

Received: 2013.06.12
Accepted: 2014.06.18
Published: 2012.09.14

Znaczenie selenu w leczeniu choroby Hashimoto

The importance of selenium in Hashimoto's disease

Paweł Zagrodzki^{1,2}, Jadwiga Kryczyk¹

¹Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

²Instytut Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie

Streszczenie

W pracy przedstawiono wiadomości na temat roli selenu w leczeniu choroby Hashimoto. W ciągu ostatnich lat wzrosła liczba zachorowań na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto - przewlekłą chorobę, prowadzącą zwykle do niedoczynności tarczycy. U większości pacjentów obserwuje się podwyższone stężenie przeciwciał anty-TPO. Obecność tych przeciwciał ma wpływ na stopień uszkodzenia gruczołu tarczowego. Dotychczas nie opracowano skutecznej, standardowej terapii tej choroby. Niemniej jednak coraz więcej uwagi poświęca się zależności między uzupełnianiem niedoborów selenu a hamowaniem wytwarzania anty-TPO u pacjentów z chorobą Hashimoto. Zatem suplementacja selenem może się okazać korzystną opcją w leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe:

choroba Hashimoto • niedoczynność tarczycy • selen

Summary

The aim of this study was to present the current state of knowledge on the role of selenium in the treatment of Hashimoto's disease. In recent years, the number of cases of autoimmune Hashimoto's thyroiditis - a chronic disease that usually leads to hypothyroidism - has increased. Most patients have elevated levels of anti-TPO antibodies. The presence of these antibodies has an effect on subsequent thyroid damage. So far we have not developed an effective, standard therapy of this disease. However, more attention is being paid to the relationship between supplementation of selenium deficiency and inhibition of production of anti-TPO antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis. Therefore, selenium supplementation may be an effective option in the treatment of this disease.

Keywords:

Hashimoto's thyroiditis • hypothyroidism • selenium

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120989>

Word count:

3432

Tables:

1

Figures:

-

References:

56

Adres autora: dr hab. Paweł Zagrodzki, Zakład Bromatologii CMUJ, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: Pawel.Zagrodzki@ifj.edu.pl

Wykaz skrótów: **anty-TG** - autoprzeciwciała skierowane przeciw tyreoglobulinie; **anty-TPO** - autoprzeciwciała skierowane przeciw tyreoperoksydazie tarczycowej; **AZT** - autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; **BAC** - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; **Fas** - receptor liganda Fas zaangażowanego w apoptozę; **FasL** - ligand Fas; **ft4** - wolna tyroksyna; **L-T4** - L- tyroksyna; **Se** - selen; **TPO** - peroksydaza tarczycowa; **TSH** - tyreotropina.

CHOROBA HASHIMOTO

Choroba Hashimoto została opisana po raz pierwszy w 1912 r. przez japońskiego lekarza Hakaru Hashimoto (1881-1934) [1]. W pracy opublikowanej na łamach *Archiv für Klinische Chirurgie*, Hashimoto bardzo dokładnie przedstawił obraz kliniczny i histologiczny czterech przypadków, jak to określił – wola limfocytarnego, w którym dochodzi do intensywnego nacieku limfocytów z tworzeniem grudek chłonnych w mięszu tarczycy. Konfrontacja z dostępną wówczas literaturą naukową, poświęconą chorobom o podobnym przebiegu, pozwoliła mu odróżnić poznane przypadki od choroby Gravesa, wola Riedla oraz choroby Mikulicza¹ [42].

Obecnie choroba Hashimoto jest uważana za jedną z najbardziej rozpowszechnionych, przewlekłych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Odsetek wyników odpowiadających rozpoznaniu choroby wśród wszystkich wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) gruczołu tarczowego wzrastał w ostatnich latach w Polsce i wynosił prawie 10% w 2005 r. [44]. Choroba Hashimoto jest główną niejatrogenną przyczyną niedoczynności gruczołu tarczowego. Niedoczynność tarczycy występuje u ponad 90% pacjentów z tą chorobą [12]. Częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, zwłaszcza między 35 a 50 rokiem życia. Choroba Hashimoto należy także do najczęstszych chorób tarczycy u dzieci i młodzieży.

W przebiegu choroby obserwuje się: (1) rozlane nacieki limfocytarne tarczycy, (2) destrukcję komórek pęcherzykowych tarczycy, (3) wytwarzanie autoprzeciwciał przeciw tarczycowym skierowanych przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO), (4) zmiany ekspresji cząsteczek-mediatorów apoptozy Fas i FasL na powierzchni tyreocytów, (5) wzmoczoną proliferację tkanki włóknistej w tarczycy. Naciekające limfocyty i rozrastające się fibroblasty zastępują mięsz nabłonkowy [47]. U wielu pacjentów, ale nie u wszystkich, gruczoł tarczowy ulega stopniowemu, niekiedy niesymetrycznemu, powiększeniu [33]. Powstałe wole jest miękkie lub – znacznie częściej – charakteryzuje się wyczuwalną palpacyjnie, wzmoczoną spistością. Niekiedy stwierdza się w nim obecność zmian o charakterze ogniskowym, które mogą występować w postaci pojedynczych guzków współistniejących z zapaleniem tarczycy [11,21,38].

Przed pojawieniem się jawnej hipotyreozy, choroba może się rozwijać w sposób asymptomatyczny, a pacjenci

przez dłuższy okres, mierzony latami, mogą pozostawać w stanie eutyreozy, nie odczuwając dolegliwości. Także badanie ultrasonograficzne nie wykazuje w tym czasie zmiany echogeniczności [56].

Przeciwciała przeciw tarczycowym anty-TPO tworzą heterogeniczną grupę przeciwciał, z których część ma właściwości cytotoksyczne, część natomiast reaguje z peroksydazą tarczycową (TPO), hamując jej aktywność [4]. TPO to glikoproteina o masie 103 kDa, umiejscowiona w szczycie cytoplazmy oraz w błonach komórkowych komórek pęcherzykowych tarczycy, jest najważniejszym antygenem mikrosomalnym. Enzym katalizuje organizację wewnątrz tarczycowego jodu oraz jodowanie reszt tyrozylowych prekursorów hormonów tarczycy i ich sprzężanie. Wymienione wyżej reakcje odgrywają główną rolę w biosyntezie hormonów tarczycy, co decyduje o szczególnym znaczeniu TPO w fizjologii tego gruczołu. Upośledzona aktywność TPO jest najczęstszą przyczyną częściowego lub całkowitego zahamowania syntezy hormonów tarczycy, prowadząc do niedoczynności tarczycy. Zasadniczy wpływ na aktywność TPO ma stężenie TSH [38]. Stęchły i wsp. stwierdzili korelację między stężeniem anty-TPO, a objętością tarczycy u pacjentów z chorobą Hashimoto [48].

Podwyższone stężenie przeciwciał anty-TPO we krwi obwodowej występuje prawie u 80% pacjentów z chorobą Hashimoto, a u ponad 60% chorych w tej grupie miana anty-TPO są bardzo wysokie. U mniejszej liczby pacjentów (około 50%) również stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) jest wyraźnie podwyższone, jednak ani anty-TPO, ani tym bardziej anty-Tg, nie są parametrami patognomicznymi w tej chorobie. Warto podkreślić, że stężenia przeciwciał anty-TPO i anty-TG nie wykazują korelacji ze stanem czynnościowym tarczycy, ani typem dysfunkcji tego gruczołu [46]. Nie są również czynnikami prognostycznymi wystąpienia niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby. Stężenie anty-TPO ma natomiast wpływ na intensywność nacieków limfocytarnych w gruczole tarczowym i stopień uszkodzenia tego gruczołu [38]. W badaniach Lee i wsp. stwierdzono dodatnią zależność między stężeniem anty-TPO i stężeniem cząsteczek adhezji międzykomórkowej typu 1 (ICAM-1 - intercellular adhesion molecules) [31]. Stężenie cząsteczek ICAM-1, odgrywających ważną rolę w interakcjach komórek układu odpornościowego, było istotnie większe u pacjentów z chorobą Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi.

¹ Choroba Mikulicza jest obecnie określana jako zespół Mikulicza lub – częściej – zespół Sjögrena.

Miano anty-TPO w pierwszym trymestrze ciąży koreluje dodatnio z częstością występowania powikłań niedoczynności tarczycy zarówno u matek jak i ich potomstwa [49]. Zwłaszcza ryzyko przemijającej wrodzonej niedoczynności tarczycy [18] oraz ryzyko obniżenia współczynnika inteligencji (IQ) i zaburzenia rozwoju motorycznego dzieci jest kilkakrotnie wyższe niż u dzieci urodzonych przez kobiety bez dodatniego miana autoprzeciwciał przeciw tarczycowym [32]. Powikłania występujące u matek z dużym stężeniem anty-TPO obejmują samoistne poronienia [32], a w okresie poporodowym - obniżenie echogeniczności gruczołu tarczowego w badaniu ultrasonograficznym i zagrożenie depresją. Mogą to być objawy poporodowego zapalenia tarczycy, które jest wariantem choroby Hashimoto i występuje częściej u takich kobiet [49].

U części chorych występują przeciwciała przeciw receptorowi tyreotropiny o charakterze blokującym wiązanie TSH (TBII - TSH-binding inhibiting immunoglobulins) albo przeciwciała TGI (thyroid growth inhibiting immunoglobulins) [13], a także przeciwciała przeciw korze nadnerczy, komórkom okładzinowym śluzówki żołądka lub wytwarzanemu przez nie czynnikowi wewnętrznemu (czynnikowi Castle'a).

Według klasycznych, ale wciąż dyskutowanych poglądów, w procesie destrukcji komórek tarczycy biorą udział przede wszystkim wewnątrz tarczycowe cytotoksyczne limfocyty T, wykazujące ekspresję CD8 oraz limfocyty B wytwarzające przeciwciała przeciw tarczycowe [11,28,47]. Obecność antygenów zgodności tkankowej HLA DR3 i HLA DR5 oraz polimorfizm genu kodującego białko CTLA-4², zwiększają podatność na zachorowanie, wpływając również na postać choroby i te cechy kliniczne, które wskazują na stopień nasilenia niedoczynności tarczycy. Wystąpienie zanikowej postaci choroby Hashimoto (w której dochodzi do stopniowej atrofii tarczycy) oraz wyższe stężenie TSH przed podjęciem leczenia i większa dawka substytucyjna tyroksyny, wymagana do osiągnięcia eutyreozы, wykazują szczególny związek z polimorfizmem genu CTLA-4 [48].

W ostatnich latach zauważono, że indukowany przez naciekające limfocyty i makrofagi, wzrost ekspresji molekuł proapoptotycznych Fas i FasL (białek przez błonowych, należących do nadrodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów, TNFR), w komórkach pęcherzykowych tarczycy przyczynia się do destrukcji i eliminacji tych komórek w procesie apoptozy. Zjawisko to może zachodzić według samobójczego lub bratobójczego mechanizmu, powodując trwałą, pełnoobjawową niedoczynność tarczycy [47]. Mechanizm jest modulowany przez hormon tyreotropowy (TSH), przeciwciała TSI i anty-TPO oraz działające miejscowo cytokiny pro-

zapalne, np. interferon- γ , interleukina 2, czynnik pobudzający kolonie makrofagów (M-CSF). Bossowski i wsp. nie zaobserwowali jednak istotnej zależności między odsetkiem tyreocytów z podwyższonym stopniem ekspresji molekuł Fas i FasL a stężeniem anty-TPO, co wskazuje na bardziej skomplikowany charakter procesów zachodzących w gruczole tarczowym w aktywnej fazie choroby [11,47]. Potwierdza to również obserwacja, że na powierzchni limfocytów T, infiltrujących tarczycę, także dochodzi do zmiany ekspresji Fas i apoptozy tych komórek, w tym przypadku indukowanej przez białko FasL generowane przez tyreocyty [11,28]. Zdezaktywowane w ten sposób komórki T nie mogą bezpośrednio uszkadzać tyreocytów [47].

Rozpoznanie choroby Hashimoto, poza wywiadem i obrazem klinicznym, wymaga uwzględnienia wyników badań: (1) laboratoryjnych (stężenie w surowicy: przeciwciał anty-TPO, anty-TG, TSH, fT4, fT3, gammaglobulin), (2) ultrasonograficznych, także z wykorzystaniem Dopplera - celem zbadania przepływu naczyniowego (obniżenie echogeniczności całej tarczycy, wystąpienie ognisk hipogenicznych otoczonych tkanką o prawidłowej lub obniżonej echogeniczności, wzmocnienie przepływu w miększu tarczycy), (3) cytopatologicznych (limfocyty i komórki Hürthla w rozmazie), (4) scyntygraficznych (badania mniej przydatne do tego celu, coraz rzadziej wykonywane³). Zdiagnozowanie choroby Hashimoto w jej początkowym, skąpoobjawowym okresie utajonym, może być trudne [35]. Obraz ultrasonograficzny tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto jest często niejednoznaczny ze słabo wyodrębnionymi zmianami ogniskowymi, a rozmazy uzyskane podczas BAC charakteryzują się zróżnicowanym wyglądem, ponieważ poza komórkami odczynu zapalnego mogą zawierać także onkocyty, komórki pęcherzykowe z nasiloną anizocytotą oraz obfity koloid [44]. Wskazaniem do wykonania BAC jest kliniczne podejrzenie zapalenia tarczycy, obecność guzków lub niepokojące zmiany echostruktury tego gruczołu w obrazie USG [44]. Niektórzy autorzy zalecają szczególnie ostrożne i rzadko wykonywane BAC tarczycy u pacjentów z chorobą Hashimoto, u których udowodniono większe ryzyko uwolnienia tyreoglobuliny do krwiobiegu na skutek nakłucia gruczołu. Etiologia choroby Hashimoto jest nieznana. Wśród przyczyn są podawane następujące czynniki: (1) nadmierne lub znacznie większe od dotychczasowego, spożycie jodu; (2) infekcje wirusowe; (3) leki o działaniu immunomodulującym; (4) stres psychiczny; (5) predyspozycje genetyczne. Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy w przebiegu tej choroby [21].

Choroba Hashimoto może współistnieć z niedoczynnością innych gruczołów niż tarczyca (nadnercza, gonady, gruczoły przytarczyczne, wysepki trzustkowe), a także może towarzyszyć różnym schorzeniom autoimmuno-

² Gen CTLA-4 jest umiejscowiony na chromosomie 2q33. Białko CTLA-4 (antygen cytotoksyczności limfocytów T-4), występuje w błonie komórkowej limfocytów T CD4+ i CD8+; przekazuje sygnał do wnętrza limfocyty, hamujący jego aktywację.

³ Prawie 20% pacjentów z chorobą Hashimoto ma prawidłowy obraz scyntygraficzny tarczycy, 50% wykazuje niejednorodny wychwyty jodu, a 30% obecność guzka „zimnego” lub „gorącego” [37].

logicznym (zespół Sjögrena, miastenia, celiakia, niedokrwistość Addisona-Biermera⁴ – występują u ponad 30% pacjentów z chorobą Hashimoto) i chromosomalnym (zespoły: Downa, Klinefeltera, Turnera). Choroba Hashimoto jest czynnikiem ryzyka chłoniaka złośliwego i raka brodawkowego⁵.

Dotychczas nie opracowano skutecznej farmakologicznej terapii tej choroby, ani w jej postaci klasycznej ani w postaci poporodowego zapalenia tarczycy. Leczenie L-tyroksyną (L-T4) ma na celu jedynie łagodzenie objawów. L-T4 zmniejsza rozmiary wola, wyrównuje niedobór endogennej tyroksyny, zapobiega wzrostowi stężenia TSH [21,34], w niewielkim stopniu wpływa też na zmniejszenie stężenia anty-TPO, ale raczej dzięki zwolnieniu czynności tyreocytów (a przez to ograniczenie mechanizmów stymulujących przeciwciała anty-TPO) niż przez bezpośrednie działanie immunosupresyjne. Ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo (5-10%) samostannej remisji niedoczynności tarczycy u chorych, leczenie L-T4 prowadzi się bezterminowo [21]. Wiele jednocześnie przyjmowanych leków wpływa na wchłanianie L-T4 w układzie pokarmowym [34].

ROLA SELENU W CZYNNOSCI TARCZYCY

Funkcje tarczycy są kontrolowane przez wielopoziomowe sprzężenia zwrotne, które występują w osi podwzgórzowo-przysadkowej, w gruczole oraz w układzie obwodowej dystrybucji hormonów tarczycy i innych hormonów. Podstawowym czynnikiem wpływającym na metabolizm tarczycy jest oczywiście spożycie jodu. Jednak odkrycia ostatnich 20 lat wskazują, że zasoby selenowe organizmu⁶ również mogą wpływać na gruczoł tarczycowy. Tarczycza jest narządem o stosunkowo dużym stężeniu selenu [20,27,50], utrzymywanym przez organizm nawet w warunkach niedoboru tego pierwiastka. Obserwacja ta wskazuje na istotną rolę selenu w funkcji gruczołu tarczycowego. I rzeczywiście, wśród fizjologicznych ról, przypisywanych związkom selenu w organizmie człowieka, jest wymieniane wielokierunkowe działanie selenoenzymów w układzie endokrynnym [5,29]. Odkrycie w 1990 r., że 5'-dejdodaza jodotyroninowa typu I (D1) zawiera w centrum aktywnym resztę selenocysteiny [3,8,9] oraz późniejsza identyfikacja dwóch kolejnych izoform dejdodazy (D2 i D3) – również jako selenoenzymów [16,40,41], zwróciło uwagę na istotną funkcję związków selenu w homeostazie hormonów tarczycy.

⁴ Choroba Hashimoto współlistniejąca z chorobą Addisona-Biermera jest diagnozowana jako zespół Schmidta, natomiast obie wymienione choroby z dołączającą się cukrzycą typu 1 określane są jako zespół Carpentera.

⁵ Rak brodawkowy występuje u ponad 9% pacjentów z guzem tarczycy w przebiegu choroby. Częstość występowania tego raka jest większa u pacjentów z cytologicznym rozpoznaniem choroby Hashimoto w porównaniu do chorych z rozpoznaniem zmiany łagodnej [44].

⁶ Pod pojęciem „zasoby selenowe organizmu” należy rozumieć poziom zapasów selenu w organizmie oraz pulę funkcjonalną tego pierwiastka. Za najważniejsze mierniki zasobów selenowych organizmu uważa się stężenie selenu oraz aktywność enzymów selenozależnych.

Jest ona implikowana przez wymienione dejdodazy, których aktywność enzymatyczną determinuje obecność selenu, i które katalizują reakcję konwersji hormonów tarczycy w tkankach obwodowych oraz w gruczole tarczycowym [5,29]. Wiele badań wykonanych na zwierzętach potwierdziło zależność między zasobami selenowymi organizmu a metabolizmem tarczycy [2,3,6,14,54].

Poza izoformami D1 i D2 dejdodazy jodotyroninowej, w tyreocytach są obecne trzy izoformy selenozależnej peroksydazy glutationowej (GPX1, GPX3, GPX4), jedna izoforma reduktazy tioredoksynowej (TrxR1), która także jest selenoenzymem oraz selenobiałko M [5]. Izoformy GPX1 (cytosolowa) i GPX4 (fosfolipidowa) uczestniczą w wewnątrzkomórkowych mechanizmach obrony antyoksydacyjnej, natomiast GPX3 (izoforma osoczowa) jest wydzielana do koloidu tarczycowego, wypełniającego światło komórek pęcherzykowych. Zmniejszając w koloidzie stężenie nadtlenu wodoru, enzym ten hamuje reakcje utleniania i organifikacji jodu oraz sprzężania jodotyrozyn, wpływając bezpośrednio na syntezę hormonów tarczycy. Stanowi to dodatkowy mechanizm regulujący metabolizm gruczołu tarczycowego [5]. Wspomniana reduktaza tioredoksynowa katalizuje z udziałem dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH), redukcję tioredoksyny (Trx) i przez nią lub bezpośrednio redukuje także inne substraty, zawierające mostki disulfidowe [39,53]. Układ TrxR1/Trx/NADPH odgrywa główną rolę w regulowaniu wielu reakcji redoks, ważnych dla metabolizmu tyreocytów [5].

Oprócz wymienionych selenoenzymów, w tkance tarczycy stwierdzono ekspresję genów selenobiałek: P i Sep15, jednak ich rola w funkcjach tarczycy nie została dotychczas jednoznacznie ustalona [5,29].

W badaniach laboratoryjnych, klinicznych i epidemiologicznych wykazano, że ilość spożywanego selenu wpływa na aktywność selenoenzymów, w tym także dejdodaz jodotyroninowych, a suplementacja tym pierwiastkiem może w określonych warunkach stymulować funkcję tarczycy u zwierząt i ludzi [7,15].

W badaniach Sochy i wsp. stwierdzono znamienne mniejsze stężenie selenu w surowicy krwi u pacjentów z chorobą Hashimoto niż u osób zdrowych [45]. Ponadto, u pacjentów z chorobą Hashimoto i łagodną niedoczynnością tarczycy, u których stężenie selenu było poniżej wartości 80 µg/L, zaobserwowano znamienne większe stężenie białek C-reaktywnych, niż w grupie pacjentów o wyższym stężeniu selenu [19].

SUPLEMENTACJA SELENEM PACJENTÓW Z CHOROBA HASHIMOTO

W 1998 r. przeprowadzono niewielkie badania pilotowe dotyczące wpływu suplementacji selenem na rozwój i przebieg autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (AZT) [43]. Wyniki pierwszych badań wydawały się obiecujące, przeprowadzono następne, większe badania w tym kierunku, m.in. w Niemczech [24], Grecji [17]

i nieco później – na Węgrzech [4], w każdym przypadku – na kilkudziesięciuosobowych grupach pacjentów z wysokim mianem anty-TPO. Były to badania trwające od kilku do kilkunastu miesięcy, randomizowane, prospektywne, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowaną placebo. Pacjentom (przeważnie – kobietom) podawano selen w postaci albo selenianu(IV) sodu albo selenometioniny, w dawce 200 µg Se/dobę, jako środek wspomagający standardową terapię L-tyroksyną. W porównaniu z grupami chorych otrzymujących placebo, w grupach suplementowanych selenem zaobserwowano wcześniejszy o parę miesięcy i kilkakrotnie większy, spadek stężenia anty-TPO – niekiedy nawet do wartości prawidłowych. Natomiast w badaniach przeprowadzonych we Włoszech [36] podjęto próbę oceny wpływu suplementacji selenem na strukturę tarczycy we wczesnym stadium rozwoju AZT, jeszcze przed rozpoczęciem terapii L-tyroksyną. Przyjmowanie selenu nawet w dawce zbliżonej do fizjologicznej, tj. 80 µg/dobę, przez 12 miesięcy wpłynęło na poprawę echogeniczności gruczołu. Podobną zależność zaobserwowali również w swoich badaniach Gärtnera i wsp. [24]. Na podkreślenie zasługuje to, że korzystny wpływ na hamowanie procesów autoimmunologicznych w organizmach badanych osób miały obie postaci selenu, przy czym nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych, a zmiany stężeń hormonów tarczycy (fT4, fT3) i TSH były zazwyczaj niewielkie, bez znaczenia klinicznego, zwłaszcza bez wpływu na wielkość substytucyjnej dawki LT4 przyjmowanej przez pacjentów. I co równie ważne – terapeutyczne działanie Se było skuteczne także u osób o prawidłowych zasobach tego pierwiastka przed leczeniem, a pozytywna odpowiedź na suplementację tym pierwiastkiem była niezależna od wieku pacjentów [17,24]. Warto także zauważyć, że ponad 70% pacjentów, suplementowanych selenem w badaniach greckich, odczuło poprawę nastroju, lepsze utrzymanie snu oraz mniejsze zmęczenie, wobec niespełna 50% osób w grupie kontrolnej, które deklarowały poprawę tych samych objawów po zakończeniu eksperymentu [17]. Jak wykazano za pomocą kwestionariusza SF 12, także w Niemczech znamienne więcej osób z grupy suplementowanej ukończyło badanie z poczuciem podniesionej jakości życia [24]. Jest to tłumaczone – hipotetycznie – zmianami obrotu metabolicznego dopaminy i/lub serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym pod wpływem suplementacji selenem [17]. Zgodne z wynikami tych badań pozostają badania przeprowadzone w Turcji, również na pacjentkach z AZT, którym podawano zmienne dawki Se [52] oraz trwające rok badania w Grecji, gdzie ponownie stwierdzono u pacjentek istotny statystycznie, ponad 20% spadek stężenia anty-TPO [34]. Część autorów zauważyła większy procentowo spadek stężenia anty-TPO u pacjentów z wyższym wyjściowym stężeniem tych przeciwciał [24,52]. Obserwacja zapewne zostanie zweryfikowana w dalszych pracach.

Dotychczasowe badania nad wpływem suplementacji selenem na stężenie anty-TPO w przebiegu AZT prowadzono w grupach osób dorosłych. Bonfig i wsp. podjęli próbę poznania tej zależności u dzieci i młodzieży [10].

Pacjentów ze średnią wieku 12 lat, z nowo zdiagnozowanym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy przyporządkowywano losowo do jednej z trzech grup. W grupie pierwszej uczestnicy przyjmowali L-tyroksynę, w grupie drugiej – L-tyroksynę i selen w dawce 100 µg/dobę w postaci selenianu(VI) sodu, w grupie trzeciej – L-tyroksynę i selen w dawce 200 µg/dobę, w tej samej postaci. Po 12 miesiącach nie odnotowano znaczących różnic w stężeniu anty-TPO między pacjentami poszczególnych grup. Przyczyna rozbieżności wyników badań – z większością badań wykonanych na grupach osób dorosłych, nie została ustalona.

Wartościowy przyczynek do omawianych zagadnień wnoszą także badania Negro i wsp. przeprowadzone w grupie ciężarnych kobiet z podwyższonym mianem anty-TPO [37]. Celem badań było sprawdzenie, czy przyjmowanie selenu w okresie ciąży i po porodzie ma wpływ na rozwój poporodowej dysfunkcji tarczycy (PPTD). Stwierdzono znamienne różnicę w częstości występowania PPTD oraz trwałej niedoczynności tarczycy w okresie 12 miesięcy po porodzie, między kobietami suplementowanymi Se a kobietami otrzymującymi placebo – na korzyść tej pierwszej grupy. U kobiet suplementowanych selenem, ultrasonograficzny obraz tarczycy po zakończeniu eksperymentu nie różnił się istotnie od obrazu z okresu ciąży i porodu, natomiast u kobiet otrzymujących placebo uległ istotnemu pogorszeniu, tzn. zwiększył się odsetek przypadków umiarkowanego i zaawansowanego stanu zapalnego tarczycy.

Wspólną obserwacją w większości omówionych wyżej badań była niewielka zmiana stężenia anty-TG pod wpływem suplementacji selenem, najczęściej bez osiągnięcia różnicy istotnej statystycznie między grupami badanymi a kontrolnymi. Różnicę taką stwierdzili jedynie Gärtner i wsp. [24]. Może ona wynikać z mniejszej ilości spożywanego jodu w diecie Niemców. W kilka innych pracach (tabela 1) stwierdzono jednak znamienne różnicę między stężeniem anty-TG na początku i końcu badania w grupie suplementowanej selenem [4,10,36]. Nie znając mechanizmu efektorowego, przypuszcza się, że przeciwciała anty-TG wpływają destrukcyjnie na gruczoł tarczowy, dlatego zmniejszenie ich stężenia należy uznać za korzystne terapeutycznie.

Niedawno w piśmiennictwie naukowym odbyła się interesująca dyskusja na temat korzystnego wpływu suplementacji selenem na odpowiedź immunologiczną organizmu, sprowokowana pracą Karanikasa i wsp., którzy – w odróżnieniu od wcześniejszych zespołów badawczych – nie stwierdzili żadnych istotnych zmian stężenia anty-TPO oraz zmian odsetka komórek wytwarzających cytokiny wśród komórek CD4⁺ i CD8⁺ w populacji limfocytów T krwi obwodowej, w grupie 18 pacjentek przyjmujących substytucyjną dawkę L-tyroksyny i suplementowanych 200 µg selenu/dobę przez 3 miesiące [26]. Przyczyny rozbieżności nie są zrozumiałe. Wśród nich wymienia się: krótki czas trwania eksperymentu, małą liczebność badanej grupy, dużą rozpiętość

Tabela 1. Chronologiczne zestawienie oryginalnych prac poświęconych roli selenu w chorobie Hashimoto u ludzi

Kraj i rok badania	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy kontrolnej	Czas trwania/dawka selenu na dobę	Zmiana stężenia anty-TPO	Inne zaobserwowane efekty biochemiczne i kliniczne	Piśmiennictwo
Niemcy, 1998	35	brak grupy kontrolnej	6 tygodni/100 µg	↓ 87,1%	anty-TG: ↓ 43,1%; TBII: ↓ 79,8 %	[43]
Niemcy, 2002	36	34	12 tygodni/200 µg	↓ 63,6%	poprawa echogeniczności tarczycy: 25% pacjentów poprawa samopoczucia: 69,4% pacjentów	[24]
Grecja, 2003	34	31	6 miesięcy/200 µg	↓ 55,5 %	poprawa samopoczucia: 73,5% pacjentów	[17]
Niemcy, 2003	27	20	6 miesięcy/200 µg	↓ 43,4% ^{1a)} ↓ 45,6% ^{1b)}	brak	[23] ¹⁾
Turcja, 2006	48	40	9 miesięcy/200 µg /100µg	↓ 53,5% ^{2a)} ↓ 18,4% ^{2b)}	zmniejszenie depigmentacji u pacjentów z bielactwem; zmniejszenie zmian skórnych u pacjentów z liszajem	[52] ²⁾
Grecja, 2007	80/40	brak grupy kontrolnej	12 miesięcy/200 µg	↓ 21 %	brak	[34] ³⁾
Austria, 2008	18	18	12 tygodni/200 µg	brak	brak	[26]
Węgry, 2009	70	62	12 miesięcy/200 µg	↓ 60,3%	anty-TG: ↓ 29,2%	[4]
Niemcy, 2010	31	18	12 miesięcy/100 µg /200 µg	brak	anty-TG: ↓ 46,1% ^{4a)}	[10] ⁴⁾
Włochy, 2010	46	30	12 miesięcy/80 µg	↓ 28,5 %	poprawa echogeniczności tarczycy; anty-TG: ↓ 14%	[36]
Polska, 2011	84 ⁵⁾	122 ^{5a)}	6 miesięcy/200 µg	brak	brak	[30]

1) kontynuacja eksperymentu z roku 2002; ^{1a)} w grupie pacjentów, którzy w poprzednim doświadczeniu otrzymywali selen; ^{1b)} w grupie pacjentów, którzy w poprzednim doświadczeniu otrzymywali placebo; ²⁾ 48 pacjentów z grupy badanej przez okres 3 miesięcy otrzymywało selen w dawce 200 µg/dobę; przez kolejne 3 miesiące tylko 20 pacjentów kontynuowało przyjmowanie selenu ww. dawce, a 20 pacjentów przyjmowało selen w dawce 100 µg/dobę; przez kolejne 3 miesiące 12 pacjentów (z grupy przyjmującej selen w dawce 200 µg/dobę) kontynuowało przyjmowanie selenu w niezmienionej dawce, a 12 pacjentów (z grupy przyjmującej selen w dawce 100 µg/dobę) ponownie przyjmowało selen w dawce 200 µg/dobę; ^{2a)} w grupie pacjentów, którzy przez cały okres trwania eksperymentu przyjmowali selen w dawce 200 µg/dobę; ^{2b)} w grupie pacjentów, którzy przez okres trwania eksperymentu przyjmowali selen w dawkach 200 µg/100 µg/200 µg/dobę; ³⁾ 80 pacjentów z grupy badanej przez okres 6 miesięcy otrzymywało selen; przez kolejne 6 miesięcy tylko 40 pacjentów kontynuowało przyjmowanie selenu; ⁴⁾ 31 pacjentów z grupy badanej zostało podzielonych na dwie podgrupy: przyjmujących selen w dawce 200 µg/dobę (n=18) i przyjmujących selen w dawce 100 µg/dobę (n=13); ^{4a)} zmiana w grupie pacjentów przyjmujących selen w dawce 200 µg/dobę; ⁵⁾ 42 pacjentów z grupy badanej otrzymywało selen; 42 pacjentów z grupy badanej otrzymywało selen i L-tyroksynę; ^{5a)} 40 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało placebo; 41 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało L-tyroksynę; 41 pacjentów z grupy kontrolnej było zdrowych.

wiekową pacjentek (19-85 lat), stosunkowo niskie, wyjściowe stężenia anty-TPO (około 500 IU/mL), a także – nie podany przez autorów – czas trwania choroby, który mógł przesądzić o jej chronicznym charakterze [22,51]. Autorzy przypuszczają, że niejednakowy sposób zaopatrzenia żywieniowego w selen i jod mógł wpłynąć na odmienne wzorce reakcji na podanie selenu [25]. Jeszcze bardziej hipotetyczny charakter ma sugestia, że u niektórych pacjentek z AZT występuje defekt wbudowania selenu w strukturę selenoenzymów i dlatego nie reagują na leczenie tym pierwiastkiem [51]. Pozostaje także wciąż kwestią kontrowersyjną, czy stężenie anty-TPO we krwi obwodowej odzwierciedla przebieg choroby wewnątrz gruczołu tarczowego [22].

W pracy kazuistycznej [55] potwierdzono wyniki wcześniejszych, krótkoterminowych obserwacji innych autorów, omówionych wyżej. W badaniu uczestniczyła 23-letnia pacjentka, u której stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał anty-TPO, równe 195 IU/mL na początku eksperymentu (norma: do 35 IU/mL). Objętość tarczycy pacjentki przekraczała prawie o 20% górną granicę zakresu prawidłowego. Echogeniczność obu płątów gruczołu była niejednorodna, obniżona z rozszanymi zwłóknieniami. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na stan eutyreozy. Pacjentka rozpoczęła terapię L-tyroksyną w dawce 25 µg/dobę (preparat Euthyrox 25) oraz przyjmowała codziennie z posiłkiem 50 µg selenu w postaci drożdży selenowych (Walmark) przez pierwsze 8 miesięcy, a następnie dawkę tę zwiększono do 100 µg Se/dobę przez kolejnych sześć miesięcy. Podczas suplementacji mniejszą dawką Se, stężenie anty-TPO zmalało nieznacznie, o 3%, natomiast po zwiększeniu dawki odnotowano spadek stężenia anty-TPO o ponad 75%, do wartości 46,5 IU/mL. Było zbliżone do górnej granicy zakresu prawidłowego, jednak pacjentka przebrała suplementację selenem, nadal przyjmując 25 µg L-tyroksyny. Po następnych, niespełna 5 miesiącach stężenie przeciwciał anty-TPO wzrosło do 127 IU/mL, przy jednoczesnym spadku wartości wskaźników zasobów selenowych organizmu. Podobny wynik był także obserwowany przez innych autorów [23,52]. Warto dodać, że długotrwała suplementacja selenem nie wywołała żadnych zaburzeń w układzie endokrynnym pacjentki, zarówno w funkcji tarczycy jak i czynności jajników. Drożdże selenowane okazały się dobrym nośnikiem selenu.

Wyniki wszystkich omówionych badań (z dwoma wyjątkami [10,26] wyżej wspomnianymi) sugerują, że selen hamuje wytwarzanie przeciwciał przeciw-tarczycowych anty-TPO (tabela 1). Odbywa się to przez bliżej nieokre-

ślony mechanizm, w którym peroksydaza glutationowa nie odgrywa prawdopodobnie zasadniczej roli. Badania te przeprowadzono jednak w stosunkowo krótkich interwałach czasowych (3-6 miesięcy), bez uwzględnienia wpływu selenu, np. na funkcję endokrynną jajników i nie sprawdzając trwałości skutków leczenia selenem oraz bezpieczeństwa długotrwałej terapii.

Próbę lepszego poznania mechanizmów leżących u podstaw efektywności łączenia terapii L-tyroksyną z suplementacją selenem w przebiegu choroby Hashimoto podjęli Krysiak i Okopień [30]. W eksperymencie zaobserwowano, iż zarówno L-tyroksyna, jak i selen – w postaci selenometioniny – obniżały stan zapalny, jednak za pośrednictwem odmiennych efektorów. L-tyroksyna oddziaływała na aktywność monocytów przez zmniejszanie sekrecji przez te komórki cytokin, takich jak: TNF-α, IL-1β, IL-6 i MCP-1. Selenometionina regulowała natomiast wydzielniczą aktywność limfocytów, hamując sekrecję cytokin: TNF-α, IL-2 i IFN-γ. Należy również zauważyć, iż w terapii skojarzonej, oddziaływania na wspomniane leukocyty były znacznie wyraźniejsze, co można przypisywać synergii L-tyroksyny z selenem w regulowaniu aktywności odmiennych typów komórek. Jednak do dokładnego wskazania przyczyn tej obserwacji niezbędne są dalsze analizy. Obecnie można jedynie spekulować, iż czynnikami sprawczymi są różnice w absorpcji i metabolizmie L-tyroksyny między monocytami a limfocytami, albo zróżnicowane stężenie selenu w populacjach tychże komórek. Należy zatem oczekiwać, że zagadnienia te staną się wkrótce obiektem intensywnych prac badawczych.

PODSUMOWANIE

Wyniki zdecydowanej większości badań wskazują, że suplementacja selenem może być korzystna w leczeniu choroby Hashimoto. Kilku- lub kilkunastomiesięczna terapia wspomagająca selenem nie wywołuje zaburzeń w funkcji tarczycy. Do ustalenia pozostaje jednak długookresowa trwałość jej wyników, a także możliwość terapeutycznej aplikacji Se w grupach pacjentów o zróżnicowanym poziomie zasobów selenowych. Interakcje molekularne, leżące u podstaw obserwacji omówionych w artykule, nie są jednak do końca poznane. Przyszłe badania powinny ustalić w jaki sposób zasoby selenowe organizmu mają wpływ na: (1) stężenie limfocytów CD4 i CD8; (2) ekspresję białek Fas i FasL na powierzchni tyreocytów oraz limfocytów T naciekających tarczycę; (3) wytwarzanie cytokin zapalnych przez naciekające limfocyty; (4) stężenie białek pro- i antyapoptotycznych wewnątrz tyreocytów.

PISMIENICTWO

- [1] Amino N., Tada H., Hidaka Y., Hashimoto K.: Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocr. J.*, 2002; 49: 393-397
- [2] Arthur J.R., Bermanno G., Mitchell J.H., Hesketh J.: Regulation of selenoprotein gene expression and thyroid hormone metabolism. *Biochem. Soc. Trans.*, 1996; 24: 384-388
- [3] Arthur J.R., Nicol F., Grant E., Beckett G.J.: The effects of selenium deficiency on hepatic type I iodothyronine deiodinase and protein disulphide isomerase assessed by activity measurements and affinity labelling. *Biochem. J.*, 1991; 274: 297-300
- [4] Balázs C.: The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. *Orv. Hetil.*, 2008; 149: 1227-1232
- [5] Beckett G.J., Arthur J.R.: Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.*, 2005; 184: 455-465
- [6] Beckett G.J., Beech S.G., Nicol F., Walker S.W., Arthur J.R.: Species differences in thyroidal iodothyronine deiodinase expression and the effect of selenium deficiency on its activity. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1993; 7: 123-124
- [7] Beech S.G., Walker S.W., Beckett G.J., Arthur J.R., Nicol F., Lee D.: Effect of selenium depletion on thyroidal type-I iodothyronine deiodinase activity in isolated human thyrocytes and rat thyroid and liver. *Analyst*, 1995; 120: 827-831
- [8] Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Köhrle J.: Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990; 173: 1143-1149
- [9] Berry M., Banu L., Larsen P.: Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*, 1991; 349: 438-440
- [10] Bonfig W., Gärtner R., Schmidt H.: Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJournal*, 2010; 10: 990-996
- [11] Bossowski A., Czarnocka B., Stasiak-Barmuta A., Bardadin K., Urban M., Dadan J.: Analiza ekspresji cząsteczek Fas, FasL oraz kaspazy 8 w tkance gruczołu tarczowego u młodych pacjentów z chorobami immunologicznymi i nieimmunologicznymi gruczołu tarczowego. *Endokrynol. Pol./Polish J. Endocrinol.*, 2007; 58: 303-313
- [12] Chistiakov D.A., Turakulov R.I.: CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J. Mol. Endocrinol.*, 2003; 31: 21-36
- [13] Cho B.Y., Shong Y.K., Lee H.K., Koh C.S., Min H.K., Sohn I.: Role of blocking TSH receptor antibodies on the development of hypothyroidism and thyroid atrophy in primary myxedema. *Korean J. Intern. Med.*, 1989; 4: 108-117
- [14] Contempre B., Denef J.F., Dumont J.E., Many M.C.: Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. *Endocrinology*, 1993; 132: 1866-1868
- [15] Corvilain B., Contempre B., Longombe A.O., Goyens P., Gervy-Decoster C., Lamy F., Vanderpas J.B., Dumont J.E.: Selenium and the thyroid: how the relationship was established. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993; 57: 244S-248S
- [16] Davey J.C., Becker K.B., Schneider M.J., St Germain D.L., Galton V.A.: Cloning of a cDNA for the type II iodothyronine deiodinase. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 26786-26789
- [17] Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A.: Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003; 148: 389-393
- [18] Dussault J.H., Fisher D.A.: Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet. Gynaecol.*, 1999; 93: 15-20
- [19] Erdal M., Sahin M., Hasimi A.: Uckaya G., Kutlu M., Saglam K.: Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2008; 123: 1-7
- [20] Falnoga I., Tusek-Znidaric M., Horvat M., Stegnar P.: Mercury, selenium, and cadmium in human autopsy samples from Idrija residents and mercury mine workers. *Environ. Res.*, 2000; 84: 211-218
- [21] Fatourechi V.: Prawda o chorobach autoimmunizacyjnych tarczycy. *Medycyna po Dyplomie*, 2000; 9: 20-27
- [22] Gärtner R., Duntas L.: Effects of selenium supplementation on TPOAb and cytokines in acute autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 2008; 18: 669-670
- [23] Gärtner R., Gasnier B.C.: Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors*, 2003; 19: 165-170
- [24] Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W., Krebs B., Angstwurm M.W.: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 1687-1691
- [25] Karanikas G., Dudczak R., Willheim M.: Author's Response to Letters to the Editor Concerning "No Immunological Benefit of Selenium in Consecutive Patients with Autoimmune Thyroiditis". *Thyroid*, 2008; 18: 673-674
- [26] Karanikas G., Schuetz M., Kontur S., Duan H., Kommata S., Schoen R., Antoni A., Kletter K., Dudczak R., Willheim M.: No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 2008; 18: 7-12
- [27] Katoh Y., Sato T., Yamamoto Y.: Determination of multielement concentrations in normal human organs from the Japanese. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2002; 90: 57-70
- [28] Kawakami A., Eguchi K.: Involvement of apoptotic cell death in autoimmune diseases. *Med. Electron Microsc.*, 2002; 35: 1-8
- [29] Köhrle J., Jakob F., Contempre B., Dumont J.E.: Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 944-984
- [30] Krysiak R., Okopien B.: The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 2206-2215
- [31] Lee J.H., An M.A., Jeon J.S., Song C.U., Shong M., Kim Y.K., Ro H.K.: Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease and Hashimoto disease. *Korean J. Intern. Med.*, 1995; 10: 10-15
- [32] Li Y., Shan Z., Teng W., Yu X., Li Y., Fan C., Teng X., Guo R., Wang H., Li J., Chen Y., Wang W., Chawinga M., Zhang L., Yang L., Zhao Y., Hua, T.: Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 72: 825-829
- [33] Mazokopakis E.E., Chatzipavlidou V.: Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. *Current concepts. Hell. J. Nucl. Med.*, 2007; 10: 6-8
- [34] Mazokopakis E.E., Papadakis J.A., Papadomanolaki M.G., Bantistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES.: Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2007; 17: 609-612
- [35] Mróz-Zawistowska M., Grys I., Lipko A.: Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu choroby Hashimoto. *Lek. Wojsk.*, 1998; 11-12: 715-718
- [36] Nacamulli D., Mian C., Petricca D., Lazzarotto F., Barollo S., Pozza D., Masiero S., Faggian D., Plebani M., Girelli M.E., Mantero F., Betterle C.: Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 73: 535-539
- [37] Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H.: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid

- status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 1263-1268
- [38] Niedziela M.: Rola peroksydazy tarczycowej w fizjologii i patofizjologii gruczołu tarczowego. *Endokrynologia Polska/Polish J. Endocrinol.*, 2003; 54: 444-449
- [39] Papp L.V., Lu J., Holmgren A., Khanna K.K.: From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid. Redox Signal.*, 2007; 9: 775-806
- [40] Salvatore D., Bartha T., Harney J.W., Larsen P.R.: Molecular, biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology*, 1996; 137: 3308-3315
- [41] Salvatore D., Low S.C., Berry M., Maia A.L., Harney J.W., Croteau W., St Germain D.L., Larsen P.R.: Type 3 iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 2421-2430
- [42] Sawin C.T.: The heritage of dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). *Endocr. J.*, 2002; 49: 399-403
- [43] Schmidt K.J., Bayer W., Schweizer T., Hewel T.: Selensubstitution – ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Schilddrüsenerkrankungen? *Vitaminspur.*, 1998; 13: 33-39
- [44] Słowińska-Klencka D., Sporny S., Klencki M., Popowicz B., Lewiński A.: Przewlekłe zapalenie tarczycy - aktualny problem w diagnostyce cytologicznej tarczycy. *Endokrynol. Pol./Polish J. Endocrinol.*, 2006; 57: 299-306
- [45] Socha K., Dziemianowicz M., Omeljaniuk W.J., Soroczyńska J., Borawska M.H.: Nawyki żywieniowe a stężenie selenu w surowicy u pacjentów z chorobą Hashimoto. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2012, 93: 824-827
- [46] Stankowiak-Kulpa H., Sowiński J.: Kliniczne znaczenie miana autoprzeciwciał anti-TPO w diagnozowaniu chorób tarczycy. *Nowiny Lek.*, 2000; 69: 606-611
- [47] Stassi G., Zeuner A., Di Liberto D., Todaro M., Ricci-Vitiani L., De Maria R.: Fas-FasL in Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Immunol.*, 2001; 21: 19-23
- [48] Stęchły T., Kula D., Steinhof K., Jurecka-Lubieniecka B.: Polimorfizm A(-308)G genu TNF i A(49)G genu CTLA-4 w chorobie Hashimoto. *Endokr. Pol.*, 2005; 56: 96-97
- [49] Syrenicz A., Syrenicz M., Sworczak K., Garanty-Bogacka B., Zimnicka A., Walczak M.: Choroba Hashimoto i niedoczynność tarczycy w okresie rozrodczym – istotny problem dla kobiety i jej dziecka. *Endokrynol. Pol.*, 2005; 56: 1008-1015
- [50] Tiran B., Karpf E., Tiran A.: Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch. Environ. Health*, 1995; 50: 242-246
- [51] Turker O., Karapolat I.: There is immunological benefit of selenium treatment in autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 2008; 18: 671-672
- [52] Turker O., Kumanlioglu K., Karapolat I.: Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J. Endocrinol.*, 2006; 190: 151-156
- [53] Zagrodzki P.: Reduktaza tioredoksynowa – nowy cel molekularnych badań medycznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56: 155-167
- [54] Zagrodzki P., Nicol F., McCoy M.A., Smyth J.A., Kennedy D.G., Beckett G.J., Arthur J.R.: Iodine deficiency in cattle: compensatory changes in thyroidal selenoenzymes. *Res. Vet. Sci.*, 1998; 64: 209-211
- [55] Zagrodzki P., Ratajczak R.: Selenium supplementation in autoimmune thyroiditis female patient - effects on thyroid and ovarian functions (case study). *Biol. Trace Elem. Res.*, 2008; 126: 76-82
- [56] Zieleźnik W., Peszel-Barlik M., Sieroń A.: Ultrasonograficzne obrazy we wczesnej fazie choroby Hashimoto. *Wiad. Lek.*, 2001; 53: 518-521

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.