotan kod selenita koji se apsorbira pasivno, neovisno o sulfitima te kod SeCys čija apsorpcija ne ovisi o cisteinu (Thiry i sur., 2012). Apsorbirani oblici selena raspodjeljuju se prema različitim dijelovima tijela pomoću transportnih proteina, većinom albumina i selenoproteina P. Smatra se da u početnom dijelu transporta od apsorpcije do jetre upravo albumini prenose selenospojeve, a nakon transformacija i biosinteze selenoproteina u jetri tu ulogu preuzima selenoprotein P, koji i sam nastaje sintezom u jetri. Selenoprotein P se otpušta u krvotok i transportira selenospojeve u različite organe i tkiva u tijelu (Thiry i sur., 2012).

Selenospojevi apsorbirani u krvotok dopremaju se do različitih tkiva i organa, u najvećoj mjeri jetre i bubrega, gdje se mogu skladištiti, koristiti za biosintezu selenoproteina ili prevoditi u oblike pogodne za izlučivanje. U proteinima je selen prisutan u dva oblika, SeCys ili SeMet (Suzuki, 2005). SeMet je jedini oblik selena koja se u većoj mjeri može skladištiti u organizmu, što je moguće upravo zbog neuspješnosti AUG kodona u razlučivanju metionina i SeMet. Skeletni mišići, a i ostala tkiva s pojačanom sintezom proteina, skladište selen u obliku SeMet, koji zamjenjuje metionin u aminokiselinskom nizu (Thiry i sur., 2012; Suzuki, 2005). Ostali organski i anorganski oblici selena ne mogu se na taj način skladištiti te se koriste u procesu biosinteze selenoproteina. Iako je u selenoproteinima selen najčešće prisutan kao SeCys, za njihovu sintezu se ne koristi egzogeni SeCys prisutan u hrani, već endogeni SeCys sintetiziran u tijelu preko zajedničkog posrednika selenovodika (H_2Se) (Thiry i sur., 2012; Suzuki, 2005).

Selenovodik se, osim kao zajednički prekursor za sintezu selenoproteina, može koristiti i kao signalna molekula za održavanje homeostaze selena u organizmu. Anorganski oblici selena, selenit i selenat, se jednostavno prevode u selenovodik, pri tome se selenit direktno pomoću glutathiona reducira u selenovodik u krvnim stanicama odmah nakon apsorpcije, a prije dolaska na mjesto sinteze selenoproteina. Suprotno tome, selenat u jetru dolazi u svom ishodnom obliku gdje se reducira do selenita te potom selenovodika. Organski oblici selena, SeMet i SeCys, također u jetru dolaze u svom ishodnom obliku te u jetri prolaze kompleksniji proces biotransformacija od anorganskih oblika kako bi u konačnici dobili selenovodik. Ovi se oblici u selenovodik prevode reduktivnim cijepanjem C-Se veza koja su katalizirana liazama. Među ovim reakcijama glavna reakcija provođenja seleno-aminokiselina do selenovodika je ona katalizirana β -liazom, koja provodi SeCys u selenovodik. SeMet koji se ne uključi u skeletno mišićje prevodi se u SeCys transselenacijskim putem te potom u selenovodik. Kod prekomjernog unosa, SeMet se pomoću γ -liaze direktno može prevoditi u metilselenol (CH_3SeH) koji se može demetilirati u selenovodik, no ovakve forme većinom se

izlučuju (Thiry i sur., 2012; Suzuki, 2005). Osim do sada spomenutih organskih i anorganskih oblika, selen se može nalaziti i u metiliranim oblicima (MeSeCys i γ -glut-MeSeCys) te u obliku selenobetaina (SeBet), koji prolaze metabolički put predviđen za izlučivanje selena, odnosno β -liazom se prevode u metilselenol (Thiry i sur., 2012).

Homeostaza selena u organizmu regulira se bubrezima koji u slučaju niskog unosa smanjuju izlučivanje metabolita selena, a u slučaju visokog unosa povećavaju stopu izlučivanja (Dodig i Čepelak, 2004). Selen se u najvećoj mjeri izlučuje putem urina u obliku seleno-šećera (seleno-šećeri A i B), no kod većeg unosa izlučuje se i u metiliranim oblicima putem urina te izdisanjem. U urinu se veće količine unesenog selena izlučuju u obliku metilselenola i trimetilselenola, a izdisanjem se izlučuje u obliku dimetilselenola koji uzrokuje karakterističan miris češnjaka u dahu (Thiry i sur., 2012; Suzuki, 2005; Dodig i Čepelak, 2004).

2.3.1. Selenoproteini

Selen se u proteinima može nalaziti u obliku SeMet ili SeCys, pri tome SeMet nasumično zamjenjuje aminokiselinu metionin u proteinima koji sadrže selen, dok se SeCys translacijom ugrađuje kao aminokiselina u selenoproteine. Sukladno tome, selenoproteini su proteini koji sadrže SeCys aminokiselinski ostatak u svojoj strukturi, a glavna biološka važnost selena ispoljava se upravo kroz integraciju u enzime i proteine (Kang i sur., 2020; Suzuki, 2005; Dodig i Čepelak, 2004).

U ljudskom organizmu poznato je 30-ak selenoproteina koji se prema fiziološkoj funkciji mogu klasificirati u različite skupine. Poznajemo selenoproteine koji sudjeluju u reakcijama antioksidacije (glutation peroksidaze), regulacije redoks reakcija (npr. tioredoksin-reduktaze, selenoprotein W, selenoprotein M), metabolizma hormona štitnjače (jodotironin dejodinaze), transporta i skladištenja selena (selenoprotein P), sinteze selenofosfata (selenofosfat sintaza) te brojnim drugim reakcijama, dok nekim selenoproteinima uloge u organizmu još nisu otkrivene (Kang i sur. 2020).

Selenoproteini se sintetiziraju translacijskom ugradnjom SeCys, koji se smatra 21. aminokiselinom, u rastući peptidni lanac pomoću UGA kodona modificiranog različitim faktorima kako bi umjesto stop-kodona označavao SeCys kodon (Allmang i sur., 2009). SeCys, koji se ugrađuje u rastući aminokiselinski lanac, nastaje iz aktiviranog oblika selena, selenofosfata te aktiviranog oblika aminokiseline serin. Aktivirani oblik selena dobiva se fosforilacijom selenovodika koji je zajednički međuprodukt metabolizma selena iz različitih oblika unesenih u organizam (Suzuki, 2005). Ugradnja selena u selenoproteine te sinteza

endogenog SeCys kompleksan je proces koji uključuje brojne faktore i enzime. Aminokiselina serin spaja se s tRNA^{SeCys} pomoću seril-tRNA-sintetaze te fosforilira u fosfoserin pomoću fosfoseril-tRNA-kinaze. U idućem koraku enzim selenocistein sintetaza defosforilira fosfoseril-tRNA^{SeCys} te prebacuje selenofosfat na tRNA čime nastaje selenocisteil-tRNA^{SeCys}. Novonastali SeCys se potom može pomoću UGA kodona te specifičnih translacijskih faktora ugraditi u peptidni lanac (Hariharan i Dharmaraj, 2020; Squires i Berry, 2008).

Jedni od prvih identificiranih selenoproteina su glutation peroksidaze (GPXs), proteini koji imaju ulogu antioksidansa jer reduciraju potencijalno štetne reaktivne kisikove vrste (engl. *reactive oxygen species*, ROS) u bezopasne produkte, istovremeno oksidirajući glutation čime štite organizam od oksidacijskih oštećenja. Poznato je nekoliko vrsta glutation peroksidaza – citosolna ili klasična glutation peroksidaza (GPX1), gastrointestinalna glutation peroksidaza (GPX2), plazmatska ili ekstracelularna glutation peroksidaza (GPX3) te fosfolipidna hidroperoksidna glutation peroksidaza (GPX4) (Kang i sur., 2020; Dodig i Čepelak, 2004).

Jodotironin dejodinaze su selenoproteini zaduženi za enzimatsku regulaciju metabolizma hormona štitnjače. Postoje tri tipa jodotironin dejodinaza – tip 1, tip 2 i tip 3, koja mogu aktivirati ili inaktivirati prekursor hormona tiroksina (T4) u aktivni oblik hormona, trijodtironin (T3) ili inaktivni oblik hormona, reverzni trijodtironin (rT3). Obzirom da ovi enzimi sadrže selen te je njihova sinteza ovisna o prisutnosti selena u organizmu, jasno je da selen ima iznimno važnu ulogu u regulaciji metabolizma i razvoja štitnjače te njenih hormona (Kang i sur., 2020; Dodig i Čepelak, 2004).

Još jedna skupina selenoproteina su tioredoksin reduktaze (engl. *thioredoxin reductase*, TXNRDs) čija je glavna funkcija kataliza NADPH ovisne redukcije tioredoksina. Održavanje reduciranog oblika tioredoksina važno je za regulaciju različitih funkcija stanica te metabolizma. Ostale funkcije ovih enzima uključuju i redukciju intramolekulskih disulfidnih mostova te regeneraciju različitih antioksidanasa, uključujući i vitamin C (Dodig i Čepelak, 2004).

Važnim selenoproteinom smatra se i selenoprotein P. Ovaj protein sadrži 10 atoma selena u jednoj molekuli, nastaje biosintezom u jetri te se otpušta u krvotok. Biološke funkcije ovog proteina nisu potpuno razjašnjene, no on se smatra transportnim proteinom za selen koji sadrži okvirno 60 % plazmatskog selena. Druga potencijalna funkcija ovog proteina je uloga antioksidansa u zaštiti endotelnih stanica od reaktivnih dušikovih vrsta (engl. *reactive nitrogen species*, RNS) (Hariharan i Dharmaraj, 2020; Dodig i Čepelak, 2004).

2.4. UČINCI SELENA U ORGANIZMU

Selen je element u tragovima čijim se prehrabnim unosom ili suplementacijom mogu postići različiti pozitivni učinci na zdravlje. Neki od tih učinaka su antioksidacijski, antikancerogeni, imunomodulatorni, hipoglikemijski, učinci na crijevnu mikrobiotu te kardioprotektivni učinci (San i sur., 2023).

Normalnim fiziološkim procesima u organizmu, kao što je metabolizam, nastaju slobodni radikali te se otklanjaju antioksidacijskim sustavima u tijelu. Slobodni radikali su iznimno reaktivne molekule s nesparenim elektronom koje se u normalnim uvjetima neutraliziraju i otklanjaju, no u uvjetima kada endogeni antioksidacijski sustavi ne funkcioniraju ili kada je organizam pod povećanim stresom, uslijed bolesti i sličnih stanja, dolazi do povećanog nakupljanja slobodnih radikala, odnosno do stanja koje nazivamo oksidacijski stres. Ove molekule mogu reagirati s makromolekulama te oštetiti stanice i DNK, što posljedično može dovesti do razvoja raznih bolesti i stanja (Jensen, 2003). Ovakva stanja mogu spriječiti endogeni i egzogeni antioksidansi neutralizacijom slobodnih radikala, a u njih se ubraja i selen (Sun i sur., 2023).

U organskim oblicima, kao SeCys, nalazi se u selenoproteinima koji imaju ulogu antioksidansa. Takvo svojstvo najistaknutije je kod glutathion peroksidaza koje smanjuju oksidaciju makromolekula uzrokovanu slobodnim radikalima te smanjuju oksidacijski stres, a time i negativne posljedice na stanice i DNK. Anorganski oblici selena također mogu djelovati kao antioksidansi smanjivanjem oksidacijskog stresa hvatanjem slobodnih radikala. Pokazalo se da deficitaran unos selena uzrokuje smanjenje aktivnosti glutathion peroksidaza te povećanje oksidacijskog stresa u organizmu (Sun i sur., 2023).

Unatoč kontroverznoj povezanosti selena i raka, različiti biološki aktivni oblici selena pokazali su određena zaštitna svojstva kod nekih vrsta raka. Selenospojevi iz hrane ili suplemenata prolaze različite metaboličke puteve te nastaju brojni metaboliti s određenim biološkim aktivnostima, od kojih se selenit pokazao kao najučinkovitiji po antikancerogenim svojstvima uz metilirane selenospojeve, koji također pokazuju dobra zaštitna svojstva (Sun i sur., 2023; Dodig i Čepelak, 2004). Postoji više mehanizama kojima selen može utjecati na prevenciju raka: selen potiče apoptozu mutiranih stanica, inhibira širenje i metastaziranje tumora, antioksidacijskim učincima potiče popravak oštećene DNK, utječe na metabolizam karcinogena, pospješuje antioksidacijsku aktivnost te imunosti sustav (Sun i sur., 2023; Dodig i Čepelak, 2004). Važno je napomenuti da, iako suplementacija selenom pokazuje pozitivne

učinke kod brojnih vrsta raka te posjeduje potencijal za kliničko korištenje, kod nekih vrsta raka kao što su karcinom skvamoznih stanica, nemelanomski rak kože te rak prostate suplementacija može povećati rizik ili negativno utjecati na tijek bolesti (Sun i sur., 2023).

Imunosni sustav služi kao barijera koja štiti organizam od stranih čestica i organizama te ih zajedno s drugim organskim sustavima prepoznaje i uklanja (Sun i sur., 2023). Selen je potreban za normalno funkcioniranje imunskog sustava, on utječe na staničnu i humoralnu imunost, a njegov manjak ili deficit u organizmu može dovesti do slabljenja imunoloških funkcija (Dodig i Čepelak, 2004). Unosom selena mogu se stimulirati brojne funkcije imunskog sustava: povećanje staničnog imunskog odgovora te ekspresije povećanim lučenjem interferona, povećanje proliferacije T-limfocita, povećanje broja i aktivnosti NK stanica, zaštita neutrofila od oksidacijskog stresa, poticanje lučenja proupalnih citokina i brojne druge funkcije. Uz sve korisne učinke koje selen ima na imunski sustav, uočilo se da unos selena smanjuje razine CD8 limfocita te granzima B u krvi, što može utjecati na smanjenje kontrole rada imunskog sustava (Sun i sur., 2023).

Učinak suplementacije selena na razvoj i tijek bolesti dijabetesa tipa 2 je dvojak te se smatra da uvelike ovisi o dozi, a optimalna doza u ovom slučaju nije potpuno utvrđena. U pojedinaca s dijagnosticiranim dijabetesom tipa 2 uočava se česta povišena razina selena u plazmi, no točna povezanost razine selena u plazmi s dijagnosticiranjem dijabetesa nije uspostavljena. Povećani unos selena može se povezati s povećanim rizikom za razvoj dijabetesa tipa 2, odnosno s povećanom razinom glukoze te glikoziliranog hemoglobina (Sun i sur., 2023). Studije na životinjama pokazale su da dugotrajan visoki unos selena prehranom ili suplementacijom dovodi do hiperglikemije, hiperinzulinemije, inzulinske rezistencije, odnosno povećava rizik za razvoj dijabetesa tipa 2. Ovakva opažanja upućuju na oprez pri suplementaciji selenom kod osoba s adekvatnom razinom selena zbog mogućih negativnih posljedica. S druge strane, nanočestice selena pokazuju potencijal u liječenju i prevenciji dijabetesa tipa 2. Adekvatne doze suplementacije nanočesticama selena mogu spriječiti hiperglikemiju, poboljšati razinu inzulina u plazmi, pomoći u regeneraciji oštećenih tkiva gušterače te poboljšati metabolizam glukoze u jetri regulacijom aktivnosti enzima zaduženih za metabolizam glukoze (Sun i sur., 2023).

2.5. POSLJEDICE DEFICITARNOG UNOSA SELENA

Selen je zbog svojih učinaka u organizmu iznimno važan element za normalan rast, razvoj te održavanje normalnih tjelesnih funkcija. Dugotrajan deficit selena može dovesti do

razvoja raznih bolesti te je sve veći zdravstveni problem diljem svijeta. Negativne posljedice deficita selena prvi su puta uočene na stočnim životinjama, kao nutritivna mišićna distrofija ili „bolest bijelih mišića“ (engl. *white muscle disease*) (Sun i sur., 2023; Petrović, 2021). Kod ljudi, deficit selena može dovesti do različitih simptoma koji uključuju zastoj u rastu, bolove u mišićima, miozitis, bjeljenje noktiju, opadanje kose, pseudo-albinizam, anemiju, makrocitozu te dolazi do poremećaja u radu različitih sustava, kao što su kardiološki, lokomotorni, imunosni i neurološki (Sun i sur., 2023; Masumoto i sur., 2007; Dodig i Čepelak, 2004).

Deficit selena dijagnosticira se mjerenjem plazmatske ili serumske razine selena, koja ne smije biti manja od 85 µg/L (Sun i sur., 2023). Osim populacija koje žive na područjima s tлом siromašnim selenom, za razvoj deficita selena povećan rizik imaju i druge skupine ljudi, poput osoba koje se hrane isključivo parenteralnom prehranom kroz duži period (minimalno 1 mjesec), osoba koje su na posebnim medicinskim dijetama (npr. oboljeli od fenilketonurije) ili osoba koje imaju smanjenu apsorpciju u tankom crijevu ili im je klinički odstranjen dio crijeva (Masumoto i sur., 2007; Dodig i Čepelka, 2004). Kod osoba na posebnim medicinskim dijetama ili parenteralnoj prehrani potrebna je kontrolirana suplementacija selenom kako bi se deficit selena spriječio ili smanjio ukoliko je deficit već dijagnosticiran (Masumoto i sur., 2007).

Deficit selena može dovesti do poremećaja u radu štitnjače, pa tako i do razvoja raznih bolesti štitnjače. Prvi slučajevi bolesti uzrokovanih deficitom selena u ljudskoj populaciji zabilježeni su u Kini na područjima siromašnim selenom, a to su Keshanova i Kashin-Beckova bolest (Tinggi, 2003). Osim spomenutih bolesti deficit selena povezuje se s povećanom prevalencijom astme u adolescenata, s povećanjem napredovanja virusnih infekcija poput AIDS-a, s pojavnošću neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove ili Parkinsonove bolesti te s povećanim rizikom za razvoj različitih vrsta raka poput raka debelog crijeva, prostate, jetre ili pluća, posebice kod pušača (Sun i sur., 2023; Dodig i Čepelak, 2004).

Negativne posljedice deficitarnog unosa selena mogu se izbjeći njegovim adekvatnim unosom. U područjima siromašnim selenom osim klasične farmakološke suplementacije, unos selena može se povećati biofortifikacijom. Procesi biofortifikacije uključuju obogaćivanje tla gnojivima s anorganskim oblicima selena, folijarnu prihranu biljaka (prihrana putem lista), genetičko inženjerstvo te korištenje biljnih otpadnih produkata od fitoremedijacije (Petrović, 2021).

2.5.1. Keshanova bolest

Keshanova bolest (engl. *Keshan disease*, KD) je endemska kardiomiopatija

karakterizirana multifokalnom nekrozom i fibrozom miokarda, slično simptomima dilatacijske kardiomiopatije. Ova bolest dobila je ime prema lokaciji na kojoj je 1935. godine prvi puta otkrivena, odnosno prema Keshan okrugu u provinciji Heilongjiang na sjeveroistoku Kine. Najčešće oboljeli od ove bolesti su mlade žene reproduktivne dobi te djeca nakon dojenačke dobi, a bolest se pojavljuje u Kini, Japanu i Koreji. Iako se prevalencija KD-a značajno smanjila, klinička prognoza oboljelih još uvijek je loša (Yan i sur., 2021; Lei i sur., 2011).

Bolest se može klasificirati u četiri kategorije: akutni, subakutni, kronični te latentni KD. Akutni KD karakteriziran je kardiogenim šokom, aritmijom, akutnim zatajenjem srca te naglom, brzo progresivnom, akutnom cirkulatornom disfunkcijom. Subakutni KD karakteriziran je sličnim simptomima kao akutni oblik bolesti uz kongestivno zatajenje srca, no sporijim početkom bolesti. Kronični KD očituje se dilatacijom srca, sporim početkom te dugim trajanjem bolesti. Latentni KD mogu razviti osobe koje su prethodno preboljele neki od oblika KD-a, ali i osobe koje nisu prethodno bolovale. Ovaj oblik bolesti karakteriziran je ozljedom miokarda te aritmijom uz normalan rad srca (Yan i sur., 2021).

Etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, no jednim od glavnih faktora za povećani rizik od razvoja ove bolesti smatra se deficit selena u organizmu. Prva povezanost KD-a i deficita selena je geografska rasprostranjenost selena, odnosno ova bolest se počela pojavljivati u područjima Kine koja su siromašna selenom. Osim geografske povezanosti pokazalo se da su u endemskim područjima KD-a razine selena u krvi i kosi stanovnika niže u usporedbi s razinama kod stanovništva iz neendemskih područja. Dodatan razlog zbog kojeg se prevalencija ove bolesti povezuje s deficitom selena je činjenica da se učestalost bolesti u brojnim populacijama smanjila prilikom suplementacije selenom (Sun i sur., 2023; Yan i sur., 2021). Unatoč svim poveznicama, deficit selena u organizmu vjerojatno nije samostalni uzročnik ove bolesti. Pokazalo se da rizik od razvoja ove bolesti povećaju i genetički faktori, infekcija Koksaki virusom, niska aktivnost enzima glutation peroksidaze te okolišni geokemijski čimbenici. Koksaki virus, točnije Koksaki B virus, zapažen je u miokardu oboljelih u različitim stadijima bolesti te je uočeno da ovaj virus može genetskom mutacijom u organizmima s deficitom selena povećati svoju virulenciju. Smatra se da adekvatna razina selena može spriječiti genetske adaptacije u virusnom RNK te time spriječiti povećanje virulencije (Yan i sur., 2021).

U brojnim slučajevima KD-a primijećena je obiteljska povijest ove bolesti, posebice kod slučajeva kroničnog KD-a, što upućuje na genetsku komponentu ove bolesti. Još jedan mogući čimbenik koji povećava rizik za razvoj bolesti je boravak na endemskom području KD-

a dulji od 3 mjeseca (Lei i sur., 2011). Čimbenik koji se smatra važnim kod razvoja bolesti, a povezan je s razinom selena u organizmu, je aktivnost selenoproteina glutation peroksidaze 1 (GPX1). Svojom antioksidacijskom aktivnošću ovaj enzim smanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih tegoba, a smanjena aktivnost GPX1 povećava rizik za nastanak KD-a. Deficit selena uzrokovat će smanjenu biosintezu ovog selenoproteina, a time i smanjenje aktivnosti što posljedično dovodi do povećanog rizika za razvoj bolesti (Lei i sur., 2011).

Suplementacija selenom pokazala se kao učinkovita terapija kod KD-a koja smanjuje stopu morbiditeta oboljelih. Stopa preživljavanja kod oboljelih od kroničnog KD-a pokazala se većom ukoliko primaju suplementaciju selenom u odnosu na oboljele koji ju ne primaju. Sukladno tome, najboljom terapijom smatra se kombinacija lijekova kaptoprila i metoprolol-tartarata sa suplementima selena, no u ovom području su potrebna daljnja istraživanja (Zhu i sur., 2019).

2.5.2. Kashin-Beckova bolest

Kashin-Beckova bolest (engl. *Kashin-Beck disease*, KBD) je kronična, endemska, degenerativna osteoartropatija prisutna u dijelovima svijeta siromašnim selenom. Bolest se najviše pojavljuje u 15 provincija Kine od sjeveroistočnog do jugozapadnog dijela zemlje te u Mongoliji, Sibiru i Koreji u manjoj mjeri. Ova vrsta osteoartritisa karakterizirana je nekrozom, atrofijom i degradacijom tkiva hrskavice kao patološkim značajkama koje dovode do zastoja u rastu, otečenih zglobova, skraćenih prstiju na rukama i nogama. Najčešća dobna skupina oboljela od ove bolesti su djeca od 5 do 13 godina (Sun i sur., 2023; Yao i sur., 2011).

Točna etiologija ove bolesti nije poznata, no mogućim čimbenicima zaslužnim za ovu bolest smatraju se mikotoksini prisutni u žitaricama, deficiti elemenata u tragovima u prehrani te visoke razine fulvinske kiseline u vodi za piće. Prevalencija KBD-a pokazuje regionalne razlike, kao i prisutnost određenih elemenata na tim područjima. Selen i jod smatraju se najvažnijima, odnosno njihov deficit prisutan je na područjima s visokom prevalencijom ove bolesti (Yao i sur., 2011). Obzirom da oboljeli od ove bolesti postepeno gube životne i radne sposobnosti, iznimno je bitno razviti moguće načine liječenja, prevencije i ranog otkrivanja bolesti. Potencijalna povezanost uzročnika KBD-a s okolišnim i genetskim faktorima otvara mogućnost ranog dijagnosticiranja te identifikacije KBD-a i drugih bolesti zglobova pomoću genetskih modela (Zheng i sur., 2017).

Spoznaja da je sadržaj selena u vodi i žitaricama područja pogođenog KBD-om znatno niži u odnosu na područja u kojima ova bolest nije prisutna, potaknula je otkrivanje

povezanosti selena s ovom bolesti. Raspodjela KBD-a uglavnom je dosljedna područjima koja su deficitarna selenom, no postoje i područja pogođena bolešću koja nemaju prisutan deficit selena te područja deficitarna selenom u kojima nije evidentirana prisutnost KBD-a. Obzirom na povezanost deficita selena s prisutnosti KBD-a, kao način prevencije ove bolesti počela se koristiti suplementacija selenom. Najčešće metode suplementacije su oralan unos natrijevog selenita, selenom obogaćenih kvasaca, soli selena ili prskanje biljaka selenom. U mnogim područjima suplementacija selenom pokazala je pozitivne učinke u prevenciji KBD-a, no nije u potpunosti uklonila prisutnost bolesti što ukazuje na postojanje drugih uzročnika osim deficita selena (Yao i sur., 2011).

2.5.3. Bolesti štitnjače

Visoka prevalencija bolesti štitnjače u ljudskoj populaciji predstavlja veliki zdravstveni problem te je nužno razumijevanje potencijalnih nutritivnih, okolišnih i genetskih uzročnika ovih bolesti te njihovih interakcija. Selen je u velikoj količini prisutan u štitnjači, gdje je zaslužan za održavanje normalnog metabolizma hormona štitnjače te pruža zaštitu od oksidacijskog stresa. U štitnjači se selen u najvećoj mjeri nalazi u obliku selenoproteina u stanicama štitnjače (tireocitima), odnosno u obliku aminokiseline SeCys, koja se nalazi u aktivnim mjestima selenoproteina. Upravo zbog velike prisutnosti selena u štitnjači te zbog njegovih fizioloških uloga, deficit selena smatra se značajnim uzročnikom bolesti štitnjače te se suplementacija selenom kod ljudi s niskim statusom selena smatra korisnom u borbi protiv bolesti štitnjače (Wang i sur., 2023; Köhrle, 2015).

Adekvatan unos selena važan je za biosintezu selenoproteina putem kojih selen ispoljava svoje biološke funkcije. Osim važnosti kod biosinteze selenoproteina adekvatan unos poboljšava strukturu i funkcije štitnjače. Najvažnije skupine selenoproteina za održavanje normalne funkcije štitnjače su jodotironin dejodinaze, glutation peroksidaze te tioredoksin reduktaze. Glutacion peroksidaze i tioredoksin reduktaze štite stanice od oksidacijskog stresa i upale degradacijom vodikovog peroksida, lipidnih peroksida i neutralizacijom drugih slobodnih radikala. Deficitom selena smanjuje se aktivnost ovih enzima te su stanice štitnjače izloženije oksidansima i posljedičnim oštećenjima. Jodotironin dejodinaze zaslužne su za aktivaciju i inaktivaciju hormona štitnjače trijodtironina (T₃). Iako deficit selena utječe na smanjenu sintezu i aktivnost dejodinaza, smanjena funkcija se ne zamjećuje odmah obzirom da regulacija metabolizma hormona štitnjače zahtjeva malu razinu aktivnosti ovih enzima, no dugoročniji deficitaran unos selena utječe na regulaciju metabolizma hormona štitnjače te na izražavanje njihovih fizioloških funkcija. Osim deficita

selena u organizmu na smanjenu biosintezu selenoproteina mogu utjecati i rijetki genetski poremećaji koji inaktiviraju biosintezu (Wang i sur., 2023; Köhrle, 2015).

Neadekvatan status selena u organizmu povezuje se s brojnim malignim i benignim bolestima štitnjače te s povećanim volumenom štitnjače, posebice u žena. Bolesti s kojima se povezuje status selena su: (i) autoimuni tireoiditis ili Hashimotov tireoiditis; (ii) Gravesova ili Basedowljeva bolest; (iii) gušavost; (iv) druge bolesti (postporođajni tireoiditis, tihi tireoiditis, subakutni tireoiditis, primarni miksedem); (v) karcinom štitnjače (Köhrle, 2015).

2.4.3.1. Hashimotov tireoiditis

Hashimotov ili autoimuni tireoiditis (HT) je najučestalija kronična autoimuna bolest koja utječe na funkciju štitnjače te često uzrokuje hipotireoidizam. HT nastaje kada imunosni sustav proizvodi antitijela koja napadaju vlastite stanice štitnjače, što dovodi do nedovoljne sekrecije hormona štitnjače te kompenzacijske proliferacije neoštećenih folikularnih stanica štitnjače kako bi se održavala normalna funkcija hormona. Zbog povećane učestalosti, HT postaje sve veći zdravstveni problem te je iznimno važno ustanoviti etiologiju ove bolesti, kao i moguće tretmane za liječenje (Wang i sur., 2023; Zheng i sur., 2023).

Mogućim uzrokom bolesti smatra se međudjelovanje genetskih i okolišnih faktora, imunoloških poremećaja, dobi, spola i drugih čimbenika. Genetski rizik povećava mogućnost razvoja hipotireoidizma 2,5 puta te se smatra da su žene 10 puta podložnije od muškaraca, posebice one starije životne dobi (iznad 75 godina). Okolišni faktori koji povećavaju rizik od razvoja HT-a su izloženost zagađenjima, pretjerani psihološki stres, sjedilački način života te zapadnjačke prehrane navike. Kao potencijalni uzročnici proučavali su se i razni elementi prisutni u prehrani. Posebice se proučavala povezanost štitnjače i joda, no uz jod se s funkcijom štitnjače povezuju i željezo, cink, bakar, kalcij te selen (Wang i sur., 2023; Zheng i sur., 2023).

Niski status selena smatra se važnim rizičnim faktorom kod razvoja HT-a te se niske razine selena često opažaju kod oboljelih. Razlog povezanosti selena i HT-a je prisutnost ovog elementa u selenoproteinima važnima za metabolizam hormona štitnjače te antioksidacijsku zaštitu stanica štitnjače. Obzirom da je HT autoimuna bolest, imunomodulatorni učinci selena i njegovog deficita također su čimbenik odgovoran za razvoj ove bolesti. HT je karakteriziran povišenim upalnim faktorima, odnosno upalnim procesom te povišenim antitijelima na tireoperoksidazu (engl. *thyroid peroxidase antibody*, anti-TPO) i antitijelima na tiroglobulin (engl. *thyroglobulin antibody*, anti-Tg). Regulacija ovih faktora s deficitom selena je teža te je

potencijalno potrebna suplementacija selenom kako bi se oni regulirali (Wang i sur., 2023; Zheng i sur., 2023).

Standardna terapija kod pacijenata s teškim oblicima hipotireoidizma je lijek levotiroksin, no potencijalna kombinacija ovoga lijeka sa selenom se razmatra zbog moguće bolje učinkovitosti. Suplementacija selenom, osim što povećava sintezu i bioaktivnost selenoproteina važnima za rad štitnjače, može utjecati i imunomodularno. Nakon određenog perioda suplementacije uočeno je smanjenje razine anti-TPO i anti-Tg antitijela, smanjenje razine stanica ubojica te drugih upalnih faktora, što poboljšava imunološku funkciju kod oboljelih od HT-a. Unatoč ovim učincima, suplementacija selenom u terapiji se trenutno preporučuje kod pacijenata s deficitom selena, no pod strogim nadzorom stručnjaka. Pri prekidu suplementacije selenom uočio se ponovni porast antitijela štitnjače, što ukazuje na moguću potrebu dugotrajne suplementacije koja se potencijalno može ostvariti i unosom hrane bogate selenom umjesto farmakoloških pripravaka unutar dnevnih dozvoljenih doza (Wang i sur., 2023; Zheng i sur., 2023; Köhrle, 2015).

2.4.3.2. Gušavost i Gravesova (Basedowljeva) bolest

Guša je stanje u kojem dolazi do difuznog povećanja cijele štitnjače ili nastajanja čvora u jednom režnju štitnjače. Ovo je stanje najčešće bezbolno i karakterizirano normalnom razinom hormona – eutireozom, pa uobičajeno nisu prisutni dodatni simptomi kod ovoga stanja (Pliva zdravlje, 2024). Glavnim uzročnikom gušavosti smatra se deficit joda te se suplementacijom joda u brojnim populacijama smanjila prevalencija guše. U nekim endemskim područjima unatoč adekvatnoj razini joda postoje prisutni slučajevi gušavosti čiji su uzročnici drugi okolišni faktori. Jedan od takvih faktora, koji se povezuje s pojavnošću guše, je i deficitarna razina selena. U takvim slučajevima suplementacija selenom može pomoći u regulaciji funkcije selena (Dabbaghmanesh i sur., 2007).

Gravesova ili Basedowljeva bolest je sindrom koji obuhvaća gušu, izbočenje očnih jabučica te hipertireozu, odnosno poremećaj metabolizma štitnjače s prejakim izlučivanjem hormona štitnjače. Bolest se manifestira u brojnim simptomima kao što su gubitak na težini, povećani apetit, nervoza, nemir, nepodnošenje topline, pojačano znojenje, umor, grčevi u mišićima, česte stolice, oticanje gležnjeva, menstrualne nepravilnosti kod žena te težim simptomima kao što su jako izražena tahikardija, lupanje srca i teško disanje kod napora (Pliva zdravlje, 2024). Brojne studije su dokazale da je i deficit selena u organizmu jedan od rizičnih faktora za razvoj ovog sindroma te da je status selena niži kod velikog broja oboljelih od Gravesove bolesti u usporedbi sa zdravom populacijom. Iz toga se razloga suplementacija

selenom razmatra kao moguća terapija za ovaj sindrom, no trenutne studije pokazuju nepotpune zaključke o suplementaciji. Različiti rezultati suplementacije selenom kod poboljšanja funkcije štitnjače ovise o obliku selena koji se koristi, o dozi, trajanju suplementacije te nutritivnom statusu pojedinca koji prima suplementaciju (Wang i sur., 2023).

2.6. POSLJEDICE PREKOMJERNOG UNOSA SELENA

Selen je element s tankom granicom između deficitarnog unosa (unos manji od 40 $\mu\text{g}/\text{dan}$) te prekomjernog unosa (unos veći od 400 $\mu\text{g}/\text{dan}$) koji može dovesti do toksičnih učinaka. Trovanje selenom prvi je puta opisao Marco Polo u 13. stoljeću pri putovanju zapadnom Kinom, no toksičnost selena je šire poznata od 1930-ih kada su otkriveni toksični učinci na dlaci i kopitima životinja (Petrović, 2021). Slučajevi toksičnih učinaka selena zabilježeni su i kod ljudi, a najčešći uzrok trovanja je unos selenske kiseline (H_2SeO_4) ili farmakoloških pripravaka za suplementaciju selenom (Tinggi, 2003).

Mogući mehanizmi koji dovode do toksičnosti selena su: (i) reakcije s tiolima te stvaranje slobodnih radikala; (ii) ugradnja viška SeMet u strukturne proteine; (iii) inhibicija procesa metilacije selena zbog viška SeCys s posljedicom nakupljanja selenovodika (Petrović, 2021). Toksičnost selena uvelike ovisi o obliku unesenog selena te o unesenoj dozi, no osim toga utječu i brojni drugi čimbenici poput dobi, fiziološkog stanja, nutritivnih interakcija i načina unosa (Tinggi, 2003). Glavni toksični oblici selena su anorganski oblici, selenat i selenit, kao i organski oblik, SeMet (Dodig i Čepelak, 2004).

2.6.1. Selenoza

Normalan unos selena hranom i suplementacijom uključuje konzumaciju 11 – 280 $\mu\text{g}/\text{dan}$, dok su razine selena u plazmi i krvi kod opće populacije otprilike 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ te razine u urinu 10 – 85 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Hadrup i Ravn-Haren, 2020). Ovisno o unesenoj dozi, serumske razine selena biti će raznolike i nepredvidive (MacFarquhar i sur., 2010). Iako rijetko, kod ljudi i životinja prekomjerna unos selena, koje može nastati nakon akutnog ili kroničnog prekomjernog unosa, dovodi do pojave koja se naziva selenoza. Trovanje selenom uzrokuje raznolike i neodređene simptome, no simptomi koji se često pojavljuju su gastrointestinalne tegobe (povraćanje, mučnina, proljev), opadanje kose, promjena boje i lomljivost noktiju, umor, iritabilnost, slabost, smanjena kognitivna funkcija te loš zadržavanje mirisa na češnjak. Raspodjela prekomjerne količine selena u lokomotorni sustav može uzrokovati grčenje i bol u mišićima te bolove u zglobovima (MacFarquhar i sur., 2010; Tinggi, 2003). Simptomi kod iznimno visokog prekomjernog unosa mogu uključivati povišenu tjelesnu temperaturu,

povećanu frekvenciju disanja, gastrointestinalne tegobe, paralizu, mijelitis te u najtežim slučajevima smrt (Dodig i Čepelak, 2004).

Kronično trovanje selenom ili kronična selenoza uzrokovana je dugotrajnim unosom visokih doza organskih i anorganskih oblika selena, najčešće neadekvatnom suplementacijom, izloženošću na radnom mjestu ili prehrambenim unosom na područjima s tлом iznimno bogatim selenom. Najviša dnevna doza koja se kod većine odraslih osoba može konzumirati bez razvoja toksičnih učinaka je 800 µg, no dnevne doze od 1 mg ili više najvjerojatnije će uzrokovati pojavu simptoma toksičnosti (Petrović, 2021; Dodig i Čepelak, 2004).

Akutno trovanje selenom ili akutna selenoza uzrokovana je jednokratnim unosom velikih količina selena u rasponu 1 – 100 mg Se/kg tjelesne mase. Tolika količina može dovesti do smrti, no smrtnost nije nužna posljedica ovakvoga unosa selena. Akutno trovanje najčešće je posljedica inhalacije hlapljivih oblika selena od strane radnika u industrijskim pogonima te namjernim ili slučajnim predoziranje suplementima selena ili sredstvima za bruniranje koji u sastavu često sadrže selensku kiselinu (Petrović, 2021; Hadrup i Ravn-Haren, 2020). Većina slučajeva akutnog trovanja koje je prouzrokovalo ili nije prouzrokovalo smrt bilo je uzrokovano unosom anorganskih oblika selena iz razloga što su ovakvi oblici češći u suplementima i sredstvima koji uzrokuju trovanje, dok su organski oblici u većoj mjeri prisutne u hrani u količinama nedovoljnim za akutno trovanje pri normalnoj konzumaciji hrane. Postoje zabilježeni slučajevi smrti uzrokovane unosom prekomjernih količina anorganskih oblika selena, no većina je slučajeva uzrokovana sredstvima za bruniranje koji sadrže i druge potencijalno štetne kemikalije uz selensku kiselinu (Hadrup i Ravn-Haren, 2020).

Razlučivanje doze koja uzrokuje smrtnost u usporedbi s onom koja ju ne uzrokuje, nije sasvim moguće. Slučajevi konzumacije doza u rasponu 1 – 100 mg selena/kg tjelesne mase pokazali su da jednake doze mogu i ne moraju uzrokovati smrt. Jednak je slučaj i kod plazmatskih razina selena, kod kojih se povećanje razine na 300 – 30 000 µg/L povezuje sa slučajevima smrtnosti, no jednake razine zabilježene su i u slučajevima bez smrtnog ishoda. Razine selena u urinu povezane sa slučajevima smrti iznose 170 – 30 000 µg/L, dok u nekim slučajevima i na razinama od 1000 µg/L nije došlo do smrti. Unatoč velikom preklapanju zapaženih unesenih doza selena te plazmatskih razina selena kod smrtnih te nesmrtnih slučajeva, unos selena od 10 mg/kg tjelesne mase te plazmatska razina selena od 1000 µg/L ili veći iznosi povezuju se s povećanim rizikom od smrtnog ishoda (Hadrup i Ravn-Haren, 2020).

3. ZAKLJUČCI

1. Selen je esencijalni element u tragovima koji se u organizam unosi iz biljnih i životinjskih prehrambenih izvora, a njegova koncentracija u tim izvorima ovisi o količini i dostupnosti selena iz tla.
2. U područjima s deficitom selena u tlu, neadekvatan prehrambeni unos selena se može nadoknaditi suplementacijom, klasičnim ili alternativnim metodama suplementacije.
3. Selen je sastavni dio brojnih proteina u tijelu koje nazivamo selenoproteinima te kroz svoju prisutnost u njima ispoljava brojne učinke u organizmu.
4. Deficit selena u organizmu dijagnosticira se pri serumskoj razini selena nižoj od 85 µg/L te se smatra jednim od uzročnika bolesti kao što su Keshanova bolest, Kashin-Beckova bolest te bolesti štitnjače čije se posljedice potencijalno mogu smanjiti suplementacijom selena kod deficita.
5. Dugoročni unos selena veći od 400 µg/dan može dovesti do nastanka toksičnih učinaka selena te trovanja selenom, odnosno selenoze.
6. Povoljni učinci selena postižu se pri njegovoj adekvatnoj koncentraciji, no granica adekvatnog unosa selena između nedovoljnih i prekomjernih koncentracija je tanka te se unos selena treba nadzirati i regulirati.

4. POPIS LITERATURE

Allmang C, Wurth L, Krol A (2009) The selenium to selenoprotein pathway in eukaryotes: more molecular partners than anticipated. *BBA-gen subjects* **1790(11)**, 1415-1423. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.03.003>

Bodnar M, Szczyglowska M, Konieczka P, Namiesnik J (2016) Methods of selenium supplementation: bioavailability and determination of selenium compounds. *Crit Rev Food Sci* **56(1)**, 36-55. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.709550>

Constantinescu-Aruxandei D, Frîncu R M, Capră L, Oancea F (2018) Selenium analysis and speciation in dietary supplements based on next-generation selenium ingredients. *Nutrients* **10(10)**, 1466. <https://doi.org/10.3390/nu10101466>

Dabbaghmanesh MH, Sadegholvaad A, Ejtehadi F, Omrani G (2007) Low serum selenium concentration as a possible factor for persistent goiter in Iranian school children. *Biofactors* **29(2-3)**, 77-82.

Dobrzyńska M, Drzymała-Czyż S, Woźniak D, Drzymała S, Przysławski J (2023) Natural Sources of Selenium as Functional Food Products for Chemoprevention. *Foods* **12(6)**, 1247. <https://doi.org/10.3390/foods12061247>

Dodig S, Čepelak I (2004) Istine i kontroverze o selenu. *Acta Pharmaceut* **54(4)**, 261-276.

Finley JW (2006) Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev* **64(3)**, 146-151. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00198.x>

Hadrup N, Ravn-Haren G (2020) Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *J Trace Elem Med Biol* **58**, 126435. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126435>

Hariharan S, Dharmaraj S (2020) Selenium and selenoproteins: It's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology* **28**, 667-695. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>

Hostić V (2009) Štitnjača – Pliva zdravlje. <https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/16252/Stitnjaca.html>. Pristupljeno 3. kolovoza 2024.

Jensen SJK (2003) Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struct-theochem* **666**, 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2003.08.037>

Johnson CC, Fordyce FM, Rayman MP (2010) Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition' Factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition. *P Nutr Soc* **69(1)**, 119-132. <https://doi.org/10.1017/S0029665109991807>

Kang D, Lee J, Wu C, Guo X, Lee B J, Chun JS i sur. (2020) The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med* **52(8)**, 1198-1208. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0408-y>

Kieliszek M (2019) Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* **24(7)**, 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>

Köhrle J (2015) Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol* **22(5)**, 392-401. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000190>

Lei C, Niu X, Ma X, Wei J (2011) Is selenium deficiency really the cause of Keshan disease? *Environ Geochem Health* **33**, 183-188. <https://doi.org/10.1007/s10653-010-9331-9>

MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C i sur. (2010) Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Inter Med* **170(3)**, 256-261. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495>

Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y i sur. (2007) Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition* **23(11-12)**, 782-787. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.001>

Niedzielski P, Rudnicka M, Wachelka M, Kozak L, Rzany M, Wozniak M i sur. (2016) Selenium species in selenium fortified dietary supplements. *Food Chem* **190**, 454-459. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.125>

Petrović M (2021) Selenium: widespread yet scarce, essential yet toxic. *ChemTexts* **7(2)**, 11. <https://doi.org/10.1007/s40828-021-00137-y>

Pilarczyk B, Tomza-Marciniak A, Pilarczyk R, Kuba J, Hendzel D, Udała J i sur. (2019) Eggs as a source of selenium in the human diet. *J Food Compos Anal* **78**, 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.01.014>

Pliva zdravlje (2024) Hipertireoza. <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/34/Hipertireoza.html>. Pristupljeno 3. kolovoza 2024.

Shahid M, Niazi NK, Khalid S, Murtaza B, Bibi I, Rashid MI (2018) A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health. *Environ Pollut* **234**, 915-934. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.019>

Skalickova S, Milosavljevic V, Cihalova K, Horky P, Richtera L, Adam V (2017) Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition* **33**, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.001>

Squires JE, Berry MJ (2008) Eukaryotic selenoprotein synthesis: mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors. *IUBMB Life* **60(4)**, 232-235. <https://doi.org/10.1002/iub.38>

Sun Y, Wang Z, Gong P, Yao W, Ba Q, Wang H (2023) Review on the health-promoting effect of adequate selenium status. *Front Nutr* **10**, 1136458. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1136458>

Suzuki KT (2005) Metabolomics of selenium: Se metabolites based on speciation studies. *J Health Sci* **51(2)**, 107-114. <https://doi.org/10.1248/jhs.51.107>

Thiry C, Ruttens A, De Temmerman L, Schneider YJ, Pussemier L (2012) Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food. *Food Chem* **130(4)**, 767-784. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.102>

Tinggi U (2003) Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol Lett* **137(1-2)**, 103-110. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00384-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00384-3)

Tsuji PA, Davis CD, Milner JA (2011) Selenium: Dietary sources and human requirements. U: Hatfield D, Berry M, Gladyshev V (ured.) Selenium: Its molecular biology and role in human

health, Springer, New York, str. 517-529. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1025-6_41

Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L (2023) Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol* **14**, 1133000. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>

Yan C, Luo R, Li F, Liu M, Li J, Hua W i sur. (2021) The epidemiological status, environmental and genetic factors in the etiology of Keshan disease. *Cardiovasc Endocrinol Metab* **10(1)**, 14-21. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000214>

Yao Y, Pei F, Kang P (2011) Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. *Nutrition* **27(11-12)**, 1095-1100. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.03.002>

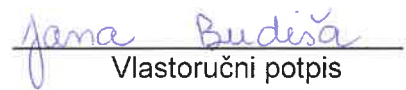
Zheng G, Cai Y, Guo Y, Song F, Hu Y, Li L i sur. (2023) The association between dietary selenium intake and Hashimoto's thyroiditis among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007–2012. *J Endocrinol Invest* **46(7)**, 1385-1395. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01987-0>

Zheng K, Si G, Duan C (2017) Diagnosis of kashin-beck disease and other common joint diseases via a gene model. U: *2017 IEEE 2nd Information Technology, Networking, Electronic and Automation Control Conference (ITNEC)*, Chengdu, China, str. 808-812. <https://doi.org/10.1109/ITNEC.2017.8284846>

Zhu Y, Wang X, Yang G, Wei J, Tan W, Wang L i sur. (2019) Efficacy of long-term selenium supplementation in the treatment of chronic Keshan disease with congestive heart failure. *Curr Med Sci* **39(2)**, 237-242. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2025-3>

Izjava o izvornosti

Ja Jana Budiša izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.


Vlastoručni potpis