

An Overview of the Biological Function of Selenium and Selenoproteins in the Body and its Effect on Diabetes

Valinezhad Sani F¹

1- Assistant Professor of Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical and Rehabilitation Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Abstract

Received: 2023.11.27 Accepted: 2024.01.10

Purpose: Selenium is an essential ultra-trace element that regulates many biological processes including cellular response to oxidative stress, redox signaling, cell differentiation, and immune response. In addition, selenium is also involved in the synthesis of thyroid hormones, which regulates the basal metabolism in all body tissues. In this article, the function of selenium and selenoproteins as well as their role in various processes and the occurrence of diabetes are investigated.

Methods: In this research, 79 articles between 1984 and 2023 from PubMed, Web of Science, Scopus, and SID databases were reviewed regarding the function of selenium and selenoproteins.

Results: The biochemical and cellular effects of selenium are obtained through the activity of selenoproteins containing selenocysteine. In this article, some of the protective effects of selenium and selenoproteins in different parts, such as antioxidant defense, cardiovascular system, brain function, cell differentiation, cancer prevention, immune system regulation and detoxification of heavy metals were mentioned. The effects of selenium on health are complex, and consuming super-nutritional doses of selenium can increase the risk of type 2 diabetes. In recent decades, optimizing selenium intake to prevent diseases related to selenium deficiency or excess has been recognized as an important issue in global health. Considering that the basic level of selenium is not the same in different populations, including in Iran, there is a need for separate studies to determine the reference range.

Conclusion: Selenium as a redox center plays different roles in selenoproteins. More relevant basic and clinical studies are expected to maximize the benefits of selenium use and help reduce its potential risks. Also, the investigation of hidden mechanisms in the field of selenium effects on various diseases requires more studies.

Keywords: Selenium, Selenoproteins, Biological Function, Diabetes

مروری بر عملکرد بیولوژیک سلنیوم و سلنوپروتئین ها در بدن و اثر آن بر بروز دیابت

فاطمه ولی نژاد ثانی^۱

هدف: سلنیوم یک عنصر فوق کمیاب ضروری است که طیف وسیعی از فرآیندهای بیولوژیک از جمله پاسخ سلولی به استرس اکسیداتیو، سیگنال دهی ردوکس، تمایز سلولی و پاسخ ایمنی را تنظیم می کند. علاوه بر این، سلنیوم در سنتز هورمون های تیروئید نیز مشارکت دارد که باعث تنظیم متابولیسم پایه در تمام بافت های بدن می شود. در این مقاله عملکرد سلنیوم و سلنوپروتئین ها و همچنین نقش آنها در فرآیندهای مختلف و بروز دیابت مورد بررسی قرار می گیرد.

روش بررسی: در این تحقیق، ۷۹ مقاله از پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Web of science، Scopus، SID در بازه زمانی ۱۹۸۴ تا ۲۰۲۳ در خصوص عملکرد سلنیوم و سلنوپروتئین ها بررسی گردید.

یافته ها: اثرات بیوشیمیایی و سلولی سلنیوم از طریق فعالیت سلنوپروتئین های حاوی سلنوسیستئین حاصل می شود. در این مقاله به برخی از اثرات محافظتی سلنیوم و سلنوپروتئین ها در بخش های مختلف، نظیر دفاع آنتی اکسیدانی، سیستم قلبی-عروقی، عملکرد مغز، تمایز سلولی، پیشگیری از سرطان، تنظیم سیستم ایمنی و سمیت زدایی ناشی از فلزات سنگین اشاره



Copyright © 2023 Mashhad University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

► Please cite this article as: Valinezhad Sani F. An Overview of the Biological Function of Selenium and Selenoproteins in the Body and its Effect on Diabetes. *JPSR* 2023; 13(1): 93-103. DOI: 10.22038/JPSR.2024.76026.2570

گردید. اثرات سلینیوم بر سلامتی پیچیده است و مصرف دوزهای فوق تغذیه‌ای آن، می‌تواند خطر بروز دیابت تیپ ۲ را افزایش دهد. در دهه‌های اخیر، بهینه‌سازی مصرف سلینیوم برای پیشگیری از بیماری‌های مربوط به کمبود یا اضافه بودن سلینیوم به عنوان یک مساله مهم در بهداشت جهانی شناخته شده است. با توجه به اینکه سطح پایه سلینیوم در جمعیت‌های مختلف، از جمله در کشور ایران، یکسان نیست، نیاز به مطالعات جداگانه برای تعیین محدوده مرجع وجود دارد.

نتیجه‌گیری: سلینیوم به عنوان یک مرکز ردوکس در سلنوپروتئین‌ها نقش‌های مختلفی ایفاء می‌کند. انتظار می‌رود که مطالعات پایه و بالینی مرتبط‌تر، فواید استفاده از سلینیوم را به حداکثر برسانند و به کاهش خطرات بالقوه آن کمک کنند. همچنین بررسی مکانیسم‌های نهفته در زمینه اثرات سلینیوم بر بیماری‌های مختلف نیازمند مطالعات بیشتری است.

کلمات کلیدی: سلینیوم، سلنوپروتئین‌ها، عملکرد بیولوژیک، دیابت

نویسنده مسئول: فاطمه ولی‌نژاد ثانی، valinezhadfl@mums.ac.ir، ORCID: 0000-0003-4463-2424

آدرس: مشهد، میدان آزادی، درب شرقی دانشگاه فردوسی مشهد، پردیس دانشگاه، مجتمع آموزشی شهید خوارزمی، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی

۱- استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مقدمه

سلینیوم (Selenium, Se) یک عنصر فوق کمیاب و یک ریزمغذی ضروری است که از طریق غذا وارد بدن شده و در اندام‌ها و بافت‌های مختلف ذخیره می‌شود. اثرات بیولوژیک سلینیوم عمدتاً از طریق فعالیت‌های سلنوپروتئین‌های حاوی سلنوسیستئین (Selenocysteine, Sec) حاصل می‌شود (۱). سلنوسیستئین، بیست و یکمین اسید آمینه طبیعی دارای کد ژنتیکی است، که در آن سلینیوم جایگزین سولفور در اسید آمینه سیستئین (Cysteine, Cys) شده است (۲). حضور سلنوسیستئین برای فعالیت آنزیمی سلنوپروتئین‌ها ضروری است (۳). سلنوپروتئین‌ها در اندام‌ها و بافت‌های مختلف توزیع می‌شوند و سوبستراها و عملکردهای متفاوتی دارند. در مجموع ۲۵ ژن کدکننده سلنوپروتئین در انسان توصیف شده است که بیشتر این ژن‌ها، آنزیم‌های ردوکس را رمزگذاری می‌کنند (۴). در میان سلنوپروتئین‌هایی که به خوبی شناخته شده‌اند، پنج ایزوآنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase, GPx)، سه ایزوآنزیم تیوردوکسین ردوکتاز (Thioredoxin Reductase, TrxR) و آنزیم متیونین سولفوکسید ردوکتاز ۲ (Methionine sulfoxide reductase B, MsrB) وجود دارند که حاوی اسید آمینه سلنوسیستئین در جایگاه فعال خود هستند. ایزوآنزیم‌های GPx با استفاده از گلوتاتیون احیا شده (GSH)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و هیدروپراکسیدهای آلی را غیرفعال می‌کنند. ایزوآنزیم‌های TrxR طیف گسترده‌ای از

سوبستراها را از جمله تیوردوکسین‌های اکسید شده ۱ و ۲، H_2O_2 و هیدروپراکسیدهای آلی را احیا می‌کنند؛ در حالی که MsrB، متیونین سولفوکسید آزاد و متصل به پروتئین را احیاء می‌کند (۵). ایزوآنزیم‌های یدوتیرونین دیویدیناز (Iodothyronine deiodinase, Dio 1, 2, 3)، سلنوپروتئین‌هایی هستند که در متابولیسم هورمون‌های تیروئید شرکت می‌کنند (۶). سلنوپروتئین‌های Selenoprotein P (Sepp1)، یک گلیکوپروتئین مونومر است که حاوی ۱۰ رزیدوی سلنوسیستئین است و توسط کبد سنتز می‌شود. اکثر Se خارج سلولی که در پلاسما در گردش است در سلنوپروتئین P قرار دارد (۷). علاوه بر عملکرد فیزیولوژیک آن در انتقال سلینیوم، سلنوپروتئین P دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی نیز است (۸). از دیگر سلنوپروتئین‌های شناخته شده می‌توان به سلنوپروتئین S، W و N اشاره کرد که سلنوپروتئین S با پاسخ‌های التهابی و استرس شبکه آندوپلاسمی مرتبط است و سلنوپروتئین‌های W و N در رشد و نگهداری عضلات شرکت می‌کنند (۹-۱۱). همچنین سلنوپروتئین‌های S و N و برخی دیگر از سلنوپروتئین‌ها در تاخوردگی پروتئین‌ها نقش دارند. علاوه بر سلنوپروتئین‌های فوق، سلنوپروتئین‌های دیگری نیز شناسایی شده‌اند که عملکرد آن‌ها به طور کامل مشخص نشده است و نیاز به بررسی بیشتر دارد (جدول ۱) (۱۲).

جدول ۱: انواع سلنوپروتئین ها و عملکرد هر یک در بدن انسان

عملکرد	انواع سلنوپروتئین‌ها
آنتی‌اکسیدانی	گلوکاتیون پراکسیداز (۱،۲،۳،۴،۶)، سلنوپروتئین‌های K,W,R
سیگنال‌دهی ردوکس	تیوردوکسین ردوکتاز (۱،۲،۳)
سنتز هورمونهای تیروئیدی	یدوتیرونین دیویدیناز (۱،۲،۳)
سنتز سلنوسیستئین	سلنوسففات سنتتاز ۲
ذخیره و انتقال سلنیوم	سلنوپروتئین P
تاخوردگی پروتئین	سلنوپروتئین‌های F,N,M,S
ناشناخته	سلنوپروتئین‌های H,I,O,T,V

روش بررسی

این مطالعه از نوع مروری روایتی بوده که با هدف بررسی عملکرد سلنیوم و سلنوپروتئین‌ها و همچنین نقش آن‌ها در فرآیندهای مختلف بیولوژیک انجام گردیده است. مقالات بررسی شده در تحقیق حاضر بین سال‌های ۱۹۸۴ الی ۲۰۲۳ انتشار یافته‌اند. تلاش نویسنده بر این بوده است تا از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، SID مقالات با کیفیت و مرتبط با موضوع را از طریق کلیدواژه‌های سلنیوم، سلنوپروتئین‌ها، عملکرد بیولوژیک و دیابت، جستجو و استخراج نماید. معیارهای ورود مقالات شامل مقالات مرتبط با عملکرد بیولوژیک سلنیوم و دسترسی به متن کامل مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی بوده است و مقالاتی که فقط چکیده را شامل می‌شدند به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

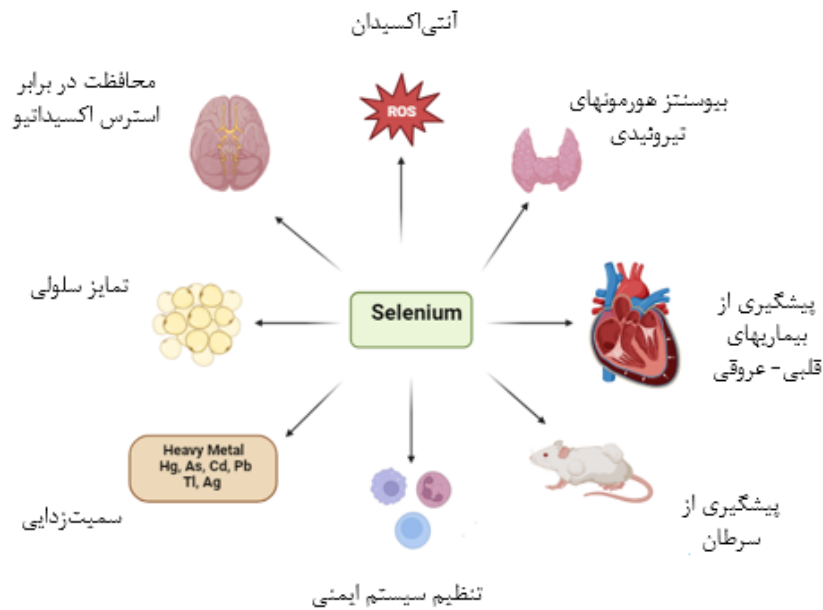
سلنیوم به عنوان یک مرکز ردوکس در سلنوپروتئین‌ها نقش‌های مختلفی ایفاء می‌کند که در ادامه به برخی از مهمترین آن‌ها اشاره می‌شود (شکل ۱).

نقش سلنیوم در دفاع آنتی‌اکسیدانی

گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species, ROS) شامل رادیکال‌های آزاد مانند آنیون سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و لیپیدی و همچنین گونه‌های غیر رادیکال اکسیدکننده مانند پراکسید هیدروژن، پراکسی نیتريت و اکسیژن منفرد ROS به طور مداوم در زنجیره تنفسی میتوکندری با احیا یک الکترونی اکسیژن مولکولی تولید می‌شود. استرس

اکسیداتیو به صورت عدم تعادل بین سیستم‌های اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی سلولی ظاهر می‌شود. این عدم تعادل عمدتاً در تولید مقادیر زیادی از گونه‌های فعال اکسیژن رخ می‌دهد، به طوری که از ظرفیت مهار سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی فراتر رفته و در نهایت منجر به آسیب ساختاری و عملکردی به DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شود (۵). سلنیوم، اغلب به عنوان "آنتی‌اکسیدان" برجسب‌گذاری می‌شود، هر چند بیشتر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلنیوم به سلنواگزیم‌های تجزیه‌کننده ROS متکی است که حاوی سلنوسیستئین در جایگاه کاتالیزوری خود هستند که شناخته شده‌ترین آن‌ها GPX ها و تیوردوکسین ردوکتازها می‌باشد.

پنج تا از هشت GPX انسان سلنوپروتئین است که در جایگاه فعال آنها رزیدیوی Sec وجود دارد، در حالی که جایگاه فعال سه GPX دیگر حاوی سیستئین است. به دلیل واکنش‌پذیری بالای رزیدوهای Sec با H_2O_2 ، گلوکاتیون پراکسیدازها به کاهش غلظت این ماده کمک می‌کنند (۱۳، ۱۴). مطالعات داخل سلولی نیز نشان داده است سلول‌هایی که GPX-1 یا GPX-4 را بیش از حد بیان می‌کنند در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از محرک‌های مختلف مرگ سلولی مقاومت بیشتری نشان می‌دهند (۱۵). گلوکاتیون پراکسیداز پلاسما (GPX-3)، مهم‌ترین سلنواگزیم سم‌زدایی ROS در پلاسما انسان است که احیا پراکسید هیدروژن خارج سلولی و هیدروپراکسیدهای لیپیدی را کاتالیز می‌کند (۱۶). علاوه بر گلوکاتیون پراکسیدازها، خانواده سلنواگزیم تیوردوکسین ردوکتازها قادر به تجزیه هیدروپراکسیدها با استفاده از تیوردوکسین و نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات



شکل ۱: اثرات بیولوژیک سelenium

سelenium با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی شناخته شده است؛ همچنین در بیوسنتز و متابولیسم هورمون های تیروئیدی شرکت می‌کند؛ از اندام ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند؛ دارای خواص ضد آتروژنیک بوده و در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، تمایز سلولی و سمیت‌زدایی فلزات سنگین نقش دارد.

سelenium می‌تواند باعث بهبود این وضعیت شود (۲۲). کاربرد سelenium برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی چندین دهه است که مورد توجه قرار گرفته است. آزمایش‌های حیوانی نشان داده‌اند که مصرف مکمل‌های سelenium خوراکی می‌تواند سطح و درجه پلاک های آترواسکلروتیک را کاهش داده و التهاب عروقی و اختلال عملکرد اندوتلیال عروقی را نیز کاهش دهد (۲۳، ۲۴). پیشنهاد شده است که سelenium ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو در اندوتلیوم از طریق تنظیم آبشار اسید آراشیدونیک، سم‌زدایی هیدروپراکسیدها و مهار اکسیداسیون LDL و همچنین با تأثیر بر سیستم ایمنی از طریق تعدیل دستگاه تنفسی فاگوسیتیک اثر ضد آتروژنیک داشته باشد (۲۵). در یک مطالعه دوسوکور، مصرف مکمل سelenium باعث افزایش سطح سelenium سرم و فعالیت GPX شده است. GPX4 به کاهش هیدروپراکسیدهای مشتق شده از فسفولیپیدها و کلسترول استر کمک می‌کند. همچنین ارتباط مثبتی بین سطح سelenium سرم با غلظت کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) که دارای اثر ضد آترواسکلروتیک است، مشاهده شد (۲۶، ۲۷). محققین نشان داده‌اند، سelenium به عنوان جزئی از سلنوپروتئین ها با از بین بردن ROS و کاهش پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای لیپیدی می‌تواند پیشرفت

(NADPH) است (۱۷). به نظر می‌رسد برخی دیگر از سلنوپروتئین ها نظیر سلنوپروتئین S و W در تنظیم سطوح ROS داخل سلولی و محافظت از استرس اکسیداتیو در سلول های پستانداران کشت شده نقش دارند (۱۹، ۱۸).

نقش سelenium در سیستم قلبی-عروقی

با توجه به تحقیقات اخیر، آسیب اکسیداتیو به اندوتلیوم عروقی در شروع و پیشرفت بیماری های قلبی-عروقی مانند فشار خون بالا، نارسایی قلبی و آترواسکلروز نقش مهمی دارد (۲۰). در شرایط التهاب و عفونت، مقادیر زیادی ROS در عروق، به ویژه توسط خانواده آنزیمی NAD(P)H اکسیدازها تولید می‌شود و سوپراکسید تولید می‌کند. واکنش سوپراکسید با اکسید نیتریک (NO) با کاهش فراهمی زیستی NO، شل شدن عروق وابسته به اندوتلیوم را مختل می‌کند و منجر به تولید اکسیدان قوی پراکسی نیتریت می‌شود که در اختلال عملکرد اندوتلیال نقش دارد (۵). اولین شواهد ارتباط سelenium با بیماریهای قلبی-عروقی در بیماری کشان که همراه با کاردیومیوپاتی است نشان داده شد. این بیماری در برخی از مناطق چین که خاک آن منطقه از سelenium کافی برخوردار نیست، شایع است (۲۱) گزارش شده است که غلظت های پایین سelenium در خون و سرم بیماران مبتلا به بیماری کشان وجود دارد و مصرف مکمل

می‌کنند، در حالی که ROS بیش از حد ممکن است مرگ سلول‌ها را از طرق آپوپتوز و نکروز تقویت کند (۳۸). همچنین اختلال در تنظیم سلنوپروتئین‌ها ممکن است مرتبط با پاتوژنز بیماری‌های مربوط به تمایز سلولی و غیرتمایزی مانند دیابت یا سرطان باشد (۳۹، ۴۰). مطالعات نشان داده است تجویز اگزوزن H_2O_2 در غلظت‌های پایین، تمایز سلول‌های چربی را در شرایط آزمایشگاهی تحریک می‌کند (۴۱)؛ در حالی که استرس اکسیداتیو منجر به سرکوب چربی‌زایی و همچنین مهار لیپوژنز تحریک شده توسط انسولین در سلول‌های چربی بالغ می‌شود (۴۲)؛ لذا القای به موقع آنزیم‌های کاهش دهنده ROS، کنترل دقیق تعادل ردوکس داخل سلولی را در طول تمایز سلول‌های چربی و در سلول‌های چربی بالغ تضمین می‌کند. همچنین گزارش شده است که انتقال از حالت تکثیر به توقف در رشد یا تمایز انتروسیت‌ها با تغییر محیط ردوکس روده مرتبط است (۴۳).

نقش سلنیوم در پیشگیری از سرطان

آسیب ژنوتوکسیک ناشی از انباشت تغییرات اکسیداتیو بازمی‌تولید DNA و شکستگی‌های تک یا دو رشته‌ای DNA، یک مشخصه در توسعه بسیاری از اشکال سرطان است؛ لذا پیشنهاد شده است که سلنیوم اعمال ضد سرطانی خود را تا حدی از طریق سلنوآنزیم‌های سم‌زدایی ROS اعمال می‌کند (۵). در یک کارآزمایی بالینی که بر روی جمعیتی به مدت ۸ سال انجام شد، مشاهده شد که بروز سرطان اولیه کبد در گروه مصرف کننده مکمل سلنیوم ۳۵/۱ درصد کمتر از جمعیت غیر مصرف کننده بود که پس از حذف سلنیوم از گروه درمان، بروز سرطان اولیه کبد افزایش یافت (۴۴). مطالعات نشان داده است که سلنیوم از سرطان پستان محافظت می‌کند (۴۵). به طور مشابه، سلنیوم با سرطان پروستات و سرطان کولورکتال ارتباط معکوس دارد (۴۶، ۴۷). مطالعات نشان داده است بیان بیش از حد GPx-1 و همچنین مکمل سلنیوم از سلول‌های پستانداران در برابر آسیب DNA ناشی از اشعه UV محافظت می‌کند (۴۸). اثربخشی مکمل سلنیوم ممکن است تحت تأثیر ماهیت سلنو ترکیب مورد استفاده و دوز آن، وضعیت اولیه سلنیوم و زمینه ژنتیکی افراد شرکت کننده، شکل سرطان و زمان مداخله باشد. اکثر مطالعات در مورد رابطه بین سلنیوم و سرطان در حال حاضر مطالعات مشاهده‌ای هستند. از آنجایی که هنوز

بیماری‌های قلبی-عروقی را به تأخیر بیندازد (۲۸)؛ هر چند در برخی مطالعات ارتباط معناداری بین سلنیوم و بیماری قلبی-عروقی مشاهده نشد (۲۹، ۳۰).

نقش سلنیوم در عملکرد مغز

مغز به دلیل مصرف بالای اکسیژن، نسبت به سایر اندام‌های بدن مستعد استرس اکسیداتیو است. از دیگر ویژگی‌های مغز می‌توان به میزان بالای آهن در برخی از نواحی مغز مانند ماده سیاه و وجود مقادیر زیادی از اسیدهای چرب غیراشباع اشاره کرد که می‌توانند به عنوان سوبسترا برای پراکسیداسیون لیپیدی عمل کرده و باعث تولید مقادیر زیادی پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای آلی در مغز شوند (۳۱). پاکسازی سریع پراکسید هیدروژن برای سلول‌های آستروگلیال کشت شده و همچنین برای نورون‌ها گزارش شده است که نیاز به اثر ترکیبی کاتالاز و گلوکوتاتیون پراکسیدازها دارند (۳۲). متابولیسم مغز به شدت به سطح سلنیوم وابسته است. محتوای سلنیوم مغز انسان کمتر از کبد است. با این حال، هنگامی که سلنیوم کاهش می‌یابد، سطح سلنیوم مغز تا حد ممکن حفظ می‌شود. این یافته‌ها اهمیت سلنیوم را در عملکرد مغز نشان می‌دهد. سلنوپروتئین‌های P، W و گلوکوتاتیون پراکسیداز ۴، سه سلنوپروتئین با بیان بالا در مغز هستند، کمبود سلنیوم می‌تواند باعث آسیب غیرقابل برگشت در مغز شود (۳۳). همچنین کمبود سلنیوم می‌تواند منجر به اختلالات عصبی و حرکتی شود. یافته‌ها حاکی از آن است که سطح سلنیوم پلاسما و فعالیت GPx گلبول‌های قرمز به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر (AD) کاهش می‌یابد (۳۴). بر این اساس، مکمل سلنیوم اگزوزن باعث کاهش تخریب عصبی و معکوس کردن نقص حافظه در مدل AD شده است (۳۵). بیماری پارکینسون (PD)، یک بیماری تخریب‌کننده عصبی که با اختلال در کنترل حرکت مشخص می‌شود، با سطح سلنیوم مرتبط است (۳۶). مطالعات نشان داده است که سلنیوم، بردای کینزی را در مدل موش PD کاهش می‌دهد (۳۷).

نقش سلنیوم در فرآیندهای تمایز سلولی

محیط ردوکس خارج و داخل سلولی بر سرنوشت سلول‌ها تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی تأثیر می‌گذارد: غلظت‌های پایین (فیزیولوژیکی) H_2O_2 و سوپراکسید به عنوان سیگنال‌هایی برای کنترل تکثیر و تمایز سلولی عمل

غشایی شده و به افزایش غلظت آهن و مس آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق واکنش های فنتون کمک کرده و باعث اختلال در زنجیره انتقال الکترون شود (۵۷، ۵۶). تولید ROS و آسیب DNA ناشی از آرسنیک، تالیم، سرب و نقره نیز گزارش شده است (۵۸-۶۱). مکمل سلنیوم تولید ROS، اکسیداسیون پروتئین و پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از فلزات سنگین را از طریق حفظ فعالیت سلنواگزیم ها کاهش داده و از سمیت سلولی و آپوپتوز داخلی محافظت می کند (۶۳، ۶۲). همچنین، سلنیوم میل ترکیبی بالایی با فلزات سنگین دارد و می تواند یون های فلزی را جدا کند تا دسترسی بیولوژیکی آن ها را کاهش دهد. سلنیوم با تشکیل کمپلکس با کادمیوم یا آرسنیک، باعث دفع آن ها از طریق سیستم صفراوی می شود (۶۴).

نقش سلنیوم در بروز دیابت

رابطه بین سطح سلنیوم سرم و دیابت نوع ۲ موضوع بحث بوده است. تجزیه و تحلیل ثانویه که بر روی کارآزمایی پیشگیری ملی سرطان که از سودمندی بالقوه ترکیبات سلنیوم در رژیم غذایی برای پیشگیری از سرطان حمایت می کند، (۶۵) نشان داد که مصرف بیش از حد سلنیم بالاتر از سطوح توصیه شده فعلی ممکن است خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) را افزایش دهد. همچنین در یک کارآزمایی تصادفی دوسوکور، شیوع T2DM در افرادی که ۲۰۰ میکروگرم در روز سلنیوم خوراکی مصرف می کردند، نسبت به افرادی که دارونما مصرف می کردند، بالاتر بود (۶۷، ۶۶). در مطالعات دیگری نشان داده شد مکمل های سلنیوم تولید Sepp1 کبدی را افزایش می دهد، که محرک مقاومت به انسولین است (۶۹، ۶۸). Sepp1 می تواند فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده های انسولین را در سلول های کبدی و فسفوریلاسیون سرین را در سلول های عضلانی کاهش دهد، بنابراین سیگنال دهی انسولین و متابولیسم گلوکز را مختل می کند (۷۰). هیپرانسولینمی اولیه یکی دیگر از آسیب های دیابت نوع ۲ است. تحت شرایط فیزیولوژیکی، سلول های β جزایر پانکراس مقادیر بسیار کمی از آنزیم های آنتی اکسیدانی نظیر GPX را بیان می کنند. بیان بیش از حد GPX1 ناشی از مصرف بالای سلنیوم، فاکتورهای رونویسی درگیر در سنتز انسولین مانند MAFA و NKX-6.1 را افزایش داده (۷۱) و باعث اختلال در تنظیم فاکتورهای PDX1 و UCP2 در

نتایج متناقض زیادی در مطالعات مرتبط وجود دارد، بررسی های بیشتری برای روشن شدن ارتباط سلنیوم در سرطان مورد نیاز است (۳۳).

نقش سلنیوم در سیستم ایمنی

مطالعات متعدد نشان داده اند که مکمل سلنیوم باعث افزایش پاسخ ایمنی می شود. بر اساس تحقیقات موجود، مکمل سلنیوم عمدتاً به عنوان یک تعدیل کننده ایمنی اثرات تنظیمی بر سلول های ایمنی مختلف دارد (۵۰، ۴۹). سلنیوم زنده ماندن سلول های NK، ماکروفاژها، DCs، گرانولوسیت-ها، ماست سل ها و میکروگلیا را در ایمنی ذاتی تنظیم می کند. سلنیوم بر تکثیر و تمایز سلول های T تأثیر می گذارد و تمایز و زنده ماندن سلول های B را با تأثیر بر سلول های Thelper و فعالیت ۵-لیپوکسیژناز تنظیم می کند. سلنیوم همچنین می تواند سطح ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند iNOS، IL-1 β ، IL-10 و NF-Kb را کاهش دهد (۵۱). سلنیوم به عنوان یکی از اجزای تشکیل دهنده سلنوپروتئین ها برای عملکرد صحیح نوتروفیل ها ضروری است که این اثرات به توانایی آن ها برای فعال کردن نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز ۲ بستگی دارد که برای فعالیت میکروب کشی نوتروفیل ها ضروری است (۵۲). گزارش شده است که کمبود سلنیوم توانایی کشتن باکتری توسط نوتروفیل های موش را مختل می کند (۵۳) همچنین، سلنیوم می تواند از ماست سل ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها در برابر ROS محافظت کند؛ بنابراین تکثیر، تمایز و کارایی آنها را تنظیم می کند (۵۴، ۴۹).

نقش سلنیوم بر سمیت ناشی از فلزات سنگین

یون های فلزی در پروتئین های متعددی وجود دارند و برای انتقال الکترون، انتقال اکسیژن، کاتالیز و سایر فرآیندهای بیولوژیکی مورد نیاز هستند. با این حال، تجمع فلزات سنگین اثرات نامطلوب متعددی را در داخل بدن ایجاد می کند. مطالعات نشان داده است، استرس اکسیداتیو مکانیسم اولیه سمیت ناشی از فلزات سنگین است. دانشمندان نشان دادند H_2O_2 و آنیون سوپراکسید در گلبول های قرمز تیمار شده با جیوه افزایش یافته و منجر به اکسیداسیون هموگلوبین و اختلال در مسیرهای متابولیک گلبول های قرمز می شود (۵۵). کبد و کلیه ها به شدت به اثرات سمی کادمیوم حساس هستند. کادمیوم می تواند جایگزین آهن و مس پروتئین های سیتوپلاسمی و

ارزیابی وضعیت سلیوم بدن

برای اندازه‌گیری عناصر موجود در نمونه های بیولوژیک از تکنیک های مختلفی استفاده می شود که از نظر اختصاصی بودن، حساسیت و حدود آشکارسازی با یکدیگر متفاوتند. از آنجا که سلیوم در دسته عناصر فوق کمیاب قرار می‌گیرد و غلظت آن بسیار پایین و در حدود میکروگرم در لیتر است، لذا برای اندازه‌گیری آن نیاز به تکنیک های حساس، دقیق و با حد آشکارسازی پایین می باشد. روش اندازه‌گیری جذب اتمی الکتروترمال با کوره گرافیتی (Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry GFAAS) یک روش حساس و دقیق برای تعیین سلیوم در مایعات بیولوژیک بدن است. در این روش شکستن پیوندهای شیمیایی (اتمیزاسیون الکتروشیمیایی) توسط یک جریان الکتریکی در یک لوله گرافیتی (کوره) صورت می‌گیرد. اخیراً تکنیک‌های دیگری نظیر پلاسمای جفت شده القائی- اسپکتروفتومتری نشر اتمی (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy, ICP-AES) و پلاسمای جفت شده القائی- اسپکترومتری جرمی (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS) معرفی شده‌اند که قابلیت آشکارسازی مقادیر ناچیزی از عناصر را دارند. با این حال، تکنیک GFAAS در مقایسه با دو تکنیک اخیر ساده‌تر و ارزان‌تر است (۷۸، ۷۹). همانند دیگر آنالیت های بیوشیمیایی دامنه مرجع مورد استفاده برای اندازه‌گیری سلیوم ممکن است تحت تاثیر روش اندازه‌گیری قرار گیرد، لذا هر آزمایشگاه بایستی دامنه مرجع خود را تعیین و یا تصدیق نماید.

بحث و نتیجه‌گیری

سلیوم به عنوان یک مرکز ردوکس در سلنوپروتئین ها نقش های مختلفی ایفاء می کند. سلیوم در بیوسنتز و متابولیسم هورمون های تیروئیدی شرکت می کند؛ از اندام-ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند، دارای خواص ضد آتروژنیک بوده و در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، تمایز سلولی و سمیت‌زدایی نقش دارد. کمبود سلیوم می‌تواند سبب ایجاد بیماری شود در حالی که افزایش مصرف آن می‌تواند باعث ایجاد مسمومیت شود. در این مقاله مروری به تفصیل به برخی از اثرات محافظتی سلیوم در بخش های مختلف، نظیر دفاع آنتی‌اکسیدانی،

پانکراس شود. این تغییرات می‌تواند به راحتی به هیپرانسولینمی تبدیل شده؛ حساسیت به انسولین را کاهش داده و باعث ایجاد یک فنوتیپ مشابه دیابت نوع ۲ شود (۷۲). از سویی دیگر در یک مطالعه متاآنالیز شیوع بالاتر دیابت نوع ۲ در افراد با سطوح نسبتاً پایین و نسبتاً بالاتر سلیوم در سرم، نشان داده شد؛ هر چند، افزایش بروز در افراد با سطح سلیوم بالا آشکارتر بود. در چند مطالعه دیگر، غلظت سلیوم پلازما در بیماران مبتلا به دیابت به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود. چنین یافته‌هایی نشان می‌دهند که یک رابطه خطی ساده بین T2DM و سطح سلیوم وجود ندارد و سطوح سلیوم بالا و پایین هر دو عوامل خطر بالقوه برای T2DM هستند (۷۳).

کمبود سلیوم

امروزه بیماری‌های مرتبط با کمبود سلیوم به دلیل استفاده گسترده از مکمل های غذایی حاوی سلیوم به ویژه در مناطقی که خاک آن منطقه از سلیوم کمی برخوردار است، به ندرت رخ می‌دهند (۷۴). کمبود سلیوم منجر به کاهش اشتها، تأخیر در رشد و کاهش توده عضلانی می‌شود. همچنین، عملکرد غده تیروئید، سیستم قلب و عروق و سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است سبب نازایی شود (۷۵، ۷۶). کمبود شدید سلیوم در زنجیره غذایی منجر به بیماری کشان (کاردیومیوپاتی) و بیماری کاشین-بک (استئوکندرپاتی) در انسان‌ها، و همچنین میوپاتی و دیستروفی عضلانی در حیوانات می‌شود (۱۲).

افزایش بیش از حد سلیوم

علائم مسمومیت ناشی از مصرف بیش از حد سلیوم (سلنوزیس) در انسان ها و حیوانات به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. مصرف دوز بسیار بالای سلیوم در مدت زمان کوتاه باعث مسمومیت حاد و در نهایت مرگ می‌شود. با این حال، مصرف مقدار متوسط سلیوم در فواصل زمانی بلند مدت، سلنوزیس مزمن را که با کاهش وزن بدن، ریزش مو، تغییرات ناخن، درماتیت، اختلالات روده، کاهش باروری و ناهنجاری در نسل همراه است، ایجاد می‌کند؛ هر چند سلنوزیس به ندرت تشخیص داده می‌شود و گزارش های آماری نیز بیانگر این است که تا ۸۰٪ جمعیت ممکن است کمبود غذایی سلیوم را به جای افزایش آن، تجربه کنند (۷۷).

منابع

1. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 739-777.
2. Castellano S, Andrés AM, Bosch E, Bayes M, et al. Low exchangeability of selenocysteine, the 21st amino acid, in vertebrate proteins. *Mol Biol Evol* 2009; 26(9): 2031-2040.
3. Zhang Y, Romero H, Salinas G, Gladyshev VN. Dynamic evolution of selenocysteine utilization in bacteria: a balance between selenoprotein loss and evolution of selenocysteine from redox active cysteine residues. *Genome Biol* 2006; 7(10): R94.
4. Peeler JC, Weerapana E. Chemical Biology Approaches to Interrogate the Selenoproteome. *Acc Chem Res* 2019; 52(10): 2832-2840.
5. Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(11): 1478-1485.
6. Schomburg L, Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(11): 1235-1246.
7. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J Biol Chem* 2012; 287(48): 40414-40424.
8. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(11): 1441-1447.
9. Beilstein MA, Vendeland SC, Barofsky E, Jensen ON, Whanger PD. Selenoprotein W of rat muscle binds glutathione and an unknown small molecular weight moiety. *J Inorg Biochem* 1996; 61(2): 117-1124.
10. Pozzer D, Varone E, Chernorudskiy A, Schiarea S, et al. A maladaptive ER stress response triggers dysfunction in highly active muscles of mice with SELENON loss. *Redox Biol* 2019; 20: 354-366.
11. Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, Gao Y, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet* 2005; 37(11): 1234-1241.
12. Minich WB. Selenium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. *Biochemistry Mosc* 2022; 87(Suppl 1): S168-S177.

سیستم قلبی-عروقی، عملکرد مغز، تمایز سلولی، پیشگیری از سرطان و تنظیم سیستم ایمنی و سمیت زدایی ناشی از فلزات سنگین اشاره گردید. بررسی وضعیت سلنیوم افراد هر منطقه به منظور بهینه سازی مصرف سلنیوم به عنوان یک مساله مهم در بهداشت جهانی شناخته شده است. همچنین با توجه به متفاوت بودن سطح پایه سلنیوم در جمعیت های مختلف، نیاز به مطالعات جداگانه برای تعیین محدوده مرجع در کشور وجود دارد.

با توجه مطالعات انجام شده مصرف کافی ریز مغذی سلنیوم برای حفظ سلامت انسان لازم است. با این حال اثرات سلنیوم بر سلامتی پیچیده است و در دوزهای فوق تغذیه ای می تواند خطر بروز دیابت تیپ ۲ را افزایش دهد. لذا در آینده، مطالعات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم اثرات سلنیوم بر بیماری های سیستمیک مختلف و بهینه سازی مصرف سلنیوم برای پیشگیری از بیماری های مربوط به کمبود یا اضافه بودن آن، مورد نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان دارای تعارض منافع نمی باشند.

13. Fallah S, Valinejad Sani F, Firoozrai M. Effect of contraceptive pills on the activity status of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase and superoxide dismutase in healthy subjects. *Contraception* 2011; 83(4): 385-389.
14. Fallah S, Sani FV, Firoozrai M. Effect of contraceptive pill on the selenium and zinc status of healthy subjects. *Contraception* 2009; 80(1): 40-43.
15. Imai H, Nakagawa Y. Biological significance of lipid hydroperoxide and its reducing enzyme, phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, in mammalian cells. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(2): 145-169.
16. Björnstedt M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A. The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1994; 269(47): 29382-29384.
17. Cunniff B, Snider GW, Fredette N, Hondal RJ, Heintz NH. A direct and continuous assay for the determination of thioredoxin reductase activity in cell lysates. *Anal Biochem* 2013; 443(1): 34-40.
18. Jeong D, Kim TS, Chung YW, Lee BJ, Kim IY. Selenoprotein W is a glutathione-dependent antioxidant in vivo. *FEBS Lett* 2002; 517(1-3): 225-228.
19. Kim KH, Gao Y, Walder K, Collier GR, et al. SEPS1 protects RAW264.7 cells from pharmacological ER stress agent-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(1): 127-132.
20. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(4): C719- C741.
21. Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med.* 2014; 370(18): 1756-1760.
22. Liu X, Wang Y, Han S, Zhang Y, et al. A Spatial Ecological Study on Serum Selenium and Keshan Disease in Heilongjiang Province, China. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199(9): 3253-3261.
23. Krohn RM, Lemaire M, Negro Silva LF, Lemarié C, et al. High-selenium lentil diet protects against arsenic-induced atherosclerosis in a mouse model. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 9-15.
24. Zhang Y, Cartland SP, Henriquez R, Patel S, et al. Selenomethionine supplementation reduces lesion burden, improves vessel function and modulates the inflammatory response within the setting of atherosclerosis. *Redox Biol* 2020; 29: 101409.
25. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit* 2003; 9(1): Ra9- Ra18.
26. Luoma PV, Sotaniemi EA, Korpela H, Kumpulainen J. Serum selenium, glutathione peroxidase activity and high-density lipoprotein cholesterol--effect of selenium supplementation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984; 46(3): 469-472.
27. Maiorino M, Conrad M, Ursini F. GPx4, Lipid Peroxidation, and Cell Death: Discoveries, Rediscoveries, and Open Issues. *Antioxid Redox Signal* 2018; 29(1): 61-74.
28. Ingold I, Berndt C, Schmitt S, Doll S, et al. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis. *Cell* 2018; 172(3): 409-422.e21.
29. Virtamo J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar S, et al. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 1985; 122(2): 276-282.
30. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim YI, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22): 2570-2584.
31. Chinta SJ, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780(11): 1362-1367.
32. Dringen R, Kussmaul L, Gutterer JM, Hirrlinger J, Hamprecht B. The glutathione system of peroxide detoxification is less efficient in neurons than in astroglial cells. *J Neurochem* 1999; 72(6): 2523-2530.
33. Zhang F, Li X, Wei Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules* 2023; 13(5): 799.
34. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, et al. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol* 2007; 165(8): 955-965.
35. Corcoran NM, Martin D, Hutter-Paier B, Windisch M, et al. Sodium selenate specifically activates PP2A phosphatase, dephosphorylates tau and reverses memory deficits in an Alzheimer's disease model. *J Clin Neurosci* 2010; 17(8): 1025-1033.
36. Sophiabadi M, Rastgoo N, Haghdoost-Yazdi H. Dopaminergic Neuronal Death in Substantia Nigra Associates with Serum Levels of Total Bilirubin,

- Selenium, and Zinc: Evidences from 6-Hydroxydopamine Animal Model of Parkinson's Disease. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200(9): 4058-4067.
37. Ellwanger JH, Molz P, Dallemole DR, Pereira dos Santos A, et al. Selenium reduces bradykinesia and DNA damage in a rat model of Parkinson's disease. *Nutrition* 2015; 31(2): 359-365.
38. Sies H. Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress. *J Biol Chem* 2014; 289(13): 8735-8741.
39. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1538-1547.
40. Steinbrenner H, Speckmann B, Sies H. Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(2): 181-191.
41. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem* 2009; 284(16): 10601-10609.
42. Findeisen HM, Pearson KJ, Gizard F, Zhao Y, et al. Oxidative stress accumulates in adipose tissue during aging and inhibits adipogenesis. *PLoS One* 2011; 6(4): e18532.
43. Circu ML, Aw TY. Redox biology of the intestine. *Free Radic Res* 2011; 45(11-12): 1245-1266.
44. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56(1): 117-124.
45. Flowers B, Poles A, Kastrati I. Selenium and breast cancer - An update of clinical and epidemiological data. *Arch Biochem Biophys* 2022; 732: 109465.
46. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81(5): 730-734.
47. Mukhtar M, Ashfield N, Vodickova L, Vymetalkova V, et al. The Associations of Selenoprotein Genetic Variants with the Risks of Colorectal Adenoma and Colorectal Cancer: Case-Control Studies in Irish and Czech Populations. *Nutrients* 2022; 14(13): 2718.
48. Baliga MS, Wang H, Zhuo P, Schwartz JL, Diamond AM. Selenium and GPx-1 overexpression protect mammalian cells against UV-induced DNA damage. *Biol Trace Elem Res* 2007; 115(3): 227-242.
49. Gong D, Sun K, Yin K, Wang X. Selenium mitigates the inhibitory effect of TBBPA on NETs release by regulating ROS/MAPK pathways-induced carp neutrophil apoptosis and necroptosis. *Fish Shellfish Immunol* 2023; 132: 108501.
50. Huang LJ, Mao XT, Li YY, Liu DD, et al. Multiomics analyses reveal a critical role of selenium in controlling T cell differentiation in Crohn's disease. *Immun* 2021; 54(8): 1728-1744.e7.
51. Nelson SM, Lei X, Prabhu KS. Selenium levels affect the IL-4-induced expression of alternative activation markers in murine macrophages. *J Nutr* 2011; 141(9): 1754-1761.
52. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem* 2016; 85: 765-792.
53. Boyne R, Arthur JR. The response of selenium-deficient mice to *Candida albicans* infection. *J Nutr* 1986; 116(5): 816-822.
54. Miller AL. The etiologies, pathophysiology, and alternative/ complementary treatment of asthma. *Altern Med Rev* 2001; 6(1): 20-47.
55. Ahmad S, Mahmood R. Mercury chloride toxicity in human erythrocytes: enhanced generation of ROS and RNS, hemoglobin oxidation, impaired antioxidant power, and inhibition of plasma membrane redox system. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019; 26(6): 5645-5657.
56. Casalino E, Sblano C, Landriscina C. Enzyme activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of iron involvement in lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1997; 346(2): 171-179.
57. Cao X, Fu M, Bi R, Zheng X, et al. Cadmium induced BEAS-2B cells apoptosis and mitochondria damage via MAPK signaling pathway. *Chemosphere* 2021; 263: 128346.
58. Chayapong J, Madhyastha H, Madhyastha R, Nurrahmah QI, et al. Arsenic trioxide induces ROS activity and DNA damage, leading to G0/G1 extension in skin fibroblasts through the ATM-ATR-associated Chk pathway. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017; 24(6): 5316-5325.
59. Bramanti E, Onor M, Colombaioni L. Neurotoxicity Induced by Low Thallium Doses in Living Hippocampal Neurons: Evidence of Early Onset

- Mitochondrial Dysfunction and Correlation with Ethanol Production. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(1): 451-459.
60. Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, et al. Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 58: 126443.
61. Park HJ, Kim JY, Kim J, Lee JH, et al. Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity. *Water Res* 2009; 43(4): 1027-1032.
62. Chitta KR, Landero Figueroa JA, Caruso JA, Merino EJ. Selenium mediated arsenic toxicity modifies cytotoxicity, reactive oxygen species and phosphorylated proteins. *Metallomics* 2013; 5(6): 673-685.
63. Saikiran G, Mitra P, Sharma S, Kumar PK, Sharma P. Selenium ,oxidative stress and inflammatory markers in handicraft workers occupationally exposed to lead. *Arch Environ Occup Health* 2022; 77(7): 561-567.
64. Sun HJ, Rathinasabapathi B, Wu B, Luo J, et al. Arsenic and selenium toxicity and their interactive effects in humans. *Environ Int* 2014; 69: 148-158.
65. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, 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): 1957-1963.
66. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147(4): 217-223.
67. Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48(1): 40-45.
68. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(9): 789-810.
69. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, et al. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med* 2017; 23(4): 508-516.
70. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metabol* 2010; 12(5):483-495.
71. Harmon JS ,Bogdani M, Parazzoli SD, Mak SS, et al. beta-Cell-specific overexpression of glutathione peroxidase preserves intranuclear MafA and reverses diabetes in db/db mice. *Endocrinol* 2009; 150(11): 4855-4862.
72. Wang XD, Vatamaniuk MZ ,Wang SK, Roneker CA, et al. Molecular mechanisms for hyperinsulinaemia induced by overproduction of selenium-dependent glutathione peroxidase-1 in mice. *Diabetol* 2008; 51(8): 1515-1524.
73. Lv Y, Xie L, Dong C, Yang R, et al. Co-exposure of serum calcium, selenium and vanadium is nonlinearly associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Chemosphere* 2021; 263: 128021.
74. Alifthan G, Xu GL, Tan WH, Aro A, et al. Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione peroxidase activities. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(2): 113-125.
75. Koller LD, Exon JH. The two faces of selenium-deficiency and toxicity--are similar in animals and man. *Can J Vet Res* 1986; 50(3): 297-306.
76. Rao A, Jericho H, Patton T, Sriram S, et al. Factors Affecting Selenium Status in Infants on Parenteral Nutrition Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73(3): e73-e78.
77. Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol Lett* 2003; 137(1-2): 103-110.
78. Hosnedlova B, Kepinska M, Skalickova S, Fernandez C, et al. A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2209.
79. Fallah S, Valinezhad Sani F, Firoozrai M. Study of the effect of oral contraceptive pills on the serum selenium and zinc levels. *Studies in Medical Sciences.* 2008; 19(3): 231-235. [Persian]