

Review Article

Selenium dosage in prevention of diseases

Sanaz Salar Amoli, Ph.D Candidate in Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. [ORCID 0000-0001-7140-772X](#)

Hamid Reza Joshaghani (Ph.D), Professor of Clinical Biochemistry, Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. [ORCID 0000-0003-3392-304X](#)

***Seyyed Isaac Hashemy (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. **E-mail:** hashemyi@mums.ac.ir [ORCID 0000-0002-1323-5250](#)

Abstract

Selenium is an essential mineral found naturally in soil, water, and some foods. Today, selenium, as an antioxidant, is one of the vital elements in the human body. Although the human body needs a small amount of selenium daily, recent studies have shown that the same small amount of selenium is essential for maintaining healthy body function. It is challenging to choose the right dose of selenium. According to several studies in this present review, a daily supplement of 31.5-200 micrograms seems beneficial since the amount of selenium in various diseases is less than the amount in healthy people. The articles published in PubMed, Web of Science, Google Scholar and SCOPUS databases were screened and collected based on the keywords including selenium, oxidant, antioxidant, diabetes, cancer, toxicity, heart disease and liver disease. These keywords were chosen because of the antioxidant role of selenium as well as the prominent role of oxidation in the progression of these diseases. 150 articles published over a period of 20 years from 2000 to 2020 were used in this study. Articles about nano-seleniums, non-dietary supplements, and diseases caused by the underlying disease of metabolic syndrome were excluded and finally 121 articles were included in the study. A limited number of studies show that patients with multiple disorders may need to take higher doses of selenium (82.4 to 200 micrograms) than healthy people. In this study, selenium's antioxidant role in chronic metabolic disorders, including hyperlipidemia and hyperglycemia, and some cancers, were investigated. Also, the clinical significance of selenium deficiency in metabolic diseases, as well as clinical and experimental observations on the effect of selenium dietary supplements in the treatment of chronic metabolic diseases such as diabetes and atherosclerosis, and cancers, are briefly mentioned. Besides, the recommended toxicity and dose of selenium have been discussed.

Keywords: Selenium, Atherosclerosis, Diabetes Mellitus, Hyperglycemia

Received 30 Sep 2019

Revised 23 Jun 2020

Accepted 29 Jun 2020

Cite this article as: Salar Amoli S, Joshaghani HR, Hashemy SI. [Selenium dosage in prevention of diseases]. J Gorgan Univ Med Sci. 2021 Winter; 22(4): 1-13. [Article in Persian]

سلنیوم و دوز مصرفی آن در پیشگیری از بیماری‌ها

ORCID 0000-0001-7140-772X

ساناز سالار آملی، دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، دپارتمان بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

ORCID 0000-0003-3392-304X

دکتر حمیدرضا جوشقانی، استاد بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID 0000-0002-1323-5250

* دکتر سید اسحاق هاشمی، دانشیار بیوشیمی بالینی، دپارتمان بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

سلنیوم یک ماده معدنی ضروری است که به طور طبیعی در خاک، آب و برخی مواد غذایی یافت می‌شود. امروزه سلنیوم به عنوان آنتی‌اکسیدان، یکی از عناصر ضروری در بدن انسان به شمار می‌رود. اگرچه بدن انسان روزانه به مقدار کمی از سلنیوم نیاز دارد؛ اما مطالعات اخیر نشان داده‌اند که همین مقدار کم سلنیوم برای حفظ عملکرد طبیعی بدن ضروری است. انتخاب دوز مطلوب مصرف سلنیوم امری دشوار است و با توجه به مطالعات متعددی که در این بررسی انجام شده؛ به نظر می‌رسد که مکمل روزانه ۳۱/۵ تا ۲۰۰ میکروگرم سودمند باشد. مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی *PubMed*، *Web of Science*، *Google Scholar* و *SCOPUS* بر اساس کلیدواژه‌های سلنیوم، اکسیدان، آنتی‌اکسیدان، دیابت، سرطان، سمیت، بیماری قلبی و بیماری کبدی غربال و جمع‌آوری شدند. این واژه‌های کلیدی به خاطر نقش آنتی‌اکسیدانی سلنیوم و همچنین نقش پررنگ اکسیداسیون در پیشرفت این بیماری‌ها انتخاب شدند. از تعداد ۱۵۰ مقاله منتشر شده در فاصله زمانی ۲۰ ساله طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ استفاده گردید. مطالعاتی که در زمینه نانوسلنیوم‌ها، مکمل‌های غیرخوراکی و بیماری‌های ناشی از عوارض بیماری زمینه‌ای سندرم متابولیک ایجاد شده بودند؛ از مطالعه خارج شدند و در نهایت تعداد ۱۲۱ مقاله وارد مطالعه گردید. تعداد محدودی از مطالعات نشان داده که بیماران مبتلا به اختلالات متعدد، ممکن است نسبت به افراد سالم نیاز به مصرف دوز بالاتری از سلنیوم (۲۰۰-۸۲/۴ میکروگرم) داشته باشند. در این مطالعه، نقش آنتی‌اکسیدانی سلنیوم در اختلالات متابولیک مزمن از جمله هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی و برخی سرطان‌ها بررسی شده است. همچنین اهمیت بالینی کمبود سلنیوم در بیماری‌های متابولیک و نیز مشاهدات بالینی و تجربی در مورد اثر مکمل‌های غذایی سلنیوم در درمان بیماری‌های متابولیک مزمن مانند دیابت، آرتروز و اسکروزیس و سرطان‌ها به‌طور خلاصه ذکر شده است. به‌علاوه سمیت و دوز توصیه شده سلنیوم مورد بحث قرار گرفته است.

کلید واژه‌ها: سلنیوم، آرتروز، دیابت ملیتوس، کاهش قندخون

* نویسنده مسؤل: دکتر سید اسحاق هاشمی، پست الکترونیکی hashemyi@mums.ac.ir

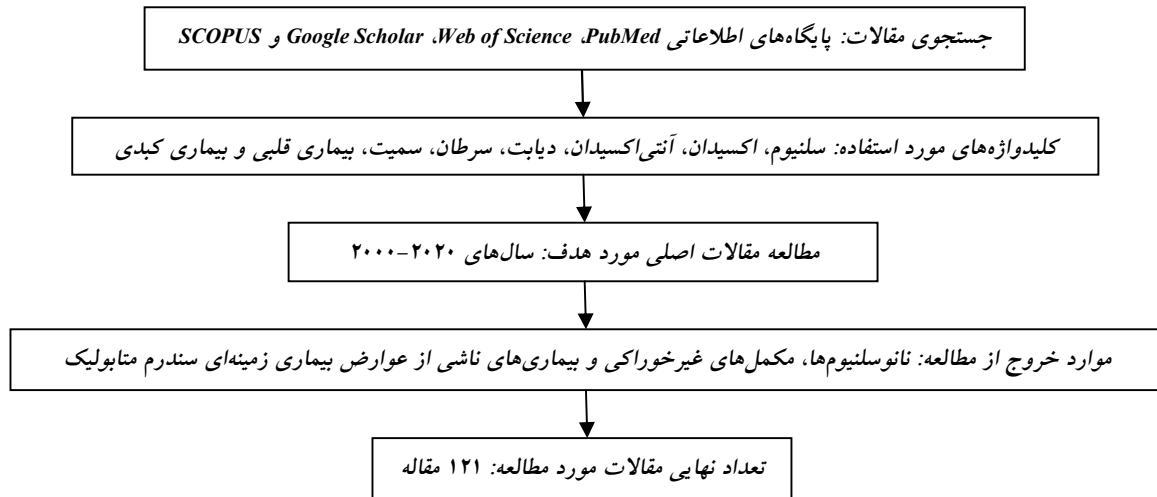
نشانی: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، دپارتمان بیوشیمی، تلفن ۰۵۱-۲۸۸۲۸۵۷۴

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۷/۸، اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۴/۳، پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۴/۹

مقدمه

می‌دهد که عوامل محیطی و داخلی ممکن سطح سلنیوم را تحت تاثیر قرار دهند (۴). همچنین مطالعاتی وجود دارند که بیانگر سمیت سلنیوم در هر دو میزان کم و زیاد این عنصر هستند. بدین معنا که سلنیوم مانند شمشیر دو لبه‌ای عمل می‌کند که هم کمبود آن مضر است و هم زیادی آن می‌تواند مشکل آفرین باشد (۵). هر دو فرم آلی و غیر آلی سلنیوم می‌تواند توسط روده کوچک جذب و در بافت‌های مختلف بدن توزیع شود و نقش‌های بیولوژیکی مهمی را از طریق تنظیم سنتز سلنو پروتئین‌ها ایفا کند (۶). سلنو پروتئین‌ها مجموعه‌ای از ۲۵ پروتئین حاوی سلنیوم هستند که سنتز آنها مستلزم وجود یک همولوگ سیستمین حاوی سلنیوم (سلنوسیتین) است. سلنو پروتئین‌ها به عنوان مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های داخل سلولی برای جلوگیری از آسیب‌های اکسیداتیو شناخته شده‌اند (۷-۱۱). بنابراین، سلنیوم به عنوان یک دفاع داخلی آنتی‌اکسیدان در سال‌های اخیر حائز اهمیت گشته است.

سلنیوم سی و چهارمین عنصر جدول تناوبی است که از آن به دلیل وجود خصوصیات فلزی و غیر فلزی به عنوان متالوئید نام برده می‌شود (۱). سلنیوم به عنوان یک ماده مغذی، اولین بار به عنوان یک محصول جانبی از تولید اسید سولفوریک معرفی شد. سلنیوم یک عنصر ضروری است که در دو سیستم متابولیکی مهم حضور دارد. اول در سیستم آنتی‌اکسیدانی، به عنوان یک نوع گلو تاتیون پراکسیداز عمل می‌کند که یک آنزیم مهم آنتی‌اکسیدانی است و دوم حضور در آنزیم دیدیناز است که در متابولیسم هورمون تیروئید نقش دارد. بیشتر سلنیوم در کبد به سلنوسیتین تبدیل می‌شود که در بیوسنتز سلنو پروتئین‌ها از جمله گلو تاتیون پراکسیداز استفاده می‌شود (۲). سلنیوم به‌طور طبیعی در بدن وجود دارد (۳)؛ اما سطح آن در بین جمعیت‌های مناطق مختلف جغرافیایی و همچنین گروه‌های سنی مختلف در یک منطقه متغیر است و این امر نشان



شکل ۱: نحوه انتخاب مقالات

زمینه‌ای سندرم متابولیک ایجاد شده بودند؛ از مطالعه خارج شدند و در نهایت تعداد ۱۲۱ مقاله وارد مطالعه گردید (شکل یک).

نقش سلنیوم در درمان هیپرلیپیدمی

هیپرلیپیدمی اشاره به غلظت بالای محصولات لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها در خون دارد. این مشکل می‌تواند عمدتاً به علت عوامل ژنتیکی و خانوادگی باشد؛ اما در اغلب موارد، از سایر اختلالات متابولیک ناشی می‌شود. هیپرلیپیدمی ثانویه نوعی اختلال متابولیکی است که در چندین بیماری مزمن انسانی مانند دیابت و چاقی دخیل است. مشاهدات نشان داده‌اند که سلنیوم یک عمل ضد آتروژنی داشته و پراکسیداسیون لیپیدها را سرکوب می‌کند. همچنین تجویز سلنیوم میزان تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، اسیدهای چرب آزاد و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) در سرم موش‌هایی که از رژیم غذایی کلسترول بالا تغذیه شده بودند را سرکوب کرده است (۱۳).

در مطالعه‌ای افراد جوان سالم با مصرف بالای سلنیوم در رژیم غذایی (بیش از ۸۲/۴ میکروگرم در روز) سطح پایین اسید سیالیک و تری‌آسیل‌گلیسرول را نشان دادند و همچنین میزان پاسخ التهابی و شیوع سندرم متابولیک مانند اختلالات لیپیدی و مقاومت به انسولین در این افراد کاهش یافت (۱۴). این مسأله نشان‌دهنده اثر مثبت مصرف سلنیوم در تنظیم متابولیسم لیپید است. در مطالعه دیگری سطح سلنیوم پلاسما در افراد دچار لیپمی (۷۱-۵۹ ساله) افزایش نشان داد (۱۵).

در موش‌های صحرایی مبتلا به هیپرلیپیدمی ناشی از دیازینون (ماده حشرکش ارگانوفسفره استفاده شده در کشاورزی و صنعت)، مکمل سلنیوم به صورت سلیت سدیم (۲۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دسی‌لیتر) توانست واکنش‌پذیری اسید تیوباربیتریک سرم (TBARS)، لیپیدها، کلسترول، اوره و کراتینین را که ممکن است

نقش درمانی سلنیوم به عنوان یک ماده مغذی برای اولین بار توسط Wrobel و همکاران گزارش شد. Wrobel و همکاران مشاهده کردند مکمل سلنیوم با دوز کم می‌تواند از نکرور کبد موش جلوگیری کند (۶). از آن پس، مطالعات زیادی پیرامون اثرات مفید مکمل سلنیوم در حفظ عملکرد ایمنی، غدد درون ریز، چرخه متابولیکی و هموستاز سلولی انجام گردید (۱۲). علاوه بر عملکرد فیزیولوژیک سلنیوم، پتانسیل مکمل سلنیوم در حفظ شرایط پاتولوژیک انسان، به ویژه در اختلالات متابولیک، اغلب مورد بحث بوده است. با این حال، نقش مکمل سلنیوم به عنوان آنتی‌اکسیدان در بیماری‌های متابولیکی عمده هنوز به طور انتقادی بررسی نشده است. ما در اینجا، مطالعات انجام شده را بازبینی کرده و مکانیسم پایه سلنیوم در بیماری‌های متابولیکی مختلف را بررسی کردیم. همچنین سمیت و دوز توصیه شده سلنیوم را مورد بررسی و بحث قرار داده‌ایم. علاوه بر این، از آنجایی که اثر مولکولی سلنیوم کمتر شناخته شده است؛ در این مقاله به پیش‌بینی و بحث پیرامون اثر مکمل سلنیوم بر روی پروتئین‌های سیگنالینگ پرداخته شده است.

روش بررسی

مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، SCOPUS، Google Scholar، Web of Science بر اساس کلیدواژه‌های سلنیوم، اکسیدان، آنتی‌اکسیدان، دیابت، سرطان، سمیت، بیماری قلبی و بیماری کبدی غربال و جمع‌آوری شدند. این واژه‌های کلیدی به خاطر نقش آنتی‌اکسیدانی سلنیوم و همچنین نقش پررنگ اکسیداسیون در پیشرفت این بیماری‌ها انتخاب شدند. از تعداد ۱۵۰ مقاله منتشر شده در فاصله زمانی ۲۰ ساله طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ استفاده گردید. مطالعاتی که از نانوسلنیوم‌ها، مکمل‌های غیرخوراکی و بیماری‌های ناشی از عوارض بیماری

است (۲۵). از ۲۵ سلنوپروتئین شناخته شده، GPx، تیورودوکسین ردوکتازها و متیونین سولفو کسید ردوکتاز B1 با استرس قلبی عروقی مرتبط بوده‌اند (۲۶ و ۲۷) و ارتباطی بین میزان انفارکتوس میوکارد با اندازه‌گیری میزان تریپونین I و میزان سلنیوم سرم در یک مطالعه کوچک در ۵۵ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد نشان داده شده است (۲۸). سلنیوم (۱۰ ppm برای ۳۰ روز) ممکن است پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی دچار هیپرلیپیدمی را تنظیم کرده و به طور عمده با کاهش سطح کلسترول و شاخص آتروژنیک همراه باشد (۲۹). در مقابل، مطالعه دیگری در بریتانیا نشان داد که سطح بالایی از سلنیوم در سرم، نشان‌دهنده افزایش خطرات نامطلوب قلبی عروقی بوده و می‌تواند سطح کلسترول را افزایش دهد (۳۰).

هیپرکلسترولمی

اهمیت غلظت سلنیوم سرم در مطالعه Galicka-Latala و Jarzabek مشخص شد. مالون دی آلدئید (MDA) نشان‌دهنده پراکسیداسیون چربی است که با سطح سلنیوم سرم در هر دو حالت نرمال (کلسترول پلاسما کمتر از ۵/۲ میلی‌مول/لیتر) و هیپرکلسترولمیک (بالای ۵/۲ میلی‌مول/لیتر) همبستگی مثبت دارد. در حالی که MDA در لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)، با سطح سرمی سلنیوم بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی همراهی منفی داشت (۳۱). در مطالعه Dhingra و Bansal نیز نشان داده شد که کمبود سلنیوم منجر به فعالیت HMG-CoA ردوکتاز (آنزیم کنترل‌کننده در بیوسنتز کلسترول) می‌شود که در انتها منجر به افزایش سنتز کلسترول خواهد شد (۳۲).

در یک مدل آزمایشی، کمبود سلنیوم در حیوانات هیپوکلسترولمی منجر به بیان کمتر گیرنده‌های LDL و HMG-CoA ردوکتاز شد؛ اما سطح آپولیپوپروتئین B (ApoB) از طریق دریافت مکمل سلنیوم (۱ ppm) افزایش یافت (۳۳ و ۳۴). در موش‌های صحرایی تغذیه شده با چربی زیاد (high-fat diet-fed)، سلنیوم (۰/۱۷۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز از طریق گاوآزه به مدت ۱۰ هفته) توانست LDL-C را در سرم و همچنین تری‌گلیسرید و کلسترول را در کبد کاهش دهد. احتمالاً این امر به علت کاهش بیان اسید چرب سنتز است (۳۵). علاوه بر این Kaur و Bansal دریافتند که مکمل سلنیوم (۱ ppm) می‌تواند سطوح ROS ناشی از رژیم غذایی با چربی بالا را تا ۲۹ درصد کاهش دهد و آنزیم پاراکسوناز ۱ سرم را سرکوب کند؛ اما تاثیری بر روی فاکتور فعال‌کننده پلاکتی استیل هیدرولاز که نشان‌دهنده پتانسیل سلنیوم در محدود کردن عوارض هیپوکلسترولمی است؛ ندارد (۳۶). در ادامه، مکمل سلنیوم (۱ ppm) با جبران کاهش هورمون‌های T3 و T4 در سرم خرگوش تغذیه شده با چربی زیاد و نیز بهبود یدتیرونین ۵-دیدیناز نوع I (5'-DI) در

ناشی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان القا شده و یا محتوای گلوکاتینون باشد؛ متعادل نماید (۱۶). علاوه بر این، مکمل سلنیوم (یک میکروگرم / کیلوگرم / دسی‌لیتر) توانسته شرایط هیپرلیپیدمی را با کاهش بیان هیدروکسی‌متیل‌گلوکاتریل-کوآ ردوکتاز (HMGCoA) و آنزیم‌های لیپوژنیک در موش صحرایی بهبود بخشد (۱۳).

مطالعه دیگری نشان داده ویتامین E و Se (به ترتیب ۲۰ میلی‌گرم و ۰/۳ میلی‌گرم در روز) ممکن است نقش مهمی در کاهش افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های قلب موش‌های صحرایی ناشی از تجویز دوز بالای پردنیزولون داشته باشد (۱۷).

مکمل سلنیوم به شکل دی‌فنیل دی‌سلنید (۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) باعث افزایش HDL-C و کاهش تری‌گلیسرید در سرم موش‌های دچار هیپرلیپیدمی شده است که بیانگر اثر سلنیوم در کاهش چربی مضر خون است (۱۸). علاوه بر این، از آنجایی که هیپرلیپیدمی اثر منفی بر باروری مردان دارد؛ مکمل پروبیوتیک‌های غنی شده با سلنیوم یا پروتئین غنی شده با سلنیوم (معادل ۰/۵ میکروگرم / گرم سدیم) برای بهبود باروری در انسان و حیوانات پیشنهاد شده است (۱۹).

آترواسکلروز (تصلب شرایین) و بیماری‌های قلبی

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است سلول‌ها را از اثرات جانبی رادیکال‌های آزاد و پراکسیدهای لیپیدی محافظت کنند. لذا این فرضیه وجود دارد که سلنیوم می‌تواند در کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی مفید باشد (۲۰).

در مطالعه‌ای Chan و همکاران دریافتند که کمبود سلنیوم ممکن است با کاهش کارآیی شریان‌ها در بیماران دارای پتانسیل حوادث عروقی همراه باشد (۲۱). همچنین، یافته‌های مطالعه Kalkan و همکاران نشان داد که در بیماران دیس‌لیپیدمیک با اختلال ذخیره‌سازی گلیکوژن نوع I و نوع III که هنوز منجر به آترواسکلروز زودرس نشده‌اند؛ غلظت پلاسمایی سلنیوم پایین‌تر از افراد سالم است (۲۲). مکمل سلنیوم به شکل مخمر سلنیوم (۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم) عملکرد آنزیم‌های قلبی، پراکسیداسیون لیپید و التهاب را بهبود بخشیده و با جلوگیری از آسیب اکسیداتیو، می‌تواند عملکرد میوکارد را ارتقاء دهد (۲۳).

یک مطالعه مشاهده‌ای نشان داد که بهبودی احتمالی بیماران پس از CPR با مصرف سلنیوم به خصوص آنهایی که تزریق سلنیوم در ۲۴ ساعت اول پس از CPR داشتند؛ دیده شده است (۲۴). در مرحله حاد پس از انفارکتوس میوکارد و به ویژه خون‌رسانی مجدد پس از آن، آسیب اکسیداتیو حایز اهمیت است. یک منبع اصلی برای ROS میوکارد، در میتوکندری قرار دارد و تولید آن با گلوکاتینون مرتبط

روز) و داکسی سایکلین در موش‌های صحرایی هیپرگلیسمی ناشی از القا شده با STZ در یک مطالعه بیانگر توانایی سلنات در کاهش سطح قندخون بدون قابل توجه به وزن بدن است. سلنات سطح تیوردوکسین ۱ (TRX-1) را در عضلات اسکلتی حفظ می‌کند؛ اما در کبد اینگونه نیست. چرا که ظرفیت کربنیل پروتئین و ظرفیت جذب رادیکال اکسیژن در کبد سرکوب شده است. علاوه بر این، سطوح آزاد و کل پروتئین تیول در عضله اسکلتی و کبد موش‌های صحرایی دیابتی تحت درمان با سلنیت (۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) تصحیح شده است (۴۵). Bajpai و همکاران نتیجه‌گیری مشابهی در مورد اثر سلنیت سدیم، فرم دیگر سلنیوم غیر ارگانیک، در کاهش قندخون در موش‌های صحرایی دیابتی القاء شده با STZ داشتند. تجویز سلنیت (۱۰ تا ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به مدت ۱۴ روز) می‌تواند باعث کاهش میزان گلوکز سرم و بهبود زخم دیابتی از طریق نرمال شدن سطح پایین فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی شود. همچنین باعث بهبود آنتی‌اکسیدان در محل زخم می‌گردد (۴۶). در مطالعه دیگری که به بررسی اثر ترکیبی دوز پایین انسولین و سلنیوم (۱۸۰ میکروگرم/کیلوگرم / دسی‌لیتر) در درمان هیپرگلیسمی القا شده با STZ در موش‌های صحرایی پرداخته شد؛ مشخص گردید که این ترکیب می‌تواند به کاهش سطح گلوکز و چربی خون از طریق تصحیح PI3K و GLUT4 در عضله قلب کمک کند و در نهایت عملکرد قلب را بهبود بخشد (۴۷). مکمل سلنیوم (۵ ppm/روز - در مدت چهار هفته) می‌تواند بیان GLP-1R را بهبود بخشد و باعث سرکوب IRS-1 و Raf-1 در کبد شوند که ممکن است اثر کاهنده قندخون را در روی موش‌های دیابتی داشته باشد (۴۸). علاوه بر این، Kahya و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که تجویز ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم سدیم سلنیت می‌تواند موجب اصلاح پراکسیداسیون چربی اریتروسیت‌ها و سطوح پلاسمایی IL-1 β و IL-4 در موش‌های صحرایی دیابتی شود (۴۹).

مطالعه Erbayraktar و همکاران در مقایسه اثر اشکال مختلف سلنیوم در کاهش قندخون در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نشان داد که سدیم سلنات و سلنومیتونین (۲ میکرومول / کیلوگرم / روز - از طریق مسیر ارگوستریک برای ۱۲ هفته) می‌تواند باعث افزایش قندخون در موش‌های دیابتی شوند. با این حال، سدیم سلنات بر روی فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز نسبت به سلنومیتونین اثر قوی‌تری داشته است (۵۰). همچنین، مکمل سلنیوم (۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) می‌تواند فعالیت گلوکز، انسولین و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را در موش‌های مبتلا به دیابت و فعالیت‌های α -آمیلاز و α -گلوکوزیداز را در مدل آزمایشگاهی (in vitro) سرطان معده و روده بهبود بخشد (۵۱). تجویز سدیم سلنیت (تزریق داخل صفاقی

کبد، نشان داده که سلنیوم قادر به تنظیم رفتارهای تیروئید در حالت هیپرلیپیدمی است (۳۷ و ۳۸). علاوه بر این‌ها، مکمل سلنیوم (۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) باعث بهبود مورفولوژی نامنظم کلیوی ناشی از هیپوکلسترولمی می‌شود (۳۹).

نقش سلنیوم در درمان هیپرگلیسمی

گزارش‌های موجود درباره نقش سلنیوم در ایجاد تغییرات در میزان گلوکز خون، متناقض به نظر می‌رسد. آسیب ناشی از رادیکال آزاد ممکن است نقش مهمی در ایجاد عوارض در دیابت داشته باشد. چندین منبع بالقوه برای افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در دیابت از جمله اکسید شدن گلوکز، فعال شدن لکوسیت‌ها و افزایش در دسترس بودن فلزات وجود دارد. از طرف دیگر، ریز مغذی‌ها ممکن است در پراکسیداسیون لیپیدها و همچنین در محافظت در برابر اکسیداسیون نقش داشته باشند. در حقیقت، تغییرات قابل توجهی در متابولیسم مواد معدنی از جمله سلنیوم در بیماران مبتلا به دیابت توصیف شده است. مطالعات نشان داده‌اند که کمبود این ماده معدنی با بروز برخی از عوارض دیابت همراه بوده است (۴۰).

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که بیماران هیپرگلیسمی دچار کمبود سلنیوم در خون هستند. اگر چه برخی دیگر از مطالعات انجام شده نیز نشان داده‌اند که سلنیوم خون در بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی بالاتر است (۴۱). با وجود نتایج متناقض پیرامون اثر درمان مکمل سلنیوم در دیابت نوع ۲، شواهد حاکی از آن است که سلنیوم برای بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و همچنین برای درمان عوارض مرتبط با هیپرگلیسمی مفید است.

دیابت نوع یک

شواهد حاکی از آن است که میزان سلنیوم به‌طور قابل توجهی در گلبول‌های قرمز بیماران دیابتی نوع یک کاهش می‌یابد و همچنین کمبود سلنیوم در گلبول‌های قرمز ممکن است همراه با اختلالات خون‌شناسی در این بیماران باشد (۴۲). مطالعه Sheng و همکاران نشان داد که درمان موش‌های دیابتی با سلنیت سدیم (از طریق گاواژ - ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز - به مدت ۴ هفته) سبب کاهش قندخون و افزایش سطح گلوکوتایون (GSH) در کبد و مغز موش‌های دیابتی می‌شود. با این حال، درمان سلنیت در موش‌های نرمال به طرز شگفت‌آوری باعث کاهش سطح GSH کبدی می‌گردد (۴۳). مطالعه دیگری با استفاده از مدل دیابت القاء شده با استرپتوزوتوسین (STZ-induced diabetic model) اذعان داشت که ترکیبی از ویتامین E (۶۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / دسی‌لیتر) و سلنیت سدیم (۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) باعث کاهش میزان قندخون با القای بیان و فعالیت چندین آنزیم آنتی‌اکسیدان از جمله کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکوتایون پراکسیداز می‌شود (۴۴). نتایج مقایسه اثر تجویز خوراکی سلنیت سدیم (۰/۳ میلی‌گرم / کیلوگرم /

می‌تواند به‌طور قابل توجهی باعث افزایش هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی شده و سطح چربی‌های کبدی و آنتی‌اکسیدان‌ها را بهبود بخشد (۵۹).

دیابت بارداری

غلظت سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به دیابت بارداری در مطالعاتی به‌طور معنی‌داری کمتر از مادران باردار سالم گزارش شده است (۶۰ و ۶۱). همچنین، زنان باردار بین ۱۲ و ۳۴ هفته دارای سطوح پایین سلنیوم سرم هستند که با افزایش گلوکز ناشتا همبستگی داشته؛ اما با سطح انسولین ارتباطی ندارند که نشان می‌دهد ممکن است سلنیوم مستقل از انسولین بر روی متابولیسم گلوکز اثر گذارد (۶۲). از آنجا که جذب سلنیوم در افراد هیپرگلیسمی به‌طور قابل توجهی پایین است؛ می‌توان استنباط کرد که رابطه بین جذب سلنیوم با هیپرگلیسمی حاملگی منفی بوده و سطح سلنیوم در بیماران مبتلا به اختلال تحمل گلوکز نیز پایین است (۶۳). با این حال، مصرف سلنیوم در مادران باردار (۹۵-۶/۳ میکروگرم / روز) هیچگونه همبستگی مثبت و منفی با میزان ابتلا به خودایمنی سلول‌های بتا در اوایل دوره کودکی ندارد (۶۴). مطالعه Guney و همکاران بر روی درمان‌های ترکیبی ویتامین E (۶۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) و سلنیت سدیم (۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) بر روی موش‌های صحرایی باردار دیابتی نشان داد که پس از ۲۱ روز درمان، سطح غیر طبیعی پراکسیداسیون لیپید (LPO) در موش‌های صحرایی به‌طور قابل توجهی نرمال شده است که احتمالاً مرتبط با افزایش شدید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است (۶۵). نتایج یک مطالعه بالینی بر روی مکمل سلنیوم در بیماران مبتلا به دیابت بارداری نیز نشان داد که سلنیوم (۲۰۰ میکروگرم / روز برای ۶ هفته - از هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری) به‌طور قابل توجهی قندخون ناشتا، سطح سرمی انسولین و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، سلنیوم، GSH را افزایش داده که منجر به کاهش MDA در پلاسما می‌شود. با این حال، تغییرات قابل توجهی در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، پروفایل‌های لیپیدی، نیتریک اکسید پلاسما و یا کل غلظت آنتی‌اکسیدانی مشاهده نشد (۶۶).

عوارض جانبی هیپرگلیسمی

شواهد مستقیم اثرات آنتی‌اکسیدانی سلنیوم در مدل حیوانی دیابتی حاکی از آن است که تجویز سلنیت سدیم (۰/۳ میلی‌گرم / روز - در ۲۱ روز) باعث افزایش ویتامین E، کاهش میزان MDA در پلاسما و کاهش پراکسیداسیون لیپید می‌شود. بنابراین مکمل سلنیوم باعث کاهش میزان رادیکال آزاد و بهبود عوارض دیابت می‌گردد (۶۷). علاوه بر این Liu و همکاران دریافتند که مکمل سلنیوم به شکل سلنیوم - پلی ساکارید از (۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) می‌تواند MDA و LDL-C را از طریق افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان

به میزان ۰/۳ میلی‌گرم / روز - به مدت ۲۵ روز) می‌تواند سطح ویتامین E را در کبد و پلاسما در حیوانات دیابتی افزایش دهد. همچنین تجویز سلنیوم می‌تواند فعالیت GPX و غلظت GSH را در گلبول‌های قرمز و کبد افزایش دهد که باعث کاهش غلظت TBARS می‌شود (۵۲). علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داده که دوز کامل یا نصفی از دوز سلنیوم (۰/۹ و ۱/۸ میکروگرم / ۲۰۰ گرم) اثر کاهنده قندخون در حیوانات دیابتی دارد. در حالی که دو برابر دوز سلنیوم (۳/۶ میکروگرم / ۲۰۰ گرم) باعث افزایش قندخون می‌شود. درمان ترکیبی سلنیوم باعث بهبود اثر هیپرگلیسمی گلیکوزید در حیوانات سالم و دیابتی شده است (۵۳).

دیابت نوع ۲

یک مطالعه بالینی که توسط Stranges و همکاران انجام شد؛ دریافت سلنیوم (۲۰۰ میکروگرم در روز) اثر مهمی بر روی میزان شیوع دیابت نوع ۲ نداشت. با این وجود، در سطح بالای سلنیوم پلاسمایی، به‌طور آماری خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ (نسبت خطر ۲/۷؛ ۵/۶-۱/۳۰) را افزایش می‌دهد (۵۴). مطالعه بر روی موش‌های صحرایی در حال رشد که دچار چاقی و دیابت بودند؛ نشان داد که سطح توصیه شده مصرف سلنیوم در رژیم غذایی (۲-۱ میلی‌گرم / کیلوگرم)، به‌صورت سلنات و یا سلنیت، باعث افزایش وزن موش‌های صحرایی می‌شود. بیان GPX1 در کبد با استفاده از مکمل سلنیوم افزایش یافت. در حالی که موجب بیان بیش از حد PTP1B و کاهش گلوکوتایونیل‌شدن شد (۵۵). علاوه بر این، فقیهی و همکاران در مطالعات بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده کردند که مصرف سلنیوم (۲۰۰ میکروگرم / روز به مدت ۳ ماه) با افزایش میزان گلوکز پلاسمای ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله A1c و سطح HDL-C سرم همراه است که با وجود بازسازی سطح سلنیوم سرم به سمت غلظت مطلوب فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیانگر نتیجه نامطلوب مصرف سلنیوم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است (۵۶). از سوی دیگر، مشاهدات مطالعه‌ای بر روی موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ که رژیم غذایی پرچربی دریافت می‌کردند؛ نشان داد که مکمل سلنیوم (۱۸۰-۵۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / روز) می‌تواند سطح قندخون، کلسترول و تری‌گلیسیرید را کاهش داده، وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشد و باعث آزادسازی نیتریک اکسید (NO) شود (۵۷). مطالعه دیگری بر روی مخمر حاوی سلنیوم (۰/۲ - ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز - تجویز خوراکی به مدت ۶ هفته) نشان داد که مخمر حاوی سلنیوم می‌تواند کلسترول را در موش‌های صحرایی دچار دیابت نوع ۲ از طریق کاهش گلوکز و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی بهبود بخشد (۵۸). همچنین تجویز پلی ساکاریدهای چای حاوی سلنیوم (Se-GTP، ۸۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز - به مدت ۸ هفته) در حیوانات مقاوم به فروکتوز

نفروباتی ناشی از هیپر گلیسمی

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در بیماران دیابتی نوع ۲ سطح سلنیوم بلاسما کاهش یافته است و غلظت سرمی GPX در بیماران دیابتی با میکروآلبومینوری به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد بدون نفروباتی است. به‌طور مشخص، میکروآلبومینوری با سطح پلاسمايي سلنیوم و GPX در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ همراهی منفی دارد (۷۵-۷۷). نقش سلنیوم در نفروباتی دیابتی در مدل حیوان تغذیه شده با رژیم کمبود سلنیوم، آلبومینوری و اسکروز گلوامرولی و همچنین افزایش بیان mRNA TGF-β1 مشهود است و تجویز سلنیوم (۰/۲۷ میلی‌گرم / کیلوگرم در رژیم غذایی) به شکل سلنیت سدیم در موش‌های صحرایی دیابتی باعث بهبودی گلوامرول اسکروز و توبولوانترستیتوم می‌شود (۷۸). در مطالعه دیگری مشاهده شد که تجویز سلنات سدیم (۱۶ میکرومول / کیلوگرم) می‌تواند سطح کراتینین، اوره و آلبومین و همچنین فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان کلیه مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز و GSH را در موش‌های صحرایی دیابتی افزایش دهد. تجویز سلنات می‌تواند باعث کاهش پراکسیداسیون لیپید و TGF-β1 در کلیه‌های موش دیابتی و بهبود ساختار سلولی کلیه شود. این ممکن است منجر به کاهش سلول‌های آپوپتوزی کلیه در موش‌های دیابتی نیز می‌گردد (۷۹). در مقابل Baş و Kalender دریافتند که تجویز سلنیت سدیم (یک میلی‌گرم / کیلوگرم / روز - در مدت ۲۸ روز) اثر منفی روی مسمومیت با دیابت در کلیه‌ها از طریق بهبود نوروکسیستی در حیوانات غیردیابتی دارد (۸۰).

بیماری‌های کبدی ناشی از هیپر گلیسمی

تجویز سلنیت سدیم (۵ میکروگرم / کیلوگرم / روز - تزریق داخل صفاقی به مدت ۴ هفته) می‌تواند به‌طور قابل توجهی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کبد را در موش‌های صحرایی دیابتی بهبود بخشد. ساختار بافت کبدی، از جمله تغییرات در کیفیت رنگ آمیزی هسته‌های هپاتوسیت، تراکم و اتوزینوفیلیا سیتوپلاسم، انقباض کانال سینوسی، تراکم و تعداد غیرطبیعی میتوکندری، توسط سلنیت سدیم اصلاح شد (۸۱). تزریق داخل صفاقی سلنیت سدیم (۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۴ هفته) می‌تواند عملکرد کبدی مدل حیوانات دیابتی را بهبود ببخشد و بیان سوپراکسید دیسموتاز کبدی را افزایش و گلوکاتیون، لاکتات دهیدروژناز، پیروات کیناز و هگزوکیناز را که در مهار نیتریک اکسید، MDA و فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز کبدی دخیل هستند را کاهش دهد (۸۲). تجویز سلنیوم به شکل سلنیت سدیم (۱ ppm در آب آشامیدنی) باعث کاهش آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود و بهبود قابل ملاحظه آنزیم‌های

موجود در کبد و کلیه در موش‌های دیابتی کاهش دهد. این امر همراه با بهبود LDL-C، اثرات محافظتی روی پانکراس، کبد و کلیه در برابر آسیب‌های پراکسیداسیون ایجاد می‌کند (۶۸).

تزریق داخل صفاقی سلنیت سدیم (۵ میکرومول / کیلوگرم / روز - به مدت ۴ هفته) نمی‌تواند اثر به‌سزایی در بهبود قندخون بالا و کاهش وزن در حیوانات دیابتی داشته باشد؛ اما به‌نظر می‌رسد تغییرات ساختاری ناشی از دیابت را در اندام تحتانی بهبود بخشد (۶۹). همچنین تزریق داخل صفاقی سلنیت سدیم (۵ میکرومول / کیلوگرم / روز - به مدت ۴ هفته) می‌تواند مانع از تغییرات ساختاری و فوق ساختاری در استخوان‌های بلند موش‌های دیابتی شود (۷۰). همچنین نانوذرات سلنیوم (۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم - تجویز خوراکی به مدت ۲۸ روز) یک اثر مفید در بهبود شرایط بافت بیضه در موش‌های صحرایی دیابتی نشان داده است که این امر به کاهش پراکسیداسیون لیپید و نیتریک اکسید همراه با افزایش مقدار گلوکاتیون و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مربوط می‌شود. مطالعات مولکولی نشان داده که سطح mRNA مربوط به Bcl-2 در بافت بیضه موش‌های تحت درمان با نانوذرات سلنیوم افزایش یافته؛ در حالی که Bax سرکوب شده است. به علاوه، تجویز نانوذرات سلنیوم (۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم) باعث افزایش بیان PCNA و همچنین عملکرد بهتر بیضه می‌شود (۷۱).

بیماری‌های قلبی ناشی از هیپر گلیسمی

فعالیت سلنوپروتئین GPX در بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم دچار ترومبوز و عوارض قلبی عروقی است. در مدل حیوانات دیابتی، Ayaz و همکاران مشاهده کردند که تجویز سلنیت سدیم (۵ میکرومول / کیلوگرم / روز - در ۴ هفته) می‌تواند مانع از بین رفتن میوفیبریل‌ها و کاهش اندازه میوسیت‌ها شود. همچنین، مکمل سلنیوم (۵ میکرومول / کیلوگرم / روز) موجب بهبودی در دیسک اینترکلاریس قلب و حفظ میوفیلامنت‌ها و خط Z شده است (۷۲). تجویز سلنیت سدیم (۱۰ میکرومول / کیلوگرم / روز - به مدت سه هفته) اثرات کرونوتروپیک منفی القا شده با آدنوزین را در مدل حیوانات دیابتی اصلاح می‌کند؛ اما مکمل سلنیوم تاثیر کمتری بر پاسخ کراتوپروت و کرونوتروپیک القا شده با کارباکول در آنورت چپ و راست دارد (۷۳). مطالعه دیگری ادعان داشت که تجویز سلنیت سدیم (۰/۳ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) می‌تواند از کاهش فشار بطن چپ و میزان تغییرات فشار خون در موش‌های صحرایی دیابتی جلوگیری کند و این اثر همراه با دریافت آنتی‌اکسیدان‌هایی چون ویتامین E و امگا ۳ تشدید می‌گردد. همچنین افزایش پروتئین سولفیدریل اکسید شده قلب و غلظت نیتريت در قلب موش‌های دیابتی توسط مکمل سلنیوم اصلاح می‌گردد (۷۴).

میلی گرم / کیلوگرم) و سلنیت (۱۵ میلی گرم / کیلوگرم) در موش‌های صحرایی دچار کمبود سلنیوم فعالیت GPX را افزایش داد و همچنین رشد سلولی را در رده سلولی سرطانی HepG2 کم نمود و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی از طریق افزایش تیوردوکسین ردوکتاز بر روی رده سلولی بودند (۹۳). علاوه بر این مطالعه Sinha و همکاران نشان داد که تجویز سلنیوم در فرم سلنیت سدیم (۱۰ میکروگرم/کیلوگرم - به مدت ۴ هفته) در موش‌های ماده نه تنها دارای خواص آنتی‌اکسیدان و جوان‌کننده است؛ بلکه یکپارچگی سلول‌های تخمدان را حفظ کرده منجر به عملکرد طبیعی آن می‌شود (۹۴). در یک مطالعه دوسوکور، تحمل و فارماکوکینتیک سلنیت سدیم، سلنیوم متیل سلنوسیتین و سلنومیتونین در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن بررسی شد. ۲۴ بیمار ۴۰۰ میکروگرم سلنیوم را در فرم سلنیت سدیم، سلنیوم متیل سلنوسیتین و سلنومیتونین به مدت ۸ هفته دریافت کردند. هیچ یک از ترکیبات سلنیوم دارای هیچگونه سمیت قابل توجهی نبودند. ارزیابی آسیب DNA، سمیت ژنتیکی ناچیزی را نشان داد و همچنین کاهش جزئی در تعداد لنفوسیت‌ها مشاهده شد. بنابراین در دوز توصیه شده، تمام ترکیبات سلنیوم کاملاً قابل تحمل و غیر ژنوتوکسیک (سمیت ژنتیکی) ارزیابی شد (۹۵). البته یک مطالعه در شمال ایران نشان دهنده رابطه بین افزایش میزان سلنیوم در خاک و بروز سرطان مری در ایران بوده است (۹۶).

سمیت سلنیوم

اگرچه مطالعات بررسی شده و برخی تحقیقات در حال انجام شواهدی را در مورد نقش مفید سلنیوم در افراد سالم و بیمار ارایه کرده است؛ اما توجه به سمیت آن به دلیل مصرف بیش از حد نیز ضروری است. همانطور که سلنیوم می‌تواند از طریق زنجیره غذایی انباشته شود؛ آلودگی سلنیوم به ویژه در محیط زیست، می‌تواند منجر به غنی شدن گونه‌های سلنیوم مانند سلنومیتونین در گیاهان و ماهی‌ها شود (۹۷). سلنیوم می‌تواند باعث سمیت مستقیم شود (۹۸) که این امر ممکن است با القاء استرس اکسیداتیو مرتبط با ROS مرتبط باشد. بیشتر موجودات آبی که در معرض سلنیوم با دوز بالا قرار دارند؛ خطر آسیب اندام و جهش ژنوم را دارند (۱۰۱-۹۹). تجمع سلنیوم در محیط زیست ممکن است خطر اولیه (برای غنی سازی سلنیوم) و خطر ثانویه (جهش‌های ناشناخته ناشی از مسمومیت غذایی) را به بدن انسان برساند. لذا تلاش زیادی برای تعیین معیارهای قابل قبول سطح سلنیوم در سیستم آبی مختلف انجام شده است (۱۰۲). قرار گرفتن در معرض سلنیوم محیطی یک عامل خطر بالا برای سلامتی در جمعیت انسانی است. مصرف بیش از حد سلنیوم در انسان ممکن است سلنوز (Selenosis) را ایجاد کند که یک بیماری بسیار نادر است؛ ولی در عین حال ممکن است سبب

آنتی‌اکسیدان سرم و کاهش سطح GSH، بهبود تجمع چربی‌های کبدی و تخریب هیپاتوسیت‌های مرکزی سلولی مشاهده شده است (۸۳). علاوه بر این، تجویز سلنیت سدیم (۰/۵ میلی گرم / کیلوگرم / روز - برای ۴ هفته) می‌تواند فعالیت‌های آلدئید اکسیداز و فعالیت گزانتین اکسیداز را در کبد (نه در کلیه یا قلب) مدل حیوانات دیابتی کاهش دهد که ممکن است با بهبود وضعیت کل آنتی‌اکسیدانی بعد از مصرف مکمل سلنیوم همراه باشد (۸۴).

نقش سلنیوم در پیشگیری از سرطان

نقش بالقوه سلنیوم در پیشگیری از سرطان ممکن است به دلیل اثرات آن بر متابولیسم‌های سرطانزا، پاسخ ایمنی سلولی، تکثیر سلولی، چرخه سلولی و حمله سلولی تومور باشد (۸۵ و ۸۶). دانش فعلی ما در مورد تنوع ترکیبات سلنیوم موجود در مواد غذایی حیوانی و گیاهی نشان می‌دهد که ترکیبات انتخابی مانند سلنیوم-متیل سلنوسیتین سدیم و مشتقات گاما-گلوتامیل اثرات ضدسرطانی قوی دارند (۸۷). بنابراین شناسایی تنوع ترکیبات سلنیوم موجود در محصولات غذایی مشتقات حیوانی و گیاهی و تاثیر آن بر سلامت انسان، نیاز به تحقیقات مستمر دارد و نتایج مطالعاتی که در طول سال‌های اخیر جمع‌آوری شده‌اند؛ نقش مهم سلنیوم را در حفاظت در مقابل بیماری‌ها و سرطان‌های مختلف تایید کرده‌اند (۸۸). سلنیوم-متیل سلنوسیتین یکی از ترکیبات آلی فعال در سلول‌های مخمر سلنیوم است. اثر ضد سرطانی آن بستگی به بیان بتا-لیاز دارد. در مورد بیان این کلاس از آنزیم‌های سرطانی، اطلاعات کمی در دسترس است. مکمل سلنومیتونین می‌تواند به‌طور قابل توجهی باعث کاهش بروز متاستاز و تومور در ریه‌ها و کاهش میزان تومور در موش‌ها شود. پروتئین سویا که دارای محتوای بالای سلنیوم است؛ نیز نتایج مشابهی را نشان داده است (۸۹). مصرف سلنیوم (۲۰۰ میکروگرم / روز) در فرم مخمر سلنیوم خطر ابتلا به سرطان کولون، رکتوم، پروستات و ریه را کاهش می‌دهد (۹۰). نتایج مطالعاتی که توسط Kenfield و همکاران انجام شد؛ نیز نشان داده است که مکمل سلنیوم در دوز ۱۴۰ میکروگرم در روز یا بیشتر ممکن است خطر مرگ ناشی از سرطان پروستات متاستاتیک را افزایش دهد (۹۱). یک مطالعه انجام شده بر روی موش‌ها با چندین رژیم غذایی مختلف سلنیوم (کمبود ویتامین E، سلنیوم ۸۰ ppb به عنوان سلنیت کافی، ۴۰۰ ppb سلنیت صورت مکمل، ۳ ppm سلنومیتونین و ۳ ppm متیل سلنیک اسید - برای سه ماه) نشان داد که سلنیت قادر به کاهش رشد تومور اولیه بوده است؛ اما مکمل سلنیت منجر به افزایش شدت متاستاز و بروز متاستاز کلیه و استخوان شد. از سوی دیگر، سلنومیتونین بیشترین حمایت را به همراه داشت و عموماً تومورها متاستازی را در اعضای ثانویه کاهش داد (۹۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده که نانو سلنیوم (۱۱۳)

جدول ۱: دوز توصیه شده سلنیوم در مناطق مختلف

| منبع | کشور / منطقه جغرافیایی | دوز مصرفی توصیه شده (میکروگرم / روز) |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| <i>Abdel-Fattah و Kuisi</i> (۱۰۳) | اردن | ۳۰/۸ |
| <i>EFSA</i> (۱۰۴) | جمهوری چک | ۱۰-۲۵ |
| <i>EFSA</i> (۱۰۴) | ونزوئلا | ۲۰۰-۳۵۰ |
| منصور و همکاران (۱۰۵) | ایران | ۴۰ |
| <i>EFSA</i> (۱۰۴) | چین | ۷-۴۹۹۰ |
| <i>Achibat و همکاران</i> (۱۰۶) | ارویا | ۲۰-۷۰ |
| <i>Hincal</i> (۱۰۷) | ترکیه | ۳۰-۴۰ |
| <i>Wasowicz و همکاران</i> (۱۰۸) | لهستان | ۳۰-۴۰ |
| <i>Rayman</i> (۱۰۹) | اسپانیا | ۴۴-۵۰ |
| <i>Rayman</i> (۱۰۹) | اتریش | ۴۸ |
| <i>Bitterli و همکاران</i> (۱۱۰) | بریتانیا | ۳۴ |
| <i>Bitterli و همکاران</i> (۱۱۰) | ایالات متحده آمریکا | ۴۵-۵۵ برای زنان و ۴۰-۷۰ برای مردان |

دوزهای توصیه شده برای مصرف سلنیوم

با توجه به ماهیت دوگانه سلنیوم، دوز مصرفی سلنیوم به صورت مکمل‌های غذایی یا دارویی حیاتی است. برخلاف باورهای عمومی، استفاده از سلنیوم به عنوان مکمل‌های مفید در بیماران، هنوز توسعه نیافته است. تلاش‌های زیادی برای تعیین میزان مصرف سلنیوم در یک جمعیت سالم انجام شده است. سازمان بهداشت جهانی پیشنهاد کرده که دوز سلنیوم برای بزرگسالان ۳۰ تا ۴۰ میکروگرم در روز باشد و مصرف روزانه سلنیوم تا ۴۰۰ میکروگرم در نظر گرفته شده است (۱۲۱).

دوز توصیه شده سلنیوم در کشورهای مختلف، با توجه به تفاوت‌های جغرافیایی و نژادی و همچنین سبک‌های زندگی جمعیت‌های خاص متفاوت است. در جدول یک دوز توصیه شده سلنیوم در مناطق مختلف به صورت خلاصه آمده است.

نتیجه گیری

انتخاب دوز مطلوب مصرف سلنیوم امری دشوار است و با توجه به مطالعات متعددی که در این بررسی انجام شد؛ به نظر می‌رسد که مکمل روزانه ۲۰۰-۳۱۵ میکروگرم سودمند باشد که البته مقالات زیادی برای ارجاع وجود ندارد. زیرا تعداد محدودی از مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به اختلالات متعدد، ممکن است نسبت به افراد سالم نیاز به مصرف دوز بالاتری از سلنیوم (۲۰۰-۸۲/۴ میکروگرم) داشته باشند.

References

- Lide DR. Section 4, Properties of the elements and inorganic compounds. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 85th ed. New York: CRC Press. 2020; pp:115-120.
- Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition. 2007 Nov-Dec; 23(11-12): 782-87. DOI: 10.1016/j.nut.2007.08.001
- Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012 Mar; 379(9822): 1256-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
- Park K, Rimm E, Siscovick D, Spiegelman D, Morris JS, Mozaffarian D. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. Nutr Res Pract. 2011 Aug;

ایجاد اسکروز جانبی آمیوتروفی شود (۱۱۳-۱۱۱). در واقع، مواجهه سلول با دوز بالای سلنیوم باعث افزایش سطح ROS داخل سلولی می‌شود که به عنوان میانجی اصلی سمیت سلولی ناشی از سلنیوم شناخته می‌شود (۱۱۴).

اگرچه سلنیوم به عنوان یک عامل ضروری تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در نظر گرفته می‌شود؛ اما از نظر شیمیایی می‌تواند پیوند دی سولفیدی داخل سلولی (S-Se) با گروه‌های ضروری تری مانند تیول‌ها یا سیستئین‌ها در سوبسترا برقرار کند (۱۱۵) و به‌طور غیرمستقیم تولید ROS نماید. حال این محیط اکسید کننده سلولی می‌تواند موجب آسیب DNA و بی‌ثباتی ژنوم و در نتیجه آغاز آپوپتوز سلول شود (۱۱۶). همچنین، استرس اکسیداتیو ناشی از سمیت سلنیوم ممکن است منجر به اختلال در عملکرد ایمنی، سمیت سلولی، سمیت ژنتیکی و سرطان‌زایی شود (۱۱۷). بنابراین مصرف بیش از حد سلنیوم می‌تواند کشنده باشد. طبق مطالعات در موش‌های صحرایی، مقدار LD50 به ترتیب ۷، ۱۳۸ و ۶۷۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم برای سلنیت، سولفید سلنیوم و عنصر سلنیوم بوده است (۱۱۸). در جوامع چینی و هندی، مصرف روزانه ۴/۹ میلی‌گرم سلنیوم در افراد سمیت ایجاد کرده بود (۱۱۹ و ۱۲۰). با توجه به مسایل ذکر شده دوز مصرفی سلنیوم به‌عنوان یک عامل تغذیه‌ای یا درمانی بایستی به‌طور جدی مورد توجه قرار گیرد.

5(4): 357-64. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.4.357

5. Yasril S, Wiwanitkit V. Selenium in rice and esophageal cancer. Saudi Med J. 2014; 35(10): 1288.

6. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. IUBMB Life. 2016 Feb; 68(2): 97-105. DOI: 10.1002/iub.1466

7. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes: Actions and Properties of Selenoproteins. Antioxidants (Basel). 2018 May; 7(5): 66. DOI: 10.3390/antiox7050066

8. Hashemy SI. The Human Thioredoxin System: Modifications and Clinical Applications. Iran J Basic Med Sci. 2011 May; 14(3):

191-204. DOI: 10.22038/IJBMS.2011.4988

9. Hashemy SI, Holmgren A. Regulation of the catalytic activity and structure of human thioredoxin 1 via oxidation and S-nitrosylation of cysteine residues. *J Biol Chem.* 2008 Aug; 283(32): 21890-98. DOI: 10.1074/jbc.M801047200

10. Carvalho CML, Chew EH, Hashemy SI, Lu J, Holmgren A. Inhibition of the human thioredoxin system - A molecular mechanism of mercury toxicity. *J Biol Chem.* 2008 May; 283(18): 11913-23. DOI: 10.1074/jbc.M710133200

11. Hashemy SI, Johansson C, Berndt C, Lillig CH, Holmgren A. Oxidation and S-nitrosylation of cysteines in human cytosolic and mitochondrial glutaredoxins: effects on structure and activity. *J Biol Chem.* 2007 May; 282(19): 14428-36. DOI: 10.1074/jbc.M700927200

12. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015 Apr; 48(3): 756-75. DOI: 10.1007/s12020-014-0477-6

13. Sreekala S, Indira M. Effect of exogenous selenium on nicotine induced hyperlipidemia in rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2008 Apr-Jun; 52(2): 132-40.

14. Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HH, Navarro C, Martinez JA. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res.* 2009 Jan; 29(1): 41-48. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.11.003

15. Coudray C, Roussel AM, Mainard F, Arnaud J, Favier A. Lipid peroxidation level and antioxidant micronutrient status in a pre-aging population; correlation with chronic disease prevalence in a French epidemiological study (Nantes, France). *J Am Coll Nutr.* 1997 Dec; 16(6): 584-91.

16. El-Demerdash FM, Nasr HM. Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *J Trace Elem Med Biol.* 2014 Jan; 28(1): 89-93. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.10.001

17. Bardas E, Arslan YK, Polat S, Erisir M, Uslu GA, Cetin N, et al. Vitamin E and Selenium Reduce Prednisolone Side Effects in Rat Hearts. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020 Jun; 90(3-4): 309-317. DOI: 10.1024/0300-9831/a000582

18. da Rocha JT, Speranca A, Nogueira CW, Zeni G. Hypolipidaemic activity of orally administered diphenyl diselenide in Triton WR-1339-induced hyperlipidaemia in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2009 Dec; 61(12): 1673-79.

19. Ibrahim HAM, Zhu Y, Wu C, Lu C, Ezekwe MO, Liao SF, et al. Selenium-enriched probiotics improves murine male fertility compromised by high fat diet. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Jun; 147(1-3): 251-60. DOI: 10.1007/s12011-011-9308-2

20. Xun P, Liu K, Morris JS, Daviglius ML, He K. Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: the CARDIA trace element study. *Atherosclerosis.* 2010 Jun; 210(2): 662-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.021

21. Chan YH, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Li SW, Tam S, et al. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. *J Nutr Health Aging.* 2012 Jan; 16(1): 85-88. DOI: 10.1007/s12603-011-0086-5

22. Kalkan Ucar S, Coker M, Sozmen E, Goksen Simsek D, Darcan S. An association among iron, copper, zinc, and selenium, and antioxidative status in dyslipidemic pediatric patients with glycogen storage disease types IA and III. *J Trace Elem Med Biol.* 2010 Jan; 24(1): 42-45. DOI: 10.1016/j.jtemb.2009.10.004

23. Al-Rasheed NM, Attia HA, Mohamed RA, Al-Rasheed NM, Al-Amin MA. Preventive effects of selenium yeast, chromium picolinate, zinc sulfate and their combination on oxidative stress, inflammation, impaired angiogenesis and atherogenesis in

myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(5): 848-67. DOI: 10.18433/j34c7n

24. Fink K, Busch HJ. Effect of selenium on early outcomes after cardiopulmonary resuscitation: A preliminary report from a retrospective data evaluation. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019 Apr; 114(3): 246-51. DOI: 10.1007/s00063-018-0412-3

25. Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res.* 2014 Jan; 114(3): 524-37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300559

26. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovascular research.* 2009 Feb; 81(3): 449-56. DOI: 10.1093/cvr/cvn280

27. Rose AH, Hoffmann PR. Selenoproteins and cardiovascular stress. *Thromb Haemost.* 2015 Mar; 113(3): 494-504. DOI: 10.1160/TH14-07-0603

28. Kutil B, Ostadal P, Vejvoda J, Kukacka J, Cepova J, Alan D, et al. Alterations in serum selenium levels and their relation to troponin I in acute myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2010 Dec; 345(1-2): 23-27. DOI: 10.1007/s11010-010-0555-x

29. Sartori Oliveira CE, Pinton S, da Rocha JT, Gai BM, Nogueira CW. The hypolipidemic action of a diet supplemented with p,p'-methoxy-diphenyl diselenide is not directly related to its antioxidant property. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Jun; 94(6): 662-68. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0411

30. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr.* 2010 Jan; 140(1): 81-87. DOI: 10.3945/jn.109.111252

31. Galicka-Latala D, Jarzabek Z. [Selenium and malondialdehyde levels in the blood serum of men with normo- and hypercholesterolemia]. *Przegl Lek.* 1992; 49(4): 109-12. [Article in Polish]

32. Dhingra S, Bansal MP. Hypercholesterolemia and LDL receptor mRNA expression: modulation by selenium supplementation. *Biometals.* 2006 Oct; 19(5): 493-501. DOI: 10.1007/s10534-005-5393-z

33. Dhingra S, Bansal MP. Modulation of hypercholesterolemia-induced alterations in apolipoprotein B and HMG-CoA reductase expression by selenium supplementation. *Chem Biol Interact.* 2006 May; 161(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.cbi.2006.02.008

34. Dhingra S, Bansal MP. Attenuation of LDL receptor gene expression by selenium deficiency during hypercholesterolemia. *Mol Cell Biochem.* 2006; 282: 75-82. DOI: 10.1007/s11010-006-1266-1

35. Iizuka Y, Sakurai E, Tanaka Y. [Effect of selenium on serum, hepatic and lipoprotein lipids concentration in rats fed on a high-cholesterol diet]. *Yakugaku Zasshi.* 2001 Jan; 121(1): 93-96. DOI: 10.1248/yakushi.121.93 [Article in Japanese]

36. Kaur HD, Bansal MP. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis.* 2009; 8: 55. DOI: 10.1186/1476-511X-8-55

37. Kang BP, Bansal MP, Mehta U. Hyperlipidemia and type I 5'-monodeiodinase activity: regulation by selenium supplementation in rabbits. *Biol Trace Elem Res.* 2000 Dec; 77(3): 231-39. DOI: 10.1385/BTER:77:3:231

38. Dhingra S, Singh U, Bansal MP. Protective role of selenium status on T3/T4 kinetics in rats under hyperlipidemia. *Indian J Biochem Biophys.* 2003 Aug; 40(4): 260-64.

39. Gonca S, Ceylan S, Yardimoglu M, Dalcik H, Yumbul Z, Kocurk S, et al. Protective effects of vitamin E and selenium on the renal morphology in rats fed high-cholesterol diets.

- Pathobiology. 2000; 68(6): 258-63.
40. Ruiz C, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda J. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states. *J Trace Elem Med Biol*. 1998 Jul; 12(2): 91-95. DOI: 10.1016/s0946-672x(98)80031-x
41. Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Jan; 48(1): 40-45. DOI: 10.3164/jcbn.11-002FR
42. Osterode W, Holler C, Ulberth F. Nutritional antioxidants, red cell membrane fluidity and blood viscosity in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996 Dec; 13(12): 1044-50. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199612)13:12<1044::AID-DIA273>3.0.CO;2-#
43. Sheng XQ, Huang KX, Xu HB. Influence of alloxan-induced diabetes and selenite treatment on blood glucose and glutathione levels in mice. *J Trace Elem Med Biol*. 2005 May; 18(3): 261-67. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.01.001
44. Guney M. Selenium-vitamin E combination modulates endometrial lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Biol Trace Elem Res*. 2012 Nov; 149(2): 234-40. DOI: 10.1007/s12011-012-9426-5
45. Atalay M, Bilginoglu A, Kokkola T, Oksala N, Turan B. Treatments with sodium selenate or doxycycline offset diabetes-induced perturbations of thioredoxin-1 levels and antioxidant capacity. *Mol Cell Biochem*. 2011 May; 351(1-2): 125-31. DOI: 10.1007/s11010-011-0719-3
46. Bajpai S, Mishra M, Kumar H, Tripathi K, Singh SK, Pandey HP, et al. Effect of selenium on connexin expression, angiogenesis, and antioxidant status in diabetic wound healing. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec; 144(1-3): 327-38. DOI: 10.1007/s12011-011-9097-7
47. Xu TJ, Yuan BX, Zou YM [Effect of combination of insulin and selenium on insulin signal transduction in cardiac muscle of STZ-induced diabetic rats]. *Yao Xue Xue Bao*. 2011 Mar; 46(3): 274-79. [Article in Chinese]
48. Barakat GM, Moustafa ME, Bikhazi AB. Effects of selenium and exendin-4 on glucagon-like peptide-1 receptor, IRS-1, and Raf-1 in the liver of diabetic rats. *Biochem Genet*. 2012 Dec; 50(11-12): 922-35. DOI: 10.1007/s10528-012-9532-2
49. Kahya MC, Naziroglu M, Cig B. Melatonin and selenium reduce plasma cytokine and brain oxidative stress levels in diabetic rats. *Brain Inj*. 2015; 29(12): 1490-96. DOI: 10.3109/02699052.2015.1053526
50. Erbayraktar Z, Yilmaz O, Artmann AT, Cehreli R, Coker C. Effects of selenium supplementation on antioxidant defense and glucose homeostasis in experimental diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2007 Sep; 118(3): 217-26. DOI: 10.1007/s12011-007-0037-5
51. Liu Y, Li C, Luo X, Han G, Xu S, Niu F, et al. Characterization of selenium-enriched mycelia of *Catathelasma ventricosum* and their antihyperglycemic and antioxidant properties. *J Agric Food Chem*. 2015 Jan; 63(2): 562-68. DOI: 10.1021/jf5050316
52. Naziroglu M, Cay M. Protective role of intraperitoneally administered vitamin E and selenium on the antioxidative defense mechanisms in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Biol Trace Elem Res*. 2001 Feb; 79(2): 149-59. DOI: 10.1385/BTER:79:2:149
53. Satyanarayana S, Sekhar JR, Kumar KE, Shannika LB, Rajanna B, Rajanna S. Influence of selenium (antioxidant) on gliclazide induced hypoglycaemia/anti hyperglycaemia in normal/alloxan-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 2006 Feb; 283(1-2): 123-27. DOI: 10.1007/s11010-006-2387-2
54. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Aug; 147(4): 217-23. DOI: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175
55. Mueller AS, Bosse AC, Most E, Kломann SD, Schneider S, Pallauf J. Regulation of the insulin antagonistic protein tyrosine phosphatase 1B by dietary Se studied in growing rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009 Apr; 20(4): 235-47. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.02.007
56. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther*. 2014 Nov-Dec; 21(6): 491-95. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318269175f
57. Oztürk Z, Gurpinar T, Vural K, Boyacioglu S, Korkmaz M, Var A. Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet. *Biotech Histochem*. 2015; 90(7): 506-15. DOI: 10.3109/10520295.2015.1042050
58. Tanko Y, Jimoh A, Ahmed A, Adam A, Ejeh L, Mohammed A, et al. Effects of Selenium Yeast on Blood Glucose and Antioxidant Biomarkers in Cholesterol Fed Diet Induced Type 2 Diabetes Mellitus in Wistar Rats. *Niger J Physiol Sci*. 2017 Mar; 31(2): 147-52.
59. Ren D, Hu Y, Luo Y, Yang X. Selenium-containing polysaccharides from Ziyang green tea ameliorate high-fructose diet induced insulin resistance and hepatic oxidative stress in mice. *Food Funct*. 2015; 6(10): 3342-50. DOI: 10.1039/c5fo00557d
60. Kong FJ, Ma LL, Chen SP, Li G, Zhou JQ. Serum selenium level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2016 Oct; 15(1): 94. DOI: 10.1186/s12937-016-0211-8
61. Askari G, Iraj B, Salehi-Abargouei A, Fallah AA, Jafari T. The association between serum selenium and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Jan; 29: 195-201. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.09.006
62. Tan M, Sheng L, Qian Y, Ge Y, Wang Y, Zhang H, et al. Changes of serum selenium in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2001; 83: 231-37. DOI: 10.1385/BTER:83:3:231
63. Bo S, Lezo A, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Signorile A, et al. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition*. 2005 Feb; 21(2): 186-91. DOI: 10.1016/j.nut.2004.05.022
64. Uusitalo L, Kenward MG, Virtanen SM, Uusitalo U, Nevalainen J, Niinistö S, et al. Intake of antioxidant vitamins and trace elements during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity in the child. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug; 88(2): 458-64. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.458
65. Guney M, Erdemoglu E, Mungan T. Selenium-vitamin E combination and melatonin modulates diabetes-induced blood oxidative damage and fetal outcomes in pregnant rats. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Nov; 143(2): 1091-102. DOI: 10.1007/s12011-010-8951-3
66. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmailzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2015 Oct; 31(10): 1235-42. DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.014
67. Naziroglu M. Enhanced testicular antioxidant capacity in streptozotocin-induced diabetic rats: protective role of vitamins C

- and E and selenium. *Biol Trace Elem Res.* 2003 Jul; 94(1): 61-72. DOI: 10.1385/BTER:94:1:61
68. Liu Y, Sun J, Rao S, Su Y, Li J, Li C, et al. Antidiabetic activity of mycelia selenium-polysaccharide from *Catathelasma ventricosum* in STZ-induced diabetic mice. *Food Chem Toxicol.* 2013 Dec; 62: 285-91. DOI: 10.1016/j.fct.2013.08.082
69. Delilbasi C, Demiralp S, Turan B. Effects of selenium on the structure of the mandible in experimental diabetics. *J Oral Sci.* 2002 Jun; 44(2): 85-90. DOI: 10.2334/josnurd.44.85
70. Ozdemir S, Ayaz M, Can B, Turan B. Effect of selenite treatment on ultrastructural changes in experimental diabetic rat bones. *Biol Trace Elem Res.* 2005 Nov; 107(2): 167-79. DOI: 10.1385/BTER:107:2:167
71. Dkhil MA, Zrieq R, Al-Quraishy S, Abdel Moneim AE. Selenium Nanoparticles Attenuate Oxidative Stress and Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Molecules.* 2016 Nov; 21(11): 1517. DOI: 10.3390/molecules21111517
72. Ayaz M, Can B, Ozdemir S, Turan B. Protective effect of selenium treatment on diabetes-induced myocardial structural alterations. *Biol Trace Elem Res.* 2002 Dec; 89(3): 215-26. DOI: 10.1385/bter:89:3:215
73. Gür S. Effects of sodium selenate treatment on altered responses of left and right atria from streptozotocin-induced diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Jul; 44(1): 9-15. DOI: 10.1097/00005344-200407000-00002
74. Aydemir-Koksoy A, Turan B. Selenium inhibits proliferation signaling and restores sodium/potassium pump function of diabetic rat aorta. *Biol Trace Elem Res.* 2008; 126(1-3): 237-45. DOI: 10.1007/s12011-008-8206-8
75. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Perez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes.* 2008 Jun; 2(2): 81-85. DOI: 10.1016/j.pcd.2008.02.003
76. Sedighi O, Makhloogh A, Shokrzadeh M, Hoorshad S. Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus. *Nephrourol Mon.* 2014 Sep; 6(5): e21355. DOI: 10.5812/numonthly.21355
77. Makhloogh A, Makhloogh M, Shokrzadeh M, Mohammadian M, Sedighi O, Faghian M. Comparing the Levels of Trace Elements in Patients With Diabetic Nephropathy and Healthy Individuals. *Nephrourol Mon.* 2015 Jul; 7(4): e28576. DOI: 10.5812/numonthly.28576
78. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats. *Kidney Int.* 2001 Apr; 59(4): 1342-53. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041342.x
79. Roy S, Dontamalla SK, Mondru AK, Sannigrahi S, Veerareddy PR. Downregulation of apoptosis and modulation of TGF-beta1 by sodium selenate prevents streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Jan; 139(1): 55-71. DOI: 10.1007/s12011-010-8635-z
80. Baş H, Kalender Y. Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environ Toxicol.* 2016 Oct; 31(10): 1229-40. DOI: 10.1002/tox.22130
81. Can B, Ulusu NN, Kilinc K, Leyla Acan N, Saran Y, Turan B. Selenium treatment protects diabetes-induced biochemical and ultrastructural alterations in liver tissue. *Biol Trace Elem Res.* 2005; 105(1-3): 135-50. DOI: 10.1385/bter:105:1-3:135
82. Aly HF, Mantawy MM. Comparative effects of zinc, selenium and vitamin E or their combination on carbohydrate metabolizing enzymes and oxidative stress in streptozotocin induced-diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Jan; 16(1): 66-78.
83. Zou C, Qiu Q, Chen H, Dou L, Liang J. Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2016 Feb; 35(2): 114-23. DOI: 10.1177/0960327115579207
84. Ghaffari T, Nouri M, Saei AA, Rashidi MR. Aldehyde and xanthine oxidase activities in tissues of streptozotocin-induced diabetic rats: effects of vitamin E and selenium supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Jun; 147(1-3): 217-25. DOI: 10.1007/s12011-011-9291-7
85. Salar Amoli S, Shahin K, Besharat S, Emami Razavi A N, Joshaghani H. Evaluating Association of Tissue Selenium Level and Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression in Breast Cancer. *Med Lab J.* 2019; 13(2): 30-33. DOI: 10.29252/mlj.13.2.30
86. Salar amoli S, Besharat S, Emami razavi A N, Ayatollahi A, Joshaghani H. Lack of Association between Selenium Level and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Breast Cancer Tissue. *Med Lab J.* 2019; 13(1): 12-14. DOI: 10.29252/mlj.13.1.12
87. Dong Y, Lisk D, Block E, Ip C. Characterization of the biological activity of gamma-glutamyl-Se-methylselenocysteine: a novel, naturally occurring anticancer agent from garlic. *Cancer Res.* 2001 Apr; 61(7): 2923-28.
88. Wu M, Kang MM, Schoene NW, Cheng WH. Selenium compounds activate early barriers of tumorigenesis. *J Biol Chem.* 2010 Apr; 285(16): 12055-62. DOI: 10.1074/jbc.M109.088781
89. Chen YC, Prabhu KS, Mastro AM. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis? *Nutrients.* 2013 Apr; 5(4): 1149-68. DOI: 10.3390/nu5041149
90. Srikanth Lavu RV, Van De Wiele T, Pratti VL, Tack F, Du Laing G. Selenium bioaccessibility in stomach, small intestine and colon: Comparison between pure Se compounds, Se-enriched food crops and food supplements. *Food Chem.* 2016 Apr; 197(Pt A): 382-87. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.08.001
91. Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Chan JM. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Dec; 107(1): 360. DOI: 10.1093/jnci/dju360
92. Chen YC, Prabhu KS, Das A, Mastro AM. Dietary selenium supplementation modifies breast tumor growth and metastasis. *Int J Cancer.* 2013; 133(9): 2054-64. DOI: 10.1002/ijc.28224
93. Zhang JS, Gao XY, Zhang LD, Bao YP. Biological effects of a nano red elemental selenium. *Biofactors.* 2001; 15(1): 27-38. DOI: 10.1002/biof.5520150103
94. Sinha A, Sahay R, Kumar R, Ali M, Srivastava S, Kumar A. Antidote Effect of Selenium against Endosulfan Induced Toxicity in Ovarian Cells of Mice. *Austin Cell Biol.* 2016; 2(1): 1005.
95. Evans SO, Jacobson GM, Goodman HJB, Bird S, Jameson MB. Comparative Safety and Pharmacokinetic Evaluation of Three Oral Selenium Compounds in Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Jun; 189(2): 395-404. DOI: 10.1007/s12011-018-1501-0
96. Semnani Sh, Roshandel Gh, Keshtkar AA, Zendeabad A, Rahimzadeh H, Besharat S, et al. [Relationship between Soil Selenium level and esophageal cancer: An ecological study in Golestan province of Iran]. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2010; 12(3): 51-56. [Article in Persian]
97. Li WH, Ju YR, Liao CM, Liao VH. Assessment of selenium toxicity on the life cycle of *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology.* 2014 Sep; 23(7): 1245-53. DOI: 10.1007/s10646-014-1267-x
98. Yang X, Wang S, Yu DYW, Rogach AL. Direct conversion of metal-organic frameworks into selenium/selenide/carbon composites with high sodium storage capacity. *Nano Energy.* 2019 Apr; 58: 392-98. DOI: 10.1016/j.nanoen.2019.01.064

99. Franz ED, Wiramanaden CIE, Janz DM, Pickering II, Liber K. Selenium bioaccumulation and speciation in *Chironomus dilutus* exposed to water-borne selenate, selenite, or seleno-DL-methionine. *Environ Toxicol Chem.* 2011 Oct; 30(10): 2292-99. DOI: 10.1002/etc.624
100. Chapman PM. Is selenium a global contaminant of potential concern? *Integr Environ Assess Manag.* 2009 Apr; 5(2): 353-54. DOI: 10.1897/1551-3793-5.3.353
101. Misra S, Hamilton C, Niyogi S. Induction of oxidative stress by selenomethionine in isolated hepatocytes of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol In Vitro.* 2012 Jun; 26(4): 621-29. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.02.001
102. Sharma VK, McDonald TJ, Sohn M, Anquandah GAK, Pettine M, Zboril R. Assessment of toxicity of selenium and cadmium selenium quantum dots: A review. *Chemosphere.* 2017 Dec; 188: 403-13. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.130
103. Kuisi MA, Abdel-Fattah A. Groundwater vulnerability to selenium in semi-arid environments: Amman Zarqa Basin, Jordan. *Environ Geochem Health.* 2010; 32: 107-28. DOI: 10.1007/s10653-009-9269-y
104. European Food Safety Authority (EFSA). Selenium-enriched yeast as source for selenium added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) for the general population - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. *EFSA Journal.* 2008 Jul; 6(7): 766. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.766
105. Mansour A, Ahadi Z, Qorbani M, Hosseini S. Association between dietary intake and seasonal variations in postmenopausal women. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 13: 52. DOI: 10.1186/2251-6581-13-52
106. Achibat H, AlOmari NA, Messina F, Sancineto L, Khouili M, Santi C. Organoselenium Compounds as Phytochemicals from the Natural Kingdom. *Nat Prod Commun.* 2015 Nov; 10(11): 1885-92.
107. Hincal F. Trace elements in growth: iodine and selenium status of Turkish children. *J Trace Elem Med Biol.* 2007; 21 (Suppl 1): 40-43. DOI: 10.1016/j.jtemb.2007.09.012
108. Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K, Tomczak J. Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol Lett.* 2003 Jan; 137(1-2): 95-101. DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00383-1
109. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004 Oct; 92(4): 557-73. DOI: 10.1079/bjn20041251
110. Bitterli C, Bañuelos GS, Schulin R. Use of transfer factors to characterize uptake of selenium by plants. *Journal of Geochemical Exploration.* 2010 Nov; 107(2): 206-16. DOI: 10.1016/j.gexplo.2010.09.009
111. Estevez AO, Morgan KL, Szweczyk NJ, Gems D, Estevez M. The neurodegenerative effects of selenium are inhibited by FOXO and PINK1/PTEN regulation of insulin/insulin-like growth factor signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Neuro Toxicology.* 2014 Mar; 41: 28-43. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.12.012
112. Lee KH, Jeong D. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (Review). *Mol Med Rep.* 2012 Feb; 5(2): 299-304. DOI: 10.3892/mmr.2011.651
113. Lenz M, Lens PN. The essential toxin: the changing perception of selenium in environmental sciences. *Sci Total Environ.* 2009 Jun; 407(12): 3620-33. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.07.056
114. Sun J, Zheng X, Li H, Fan D, Song Z, Ma H, et al. Monodisperse selenium-substituted hydroxyapatite: Controllable synthesis and biocompatibility. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Apr; 73: 596-602. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.106
115. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999 Sep; 20(9): 1657-66. DOI: 10.1093/carcin/20.9.1657
116. Chung YW, Kim TS, Lee SY, Lee SH, Choi Y, Kim N, et al. Selenite-induced apoptosis of osteoclasts mediated by the mitochondrial pathway. *Toxicol Lett.* 2006 Jan; 160(2): 143-50. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.06.019
117. Mostofa MG, Hossain MA, Siddiqui MN, Fujita M, Tran LS. Phenotypical, physiological and biochemical analyses provide insight into selenium-induced phytotoxicity in rice plants. *Chemosphere.* 2017 Jul; 178: 212-23. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.046
118. Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1971 Sep; 20(1): 89-96. DOI: 10.1016/0041-008x(71)90092-5
119. Combs Jr GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr.* 2001 May; 85(5): 517-47. DOI: 10.1079/bjn2000280
120. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med.* 2008 Mar; 13(2): 102-108. DOI: 10.1007/s12199-007-0019-4
121. Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules.* 2016 May; 21(5): 609. DOI: 10.3390/molecules21050609