



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

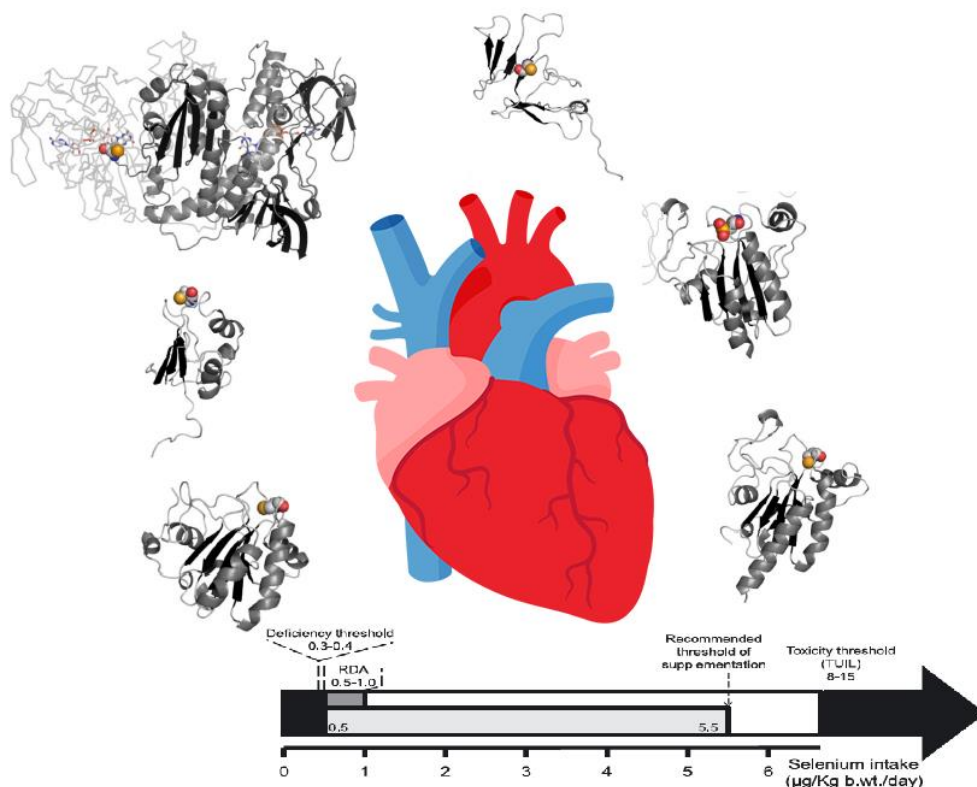
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ (ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ)

**«ΣΧΕΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕΛΗΝΙΟΥ ΚΑΙ
ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΟΥ ΣΤΙΣ ΣΕΛΗΝΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΟΡΟΥ
ΜΕ ΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ
ΚΑΙ ΑΛΛΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
(ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ)»**

Φοιτητής: Καραγιάννης Αλέξανδρος



Αθήνα 2019



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ (ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Επιστήμης

Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της
Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Επιστήμης

Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Δήλωση Δικαιωμάτων:

Ο Καραγιάννης Αλέξανδρος δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ:

Περίληψη	5
Abstract.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1.1 : Το Σελήνιο.....	7
1.1.1 : Εισαγωγή.....	7
1.1.2 : Το Σελήνιο στη Διατροφή.....	9
1.1.3 : Το Σελήνιο στο Έδαφος.....	12
1.1.4 : Ο Μεταβολισμός του Σεληνίου	15
1.2 : Οι Σεληνοπρωτεΐνες	25
1.2.1 : Βασική Εισαγωγή	25
1.2.2 : Η Ιεραρχική Κατάταξη των Σεληνοπρωτεϊνών	26
1.2.3 : Η Γενετική Έκφραση των Σεληνοπρωτεϊνών	29
1.2.4 : Οι Σεληνοπρωτεΐνες και οι Φυσιολογικοί Ρόλοι τους	31
1.2.5 : Η Σημασία των Σεληνοπρωτεϊνών.....	45
1.3 : Διατροφική Κατάσταση του Σεληνίου στον Οργανισμό.....	48
1.3.1 : Έλλειψη Σεληνίου.....	48
1.3.2 : Τοξικότητα Σεληνίου	49
1.3.3 : Συνιστώμενη Ημερίσια Πρόσληψη Σεληνίου (RDA).....	49
1.3.4 : Κατάσταση Σεληνίου του Οργανισμού	51
1.4 : Σελήνιο / Σεληνοπρωτεΐνες και Αθηροσκλήρωση.....	53
1.4.1 : Εισαγωγή Ενότητας	53
1.4.2 : Σελήνιο και Καρδιαγγειακά Νοσήματα	56
1.4.3 : Σεληνοπρωτεΐνες και Καρδιαγγειακά Νοσήματα.....	59
1.4.4 : Σεληνοπρωτεΐνες και Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Δεδομένα Μελετών).....	63
1.4.5 : Επιδημιολογικά Δεδομένα για το Σελήνιο και τα Καρδιαγγειακά Νοσήματα ..	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ.....	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	74
3.1 Πειραματικές Μέθοδοι	74

3.2 Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.....	74
3.2.1 Το Δείγμα της μελέτης.....	74
3.2.2 Βιοηθική	77
3.2.3 Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά	77
3.3 Στατιστική Ανάλυση	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	84
4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης	84
4.2 Επίπεδα Σεληνίου και Σεληνοπρωτεϊνών.....	85
4.3. Δείκτες σεληνίου και κίνδυνος Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου και άλλων εκβάσεων ..	87
4.4. Ανάλυση Δυσταξινόμησης - Περιγραφικά	98
4.5. Ανάλυση Δυσταξινόμησης – Ειδικές Συγκρίσεις.....	102
4.6. Ανάλυση Δυσταξινόμησης – Σχετικοί Κίνδυνοι.....	108
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	112
5.1: Περιγραφικά Δεδομένα	112
5.2: Δεδομένα Τριτημορίων Σεληνίου	113
5.3: Σχετικοί Κίνδυνοι Τριτημορίων Σεληνίου.....	114
5.4: Κατανομή Ομάδων Δυσταξινόμησης.....	117
5.5: Συγκρίσεις Δεικτών Ομάδων Δυσταξινόμησης	118
5.6: Σχετικοί Κίνδυνοι Ομάδων Δυσταξινόμησης	121
5.7: Αποτίμηση και Γενικότερα Σχόλια επί της Εργασίας	123
<i>Βιβλιογραφία:</i>	125

Περίληψη

Σκοπός: Αν και η σχέση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τα επίπεδα σεληνίου είναι καλά καθορισμένη δεν ισχύει το ίδιο για τη σχέση του με τα επίπεδα των επιμέρους σεληνοπρωτεϊνών και τη κατανομή του σεληνίου σε αυτές. Σκοπός της εργασίας ήταν η συσχέτιση των επιπέδων ολικού σεληνίου και της κατανομής του στις σεληνοπρωτεΐνες ορού με τη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης και ολικής θνητότητας στο δεκαετή επανέλεγχο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Μεθοδολογία: Το δείγμα μελέτης αποτέλεσαν 398 εθελοντές (163 γυναίκες) που συμμετείχαν στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Η μέτρηση του ολικού σεληνίου ορού (Tse) καθώς και της ποσότητας σεληνίου στις τρεις βασικές σεληνοπρωτεΐνες ορού: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX3), σεληνοπρωτεΐνη P (SeIP), σεληνοαλβουμίνη (SeAlb), έγινε με την τεχνική επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας και υγρή χρωματογραφία (HPLC/ICP-MS). Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των παραμέτρων έγινε μέσω συνεντεύξεων με τη χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου, από ερευνητές πεδίου. Οι εθελοντές κατανεμήθηκαν σε τριτημόρια βάσει του ολικού σεληνίου (1ο: 31,6-73,6 μg/L / 2ο: 73,8-99,1 μg/L / 3ο: 99,4-277,2 μg/L) και έπειτα έγινε η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης και ολικής θνητότητας με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος βρέθηκε για το 3ο τριτημόριο ολικού σεληνίου συγκριτικά με το 2ο (RR: 14,7 (p=0,006) (95%CI: 2,18-99,46)), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση με τις επιμέρους σεληνοπρωτεΐνες. Επίσης, βρέθηκε μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος για το 1ο τριτημόριο για το λόγο SeIP/SeAlb συγκριτικά με το 2ο (RR: 0,18 (p=0,046) (95%CI: 0,007-0,86)). Επιπλέον, βρέθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης για το 3ο τριτημόριο SeIP συγκριτικά με το 2ο (RR: 4,11 (p=0,027) (95%CI: 1,18-14,36)). Δε βρέθηκαν συσχετίσεις των δεικτών σεληνίου με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συμπεράσματα: Διακρίνεται μία μη-γραμμική σχέση των επιπέδων σεληνίου ορού με την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος με το μεσαίο εύρος τιμών σεληνίου (2ο τριτημόριο) να φαίνεται ως το πιο προστατευτικό, κάτι που επιβεβαιώνεται και βιβλιογραφικά. Τέλος, παρατηρείται πως στην εκτίμηση του κινδύνου δεν παίζουν ρόλο μόνο τα επίπεδα του σεληνίου, αλλά και η κατανομή του στις διάφορες σεληνοπρωτεΐνες.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιαγγειακός κίνδυνος, σελήνιο, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης 3 (GPx3), σεληνοπρωτεΐνη P (SeIP ή SepP), σεληνοαλβουμίνη (SeAlb)

Abstract

Aim: The role of selenium in the risk for cardiovascular diseases is well established. However, the importance of the different circulating selenoproteins and the distribution of selenium in each selenoprotein type remains yet to be fully investigated. In this study, the levels of total serum selenium and its distribution to the plasma selenoproteins are examined in relation to their potential of defining the possible risk for cardiovascular event, death, diabetes mellitus type 2 and hypertension on the 10 year follow-up of the ATTICA prospective study.

Methods: The total sample of the study was consisted of 398 volunteers (163 women), which participated in ATTICA study. Measurements were taken on total serum selenium (Tse) as well as on the basic circulatory selenoproteins: glutathione peroxidase (GPx3), selenoprotein P (SeP or SepP) and selenoalbumin (SeAlb). Total selenium and selenium of selenoproteins are determined by Induced Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) and High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The estimation of cardiovascular risk and the rest of the outcomes was performed by the utilization of specialized questionnaires through interviewing. The collected sample was divided on three tertiles according to their respective selenium serum values (1st: 31,6-73,6 µg/L / 2nd: 73,8-99,1 µg/L / 3rd: 99,4-277,2 µg/L) by which the relative risk for cardiovascular disease, death, diabetes mellitus type 2 and hypertension was calculated via logistic regression.

Results: A 14,7-fold increase of cardiovascular risk for the 3rd tertile of total serum selenium in comparison with the 2nd tertile (RR: 14,7 (p=0,006) (95%CI: 2,18-99,46)) was observed. A lower cardiovascular risk for the 1st tertile of SeP/SeAlb ratio was observed compared with the 2nd one (RR: 0,18 (p=0,046) (95%CI: 0,007-0,86)). In addition a higher risk for hypertension was observed in the 3rd tertile versus the 2nd tertile of SeP (RR: 4,11 (p=0,027) (95%CI: 1,18-14,36)). Selenium status did not correlate with Type 2 Diabetes Mellitus risk.

Conclusions: A non-linear U-shaped association is clearly detected for the serum selenium concentration and the 10-year risk of cardiovascular disease. The participants of the 2nd selenium tertile seem to be the most protected against the cardiovascular threat, which can also be validated by literature data. Evidently, the distribution of selenium in the various selenoproteins can have a significant role in predicting terminal outcomes related to cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular risk, selenium, glutathione peroxidase 3 (GPx3), selenoprotein P (SeP or SepP), selenoalbumin (SeAlb)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 : Το Σελήνιο

1.1.1 : Εισαγωγή

Το σελήνιο είναι ένα αμέταλλο χημικό στοιχείο. Έχει χημικό σύμβολο το Se και ατομικό αριθμό 34. Είναι ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό για τα θηλαστικά και τοξικό σε μεγάλες δοσολογίες. Βάσει της θέσης του στον περιοδικό πίνακα, φαίνεται να έχει παρόμοιες χημικές ιδιότητες με το θείο και το τελλούριο. (1)

IUPAC Periodic Table of the Elements																																			
1 H hydrogen 1.008 (1.0078, 1.0082)	2 He helium 4.0026															13 Al aluminium 26.982	14 Si silicon 28.086 (28.084, 28.088)	15 P phosphorus 30.974	16 S sulfur 32.06 (32.059, 32.076)	17 Cl chlorine 35.45 (35.446, 35.457)	18 Ar argon 39.948														
3 Li lithium 6.94 (6.938, 6.997)	4 Be beryllium 9.0122															5 B boron 10.81 (10.806, 10.821)	6 C carbon 12.011 (12.009, 12.012)	7 N nitrogen 14.007 (14.006, 14.008)	8 O oxygen 15.999 (15.999, 16.000)	9 F fluorine 18.998	10 Ne neon 20.180														
11 Na sodium 22.990	12 Mg magnesium 24.305 (24.304, 24.307)	13 Al aluminium 26.982	14 Si silicon 28.086 (28.084, 28.088)	15 P phosphorus 30.974	16 S sulfur 32.06 (32.059, 32.076)	17 Cl chlorine 35.45 (35.446, 35.457)	18 Ar argon 39.948	19 K potassium 39.098	20 Ca calcium 40.078 (40.078, 40.078)	21 Sc scandium 44.956	22 Ti titanium 47.867	23 V vanadium 50.942	24 Cr chromium 51.996	25 Mn manganese 54.938	26 Fe iron 55.845 (55.845, 55.845)	27 Co cobalt 58.933	28 Ni nickel 58.693	29 Cu copper 63.546 (63.546, 63.546)	30 Zn zinc 65.38 (65.38, 65.38)	31 Ga gallium 69.723	32 Ge germanium 72.630 (72.630, 72.630)	33 As arsenic 74.922	34 Se selenium 78.96 (78.96, 78.96)	35 Br bromine 79.904 (79.904, 79.904)	36 Kr krypton 83.796 (83.796, 83.796)										
37 Rb rubidium 85.468	38 Sr strontium 87.62	39 Y yttrium 88.906	40 Zr zirconium 91.224 (91.224, 91.224)	41 Nb niobium 92.906	42 Mo molybdenum 95.94	43 Tc technetium 98.906	44 Ru ruthenium 101.07	45 Rh rhodium 102.91	46 Pd palladium 106.42	47 Ag silver 107.87	48 Cd cadmium 112.41	49 In indium 114.82	50 Sn tin 118.71	51 Sb antimony 121.76	52 Te tellurium 127.60	53 I iodine 126.90	54 Xe xenon 131.29	55 Cs caesium 132.91	56 Ba barium 137.33	57-71 lanthanoids	72 Hf hafnium 178.49 (178.49, 178.49)	73 Ta tantalum 180.95	74 W tungsten 183.84	75 Re rhenium 186.21	76 Os osmium 190.23 (190.23, 190.23)	77 Ir iridium 192.22	78 Pt platinum 195.08	79 Au gold 196.97	80 Hg mercury 200.59	81 Tl thallium 204.38 (204.38, 204.38)	82 Pb lead 207.2	83 Bi bismuth 208.98	84 Po polonium 209	85 At astatine 210	86 Rn radon 222
87 Fr francium	88 Ra radium	89-103 actinoids	104 Rf rutherfordium	105 Db dubnium	106 Sg seaborgium	107 Bh bohrium	108 Hs hassium	109 Mt meitnerium	110 Ds darmstadtium	111 Rg rosgenium	112 Cn copernicium	113 Nh nihonium	114 Fl flerovium	115 Mc moscovium	116 Lv livermorium	117 Ts tennessine	118 Og oganesson																		
57 La lanthanum 138.91	58 Ce cerium 140.12	59 Pr praseodymium 140.91	60 Nd neodymium 144.24	61 Pm promethium 144.91	62 Sm samarium 150.36 (150.36, 150.36)	63 Eu europium 151.96	64 Gd gadolinium 157.25 (157.25, 157.25)	65 Tb terbium 158.93	66 Dy dysprosium 162.50	67 Ho holmium 164.93	68 Er erbium 167.26	69 Tm thulium 168.93	70 Yb ytterbium 173.05	71 Lu lutetium 174.97	89 Ac actinium 227.03	90 Th thorium 232.04	91 Pa protactinium 231.04	92 U uranium 238.03	93 Np neptunium 237.05	94 Pu plutonium 244.06	95 Am americium 243.06	96 Cm curium 247.07	97 Bk berkelium 247.07	98 Cf californium 251.08	99 Es einsteinium 252.08	100 Fm fermium 257.10	101 Md mendelevium 258.10	102 No nobelium 259.10	103 Lr lawrencium 262.11						



For notes and updates to this table, see www.iupac.org. This version is dated 28 November 2016.
Copyright © 2016 IUPAC, the International Union of Pure and Applied Chemistry.

(Εικόνα 1: Ο Περιοδικός Πίνακας Στοιχείων (με το σελήνιο σε κόκκινο πλαίσιο))

Ανακαλύφθηκε πρώτη φορά από το Σουηδό χημικό Jöns Jacob Berzelius το 1818. Ο Berzelius βρήκε πρώτη φορά το σελήνιο όταν διερευνούσε τα αίτια μιας αρρώστιας που έπληττε τους εργάτες ενός εργοστασίου θειικού οξέος. Κατάφερε και ανίχνευσε ένα νέο στοιχείο στη λάσπη που κατακαθόταν κατά την παραγωγή του θειικού οξέος. Από την ανάλυσή του, κατέγραψε πως το νέο στοιχείο είχε παρόμοιες ιδιότητες με το θείο και με το τελλούριο. Το τελλούριο έχει πάρει την ονομασία σου από τη λατινική λέξη “tellus” που σημαίνει Γη. Έτσι, ο Berzelius αποφάσισε να ονομάσει αυτό το νέο χημικό στοιχείο σελήνιο από την ελληνική λέξη “σελήνη” που αντιπροσωπεύει το φεγγάρι. (1)

Περί το 1930, το σελήνιο είχε κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον για τις τοξικές του επιδράσεις σε ζώα που έβοσκαν σε εδάφη πλούσια σε σελήνιο. Οι ευεργετικές του επιδράσεις για την υγεία ανακαλύφθηκαν αργότερα όταν το 1957 βρέθηκε πως αποτρέπει την ηπατική νέκρωση σε ποντίκια με ανεπάρκεια βιταμίνης E και φυσικά όταν το 1973 προσδιορίστηκε πως αποτελεί συστατικό του φυσιολογικού ενδογενούς αντιοξειδωτικού ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase (GPX)). Έκτοτε, η σημασία του σεληνίου για την ανθρώπινη διατροφή όλο και εντεινόταν, μέχρι που κορυφώθηκε κοντά στο 1980 όποτε και αποδείχθηκε πως συμπληρωματική του χορήγηση απέτρεπε την εμφάνιση μίας καρδιομυοπάθειας, ονόματι νόσος Keshan, σε παιδιά που ζούσαν σε περιοχές με χαμηλό σελήνιο στην Κίνα. Έτσι, το 1989 εδραιώθηκαν οι πρώτες συστάσεις για το σελήνιο και το 1996 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συμπεριέλαβε το ιχνοστοιχείο στις διαιτητικές του οδηγίες. (2)

Το σελήνιο συναντάται στα βιολογικά συστήματα κατά κόρον ενσωματωμένο σε αμινοξέα. Έχοντας παρόμοιες χημικές ιδιότητες με το θείο, τα αμινοξέα που συνήθως απαντάται σελήνιο είναι η σεληνοκυστεΐνη (Selenocysteine-Sec) και η σεληνομεθειονίνη (Selenomethionine-Semet). Από αυτές, η σεληνοκυστεΐνη είναι πιο δραστική και προτιμάται στην παραγωγή λειτουργικών πρωτεϊνών που περιέχουν σελήνιο, ονόματι σεληνοπρωτεΐνες. Η σεληνομεθειονίνη είναι λιγότερο δραστική, γιατί το σελήνιό της είναι εγκλωβισμένο μεταξύ δύο ατόμων άνθρακα, κάτι που κάνει το συγκεκριμένο αμινοξύ λιγότερο ενεργό από τη σεληνοκυστεΐνη που έχει το σελήνιο σε ακραία θέση επάνω στο μόριό της. Η σεληνομεθειονίνη συνδέεται μη-ειδικά σε διάφορες πρωτεΐνες που κανονικά απαιτούν μεθειονίνη για την κατασκευή τους, όταν υπάρχει αφθονία του συγκεκριμένου αμινοξέος στον ανθρώπινο οργανισμό (όπως για παράδειγμα η αλβουμίνη που όταν περιέχει σελήνιο μετονομάζεται σε σεληνοαλβουμίνη (Selenoalbumin-SeAlb)). Το τελευταίο συμβαίνει διότι τα ένζυμα που ενσωματώνουν μεθειονίνη στα διάφορα tRNA κατά τη μετάφραση, δεν μπορούν να ξεχωρίσουν τη μεθειονίνη από τη σεληνομεθειονίνη. (2)

Άλλες μορφές σεληνίου στον ανθρώπινο οργανισμό αποτελούν τα σεληνοφωσφορικά ανάλογα που χρησιμοποιούνται μεταβολικά ως δότες σεληνίου για την κατασκευή σεληνοκυστεΐνης και οι μεθυλιωμένες μορφές σεληνίου που αποτελούν εκκριτικούς μεταβολίτες που αποβάλλονται με την ούρηση και την εκπνοή. (2)

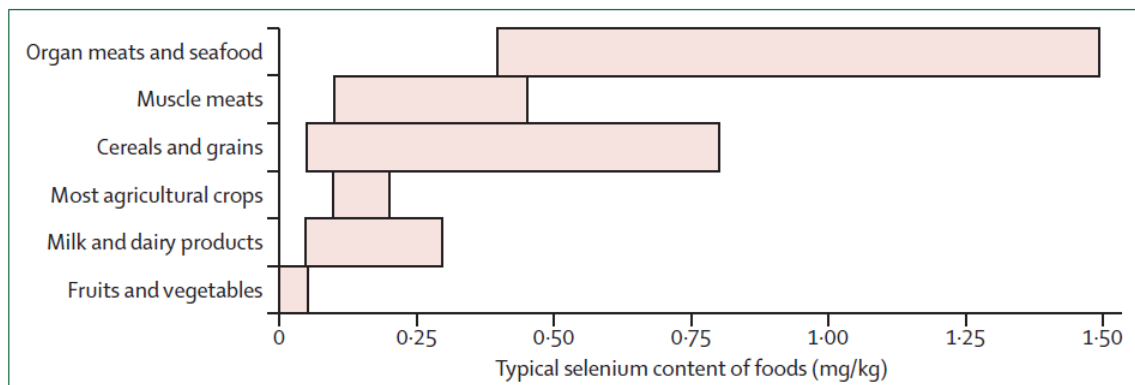
1.1.2 : Το Σελήνιο στη Διατροφή

Πηγές

Το σελήνιο βρίσκεται συνήθως συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες των τροφίμων ως συστατικό των σεληνοπρωτεϊνών τους. (3)

Οι μορφές του διατητηκώς προσλαμβανόμενου σεληνίου διαφέρουν ανάμεσα στα φυτικά και τα ζωικά τρόφιμα. Στα φυτικά τρόφιμα βρίσκεται κυρίως με τη μορφή της σεληνομεθειονίνης και ανόργανων μορφών σεληνίου, ενώ στα ζωικά τρόφιμα εμφανίζεται κατά βάση με τη μορφή της σεληνοκυστεΐνης και της σεληνομεθειονίνης. (4)

Οι καλύτερες διατροφικές πηγές σεληνίου είναι τα εντόσθια και τα θαλασσινά (0.4-1.5mg/g νωπού βάρους) και μετά τα κρεατικά (0.1-0.45mg/g νωπού βάρους). Ακολουθούν τα δημητριακά (0.1-0.8mg/g νωπού βάρους), τα γαλακτοκομικά (0.1-0.3mg/g νωπού βάρους) και τα φρούτα και τα λαχανικά (<0.1mg/g νωπού βάρους). (2)



(Εικόνα 2: Συνήθης Περιεκτικότητα Ευρωπαϊκών Τροφίμων σε Σελήνιο) (5)

Φαίνεται πως το ψάρι αναφέρεται συχνά ως η καλύτερη ζωική πηγή σεληνίου, αν και χαρακτηρίζεται από αυξομειώσεις ανά είδος. Βέβαια, πολλά ψάρια καταλήγουν να έχουν μειωμένο βιοδιαθέσιμο σελήνιο, διότι το χρησιμοποιούν ως μέσο περιορισμού της τοξικότητας από τα βαρέα μέταλλα και η χηλικοποίηση των ενώσεων με αυτό μειώνει τελικά τη βιοδιαθεσιμότητά του. (5)

Λαχανικά πλούσια σεθειούχα αμινοξέα (μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο, σκόρδο, κρεμμύδι) είναι πιο πιθανό να περιέχουν περισσότερο ικανοποιητικές ποσότητες σεληνίου από τα υπόλοιπα λαχανικά. (5)

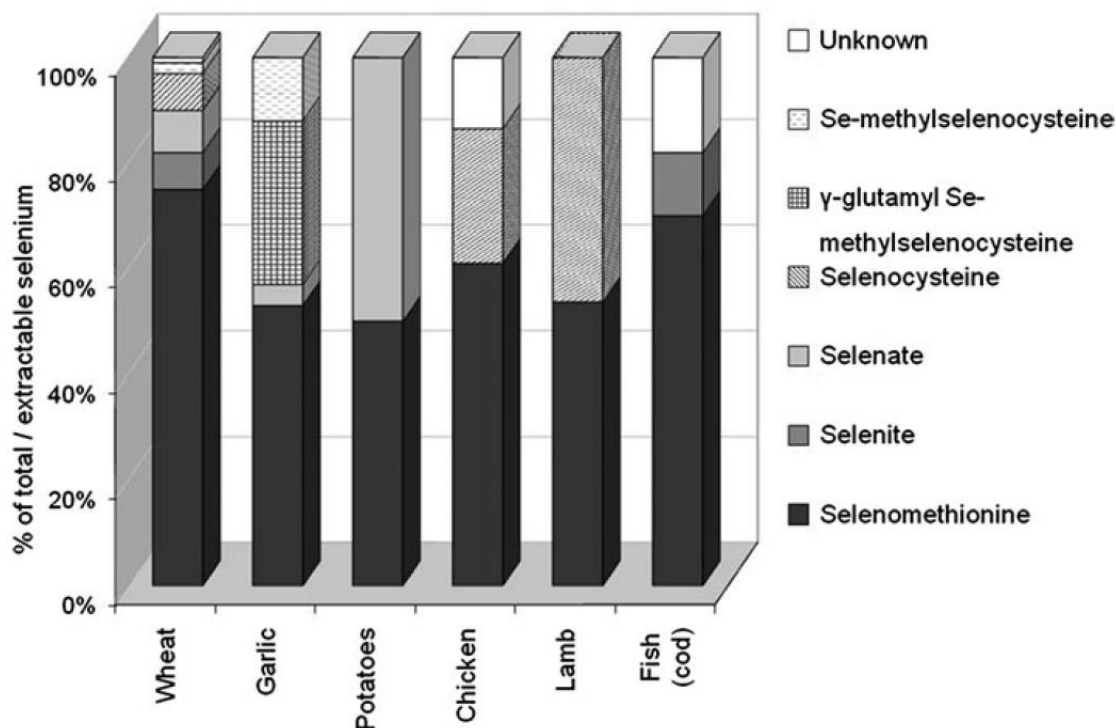
Αξίζει να σημειωθεί πως αν και τα λαχανικά δεν αποτελούν από τις καλύτερες πηγές σεληνίου, υπάρχουν κάποια είδη βολβών (όπως το κρεμμύδι και το σκόρδο), σταυρανθέων (π.χ. μπρόκολο) και μανιταριών (π.χ. τα μανιτάρια *pleurotus*), τα οποία όταν καλλιεργηθούν σε εδάφη πλούσια σε σελήνιο, μπορούν να συσσωρεύσουν σημαντικά μεγάλες ποσότητες σεληνίου (οι οποίες πολλές φορές μπορούν να ξεπεράσουν άλλα τρόφιμα που αποτελούν συνήθως καλύτερες πηγές). (6)

Οι βρώσιμοι μύκητες (π.χ. κάποια είδη μανιταριών) και οι ζύμες μπορούν και συσσωρεύουν σελήνιο σε σχετικά υπολογίσιμες ποσότητες. (1)

Το τρόφιμο που έχει την υψηλότερη περιεκτικότητα σε σελήνιο είναι τα βραζιλιάνικα φιστίκια (83μg/g). (5)

Δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα για τη μεταβολή των επιπέδων σεληνίου κατά την επεξεργασία και μεταποίηση τροφίμων. (3)

Σαφέστατα, η χρήση συμπληρωμάτων επηρεάζει τα επίπεδα της ολικής πρόσληψης σεληνίου, αλλά η χρήση τους διαφέρει πολύ ανά χώρα και διαφέρει και κατά πολύ και η φύση τους (ποσότητα και μορφή εμπεριεχόμενου σεληνίου), κάτι που καθιστά δύσκολη την ακριβή και ολιστική εκτίμηση της συνεισφοράς τους, λόγω του μεγάλης διακύμανσης των επιπέδων συνεισφοράς (+5-30μg/d). Αυτό περιπλέκεται περισσότερο αν ληφθούν υπ' όψιν και τα ατομικά επίπεδα σεληνίου του κάθε ανθρώπου, καθώς η ευεργετική ή όχι δράση του σεληνίου εξαρτάται από τα συνολικά επίπεδά του στον οργανισμό. (6)



(Εικόνα 3: Περιεκτικότητα Μορφών Διαιτητικού Σεληνίου σε Διάφορα Τρόφιμα (Οργανικές Μορφές: Se-Μεθυλοσεληνοκυστεΐνη, γ-γλουταμυλο-Se-μεθυλοσεληνοκυστεΐνη, Σεληνοκυστεΐνη και Σεληνομεθειονίνη / Ανόργανες Μορφές: Σεληνικό, Σεληνιώδες) (6))

Ελληνικά Δεδομένα:

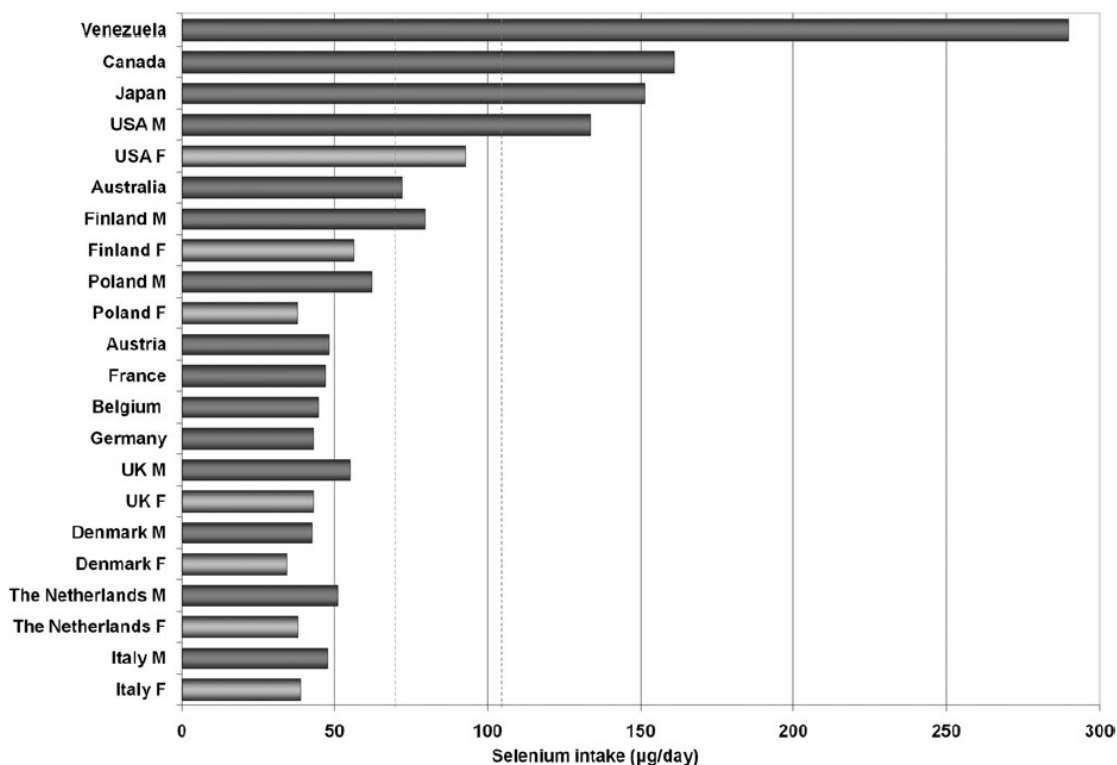
Σημαντικότερη διατροφική πηγή σεληνίου στον Ελληνικό πληθυσμό είναι τα ψάρια, με εύρος τιμών 62.7-506.7μg/Kg. Όσο για το κρέας, ακολουθεί με 48.8-94.1μg/Kg. Όσον αφορά το γάλα, μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σελήνιο έχει το γάλα του προβάτου, μετά της κατσίκας και μετά της αγελάδας. Στο ψωμί το σελήνιο μετρήθηκε 70-131.8μg/Kg. (7)

1.1.3 : Το Σελήνιο στο Έδαφος

Η μεγάλη διακύμανση του σεληνίου στα δημητριακά ερμηνεύεται από την αυξημένη επίδραση που έχει σε αυτά η περιεκτικότητα του εδάφους σε σελήνιο όπου καλλιεργήθηκαν. Για παράδειγμα τα αμερικάνικα σιτηρά έχουν πολύ μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σελήνιο από τα ευρωπαϊκά, διότι αντίστοιχα υπάρχει διαφοροποίηση στα επίπεδα σεληνίου των καλλιεργήσιμων εδαφών αυτών των περιοχών. Αυτό δε φαίνεται να ισχύει και για τα ζώα που εκτρέφονται στις αντίστοιχες περιοχές, καθώς τα ζώα έχουν πολύ καλύτερα ανεπτυγμένους ομοιοστατικούς μηχανισμούς ρύθμισης των επιπέδων του σεληνίου στον οργανισμό τους. (2)

Παγκοσμίως, υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στις συγκεντρώσεις σεληνίου του εδάφους (εύρος: 0.01-2.0mg/Kg, μέσος όρος: 0.4mg/Kg). Ωστόσο, υπάρχουν και εδάφη χωρών που ξεπερνούν κατά πολύ αυτές τις συγκεντρώσεις (έως και 1200mg/Kg). Μερικές χώρες με τα πιο πλούσια εδάφη σε σελήνιο είναι οι Η.Π.Α., ο Καναδάς, η Λατινική Αμερική και κάποιες περιοχές της Κίνας και της Ρωσίας (6). Πιο συγκεκριμένα, υψηλές συγκεντρώσεις σεληνίου στο έδαφος >5mg/Kg ανιχνεύονται σε περιοχές όπως ο Καναδάς, η Γερμανία, η Γαλλία και οι Η.Π.Α., ενώ χαμηλά επίπεδα σεληνίου (<0.05mg/Kg) παρατηρούνται σε περιοχές της Κίνας, στη Νέα Ζηλανδία και στη Φινλανδία. (3)

Αντίστοιχα παρατηρούνται και διακυμάνσεις στα επίπεδα πρόσληψης αυτού. Για παράδειγμα, η μέση πρόσληψη σεληνίου στην Ευρώπη (με φτωχό σε σελήνιο υπέδαφος) κυμαίνεται περίπου στα 40μg/d, ενώ στις Η.Π.Α. (με πλούσιο σε σελήνιο υπέδαφος και συχνή χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων) κυμαίνεται στα 93μg/d για τις γυναίκες και στα 134μg/d για τους άνδρες. (5)



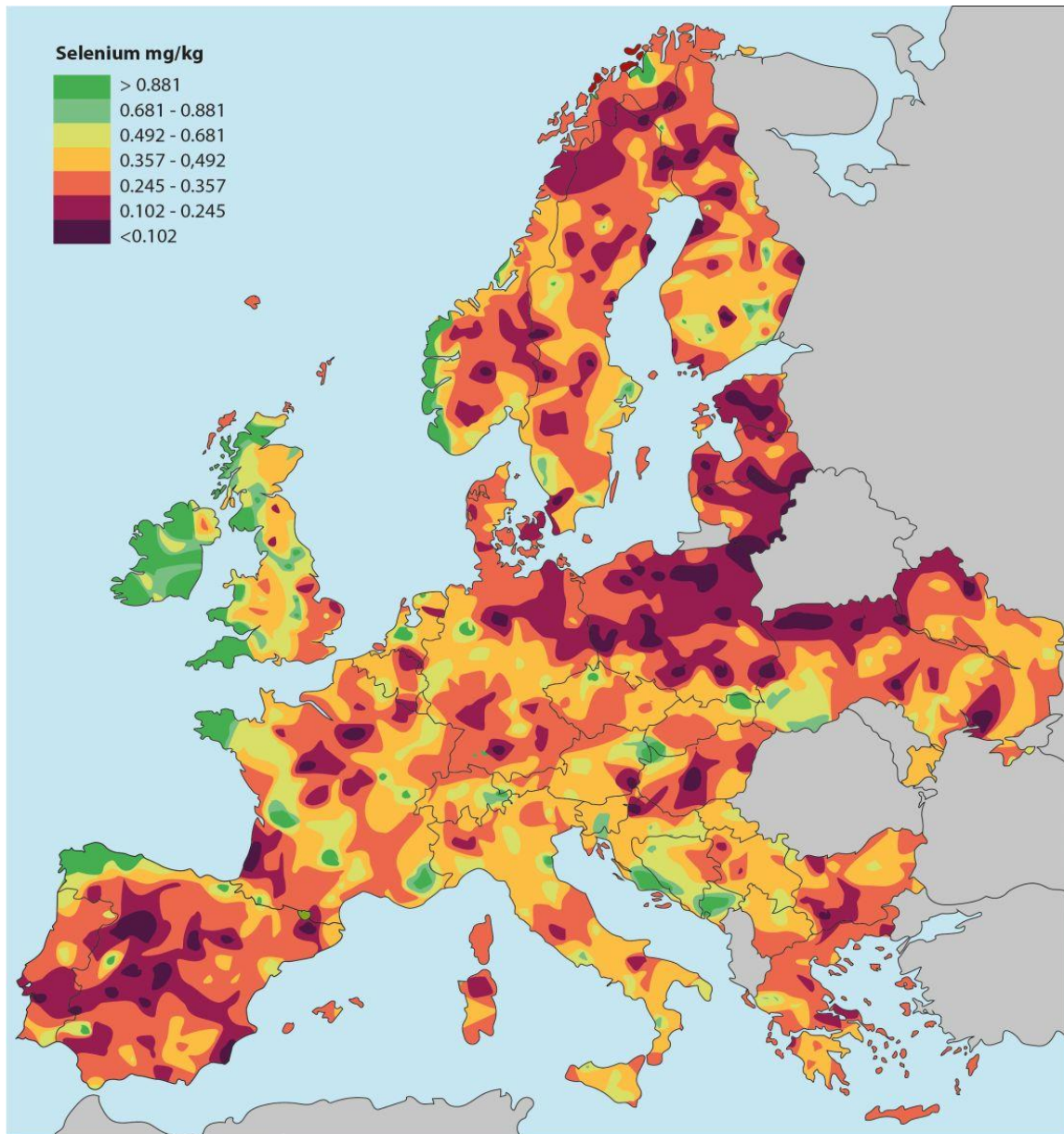
(Εικόνα 4: Καταναλώσεις Σεληνίου ανά τον κόσμο (F= Γυναίκες, M=Άνδρες)).
(Μέση κατανάλωση Ευρώπης <50μg/d) (6).

(EFSA: Εκτιμώμενη κατανάλωση των Ευρωπαίων 20-70μg/d (2008))

Δεν παίζει όμως ρόλο μόνο η ποσότητα του σεληνίου στο έδαφος για το ποσοστό μεταφοράς του από το έδαφος στα φυτά και τα ζώα, αλλά και οι μορφές στις οποίες απαντάται. (6)

Από τις μορφές του σεληνίου που υπάρχουν στο έδαφος, οι πιο εύκολα απορροφήσιμες από τα φυτά (που εισάγουν το σελήνιο στην τροφική αλυσίδα), είναι οι υδατοδιαλυτές μορφές του σεληνίου. Από αυτές, χαρακτηριστικές είναι το σεληνιώδη και το σεληνικά ανιόντα, εκ των οποίων τα σεληνικά είναι πιο εύκολα απορροφήσιμα (6). Ανάλογα με το ποσοστό του σεληνίου που καταφέρνει να περάσει από το έδαφος στα φυτά και από εκεί στα ζώα, διαφοροποιείται και το διατροφικό ποσοστό του σεληνίου που φτάνει τελικά στον άνθρωπο. (6)

Φαίνεται πως μία πολύ αποτελεσματική τεχνική που εμπλουτίζει τα φυτά με σελήνιο, αλλά και συνάμα ολόκληρη την τροφική αλυσίδα, είναι ο εμπλουτισμός του εδάφους με λιπάσματα που περιέχουν σελήνιο. (4)



(Εικόνα 5: Περιεκτικότητα Ευρωπαϊκών Εδαφών σε Σελήνιο) (8)

1.1.4 : Ο Μεταβολισμός του Σεληνίου

Γενική Επισκόπηση

Το σελήνιο εισέρχεται στο σώμα κυρίως με τη μορφή των δύο αμινοξέων που προαναφέρθηκαν δηλαδή της σεληνοκυστεΐνης από τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα και σεληνομεθειονίνης από τα φυτικής προέλευσης τρόφιμα. Το διαιτητικό σελήνιο απορροφάται στις περισσότερες μορφές του σε ποσοστό 70-90% από το τελικό τμήμα του αυλού του λεπτού εντέρου. Εξαιρέση αποτελούν τα σεληνιώδη ιόντα που απορροφώνται σε μέγιστο ποσοστό 60% (εκτός και αν υπάρχει ανηγμένη γλουταθειόνη σε ικανοποιητικά επίπεδα στον γαστρεντερικό βλωμό που αυξάνει την απορρόφησή τους). (4, 6)

Αναφορικά με την εντερική απορρόφηση του σεληνίου στον ανθρώπινο οργανισμό, δε έχει ξεκαθαριστεί ακριβώς ο μηχανισμός με τον οποίο το σελήνιο περνά στα εντεροκύτταρα και ούτε έχουν ταυτοποιηθεί ακριβώς κάποιοι συγκεκριμένοι αμινοξικοί υποδοχείς. Δε φαίνεται πως υπάρχει ρύθμιση της απορρόφησης του διατροφικού σεληνίου από τον εντερικό βλεννογόνο. Η εντερική απορρόφηση φαίνεται πως εξαρτάται περισσότερο από το είδος του καταναλισκόμενου σεληνίου, με τις οργανικές του ενώσεις να φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη απορροφησιμότητα. (1, 6)

Αφού εισέλθει το σελήνιο στο σώμα, καταλήγει στο ήπαρ όπου διάφορα ένζυμα ισομερισμού, σύνθεσης και οξειδοαναγωγής λειτουργούν για την ορθή αξιοποίησή του. Οι οργανικές μορφές του σεληνίου (αμινοξικές μορφές) μετατρέπονται κατά το μεγαλύτερο ποσοστό σε σεληνοκυστεΐνη μέσω των ενζύμων β-συνθετάση της κυσταθειόνης και της γ-λυάσης της κυσταθειόνης. Ένα μέρος της σεληνομεθειονίνης φυσικά πάντοτε ενσωματώνεται μη-ειδικά σε πρωτεΐνες στη θέση της μεθειονίνης. Οι ανόργανες μορφές του σεληνίου με τη βοήθεια ενζύμων οξειδοαναγωγής όπως η υπεροξειδάση της θειορεδοξίνης (TrxR) μετατρέπονται τελικά σε σεληνίδια ή ενσωματώνονται σε θειόλες, ώστε

μετά να χρησιμοποιηθούν κατά βάση για τη σύνθεση σεληνοκυστεΐνης μέσω της συνθετάσης του σεληνοφωσφορικού οξέος. (6)

Τα σεληνίδια είναι οι μορφές του σεληνίου τις οποίες ο οργανισμός συνδέει σε σάκχαρα για να αποβάλλει σελήνιο μέσω των ούρων. Σε καταστάσεις υψηλών επιπέδων σεληνίου, ο οργανισμός επιστρατεύει μεθυλοτρανσφεράσες για να προσθέσει μεθυλομάδες στα σεληνίδια και να αυξήσει αναλογικά με τη μεθυλίωσή τους και την αποβολή τους αρχικά μέσω των ούρων, έπειτα των κοπράνων και τελικά της αναπνοής, ακολουθώντας την αρχή της ομοιόστασης. Επιπλέον, σε τέτοιες καταστάσεις, διεγείρονται μηχανισμοί δημιουργίας σεληνοσακχάρων που αυξάνουν ακόμα περισσότερο την αποβολή του ιχνοστοιχείου μέσω των ούρων. Μάλιστα, εκτιμάται πως το 40-50% του προσλαμβανόμενου σεληνίου αποβάλλεται μέσω των ούρων. (2, 4, 6)

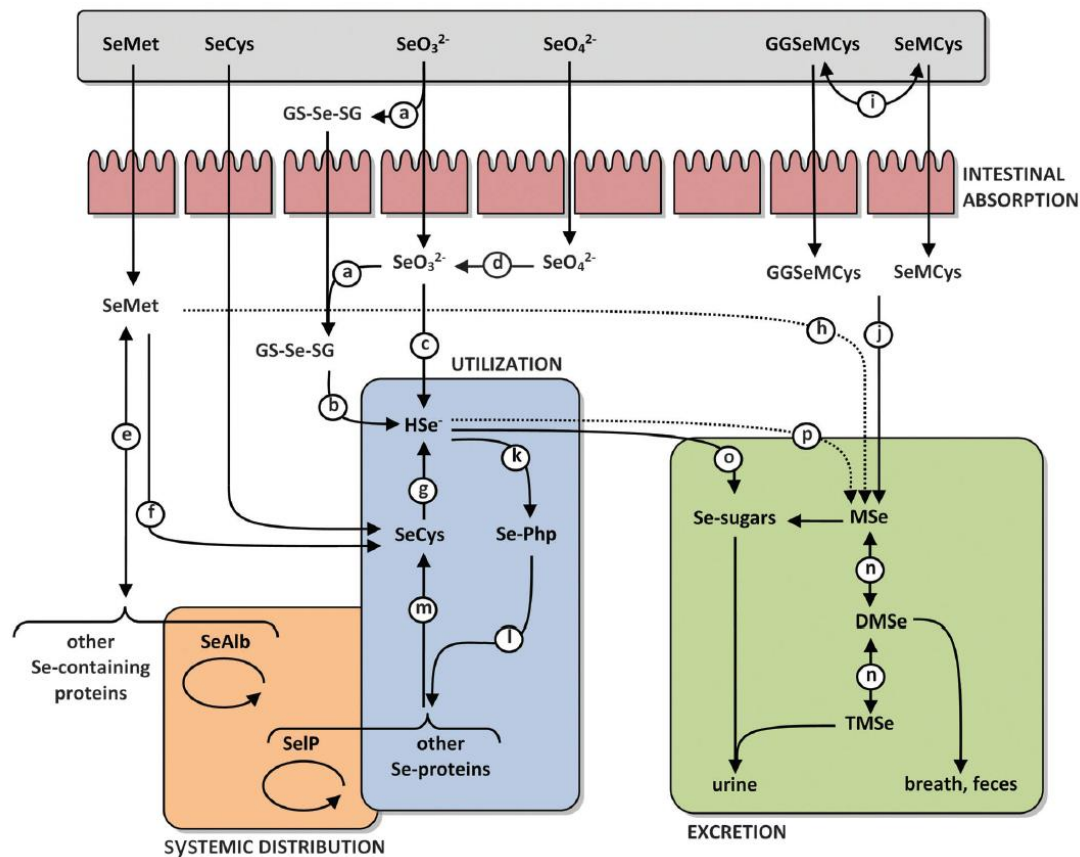
Τα επίπεδα σεληνίου εντός του οργανισμού ρυθμίζονται κατά κόρον από την τροφοδοσία του σεληνίου μέσω σεληνοπρωτεϊνών που συντίθενται στο ήπαρ και από την αποβολή ενώσεων του διαμέσου των ούρων. (1, 6)

Βασικός τροφοδότης του σεληνίου στους ιστούς είναι η σεληνοπρωτεΐνη P (SepP). Η SepP περιέχει 10 σεληνοκυστεΐνες στην πρωτεϊνική αλυσίδα της, εκ των οποίων οι 9 είναι μαζεμένες στο καρβοξυ-τελικό άκρο της και η 1 βρίσκεται στο αμινο-τελικό άκρο της (η οποία, βάση της δομής του άκρου, προτείνεται πως προσδίδει οξειδοαναγωγικές ιδιότητες στη SepP). Η SepP κυκλοφορεί σε δύο ισομορφές (την 50 και την 60 KDa που οφείλονται σε έναν πολυμορφισμό του γονιδίου της) και συνεισφέρει έως και το 60% του κυκλοφορούμενου σεληνίου στο πλάσμα. Επίσης, η παραγωγή της και η συγκέντρωσή της εξαρτάται από μέγεθος της πρόσληψης σεληνίου του οργανισμού. (6)

Φαίνεται πως υπάρχει μια ιεραρχική διαφοροποίηση ως προς την παροχή του σεληνίου στους διάφορους ιστούς. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως ο εγκέφαλος και οι όρχεις τείνουν να διατηρήσουν ικανοποιητικά επίπεδα σεληνίου ακόμα και σε καταστάσεις ανεπάρκειας σεληνίου. (1, 6)

Η πρόσληψη SeP από τους ιστούς γίνεται με τη χρήση υποδοχέων. Για παράδειγμα ο εγκέφαλος και οι όρχεις προσλαμβάνουν SeP μέσω του ApoER2 και οι νεφροί μέσω της μεγαλίνης (υποδοχέας Lrp2). (6)

Σημειώνεται πως η εξωκυττάρια σεληνοπρωτεΐνη GPX3 της αιματικής κυκλοφορίας δε φαίνεται να επηρεάζει την παροχή σεληνίου στους ιστούς.) (1)



(Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση του μεταβολισμού του σεληνίου στον ανθρώπινο οργανισμό. Στην εικόνα φαίνονται οι μεταβολικές τύχες του σεληνίου από την απορρόφηση των διαφόρων μορφών του από τις εντερικές λάχνες, μέχρι τις αλληλομετατροπές αυτών στο ήπαρ (μπλε κουτί), την διανομή του στους ιστούς (πορτοκαλί κουτί) και την αποβολή του μέσω των νεφρών, των πνευμόνων και του εντέρου (πράσινο κουτί). Τα διάφορα γράμματα αποτελούν σημεία αναφοράς από το κείμενο της ανασκόπησης της εικόνας, τα οποία δεν αφαιρέθηκαν για λόγους οπτικής ακεραιότητας.) (4)

Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί και παίρνει το σελήνιο για τις ανάγκες του χωρίς να χρειάζεται τη SepP, κάτι που δικαιολογείται από της υψηλής λειτουργικής μεταβολικής σημασίας πρωτεΐνες αποϊωδιονάσες, οι οποίες απαιτούν σελήνιο (βλ. επόμενο κεφάλαιο). (6)

Εξειδικευμένες Μεταβολικές Διεργασίες του Σεληνίου

Φαίνεται πως κοινός μεταβολίτης όλων των μορφών σεληνίου που εισέρχονται στον οργανισμό στο ήπαρ είναι το υδροσελήνιο (H_2Se). Αυτό είναι που αποτελεί την κύρια μορφή που ως κοινή βάση χρησιμοποιείται από το ήπαρ για τη μετέπειτα αξιοποίηση του σεληνίου στις διάφορες μεταβολικές οδούς του οργανισμού. Πολλές φορές η βιβλιογραφία αναφέρεται στη συνολική ποσότητα αυτής της ένωσης στο ήπαρ, ως "δεξαμενή σεληνίου" ("selenium pool"). Μάλιστα, το υδροσελήνιο είναι αυτή η ένωση από την οποία θα συντεθεί η φωσφορυλιωμένη μορφή του σεληνίου (με τη βοήθεια της συνθετάσης του σεληνοφωσφορικού), η οποία χρησιμοποιείται για τη σύνθεση του ειδικού tRNA της σεληνοκυστεΐνης. Επίσης, το υδροσελήνιο είναι η ένωση από την οποία θα παραχθούν οι όποιες μορφές σεληνίου προς αποβολή του ιχνοστοιχείου από τον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, το υδροσελήνιο μπορεί τελικά να μεθυλιωθεί από μεθυλοτρανσφεράσες προς διμεθυλοσεληνίδιο (που αποβάλλεται μέσω της εκπνοής) ή τριμεθυλοσεληνόνιο (που αποβάλλεται μέσω των ούρων). Παράλληλα, μπορεί να γίνει σύνδεσή του με σάκχαρα, ώστε να παραχθούν σεληνοσάκχαρα, τα οποία και αυτά αποβάλλονται μέσω των ούρων. Φαίνεται πως η σύσταση των ούρων των ανθρώπων στις διάφορες αυτές ενώσεις διαφέρει, ανάλογα τον άνθρωπο και τα επίπεδα σεληνίου στο αίμα του, αλλά δεν έχουν πλήρως διελευκανθεί οι παράγοντες που συντελούν σε αυτή την παρατηρηθείσα διαφοροποίηση. (9)

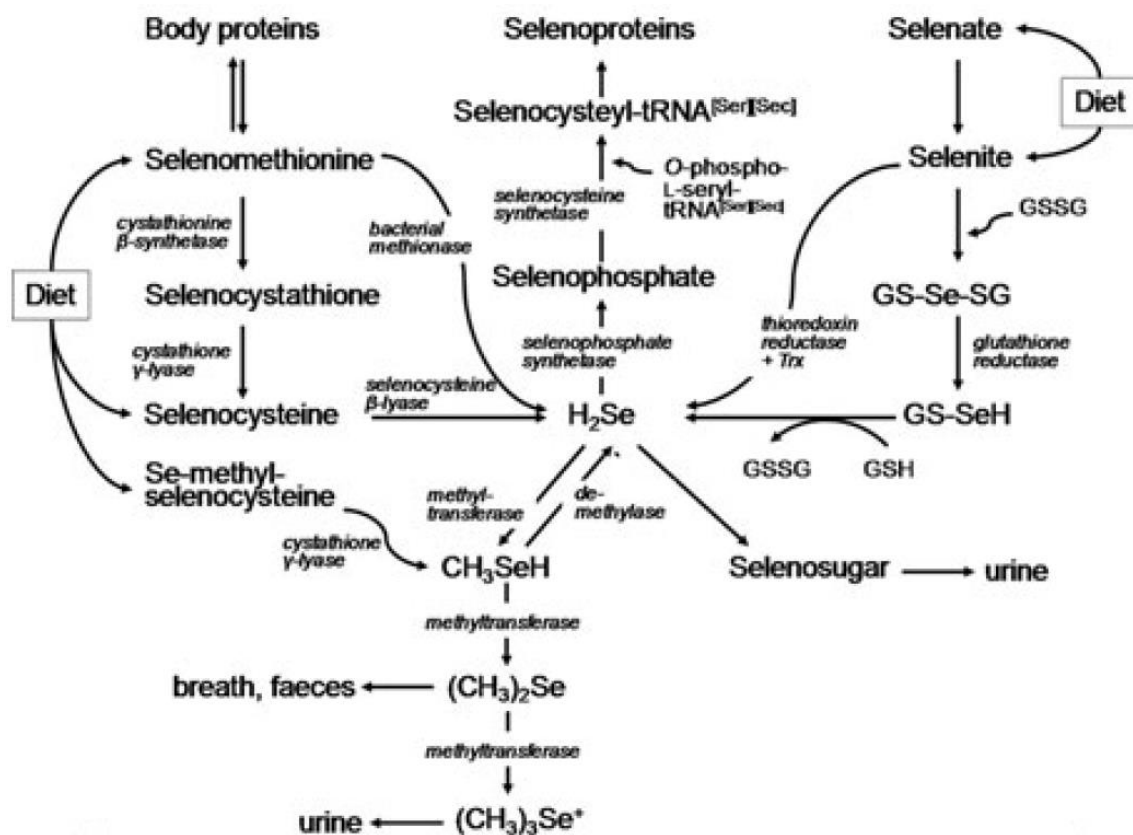
Ως γενικός κανόνας για τα αρχικά στάδια του μεταβολισμού του σεληνίου είναι ότι οι ανόργανες μορφές του σεληνίου καταλήγουν σε υδροσελήνιο και από εκεί χρησιμοποιούνται για να φτιαχτεί σεληνοκυστεΐνη για την παραγωγή διαφόρων σεληνοπρωτεϊνών, ενώ οι οργανικές μορφές του σεληνίου μετατρέπονται τελικά όλες σε σεληνοκυστεΐνη (με τη βοήθεια ενζύμων που

κάνουν δομικές τροποποιήσεις), ώστε πάλι να χρησιμοποιηθεί τελικά για την παραγωγή σεληνοπρωτεϊνών. (9)

Η σεληνομεθειονίνη που εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό χρησιμοποιείται ως μεθειονίνη και το σελήνιό της αξιοποιείται όταν αποικοδομηθούν οι πρωτεΐνες που την περιέχουν. (9)

Γενικά, το σελήνιο που δεν αξιοποιείται τελικά ή προκύπτει από τις διάφορες πορείες καταστροφής πρωτεϊνών που το περιέχουν (αν πάλι δεν ανακυκλωθεί), καταλήγει να αποβληθεί μέσω των ούρων ή της εκπνοής (με τις μορφές που αναφέρθηκαν πριν). (9)

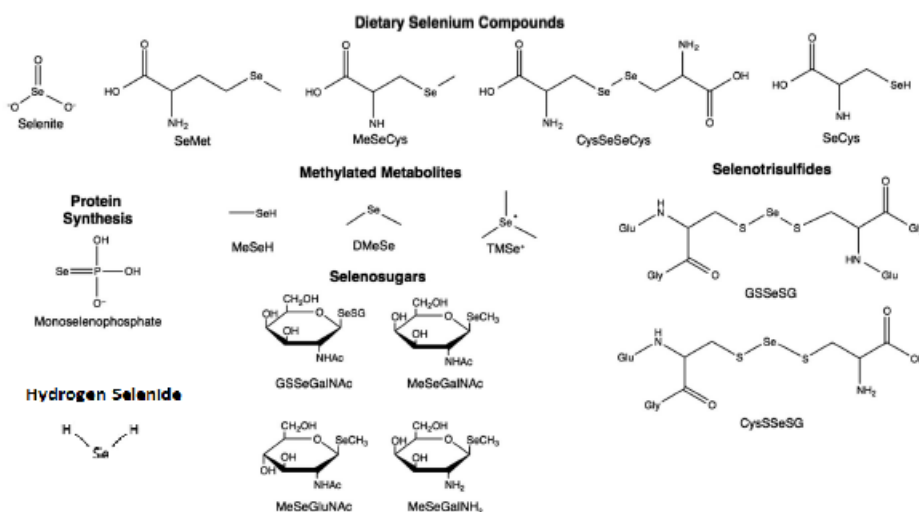
Αξίζει να αναφερθεί πως έχει εντοπιστεί στοιχειακό σελήνιο εντός διαφόρων κυττάρων, αλλά σε νανοποσότητες και υπάρχει η υπόθεση πως ίσως να προέρχεται από το μεταβολισμό των σεληνιδών ιόντων. (9)



(Εικόνα 7: Διαγραμματική αναπαράσταση του μεταβολισμού των ενώσεων σεληνίου στον ανθρώπινο οργανισμό) (6)

Ο Ρόλος των Ενώσεων Σεληνίου Μικρού Μοριακού Βάρους (ΕΣΜΜΒ)

Οι ενώσεις που περιέχουν σελήνιο ως σεληνόλη σε ακραία θέση έχουν την τάση να δίνουν ηλεκτρόνια λειτουργώντας ως πολύ καλά αναγωγικά μέσα, κάτι που επιβεβαιώνεται από πειραματικά δεδομένα μέτρησης της pK_a της σεληνολομάδας της σεληνοκυστεΐνης ($pK_a=5.2$) και από τη μεγάλη ατομική ακτίνα του ατόμου του σεληνίου. Αυτά τα δεδομένα καθιστούν τη σεληνοκυστεΐνη πολύ καλύτερο δότη ηλεκτρονίων στα διάφορα βιολογικά συστήματα (συγκριτικά με τη λιγότερο ισχυρή κυστεΐνη που περιέχει θείο). Έτσι, μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητό, γιατί η σεληνοκυστεΐνη προτιμάται από τη φύση να χρησιμοποιηθεί στα ενεργά κέντρα διαφόρων οξειδοαναγωγικών ενζύμων. (9)



(Εικόνα 8: Οι βασικότερες ενώσεις σεληνίου που μπορούν να βρεθούν στον ανθρώπινο οργανισμό) (9)

Οξειδοαναγωγικές Ιδιότητες ΕΣΜΜΒ

Πολλές από τις ενώσεις του σεληνίου εμφανίζουν αντιοξειδωτικές και προοξειδωτικές βιολογικές δράσεις:

Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί του σεληνίου βασίζονται στην επαγωγή της έκφρασης αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών (όπως η υπεροξειδάση της

γλουταθειόνης), την εκκαθάριση ελευθέρων ριζών και την ικανότητα μεταβολιτών του σεληνίου με μικρό μοριακό βάρος να συνδέονται με μεταλλικά ιόντα. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί είναι εκείνοι στους οποίους αποδίδονται οι προστατευτικές ιδιότητες του σεληνίου ως ιχνοστοιχείο έναντι διαφόρων νοσημάτων, ιδίως χρόνιων. Είναι γνωστό πως νόσοι όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος σχετίζονται με το χρόνια μη-ελεγχόμενο οξειδωτικό στρες και τη μακροχρόνια φλεγμονή, διαδικασίες που επάγονται από τη συσσώρευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου μέσα στα κύτταρα του οργανισμού. Το σελήνιο εμπλέκεται στους προαναφερθέντες μηχανισμούς με διαδικασίες που προστατεύουν το κύτταρο από όλα αυτά, μετριάζοντας τις ζημιές που προκαλούνται σε λειτουργικές πρωτεΐνες και στο γενετικό υλικό των κυττάρων σε καταστάσεις ανεξέλεγκτης οξειδοαναγωγικής ανισορροπίας. (9)

Αρκετές από τις ενώσεις του σεληνίου στον οργανισμό μπορούν να δράσουν ως αντιοξειδωτικά χωρίς να είναι ενσωματωμένες σε κάποιο βιομόριο (λόγω της ισχυρής πυρηνόφιλης φύσης τους) και μάλιστα μπορούν να αναγεννηθούν γρήγορα με τη βοήθεια κυτταρικών θειολών και συστημάτων αναγωγασών που εξαρτώνται από το NADPH. (9)

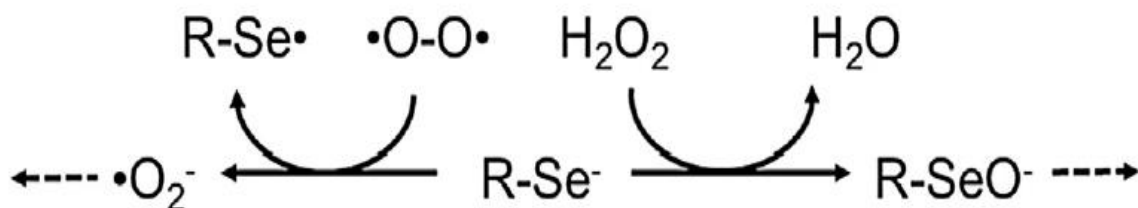
Ενώσεις του σεληνίου έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες και μάλιστα τα οξειδωμένα προϊόντα τους έχουν πολύ μικρή τάση οξείδωσης πρωτεϊνών. Αυτό επιβεβαιώνεται και από πολλές κυτταρικές μελέτες που σεληνιακά ανάλογα κατάφεραν να διακόψουν μονοπάτια διάδοσης ελευθέρων ριζών έπειτα από επίδραση στρεσογόνων παραγόντων (ακτινοβολία, οξειδωτικές ουσίες) και μάλιστα πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά από αντίστοιχες θειούχες ενώσεις. (9)

Από την άλλη, ενώσεις του σεληνίου μπορούν να εμφανίσουν και προοξειδωτικές βιολογικές δράσεις, όπως η οξείδωση πρωτεϊνικών θειολών (και συνάμα διατάραξη της λειτουργίας τους) και η δημιουργία ελευθέρων ριζών. Αυτό έχει φανεί ιδιαίτερα από μελέτες σε καρκινικά κύτταρα όπου μεγάλες δόσεις σεληνίου φαίνεται να αυξάνουν την κυτταροτοξικότητα αυτών των κυττάρων και έτσι συντελούν στην καταστροφή τους. Αξίζει να σημειωθεί πως γενικά τα καρκινικά

κύτταρα εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην κυτταροτοξικότητα του σεληνίου και γενικότερα μεγαλύτερη ευαισθησία στο οξειδωτικό στρες. (9)

Οι πιθανώς παραγόμενες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου από τέτοιες διαδικασίες μπορούν να βλάψουν το γενετικό υλικό του κυττάρου και να οδηγήσουν σε διαδικασίες απόπτωσης. Μάλιστα, ανάλογα την ένωση παρατηρείται διαφορετική ικανότητα παραγωγής ελευθέρων ριζών, η οποία σχετίζεται με μιτοχονδριακούς μηχανισμούς και με οξειδωτικές καταστάσεις εντός του κυττάρου. Από πειραματικά *in vitro* δεδομένα φαίνεται πως οι ανόργανες μορφές του σεληνίου έχουν μεγαλύτερη τάση δημιουργίας ελευθέρων ριζών, ακολουθούμενες από τις μικρού μοριακού βάρους οργανικές ενώσεις του σεληνίου και τα σεληνοαμινοξέα, τα οποία έχουν τη μικρότερη τάση παραγωγής ριζών. (9)

Ακόμη, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η ίδια ένωση του σεληνίου μπορεί να δράσει και ως αντιοξειδωτικό και ως προοξειδωτικό, όπως π.χ. συμβαίνει με τις σεληνολικές ομάδες κάποιου μορίου. Το προς τα πού τελικά θα κατευθυνθεί η ισορροπία και εάν τελικά το σελήνιο θα δράσει ευεργετικά ή όχι για το κύτταρο, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το μεταβολισμό του κυττάρου, την ποσότητα του σεληνίου, το οξειδοαναγωγικό περιβάλλον που επικρατεί και από τη δράση διαφόρων ρυθμιστικών οξειδοαναγωγικών πρωτεϊνών που επηρεάζουν άμεσα μονοπάτια μηνυμάτων σχετιζόμενα με το σελήνιο. (βλ. Εικόνα 9) (9)



(Εικόνα 9: Συμβολική αναπαράσταση της διττής φύσεως των αντιδράσεων μιας σεληνόλης) (10)

Τέλος, επειδή το σελήνιο και συγκεκριμένα οι ενώσεις του και οι σεληνοπρωτεΐνες ελέγχουν το οξειδοαναγωγικό δυναμικό των κυττάρων και παράλληλα την τάση του κυττάρου να κινητοποιεί διαφόρους μηχανισμούς σχετιζόμενους με την οξειδοαναγωγική του ισορροπία και τα επίπεδα οξειδωτικού στρες, θεωρείται πως επηρεάζει και τη λειτουργία πρωτεϊνών που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, κάτι που υποστηρίζεται κυρίως από *in vitro* πειραματικά δεδομένα σε καρκινικές κυτταρικές σειρές. (9)

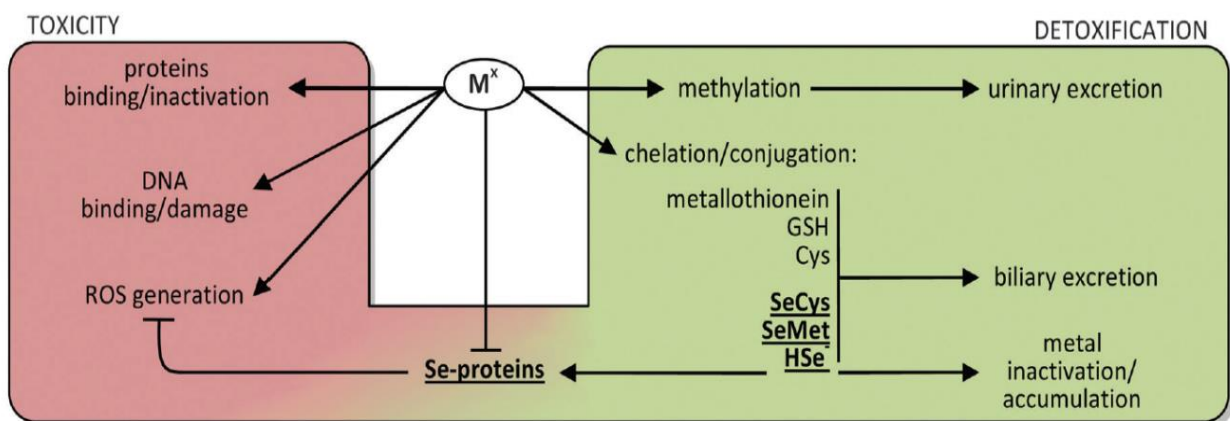
Ένα ενδιαφέρον εξειδικευμένο παράδειγμα εφαρμογής των ιδιαίτερων οξειδοαναγωγικών ιδιοτήτων των ΕΣΜΜΒ, αποτελεί αυτό της μεθειονίνης. Η μεθειονίνη των πρωτεϊνών έχει μία τάση σχετικά εύκολης οξείδωσης, αν και ανάγεται από την αναγωγή της μεθειονίνης. Η σεληνομεθειονίνη έχει πολύ μεγαλύτερη τάση αυτοοξείδωσης, αλλά μπορεί και αναγεννάται χωρίς τη χρήση ενζύμου, αλλά με τη βοήθεια θειολών που κυκλοφορούν στο κύτταρο. Αν και κάτι τέτοιο θα μπορούσε να προσδώσει στη σεληνομεθειονίνη ιδιότητες που κάνουν τις πρωτεΐνες που την περιέχουν να διατηρούνται σχετικά λιγότερο οξειδωμένες από αυτές που περιέχουν μεθειονίνη, η τυχαία ενσωμάτωση της σεληνομεθειονίνης και η μη-εμφανής αποτελεσματικότητά της σε *in vivo* πειράματα, καθιστούν αυτήν την παρατήρηση όχι πολλά υποσχόμενη για πιθανά ορατά οφέλη από τη συμπληρωματική χορήγηση του συγκεκριμένου σεληνοαμινοξέος. (9)

Μεταλλοδεσμευτικές Ιδιότητες ΕΣΜΜΒ

Ενώσεις του σεληνίου (ιδίως ενώσεις μικρού μοριακού βάρους) φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού από την τοξικότητα διαφόρων βαρέων μετάλλων, όπως το αρσενικό, το κάδμιο, ο υδράργυρος και ο άργυρος. Τέτοιες ενώσεις έχουν υψηλή τάση σύνδεσης με τέτοιου είδους μέταλλα, δεσμεύοντας τα ως χηλικούς υποκαταστάτες και διευκολύνοντας την αποβολή τους από τον οργανισμό μέσω της χολής και των ούρων. Φυσικά, δέσμευση βαρέων μετάλλων από ενώσεις σεληνίου και σεληνοπρωτεΐνες, τις καθιστά μη-

ικανές να επιτελέσουν το βιολογικό ρόλο τους. Επιπλέον, υψηλές συγκεντρώσεις ενώσεων σεληνίου μικρού μοριακού βάρους (οι οποίες συναντώνται περισσότερο σε καταστάσεις περίσσειας σεληνίου), επειδή ακριβώς έχουν την τάση να συνδέονται με μέταλλα, πιθανότατα να δεσμεύσουν και μέταλλα χρήσιμα για διάφορες βιολογικές διεργασίες όπως ψευδάργυρο σε πρωτεΐνες δακτύλων-ψευδαργύρου διαταράσσοντας τη λειτουργία τους. (4)

Η μεταλλοδεσμευτική ιδιότητα των ΕΣΜΜΒ και ιδίως των αμινοξέων του σεληνίου θα μπορούσε να αποτελέσει έναν προστατευτικό μηχανισμό για το κύτταρο έναντι των ελευθέρων ριζών που μπορούν να δημιουργηθούν από τις ελεύθερες μορφές διαφόρων μετάλλων (όπως π.χ. σιδήρου και χαλκού). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της προστασίας του κυττάρου σε τέτοιας μορφής σενάρια, έχει αποδειχθεί πως διαφοροποιείται αισθητά, ανάλογα το μέταλλο και την ένωση του σεληνίου, κάτι που επειδή τέτοιου είδους μέταλλα βρίσκονται σπάνια ελεύθερα εντός του κυττάρου, εγείρει ερωτηματικά στο κατά πόσο αυτός ο μηχανισμός αποτελεί κάτι το λειτουργικά εδραιωμένο ή απλώς ένα τυχαία επαγόμενο φαινόμενο. (9)



(Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου του σεληνίου στους μηχανισμούς τοξικότητας και αποτοξίνωσης μεταλλικών ιόντων) (4)

1.2 : Οι Σεληνοπρωτεΐνες

1.2.1 : Βασική Εισαγωγή

Το σελήνιο επιτελεί τους κύριους λειτουργικούς του ρόλους στα βιολογικά συστήματα μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, δηλαδή πρωτεϊνών που περιέχουν σελήνιο με τη μορφή του αμινοξέος σεληνοκυστεΐνη. Συγκεκριμένα, η σεληνοκυστεΐνη τοποθετείται στο λειτουργικό κέντρο των σεληνοπρωτεϊνών, λόγω των έντονων οξειδοαναγωγικών της ιδιοτήτων. (1, 5)

Όλες οι πρωτεΐνες που περιέχουν σεληνοκυστεΐνη ονομάζονται σεληνοπρωτεΐνες. Η πρώτη που ανακαλύφθηκε ήταν η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης το 1973 από τον Hoekstra και την επιστημονική του ομάδα στο πανεπιστήμιο του Winsconsin στις Η.Π.Α.. Έκτοτε, έχει διερευνηθεί ο ρόλος πολλών εκ των σεληνοπρωτεϊνών και έχει υπολογιστεί μέσω βιοπληροφορικών μεθόδων πως υπάρχουν συνολικά 25 σεληνοπρωτεΐνες στον άνθρωπο, η καθεμία με το γονίδιό της. (1)

<u>Σεληνοπρωτεΐνες</u>	<u>Συμβολισμοί</u>
Υπεροξειδάσες της Γλουταθειόνης (1,2,3,4,6)	GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx6
Αποιωδιονάσες των Θυρεοδεϊδικών Ορμονών (1,2,3)	DIO1, DIO2, DIO3 (ή DI1,2,3)
Αναγωγάσες της Θειορεδοξίνης (1,2,3)	TrxR1, TrxR2, TrxR3
Αναγωγή του R-θειοξειδίου της Μεθειονίνης B1	MsrB1 / SepR
Σεληνοπρωτεΐνη των 15KDa	Sep15
Συνθετάση 2 του Σεληνοφωσφορικού οξέος	SPS2
Σεληνοπρωτεΐνη P	SepP

Σεληνοπρωτεΐνη W	SepW
Σεληνοπρωτεΐνη V	SepV
Σεληνοπρωτεΐνη T	SepT
Σεληνοπρωτεΐνη M	SepM
Σεληνοπρωτεΐνη H	SepH
Σεληνοπρωτεΐνη O	SepO
Σεληνοπρωτεΐνη I	SepI
Σεληνοπρωτεΐνη S	SepS
Σεληνοπρωτεΐνη K	SepK
Σεληνοπρωτεΐνη N	SepN

Η δραστικότητα των σεληνοπρωτεϊνών οφείλεται στη δραστικότητα της σεληνοκυστεΐνης που περιέχουν, η οποία έχει αυξημένη τάση να οξειδώνεται και άρα λειτουργεί ως ένα καλό αναγωγικό μέσο. Οι περισσότερες σεληνοπρωτεΐνες έχουν δράση ενζύμου οξειδοαναγωγιάς, που τις καθιστά σημαντικούς τοποτηρητές της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας του κυττάρου, απαραίτητες για την αντιοξειδωτική προστασία του και για τη ρύθμιση μεταγωγής κυτταρικών μηνυμάτων. (10)

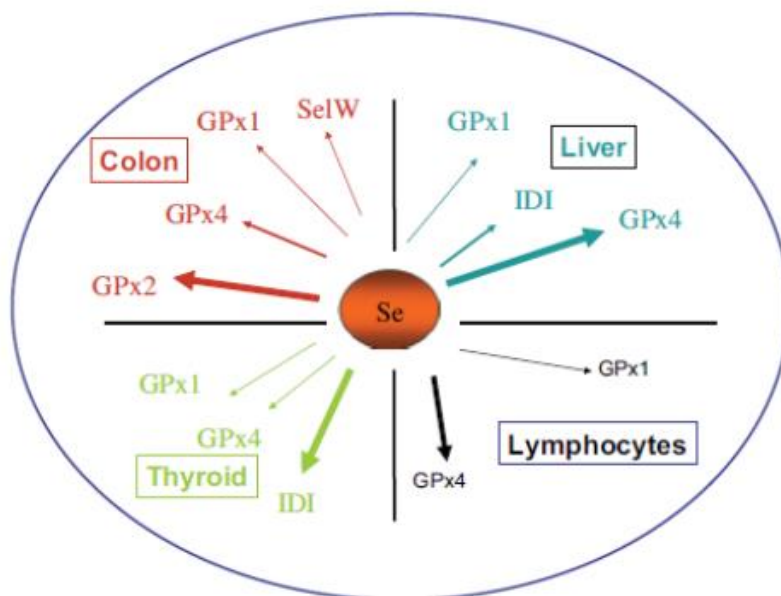
1.2.2 : Η Ιερχαρχική Κατάταξη των Σεληνοπρωτεϊνών

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, φαίνεται πως υπάρχει μια διαφοροποίηση ως προς την κατανομή του σεληνίου στους διάφορους ιστούς. Αυτή οφείλεται ουσιαστικά στην τήρηση διαφορετικών προτεραιοτήτων τροφοδοσίας σεληνίου του οργανισμού προς την παραγωγή των διαφόρων σεληνοπρωτεϊνών. (10)

Σε καταστάσεις ένδειας σεληνίου, το ανθρώπινο σώμα, δίνει προτεραιότητα στην παραγωγή συγκεκριμένων σεληνοπρωτεϊνών (όπως η TrxR1 και η TrxR3 που θεωρούνται συντηρητικές σεληνοπρωτεΐνες) έναντι άλλων (όπως οι σεληνοπρωτεΐνες GPX1, SepH, SepW και MsrB1 που θεωρούνται σεληνοπρωτεΐνες εξαρτώμενες από το στρες). (11)

Κάνοντας μια γενική εκτίμηση της ιεραρχίας των σεληνοπρωτεϊνών, φαίνεται πως αυτή διαφοροποιείται ανάλογα την υποομάδα των σεληνοπρωτεϊνών και τον ιστό αναφοράς:

- Από τις GPx: οι GPx1 και GPx2 κατηγοριοποιούνται χαμηλά στην ιεραρχία - που σημαίνει ότι ανταποκρίνονται άμεσα και αισθητά στις αυξομειώσεις του διαιτητικού σεληνίου- και από την άλλη η GPx4, ανάλογα τον ιστό που εκφράζεται, κατηγοριοποιείται από μέτρια (π.χ. στο ήπαρ) σε υψηλή ιεραρχική κατάταξη (π.χ. στους όρχεις). Η GPx2 κατέχει την υψηλότερη θέση από όλες στην ιεραρχία. Γενική σχετική κατάταξη ιεραρχίας GPxs: $GPx2 > GPx4 \gg GPx3 = GPx1$. (1, 4)
- Από τις TrxRs: η TrxR3 είναι υψηλότερα από την TrxR1 και TrxR2.
- Οι αποϊωδιονάσες είναι όλες πολύ ψηλά στην κατάταξη.
- Από τις λιγότερο γνωστές σεληνοπρωτεΐνες: η SepK έχει την υψηλότερη θέση στην ιεραρχία, οι SepM, SepT, SepS τη χαμηλότερη και οι υπόλοιπες τοποθετούνται κάπου ενδιάμεσα αυτών. (4)



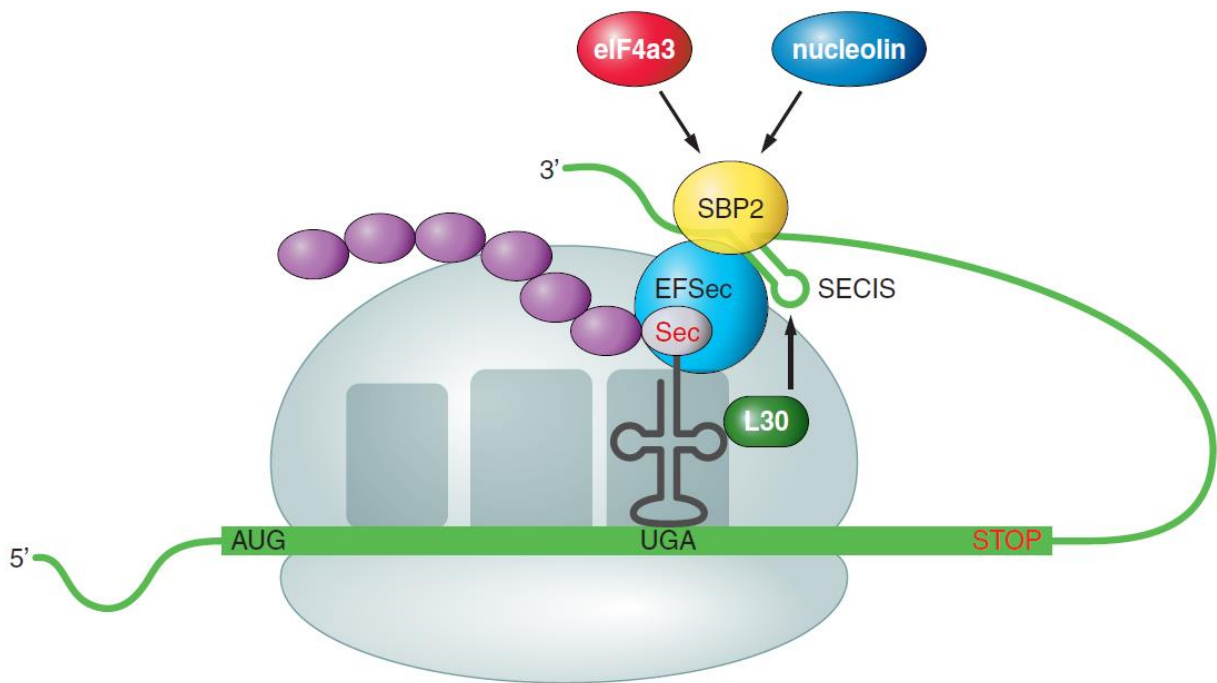
(Εικόνα 11: Η ιεραρχία των σεληνοπρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς. Το μέγεθος των βελών δείχνει τη βαρύτητα προτεραιότητας της κάθε σεληνοπρωτεΐνης ανά ιστό.) (12)

Έχει βρεθεί πως σημαντικός ρυθμιστής της όλης ιεραρχικής διαφοροποίησης των σεληνοπρωτεϊνών είναι ο παράγοντας eIF4a3 που ανταγωνίζεται την SBP2 στο σχηματισμό του απαραίτητου μεταφραστικού συμπλόκου των σεληνοπρωτεϊνών και μάλιστα έχει τόσο μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα σεληνίου. Επιπλέον, φαίνεται πως η τάση σύνδεσής του διαφοροποιείται και αναλόγως το mRNA της κάθε σεληνοπρωτεΐνης, με τις συντηρητικές σεληνοπρωτεΐνες να έχουν μικρότερη τάση σύνδεσης και εκείνες που εξαρτώνται από στρες να έχουν μεγαλύτερη. Όταν αυτός ο παράγοντας συνδεθεί έναντι της SBP2, τότε η λειτουργική ακεραιότητα του συμπλόκου μετάφρασης διαταράσσεται και η μετάφραση αποτυγχάνει. (11)

Ένας άλλος ρυθμιστής του συμπλόκου, φαίνεται πως είναι η πρωτεΐνη νουκλεολίνη, της οποίας ο ρόλος -αν και όχι πολύ ξεκάθαρος- φαίνεται πως είναι περισσότερο ενισχυτικός της συγκεκριμένης διαδικασίας μετάφρασης για

συγκριμένες σεληνοπρωτεΐνες που βρίσκονται υψηλότερα στην ιεραρχική διάταξη. (11)

Σημαντικό ρόλο φαίνεται πως παίζει και ο μηχανισμός της διαμεσολαβούμενης αποσύνθεσης μη-κωδικοποιήσιμων mRNA (Non-sense Mediated mRNA Decay) που ελέγχει με μεγάλη ακρίβεια τα μη-τερματικά UGA κωδικόνια. (11)

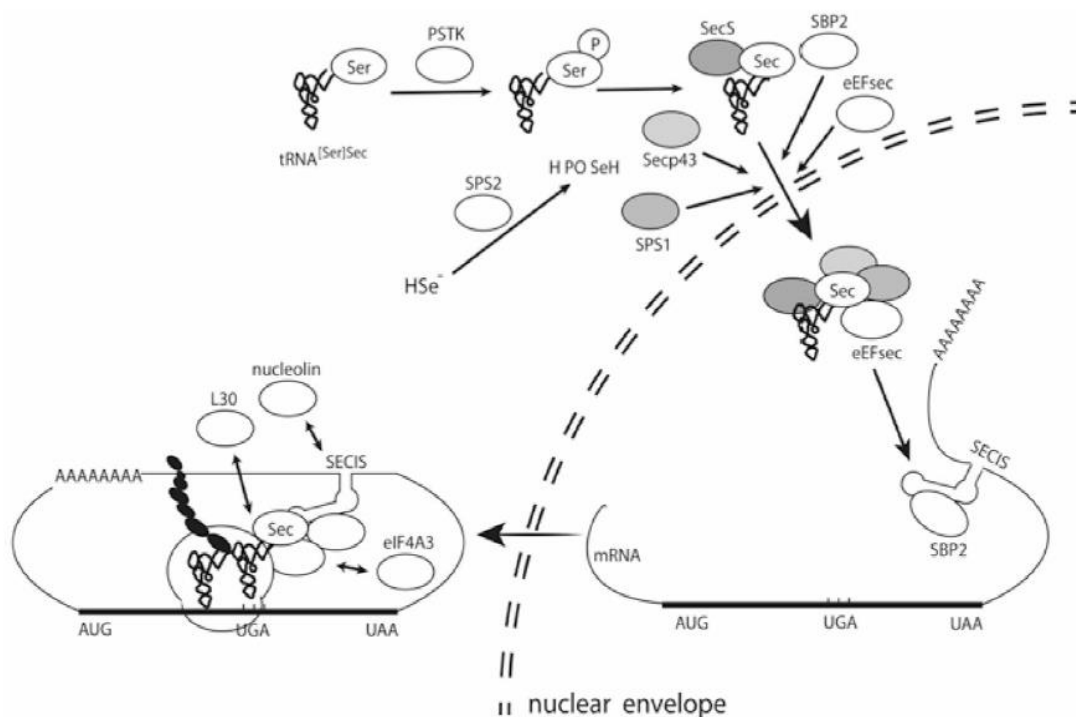


(Εικόνα 12: Ο μεταφραστικός μηχανισμός εισαγωγής της σεληνοκυστεΐνης σε ένα πρωτεϊνικό πεπτίδιο, για τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Στην εικόνα φαίνονται οι προαναφερθείσες πρωτεΐνες eIF4a3 και νουκλεολίνη, οι οποίες συνδέονται με το πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο της μετάφρασης σεληνοπρωτεϊνών.) (11)

1.2.3 : Η Γενετική Έκφραση των Σεληνοπρωτεϊνών

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, για να ενσωματωθεί το σελήνιο σε πρωτεΐνες απαιτείται η κινητοποίηση πολλών εξειδικευμένων ρυθμιστικών μηχανισμών. (2)

Το κωδικόνιο που κωδικοποιεί το αμινοξύ της σεληνοκυστεΐνης είναι το UGA, το οποίο είναι εκ φύσεως κωδικόνιο λήξης. Για να μεταφραστεί σε κωδικόνιο σεληνοκυστεΐνης, πρέπει να δημιουργηθεί μία βρογχοειδής αλληλουχία εισαγωγής της σεληνοκυστεΐνης (Selenocysteine Insertion Sequence (SECIS)) στην 3' αμετάφραστη περιοχή του αντίστοιχου mRNA. Αυτός ο σχηματισμός σε συνδυασμό με δύο βοηθητικές πρωτεΐνες, τη σεληνοκυστεϊνική δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (Selenocysteine Binding Protein 2 (SBP2)) και τον παράγοντα επιμήκυνσης για τη σεληνοκυστεΐνη (Elongation Factor for Selenocysteine (EFsec)), δημιουργούν ένα σύμπλοκο που επιτρέπει τελικά τη μεταφορά της σεληνοκυστεΐνης από το ειδικό tRNA της στην πολυμερή πρωτεϊνική αλυσίδα που συντίθεται στα ριβοσώματα. Αξίζει να σημειωθεί πως το ειδικό αυτό tRNA της σεληνοκυστεΐνης προέρχεται από ένα ειδικά τροποποιημένο tRNA που μεταφέρει κανονικά σερίνη. (2)



(Εικόνα 13: Συνολική αναπαράσταση της μεταγραφής και της μετάφρασης ενός σεληνοπρωτεϊνικού πεπτιδίου. Στο σχήμα φαίνεται όλη η πορεία σύνθεσης μιας σεληνοπρωτεΐνης από τη μεταγραφή του ειδικά διαμορφωμένου mRNA (κάτω δεξιά μέρος) και τη σύνθεση του εξειδικευμένου tRNA της σεληνοκυστεΐνης

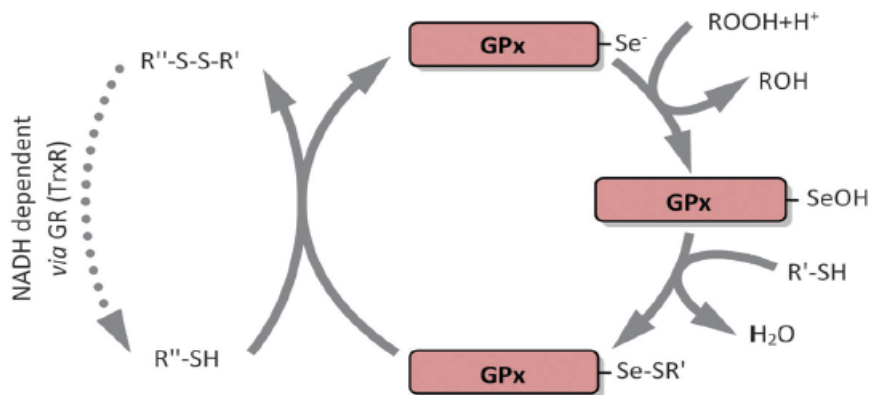
(πάνω μέρος), μέχρι την κατάληξή τους στα ριβοσώματα προς μετάφραση ενός πεπτιδίου μιας σεληνοπρωτεΐνης (κάτω αριστερά μέρος). (1))

1.2.4 : Οι Σεληνοπρωτεΐνες και οι Φυσιολογικοί Ρόλοι τους

Υπεροξειδάσες της Γλουταθείονης (Glutathione Peroxidases (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx6))

Γενικά, υπάρχουν 8 ομόλογες πρωτεΐνες για την οικογένεια των GPxs, αλλά στο άνθρωπο συναντώνται 6 (GPx1-4 και 6). Ο ρόλος τους είναι να εξουδετερώνουν τα υδροϋπεροξειδία που παράγονται από μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού και χρησιμοποιούν το τριπεπτίδιο γλουταθείονη (glutathione (GSH)) ως το αναγωγικό μέσο για να διεκπεραιώσουν την οξειδοαναγωγική τους αντίδραση. Οι GPXs είναι υπεύθυνες για την αντιοξειδωτική άμυνα του κυττάρου έναντι των υδροϋπεροξειδίων, για τη μεταγωγή κυτταρικών σημάτων σχετιζόμενα με το υπεροξείδιο του υδρογόνου και για τη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιοστατικής ισορροπίας του κυττάρου. (1, 11)

Η αναγέννηση του υποστρώματος της γλουταθείονης γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου αναγωγάση της γλουταθείονης (Glutathione Reductase (GR)), η οποία χρησιμοποιεί NADPH ως αναγωγικό ισοδύναμο επαναφόρτισης της γλουταθείονης. (1)



(Εικόνα 14: Η συζευγμένη αντίδραση της GPx με το υπεροξειδίο του υδρογόνου και την αναγωγή της γλουταθειόνης) (4)

Η GPx1 εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και φαίνεται πως συναντάται σε υψηλότερα επίπεδα στο ήπαρ και τους νεφρούς. Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και στα μιτοχόνδρια. Η χημική αντίδραση της GPx1 είναι να καταλύει την εξουδετέρωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (και άλλων υδροϋπεροξειδίων μικρού μοριακού βάρους) σε νερό, χρησιμοποιώντας ως αναγωγικό μέσο μόριο ανηγμένη γλουταθειόνη προστατεύοντας το κύτταρο από τις πιθανές οξειδωτικές βλάβες που μπορούν να προκαλέσουν οι ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται από τα προαναφερθέντα μόρια-προϊόντα του μεταβολισμού. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου χρησιμοποιείται και ως μηνυματοφόρο μόριο σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την ανταπόκριση σε κυτταρικό στρες και διάφορες μιτοχονδριακές λειτουργίες. Ως εκ τούτου, το ένζυμο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του υπεροξειδίου του υδρογόνου στο κύτταρο, περιορίζοντας τις βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες που μπορεί να δημιουργήσει και ταυτόχρονα ελέγχοντας την ένταση μετάδοσης διαφόρων ενδοκυτταρικών μηνυμάτων σχετιζόμενα με αυτό. (1, 11)

Η GPx1 φαίνεται πως δρα ως αισθητήρας που μειώνει τα επίπεδα του μεταβολικώς παραγόμενου υδροξειδίου του υδρογόνου, όταν αυτό ξεπερνά τα

ασφαλή όρια εντός του κυττάρου. Φυσικά, υπερέκφραση του ενζύμου σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια οδηγεί σε αναστολή κυτταρικών μηνυμάτων που εξαρτώνται από το υπεροξειδίο του υδρογόνου, όπως μονοπάτια σχετιζόμενα με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) και του ενδοκυτταρικού σήματος της ινσουλίνης. Επιπλέον, μπορεί να οδηγήσει και σε προοξειδωτικές καταστάσεις καθώς υπερκαταναλωση της γλουταθειόνης ως υπόστρωμα από την GPx1, αποτρέπει από τη γλουταθειόνη να επιτελέσει τον παράλληλο ρόλο της ενάντια σε ελεύθερες ρίζες αζώτου. (1)

Από πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, αλλά και από επιδημιολογικά δεδομένα σε ανθρώπους, έχει φανεί πως υπερβολικά αυξημένα επίπεδα σεληνίου και δραστικότητα GPx1 οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση και μακροπρόθεσμα σε διαβήτη τύπου 2 (κάτι που εξηγείται από την εμπλοκή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου από το υπεροξειδίο του υδρογόνου στο κυτταρικό μονοπάτι που σχετίζεται με τη δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης). (1, 11)

Η GPx2 εκφράζεται κυρίως στο εντερικό επιθήλιο και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, έχει εντοπιστεί και στο ήπαρ σε μικρότερες συγκεντρώσεις. Είναι πιο διαδεδομένη στις κρύπτες των εντερικών λαχνών και λιγότερο στην ανώτερη επιφάνεια του βλεννογόνου. Φαίνεται πως αποτελεί τοπική ασπίδα προστασίας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, από τις επιβλαβείς επιδράσεις που μπορεί να προκληθούν σε αυτά από το επαγόμενο οξειδωτικό στρες από τις διαδικασίες απορρόφησης και διαχείρισης των συστατικών της τροφής, κατά τη διέλευσή τους από τον αυλό του εντέρου. Προστατεύει όχι μόνο από παράγοντες οξειδωτικού στρες που εισέρχονται μέσω της διατροφής, αλλά και από επιβλαβείς ουσίες που προέρχονται από την εντερική μικροχλωρίδα. (1, 4)

Η GPx3 παράγεται από τα κύτταρα των νεφρών του εγγυούς εσπειραμένου σωληναρίου και της κάψας του Bowman από όπου διοχετεύεται στο υπόλοιπο σώμα μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Η εκκρινόμενη GPx3 αποτελεί το 15-20% του ολικού σεληνίου του πλάσματος. Ένα μέρος της κυκλοφορούσας GPx3 έχει

την τάση να δεσμεύεται στις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων διαφόρων ιστών, όπως των νεφρών, των πνευμόνων, του θυρεοειδή αδένος, του αγγειακού επιθηλίου και της καρδιάς. Η GPx3 έχει 10 φορές πιο ασθενή χημική δραστηριότητα από τη GPx1. (1, 4)

Η GPx4 είναι υπεύθυνη για την κατάλυση της αναγωγής των λιποξειδικών υπεροξειδίων και των υδροϋπεροξειδίων των εστέρων χοληστερόλης εντός των κυτταρικών μεμβρανών. Έχει την ικανότητα να χρησιμοποιεί και πρωτεϊνικές θειόλες αντί για γλουταθειόνη, όταν η τελευταία βρίσκεται σε έλλειμμα. Η GPx4 παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των λιποξειδικών στιβάδων των μεμβρανών των κυττάρων. Αισθητή μείωση της δραστηριότητάς της επάγει μηχανισμούς απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου σχετιζόμενους με αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Έχει τρεις ισομορφές: την κυτταροπλασματική (που υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού) και τη μιτοχονδριακή και την πυρηνική που εκφράζονται μόνο στους όρχεις. Η ακέραιη λειτουργικότητα της GPx4 είναι απαραίτητη για την ορθή σπερματογένεση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως πέραν από αντιοξειδωτική πρωτεΐνη για τα σπερματοζώαρια, αποτελεί και δομική πρωτεΐνη για αυτά (υπό κατάλληλες συνθήκες). Πρόσφατα, βρέθηκε πως παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των κυττάρων φωτοϋποδοχέων του οφθαλμού (13). (1, 4)

Η GPx6 εντοπίζεται στα κύτταρα του οσφρητικού επιθηλίου. Δεν υπάρχουν πολλά επιστημονικά δεδομένα για το σύνολο της δράσης της. (1)

Οφείλεται να σημειωθεί πως όλες οι GPxs έχουν εξειδίκευση προς το υπεροξειδίο του υδρογόνου, αλλά και άλλα υδροϋπεροξειδία μικρού μοριακού βάρους, με μόνη εξαίρεση τη GPx4 που εξειδικεύεται στην αναγωγή σύνθετων φωσφολιποξειδικών υπεροξειδίων που σχετίζονται με τις μεμβράνες των κυττάρων. (11)

Αποϊωδιονάσες των Θυρεοειδικών Ορμονών (Deiodinases)(DIO1, DIO2, DIO3)

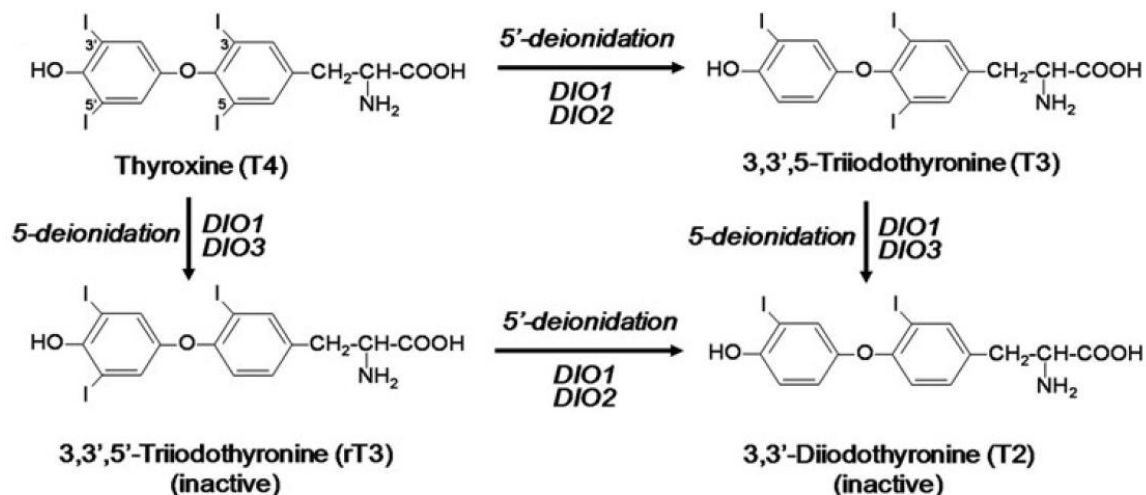
Οι αποϊωδιονάσες εμπλέκονται σε μια πληθώρα μεταβολικών διεργασιών όπως ο μεταβολισμός των λιποειδών, η θερμογένεση, η σωματική και η εγκεφαλική εμβρυική ανάπτυξη. Ελέγχουν με πολύ μεγάλη ακρίβεια την ενεργότητα των θυρεοειδικών ορμονών. (1) Επίσης, παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόκριση του κυττάρου στο στρες. (11)

Οι DIO1 και DIO3 είναι διαμεμβρανικές και η DIO2 βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. (11)

Η αντίδραση που καταλύουν είναι η αναγωγική απόσπαση του ιωδίου από τις θυρεοειδικές ορμόνες, ρυθμίζοντας την ενεργότητά τους. Οι DIO1 και DIO2 εμπλέκονται στη μετατροπή της λιγότερο ενεργής T4 στην περισσότερη ενεργή T3. Η DIO1 είναι πιο συχνή σε ήπαρ, νεφρούς, θυρεοειδή και θύμο αδένες και είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας T3 στον ανθρώπινο οργανισμό. (1)

Η DIO2 εκφράζεται κυρίως στο θυρεοειδή αδένες, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το θύμο αδένες, την καρδιά το μυϊκό και το λιπώδη ιστό. Η DIO2 είναι εκείνη της οποίας τα επίπεδα θα αυξηθούν στο φαιό λιπώδη ιστό ως απόκριση στην έκθεση του οργανισμού σε συνθήκες ψύχους, ώστε να ανέβουν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα T3, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα, τη θερμογένεση και άρα τη διατήρηση της θερμικής ομοιόστασης του οργανισμού σε τέτοιες συνθήκες. (1, 14)

Από την άλλη, η DIO3 χρησιμεύει για τη μετατροπή της ενεργής T3 στην ανενεργή T2 και στη μετατροπή της T4 στην ανενεργή στερεοϊσομερή μορφή της T3. Προστατεύει τους ιστούς από την υπέρμετρη έκθεση σε αυξημένα επίπεδα T3. Παρατηρείται πως εκφράζεται κατά μεγάλο βαθμό στους ιστούς εμβρύων και νεογνών. 1, 4)



(Εικόνα 15: Οι αντιδράσεις των DIOs) (6)

Αναγωγάσες της Θειορεδοξίνης (Thioxin Reductases) (TrxR1, TrxR2, TrxR3)

Αποτελούν τον πυρήνα του βασικού συστήματος αναγωγής δισουλφιδίων του κυττάρου. Εμπλέκονται σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες παίζοντας ρόλο αντιοξειδωτικής προστασίας, αλλά περισσότερο ως ρυθμιστές οξειδοαναγωγικών μηνυμάτων και ενεργοποιήσεων διαφόρων μορίων στόχων (όπως μεταγραφικοί παράγοντες), ρυθμίζοντας πληθώρα διεργασιών σχετιζόμενες με τον κυτταρικό θάνατο και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. (1, 11)

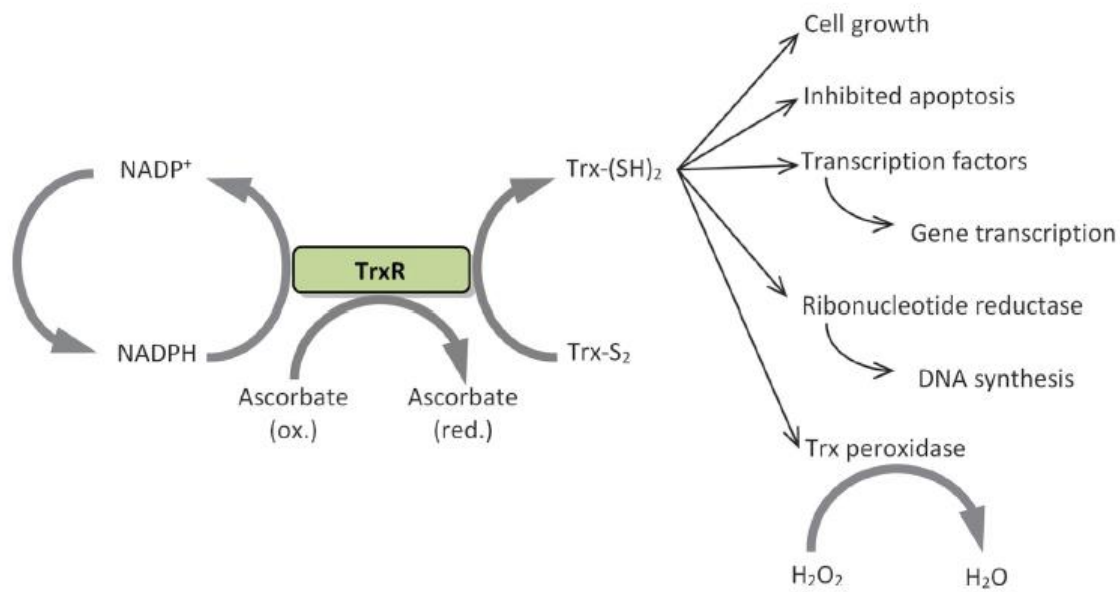
Όπως υποδηλώνει και η ονομασία τους καταλύουν την αντίδραση αναγωγής της οξειδωμένης θειορεδοξίνης. Ωστόσο, δεν εμφανίζουν μεγάλη εξειδίκευση ως προς το υπόστρωμα που χρησιμοποιούν και για αυτό μπορούν να χρησιμοποιήσουν ποικίλα μόρια όπως το υδροξείδιο του υδρογόνου, το λιποϊκό οξύ, το ασκορβικό οξύ ή την ουβικινόνη. (1)

Το βασικό τους υπόστρωμα, η θειορεδοξίνη, είναι μια μικρή θειόλη που χρησιμοποιείται ως αναγωγικό μέσο σε διάφορες σημαντικές κυτταρικές αντιδράσεις, όπως εκείνη της αναγωγής των ριβονουκλεοτιδίων. Η θειορεδοξίνη συμβάλλει στη ρύθμιση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων του DNA και δρα ως αυξητικός παράγοντας του κυττάρου και αναστολέας της απόπτωσής του. Πιο

θειορεδοξίνη έχει την ικανότητα να ανάγει κατάλοιπα κυστεΐνης σε πρωτεΐνες. Οξειδωμένες κυστεΐνες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία μια πρωτεΐνης, συνήθως κάνοντάς την λιγότερο ενεργή. Η αναγωγή της θειορεδοξίνης αναγεννά τη θειορεδοξίνη, η οποία λειτουργεί ως ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό για τις πρωτεΐνες. Παράλληλα, αυξημένος οξειδωτικός τόνος στα κύτταρα σχετίζεται με διαδικασίες υπερτροφίας και απόπτωσης, των οποίων η ένταση καθορίζεται από το ποσοστό ελευθέρων ριζών, αλλά και από το κατά πόσο αυτές αντιδρούν με τα διάφορα βιομόρια στόχους, όπως πρωτεΐνες. Τα κατάλοιπα κυστεΐνης αποτελούν ένα ευοξειδωτο σημείο των πρωτεϊνών που επηρεάζει συνήθως τη λειτουργικότητά των πρωτεϊνών αυτών σε διακόπτες αντιστρεπτής ρύθμισης συνήθως. Επομένως, μέσω της ρύθμισης της ακεραιότητας των καταλοίπων κυστεΐνης, η αναγωγή της θειορεδοξίνης ελέγχει και έμμεσα διεργασίες κυτταρικού θανάτου και κυτταρικού πολλαπλασιασμού. (1, 4, 14)

Η TrxR1 είναι η καλύτερα μελετημένη από τις TrxR2 και TrxR3. Πιο συγκεκριμένα, η TrxR1 συναντάται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του σώματος, η TrxR2 φαίνεται πως ρυθμίζει τα επίπεδα οξειδωτικού στρες κυρίως κατά την εμβρυογένεση, αναχαιτίζοντας αποπτωτικά μονοπάτια και η TrxR3 φαίνεται πως επηρεάζει την ωρίμανση του σπέρματος επηρεάζοντας δισουλφιδικούς δεσμούς πρωτεϊνών. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με αποσιώπηση γονιδίων των TrxRs δεν καταφέρουν να επιζήσουν. (1, 4)

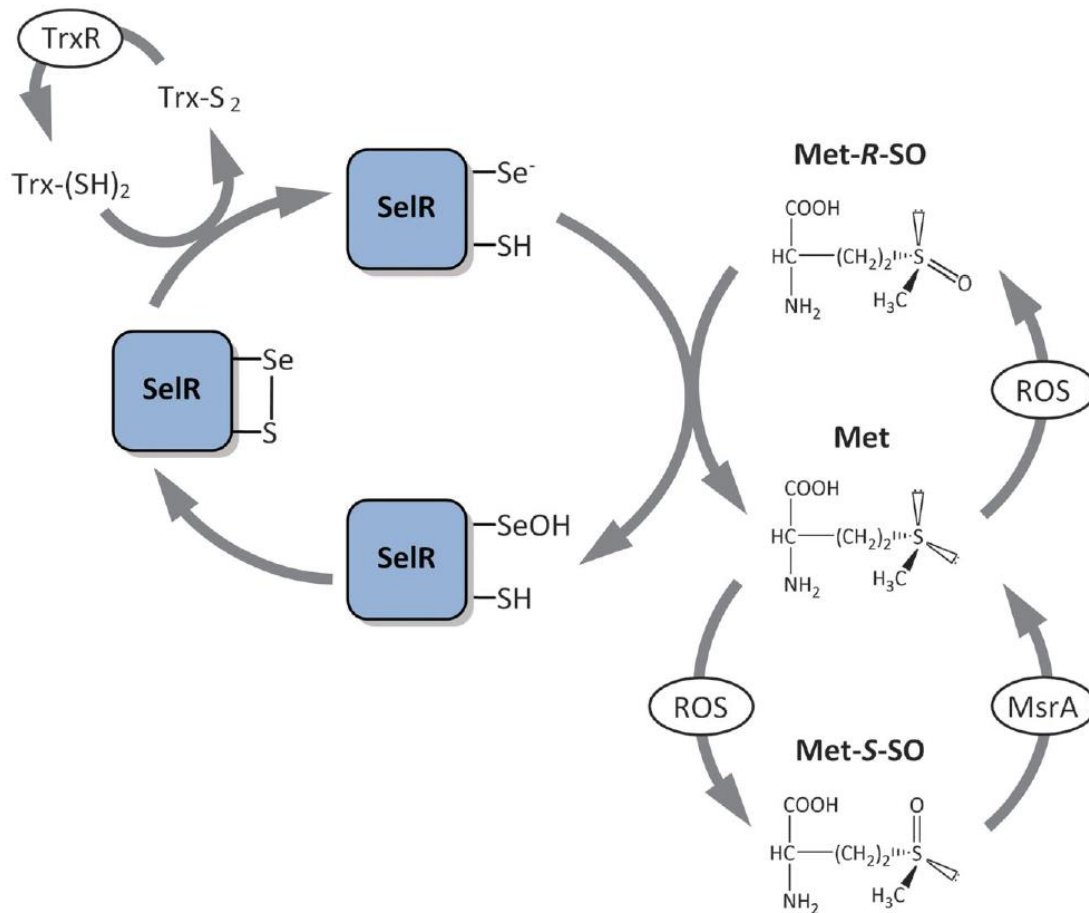
Από μελέτες *in vitro* και σε πειραματόζωα φαίνεται πως αυξημένη δραστηριότητα της TrxR1 σχετίζεται με καλύτερη ενδοθηλιακή και καρδιακή λειτουργία, κάτι που την καθιστά πιθανό προστατευτικό παράγοντα για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αν και η δραστηριότητά της δεν αυξάνεται αισθητά πολύ με συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου (εφόσον τα επίπεδα σεληνίου είναι ήδη ικανοποιητικά). (1, 14)



(Εικόνα 16: Η αντίδραση και οι λειτουργίες των TrxRs) (4)

Αναγωγή του R-θειοξειδίου της Μεθειονίνης (Methionine-R-Sulfoxide Reductase) (MsrB1)

Είναι υπεύθυνη για την ομαλή λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών που περιέχουν μεθειονίνη, προστατεύοντάς τες από οξείδωση του συγκεκριμένου αμινοξέος. Επίσης, βοηθάει και στη ρύθμιση της λειτουργικότητάς τους (αφού οξειδωμένες μεθειονίνες σε μια πρωτεΐνη μειώνουν της λειτουργικότητά της ενώ ανηγμένες μεθειονίνες την αυξάνουν). Η έκφρασή της εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα σεληνίου του οργανισμού και η δράση της εντοπίζεται αυξημένη στους νεφρούς και το ήπαρ. Ωστόσο, από πειράματα σε γονιδιακά τροποποιημένα ποντίκια φαίνεται πως δεν είναι απαραίτητη για τη λειτουργική διατήρηση της ζωής, αν και είναι απαραίτητη για την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής στις μύγες *Drosophila*. (1, 11, 14)



(Εικόνα 17: Η αντίδραση της MsrB1 / SepR) (4)

Σεληνοπρωτεΐνη των 15KDa (15KDa Selenoprotein) (Sep15)

Είναι ένα πεπτίδιο του ενδοπλασματικού δικτύου των κυττάρων του σώματος που είναι υπεύθυνο για την επισκευαστική ανασυγκρότηση κακοδιπλωμένων γλυκοπρωτεϊνών που περιέχουν δισουλφιδικούς δεσμούς, ανορθώνοντάς τους. Εμφανίζεται πιο συχνά στον προστάτη, το ήπαρ, τους νεφρούς και τους όρχεις. (1, 11)

Συνθετάση 2 του Σεληνοφωσφορικού (Selenophosphate Synthetase 2) (SPS2)

Αποτελεί βασικό τελεστή της σύνθεσης της σεληνοκυστεΐνης συνθέτοντας σεληνοφωσφορικό (ενεργοποιημένη μορφή σεληνίου) από σεληνιώδη ανιόντα και ATP. (1)

Σεληνοπρωτεΐνη P (Selenoprotein P) (SepP)

Αποτελεί την πρωτεΐνη μεταφοράς του σεληνίου από το ήπαρ στους ιστούς. Συνεισφέρει στο 35-50% του ολικού σεληνίου του πλάσματος και εκφράζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στο ήπαρ όπου συντίθεται και εκκρίνεται στην κυκλοφορία. (1, 14)

Είναι ο βασικός προμηθευτής σεληνίου για τον εγκέφαλο και τους όρχεις (μέσω του υποδοχέα ApoER2) και μεταφορέας του σεληνίου στους νεφρούς (μέσω του υποδοχέα της μεγαλίνης). Πρόβλημα με την πρωτεΐνη ή τους υποδοχείς της επιφέρει πολύ μειωμένα επίπεδα σεληνίου στους ιστούς και κυρίως στους ιστούς που προαναφέρθηκαν, αυξημένα επίπεδα σεληνίου στο ήπαρ και αυξημένη έκκριση σεληνίου από το ουροποιητικό σύστημα, τονίζοντας τη σημασία του ρόλου της. (11)

Ο βιοχημικό ρόλος της SelP δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένος. Ωστόσο, έχει συσχετιστεί με την προστασία λιποειδών και λιποπρωτεϊνών του αίματος από οξειδωση (συγκεκριμένα με την LDL), με προστασία του ηπατικού ιστού από τραυματισμό σε κυτταρικό επίπεδο και με πιθανή προστασία του αγγειακού ενδοθηλίου. Το τελευταίο έχει προταθεί από πειράματα σε πειραματόζωα, στα οποία φαίνεται πως η SepP έχει μια τάση σύνδεσης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα ποντικών και εμφανίζει μια χαρακτηριστική δομή αντιοξειδωτικού ενζύμου σε ένα τμήμα της δομής της. Πιο συγκεκριμένα, η SepP πιθανά μπορεί να εξουδετερώνει ρίζες υπεροξυνιτρωδών ιόντων (ONOO⁻), το οποίο συντίθεται από την αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) με το υπερυπεροξειδίο (O₂⁻) των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων. Φαίνεται επίσης πως είναι ικανή να ανάγει φωσφολιποειδικά υπεροξείδια και σχετίζεται με την προστασία των

αστροκυττάρων του εγκεφάλου από το οξειδωτικό στρες. Τέλος, πιθανολογείται πως μπορεί να αλληλεπιδρά με την GPx3 που κυκλοφορεί και αυτή στο αίμα. (4, 9, 15)

Σεληνοπρωτεΐνη W (Selenoprotein W) (SepW)

Εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες στο κυτταρόπλασμα κυττάρων του μυ και του εγκεφάλου. Η έκφρασή της εξαρτάται έντονα από τα επίπεδα σεληνίου του οργανισμού. Αποτελεί τη μικρότερη σεληνοπρωτεΐνη στα θηλαστικά. Θεωρείται πως ίσως να εμπλέκεται σε μεταβολικά μονοπάτια οξείδωσης ή να έχει αντιοξειδωτικό ρόλο και πως είναι σημαντική για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυϊκών κυττάρων. Ήταν η πρώτη σεληνοπρωτεΐνη που συνδέθηκε με μυϊκές διαταραχές. (1, 4, 11)

Σεληνοπρωτεΐνη V (Selenoprotein V) (SepV)

Εκφράζεται μόνο στους όρχεις και αποτελεί πρωτεϊνικό ανάλογο της SepW. Οι λειτουργίες της παραμένουν ακόμη άγνωστες. (1, 11)

Σεληνοπρωτεΐνη T (Selenoprotein T) (SepT)

Εκφράζεται όλα τα κύτταρα του οργανισμού, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό στους νεφρούς, τον εγκέφαλο, την καρδιά, τον θύμο αδένα και τους όρχεις. Είναι οξειδοναναγωγική πρωτεΐνη και εδράζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύμπλεγμα Golgi. Εμπλέκεται στην ομοίωση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και σε μηχανισμούς νευροενδοκρινικής ρύθμισης. (1, 11)

Σεληνοπρωτεΐνη M (Selenoprotein M) (SepM)

Είναι ομόλογη πρωτεΐνη της Sep15 με παρόμοιο “επιδιορθωτικό” ρόλο. Εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο και φαίνεται πως είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της έκκρισης ιόντων ασβεστίου σε απόκριση κυτταρικών μηνυμάτων σχετιζόμενα με το υπεροξειδίο του υδρογόνου, στο ενδοπλασματικό δίκτυο των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου. (1, 11)

Σεληνοπρωτεΐνη H (Selenoprotein H) (SepH)

Εντοπίζεται στον πυρήνα των κυττάρων και εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό. Έχει ρόλο οξειδοαναγωγικού ρυθμιστή ενεργοποίησης/απενεργοποίησης μεταγραφής διαφόρων γονιδίων, μεταξύ των οποίων και γονίδια που εμπλέκονται με την *de novo* σύνθεση της γλουταθειόνης και διαφόρων πρωτεϊνών κυτταρικής απόκρισης στο στρες. (1, 11)

Σεληνοπρωτεΐνη O (Selenoprotein O) (SepO):

Η SelO είναι η μεγαλύτερη σεληνοπρωτεΐνη και φαίνεται πως συνδέεται με μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικού σήματος μέσω ρύθμισης οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων. (1, 4)

Σεληνοπρωτεΐνη I (Selenoprotein I) (SepI):

Είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δομικά μοιάζει να έχει λειτουργία φωσφατιδυλοτρανσφοράς και μάλιστα φαίνεται πως εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης. Είναι από τις πιο πρόσφατα ανακαλυφθείσες σεληνοπρωτεΐνες και εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, μα πιο πολύ στα κύτταρα της παρεγκεφαλίδας. (1, 4)

Σεληνοπρωτεΐνη S (Selenoprotein S) (SepS)

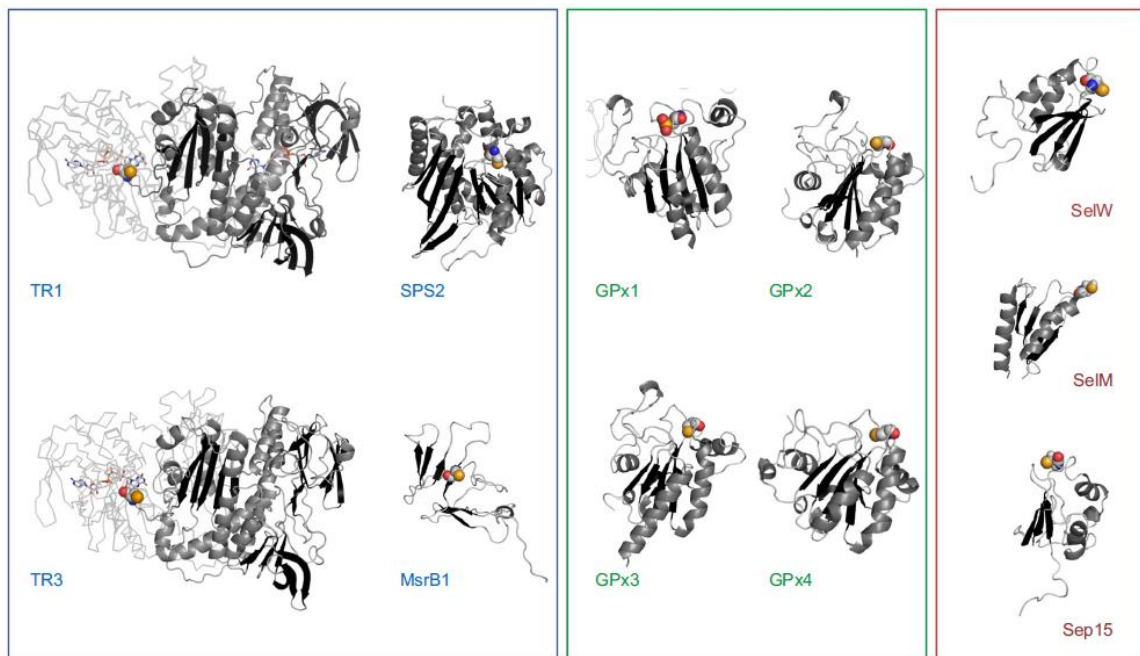
Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και είναι μέρος του ενδοπλασματικού συστήματος πρωτεϊνικής αποικοδόμησης (ER-associated protein degradation (ERAD) system)). Αυτό το σύστημα προστατεύει τα κύτταρα από τη συσσώρευση κακώς αναδιπλούμενων πρωτεϊνών με προβληματική λειτουργία, μεταφέροντας τες από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο πρωτεόσωμα για να αποικοδομηθούν. Διαταραγμένη λειτουργία της από δεδομένα σε πειραματόζωα φαίνεται πως μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή νόσο. (1)

Σεληνοπρωτεΐνη K (Selenoprotein K) (SepK)

Έχει προταθεί πως η SepK λειτουργεί ως ρυθμιστής του οξειδωτικού στρες κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ουσιαστικά, βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, αλλά πιο πολύ εκφράζεται στα κύτταρα του σπλήνα, του ανοσοποιητικού, της καρδιάς και του εγκεφάλου και εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων των αντίστοιχων ιστών. Σχετίζεται με τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μάλλον με μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκεται ο έλεγχος της απελευθέρωσης ιόντων ασβεστίου για τη μεταγωγή κυτταρικών μηνυμάτων ως απόκριση σε επαγόμενο στρες. Αν και δεν έχει αναλυθεί πλήρως η δράση της, φαίνεται πως είναι απαραίτητη για την έκφραση του υποδοχέα CD36 στα μακροφάγα, κάτι που επηρεάζει το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων στην αθηρογένεση. Ωστόσο, δεν εκφράζεται στην καρδιά των ποντικών και άρα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από πειραματόζωα για την καλύτερη εξήγηση του ρόλου της. (1, 4, 11, 14)

Σεληνοπρωτεΐνη N (Selenoprotein N) (SepN)

Εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού με εξέχοντα τα μυϊκά κύτταρα. Τοποθετείται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και εμπλέκεται σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Διαταραχή της λειτουργίας της οδηγεί σε μυϊκή δυστροφία και γενικά διάφορες μορφές μυοπαθειών. Ο ρόλος της δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, αλλά από πειραματικές έρευνες έχει φανεί πως είναι απαραίτητη για τη μυϊκή αναδόμηση και ανάπτυξη ως απόκριση στη φθορά των μυών έπειτα από την άσκηση. Ο ρόλος της μάλλον εστιάζεται στην ενεργοποίηση των δορυφόρων κυττάρων των μυών, μέσω ρύθμισης των ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο. (1, 11)



(Εικόνα 18: Τρισδιάστες δομές σεληνοπρωτεϊνών) (11)

1.2.5 : Η Σημασία των Σεληνοπρωτεϊνών

Σε καταστάσεις αυξημένου σεληνίου στον οργανισμό, έχει φανεί πως ευοδώνονται καταστάσεις δημιουργίας οξειδωτικών μορίων όπως ρίζες υπεροξειδίων, οι οποίες μπορούν να ενεργοποιήσουν κυτταρικά μηνύματα που οδηγούν στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στο διπλό ρόλο οξειδωτικό-αναγωγικό που μπορούν να παίξουν διάφορες ενώσεις του σεληνίου, όπως είναι οι σεληνόλες ή ενώσεις και μόρια που μπορούν να τις παράξουν έπειτα από ενζυμική διάσπαση του μορίου ή της ένωσης. (10)

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου είναι αυτές που ευθύνονται για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο του κυττάρου σε καταστάσεις αυξημένου οξειδωτικού στρες. Όπως αναφέρθηκε, σε καταστάσεις αφθονίας σεληνίου φαίνεται πως τέτοιοι μηχανισμοί επάγονται από μικρές προοξειδωτικές ενώσεις ελεύθερου σεληνίου στα κύτταρα. Ωστόσο, το κύτταρο έχει προνοήσει για αυτό και έχει συνθέσει τις ειδικές αμυντικές σεληνοπρωτεΐνες, εκ των των οποίων όσες είναι αντιοξειδωτικά ένζυμα, φροντίζουν ώστε η αντίδραση της εικόνας 9 να πηγαίνει πιο πολύ προς την κατεύθυνση που το κύτταρο προστατεύεται. Επομένως, το σελήνιο συνδεδεμένο σε σεληνοπρωτεΐνες φαίνεται πως έχει τον αντίθετο ρόλο από τις ελεύθερες μορφές του. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την κλινική παρατήρηση πως καταστάσεις ανεπάρκειας σεληνίου (που μειώνεται η δράση των σεληνοπρωτεϊνών) μοιάζουν με καταστάσεις τοξικότητας του ιχνοστοιχείου (που οι σεληνοπρωτεΐνες λειτουργούν μεν, αλλά η περίσσεια ελευθέρων μορφών σεληνίου κάνει τη συνολική ισορροπία να γέρνει προς το σχηματισμό ελευθέρων ριζών και όχι προς την εξουδετέρωση οξειδωτικών μορίων). (10)

Πολλές από τις υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (Glutathion Peroxidases) φαίνεται πως λειτουργούν σε πολλές σειρές κυττάρων ανασταλτικά έναντι στον κυτταρικό θάνατο. Αυτό επιβεβαιώνεται και από πειραματικά δεδομένα σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα που η απουσία της λειτουργικότητας αυτών των ενζύμων μπορεί να μειώσει την κυτταρική ανθεκτικότητα στο εκ φύσεως αναμενόμενο οξειδωτικό στρες και να οδηγήσει το κύτταρο σε πρόωρο θάνατο ή

ακόμα και σε καρκινικές καταστάσεις. Παράλληλα, από παρόμοιες μελέτες φαίνεται πως αυξημένη λειτουργικότητα αυτών των ενζύμων βοηθά ήδη εγκατεστημένους καρκινικούς όγκους να παρακάμψουν διαδικασίες κυτταρικού θανάτου και γήρανσης, εύρημα που ενισχύει την εγκυρότητα των παραπάνω μηχανισμών. (10)

Οι αναφερθέντες μηχανισμοί για την προστατευτική δράση του σεληνίου δεν αρκούνται φυσικά μόνο στη δράση των GPxs, αλλά και σε αυτήν των σεληνοπρωτεϊνών TrxRs που βοηθούν στην εξουδετέρωση του οξειδωτικού υπεροξειδίου του υδρογόνου με έμμεσο τρόπο. (10)

Τέλος, δεν είναι μόνο το μεταβολικά παραγόμενο υπεροξείδιο του υδρογόνου αυτό που συντελεί στην επερχόμενη θανατική κατάληξη του κυττάρου, αλλά και τα λιποειδικά υπεροξείδια, τα οποία μπορούν και αυτά να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο με διαδικασίες όπως η σιδηρόπτωση και ο par-θάνατος, οι οποίες μπορούν να αναχαιτιστούν από την αντιοξειδωτική δράση της GPx4 έναντι των λιποειδικών ελευθέρων ριζών. (10)

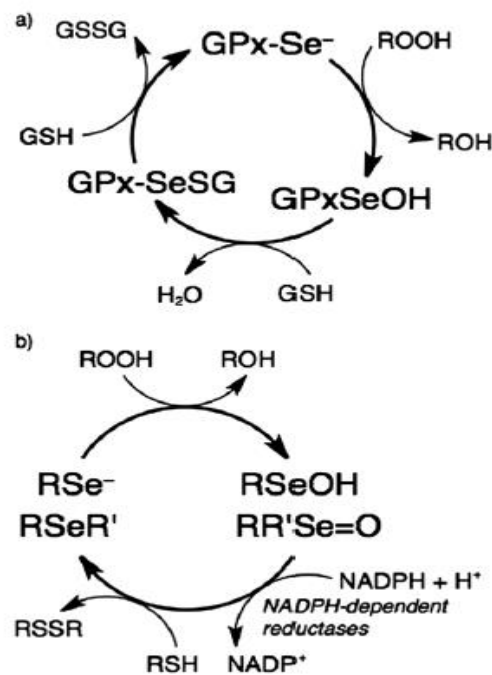
Οι GPxs, μέσω της εξουδετέρωσης προϊόντων ελευθέρων ριζών, μπορούν να εμποδίσουν τη δράση ενζύμων που σχετίζονται με τη φλεγμονή και την παραγωγή προφλεγμονώδων ουσιών, όπως τα ένζυμα κυκλοξυγενάση και λιποξυγενάση. Αυτό όμως, όπως και πριν, μπορεί όχι μόνο να καταστείλει μια φλεγμονώδη αντίδραση, αλλά και να την παρατείνει, αφού τα ένζυμα αυτά απενεργοποιούνται μη-αντιστρεπτά από τα προϊόντα τους. (10)

Επιπλέον, οι GPxs είναι ικανές να καταστέλλουν διάφορα άλλα μηνυματοφόρα μόρια που συνδέονται με τη φλεγμονή, όπως ο TNF- α και ο Nf- κ B. Αυτή η δράση του σεληνίου φαίνεται πως αποτελεί έναν βασικό ρυθμιστικό παράγοντα, ώστε να μην ξεφεύγει πολύ η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος από την οξειδωτική διέγερση που προκαλούν ξένα στον οργανισμό μόρια όπως πολυσακχαρίτες βακτηρίων. Σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση αυτή φαίνεται πως παίζει και η σεληνοπρωτεΐνη Αναγωγάση του R-θειοξειδίου της Μεθειονίνης (Methionine-R-Sulfoxide Reductase (MsrB1)), η οποία φαίνεται πως

εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω ενός μηχανισμού που επηρεάζει την ακτίνη του κυτταροσκελετού τους. Είναι φανερό, λοιπόν, πως το σελήνιο επηρεάζει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού, κυρίως όμως βάζοντας ένα ασφαλιστικό φρένο ελέγχου που περιορίζει υπερδιεγερμένες καταστάσεις. (10)

Η βασική ιδιότητα των σεληνοπρωτεϊνών να μειώνουν τα ενδοκυττάρια επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου, φαίνεται πως επηρεάζει και μεταβολικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Έχει παρατηρηθεί πως το υπεροξείδιο του υδρογόνου παίζει σημαντικό ρόλο στα κυτταρικά μηνύματα για την παραγωγή και τη δράση της ινσουλίνης στον οργανισμό και υπερενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών σεληνοενζύμων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένη ομοιόσταση του μεταβολισμού της γλυκόζης μέσω διαταραγμένης δράσης της ινσουλίνης και -βάσει μελετών- σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (10)

Το σελήνιο όμως εμπλέκεται στο μεταβολισμό και μέσω των αποιωδιονασών που είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση των θυροειδικών ορμονών, ελέγχοντας τον παλμό λειτουργίας και συνάμα τα επίπεδα παραγωγής οξειδωτικού στρες από τα κύτταρα του σώματος. (10)



(Εικόνα 19: Οι οξειδοαναγωγικοί κύκλοι των GPx (a) και των σεληνολικών ιόντων και μονοσεληνιδίων (b). (9))

1.3 : Διατροφική Κατάσταση του Σεληνίου στον Οργανισμό

1.3.1 : Έλλειψη Σεληνίου

Η πρώτη προσδιορισμένη ανθρώπινη ασθένεια από έλλειψη σεληνίου που αναφέρθηκε ήταν η νόσος Keshan, μία καρδιομυοπάθεια που πρωτοεντοπίστηκε το 1979 σε χώρες όπως η Κίνα, η Νέα Ζηλανδία και η Φινλανδία, σε περιοχές που τα επίπεδα σεληνίου στο έδαφος ήταν υπερβολικά χαμηλά. Θεωρείται πως είναι συνδυασμός της έλλειψης σεληνίου με παράλληλη μόλυνση από τον ιό Coxsackie B3. Η νόσος Keshan φαίνεται πως προσβάλλει κυρίως νεαρά άτομα, ηλικίας 2-10 ετών και εκδηλώνεται με πολυεστιακή νέκρωση του μυοκαρδίου και απασβέστωση σημείων του ή/και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται να είναι αναστρέψιμη με τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων σεληνίου. Η ελάχιστη πρόσληψη σεληνίου για την αποφυγή ανεπάρκειας και αρχή νόσου Keshan είναι ~20μg/d (άνδρες 21μg/d, γυναίκες 16μg/d). (1, 4, 14, 15)

Πέραν της νόσου Keshan, άλλη μία νόσος που σχετίζεται με την ανεπάρκεια σεληνίου είναι η νόσος Kashin-Beck, η οποία αποτελεί μία μορφή χονδροπάθειας που έχει εμφανιστεί σε περιοχές της Κίνας και γενικότερα της ανατολικής Ασίας, σε μέρη που χαρακτηρίζονται από αρκετά μειωμένο σελήνιο στα εδάφη τους. Εκδηλώνεται με ατροφία, δυσπλασία και νέκρωση των αρθρώσεων των ποδιών και των χεριών και εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά ηλικίας 5 έως 13 ετών. (1, 6)

Πολύ χαμηλά επίπεδα σεληνίου, όμως, μπορούν να προκαλέσουν και συμπτώματα μη-σχετιζόμενα με κάποια συγκεκριμένη νόσο, όπως για παράδειγμα περιορισμένη ανάπτυξη, μυϊκούς πόνους και μυϊκή αδυναμία, απώλεια χρώματος μαλλιών και χρώματος δέρματος και ανωμαλίες στη φυσιολογική υφή και όψη των νυχιών. (15)

1.3.2 : Τοξικότητα Σεληνίου

Υπερβολικά υψηλά επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό μπορούν να οδηγήσουν σε μία κατάσταση που ονομάζεται σελήνωση. Αυτή χαρακτηρίζεται από αλλαγές στη μορφολογία και την ακεραιότητα των νυχιών, αλωπécια, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος), απώλεια μαλλιών, αναπνοή που μυρίζει σκόρδο, δερματικά εξανθήματα και ανωμαλίες του νευρικού συστήματος. Η σοβαρή σελήνωση μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, καθώς σε προχωρημένο στάδιο οδηγεί σε ηπατική κίρρωση. (1, 3, 15)

Το κατώτατο επίπεδο πρόσληψης σεληνίου, πάνω από το οποίο παρατηρούνται βλαπτικές επιδράσεις για την υγεία (Lowest Observed Adversed Effect Level) (LOAEL) είναι 910μg/d και το ανώτατο επίπεδο πρόσληψης σεληνίου που δεν παρατηρούνται βλαπτικές επιδράσεις για την υγεία (No Observed Adversed Effect Level) (NOAEL) είναι 200μg/d. (1)

1.3.3 : Συνιστώμενη Ημερίσια Πρόσληψη Σεληνίου (RDA)

Το RDA για το σελήνιο εδραιώθηκε το 1989 (70μg/d για τους άνδρες και 55μg/d για τις γυναίκες) και αναθεωρήθηκε το 2000 (55μg/d και για τα δύο φύλα). Το 1996, δημοσιεύθηκαν οι αντίστοιχες συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για το σελήνιο: 34μg/d για τους άνδρες και 26μg/d για τις γυναίκες. Ακόμη, βάσει ΠΟΥ, ως ανώτατο όριο πρόσληψης σεληνίου (Upper Level (**UL**)) ορίζονται τα 400μg/d. Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν ειδικές συστάσεις σεληνίου για εγγύους (60μg/d) και για θηλάζουσες γυναίκες (70μg/d). (Με το πέρας της ηλικίας δε φαίνονται να επηρεάζονται τα επίπεδα του σεληνίου στον οργανισμό. Ωστόσο, μεταβάλλεται η κατανομή του στους ιστούς. (4) (1)

CURRENT DIETARY REFERENCE INTAKES FOR ADULTS (μg SELENIUM/DAY) OF SELECTED COUNTRIES AND BODIES

Country or body	Year	EAR ^a	RDA ^b	UL ^c	LI ^d
UK	1991	<i>Not derived for selenium</i>	60 (F), 75 (M)	450	40
USA and Canada	2000	45	55	400	—
Nordic	2004	30 (F), 35 (M)	40 (F), 50 (M)	—	20
WHO/FAO	2004	20 (F), 27 (M)	26 (F), 34 (M)	400	—
EFSA (EU)	1993	40	55	450	20
AU/NZ	2005	50 (F), 60 (M)	60 (F), 70 (M)	400	—
Japan	2005	20 (F), 25–30 (M)	25 (F), 30–35 (M)	350 (F), 450 (M)	—

^aEAR, estimated average requirement (USA, UK, AU/NZ, and Japan); equivalent to AR, average requirement (EFSA, Nordic); ANR, average normative requirement (WHO).

^bRDA, recommended dietary allowance (USA, Japan); equivalent to RNI, reference nutrient intake (UK); PRI, population reference intake (EFSA); RNI, recommended nutrient intake (WHO/FAO); RDI, recommended dietary intake (AU/NZ); RI, recommended intake (Nordic).

^cUL, tolerable upper intake level (USA, Japan, WHO/FAO); equivalent to UL, upper level of intake (AU/NZ); maximum safe intake (UK, EFSA).

^dLI, lower level of intake (Nordic); equivalent to LRNI, lower reference nutrient intake (UK); LTI, lowest threshold intake (EFSA).

EFSA, European Food Safety Authority.

(Εικόνα 20: Πίνακας με επιλεγμένες τιμές αναφοράς για το σελήνιο σε $\mu\text{g}/\text{d}$) (6)

Γενικώς, παρατηρείται μεγάλη διαφοροποίηση στις τιμές αναφοράς που έχουν προταθεί κατά καιρούς για τη διατροφική πρόσληψη του σεληνίου. Συνήθως, αυτό που χρησιμοποιείται ως ο καθοριστής των τιμών αναφοράς είναι η τιμή πρόσληψης του σεληνίου στην οποία η GPx3 αρχίζει να εμφανίζει τη μέγιστη δραστηριότητάς της. Ωστόσο, κάθε οργανισμός έχει χρησιμοποιήσει διαφορετικά δεδομένα που θεωρητικά ανταποκρίνονται καλύτερα στον πληθυσμό που τον αφορά. Έτσι, για παράδειγμα, οι ευρωπαϊκές συστάσεις έχουν εξαχθεί από μελέτες κυρίως στον ευρωπαϊκό χώρο, ενώ οι ασιατικές συστάσεις από αντίστοιχες τοπικές μελέτες. Συνεπώς, είναι λογικό να παρατηρούνται διαφορές στις συστάσεις συνολικά, αφού οι μελέτες αναφοράς του κάθε οργανισμού διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον πληθυσμό αναφοράς και βασικά ως προς τα αρχικά επίπεδα σεληνίου και την πρόσληψη σεληνίου αυτού του κάθε πληθυσμού. (1)

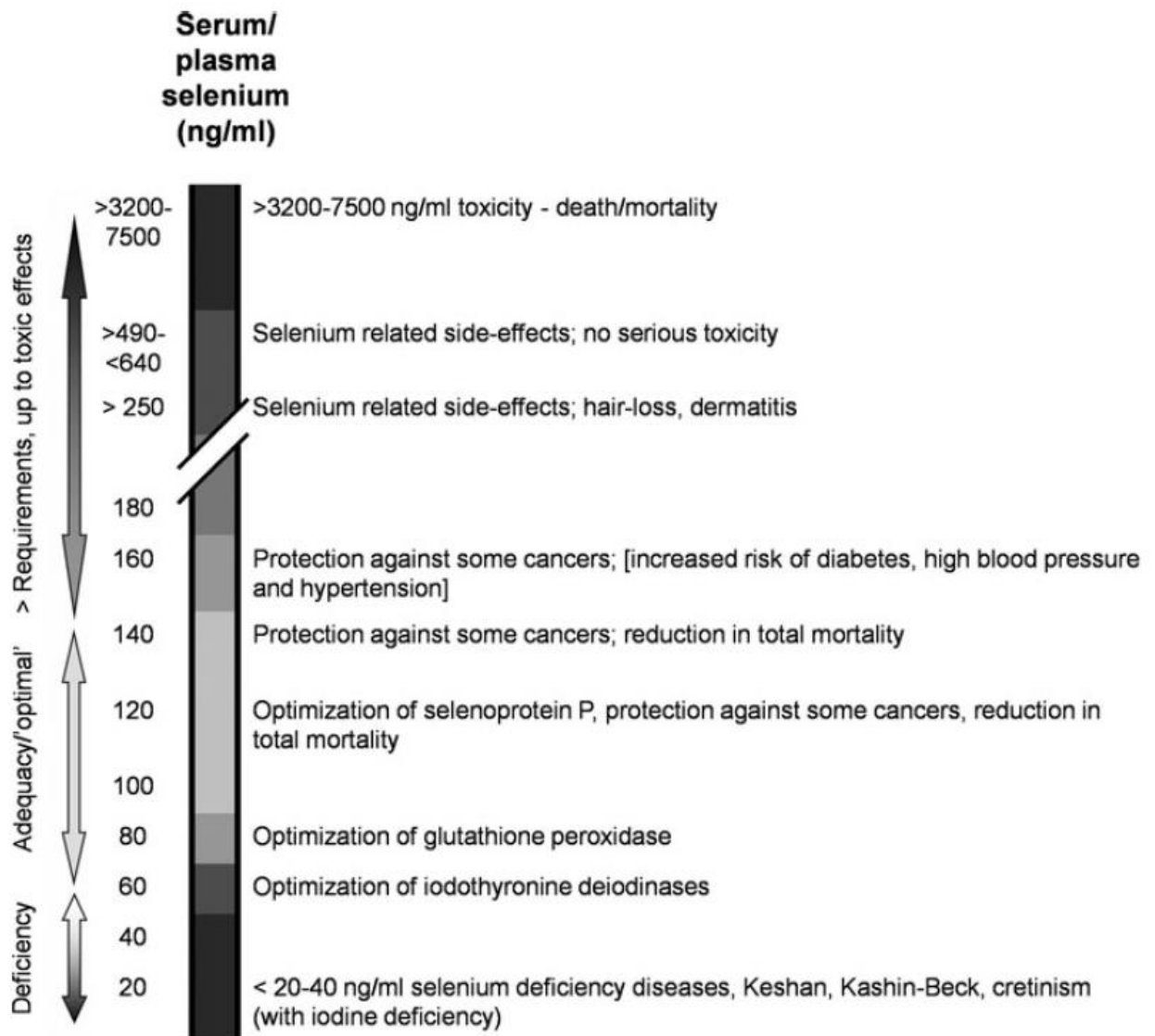
1.3.4 : Κατάσταση Σεληνίου του Οργανισμού

Αν και κατά καιρούς χρησιμοποιείται ως δείκτης της κατάστασης σεληνίου του οργανισμού το ποσοστό του σεληνίου στα νύχια ή στα μαλλιά, η καλύτερη επιλογή θεωρείται πως είναι η αξιολόγηση της κατάστασης του σεληνίου μέσω του επιπέδου δραστηρότητας διαφόρων σεληνοπρωτεϊνών και συγκεκριμένα της GPx3. (15)

Μάλιστα, η διασφάλιση της βέλτιστης δραστηρότητας πρωτίστως της GPX3 και δευτερευόντως της SepP φαίνονται πως ήταν οι βασικοί καθοριστές για τη διαμόρφωση των προτεινόμενων τιμών για το διαιτητικό σελήνιο, όσον αφορά τις διαιτητικές συστάσεις αναφοράς του ιχνοστοιχείου. (1)

Η GPx3 φτάνει τη μέγιστη δραστηρότητά της στα 100μg/dL σεληνίου στο αίμα που επιτυγχάνεται με μία ημερήσια πρόσληψη σεληνίου της τάξεως των 70μg/d. Η SepP φτάνει τη μέγιστη δραστηρότητά της στα 125μg/dL σεληνίου στο αίμα που επιτυγχάνεται με μία ημερήσια πρόσληψη σεληνίου της τάξεως των 105μg/d. Πρόσληψη πάνω από τις προαναφερθείσες δεν αυξάνει περαιτέρω τη δραστηρότητα ή τη συγκέντρωση των παραπάνω πρωτεϊνών. Και οι δύο χρησιμοποιούνται ως δείκτες της κατάστασης του σεληνίου στον οργανισμό, καθώς είναι οι μόνες δύο μη-ιστικές σεληνοπρωτεΐνες και μπορούν να απομονωθούν σχετικά εύκολα με μία αιμοληψία. (4, 6, 9)

Αξίζει να σημειωθεί πως όλα τα αντιοξειδωτικά ένζυμα του σεληνίου ανταποκρίνονται ομοιοστατικά στα οξειδοαναγωγικά ερεθίσματα. Καταστάσεις οξειδωτικού στρες στο κύτταρο επάγουν την έκφρασή τους και το αντίστροφο. Ωστόσο, τα σεληνοένζυμα φαίνεται πως φτάνουν σε πλατώ από ένα σημείο και μετά και δεν αυξάνονται περαιτέρω, ούτε με την αύξηση του οξειδωτικού ερεθίσματος ούτε με την περαιτέρω χορήγηση σεληνίου. (14)



(Εικόνα 21: Συγκενρωτικό εύρος τιμών για τις συγκεντρώσεις σεληνίου στο αίμα και τις σχετικές επιδράσεις τους στην υγεία.) (6)

1.4 : Σελήνιο / Σεληνοπρωτεΐνες και Αθηροσκλήρωση

1.4.1 : Εισαγωγή Ενότητας

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Cardiovascular Diseases) (CVDs) αποτελούν μία από τις πιο συχνές αιτίες θνησιμότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Ο κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που τα προκαλεί είναι εκείνος της αθηροσκλήρωσης. Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια προοδευτική νοσογόνος πάθηση του αρτηριακού τοιχώματος των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος με φλεγμονώδη χαρακτήρα, η οποία χαρακτηρίζεται από έκτοπη εναπόθεση λιποειδικών στοιχείων στις αρτηρίες. Εν περιλήψει, ο μηχανισμός ανάπτυξης της όποιας πιθανής βλάβης, βασίζεται στην αυξημένη εναπόθεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins) (LDL) στο ενδοθήλιο των αγγείων, οι οποίες επάγουν μηχανισμούς φαγοκυττάρωσής τους από λευκοκύτταρα (μακροφάγα), τα οποία παγιδεύονται τοπικά και δημιουργούν έναν καταρράκτη φλεγμονωδών αντιδράσεων που αναδιαμορφώνουν τη δομή του τοιχώματος του αγγείου (δημιουργία ινώδους κάψας από λεία μυϊκά κύτταρα και επασβέστωσή της). Αν αυτή η διαδικασία επανατροφοδοτηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, δημιουργείται αθηρωματική πλάκα στο τοίχωμα των αγγείων, η οποία αν φτάσει σε σημείο να σπάσει, τότε δημιουργείται ταχεία ένας επικίνδυνος θρόμβος, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την απόφραξη αγγείων και ο λόγος που προκαλούνται κυρίως εμφράγματα και εγκεφαλικά, δηλαδή οι κλινικές εκδηλώσεις των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (16)

Ένας βασικός κοινός παρανομαστής των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται μηχανιστικά και επιδημιολογικά με μια πληθώρα χρόνιων νοσημάτων, μια κατηγορία των οποίων είναι και τα καρδιαγγειακά. Καταστάσεις όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης επάγουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών και ενισχύουν αθηρογόνες διαδικασίες. (16)

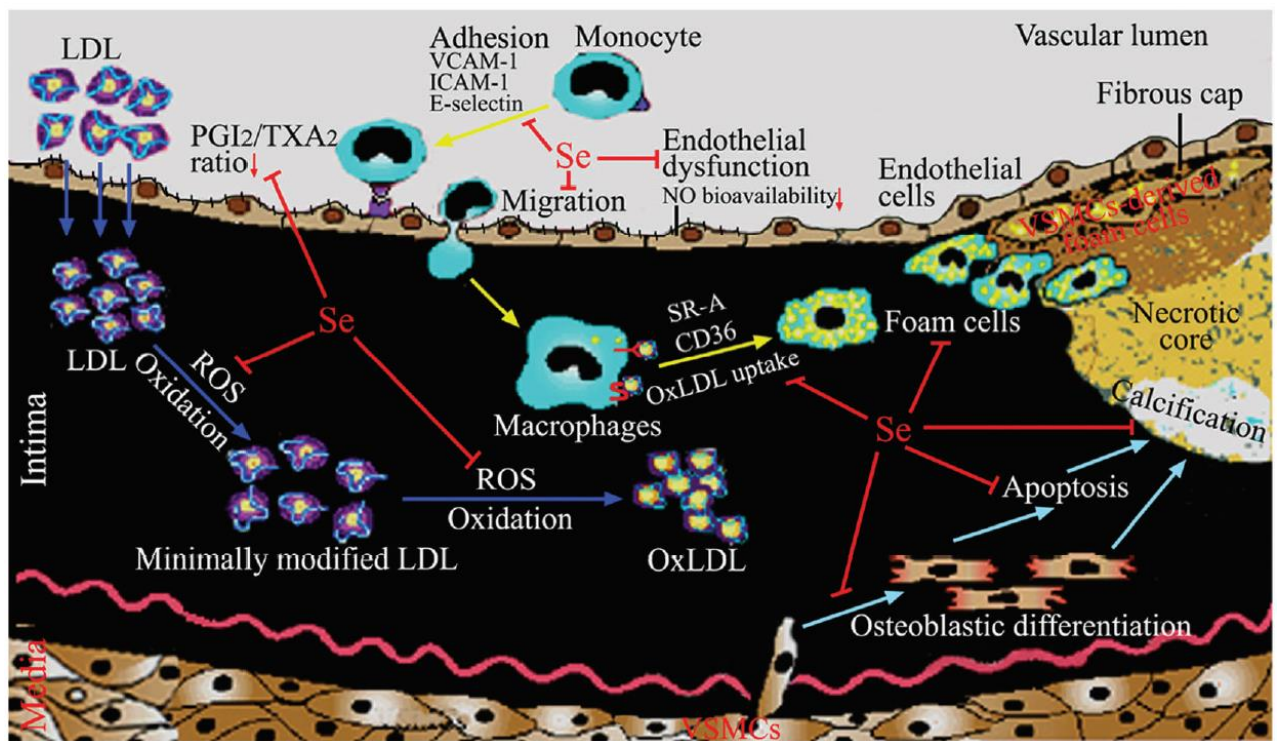
Γνωρίζοντας πως οι περισσότερες σεληνοπρωτεΐνες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες ήταν επόμενο να προκαλέσουν το ενδιαφέρον των ερευνητών για τη σχέση τους με το προ-αθηρογόνο οξειδωτικό στρες. Πράγματι, πάμπολλες

πειραματικές μελέτες έχουν αναδείξει τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο σεληνοπρωτεϊνών με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως οι Gpxs (1,3,4), οι TrxR1, η SepP, η SepS και άλλες με λιγότερο γνωστούς μηχανισμούς. Μάλιστα, τα δεδομένα είναι πολλά υποσχόμενα ιδιαίτερα στη φάση ανάκαμψης από ένα καρδιαγγειακό συμβάν αφού η συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου σε ασθενείς έπειτα από καρδιακή ισχαιμία, φαίνεται πως βοηθά σε σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες κατά τη φάση της επαναδόμησης και της επαναιμάτωσης της καρδιάς. Για το τελευταίο φαίνεται πως βασικό ρόλο παίζουν οι GPxs (κυρίως GPx3) και TrxRs (κυρίως TrxR1). Επιπλέον, σεληνοπρωτεΐνες που έχουν κατά καιρούς συνδεθεί με μεταβολές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι: η DIO1 που η διαταραγμένη λειτουργία της σχετίζεται με ποιοτικές αλλαγές στις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες (επηρεάζοντας την αθηρογενετική ικανότητά τους) και η SepS, η οποία φαίνεται πως προστατεύει τα αστροκύτταρα κατά τη διάρκεια ενός ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. (4, 16)

Βέβαια, αν και πολλά υποσχόμενο, το σελήνιο φαίνεται από τις περισσότερες μελέτες πως εκδηλώνει αισθητά τις ευεργετικές του δράσεις όταν προσλαμβάνεται σε επαρκείς ποσότητες που αντιμετωπίζουν την ανεπάρκειά του και όχι όταν προσφέρεται σε μεγαδόσεις, καθώς ακόμα και αν δε φτάσει σε επίπεδα τοξικότητας, σημαντικά αυξημένη πρόσληψη σεληνίου μπορεί να αποβεί υπο-τοξική δημιουργώντας άλλα προβλήματα (όπως υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2). Επιπλέον, επιστημονικά δεδομένα από μετα-αναλύσεις πολλών επιδημιολογικών μελετών (παρατήρησης και προοπτικών) καθώς και δεδομένα κλινικών δοκιμών, δε φαίνεται να έχουν δείξει σημαντικά αποτελέσματα σε βαθμό που να επιβάλλεται η χορήγηση του σεληνίου για την πρόληψη αυτών των παθήσεων. (4)

Ωστόσο, υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία (ιδίως αναφορικά με μηχανιστικές πειραματικές μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο), η οποία αναδεικνύει δράσεις σεληνοπρωτεϊνών που μπορούν να εξομαλύνουν διαδικασίες φλεγμονής σχετιζόμενες με την αθηροσκλήρωση. Όπως έχει παρατηρηθεί, αντιοξειδωτικές σεληνοπρωτεΐνες (όπως οι GPx1 και GPx4 που αναφέρθηκαν) μπορούν να

μειώσουν τον οξειδωτικό τόνο των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου, αλλά και των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Ακόμη, μπορούν να αποδυναμώσουν φλεγμονώδεις διαδικασίες που συντελούν στην αθηροσκλήρωση. Πιο αναλυτικά: οι προστατευτικές δράσεις του σεληνίου έχουν σχετιστεί με μια πληθώρα μηχανισμών, όπως μειωμένη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και θρομβογόνων παραγόντων, μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού στην περιοχή της αθηρογένεσης, μειωμένη μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, μειωμένη αποικοδόμηση του αγγειοδιασταλτικού NO, μειωμένες βλαβερές επιδράσεις από τη συσσώρευση ομοκυστεΐνης, μειωμένη τάση απόπτωσης κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου και μειωμένη τάση επασβέστωσης του αγγειακού ενδοθηλίου. (16)



(Εικόνα 22: Οι μηχανισμοί του σεληνίου στην αθηροσκλήρωση) (16)

1.4.2 : Σελήνιο και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

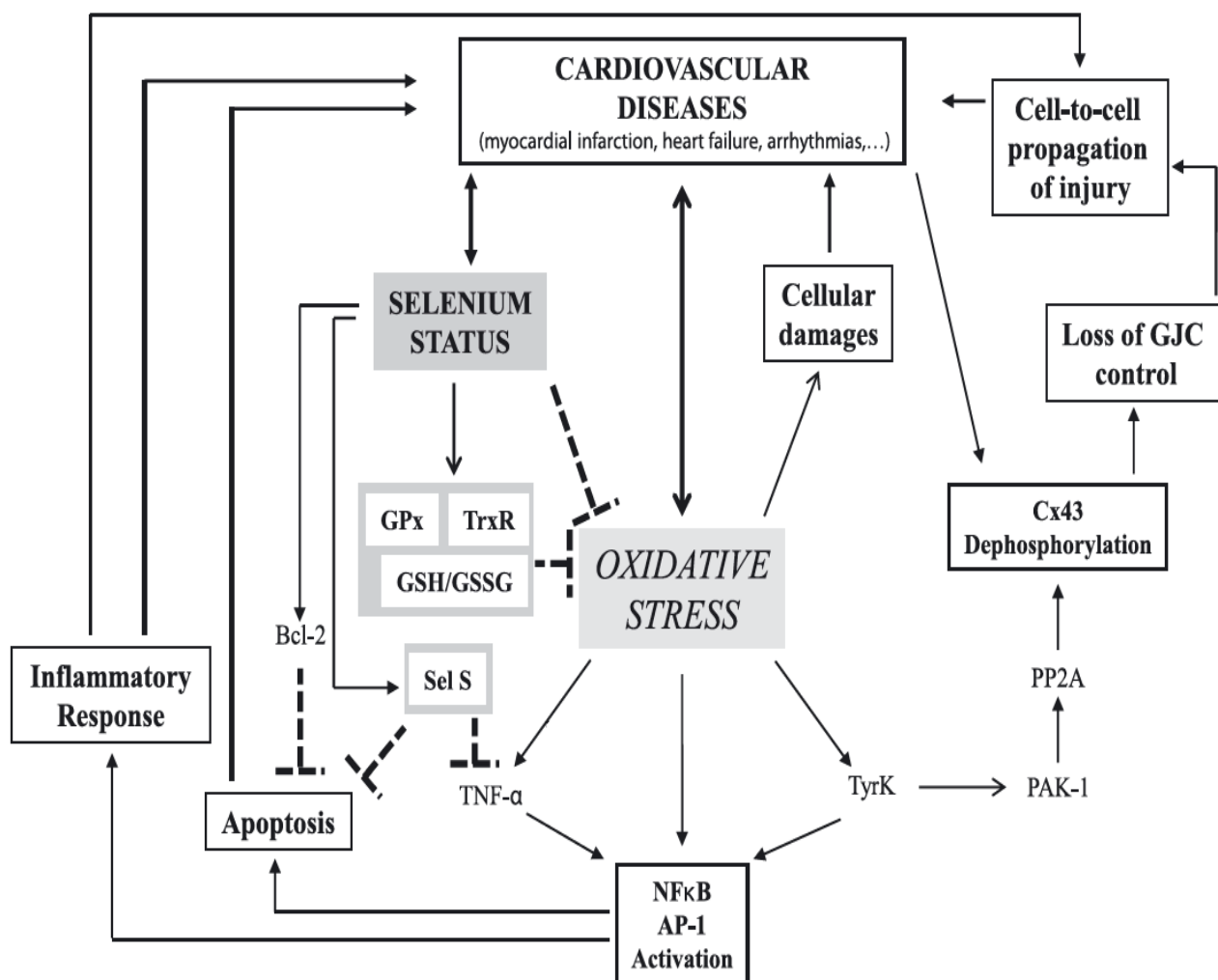
Όπως είναι γνωστό, υπέρμετρη παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσω κυτταρικών μονοπατιών οξειδωτικού στρες, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων, όπως των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Καταστάσεις μη-ελεγχόμενου οξειδωτικού στρες έχουν συνδεθεί με δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία του μυοκαρδίου μακροπρόθεσμα, καθώς μπορούν να επιδεινώσουν περιπτώσεις αρρυθμιών, ισχαιμικής επαναιμάτωσης και παθοφυσιολογικών ανατομικών δυσλειτουργικών αλλαγών. Το σελήνιο φαίνεται πως έχει τη δυνατότητα να περιορίσει την έκταση και τη βαρύτητα τέτοιων φαινομένων, τονώνοντας τις αντιοξειδωτικές άμυνες της καρδιάς, μέσω της βελτιστοποίησης της απόδοσης των ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως των GPxs και TrxRs. (17)

Πιο συγκεκριμένα το σελήνιο φαίνεται να επιδρά σε διάφορα μόρια τελεστές των πορειών μεταγωγής σήματος των κυττάρων της καρδιάς. Αν και οι μηχανισμοί δεν είναι πολύ καλά μελετημένοι, από πειράματα σε ποντίκια, έχει φανεί πως το σελήνιο -μέσω της αντιοξειδωτικής δράσης των σεληνοπρωτεϊνών GPx1, TrxR1 και SepS- μπορεί να αναστείλει την απόπτωση μυϊκών κυττάρων της καρδιάς και να βοηθήσει στην αναδόμησή τους έπειτα από τραυματισμό λόγω εμφράγματος. (17)

Πιθανολογείται πως αυτό επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της ενεργοποίησης του πρωτεϊνικού συμπλέγματος NFκB, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής κυταροκινών και άρα την ελαχιστοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης. Επιπλέον, αυξημένη χορήγηση σεληνίου σε ποντίκια έχει συσχετιστεί με μειωμένη εξάπλωση της νέκρωσης μετά από έμφραγμα και της παραγωγής του TNF-α που επάγει διαδικασίες φλεγμονής και απόπτωσης. Τέλος, έχει παρατηρηθεί πως το σελήνιο μπορεί να μειώσει και τη διακυτταρική φλεγμονώδη επικοινωνία σε καταστάσεις καρδιακού τραυματισμού. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί και μειώνει την ενεργότητα πρωτεϊνών υπεύθυνων για τη μεταφορά σημάτων κυτταρικού θανάτου από κύτταρο σε κύτταρο (όπως της Cx43), με αποτέλεσμα πάλι να μειώνεται η διάδοση της φλεγμονώδους απόκρισης του επαγόμενου

κυτταρικού θανάτου και να αυξάνεται η καρδιακή αναδόμηση, έπειτα από καταστάσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ποντίκια. (17)

Ωστόσο, υπερβολικές δόσεις σεληνίου μπορούν να αποβούν επιβαρυντικές. Όπως έχει αναφερθεί από τη βιβλιογραφία, υπερβολική χορήγηση σεληνίου (ακόμα και σε ποσότητες χαμηλότερες από αυτές της τοξικότητας) μπορεί να δημιουργήσει διαβήτη τύπου 2 (που είναι παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου), μέσω διαταραχής του ενδοκυτταρικού σήματος της ινσουλίνης. Επιπλέον, πέραν των μεταβολικών επιπλοκών, περίσσεια σεληνίου στον οργανισμό αυξάνει τα ποσοστά συσσώρευσης σεληνομεθειονίνης στις διάφορες πρωτεΐνες, όπως π.χ. σεληνοαλβουμίνη. Αντικατάσταση, της μεθειονίνης από σεληνομεθειονίνη μπορεί να επιφέρει αλλαγές στη σταθερότητα των πρωτεϊνών και να επηρεάσει θερμοδυναμικά τη λειτουργική σύνδεση πρωτεϊνών καίριας σημασίας για το καρδιομυοκύτταρο, όπως η καλμοδουλίνη που είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της καρδιακής συστολής και διαστολής. Επιπροσθέτως, το σελήνιο σε υψηλές δόσεις μπορεί να δράσει ως επαγωγέας του κυτταρικού θανάτου, ενεργοποιώντας κυτταρικά μονοπάτια απόπτωσης σχετιζόμενα με πρωτεϊνικούς παράγοντες μηνυμάτων όπως ο p53. Τέλος, σε περίσσεια σεληνίου αυξάνεται η παρουσία των ενώσεων σεληνίου μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες (όπως έχει αναφερθεί) μπορούν να δράσουν εκ φύσεως προοξειδωτικά, παράγοντας ελεύθερες ρίζες στο καρδιομυοκύτταρο και εξαντλώντας τα αποθέματα των ενδογενών αντιοξειδωτικών του (π.χ. μείωση του της ανηγμένης γλουταθειόνης που λειτουργεί ως υπόστρωμα για την GPx1). (17)



(Εικόνα 23: Καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις του σεληνίου, αναλυτικά. (Όροι που δεν εξηγούνται από το κείμενο: Bcl-2: Λέμφωμα-2 β-κυττάρων, TyrK: Τυροσινική Κινάση, AP-1: ενεργοποιητική πρωτεΐνη 1, PAK-1: p21 ενεργοποιημένη κινάση σερίνης/θρεονίνης PP2A, GJC: διακυτταρική σύναψη επικοινωνίας, propagation: διάδοση) (17)

1.4.3 : Σεληνοπρωτεΐνες και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Πάμπολλα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τη σημασία εμπλοκής των σεληνοπρωτεϊνών σε διαδικασίες αθηρογένεσης και γενικότερα διεργασιών που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. (14)

Ευρέως γνωστή είναι για παράδειγμα, η αντιοξειδωτική προστασία που προσφέρει η GPx1 στα καρδιακά μυοκύτταρα σε καταστάσεις τραυματισμού. Πέραν όμως της προστασίας των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς από το οξειδωτικό στρες της επαναιμάτωσης μετά από έμφραγμα, η GPx1 φαίνεται πως μπορεί να προστατεύσει τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε καταστάσεις υπερομοκυστεϊναιμίας. Στην υπερομοκυστεϊναιμία, η υπερβολική ομοκυστεΐνη έχει την ικανότητα να μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) και μπορεί να συντελέσει σε αυξημένα επίπεδα κυτταροτοξικότητας από μη-ελεγχόμενη δημιουργία υπεροξειδίου του υδρογόνου σε αγγειακά επιθηλιακά κύτταρα. Η GPx1 έχει φανεί από μελέτες σε κυτταρικές σειρές πως μπορεί να μετριάσει την εξάπλωση αυτής της διαδικασίας και παράλληλα τις αρνητικές επιπτώσεις στην ομαλή λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων. (14)

Φυσικά, υπάρχουν μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται σε καταστάσεις αυξημένων ελευθέρων ριζών (Nrf2), υποξίας (HIF-1) ή έλλειψης θρεπτικών συστατικών (mTOR) που επάγουν τη μεταγραφή και τη σύνθεση αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών, όπως η GPx1 και TrxR1 στα κύτταρα της καρδιάς. (14)

Υπάρχουν δεδομένα από πειραματικές μελέτες που σηματοδοτούν το σημαντικό ρόλο και της GPx3 στην προστασία από κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Έχει παρατηρηθεί πως μειωμένη δραστηριότητα της GPx3 συνδέεται με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO και αυξημένη τάση των αιμοπεταλίων να δημιουργούν θρόμβους. Επιπλέον, έχει βρεθεί πως η GPx3 μπορεί να μειώσει τις πιθανότητες να δημιουργηθούν οξειδωμένες LDL και παρατηρείται πως είναι αυξημένη σε καταστάσεις καρδιακής υπερτροφίας. (14)

Αναφορικά με τη GPx4 υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως και αυτή παρέχει προστατευτικό ρόλο για την ομαλή λειτουργία της καρδιάς. Η GPx4 έχει παρατηρηθεί να αυξάνεται σε καταστάσεις μυϊκής υπερτροφίας της καρδιάς και φαίνεται πως αυξημένη έκφρασή της αναστέλλει διαδικασίες φλεγμονής (π.χ. μέσω της μείωσης προφλεγμονωδών παραγόντων όπως της κυτταροκίνης IL-1 και του χημειοτακτικού παράγοντα VCAM-1). (14)

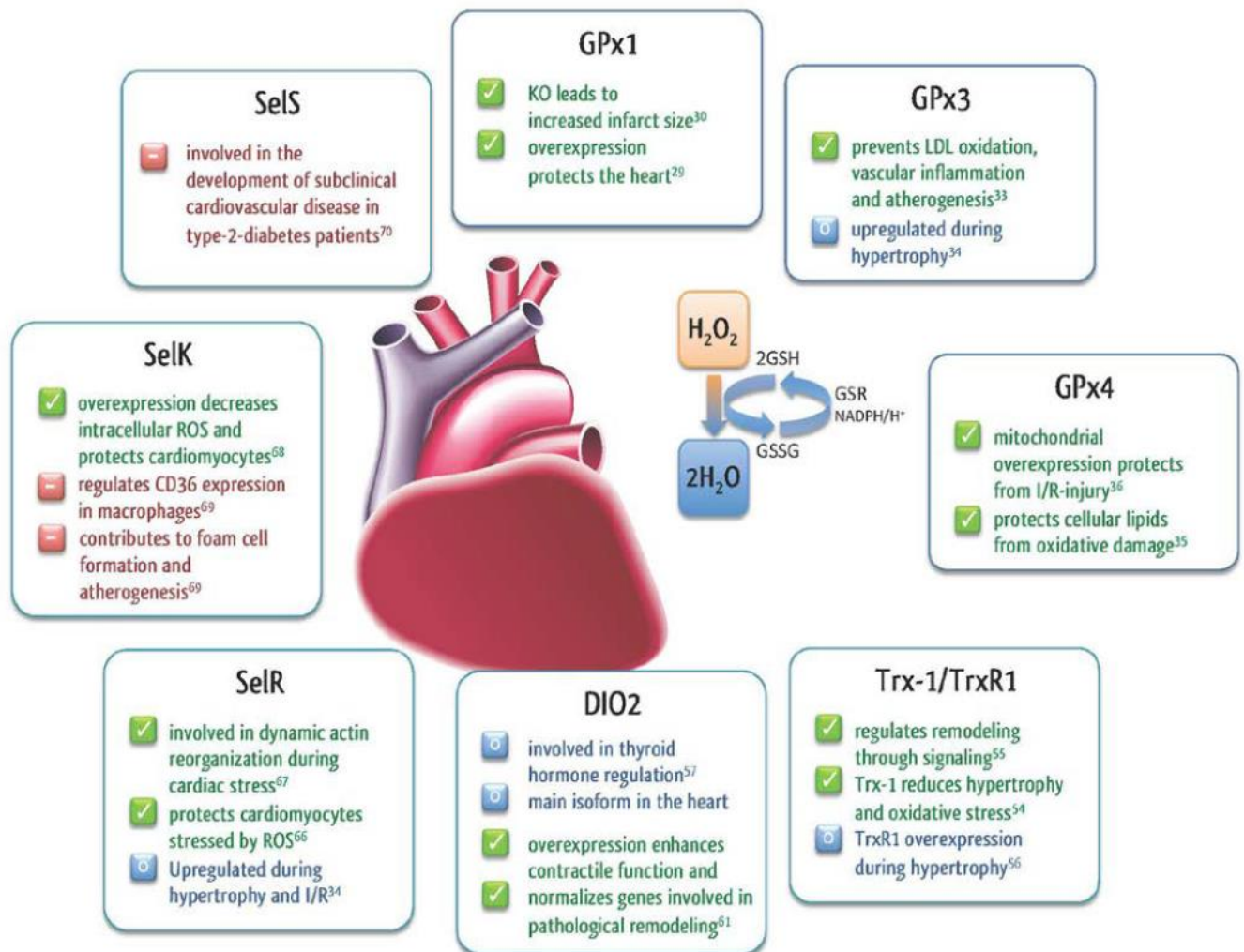
Φυσικά, προς το παρόν, οι γνώσεις που σχετίζονται με την πλήρη εικόνα των μηχανισμών με τους οποίους οι GPxs επηρεάζουν τη λειτουργία της καρδιάς σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις δεν είναι πλήρως διελευκανσμένοι, καθώς αυτές οι πρωτεΐνες εμπλέκονται στη ρύθμιση διαφόρων άλλων μεταβολικών μονοπατιών στα οποία το υπόστρωμά τους (το H_2O_2) ρυθμίζει τη δράση πρωτεϊνών που ελέγχουν βασικές μεταβολικές κυτταρικές διεργασίες. Για παράδειγμα, αυξημένη έκφραση της GPx1 μειώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα H_2O_2 , το οποίο επιταχύνει τη δράση της φωσφατάσης της τυροσίνης 1-b, η οποία μειώνει την ένταση του σήματος του υποδοχέα της ινσουλίνης). (14)

Όσον αφορά τις αναγωγάσες της θειορεδοξίνης, έχει φανεί πως μπορούν να παίξουν ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης της καρδιάς σε περιπτώσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα από μελέτες σε ποντίκια, έχει βρεθεί πως αυξημένη έκφραση της TrxR1 στην καρδιά σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα υπερτροφίας της καρδιάς σε καταστάσεις αυξημένης πίεσης και άρα αυξημένου όγκου αιματικού φορτίου. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως και αυτή η κατηγορία οξειδοαναγωγικών πρωτεϊνών εμπλέκεται σε μια πληθώρα άλλων μεταβολικών μονοπατιών πέρα αυτών που σχετίζονται άμεσα με τη θειορεδοξίνη, καθώς μπορούν και ανάγουν διάφορα άλλα υποστρώματα όπως το ασκορβικό οξύ, την ουβικινόνη, το λιποϊκό οξύ, κάθε ένα από τα οποία επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο την καρδιακή λειτουργία. (14)

Εστιάζοντας στη σεληνοπρωτεΐνη MrsB1, φαίνεται πως και αυτή είναι σημαντική για τη διατήρηση της καρδιακής ομοιόστασης. Όπως είναι γνωστό, κατάλοιπα μεθειονίνης πρωτεϊνών μπορούν να οξειδωθούν σε καταστάσεις αυξημένου οξειδωτικού στρες, οδηγώντας σε διαταραγμένη λειτουργικότητα των

πρωτεϊνών. Η μεθειονίνη μπορεί να οξειδωθεί στερεοϊσομερικά σε S ή R οξειδωμένη μεθειονίνη. Η MrsA είναι υπεύθυνη για την αναγωγή της S μορφής και η MrsBs (1,2,3) για την αναγωγή της R μορφής. Από αυτές μόνο η MrsB1 είναι σεληνοπρωτεΐνη και φαίνεται από πειραματικά δεδομένα πως είναι εκείνη από όλες της αναγωγάσες της μεθειονίνης, της οποίας η έκφραση αυξάνεται περισσότερο σε καρδιές πειραματοζώων με υψηλό οξειδωτικό στρες. Αυτό υποδεικνύει τη λογικά πιθανή σημασία του ρόλου της στην προστασία της λειτουργικότητας πρωτεϊνών της καρδιάς σε επαγόμενες καταστάσεις υψηλού οξειδωτικού κινδύνου. (14)

Αξίζει να αναφερθεί πως πλην των προαναφερθείσων σεληνοπρωτεϊνών υπάρχουν και άλλες σεληνοπρωτεΐνες που έχουν συσχετιστεί με την υγεία της καρδιάς, των οποίων οι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα διελευκανθεί. Ειδικότερα, η SepS φαίνεται να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της υποκλινικής εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς από μια Φινλανδική προοπτική μελέτη φάνηκε πως πολυμορφισμοί στο γονίδιο που την κωδικοποιεί συνδέονται πιθανά με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Ακόμη, η SepK είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα κατά τη διαδικασία της αθηρογένεσης σε αορτές ποντικών. Τέλος, οι DIO2 και DIO3 ρυθμίζουν τον τόνο λειτουργίας της καρδιάς ρυθμίζοντας τη δραστικότητα των θυρεοειδικών ορμονών σε αυτήν. Πιο συγκεκριμένα, ομαλή λειτουργία της DIO2 συμβάλλει σε μεγαλύτερη δραστικότητα της T3 και έχει φανεί πως έτσι ο καρδιακός μυς αποκτά μεγαλύτερη συσταλτικότητα και ανθεκτικότητα σε υδραυλικές πιέσεις αυξημένου όγκου αιματικής ροής. (14)



(Εικόνα 24: Σχέση του ρόλου διαφόρων σεληνοπρωτεϊνών με την καρδιά.) (18)

1.4.4 : Σεληνοπρωτεΐνες και Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Δεδομένα Μελετών)

Μελέτες σε ανθρώπους

Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της GPx1 είναι καλά μελετημένος, αλλά φαίνεται πως εκδηλώνεται σε άτομα που έχουν ήδη νοσήσει από κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Σε μια προοπτική μελέτη 636 ατόμων του 2003 σε γερμανικό πληθυσμό με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, μειωμένη δραστηριότητα της GPx1 των ερυθροκυττάρων σχετίστηκε με αυξημένη τάση επανεμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάντος. Σε μια άλλη γερμανική προοπτική 643 ατόμων του 2005 με κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, αυξημένη δραστηριότητα της GPx1 συνδέθηκε με μειωμένη επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος από την ομοκυστεΐνη. Τέλος, μια μετα-ανάλυση του 2009 από 22 μελέτες ασθενών μαρτύρων και 2 προοπτικές μελέτες, κατέληξε στο ότι αυξημένη δραστηριότητα GPx1 μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση στις κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου σε ήδη πάσχοντες πληθυσμούς. (16)

Δεδομένα υπάρχουν και για τη GPx3, καθώς από μετρήσεις της δραστηριότητας του ενζύμου από τη Minnesota Heart Survey το 2012 από δείγματα μελέτης ασθενών-μαρτύρων, έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων του ενζύμου με την ολική καρδιαγγειακή θνητότητα σε άτομα με χαμηλή HDL. (16)

Πολυμορφισμοί

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως έχουν ανιχνευθεί διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί των σεληνοπρωτεϊνών, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό του σεληνίου, μεταβάλλοντας την ικανότητα του οργανισμού να το ενσωματώνει αποτελεσματικά στις σεληνοπρωτεΐνες. Αυτή η γενετική διαφοροποίηση μπορεί να εξηγήσει παρατηρηθείσες διαφορές στην ανταπόκριση μεμονωμένων υποομάδων εθελοντών των διαφόρων μελετών στη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου (εντός των ευεργετικών ορίων). Οι πιο

συχνά μελετημένοι πολυμορφισμοί είναι αυτοί των σεληνοπρωτεϊνών GPx1, GPx3 και SepS. (16)

Από τους 38 γνωστούς γενετικούς πολυμορφισμούς της GPx1, ο πιο συχνά αναφερόμενος σε μελέτες είναι ο rs1050450, ο οποίος έχει συσχετιστεί με επιβαρυνόμενο καρδιαγγειακό προφίλ (ιδίως σε λαούς της ανατολικής Ασίας), όπως αυξημένο πάχος καρωτίδων, αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και περιφερειακή αγγειακή νόσο. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται από μια μετα-ανάλυση του 2014 από 2 προοπτικές και 8 αναδρομικές μελέτες. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συνδεθεί με μειωμένη ανταπόκριση στην αύξηση της δραστηριότητας της GPx1, έπειτα από συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου. (16)

Αντίστοιχα με την GPx1, αναφέρονται σχετικά παραδείγματα και για την GPx3, για την οποία έχει ανακαλυφθεί ένας πολυμορφισμός στον υποκινητή του γονιδίου της, ο οποίος, κατά αναλογία με τον προαναφερθέντα, σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης. (16)

Τέλος, αναφορικά με την SepS, έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις πολυμορφισμών της που συντελούν σε μειωμένη έκφρασή της και σχετίζονται με πιο επιβαρυνόμενο καρδιαγγειακό προφίλ (ιδίως σε γυναικείο πληθυσμό) (όπως αναφέρθηκε και παραπάνω). (16)

Μελέτες σε πειραματόζωα

Ολοκληρώνοντας, από πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα, υπάρχουν πάμπολλες μελέτες που ενισχύουν το χαρακτηρισμό αρκετών των σεληνοπρωτεϊνών ως καρδιοπροστατευτικές. Διπλή αποσιώπηση των γονιδίων της GPx1 ή της GPx4 σε ποντίκια μπορεί να οδηγήσει σε αθηροσκληρωτικές διαδικασίες. Επιπλέον, φαίνεται πως οι GPxs προστατεύουν το μυοκάρδιο από το "σοκ" καταστάσεων έντονου οξειδωτικού στρες, όπως σε περιπτώσεις καρδιακών επεισοδίων, βοηθώντας έτσι στην ελαχιστοποίηση την όποιας

πιθανής ζημιάς των τοπικών μυϊκών κυττάρων. Μάλιστα, από δεδομένα πειραμάτων σε ποντίκια, φαίνεται πως το σελήνιο συμβάλλει στη μείωση του μεγέθους των επιπλοκών στο μυοκάρδιο, όπως οι αρρυθμίες και το μέγεθος νέκρωσης της καρδιάς έπειτα από ένα καρδιαγγειακό συμβάν. (16, 17)

Αξίζει να σημειωθεί πως η SerK φαίνεται πως έχει περισσότερο επιβαρυντικό ρόλο παρά προστατευτικό, καθώς αποσιώπηση του γονιδίου της σε ποντίκια επιβραδύνει τη διαδικασία σχηματισμού αθηρωματικών πλακών. (16)

1.4.5 : Επιδημιολογικά Δεδομένα για το Σελήνιο και τα Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Λόγω των πολλών διεργασιών του σεληνίου που το συνδέουν με την προστασία του οργανισμού από διαδικασίες οξειδωτικού στρες, έχει προταθεί κατά καιρούς η πιθανή συμπληρωματική του χορήγηση για την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων, όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. (19)

Αν και αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει προστατευτική δράση, τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δε δείχνουν ισχυρές προοπτικές για την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης. Μάλιστα, στην ασυμφωνία των αποτελεσμάτων των μελετών συμβάλλει αρνητικά το γεγονός πως υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση ως προς τους πληθυσμούς αναφοράς και τα αρχικά τους επίπεδα σεληνίου. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται ανομοιογένεια ως προς τη μορφή του σεληνίου που χορηγείται κάθε φορά στο πληθυσμούς των μελετών, αφού άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν σεληνιώδη ιόντα, άλλοι σεληνομεθειονίνη και άλλοι εμπλουτισμένη ζύμη με σελήνιο (που περιέχει κυρίως σεληνομεθειονίνη, αλλά και σεληνιώδη ιόντα και διάφορες άλλες μορφές οργανικού σεληνίου) (9). Τέλος, φαίνεται πως το ευεργετικό εύρος που το σελήνιο εμφανίζει τα όποια οφέλη για τον οργανισμό είναι πολύ στενό, καθώς η προστατευτική του δράση οφείλεται περισσότερο στις δράσεις του σεληνίου των σεληνοπρωτεϊνών, οι οποίες λειτουργούν βέλτιστα μέσα σε αρκετά συγκεκριμένα όρια συγκεντρώσεων του ιχνοστοιχείου και λιγότερο στις μικρού μοριακού βάρους μορφές του, οι

οποίες τείνουν να αυξάνονται αισθητά σε περιπτώσεις μεγάλων δόσεων σεληνίου και ίσως να δρουν επιβαρυντικά. (19)

Οι μελέτες NPC και SELECT

Δύο πολύ σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες στο χώρο του σεληνίου είναι η NPC (Nutritional Prevention of Cancer) και η SELECT (SELenium and vitamin-E Cancer Trial), οι οποίες αποτελούν από τις πιο συχνά αναφερόμενες μελέτες στη βιβλιογραφία των τελευταίων χρόνων.(9)

Η NPC χορήγησε συμπλήρωμα 200μg/d σεληνίου ως εμπλουτισμένη ζύμη σε έναν πληθυσμό με σχετικά υψηλά επίπεδα σεληνίου (110-125μg/L). Τα αρχικά αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά με τη χορήγηση του σεληνίου να μειώνει σημαντικά τα νέα περιστατικά καρκίνου του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και την ολική θνητότητα από καρκίνο. Ωστόσο, σε μετέπειτα επανέλεγχο βρέθηκε πως τα αποτελέσματα αυτά αφορούσαν το τμήμα του πληθυσμού της μελέτης με το χαμηλό σελήνιο (<123μg/L) και βρέθηκε συσχέτιση της χορήγησης σεληνίου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Αξίζει να σημειωθεί πως άτομα με υψηλά αρχικά επίπεδα σεληνίου εμφάνισαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, αν και το εύρημα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. (20, 21)

Η SELECT, η οποία άρχισε το 2001 και τερματίστηκε πρόσφατα το 2009, χορήγησε 200μg/d σεληνίου (ως σεληνομεθειονίνη) σε πληθυσμό με υψηλά επίπεδα σεληνίου (μέσος όρος 135μg/L) μαζί με ή χωρίς βιταμίνη E, με σκοπό την εξέταση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Εκτός του ότι δεν παρατηρήθηκε κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα από την παρέμβαση, η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω της αύξησης του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα παρέμβασης. (22, 23)

Δεδομένα Μελετών και Καρδιομεταβολικοί Παράγοντες Κινδύνου

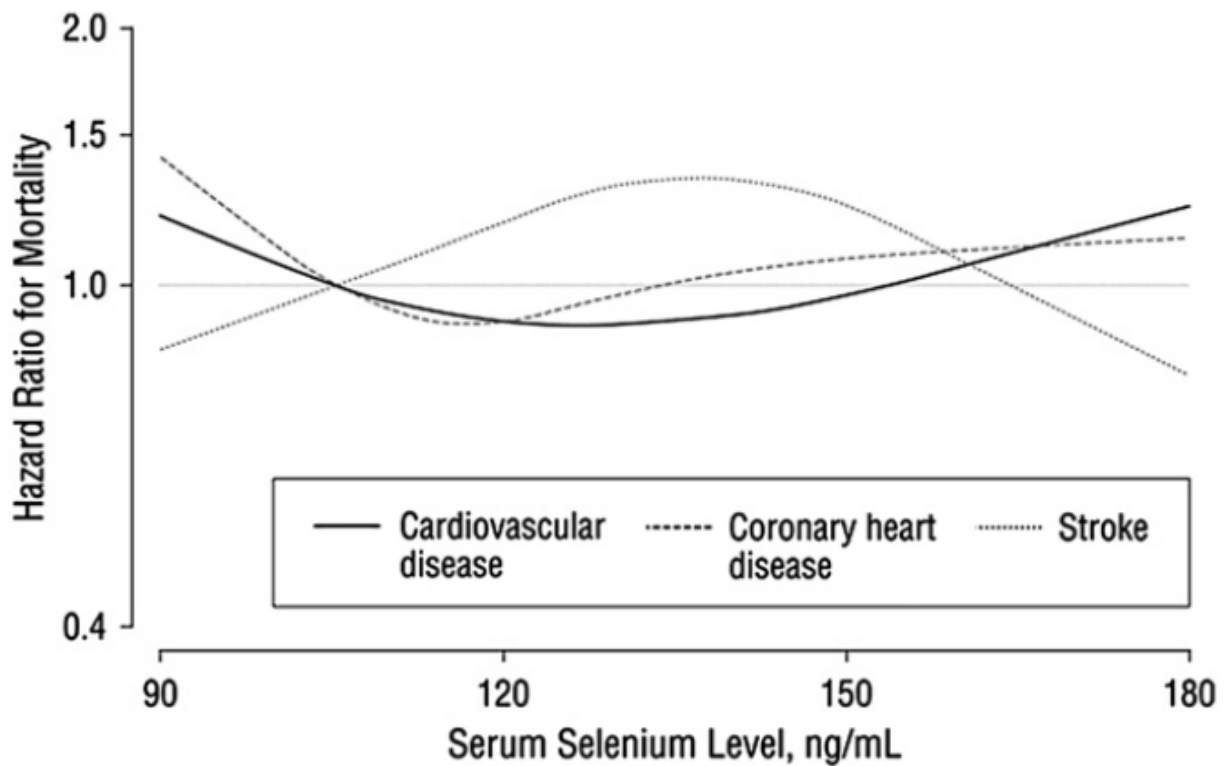
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και Καρδιαγγειακή Θνητότητα

Από ό,τι φαίνεται το σελήνιο έχει εμφανή καρδιοπροστατευτικό ρόλο σε πληθυσμούς που έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα σεληνίου και όχι σε πληθυσμούς με επαρκή επίπεδα του ιχνοστοιχείου. (16)

Σχετικά τώρα με το σελήνιο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως χαμηλά επίπεδα σεληνίου συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτά από μια φινλανδική αναδρομική μελέτη σε πληθυσμό ατόμων χαμηλών επιπέδων σεληνίου ($<45\mu\text{g/L}$) που έδειξε πως τα μειωμένα επίπεδα του σεληνίου σχετίζονται με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάντα (24). Μια άλλη πρόσφατη κλινική δοκιμή σε 443 Σουηδούς ηλικιωμένους το 2016, στους οποίους χορηγήθηκαν $200\mu\text{g/d}$ σεληνίου μαζί με 200mg/d συνενζύμου Q10 για 4 χρόνια, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, αλλά μόνο στα άτομα με χαμηλά αρχικά επίπεδα σεληνίου αίματος ($<85\mu\text{g/L}$) (25). Ωστόσο, από αμερικάνικη μελέτη του 2009, φάνηκε πως $300\mu\text{g/d}$ συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου για 48 εβδομάδες σε ενήλικες (επίπεδα αρχικών τιμών σεληνίου $146\mu\text{g/L}\pm 19$), δεν κατάφερε να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία του συγκεκριμένου πληθυσμού (26). Βέβαια, άλλες μελέτες, από ευρωπαϊκές χώρες, δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα που συγκλίνουν περισσότερο στο γεγονός πως η σχέση των επιπέδων σεληνίου με τα καρδιαγγειακά είναι μη-γραμμική, τύπου καμπύλης-U. Το τελευταίο φαίνεται να επιβεβαιώνεται και από δεδομένα της NHANES (1988-1994) που δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων σεληνίου στο αίμα με την καρδιαγγειακή θνητότητα μέχρι την τιμή των $120\mu\text{g/L}$ και μετά η σχέση αρχίζει να εμφανίζει θετική συσχέτιση (27). (19)

Ολοκληρώνοντας, παρουσιάζονται μερικά πιο συγκεντρωτικά δεδομένα. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση του 2006, βασισμένη σε 6 κλινικές δοκιμές (εκ των οποίων στις 4 χορηγήθηκε σελήνιο μαζί με άλλα ιχνοστοιχεία ως πολύβιταμινούχο

σκεύασμα και στις 2 αμιγώς σεληνίου), συμπέρανε πως η χορήγηση σεληνίου μειώνει κατά 11% τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, εύρημα που ήταν όμως μη-στατιστικά σημαντικό (28). Μια άλλη μετα-ανάλυση του 2013, από 12 κλινικές δοκιμές, δεν κατάφερε να βρει σημαντική επίδραση της χορήγησης σεληνίου στην ολική καρδιαγγειακή θνητότητα και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων (29). Ακόμη, μια μετα-ανάλυση του 2013 από 15 κλινικές δοκιμές και προοπτικές μελέτες, έδειξε πως συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου 100μg/d για 6-114 μήνες, αν και βελτίωνε τα επίπεδα σεληνίου στο αίμα, δεν είχε κανένα σημαντικό αποτέλεσμα αναφορικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα (30).



(Εικόνα 25: Σχέση καρδιαγγειακής θνητότητας και επίπεδα σεληνίου πλάσματος από τη μελέτη NHANES III (1988-1994). (31))

Σακχαρώδης Διαβήτης

Αν και δεν έχουν αναφερθεί μελέτες που να έχει προκληθεί παθολογική τοξικότητα από τη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου, έχουν αναφερθεί διάφορες επιπλοκές από την υπέρμετρη χορήγησή του που σχετίζονται με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο αυξημένος κίνδυνος υπερλιπιδαιμιών και κυρίως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το ότι το σελήνιο μπορεί να προκαλέσει διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας τη δράση της ινσουλίνης, ήταν γνωστό από πολύ παλιά. Ήδη από το 1996 είχε βρεθεί πως προκαλείται απώλεια του σήματος της ινσουλίνης σε απομονωμένες μυϊκές ίνες, όταν αυτές εκτίθενται σε διάλυμα με σεληνιώδη και σεληνιακά ιόντα. Επιπλέον, είχε αναφερθεί ήδη από το 2007 πως επιπρόσθετη χορήγηση σεληνίου σε έναν ήδη επαρκή σε σελήνιο πληθυσμό (200μg/d) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 (32). (17)

Από τη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2003-2004) στην οποία τα μέσα επίπεδα σεληνίου του πληθυσμού ήταν $137.1 \pm 19.9 \mu\text{g/L}$, υψηλότερα επίπεδα σεληνίου συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο με σακχαρώδη διαβήτη, υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος και υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (33). Επίσης, μια άλλη πρόσφατη μελέτη επιπολασμού βασισμένη σε δείγμα μεγάλης αμερικάνικης κλινική δοκιμής, έδειξε πως συμπληρωματική χορήγηση 200μg/d σεληνίου για 2.75 χρόνια σχετίζεται με αυξημένη παρουσία διαβήτη τύπου 2 (για άτομα με υψηλά επίπεδα σεληνίου της τάξεως των $138.7 \mu\text{g/L}$ και $143.6 \mu\text{g/L}$) (34). Από την άλλη, η 9-ετής μελέτη EVA (Epidemiology of Vascular Ageing) σε γαλλικό πληθυσμό έδειξε μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη μόνο στους άνδρες με σχετικά υψηλότερα επίπεδα σεληνίου αίματος (που για τη μελέτη ήταν το εύρος των $38-67 \mu\text{g/L}$) (35) και η επίσης γαλλική μελέτη SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) (2006) δεν κατάφερε να δείξει κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση της χορήγησης 100μg/d σεληνίου μαζί με άλλα αντιοξειδωτικά (για αρχικά μέσα επίπεδα σεληνίου πληθυσμού: $37.4 \mu\text{g/L}$) (36). Βέβαια, όλοι αυτοί οι πληθυσμοί είχαν αισθητά χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου

από τον αμερικάνικο πληθυσμό αντίστοιχων μελετών. Μια άλλη προοπτική μελέτη σε γυναίκες στη βόρεια Ιταλία (μέση πρόσληψη σεληνίου 55μg/d) παρουσίασε πως μεγαλύτερη πρόσληψη σεληνίου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 (37). Και ας μην ξεχνάμε τις δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές: SELECT (έτος λήξης 2009) και NPC (έτος λήξης 2009), οι οποίες έγιναν σε αμερικάνικο πληθυσμό (σε περιοχές των Η.Π.Α. με χαμηλότερη πρόσληψη από το μέσο όρων των Αμερικανών της NHANES, αλλά σαφέστατα με υψηλότερη από το μέσο Ευρωπαϊό) και οι οποίες χορήγησαν υψηλές ποσότητες συμπληρωμάτων σεληνίου και κατέληξαν και οι δύο στο συμπέρασμα πως αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (17)

Δυσλιπιδαιμίες

Αναφορικά με διάφορα λιποειδή του αίματος και το σελήνιο, ήδη από πολλούς επανελέγχους της μελέτης NHANES έχει βρεθεί πως πολύ αυξημένα επίπεδα σεληνίου συνδέονται με διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ. Συγκεκριμένα, από την NHANES (2003-2004) φάνηκε πως τα επίπεδα σεληνίου στο πλάσμα συσχετίζονται θετικά με την ολική, την LDL και την HDL χοληστερόλη και ακολουθούν σχέση καμπύλης-U με τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών (= τριγλυκεριδίων) του αίματος (με ελάχιστο σημείο να εμφανίζεται στα 120μg/L) (38).

Αυτό το φαινόμενο υποστηρίζεται και από ευρωπαϊκά δεδομένα μελετών. Από την κλινική δοκιμή SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) (2005) βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων σεληνίου και των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, έπειτα από συμπληρωματική χορήγηση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων επί 7.5 έτη (39). Επιπλέον, η μελέτη NDNS (National Diet and Nutrition Survey) στο Ηνωμένο Βασίλειο βρήκε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα σεληνίου στο αίμα και τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης (αλλά όχι με την HDL χοληστερόλη) (40). Τέλος, από τη βρετανική

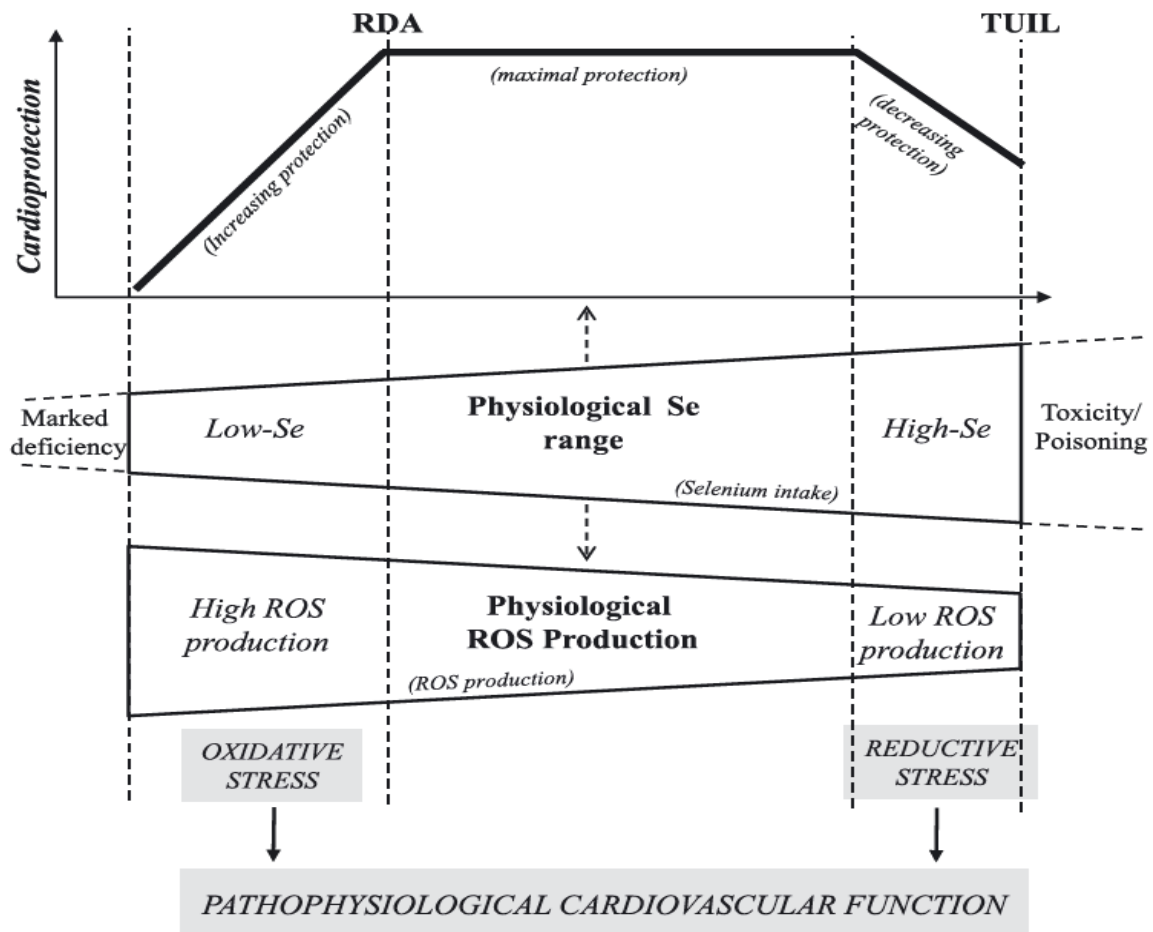
προοπτική μελέτη UK PRECISE (Prevention of Cancer by Intervention with Selenium) παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης, μέσω χορήγησης συμπληρωματικού σεληνίου στο υποσύνολο του πληθυσμού με τα χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου στο πλάσμα (41).

Υπέρταση

Αναφορικά με την υπέρταση και τα επίπεδα σεληνίου, τα αποτελέσματα των ερευνών δίδονται κατά γενική ομολογία. Ωστόσο, δεδομένα από τη μελέτη EVA (Etude sur le Vieillissement Artériel) έχουν δείξει πως άνδρες με υπέρταση (αλλά όχι γυναίκες) είχαν υψηλότερα επίπεδα σεληνίου στο αίμα (συγκριτικά με όσους δεν είχαν κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα ή άλλο παράγοντα κινδύνου) (42). Από την NHANES βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων σεληνίου και των τιμών συστολικής και διαστολικής πίεσης, καθώς άτομα με υψηλές τιμές σεληνίου εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπέρτασης (43). Συμπληρωματικά, η φλαμανδική μελέτη FLEMENGHO (Flemish Study on Environmental Genes and Health Outcomes) δημοσίευσε αποτελέσματα που έδειχναν μεγαλύτερο κίνδυνο υπέρτασης και τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης στους άνδρες με υψηλότερα επίπεδα σεληνίου, αλλά όχι στις γυναίκες (44). Τέλος, μία πρόσφατη κλινική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2015, σε 230 εγγύους γυναίκες, οι οποίες είχαν χαμηλά επίπεδα αρχικού σεληνίου (διάμεσος: 44.5 μg/L), χορήγηση 60 μg/d σεληνίου για 12.3 εβδομάδες, μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για προεκλαμψία και υπέρταση της κύησης (45).

Συμπερασματικά, υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των μελετών στα διάφορα αποτελέσματά τους ως προς το πόσο και αν βοηθάει η χορήγηση σεληνίου έναντι της ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Είναι προφανές πως τα οφέλη της συμπληρωματικής χορήγησης σεληνίου είναι εμφανή σε άτομα με χαμηλά επίπεδα σεληνίου, ενώ σε άτομα με μέτρια επίπεδα σεληνίου δεν εμφανίζεται κάποιο καρδιοπροστατευτικό όφελος και μάλιστα σε άτομα με υψηλά επίπεδα

σεληνίου εμφανίζονται επιβαρυντικές για την υγεία παρενέργειες (π.χ. διαβήτης τύπου 2). Ως εκ τούτου, προτείνεται από την επιστημονική κοινότητα πως η επίδραση του σεληνίου στα καρδιαγγειακά νοσήματα ακολουθεί καμπυλοειδή σχέση (σχήματος U). Για αυτό και στην όποια εκτίμηση των οφελών από τη συμπληρωματική χορήγηση σεληνίου οφείλονται να συνυπολογίζονται πάντοτε τα αρχικά επίπεδα σεληνίου του εκάστοτε πληθυσμού και πιθανότατα και το γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού (το οποίο ουσιαστικά διαφοροποιεί τα άτομα ως προς την αποτελεσματική αξιοποιησιμότητα του διατροφικού σεληνίου, δηλαδή την αποτελεσματική ενσωμάτωσή του στις διάφορες σεληνοπρωτεΐνες). (16, 31, 46)



(Εικόνα 26: Διαφοροποιημένη επίδραση των τιμών σεληνίου πλάσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα, βάσει παθοφυσιολογικών επιπτώσεων από μηχανισμούς οξειδωτικού στρες) (17)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

Υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δεδομένα που συσχετίζουν τα επίπεδα σεληνίου στο αίμα με την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος. Ωστόσο, συνήθως το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται περισσότερο στα επίπεδα ολικού σεληνίου και λιγότερο στην επιμέρους κατανομή του στις διάφορες λειτουργικές πρωτεΐνες του σεληνίου, τις σεληνοπρωτεΐνες. Ως εκ τούτου και δεδομένου ό,τι το σελήνιο και οι σεληνοπρωτεΐνες κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο σε διαδικασίες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον οργανισμό, δημιουργείται η επιτακτική ανάγκη για εκτενέστερη διερεύνηση της σχέσης της κατανομής του σεληνίου στις σεληνοπρωτεΐνες με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων, όπως των καρδιαγγειακών νοσημάτων που αποτελούν ένα σύγχρονο μείζων ζήτημα υγείας για το γενικό πληθυσμό.

Με αφορμή τον παραπάνω συλλογισμό, εκπονήθηκε η συγκεκριμένη εργασία με σκοπό τη συσχέτιση των επιπέδων του ολικού σεληνίου του ορού του αίματος και της κατανομής του στις διάφορες σεληνοπρωτεΐνες ορού (GPx3, SepP, SeAlb) με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης και ολικής θνητότητας σε πληθυσμό εθελοντών από το δεκαετή επανέλεγκο της προοπτικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Σε δεύτερο επίπεδο, ελέγχθηκε η πιθανώς διαφοροποιημένη ικανότητα ατόμων να αξιοποιούν περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματικά τα επίπεδα σεληνίου τους για τη λειτουργική ενσωμάτωσή του στις σεληνοπρωτεΐνες και το κατά πόσο αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να αποτελέσει ένδειξη που να συντελεί στην εμφάνιση των προαναφερθέντων καταληκτικών σημείων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Πειραματικές Μέθοδοι

Για τον προσδιορισμό του ολικού σεληνίου στον ορό του αίματος χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της φασματοφωτομετρίας μάζας επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος (Induced Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS). (47, 48)

Για το διαχωρισμό των διαφόρων σεληνοπρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography) (49) και για το ποσοτικό προσδιορισμό των απομονωμένων σεληνοπρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ισοτοπικής αραίωσης (50, 51).

3.2 Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» αποτελεί μια επιδημιολογική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης της υγείας των ατόμων που κατοικούν στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών και του Πειραιά, καθώς και των παραγόντων από τους οποίους εξαρτάται από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική φάση της συλλογής και αξιολόγησης των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 2001-2002, ενώ η 10ετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012.

3.2.1 Το Δείγμα της μελέτης

Η συλλογή του δείγματος για τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ξεκίνησε τα έτη 2001-2002 στην ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές). Η καταγραφή των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες, η αναζήτηση συσχετίσεων αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και

με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, η αξιολόγηση της προγνωστικής τους σημασίας στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσω επαναξιολογήσεων της κατάστασης υγείας του δείγματος σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους, έπειτα από 5 και 10 έτη αποτέλεσαν τους βασικούς στόχους της μελέτης.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και διαστρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Βάσει της πληθυσμιακής στρωματοποίησης της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- Δήμος Αθηναίων (20%),
- Δήμος Πειραιώς (8%),
- ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%),
- «υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%)
- νήσοι Σαρωνικού (2%)

Στη μελέτη πήραν μέρος άτομα αστικών, ημιαστικών αλλά και αγροτικών περιοχών. Δεδομένου του ότι στην Αττική διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη, και σύμφωνα με την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών, μπορούν να θεωρηθούν γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού προέκυψαν ελάχιστονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, σχετικά με την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και τον ελληνικό πληθυσμό.

Ύστερα από την ολοκλήρωση του καθορισμού των περιοχών, ο σχεδιασμός απαιτούσε την τυχαία επιλογή εργασιακών χώρων, δημόσιων και ιδιωτικών, κέντρων συγκέντρωσης ηλικιωμένων καθώς και δημοτικών χώρων. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκε τυχαία επιλογή ατόμων (με την μέθοδο της δυαδικής ακολουθίας τυχαίων αριθμών όπου 1=ένταξη στην μελέτη, 0=μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν προκύψει για κάθε χώρο. Έτσι, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση της συμμετοχής εθελοντών στην μελέτη και επομένως, περιορίστηκε το συστηματικό σφάλμα κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διαβίωση του ατόμου στο νομό Αττικής καθώς και η ηλικία του, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου καθώς και η παρουσία γνωστής κακοήθειας. Οι συμμετέχοντες έπρεπε επίσης να μην έχουν πρόσφατη οξεία νόσο, όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπλεγμένα με φλεγμονή ή άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, αλλά και να μην να έχουν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, ερωτήθηκαν τυχαία για τη συμμετοχή τους 4056 άτομα, απ' τα οποία 3042 δέχτηκαν τελικά να συμμετάσχουν στην μελέτη (75% ποσοστό συμμετοχής). Από το δείγμα των 3042 που τελικώς συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ», 1514 ήταν άνδρες (48%) και 1528 γυναίκες (52%). Η ηλικία των ανδρών κυμαινόταν μεταξύ 18-87 ετών, ενώ των γυναικών μεταξύ 18-89 ετών.

Διενεργήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτης από τους ερευνητές. Η πρώτη πραγματοποιήθηκε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2,101 άτομα (70% ποσοστό συμμετοχής) και έγινε καταγραφή της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου από το ιατρικό προσωπικό της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12 πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (διάμεσος χρόνος

παρακολούθησης 8.4 έτη). Στο 10-ετή επανέλεγχο πήραν μέρος 2,583 από τους 3,042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν κατά τη διάρκεια των 10 αυτών ετών, 224 χάθηκαν λόγω λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, και οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν προέκυψε σημαντική διαφορά όσον αφορά την ηλικία και την αναλογία των φύλων ανάμεσα σε όσους συμμετείχαν και όσους δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

3.2.2 Βιοηθική

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης καθώς και για τις μετρήσεις στις οποίες θα συμμετείχαν και έδωσαν συμφωνητικό συγκατάθεσης. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki 2000).

3.2.3 Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά

Οι συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκαν στο χώρο εργασίας ή διαμονής τους από το επιστημονικό προσωπικό της μελέτης (ιατροί, νοσηλεύτές, διαιτολόγοι) με κατάλληλη εκπαίδευση. Η οργάνωση των συνεντεύξεων βασίστηκε στα έγκυρα ερωτηματολόγια που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων. Συνολικά στην μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» μελετήθηκαν:

- ☐ Δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα)
- ☐ Καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ)
- ☐ Διατροφικές συνήθειες

- Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περιφέρεια μέσης και ισχίων)
- Οικογενειακό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου)
- Ατομικό ιστορικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιϋπερτασική, αντιδιαβητική ή υπολιπιδαιμική αγωγή) 89 ψυχολογική αξιολόγηση
- Παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα).

3.2.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι ερευνητές πεδίου έκαναν καταγραφή στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, το φύλο των ατόμων καθώς και την ακριβή ημερομηνία γέννησής τους, μέσω της οποίας υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε χαμηλό (< 9 έτη σπουδών), μέσο (10-14 έτη, εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή Λύκειο ή τεχνικές σχολές) και υψηλό (>14 έτη, πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες/ανώτατες σχολές).

3.2.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση αυτή, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου, ενώ τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων, χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση, μετρήθηκε μια φορά με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις

υπάρχουσες οδηγίες, ως υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με ΔΜΣ 25-29,9Kg/m² ενώ η παχυσαρκία ορίζεται σε ΔΜΣ >29,9Kg/m². Πραγματοποιήθηκε επίσης μέτρηση της περιμέτρου μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12ου πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας ορίστηκε με την ύπαρξη περιμέτρου μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92cm.

3.2.3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Πραγματοποιήθηκε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Η καταγραφή έγινε από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45ο από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, χρησιμοποιούταν το άλλο χέρι, σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν αν υπήρχε διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος χρειαζόταν για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Πριν τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως γινόταν έλεγχος της στήλης υδραργύρου και αν βρισκόταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Ο πρώτος ήχος καλής ακουστικής ποιότητας καθόριζε Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης , ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι που βρίσκονταν υπό αντιϋπερτασική φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί. Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων [99]. Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125mg/dl ή αντιδιαβητικής, διαιτητικής ή φαρμακευτικής αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους

διαβήτη, ενώ δεδομένου ότι υπήρχαν μετρήσεις μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτη ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA 2006).

3.2.3.4 Αποτίμηση του τρόπου ζωής

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Όσοι από τα άτομα χαρακτηρίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και προστέθηκαν στους καπνιστές, λόγω του μικρού τους αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως 91 πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

Η συλλογή των πληροφοριών σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες πραγματοποιήθηκε μέσω τυποποιημένου ερωτηματολογίου που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερεύνηση των ετών καπνίσματος, του ημερήσιου αριθμού τσιγάρων, των αιτίων διακοπής καθώς επίσης και της έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0,8 mg/τσιγάρο.

Σχετικά με την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, έγινε χρήση μιας συνοπτικής έκδοσης του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire IPAQ). Αρχικά, λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας κατηγοριοποιήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7Kcal/λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7Kcal/λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι

συμμετέχοντες, που δήλωσαν μηδενική σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή). Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, έγινε υπολογισμός ενός ειδικού δείκτη, του μεταβολικού ισοδυνάμου ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν βρίσκεται σε ηρεμία). Με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, οι σωματικά δραστήριοι κατατάχτηκαν σε τρεις ομάδες:

1. χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1ο τριτημόριο)
2. μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2ο τριτημόριο)
3. υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3ο τριτημόριο)

Όσον αφορά την κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας, εντάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

- ☐ περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
- ☐ περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
- ☐ περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα

Στην ομάδα υψηλής φυσικής δραστηριότητας κατατάσσονταν άτομα που αφιέρωναν τουλάχιστον τρεις ημέρες σε φυσική δραστηριότητα, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 1500 MET το λεπτό ανά εβδομάδα ή άτομα, τα οποία επί επτά μέρες διενεργούσαν οποιονδήποτε συνδυασμό βαδίσματος και μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητας, τέτοιον ώστε να επιτυγχάνουν τουλάχιστον 3000 MET το λεπτό ανά εβδομάδα. Ελήφθη επίσης υπόψη, η

ύπαρξη επαγγελματικής σωματικής δραστηριότητας αλλά και οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας που δεν σχετιζόταν με το κύριο επάγγελμα.

3.2.3.5 Εργαστηριακές μετρήσεις

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 8 και 10 π.μ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (σε mg/dl) μετρήθηκαν με αναλυτή Beckman (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Η μέτρηση της ινσουλίνης έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany) και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 9%. Οι απολιποπρωτεΐνες apoB και apoA μετρήθηκαν με ανοσο-νεφελομετρία. Οι δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, HDL- χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου βιοχημικού αναλυτή RA 1000 της Techikon (χρωματομετρική ενζυματική μέθοδος). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε από το τύπο Friedewald: (ολική χοληστερόλη) - (HDL χοληστερόλη) - 1/5 τριγλυκεριδίων. Οι intra και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας για τα επίπεδα χοληστερόλης δεν ξεπέρασαν το 3%, για τα τριγλυκερίδια το 4% και για την HDL- χοληστερόλη το 4% (52).

3.3 Στατιστική Ανάλυση

Για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο ANOVA (όταν οι ομάδες ήταν περισσότερες από δύο και μαζί με το κριτήριο Bonferroni για την ανεύρεση των όποιων διαφορών). Όταν τα κριτήρια της κανονικότητας των μεταβλητών για την ANOVA δεν πληρούνταν, χρησιμοποιούνταν το μη-παραμετρικό Kruskal-Wallis H Test.

Για την εξαγωγή των σχετικών κινδύνων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της λογιστικής παλινδρόμησης κατά την οποία συγκρίθηκαν οι κίνδυνοι μεταξύ τριτημορίων του δείγματος, ταξινομημένα για την κάθε μεταβλητή του σεληνίου. Η σύγκριση γινόταν κάθε φορά με βάση το 2^ο τριτημόριο ως τριτημόριο αναφοράς

μιας και από τη βιβλιογραφία φαίνεται πως οι ενδιάμεσες τιμές σεληνίου είναι οι πιο προστατευτικές και όχι οι ακραίες.

Για την ανάλυση δυσταξινόμησης, το δείγμα χωρίστηκε σε εκατοστημόρια ανά την εκάστοτε μεταβλητή σεληνίου και έπειτα σε ομάδες συμφωνίας/ασυμφωνίας ανάλογα με το αν οι τιμές ολικού σεληνίου του κάθε εθελοντή εμφάνιζαν μεγαλύτερη διαφορά από 20 εκατοστημόρια συγκριτικά με τις τιμές τις εκάστοτε σεληνοπρωτεΐνης. Έτσι, δημιουργήθηκαν τρεις κατηγορίες ομαδοποίησης του δείγματος: 1) άτομα με χαμηλό ολικό σελήνιο και υψηλό σελήνιο στην εκάστοτε σεληνοπρωτεΐνη, 2) άτομα με ομοιοκατανεμημένο ολικό σελήνιο και σελήνιο σεληνοπρωτεϊνών (ομάδα συμφωνίας) και 3) άτομα με υψηλό ολικό σελήνιο και χαμηλό σελήνιο σεληνοπρωτεϊνών. Λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε και σε αυτήν την περίπτωση για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου μεταξύ των ομάδων ασυμφωνίας τιμών σεληνίου του δείγματος για τα διάφορα καταληκτικά σημεία. Πάλι, τηρήθηκε παρόμοια λογική για την επιμέρους σύγκριση των ομάδων (όπως στα τριτημόρια), με την ομάδα συμφωνίας να αποτελεί την ομάδα αναφοράς στην παλινδρόμηση και τις ομάδες ασυμφωνίας (ολικό Se > Se σεληνοπρωτεϊνών και ολικό Se < Se σεληνοπρωτεϊνών) τις ομάδες οι οποίες συγκρίνονταν με εκείνη της αναφοράς για τη διεξαγωγή του σχετικού κινδύνου.

Οι όποιες παλινδρομήσεις διεξήχθησαν με τους πολύ βασικούς συγχυστές (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος) για καλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%. Η στατιστική ανάλυση των υπολογισμών έγινε με τη χρήση του στατιστικού εργαλείου SPSS (V.18.0).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης

Από το συνολικό δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ μετρήθηκε το ολικό σελήνιο και το σελήνιο των σεληνοπρωτεϊνών σε 398 εθελοντές. Συνεπώς, τα ακόλουθα αποτελέσματα απευθύνονται σε αυτό τον «υποπληθυσμό» της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Κατανέμοντας το δείγμα των εθελοντών σε τριτημόρια βάσει του ολικού σεληνίου για την καλύτερη μετέπειτα διαχείριση των αποτελεσμάτων, προκύπτει ο παρακάτω πίνακας με τα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών:

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά Εθελοντών Μελέτης βάσει των Επιπέδων Σεληνίου

Χαρακτηριστικά	Ολικός Πληθυσμός (N=398)	Τριτημόρια Ολικού Σεληνίου (μg/L)			p-value
		T1 (31,6-73,6)	T2 (73,8-99,1)	T3 (99,4-277,2)	
Ηλικία (έτη)	39 ± 11	42 ± 10	38 ± 12	36 ± 12	<0,001 *
Φύλο	161 (Γ)	46 (Γ)	57 (Γ)	58 (Γ)	0,275
	237 (Α)	86 (Α)	76 (Α)	75 (Α)	
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	26 ± 5	27 ± 4	26 ± 5	25 ± 5	0,133
Φυσική Δραστηριότητα	254 (Κ)	89 (Κ)	86 (Κ)	79 (Κ)	0,387
	144 (Δ)	43 (Δ)	47 (Δ)	54 (Δ)	
Κάπνισμα	173 (Ο)	47 (Ο)	64 (Ο)	62 (Ο)	0,081
	225 (Ν)	85 (Ν)	69 (Ν)	71 (Ν)	

Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	120 ± 17	120 ± 16	121 ± 17	119 ± 17	0,530
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	78 ± 12	79 ± 12	79 ± 12	77 ± 14	0,191
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	188 ± 37	191 ± 37	188 ± 40	184 ± 34	0,361
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	105 ± 64	117 ± 72	100 ± 56	98 ± 64	0,032 *
LDL (mg/dL)	119 ± 34	121 ± 33	120 ± 36	117 ± 32	0,583
HDL (mg/dL)	48 ± 13	46 ± 11	48 ± 12	49 ± 15	0,150
Γλυκόζη (mg/dL)	89 ± 18	86 ± 14	89 ± 21	90 ± 19	0,158

(Γ: Γυναίκες, Α: Άνδρες, Κ: Καθιστικοί, Δ: Δραστήριοι, Ο: Όχι, Ν: Ναι)

(Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p < 0,05$)

Από τον πίνακα 4.1 συμπεραίνουμε πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των εθελοντών ανά τριμόριο ολικού σεληνίου ορού, με εξαίρεση την ηλικία (μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} και 1^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου) και τα τριγλυκερίδια (η διαφορά παρατηρείται μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου).

4.2 Επίπεδα Σεληνίου και Σεληνοπρωτεϊνών

Από τις βιοχημικές αναλύσεις για το ολικό σελήνιο ορού και για το σελήνιο των επιμέρους σεληνοπρωτεϊνών προκύπτει ο ακόλουθος πίνακας 4.2, στον οποίο τα αποτελέσματα είναι ομαδοποιημένα κατά τα τριτημόρια ολικού σεληνίου.

Πίνακας 4.2: Τιμές Συγκεντρώσεων Ολικού και Επιμέρους Σεληνίου

Μέτρηση	Συγκέντρωση Σεληνίου (μg/L)				p-value
	Συνολικά (N=398)	Τριτημόρια			
		T1 (N=132)	T2 (N=133)	T3 (N=133)	
Ολικό Σελήνιο	91 ± 35	59 ± 11	87 ± 7	128 ± 32	<0,001*
Σελήνιο Σεληνοπρωτεϊνών	84 ± 22	62 ± 7	81 ± 5	107 ± 17	<0,001*
Σελήνιο GPx3	24 ± 10	14 ± 3	22 ± 2	34 ± 8	<0,001*
Σελήνιο SepP	49 ± 15	33 ± 8	49 ± 4	66 ± 9	<0,001*
Σελήνιο SeAlb	11 ± 5	6 ± 2	11 ± 1	16 ± 3	<0,001*
GPx3/SepP	0,55 ± 0,45	0,62 ± 0,53	0,52 ± 0,43	0,53 ±0,39	0,151
GPx3/SeAlb	2,3 ± 1,1	2,6 ± 1,3	2,2 ± 0,8	2,2 ± 1,0	0,002*
SepP/SeAlb	5,2 ± 2,8	5,5 ± 3,6	5,3 ± 2,6	4,8 ± 2,1	0,118
%GPx3/Σ _{se}	0,29 ± 0,16	0,40 ± 0,20	0,27 ± 0,1	0,21 ± 0,1	<0,001*
%SepP/Σ _{se}	0,59 ± 0,26	0,76 ± 0,33	0,60 ± 0,17	0,45 ± 0,15	<0,001*
%SeAlb/Σ _{se}	0,13 ± 0,07	0,17 ± 0,1	0,13 ± 0,05	0,10 ± 0,04	<0,001*

(GPx3: Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης 3, SepP: Σεληνοπρωτεΐνη P, SeAlb: Σεληνοαλβουμίνη)

Όπως είναι αναμενόμενο το σελήνιο των σεληνοπρωτεϊνών αυξάνει από το πρώτο στο τρίτο τριτημόριο ολικού σεληνίου. Η πλειοψηφία του σεληνίου ορού κατανέμεται στην SeIP, ύστερα στην GPX3 και τέλος στην SeAlb.

4.3. Δείκτες σεληνίου και κίνδυνος Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου και άλλων εκβάσεων

Από τη λογιστική παλινδρόμηση που εφαρμόστηκε για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου για διάφορες εκβάσεις της μελέτης, προκύπτουν οι παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 4.3.1: Σχετικοί Κίνδυνοι ανά έκβαση και παράμετρο που μελετήθηκαν (απλές τιμές)

Έκβαση	Παράμετρος	Σχετικός Κίνδυνος		
		T1	T2	T3
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής)	Ολικό Σελήνιο	3,1 (p=0,231) (CI: 0,5-19)	αναφορά	<u>14,7*</u> (p=0,006) (CI: 2,2-99,5)
	Σελήνιο Σεληνοπρωτεϊνών	6,3 (p=0,102) (CI: 0,7-58,9)	αναφορά	<u>10,1*</u> (p=0,042) (CI: 1,1-93,5)
	Σελήνιο GPx3	2,0 (p=0,356) (CI: 0,5-9,3)	αναφορά	1,9 (p=0,411) (CI: 0,4-8,8)
	Σελήνιο SepP	1,4 (p=0,690) (CI: 0,3-6,4)	αναφορά	2,6 (p=0,233) (CI: 0,6-11,9)

	Σελήνιο SeAlb	1,1 (p=0,922) (CI: 0,3-4,5)	αναφορά	1,9 (p=0,382) (CI: 0,5-7,5)
Ολική Θνητότητα	Ολικό Σελήνιο	9,2 (p=0,102) (CI: 0,6-131)	αναφορά	8,9 (p=0,148) (CI: 0,5-174)
	Σελήνιο Σεληνοπρωτεϊνών	1,7 (p=0,587) (CI: 0,3-10,2)	αναφορά	0,6 (p=0,701) (CI:0,1-7,5)
	Σελήνιο GPx3	0,4 (p=0,247) (CI: 0,1-2,1)	αναφορά	0,2 (p=0,122) (CI: 0,01-1,6)
	Σελήνιο SepP	<u>0,08*</u> (p=0,037) (CI:0,007-0,9)	αναφορά	0,1 (p=0,078) (CI: 0,01-1,3)
	Σελήνιο SeAlb	1,3 (p=0,789) (CI: 0,2-7,0)	αναφορά	0,6 (p=0,613) (CI:0,1-5,8)
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ολικό Σελήνιο	0,4 (p=0,244)	αναφορά	1,5 (p=0,562)

Τύπου 2		(CI: 0,1-1,8)		(CI: 0,4-5,4)
	Σελήνιο Σεληνοπρωτεϊνών	0,4 (p=0,209) (CI: 0,1-1,7)	αναφορά	1,0 (p=0,967) (CI: 0,3-3,6)
	Σελήνιο GPx3	1,3 (p=0,727) (CI: 0,3-6,7)	αναφορά	3,0 (p=0,130) (CI: 0,7-12,8)
	Σελήνιο SepP	0,9 (p=0,926) (CI: 0,2-3,8)	αναφορά	1,1 (p=0,870) (CI: 0,3-3,8)
	Σελήνιο SeAlb	1,1 (p=0,880) (CI: 0,3-5,1)	αναφορά	2,7 (p=0,152) (CI: 0,7-10,7)
Υπέρταση	Ολικό Σελήνιο	0,4 (p=0,101) (CI: 0,1-1,2)	αναφορά	0,7 (p=0,584) (CI: 0,2-2,3)
	Σελήνιο Σεληνοπρωτεϊνών	0,7 (p=0,545) (CI: 0,2-2,2)	αναφορά	1,3 (p=0,635) (CI: 0,4-4,0)
	Σελήνιο GPx3	0,7	αναφορά	1,8

		(p=0,613) (CI: 0,2-2,8)		(p=0,273) (CI: 0,6-4,9)
	Σελήνιο SepP	1,4 (p=0,612) (CI: 0,4-4,4)	αναφορά	<u>4,1*</u> (p=0,027) (CI: 1,2-14,4)
	Σελήνιο SeAlb	0,9 (p=0,878) (CI: 0,3-2,7)	αναφορά	1,1 (p=0,873) (CI:0,4-3,2)

(*: p<0,05)

Πίνακας 4.3.2: Σχετικοί Κίνδυνοι ανά έκβαση και παράμετρο που μελετήθηκαν (παράγωγες τιμές)

Έκβαση	Παράμετρος	Σχετικός Κίνδυνος		
		T1	T2	T3
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής)	GPx3/SepP	1,0 (p=0,956) (CI: 0,3-3,7)	αναφορά	0,3 (p=0,170) (CI: 0,1-1,6)
	GPx3/SeAlb	1,0 (p=0,947) (CI: 0,2-3,9)	αναφορά	0,7 (p=0,597) (CI: 0,2-2,7)
	SepP/SeAlb	<u>0,2*</u> (p=0,046) (CI:0,04-0,97)	αναφορά	0,4 (p=0,182) (CI: 0,1-1,6)

	%GPx3/ Σ_{se}	<u>7,3*</u> (p=0,027) (CI: 1,3-41,9)	αναφορά	3,8 (p=0,132) (CI: 0,7-21,4)
	%SepP/ Σ_{se}	2,8 (p=0,260) (CI: 0,5-16,9)	αναφορά	2,7 (p=0,264) (CI: 0,5-15,8)
	%SeAlb/ Σ_{se}	1,2 (p=0,839) (CI: 0,3-4,5)	αναφορά	0,6 (p=0,535) (CI: 0,2-2,6)
Ολική Θνητότητα	GPx3/SepP	0,3 (p=0,181) (CI: 0,04-1,8)	αναφορά	0,1 (p=0,085) (CI: 0,01-1,3)
	GPx3/SeAlb	1,3 (p=0,812) (CI: 0,2-9,9)	αναφορά	1,3 (p=0,778) (CI: 0,2-8,8)
	SepP/SeAlb	0,2 (p=0,207) (CI: 0,01-2,5)	αναφορά	0,9 (p=0,942) (CI: 0,1-6,1)
	%GPx3/ Σ_{se}	1,6 (p=0,663) (CI: 0,2-13,8)	αναφορά	2,1 (p=0,455) (CI: 0,3-15,5)

	%SepP/ Σ_{se}	1,6 (p=0,996) (CI: 0,0- ∞)	αναφορά	3,9 (p=0,996) (CI: 0,0- ∞)
	%SeAlb/ Σ_{se}	0,8 (p=0,789) (CI: 0,1-4,8)	αναφορά	0,3 (p=0,335) (CI: 0,03-3,2)
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	GPx3/SepP	0,3 (p=0,134) (CI: 0,05-1,5)	αναφορά	0,8 (p=0,764) (CI: 0,2-2,9)
	GPx3/SeAlb	0,8 (p=0,735) (CI: 0,2-3,2)	αναφορά	0,9 (p=0,825) (CI: 0,2-3,2)
	SepP/SeAlb	0,7 (p=0,631) (CI: 0,2-2,7)	αναφορά	0,3 (p=0,170) (CI: 0,1-1,6)
	%GPx3/ Σ_{se}	0,8 (p=0,768) (CI: 0,2-3,9)	αναφορά	1,4 (p=0,625) (CI: 0,4-3,8)
	%SepP/ Σ_{se}	0,4 (p=0,177) (CI: 0,1-1,6)	αναφορά	0,4 (p=0,162) (CI: 0,1-1,5)

	%SeAlb/ Σ_{se}	1,2 (p=0,777) (CI: 0,3-4,9)	αναφορά	0,8 (p=0,734) (CI: 0,2-3,1)
Υπέρταση	GPx3/SepP	1,6 (p=0,480) (CI: 0,5-5,5)	αναφορά	1,1 (p=0,890) (CI: 0,4-3,1)
	GPx3/SeAlb	0,8 (p=0,788) (CI: 0,2-3,0)	αναφορά	1,6 (p=0,380) (CI: 0,6-4,5)
	SepP/SeAlb	0,5 (p=0,197) (CI: 0,2-1,5)	αναφορά	0,7 (p=0,603) (CI: 0,2-2,3)
	%GPx3/ Σ_{se}	2,6 (p=0,187) (CI: 0,6-10,8)	αναφορά	2,5 (p=0,114) (CI: 0,8-8,0)
	%SepP/ Σ_{se}	1,2 (p=0,822) (CI: 0,4-3,8)	αναφορά	1,3 (p=0,710) (CI: 0,4-4,0)
	%SeAlb/ Σ_{se}	0,6 (p=0,398) (CI: 0,2-2,0)	αναφορά	0,6 (p=0,287) (CI: 0,2-1,6)

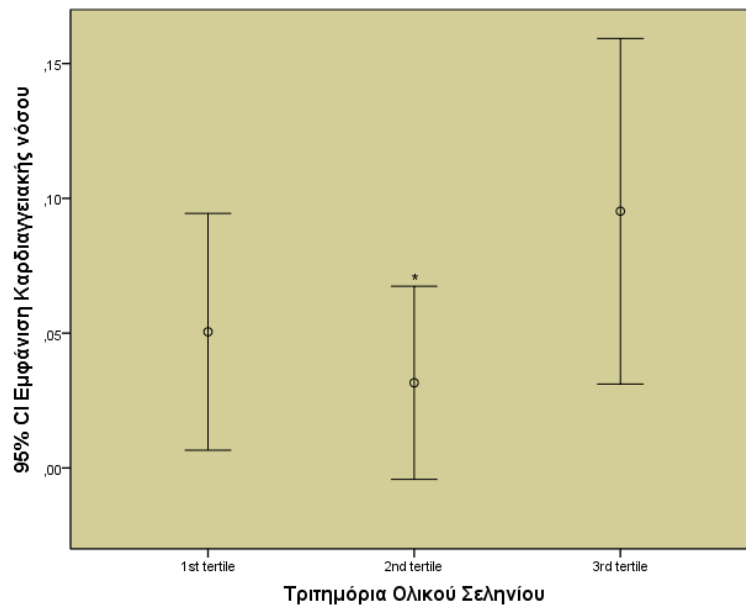
(*: p<0,05)

(Σεληνοπρωτεΐνη Α/Σεληνοπρωτεΐνη Β: ο λόγος των δύο σεληνοπρωτεϊνών,
%Σεληνοπρωτεΐνη/Σ_{se}: το ποσοστό της σεληνοπρωτεΐνης ως προς το ολικό σελήνιο)

Από ό,τι παρατηρείται, μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος βρέθηκε για το 3^ο τριτημόριο ολικού σεληνίου συγκριτικά με το 2^ο (RR: 14,7 (p=0,006) (95%CI: 2,18-99,46)) και για το 3^ο τριτημόριο ολικού σεληνίου συγκριτικά με το 2^ο (RR: 10,1 (p=0,042) (95%CI: 1,09-93,50)), ενώ δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τις υπόλοιπες σεληνοπρωτεΐνες. Επίσης, βρέθηκε μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος για το 1^ο τριτημόριο συγκριτικά με το 2^ο τριτημόριο για το λόγο SeIP/SeAlb (RR: 0,18 (p=0,046) (95%CI: 0,04-0,97)) και μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος για το 1^ο τριτημόριο συγκριτικά με το 2^ο τριτημόριο για το ποσοστό %GPx3/Σ_{se} (RR: 7,25 (p=0,027) (95%CI: 1,25-41,95)). Ακόμη, βρέθηκε μικρότερος κίνδυνος θανάτου για 1^ο τριτημόριο συγκριτικά με το 2^ο τριτημόριο για τη SeIP (RR: 0,08 (p=0,037) (95%(CI:0,007-0,86))). Επιπλέον, βρέθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης για το 3^ο τριτημόριο SeIP συγκριτικά με το 2^ο (RR: 4,11 (p=0,027) (95%CI: 1,18-14,36)). Δε βρέθηκαν συσχετίσεις των δεικτών σεληνίου με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Μια οπτικά καλύτερη σχηματική παρουσίαση των στατιστικά σημαντικών ευρημάτων από τους πίνακες 4.3.1 και 4.3.2 απεικονίζεται στα σχήματα 4.3.Α, 4.3.Β, 4.3.Γ, 4.3.Δ, 4.3.Ε, 4.3.ΣΤ.

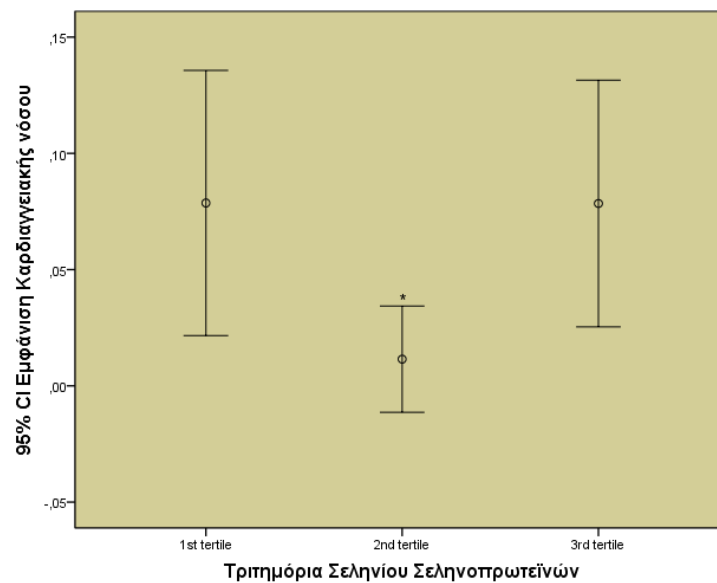
Σχήμα 4.3.A: Σχέση Ολικού Σεληνίου και Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2ου τριτημορίου και του 3ου τριτημορίου)

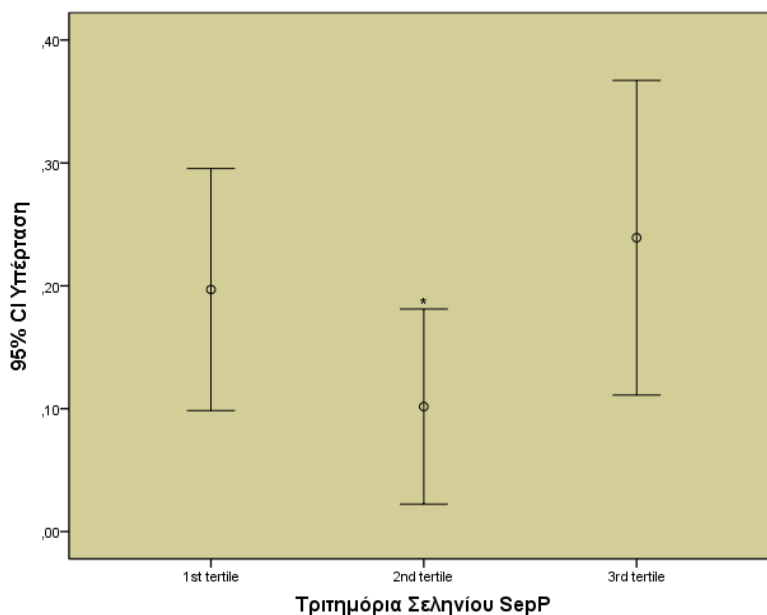
Σχήμα 4.3.B: Σχέση Σεληνίου Σεληνοπρωτεϊνών και Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2ου τριτημορίου και του 3ου τριτημορίου)

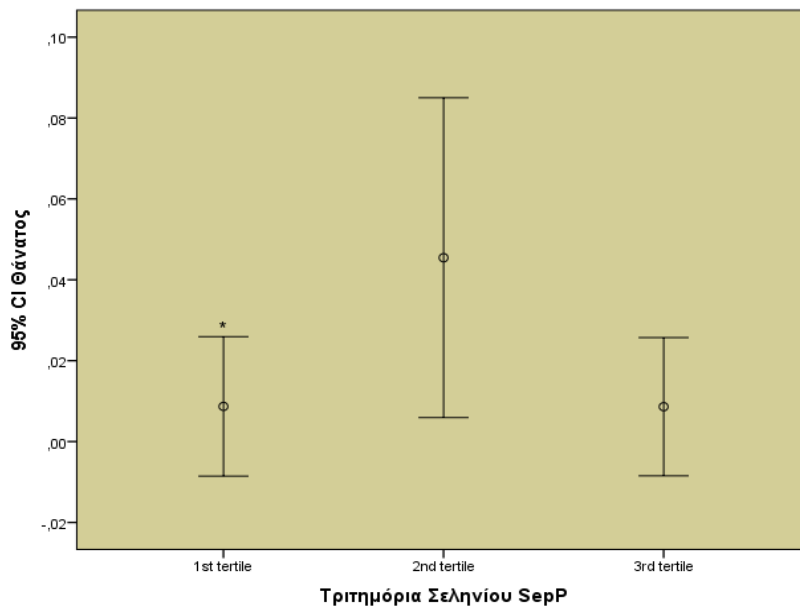
Σχήμα 4.3.Γ: Σχέση Σεληνίου SepP και Εμφάνισης Υπέρτασης



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2^{ου} τριτημορίου και του 3^{ου} τριτημορίου)

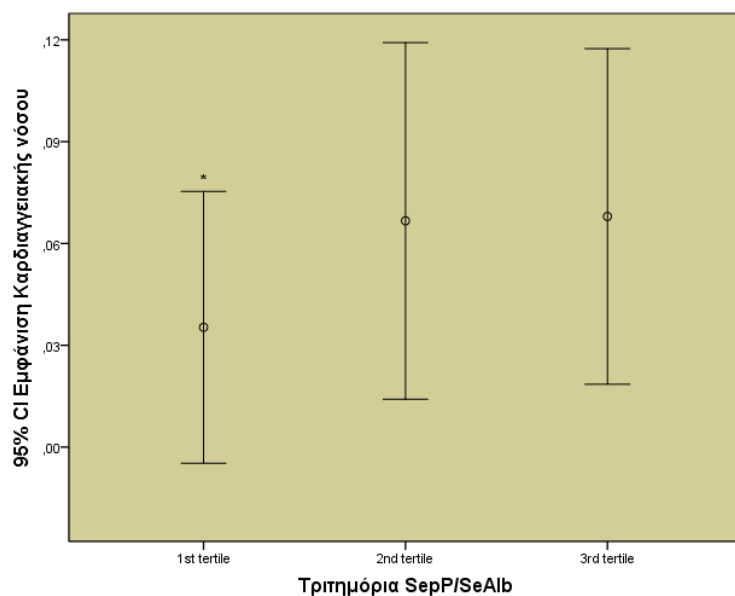
Σχήμα 4.3.Δ: Σχέση Σεληνίου SepP και Ολικής Θνητότητας



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2^{ου} τριτημορίου και του 1^{ου} τριτημορίου)

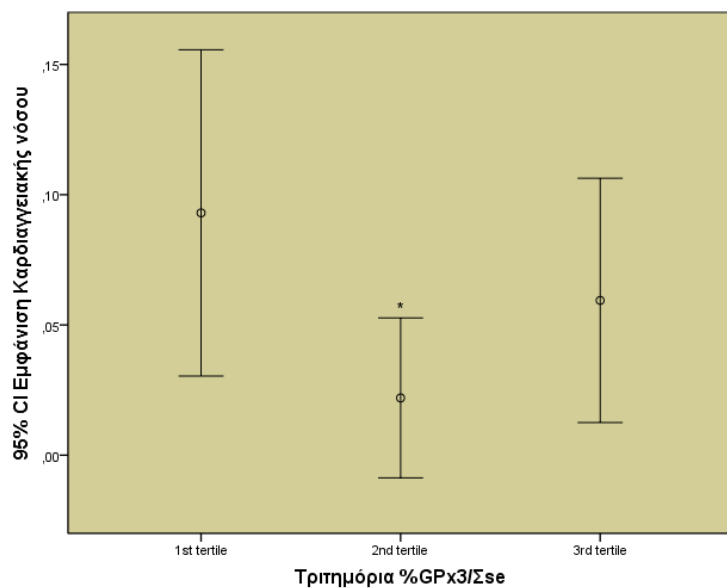
Σχήμα 4.3.Ε: Σχέση SepP/SeAlb και Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2^{ου} τριτημορίου και του 1^{ου} τριτημορίου)

Σχήμα 4.3.ΣΤ: Σχέση %GPx3/Σse και Εμφάνισης Καρδιαγγειακής Νόσου



(95% CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%)

(*: $p < 0,05$ μεταξύ του 2^{ου} τριτημορίου και του 1^{ου} τριτημορίου)

4.4. Ανάλυση Δυσταξινόμησης - Περιγραφικά

Στη συνέχεια, σε μία προσπάθεια να διαχωρίσουμε τον πληθυσμό μας βάσει της σχετικής κατανομής του σεληνίου του στις διάφορες σεληνοπρωτεΐνες, προχωρήσαμε σε ανάλυση δυσταξινόμησης όπως περιγράφεται στη μεθοδολογία. Οι επιμέρους συγκεντρώσεις ολικού σεληνίου και σεληνίου σεληνοπρωτεϊνών ανά ομάδα ταξινόμησης του δείγματος φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4.4: Επίπεδα ολικού σεληνίου και σεληνίου σεληνοπρωτεϊνών ανά Ομάδα Ταξινόμησης

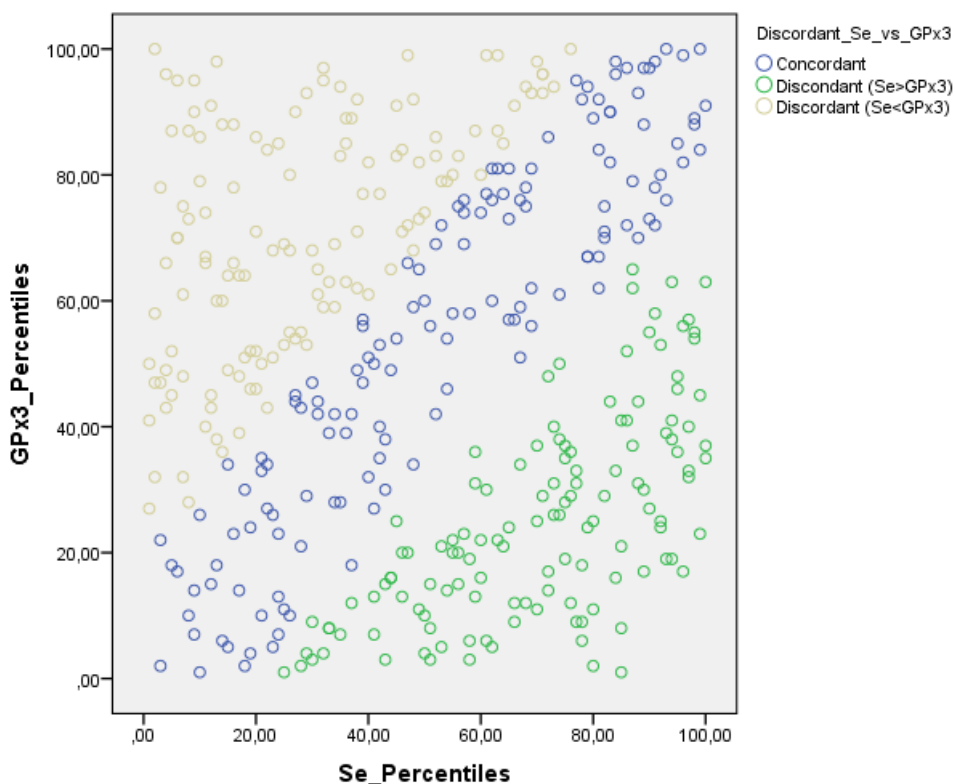
Μέτρηση	Συγκέντρωση Σεληνίου (μg/L)				p-value
	Συνολικά	Ομάδες Δυσταξινομησης			
		Discordant 1 (Se>SeGPx3) (N ₁ =127)	Concordant 0 (Se≈SeGPx3) (N ₀ =141)	Discordant 2 (Se<SeGPx3) (N ₂ =130)	
Ολικό Σελήνιο	91 ± 35	113 ± 34	94 ± 33	68 ± 18	<0,001*
Σελήνιο GPx3	23 ± 10	16 ± 4	25 ± 10	29 ± 8	<0,001*
		Discordant 1 (Se>SeSepP) (N ₁ =111)	Concordant 0 (Se≈SeSepP) (N ₀ =178)	Discordant 2 (Se<SeSepP) (N ₂ =109)	
Ολικό Σελήνιο	91 ± 35	114 ± 36	90 ± 34	71 ± 17	<0,001*
Σελήνιο SepP	49 ± 15	40 ± 11	49 ± 16	59 ± 11	<0,001*

		Discordant 1 (Se>SeAlb) (N ₁ =113)	Concordant 0 (Se≈SeAlb) (N ₀ =178)	Discordant 2 (Se<SeAlb) (N ₃ =107)	
Ολικό Σελήνιο	91 ± 30	113 ± 38	91 ± 30	68 ± 18	<0,001*
Σελήνιο SeAlb	11 ± 5	8 ± 3	11 ± 5	14 ± 4	<0,001*

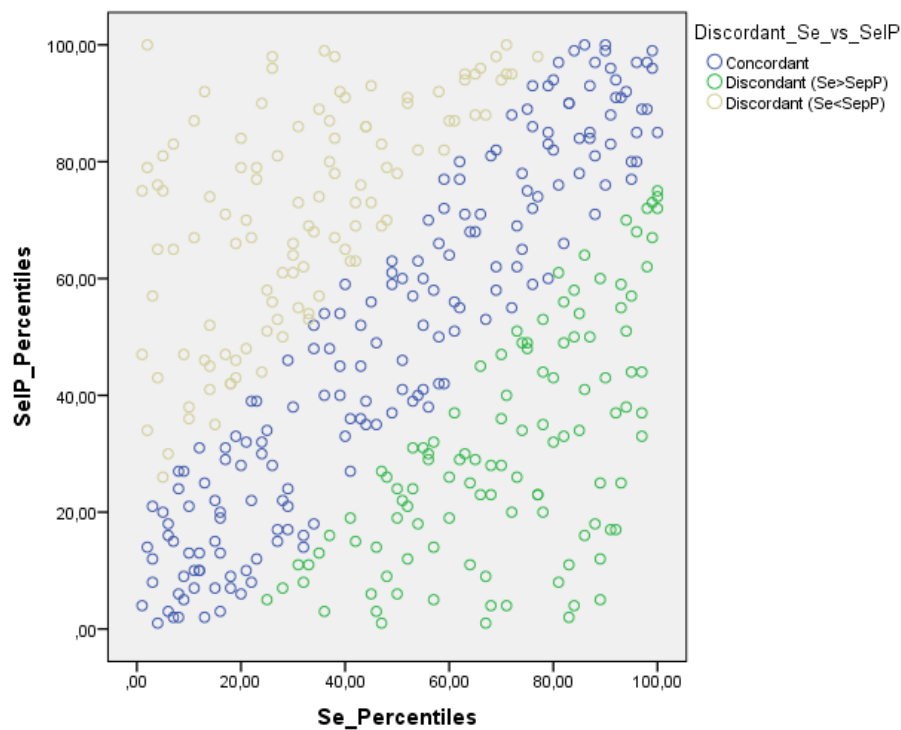
(GPx3: Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης 3, SepP: Σεληνοπρωτεΐνη P, SeAlb: Σεληνοαλβουμίνη)

Μια σχηματική κατανομή του δείγματος στις 3 ομάδες (1 συμφωνίας και 2 ασυμφωνίας), ανάλογα τη σχετική διαφορά των εκατοστημορίων του κάθε εθελοντή, παρατίθεται με τα ακόλουθα σχήματα 4.4.A, 4.4.B και 4.4.Γ:

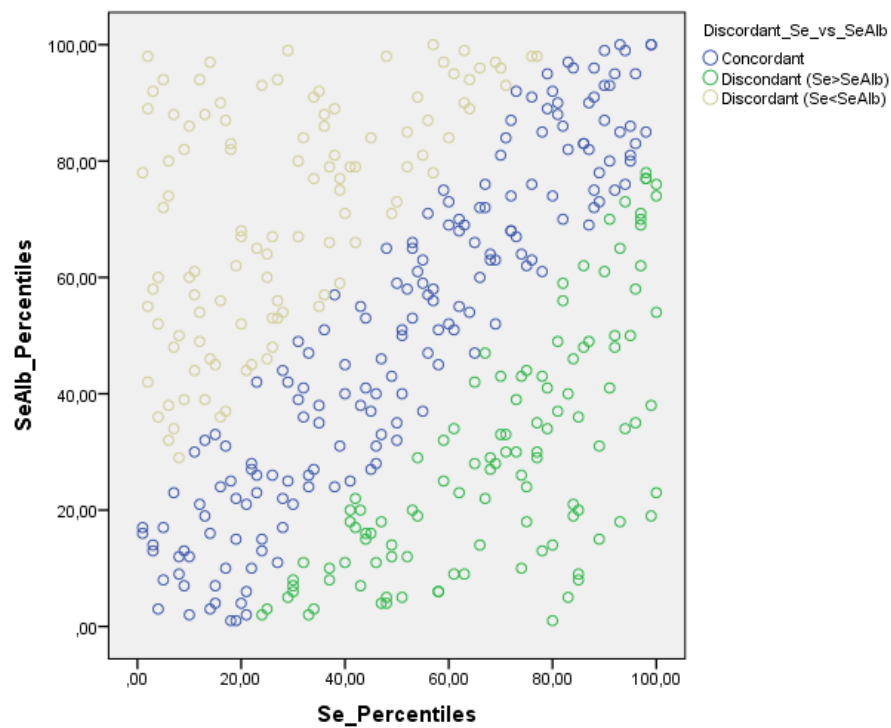
Σχήμα 4.4.A: Ομάδες Δυσταξινόμησης για Σελήνιο και GPx3



Σχήμα 4.4.Β: Ομάδες Δυσταξινόμησης για Σελήνιο και SepP

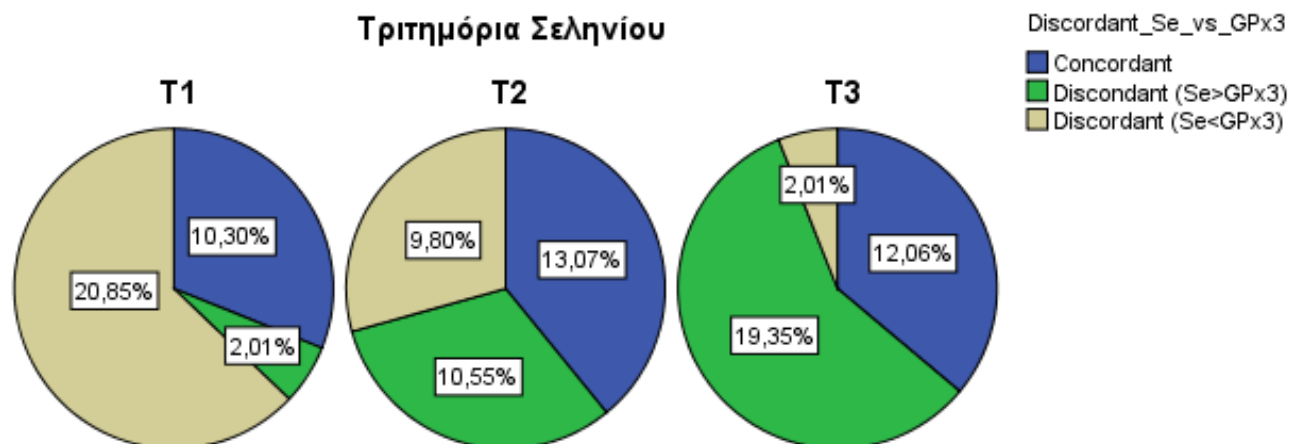


Σχήμα 4.4.Γ: Ομάδες Δυσταξινόμησης για Σελήνιο και SeAlb

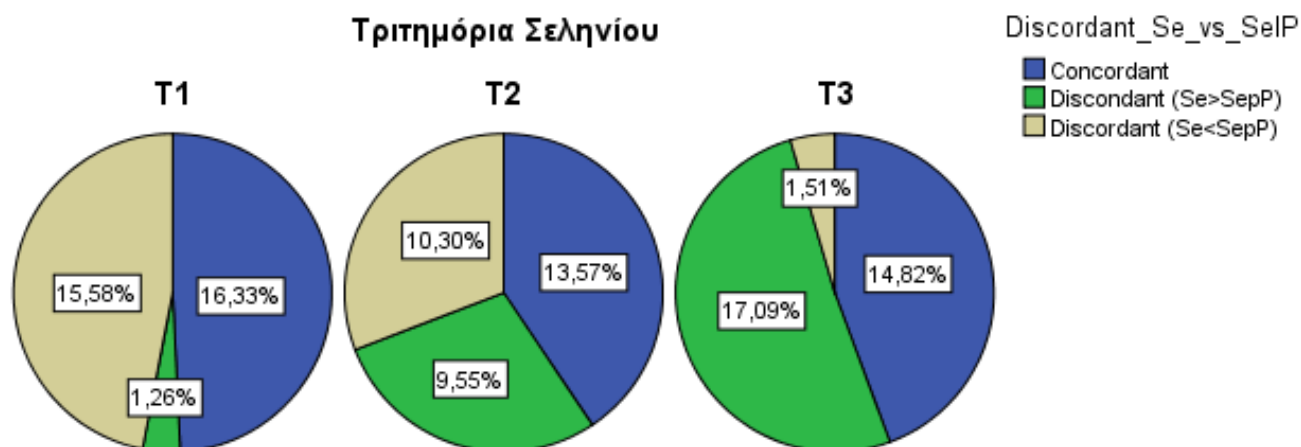


Τα ποσοστά των ομάδων δυσταξινόμησης ανά τριτημόριο ολικού σεληνίου παρουσιάζονται στα παρακάτω διαγράμματα 4.4.Δ, 4.4.Ε και 4.4.ΣΤ:

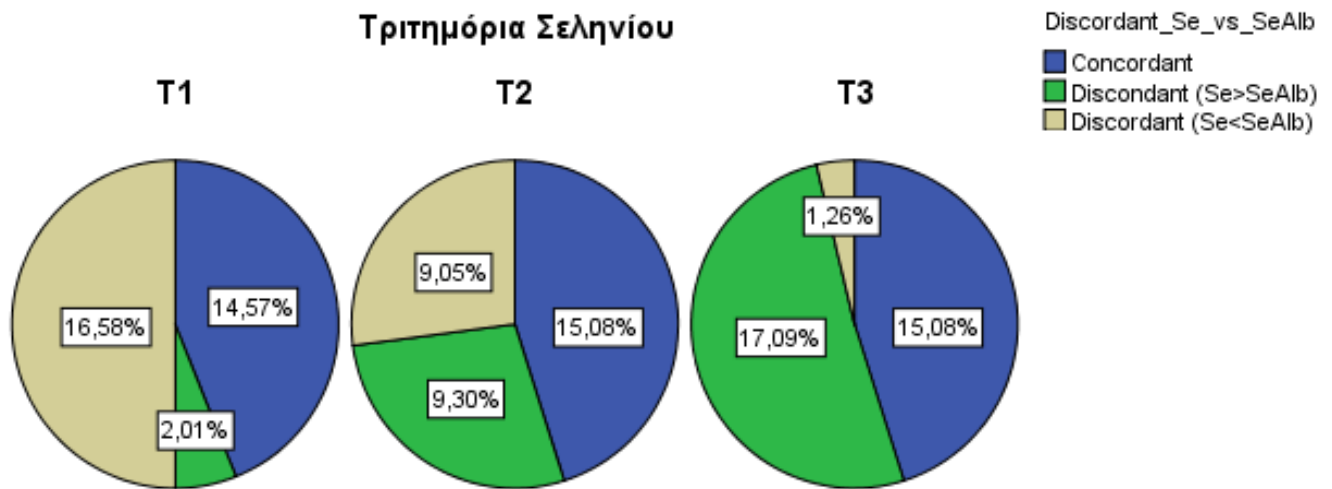
Σχήμα 4.4.Δ: Ομάδες Δυσταξινόμησης Σεληνίου ανά Τριτημόριο Ολικού Σεληνίου για GPx3:



Σχήμα 4.4.Ε: Ομάδες Δυσταξινόμησης Σεληνίου ανά Τριτημόριο Ολικού Σεληνίου για SepP:



Σχήμα 4.4.ΣΤ: Ομάδες Δυσταξινόμησης Σεληνίου ανά Τριτημόριο Ολικού Σεληνίου για SeAlb:



4.5. Ανάλυση Δυσταξινόμησης – Ειδικές Συγκρίσεις

Αναλυτικότερα, διάφορα βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά των εθελοντών συγκρίθηκαν μεταξύ των 3 αυτών ομάδων:

Πίνακας 4.5.1: Σύγκριση Βιοχημικών και Κλινικών Χαρακτηριστικών Ομάδων Δυσταξινόμησης για Se και GPx3

Χαρακτηριστικά	Ολικός Πληθυσμός (N=398)	Ομάδες Δυσταξινόμησης Gpx3			p-value
		Discordant 1 (Se>SeGPx3)	Concordant 0 (Se≈SeGPx3)	Discordant 2 (Se<SeGPx3)	
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	120 ± 17	123 ± 19 ^δ	120 ± 16	117 ± 15 ^δ	0,014*

Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	78 ± 13	79 ± 14	79 ± 12	76 ± 11	0,131
Γλυκόζη (mg/dL)	88 ± 18	89 ± 17	90 ± 15	87 ± 22	0,414
Ινσουλίνη (μU/mL)	13 ± 2	13 ± 2	13 ± 2	12 ± 2	0,917
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	188 ± 37	186 ± 35	190 ± 37	187 ± 39	0,647
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	105 ± 64	91 ± 47 ^δ	104 ± 61	118 ± 78 ^δ	0,005*
HDL (mg/dL)	48 ± 13	47 ± 12	49 ± 14	47 ± 11	0,324
LDL (mg/dL)	119 ± 34	121 ± 32	120 ± 34	117 ± 35	0,509
Αιματοκρίτης (%)	43 ± 6	42 ± 7 ^δ	43 ± 7 ^δ	43 ± 4	0,047*
Ερυθροποιητίνη (IU/L)	252 ± 67	261 ± 60	246 ± 70	252 ± 71	0,242
Ουρία (mg/dL)	14 ± 4	15 ± 4 ^δ	14 ± 3	13 ± 4 ^δ	0,022*
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,98 ± 0,16	1,02 ± 0,16 ^δ	0,96 ± 0,17	0,97 ± 0,16 ^δ	0,008*
Κάθαρση Κρεατινίνης (mL/min)	105 ± 29	103 ± 28	105 ± 31	107 ± 27	0,610
Ινωδογόνο (mg/dL)	300 ± 62	291 ± 57 ^δ	311 ± 63 ^δ	296 ± 65	0,035*
Ομοκυστεΐνη (μmol/L)	12 ± 6	11 ± 5 ^δ	12 ± 4	13 ± 8 ^δ	0,044*
IL-6 (pg/mL)	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3 ^δ	1,5 ± 0,5 ^δ	1,4 ± 0,3	0,014*

TNF-a (pg/mL)	6,2 ± 2,9	5,6 ± 2,3 ^δ	6,5 ± 3,3 ^δ	6,5 ± 2,8	0,016*
Λεπτίνη (μg/L)	4,2 ± 3,3	5,2 ± 3,6 ^δ	4,1 ± 3,2 ^δ	3,0 ± 2,7 ^δ	<0,001*
Αντιπονεκτίνη (μg/mL)	3,9 ± 1,7	4,0 ± 1,9	4,0 ± 1,7	3,7 ± 1,4	0,220

(Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p < 0,05$) (^δ = διαφέρουν)

Παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων και συγκεκριμένα μεταξύ DC1 (Se>SeGPx3) και DC2 (Se<SeGPx3) για συστολική πίεση, τριγλυκερίδια, ομοκυστεΐνη, ουρία, κρεατινίνη και μεταξύ DC1 (Se>SeGPx3) και C0 (Se≈SeGPx3) για αιματοκρίτη, ινωδογόνο, IL-6, TNF-a. Επιπλέον, παρατηρείται πως διαφέρουν όλες οι ομάδες μεταξύ τους ως προς τη λεπτίνη.

Πίνακας 4.5.2: Σύγκριση Βιοχημικών και Κλινικών Χαρακτηριστικών Ομάδων Δυσταξινόμησης για Se και SepP

Χαρακτηριστικά	Ολικός Πληθυσμός (N=398)	Ομάδες Δυσταξινόμησης SepP			p-value
		Discordant 1 (Se>SeSepP)	Concordant 0 (Se≈SeSepP)	Discordant 2 (Se<SeSepP)	
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	120 ± 17	123 ± 17	120 ± 18	120 ± 15	0,965
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	78 ± 13	77 ± 12	78 ± 12	80 ± 13	0,236
Γλυκόζη (mg/dL)	88 ± 19	92 ± 27 ^δ	85 ± 12 ^δ	89 ± 14	0,017*
Ινσουλίνη (μU/mL)	13 ± 2	13 ± 3 ^δ	12 ± 2 ^δ	13 ± 2	0,007*

Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	188 ± 37	183 ± 35	187 ± 37	194 ± 38	0,080
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	105 ± 64	107 ± 72	99 ± 62	112 ± 60	0,217
HDL (mg/dL)	48 ± 13	47 ± 15	48 ± 13	48 ± 11	0,732
LDL (mg/dL)	119 ± 34	116 ± 32	118 ± 34	125 ± 35	0,120
Αιματοκρίτης (%)	43 ± 6	43 ± 8	43 ± 6	43 ± 3	0,563
Ερυθροποιητίνη (IU/L)	252 ± 67	249 ± 76	253 ± 62	256 ± 68	0,762
Ουρία (mg/dL)	14 ± 4	14 ± 4	14 ± 4	14 ± 4	0,915
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,98 ± 0,16	0,99 ± 0,16	0,99 ± 0,17	0,97 ± 0,17	0,792
Κάθαρση Κρεατινίνης (mL/min)	105 ± 29	107 ± 32	102 ± 27	106 ± 28	0,285
Ινωδογόνο (mg/dL)	300 ± 62	292 ± 60	300 ± 62	307 ± 65	0,233
Ομοκυστεΐνη (μmol/L)	12 ± 6	12 ± 8	12 ± 5	11 ± 4	0,927
IL-6 (pg/mL)	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,211
TNF-α (pg/mL)	6,2 ± 2,9	6,3 ± 2,9	6,0 ± 3,0	6,6 ± 2,7	0,240
Λεπτίνη (μg/L)	4,2 ± 3,3	4,4 ± 3,6	4,4 ± 3,4	3,5 ± 2,7	0,059
Αντιπονεκτίνη (μg/mL)	3,9 ± 1,7	4,2 ± 2,0	4,1 ± 1,6 ^δ	3,3 ± 1,3 ^δ	<0,001*

(Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p < 0,05$) (^δ = διαφέρουν)

Παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ DC1 (Se>SeSepP) και C0 (Se≈SeSepP) για γλυκόζη, ινσουλίνη και μεταξύ DC2 (Se<SeSepP) και C0 (Se≈SeSepP) για την αντιπυονεκτίνη.

Πίνακας 4.5.3: Ειδικές Συγκρίσεις Βιοχημικών και Κλινικών Χαρακτηριστικών Ομάδων Δυσταξινόμησης για Se και SeAlb

Χαρακτηριστικά	Ολικός Πληθυσμός (N=398)	Ομάδες Δυσταξινόμησης SeAlb			p-value
		Discordant 1 (Se>SeSeAlb)	Concordant 0 (Se≈SeSeAlb)	Discordant 2 (Se<SeSeAlb)	
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	120 ± 17	121 ± 18	122 ± 16 ^δ	117 ± 16 ^δ	0,043*
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	78 ± 13	78 ± 14	80 ± 12	76 ± 11	0,066
Γλυκόζη (mg/dL)	88 ± 18	88 ± 14	88 ± 17	89 ± 23	0,848
Ινσουλίνη (μU/mL)	13 ± 2	13 ± 2	12 ± 2	13 ± 2	0,711
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	188 ± 37	189 ± 36	187 ± 36	188 ± 40	0,891
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	105 ± 64	102 ± 58	98 ± 62 ^δ	118 ± 76 ^δ	0,047*
HDL (mg/dL)	48 ± 13	46 ± 12	49 ± 14	48 ± 11	0,306
LDL (mg/dL)	119 ± 34	123 ± 33	119 ± 32	116 ± 36	0,335

Αιματοκρίτης (%)	43 ± 6	42 ± 7	43 ± 6	43 ± 4	0,357
Ερυθροποιητίνη (IU/L)	252 ± 67	262 ± 66 ^δ	242 ± 65 ^δ	259 ± 71	0,036*
Ουρία (mg/dL)	14 ± 4	14 ± 3	14 ± 4 ^δ	13 ± 4 ^δ	0,034*
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,98 ± 0,16	1,01 ± 0,16	0,97 ± 0,17	0,98 ± 0,16	0,147
Κάθαρση Κρεατινίνης (mL/min)	105 ± 29	105 ± 29	105 ± 31	104 ± 24	0,978
Ινωδογόνο (mg/dL)	300 ± 62	294 ± 55	302 ± 66	302 ± 64	0,577
Ομοκυστεΐνη (μmol/L)	12 ± 6	11 ± 9	12 ± 5	12 ± 4	0,971
IL-6 (pg/mL)	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,498
TNF-α (pg/mL)	6,2 ± 2,9	5,9 ± 2,9	6,4 ± 3,1	6,3 ± 2,4	0,339
Λεπτίνη (μg/L)	4,2 ± 3,3	4,9 ± 3,3	4,5 ± 3,6 ^δ	2,9 ± 2,4 ^δ	<0,001*
Αντιπυρεκτίνη (μg/mL)	3,9 ± 1,7	4,0 ± 1,8	4,1 ± 1,7 ^δ	3,5 ± 1,4 ^δ	0,025*

(Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p < 0,05$) (^δ = διαφέρουν)

Παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των DC2 (Se<SeAlb) και C0 (Se≈SeSeAlb) για συστολική πίεση, τριγλυκερίδια, ουρία, λεπτίνη και αντιπυρεκτίνη και μεταξύ DC1 (Se>SeAlb) και C0 (Se≈SeSeAlb) για την ερυθροποιητίνη.

4.6. Ανάλυση Δυσταξινόμησης – Σχετικοί Κίνδυνοι

Ακολουθούν οι πίνακες με τα αποτελέσματα της ανάλυσης δυσταξινόμησης από τη λογιστική παλινδρόμηση για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, ολικής θνητότητας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και υπέρτασης:

Πίνακας 4.6: Σχετικοί Κίνδυνοι ανά έκβαση και παράμετρο που μελετήθηκαν για την Ανάλυση Δυσταξινόμησης

Έκβαση	Σχετικός Κίνδυνος		
	Discordant 1 (Se>SeGPx3)	Concordant 0 (Se≈SeGPx3)	Discordant 2 (Se<SeGPx3)
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής)	8,5* (p=0,009) (CI: 1,7-43,2)	αναφορά	2,6 (p=0,239) (CI: 0,5-13,6)
Ολική Θνητότητα	4,8 (p=0,197) (CI: 0,4-52,4)	αναφορά	4,2 (p=0,237) (CI: 0,4-46,6)
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	1,0 (p=0,996) (CI: 0,2-4,2)	αναφορά	0,8 (p=0,784) (CI: 0,2-3,0)
Υπέρταση	1,8 (p=0,370) (CI: 0,5-6,7)	αναφορά	1,0 (0,956) (CI: 0,3-2,9)

	Discordant 1 (Se>SeSepP)	Concordant 0 (Se≈SeSepP)	Discordant 2 (Se<SeSepP)
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής)	1,1 (p=0,916) (CI: 0,2-4,8)	αναφορά	0,9 (p=0,841) (CI: 0,2-3,7)
Ολική Θνητότητα	1,7 (p=0,996) (CI: 0,0-∞)	αναφορά	4,5 (p=0,996) (CI: 0,0-∞)
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	0,8 (p=0,683) (CI: 0,2-2,8)	αναφορά	0,5 (p=0,759) (CI: 0,1-2,2)
Υπέρταση	1,1 (p=0,922) (CI: 0,4-3,2)	αναφορά	1,2 (p=0,707) (CI: 0,4-3,8)
	Discordant 1 (Se>SeSeAlb)	Concordant 0 (Se≈SeSeAlb)	Discordant 2 (Se<SeSeAlb)
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής)	1,9 (p=0,357) (CI: 0,5-6,9)	αναφορά	0,7 (p=0,646) (CI: 0,2-3,2)
Ολική Θνητότητα	1,1 (p=0,956) (CI: 0,2-6,4)	αναφορά	0,5 (p=0,537) (CI: 0,1-4,7)

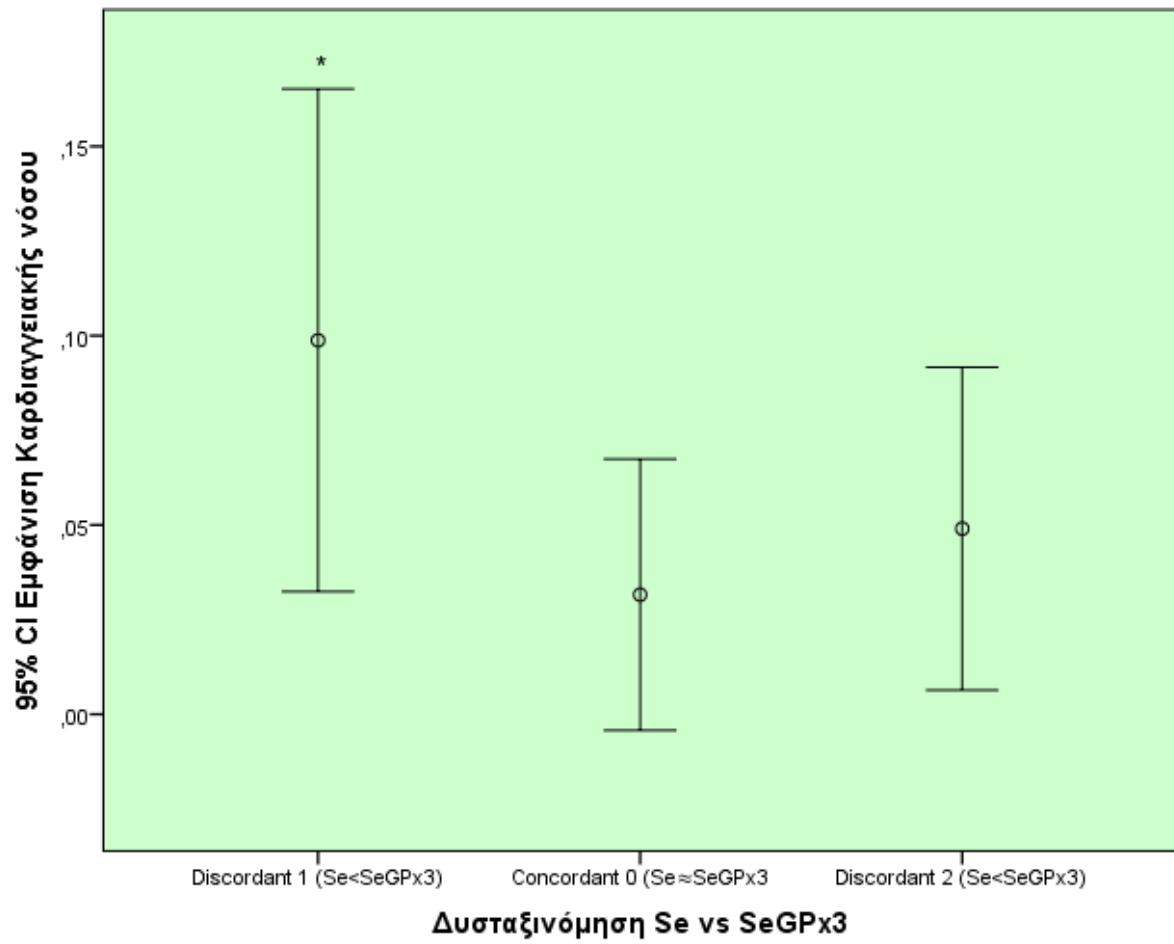
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	2,6 (p=0,153) (CI: 0,7-9,9)	αναφορά	1,0 (p=0,973) (CI: 0,3-4,2)
Υπέρταση	0,7 (p=0,594) (CI: 0,2-2,3)	αναφορά	0,6 (p=0,354) (CI: 0,2-1,8)

(*: p<0,05)

Παρατηρείται πως το μόνο στατιστικά σημαντικό εύρημα του τελευταίου πίνακα είναι ο σχετικό κίνδυνος εμφάνισης για 10ετές καρδιαγγειακό συμβάν που είναι RR: 8,54 (95%CI:1,7-43,2) για την ομάδα DC1 (Se>SeGPx3) συγκριτικά με την ομάδα C0 (Se≈SeGPx3).

Μια σχηματική απεικόνιση του στατιστικά σημαντικού αυτού ευρήματος φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 4.6.A:

Σχήμα 4.6.A: Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (10ετής) για τη Δυσταξινόμηση Se και SeGPx3



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1: Περιγραφικά Δεδομένα

Παρατηρείται πως η ηλικία διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} τριτημορίου ολικού σεληνίου και μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου}, με το 1 τριτημόριο με το χαμηλότερο σελήνιο να έχει και το μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας. Ως ερμηνεία σε αυτό θα μπορούσε να προταθεί πως με την αύξηση της ηλικίας, παρατηρούνται διάφορες ελλείψεις θρεπτικών συστατικών είτε λόγω της μείωσης της απορρόφησής τους είτε λόγω μείωσης της αξιοποίησής τους από τον οργανισμό. Βέβαια, αυτό το εύρημα δικαιολογείται εν μέρει από μερικές μελέτες της βιβλιογραφίας (53-55) και έρχεται σε σύγκρουση με άλλες (56-58). Ωστόσο, η γενικότερη εικόνα φαίνεται να δείχνει πως τα ολικά επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό δεν επηρεάζονται και πολύ με την πάροδο της ηλικίας, απλώς μεταβάλλεται η κατανομή του στους ιστούς (1,4). Μάλιστα, αυτή η διαφορετική κατανομή στους ιστούς ίσως να είναι αυτή που κατά βάση εξηγεί την παρατηρούμενη διαφορά των επιπέδων σεληνίου. Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνονται τα επίπεδα οξειδοαναγωγικού στρες και φλεγμονής στον οργανισμό που ως συνέπεια αυξάνει την κατακράτηση του σεληνίου από διάφορους ιστούς (όπως ήπαρ, νεφρούς και μυς) έναντι του κυκλοφορούντος σεληνίου στο αίμα. (68)

Ακόμη, βρέθηκε πως τα άτομα της ομάδας με το χαμηλότερο σελήνιο είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα τριγλυκερίδια. Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό πως τα επίπεδα ολικού σεληνίου στον οργανισμό επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ με μία σχέση της μορφής καμπύλης-U (38). Επομένως, το εύρημα μπορεί να δικαιολογηθεί, θεωρώντας πως τα άτομα του 1^{ου} τριτημορίου έχουν επίπεδα σεληνίου που τους κατατάσσουν στο αρχικό τμήμα της καμπύλης της σχέσης σεληνίου-τριγλυκεριδίων του πληθυσμού αυτού όπου τα επίπεδα σεληνίου τους σχετίζονται με υψηλότερα τριγλυκερίδια ακόμα. Όσο ανεβαίνουν τα επίπεδα σεληνίου τόσο τα άτομα των τριτημορίων μετατοπίζονται προς την

«κατηφόρα» της καμπύλης-U και συνάμα σχετίζονται με μικρότερες τιμές τριγλυκεριδίων.

Αξίζει να σημειωθεί η σχεδόν στατιστικά σημαντική διαφορά για το κάπνισμα μεταξύ των ομάδων, όπου η ομάδα με το χαμηλότερο σελήνιο έχει περισσότερους καπνιστές (μη στατιστικά σημαντικό). Είναι γνωστό πως το κάπνισμα αποτελεί μία κατάσταση επαγωγής μηχανισμών φλεγμονής και οξειδοαναγωγικού στρες. Σε τέτοιες καταστάσεις επάγονται ομοιοστατικοί μηχανισμοί προστασίας, όπως η παραγωγή αντιοξειδωτικών σεληνοενζύμων, η οποία πιθανά να μειώνει τα επίπεδα του κυκλοφορούντος σεληνίου στο πλάσμα προς αξιοποίησή του στους διάφορους ιστούς που πλήττονται. (59)

5.2: Δεδομένα Τριτημορίων Σεληνίου

Για τις στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των τριτημορίων δεν έχει νόημα να γίνει κάποιο σχόλιο, μιας είναι αναμενόμενο να διαφέρουν, αφού κατασκευάστηκαν, ώστε να ξεχωρίζουν το δείγμα σε τρεις μεγάλες ομάδες βάσει των επιπέδων του κάθε δείκτη σχετιζόμενου με το σελήνιο. Ίσως αν ήταν εκατοστημόρια, να ήταν λιγότερο εμφανείς οι διαφορές.

Η μόνη παρατήρηση που αξίζει να γίνει εδώ είναι αναφορικά με τις σχετικές τιμές των δεικτών. Παρατηρείται πως οι τιμές σεληνίου ορού δίνουν σχετικά μικρότερες τιμές σεληνοπρωτεϊνών ορού που σημαίνει πως το σελήνιο του ορού δεν αξιοποιείται πλήρως προς την κατασκευή σεληνοπρωτεϊνών και ένα μέρος του κυκλοφορεί στο πλάσμα είτε μη-ειδικά συνδεδεμένο ως σεληνομεθειονίνη σε πρωτεΐνες είτε ως μικρές ενώσεις σεληνίου μικρού μοριακού βάρους (το τελευταίο κυρίως για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σεληνίου ορού) (9). Επίσης, το σελήνιο των σεληνοπρωτεϊνών εντοπίζεται περισσότερο στη SepP, μετά στη GPx3 και τέλος στη SeAlb, κάτι που ίσως υποδεικνύει και λίγο την προτεραιότητα που δίνει ο οργανισμός στην ενσωμάτωση του σεληνίου σε αυτές, ανάλογα το λειτουργικό τους ρόλο. Για παράδειγμα, η μεταφορική SepP έχει περισσότερο σελήνιο από την αντιοξειδωτική GPx3 και αισθητά περισσότερο από τη SeAlb

που μεταφέρει σελήνιο μη-ειδικά. Τέλος, παρατηρείται πως η αύξηση των επιπέδων ολικού σεληνίου ανά τριτημόριο δε συμβαδίζει με την αύξηση του σεληνίου της κάθε σεληνοπρωτεΐνης, που σημαίνει πως η ευαισθησία παραγωγής των σεληνοπρωτεϊνών στον οργανισμό βάσει των επιπέδων ολικού σεληνίου δεν εξαρτάται κατά βάσει από τα επίπεδα του ιχνοστοιχείου (αλλά μάλλον από τη ζήτησή του όταν υπάρχει ανάγκη αξιοποίησής του σε σεληνοένζυμα, όπως σε καταστάσεις οξειδοαναγωγικού στρες). (1,2,12)

5.3: Σχετικοί Κίνδυνοι Τριτημορίων Σεληνίου

Συνολικά, έξι σχετικοί κίνδυνοι βγήκαν στατιστικά σημαντικοί. Αρχικά, θα γίνει αναφορά στους τέσσερις πρώτους που εμπλέκονται στους γενικούς δείκτες σεληνίου και μετά θα σχολιαστούν οι υπόλοιποι δύο που αφορούν τα παράγωγα μεγέθη του σεληνίου.

Ο βασικότερος και πιο ισχυρά στατιστικά σημαντικός σχετικός κίνδυνος είναι εκείνος για τα επίπεδα ολικού σεληνίου και την πιθανότητα δεκαετούς εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Βρέθηκε πως τα άτομα του δείγματος με τις υψηλότερες τιμές ολικού σεληνίου ορού έχουν 14,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο μέσα στην επόμενη δεκαετία. Το παραπάνω αποτελεί ένα αρκετά τολμηρό εύρημα που μπορεί να επαληθευθεί βιβλιογραφικά από το ότι τα επίπεδα σεληνίου φαίνεται να εμφανίζουν σχέση μορφής καμπύλης-U με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (5,17,31). Συνεπώς, ο πληθυσμός της μελέτης μάλλον ακολουθεί και αυτός σχέση κατανομής καμπύλης-U, αφού χαμηλότερες τιμές σεληνίου δε φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, αλλά στις τιμές του υψηλότερου τριτημορίου παρατηρείται αισθητή αύξηση του κινδύνου. Αυτό φαίνεται αρκετά καλά οπτικά από τα συνοδευτικά διαγράμματα των κινδύνων στα αποτελέσματα. Ως ερμηνεία στο παραπάνω, φαίνεται πως σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις σεληνίου ορού εμφανίζεται 1) μέγιστη δραστικότητα αντιοξειδωτικών

σεληνοενζύμων, τα οποία σε υπερενεργοποίηση μπορούν να καταστείλουν πορείες μεταγωγής σήματος απαραίτητες για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών καταστάσεων από κύτταρα του ανοσοποιητικού, αλλά και πορείες προσαρμογών των ενδοθηλιακών κυττάρων ή των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς σε καταστάσεις αυξημένης πίεσης ή τραυματισμού και 2) αυξημένη παρουσία ενώσεων σεληνίου μικρού μοριακού βάρους που δρουν ως προοξειδωτικά μόρια επάγοντας διαδικασίες φλεγμονής και οξειδοαναγωγικού στρες (9,14,18). Βέβαια, ο κίνδυνος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός για την αντιοξειδωτική GPx3, αλλά ας μην ξεχνιέται πως η GPx3 δεν είναι το μόνο αντιοξειδωτικό σεληνοένζυμο που σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ίσως η συνεργιστική δράση πολλών σεληνοζενύμων μαζί (που δε μετρήθηκαν στην παρούσα μελέτη) να μπορεί να επιφέρει ένα υπολογίσιμο και σημαντικό αποτέλεσμα (9,14,18). Ακόμη, ίσως η δράση των μικρών σεληνοενώσεων να είναι ακόμα πιο σημαντική, αλλά δεν υπήρχαν δεδομένα για τις συγκεντρώσεις τους και είναι και δύσκολο να μετρηθούν. (60, 61)

Παρόμοια, και το σελήνιο των σεληνοπρωτεϊνών έδειξε στατιστικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο για το τριτημόριο υψηλού σεληνίου. Αυτό προφανώς έρχεται να προσθέσει ισχύ στα λεγόμενα της προηγούμενης παραγράφου και αφετέρου να ισχυροποιήσει περαιτέρω το εύρημα πως το πολύ σελήνιο πιθανά να είναι επιζήμιο για την καρδιαγγειακή υγεία.

Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα των σχετικών κινδύνων που αφορούν τη SepP. Βρέθηκε πως τα άτομα του υψηλότερου τριτημορίου εμφανίζουν 4,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν υπέρταση μέσα σε δέκα χρόνια. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι η SepP έχει υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και μπορεί να τα τροφοδοτεί με σελήνιο. Υπέρμετρη τροφοδότηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με σελήνιο, θα μπορούσε να επηρεάσει μονοπάτια που σχετίζονται με την ομαλή προσαρμοστικότητα του φυσιολογικού τόνου των αγγείων, καθώς οι μηχανισμοί αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής εμπεριέχουν μονοπάτια που ελέγχονται από οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, οι οποίες επηρεάζονται από σεληνοπρωτεΐνες (4,15,16,42-45). Δυστυχώς, τα

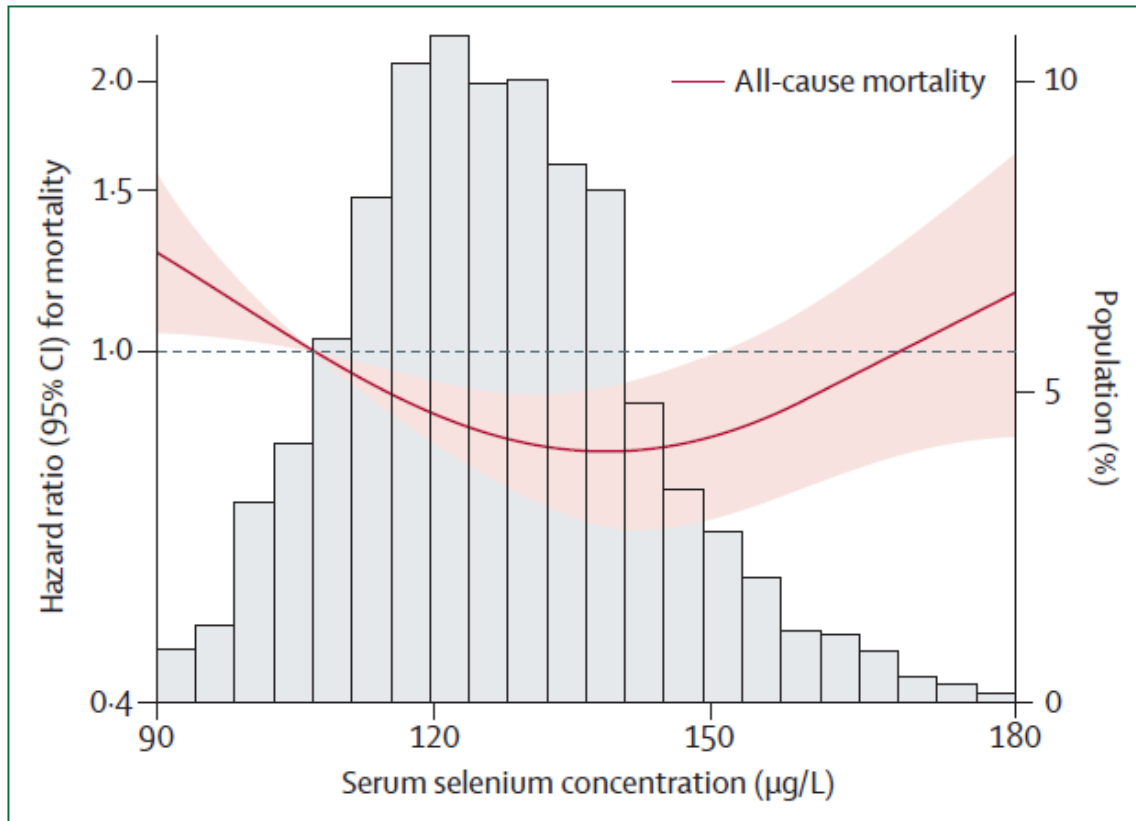
επιδημιολογικά δεδομένα συνήθως ελέγχουν τα επίπεδα του ολικού σεληνίου και όχι συγκεκριμένα της SepP, αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες που συνδέουν το υψηλό σελήνιο με αυξημένη υπέρταση.

Περνώντας στους σχετικούς κινδύνους των παράγωγων μεγεθών, βρέθηκε πως το τριτημόριο με το χαμηλότερο λόγο SepP/SeAlb εμφάνιζε μικρότερο κίνδυνο κατά 0,2 φορές να εμφανίσει καρδιαγγειακό νόσημα σε δέκα χρόνια (συγκριτικά με το 2^ο τριτημόριο πάντοτε). Δηλαδή, τα άτομα που είχαν πολύ σελήνιο στη SeAlb και αναλογικά λίγο στη SepP, ήταν πιο ευεργετημένα από εκείνα με μέτρια κατανομή σεληνίου και στις δύο. Αυτό αποτελεί άλλο ένα εύρημα που δε συνάδει με την τάση του σεληνίου να ακολουθεί καμπύλη-U, το οποίο φαίνεται (βλ. διάγραμμα 5) να αναστρέφει μάλιστα τη συνήθη τάση. Δεδομένου πως είναι στατιστικά σημαντικό με οριακή τιμή στατιστικής σημαντικότητας και το να έχουμε μετατοπισμένη την καμπύλη-U ως προς αυτό το χαρακτηριστικό μόνο, δεν έρχεται σε συμφωνία με τα υπόλοιπα ευρήματα, κρίνεται πως δεν είναι απαραίτητο να του δοθεί ιδιαίτερη σημασία ή ερμηνεία.

Ωστόσο, σημαντικό εύρημα αποτελεί το ότι τα άτομα της ομάδας χαμηλού ποσοστού του ολικού σεληνίου στη GPx3 εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η GPx3 αποτελεί από τα αρκετά ευρέως μελετημένα αντιοξειδωτικά σεληνοένζυμα, η οποία φαίνεται πως δρα προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά γενική ομολογία. Το εύρημα αυτό εκφράζει πως τα άτομα που έχουν πολύ σελήνιο, αλλά δεν το αξιοποιούν ώστε να παρασκευάσουν αρκετή GPx3, εμφανίζουν πιο αυξημένη τάση να νοσήσουν από εκείνους που ενσωματώνουν καλύτερα αυτό το σελήνιο στην αντιοξειδωτική GPx3. Αυτό επιβεβαιώνεται και βιβλιογραφικά, αφού η λειτουργία της GPx3 να εξομαλύνει καταστάσεις φλεγμονής που συνδέονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. (1,4,14,16)

Τέλος, έκπληξη προκαλεί το ότι δεν εμφανίστηκε κανένας στατιστικά σημαντικός κίνδυνος για το σελήνιο και το διαβήτη τύπου 2, για τα οποία η βιβλιογραφία είναι αρκετά ισχυρή πως πολύ αυξημένο σελήνιο αυξάνει την

προδιάθεση για τη μεταβολική αυτή νόσο (17, 20-23, 32-34). Πιθανότατα, η αυξημένη προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2 να αρχίζει να εμφανίζεται σε πολύ πιο υψηλές συγκεντρώσεις σεληνίου από αυτές του δείγματος της συγκεκριμένης εργασίας.



(Εικόνα 27: Σχέση Καμπύλης-U μεταξύ Ολικού Σεληνίου και Ολικής Θνητότητας (Δεδομένα από μελέτη NHANES III) (5, 31))

5.4: Κατανομή Ομάδων Δυσταξινόμησης

Αρχικά, παρατηρείται πως ανά κάθε ομάδα, οι τιμές ολικού σεληνίου και οι τιμές του σεληνίου για την αντίστοιχη σεληνοπρωτεΐνη ακολουθούν αντίστροφη τάση. Όσο δηλαδή μία ομάδα έχει περισσότερο ολικό σελήνιο, τόσο λιγότερο σελήνιο έχει ενσωματωμένο στην αντίστοιχη σεληνοπρωτεΐνη και αντιστρόφως. Αυτό είναι λογικό μιας και η δημιουργία των ομάδων δυσταξινόμησης είχε

ακριβώς σκοπό να κατανείμει το δείγμα σε ομάδες που έχουν εμφανή αυτή τη διαφορά δυσαναλογίας πρώτης ύλης (σελήνιο) προς τελικού λειτουργικού προϊόντος (σεληνοπρωτεΐνη). Προφανώς, λόγου αυτού παρατηρούνται και στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Αυτή η διαφορά στην αξιοποίηση του σεληνίου πιθανότατα να είναι κατά βάση γονιδιακής αιτιολογίας (46).

Αυτή η κατανομή του δείγματος σε ομάδες δυσαναλογίας ως προς την αξιοποίηση του ολικού τους σεληνίου προς παραγωγή σεληνοπρωτεϊνών φαίνεται πως σχετίζεται με την κατανομή του δείγματος σε τριτημόρια ολικού σεληνίου. Αυτό φαίνεται από τα διαγράμματα 10, 11 και 12 όπου τα άτομα του 2^{ου} τριτημορίου έχουν μία ομοιομορφία ως προς τις ομάδες δυσταξινόμησης, σε αντίθεση με τα άτομα του 1^{ου} και του 3^{ου} τριτημορίου που έχουν τα περισσότερα άτομα ομάδας ασυμφωνίας (ως προς τη μία ή την άλλη κατάσταση δυσταξινόμησης). Αυτό ίσως να εξηγεί και κατά ένα ποσοστό, γιατί τα ακραία τριτημόρια είναι εκείνα που εμφανίζουν συνήθως τους πιο αυξημένους κινδύνους συγκριτικά με το 2^ο, το οποίο επιβεβαιώνεται και από την τάση του σεληνίου να εμφανίζει καμπύλη-U. Δηλαδή, πιθανά τα άτομα που έχουν δυσκατανεμημένο το σεληνίό τους (ως προς τη μία ή την άλλη κατάσταση, με μεγαλύτερη επιβάρυνση προς εκείνους με πολύ σελήνιο και λίγες σεληνοπρωτεΐνες) να είναι εκείνα που τελικά έχουν την τάση να νοσούν περισσότερο.

5.5: Συγκρίσεις Δεικτών Ομάδων Δυσταξινόμησης

Όσον αφορά τις συγκρίσεις στις ομάδες δυσταξινόμησης σεληνίου και σεληνίου GPx3, παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ακραίων ομάδων δυσταξινόμησης για τη συστολική αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, την ομοκυστεΐνη και για την ουρία και την κρεατινίνη. Μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση εμφανίστηκε στα άτομα με πολύ σελήνιο και λίγη GPx3, συγκριτικά με την αντίστροφη κατάσταση, το οποίο θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το ό,τι η

GPx3 έχει ελαφρώς αγγειοδιασταλτικό ρόλο (4,9,10,15,16). Τα τριγλυκερίδια ήταν αυξημένα στην ομάδα με την υψηλή GPx3 συγκριτικά με το αντίστροφο, κάτι που δεδομένου ότι το υψηλό σελήνιο βιβλιογραφικά σχετίζεται με αυξημένα τριγλυκερίδια, προκαλεί απορία και δε δύναται να εξηγηθεί πλήρως. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη στα άτομα με αυξημένη ενσωμάτωση σεληνίου στη GPx3, ίσως να μπορούσε να εξηγηθεί πως τα άτομα αυτά έχουν γενικά αυξημένο μεταβολισμό διαχείρισης του σεληνίου και άρα και οι παράπλευρες οδοί που σχετίζονται με το μεταβολισμό του σεληνίου, όπως ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης, στον οποίο εμπλέκεται το σελήνιο μη-ειδικά, να είναι ο λόγος που εμφανίζεται αυτό το αποτέλεσμα (63). Η αυξημένη ουρία και κρεατινίνη στην ομάδα με το πολύ σελήνιο και τη λίγη GPx3, θα μπορούσαν να αποτελούν ένα δείκτη ελαφρώς μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (δεδομένου ότι η GPx3 παράγεται στους νεφρούς), αλλά είναι παρακινδυνευμένο να βγει κάποιο πιο γενικό και ολοκληρωμένο συμπέρασμα.

Επιπλέον, βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα συμφωνίας και την ομάδα ασυμφωνίας με το πολύ σελήνιο και τη λίγη GPx3 για αιματοκρίτη, ινωδογόνο, IL-6 και TNF- α . Τα αποτελέσματα για αυτές τις συγκρίσεις αναδεικνύουν την ομάδα συμφωνίας να υπερέχει σε όλες αυτές τις τιμές των δεικτών, κάτι που δεν μπορεί να εξηγηθεί ευκρινώς ούτε από τη βιβλιογραφία ούτε από το σύνολο των αποτελεσμάτων της εργασίας, καθώς συνήθως η ομάδα συμφωνίας είναι εκείνη που θα έπρεπε να εμφάνιζε καλύτερες βιοχημικές τιμές δεικτών έναντι της ομάδας με το πολύ σελήνιο και τη λίγη αντιοξειωτική GPx3 (14,17). Τέλος, το ό,τι η λεπτίνη φαίνεται αν είναι υψηλότερη στην ομάδα με το πολύ σελήνιο και τη λίγη GPx3, θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι η διαδικασία απόκρισης της λεπτίνης στον υποθάλαμο απαιτεί σωστά ελεγμένο οξειδοαναγωγικό τόνο, ο οποίος ίσως να διαταράσσεται σε καταστάσεις υψηλού σεληνίου και να απαιτείται περισσότερη έκκριση λεπτίνης για την ανταπόκριση των μηνυμάτων (64, 65).

Αναφορικά με τις ομάδες δυσταξινόμησης μεταξύ σεληνίου και σεληνίου της SepP, βρέθηκαν διαφορές στο γλυκαιμικό προφίλ (τιμές γλυκόζης, ινσουλίνης)

μεταξύ της ομάδας με το υψηλό σελήνιο-χαμηλή SepP και της ομάδας συμφωνίας και διαφορές στην αντιπυονεκτίνη μεταξύ ομάδας χαμηλού σεληνίου-υψηλής SepP και ομάδας συμφωνίας. Για το γλυκαιμικό προφίλ, θα μπορούσε να ειπωθεί πως σε καταστάσεις που υπάρχει πολύ σελήνιο, το οποίο δεν ενσωματώνεται κατά μεγάλο ποσοστό στη μεταφορική του πρωτεΐνη (η οποία ίσως να εξομαλύνει την δράση του ως ένα βαθμό), να επιδρά αρνητικά σε μονοπάτια που συντελούν στην ομαλή λειτουργία του μεταβολισμού των υδατανθράκων (ως ένα σημείο), δεδομένου ότι το υψηλό σελήνιο συνδέεται με προδιαβητικές καταστάσεις (17, 20-23, 32-34). Από την άλλη, το ότι μία αντιφλεγμονώδης ορμόνη του λιπώδους ιστού, η αντιπυονεκτίνη βρέθηκε πιο αυξημένη στην ομάδα με την αυξημένη ενσωμάτωση σεληνίου στη SepP συγκριτικά με την ομάδα συμφωνίας, ίσως να αναδεικνύει τον προστατευτικό εξομαλυντικό ρόλο της SepP, όταν αυτή παράγεται επαρκώς ή απλώς υπάρχει κάποιος άλλος συγχυτικός παράγοντας που διαμεσολαβεί, ώστε να φανεί αυτό το αποτέλεσμα που δεν έχει εξετασθεί. Ωστόσο, βιβλιογραφικά δε φαίνεται να υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν αυτούς τους δύο βιοδείκτες.

Τέλος, σχετικά με τις συγκρίσεις για τις ομάδες δυσταξινόμησης μεταξύ σεληνίου και σεληνίου της της SeAlb, βρέθηκαν διαφορές για συστολική πίεση, τριγλυκερίδια, ουρία, λεπτίνη και αντιπυονεκτίνη μεταξύ ομάδας συμφωνίας και ομάδας υψηλής SeAlb-χαμηλού σεληνίου και διαφορές μεταξύ ομάδας χαμηλής SeAlb και ομάδας συμφωνίας για την ερυθροποιητίνη. Για την ερυθροποιητίνη δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να τη συνδέουν με τη SeAlb ή το σελήνιο. Η συστολική πίεση και τα τριγλυκερίδια φαίνεται να είναι πιο αυξημένα στην ομάδα υψηλή SeAlb-χαμηλό σελήνιο. Δεδομένου ότι η SeAlb συντίθεται αισθητά σε καταστάσεις περίσσειας σεληνίου όπου το σελήνιο συνδέεται περισσότερο μη-ειδικά σε πρωτεΐνες ως σεληνομεθειονίνη, θα μπορούσε να ειπωθεί με επιφύλαξη πως αυτή η περίσσεια σεληνίου που αντανakλά η αρκετή SeAlb είναι που τελικά συντελεί σε αυξημένα τριγλυκερίδια και συστολική πίεση (που επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία). Το ότι η ουρία είναι λίγο πιο αυξημένη στην ομάδα ασυμφωνίας δεν μπορεί επαρκώς να εξηγηθεί. Το ότι υπάρχει μειωμένη λεπτίνη στην ομάδα με το πολύ σελήνιο

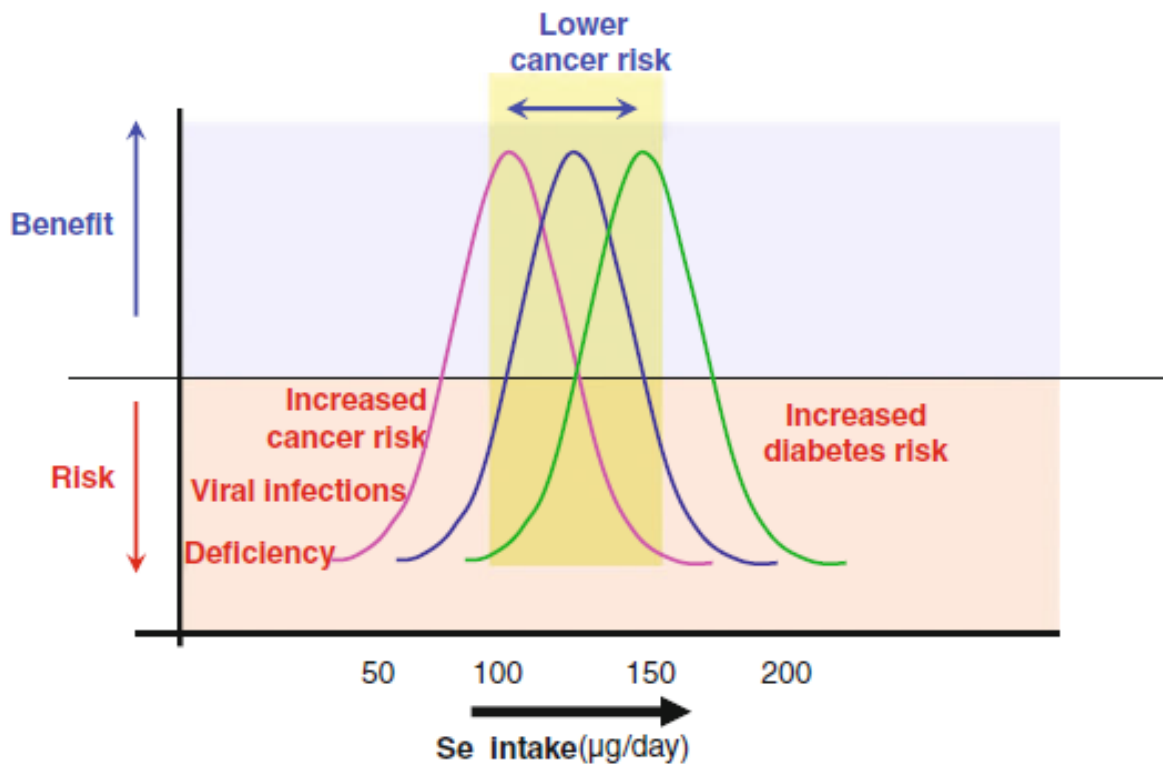
ενσωματωμένο στη SeAlb, πιθανά να συμβαδίζει με την αντίστοιχη εξήγηση της SepP (δηλαδή σε καταστάσεις αρκετού ελεύθερου σεληνίου να απαιτείται περισσότερη λεπτίνη για να μεταδώσει τα όποια μηνύματα συγκριτικά με καταστάσεις που το σελήνιο είναι δεσμευμένο σε σεληνοπρωτεΐνη), αν και δεν μπορεί να υποστηριχθεί πλήρως βιβλιογραφικά (μιας και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα). Το ότι εμφανίζονται χαμηλότερες τιμές αντιπυονεκτίνης στην ομάδα του πολύ σεληνίου στη SeAlb, ίσως να μπορούσε να εξηγηθεί από το ότι και πάλι η αυξημένη ενσωμάτωση σεληνίου στη SeAlb προϋποθέτει συνήθως περίσσεια σεληνίου στον οργανισμό, το οποίο συνδέεται περισσότερο με προφλεγμονώδεις καταστάσεις παρά με αντιφλεγμονώδεις (66).

5.6: Σχετικοί Κίνδυνοι Ομάδων Δυσταξινόμησης

Από όλους τους σχετικούς κινδύνους μόνο ένας κατάφερε να αποδειχθεί στατιστικά σημαντικός. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα δυσταξινόμησης που έχει σχετικά μειωμένο σελήνιο ενσωματωμένο GPx3 με πιο αυξημένα επίπεδα ολικού σεληνίου εμφανίζει 8,5 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο συγκριτικά με την ομάδα σχετικής συμφωνίας μεταξύ σεληνίου GPx3 και ολικού σεληνίου.

Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως εξής: άτομα που έχουν αυξημένο ολικό σελήνιο ορού (το οποίο αν δεν ελέγχεται μπορεί να δράσει προοξειδωτικά) και έχουν αδυναμία να το ενσωματώσουν αποτελεσματικά στην αντιοξειδωτική πρωτεΐνη GPx3 (ώστε να αξιοποιήσουν το σελήνιο ως αντιοξειδωτικό παράγοντα υπερ τους), έχουν την τάση να είναι πιο επιρρεπή σε μακροπρόθεσμες επιζήμιες διεργασίες σχετιζόμενες με τη φλεγμονή (όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα) και άρα έχουν αυξημένη τάση εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάντος μέσα στα επόμενα 10 χρόνια, συγκριτικά με άτομα που έχουν καλύτερη δεινότητα διαχείρισης των επιπέδων σεληνίου τους και καλύτερη δυνατότητα λειτουργικής αξιοποίησής του. Φυσικά, τα αίτια σε αυτή τη διαφοροποίηση πιθανώς να είναι

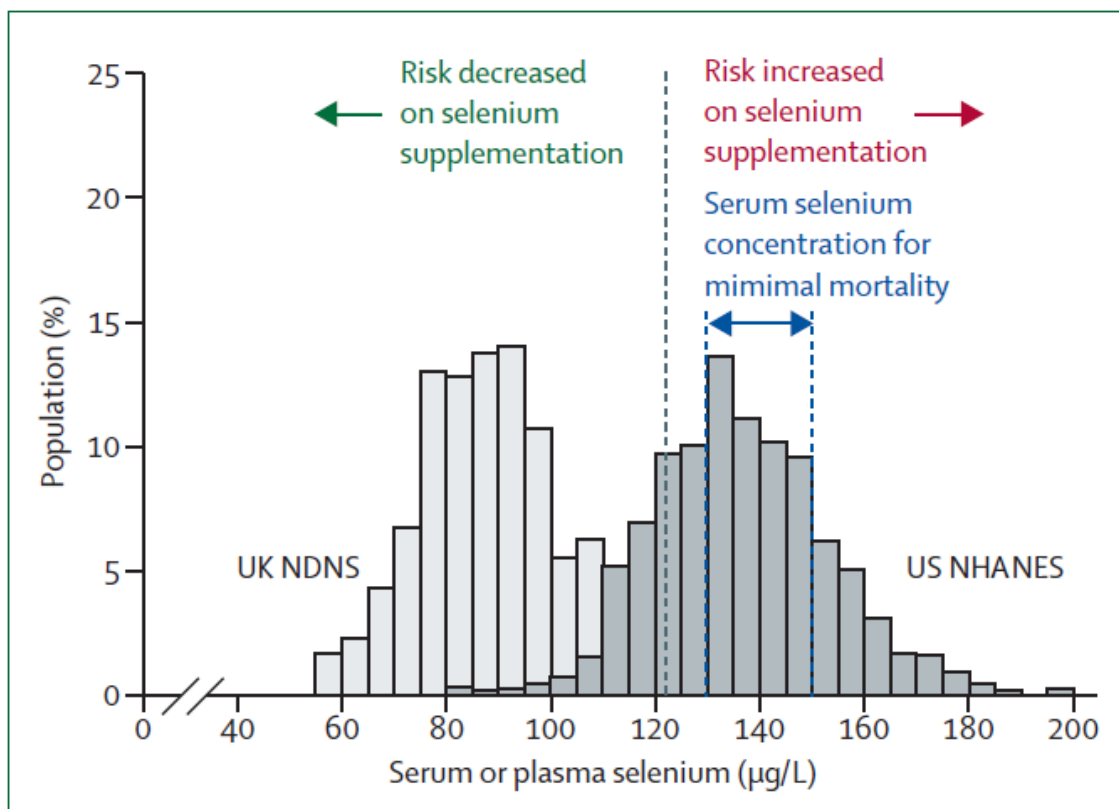
γενετικά, διότι γίνεται εστίαση σε έναν μηχανισμό που η ενεργοποίησή του έγκειται κατά βάση σε μια προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού, η οποία ναι μεν επηρεάζεται από το περιβάλλον, αλλά για η μεταβλητότητα του οργανισμού στο περιβαλλοντικό ερέθισμα ενός στρεσογόνου παράγοντα είναι συνήθως, κατά βάθος γενετικά οριοθετημένη σε ένα συγκεκριμένο εύρος για τον κάθε άνθρωπο. (16, 46) Ωστόσο, προφανώς η τελική έκβαση ως προς ένα πολύπαραγοντικό νόσημα όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, εξαρτάται από πολύ περισσότερους παράγοντες από έναν οξειδοαναγωγικό ρυθμιστή στον ανθρώπινο οργανισμό.



(Εικόνα 28: Εξατομικευμένη διαφοροποίηση της καμπυλοειδούς σχέσης τύπου U του σεληνίου με τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων νόσων, βάσει του γονιδιακού και του περιβαλλοντικού υπόβαθρου του εκάστοτε πληθυσμού.) (67)

5.7: Αποτίμηση και Γενικότερα Σχόλια επί της Εργασίας

Η συγκεκριμένη εργασία προσπάθησε να διευκάνει λίγο το τοπίο στον τομέα των καρδιαγγειακών νοσημάτων υπό το πρίσμα του σεληνίου στον ελλαδικό χώρο που τα επιστημονικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Στην δική μας κοορτή βρέθηκε ότι ένα εύρος τιμών ολικού σεληνίου (~75-100μd/L), εντός του οποίου επιτυγχάνεται η βέλτιστη και πιο προστατευτική επίδραση του ιχνοστοιχείου στον οργανισμό. Και αυτό είναι πολύ σημαντικό, διότι ο κάθε πληθυσμός έχει τη δική του καμπύλη τύπου-U, με τη δική του βέλτιστη συγκέντρωση σεληνίου ως προς την κάθε νόσο, η θέση της οποίας εξαρτάται από το γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού, τη διαθεσιμότητα του σεληνίου στο υπέδαφος και αντίστοιχα στα τρόφιμα που καταναλώνει, αλλά και από τις συνήθειές του τρόπου ζωής του (βλ. εικόνα 29 παρακάτω).



(Εικόνα 29: Διαφοροποίηση των καμπυλών τύπου-U του σεληνίου ανά πληθυσμό μελέτης (Δεδομένα από NDNS (2001) (40) NHANES (2003-2004) (33))) (5)

Με δεδομένους αρκετούς περιορισμούς από στατιστικές παραδοχές που έγιναν στο κομμάτι της μεθοδολογίας με σκοπό την ορθότερη εξαγωγή των αποτελεσμάτων, παρήχθησαν αρκετά δεδομένα με ανομοιογένεια στη φύση τους κατά ένα μεγάλο ποσοστό, αλλά με κοινό συμπέρασμα πως τα ολικά επίπεδα σεληνίου και η κατανομή τους σε κάποιες από τις σεληνοπρωτεΐνες του ορού μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος μέσα σε μια δεκαετία, αλλά και να επηρεάσει το κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Τολμηρή ήταν η προσέγγιση αξιολόγησης της δυνατότητας των εθελοντών του δείγματος να αξιοποιούν το σεληνίό τους ενσωματώνοντάς το στις διάφορες σεληνοπρωτεΐνες του ορού, μέσω της ανάλυσης δυσταξινόμησης, η οποία δεν επέφερε κάποια καινούρια πληροφορία, παρά μόνο ενίσχυσε τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα.

Ως γενικό σχόλιο πάντως, έγινε μία μεθοδευμένη προσπάθεια ανάλυσης της επίδρασης του σεληνίου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο από προοπτικά δεδομένα, η οποία πιθανά να σταθεί σημείο αναφοράς για περαιτέρω εμβάθυνση με πληρέστερα μοντέλα και λεπτομερέστερες αναλύσεις που θα συνδράμουν σε μία πιθανά πιο σφαιρική και ουσιαστικότερη αντιμετώπιση και κατανόηση του φαινομένου.

Βιβλιογραφία:

1. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:499-534.
2. Ross C. MODERN NUTRITION in Health and Disease. Eleventh ed: Wolters Kluwer; 2014.
3. Ullah H, Liu G, Yousaf B, Ali MU, Abbas Q, Munir MAM, et al. Developmental selenium exposure and health risk in daily foodstuffs: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;149:291-306.
4. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*. 2014;6(1):25-54.
5. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256-68.
6. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1337-83.
7. Pappa EC, Pappas AC, Surai PF. Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake. *Sci Total Environ*. 2006;372(1):100-8.
8. Haug A, Graham RD, Christophersen OA, Lyons GH. How to use the world's scarce selenium resources efficiently to increase the selenium concentration in food. *Microb Ecol Health Dis*. 2007;19(4):209-28.
9. Weekley CM, Harris HH. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease. *Chem Soc Rev*. 2013;42(23):8870-94.
10. Brigelius-Flohe R, Flohe L. Selenium and redox signaling. *Arch Biochem Biophys*. 2017;617:48-59.
11. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*. 2014;94(3):739-77.
12. Hesketh J. Nutrigenomics and selenium: gene expression patterns, physiological targets, and genetics. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:157-77.
13. Ueta T, Inoue T, Furukawa T, Tamaki Y, Nakagawa Y, Imai H, et al. Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells. *J Biol Chem*. 2012;287(10):7675-82.
14. Rose AH, Hoffmann PR. Selenoproteins and cardiovascular stress. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):494-504.
15. Sareen S, Gropper JLS, Jame L, Groff. Διατροφή & Μεταβολισμός. Fourth ed. Συντώσης Λ, editor: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2008.
16. Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics*. 2017;9(1):21-37.
17. Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(7):1106-21.
18. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know? *Nutrients*. 2015;7(5):3094-118.
19. Joseph J. Selenium and cardiometabolic health: inconclusive yet intriguing evidence. *Am J Med Sci*. 2013;346(3):216-20.
20. Clark LC, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*. 1996;276(24):1957-63.
21. 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;147(4):217-23.
22. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306(14):1549-56.
23. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51.

24. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet*. 1982;2(8291):175-9.
25. Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Rosen A, Dahlstrom U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1860-6.
26. Hawkes WC, Laslett LJ. Selenium supplementation does not improve vascular responsiveness in healthy North American men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(2):H256-62.
27. Salvini S, Hennekens CH, Morris JS, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma levels of the antioxidant selenium and risk of myocardial infarction among U.S. physicians. *Am J Cardiol*. 1995;76(17):1218-21.
28. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):762-73.
29. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD009671.
30. Zhang X, Liu C, Guo J, Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(2):162-9.
31. Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E. Selenium status and cardiometabolic health: state of the evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(10):754-60.
32. Furnsinn C, Englisch R, Ebner K, Nowotny P, Vogl C, Waldhausl W. Insulin-like vs. non-insulin-like stimulation of glucose metabolism by vanadium, tungsten, and selenium compounds in rat muscle. *Life Sci*. 1996;59(23):1989-2000.
33. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1409-13.
34. Kohler LN, Florea A, Kelley CP, Chow S, Hsu P, Batai K, et al. Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018;148(8):1333-40.
35. Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, Hininger-Favier I, Roussel AM, Berr C, et al. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:21.
36. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Galan P, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):395-9.
37. Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2010;10:564.
38. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):643-8.
39. Hercberg S, Bertrais S, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Jaouen A, et al. Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX Study. *Lipids*. 2005;40(4):335-42.
40. 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;140(1):81-7.
41. Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):656-65.
42. 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;16(6):584-91.
43. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(4):369-76.

44. Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, Den Hond E, Thijs L, Fagard RH, et al. Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study. *Eur Heart J.* 2007;28(5):628-33.
45. Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ, et al. Selenium status in U.K. pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *Br J Nutr.* 2015;113(2):249-58.
46. Meplan C. Selenium and chronic diseases: a nutritional genomics perspective. *Nutrients.* 2015;7(5):3621-51.
47. Jitaru P, Cozzi G, Gambaro A, Cescon P, Barbante C. Simultaneous speciation analysis of glutathione peroxidase, selenoprotein P and selenoalbumin in human serum by tandem anion exchange-affinity HPLC and on-line isotope dilution ICP-quadrupole MS. *Anal Bioanal Chem.* 2008;391(2):661-9.
48. Rosenberg E. The potential of organic (electrospray- and atmospheric pressure chemical ionisation) mass spectrometric techniques coupled to liquid-phase separation for speciation analysis. *J Chromatogr A.* 2003;1000(1-2):841-89.
49. Skoog DA HF, Nieman A. *Αρχές Ενόργανης Χημικής Ανάλυσης*. 5η Έκδοση ed: Εκδόσεις Κωσταράκη; Αθήνα 2002.
50. Palacios O, Ruiz Encinar J, Schaumlöffel D, Lobinski R. Fractionation of selenium-containing proteins in serum by multiaffinity liquid chromatography before size-exclusion chromatography-ICPMS. *Anal Bioanal Chem.* 2006;384(6):1276-83.
51. PD B. Isotope-dilution mass spectrometry for accurate elemental analysis. *Anal Chem.* 1989.
52. Kyrou I, Tsantarioti O, Panagiotakos DB, Tsigos C, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, et al. Adiponectin circulating levels and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: the ATTICA Study. *Endocrine.* 2017;58(3):542-52.
53. Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr.* 2006;95(2):313-20.
54. Hincal F, Basaran N, Yetgin S, Gokmen O. Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(1):9-12.
55. Klapcinska B, Poprzecki S, Danch A, Sobczak A, Kempa K. Selenium levels in blood of upper Silesian population: evidence of suboptimal selenium status in a significant percentage of the population. *Biol Trace Elem Res.* 2005;108(1-3):1-15.
56. Benes B, Spevackova V, Smid J, Batariova A, Cejchanova M, Zitkova L. Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* 2005;13(4):202-7.
57. Madaric A, Kadrabova J, Ginter E. Selenium concentration in plasma and erythrocytes in a healthy Slovak population. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994;8(1):43-7.
58. Sesana G, Baj A, Toffoletto F, Sega R, Ghezzi L. Plasma selenium levels of the general population of an area in northern Italy. *Sci Total Environ.* 1992;120(1-2):97-102.
59. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.* 1987;1(6):441-5.
60. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(7):775-806.
61. Shibata Y, Morita M, Fuwa K. Selenium and arsenic in biology: their chemical forms and biological functions. *Adv Biophys.* 1992;28:31-80.
62. Ju W, Li X, Li Z, Wu GR, Fu XF, Yang XM, et al. The effect of selenium supplementation on coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;44:8-16.
63. Cornelis MC, Fornage M, Foy M, Xun P, Gladyshev VN, Morris S, et al. Genome-wide association study of selenium concentrations. *Hum Mol Genet.* 2015;24(5):1469-77.
64. Chanoine JP, Wong AC, Lavoie JC. Selenium deficiency impairs corticosterone and leptin responses to adrenocorticotropin in the rat. *Biofactors.* 2004;20(2):109-18.
65. Gong T, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. Hypothalamic redox balance and leptin signaling - Emerging role of selenoproteins. *Free Radic Biol Med.* 2018;127:172-81.

66. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(9):e45269.
67. Meplan C, Hesketh J. Selenium and cancer: a story that should not be forgotten-insights from genomics. *Cancer Treat Res*. 2014;159:145-66.
68. Letsiou S, Nomikos T, Panagiotakos D, Pergantis SA, Fragopoulou E, Antonopoulou S, et al. Serum total selenium status in Greek adults and its relation to age. The ATTICA study cohort. *Biol Trace Elem Res*. 2009;128(1):8-17