



MINISTERIET FOR FAMILIE-  
OG FORBRUGERANLIGGENDER

Danmarks Fødevareforskning



# Selen og sundhed

# Selen og sundhed

***Udarbejdet af:***

Lone Banke Rasmussen

Heddie Mejborn

Niels Lyhne Andersen

Lars Ove Dragsted

Kirstine Struntze Krogholm

Erik Huusfeldt Larsen

Lars Ovesen

Anne Tjønneland

Bente Koch

Danmarks Fødevareforskning  
Afdeling for Ernæring

## **Selen og sundhed**

1. udgave, 1. oplag, september 2006  
Copyright: Danmarks Fødevareforskning  
Oplag: 150 eksemplarer  
Tryk: Schultz Grafisk  
DFVF Publikation nr. 20  
ISBN: 87-91587-20-4

### **Rapporten findes i elektronisk form på adressen:**

[www.dfvf.dk](http://www.dfvf.dk)  
Danmarks Fødevareforskning  
Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg  
Tlf. +45 72 34 60 00, fax +45 72 34 70 01

### **Publikationen kan købes i boghandelen eller på:**

<http://www.bogschultz.dk>

# Indholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>5</b>
<b>Arbejdsgruppens deltagere</b> .....	<b>6</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>7</b>
<b>Summary</b> .....	<b>9</b>
<b>Indledning</b> .....	<b>11</b>
Selenindhold i danske fødevarer .....	11
Kostens indhold og befolkningens indtag af selen.....	14
Vurdering af selenindtaget.....	16
Selentilskud.....	17
Biotilgængelighed af selen i fødevarer.....	18
Selenmetabolisme.....	19
Måling af selenstatus .....	20
Biomarkører for selenindtag .....	20
Selenstatus målt som selenoproteiner .....	21
Selenstatus i Danmark.....	22
Biologiske virkninger af selen .....	23
<b>Selen og forebyggelse af sygdomme</b> .....	<b>25</b>
Selen og forebyggelse af kræftsygdomme .....	25
Kræft i prostata .....	25
Kræft i mave-tarmkanalen .....	26
Kræft i lungerne .....	27
Hudkræft.....	27
Kræft i andre organer.....	27
Konklusion .....	28
Selen og forebyggelse af hjerte-karsygdom .....	28
Biologiske risikofaktorer.....	29
Observationelle studier.....	29
Kontrollerede interventionsstudier .....	31
Konklusion .....	31
Selen og andre sygdomme .....	33
Selen og inflammatoriske sygdomme.....	33
Selen og astma.....	33
Selen og fertilitet.....	33
Selens betydning for thyroideafunktion .....	34
Konklusion – selen og sygdomsforebyggelse.....	35
<b>Sundhedsmæssige risici ved øget selenindtag</b> .....	<b>36</b>
Selens toxicitet.....	36
Interaktioner med andre næringsstoffer.....	39

Konklusion.....	39
<b>Hvordan kan selenindtaget mest hensigtsmæssigt øges?.....</b>	<b>40</b>
Kostændringer.....	40
Selentilskud.....	40
Selenberigelse .....	40
Bioberigelse.....	40
<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
<b>Konklusion .....</b>	<b>46</b>
<b>Ordforklaring/forkortelser.....</b>	<b>47</b>
<b>Referencer .....</b>	<b>50</b>

# Forord

Afdeling for Ernæring, Danmarks Fødevareresforskning blev i december 2005, af Fødevarerstyrelsen, bedt om at nedsætte en arbejdsgruppe, som skulle foretage en vurdering af, om en generel stigning i indtaget af selen er ønskelig. Baggrunden for denne anmodning var, at et par virksomheder ønsker at tilsætte selen til gødning i en mængde på 0,001%. Der var derfor grund til at analysere og vurdere om en generel stigning i indtaget er ønskelig, eller om den kan udgøre en risiko for visse grupper. Arbejdsgruppen arbejdede ud fra følgende kommissorium:

## *Kommissorium*

1. Er der behov for en generel øgning af befolkningens selenindtag? Er der behov for en øgning af seleindtaget i grupper af befolkningen? Hvis et af svarene under 1) er bekræftende, hvordan kan selenindtaget da mest hensigtsmæssigt øges? og hvad er fordele og ulemper ved de forskellige metoder? a) Tilsætning af selen til handelsgødning : økologisk og ikke økologisk landbrug b) Berigelse: Hvilke fødevarer vil det være mest hensigtsmæssigt at berige, og hvilket niveau skal indtaget i givet fald øges til? c) Kosttilskud?
2. Er der risiko ved at øge selenindtaget i befolkningen generelt eller hos afgrænsede grupper?
3. Hvordan følges mest hensigtsmæssigt op på evt. foreslåede initiativer?

Arbejdsgruppen blev sammensat af interne og eksterne personer, således at gruppen repræsenterer en bred viden inden for områder som ernæring, toksikologi og viden inden for sammenhængen mellem kost og henholdsvis kræft og hjerte-karsygdomme.

Arbejdsgruppen har holdt i alt 4 møder.

Rapporten har været sendt til kommentering hos udvalgte fagpersoner.

# Arbejdsgruppens deltagere

Anne Tjønneland, Afdelingsleder, overlæge, ph.d., Afd. for kost, kræft og helbred, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.

Lars Ovesen, Sundhedschef, Hjerteforeningen.

Lars Ove Dragsted, Forskningsprofessor, Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, Danmarks Fødevareforskning.

Kirstine Struntze Krogholm, cand. scient., Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, Danmarks Fødevareforskning.

Erik Huusfeldt Larsen, Forskningsprofessor, Institut for Fødevarerikkerhed, Danmarks Fødevareforskning.

Niels Lyhne Andersen, seniorrådgiver, Afd. for Ernæring, Danmarks Fødevareforskning.

Heddie Mejborn, agronom, lic. agro., Afd. for Ernæring, Danmarks Fødevareforskning (faglig sekretær).

Lone Banke Rasmussen, seniorforsker, Afd. for Ernæring, Danmarks Fødevareforskning (formand).

Bente Koch, civilingeniør, 7. kontor, Fødevarestyrelsen (observatør).

# Resumé

Selen er et essentielt mikronæringsstof, som indgår i mange enzymer og dermed har en vigtig funktion i en række metaboliske processer.

Selenindtagelsen i Danmark er tæt på det anbefalede. Således er den gennemsnitlige indtagelse hos voksne kvinder 38 (25-53)  $\mu\text{g}/\text{dag}$  og hos voksne mænd 48 (30-66)  $\mu\text{g}/\text{dag}$ , mens de tilsvarende anbefalinger er henholdsvis 40 og 50  $\mu\text{g}/\text{dag}$ . Generelt vurderes selenindtagelsen at være tilfredsstillende for hovedparten af befolkningen, dog kan det ikke afvises, at en mindre del (omkring 10%) af den voksne befolkning med fordel kunne øge deres indtag af selen.

En række, men ikke alle, prospektive kohortestudier og case-kontrol-undersøgelser har vist en øget risiko for nogle kræftformer, specielt prostatakraft, kraft i mavetarmkanalen og lungekraft ved lav selenstatus. Der er til dato kun udført én interventionsundersøgelse med tilskud af selen alene. Dette studie, hvor interventionen var 200  $\mu\text{g}$  gærselen dagligt gennem 4,5 år, viste en signifikant reduceret risiko for prostatakraft hos personer med plasma selen under 123  $\mu\text{g}/\text{L}$  ved starten af studiet. Endvidere blev der fundet en signifikant reduceret risiko for colonkraft og prævalente adenomer, stærkest for rygere samt de deltagere, der havde plasmaselen  $<106 \mu\text{g}/\text{L}$  ved baseline. Effekten på lungekraft var ikke signifikant, mens der fandtes en signifikant øget risiko for hudkraft for deltagere med plasmaselenkoncentration  $> 105 \mu\text{g}/\text{L}$  ved baseline. Samlet set er der ikke tilstrækkelig videnskabelig dokumentation for at konkludere på sammenhængen mellem selenindtagelse og kraft, men en øget risiko for specielt prostatakraft, kraft i mavetarmkanalen og lungekraft ved lav selenstatus kan ikke udelukkes.

I nogle, men ikke alle, case-kontrol-undersøgelser er fundet lavere serum- eller helblodsselen hos patienter indlagt med akut myokardieinfarkt sammenlignet med raske kontrolpersoner. Imidlertid kan denne type undersøgelser ikke afgøre, om lav selenstatus er årsagen til infarkt eller er et ledsagefænomen til den akutte iskæmi. En case-kontrol-undersøgelse fandt ingen sammenhæng mellem selenkoncentrationen i tånegleklip (en markør for langtidsindtagelsen) og myokardieinfarkt. Flere prospektive undersøgelser er blevet gennemført, men resultaterne har ikke været entydige. I en dansk kohorteundersøgelse omfattende 3.387 raske mænd fandtes en signifikant øget risiko for iskæmisk hjertesygdom over en treårig periode hos individer med serumselens  $\leq 79 \mu\text{g}/\text{L}$  ved starten af undersøgelsen sammenlignet med individer med en højere serumselenskoncentration. Der er ikke videnskabelig dokumentation for en sammenhæng mellem lav selenindtagelse og hjerte-karsygdomme, men det er muligt, at et øget selenindtag kan nedsætte risikoen for hjerte-karsygdom i et område som Danmark med relativ lav selenindtagelse.

Der er meget få humane undersøgelser omhandlende immunrelaterede sygdomme, og det er derfor ikke muligt at konkludere, hvorvidt selen har en betydning for forekomsten af disse. Selenmangel påvirker thyroideafunktionen, men betydningen af marginal selenmangel for thyroideafunktionen og forekomsten af struma samt autoimmune thyroideasygdomme er uklar.

Selen har relativt lav akut toksicitet og tolereres hos voksne akut i doser op til ca. 10 mg. Samlet set synes der at være god evidens for, at kroniske toksiske virkninger hos voksne optræder ved doser fra omkring 800  $\mu\text{g}/\text{dag}$ , og der er ikke observeret toksiske virkninger ved doser på 300  $\mu\text{g}/\text{dag}$  eller derunder. I Europa er den øvre tolerable grænse for selenindtag fra alle kilder derfor fastsat til 300  $\mu\text{g}/\text{dag}$  hos voksne. Denne dosis skal modereres til børn efter vægt eller overfladeareal. Selen synes ikke at være genotoksisk eller kræftfremkaldende ved doser, hvor det ikke har direkte toksiske virkninger, men selentilskud på 200  $\mu\text{g}/\text{dag}$  i form af selengær synes at



øge risikoen for nye tilfælde af hudkræft hos personer, der i forvejen har været behandlet for hudkræft.

Selenindtaget i befolkningen kan øges ved at øge fiskeindtagelsen, men kan også øges ved at flere tager kosttilskud med selen, ved at berige kosten samt ved at berige gødning til landbruget, således at selenindholdet i foderplanter og andre afgrøder og dermed i kød, korn og visse grønsager øges.

Flere virksomheder ønsker at tilsætte selen i en koncentration på 10 mg/kg til handelsgødning. Det er samme mængde, som anvendes i Finland. For at vurdere hvilken effekt tilsætning af selen har på danskernes selenindtag blev foretaget nogle konsekvensberegninger baseret på danskernes indtagelse af forskellige fødevarer og data for indhold af selen fra finske fødevarer for de fødevarer, der påvirkes af selentilsætningen og, for de øvrige fødevarer, selenindholdet i den danske fødevarerdatabase. Beregningerne viste, at den gennemsnitlige selenindtagelse vil stige med ca. 60% fra 46 µg/10 MJ til 73 µg/10 MJ. Stigningen i indtaget vil ramme bredt og omfatte hele befolkningen, da vigtige fødevarergrupper som mælk, ost, kornprodukter og kød alle får et markant øget selenindhold. Når selenbidraget fra en vitamin-mineralpille lægges til estimatet for højt indtag (95 percentilen), bliver der en klar overskridelse af øvre tolerable indtag (UL) for de 1-3 årige børn. For de 4-6 årige overskrides UL med 10%, mens alle ældre grupper holder indtaget under de respektive UL-værdier.

#### *Konklusion*

Indtagelsen af selen i Danmark er generelt tilfredsstillende og tæt på de anbefalede 40 µg/dag for kvinder og 50 µg/dag for mænd. Befolkningens selenstatus er på niveau med de fleste andre europæiske lande, men lavere end selenstatus i USA og Canada. Vi får tilstrækkeligt selen til at glutathionperoxidase er mættet, og vores ernæringsmæssige behov for selen ser ud til generelt at være dækket. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation for en sygdomsforebyggende effekt af øget selenindtag til, at en generel øgning af selenindtagelsen i Danmark kan anbefales. En forebyggende virkning af et øget selenindtag over for visse kræftformer og hjerte-karsygdomme er dog mulig. Der ser ikke ud til at være en risiko forbundet med en øgning i selenindtaget med op til ca. 50%. Ved en evt. berigelse af gødning i en mængde på 10 mg/kg risikerer børn op til 6 år at få en indtagelse, der er højere end UL.

# Summary

Selenium is an essential nutrient, being part of many enzymes, and thus has an important function in several metabolic processes.

The selenium intake in Denmark is close to the recommended level. Adult women ingest on average 38 µg per day (10-percentile 25 µg /day; 90-percentile 53 µg /day), while adult men ingest 48 µg per day (10-percentile 30 µg /day; 90-percentile 66 µg /day). The corresponding recommendations are 40 and 50 µg per day for women and men, respectively. In general, the selenium intake is evaluated as being appropriate for the main part of the population.

Some, but not all, prospective cohort studies and *case-control* studies have shown an increased risk of some cancers, especially prostate cancer, cancers in the digestive tract, and lung cancer, in individuals with low selenium status. So far only one intervention study on selenium supplementation was performed. The target group was 1312 men and women that had experienced a skin cancer. This study, intervening with 200 µg selenium yeast daily throughout 4.5 years, showed a significantly reduced risk of prostate cancer in participants with a baseline plasma selenium below 123 µg /L. Besides, a significantly reduced risk of colon cancer and prevalent adenomas was recorded, mainly in smokers and participants with a plasma selenium concentration (a marker of selenium status) less than 106 µg /L at baseline. No effect on lung cancer was seen, but a significant increase in skin cancer risk was found in participants with plasma selenium concentrations above 105 µg /L. Overall, there is a lack of scientific evidence on the connection between selenium intake and cancer, but data suggest an increased risk of prostate cancer, cancers in the digestive tract, and lung cancer in individuals with low selenium status.

Likewise, in some, but not all, case-control experiments it has been shown that patients with acute myocardium infarct had low serum or whole blood selenium concentration compared to controls. However, in this type of experiment it is not possible to show whether low selenium status is the cause of the infarct or effect of the acute coronary heart disease. In a European, multi centre, *case-control* experiment including 683 cases and 729 controls, no correlation between the selenium concentration in toenails (a marker for long-term selenium intake) and myocardial infarct could be shown. Some prospective studies have been conducted but the conclusions were not clear. In a Danish cohort experiment involving 3,387 healthy men a significant increased risk of coronary heart disease was observed during a three-year period in participants having a basic serum selenium concentration equal to or less than 79 µg /L compared to those having a concentration above this level. There is no scientific documentation for a correlation between low selenium intake and increased risk of heart diseases, but it cannot be excluded that an increased selenium intake may reduce the risk for heart disease in a community like Denmark, where the selenium intake is relatively low.

Very few human studies have been conducted, looking at the effects of selenium status on immune related diseases, and available data are inconclusive. Selenium deficiency affects the thyroid function, but the importance of marginal selenium deficiency on thyroid function and goitre occurrence is uncertain.

The acute toxicity of selenium is relatively low, and adults tolerate doses up to approximately 10 mg. Evidence points to a chronic toxic effect of selenium in adults at doses around 800 µg per day, but no toxic effects has been observed in adults at doses of 300 µg per day or less. Therefore, in Europe the tolerable upper intake level (UL) for selenium from all sources is set at 300 µg per day

for adults. In order to apply this level to children, the dose must be adjusted according to body weight or surface area. Apparently selenium does not show genotoxic or cancerous effects at doses below those giving direct toxic effect, but a selenium supplement of 200 µg per day as selenium yeast seem to increase the risk of skin cancer in patients formerly being treated for skin cancer.

The selenium intake in the general population can mainly be increased by an increase in fish consumption, or by dietary supplements. Fortifications of foods or fertilizers are other strategies to increase the selenium content in plant foods and feeds.

Some companies wish to add selenium to Danish fertilizers in doses of 10 mg per kg, equal to the level used in Finland. To evaluate the effect of such fortifications on the selenium intake in Denmark calculations were carried out based on actual Danish intake data of specific foods. Data for selenium content in foods were partly data on Finish foods (those foods being influenced by selenium fortification of fertilizers) and partly data on Danish foods from the national Food Composition Database. The results showed that a selenium fortification of the same magnitude as in Finland would increase the average selenium intake approximately 60%, from 46 µg/10 MJ to 73 µg/10 MJ. The increase in selenium intake will be broadly distributed to the whole population, as the selenium content in important food groups as dairy products, cereals and meat will increase significantly. Adding the contribution from selenium containing food supplements to the estimate for highest intake (95-percentile) results in a significant excess of the UL for 1-3-year old children. For 4-6-year old children the UL is exceeded by 10%, while all other population groups are below their UL.

### *Conclusion*

In general, the selenium intake in Denmark is sufficient and close to the recommended level of 40 and 50 µg /day for women and men, respectively. The selenium status is similar to most European countries, but below selenium status in the US and Canada. The intake is sufficient to saturate the selenium containing enzyme glutathion peroxidase in plasma and to meet the nutritional needs. At the moment there is little scientific evidence showing that an increased selenium intake will result in disease prevention, so an overall increase in selenium intake in the general population is not recommended. However, a preventive effect towards some cancers and heart diseases cannot be excluded, and an increase in selenium intake of about 50% of the present intake poses no risk. Due to widespread use of dietary supplements in the population, children below 6 years risk exceeding the UL, which makes fortification difficult.

# Indledning

Selen blev først identificeret som et nyt grundstof i 1817 af den svenske kemiker Berzelius. Han bemærkede, at selens egenskaber minder meget om dem for grundstoffet tellur, der er opkaldt efter jorden, og han valgte derfor at navngive dets søstermineral efter den græske gudinde for månen, Séléne. Stoffet er i grundformen enten et rødt, amorf pulver, eller et krystallinsk materiale med en matskinnende metallisk glans. Selens molvægt er 78,96 g/mol,  $1 \mu\text{g} = 0,0127 \mu\text{mol}$ . Selen blev tidligt bemærket for sine duftegenskaber; det har et relativt lavt smeltepunkt ( $217^\circ\text{C}$ ) og kogepunkt ( $685^\circ\text{C}$ ) og ved opvarmning afgiver det en karakteristisk, skarp lugt.

Selen blev identificeret som et essentielt mikronæringsstof for over 40 år siden. Det har en vigtig funktion i en række metaboliske processer. Således indgår selen, som selenocystein, i mange enzymer. Omkring 30 selenholdige enzymer er hidtil identificeret, men der eksisterer sandsynligvis betydelig flere, så de sundhedsmæssige egenskaber er næppe endnu kendt til bunds. Selen har igennem tiden været udråbt som både mirakelmedicin og som et snigende giftstof. Især på kræftområdet har stoffet ført en omtumlet tilværelse, hvor såvel kræftfremkaldende som kræftforebyggende egenskaber har været rapporteret. Bedømt ud fra den anbefalede dagsdosis har tendensen i mange lande været, at der med tiden er lagt mere vægt på dets betydning som næringsstof med mulige sygdomsforebyggende egenskaber end på frykten for eventuelle giftvirkninger. Dansk jord har et relativt lavt selenindhold, og der er derfor et særligt behov for at følge danskernes selenindtag nøje i lyset af, at der til stadighed opstår ny viden om selens sundhedsmæssige effekter. Denne rapport giver en aktuel status over indtag og baggrundsviden om selens sundhedsmæssige virkninger.

## **Selenindhold i danske fødevarer**

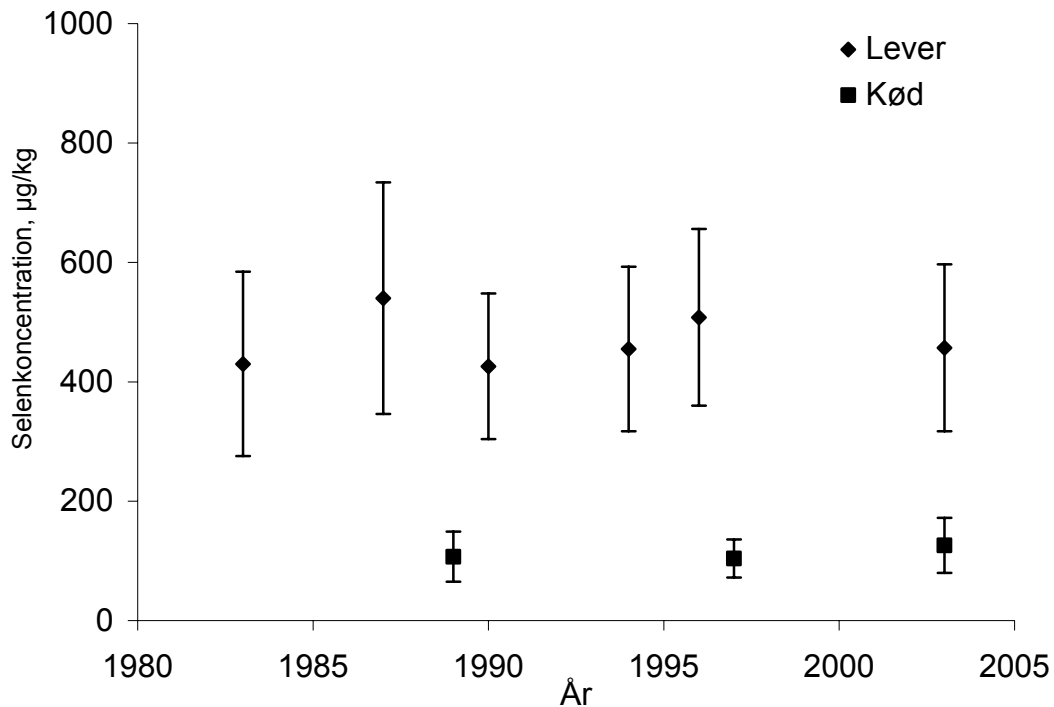
Selen forekommer i meget forskellige koncentrationer i forskellige fødevarergrupper, men også inden for samme fødevarergruppe kan der være endog meget store variationer. Animalske produkter er generelt rigere på selen end vegetabiliske og specielt fisk har høje indhold. I tabel 1 er vist selenindholdet i udvalgte fødevarer og fødevarergrupper.

Et højt selenindhold i en fødevarer gør den ikke nødvendigvis til en god kilde til mineralet. I praksis er det ofte madvarer, vi spiser meget af, som til trods for et relativt lavt selenindhold bidrager væsentligt til det samlede selenindtag. De vigtigste bidragsydere til selenindtaget i dansk gennemsnitkost er kød og fjerkræ (34%), mælk og ost (18%), brød og kornprodukter (16%), og fisk (15%) [Lyhne personlig meddelelse].

Tabel 1. Gennemsnitligt selenindhold i udvalgte fødevarer [Møller et al. 2006].

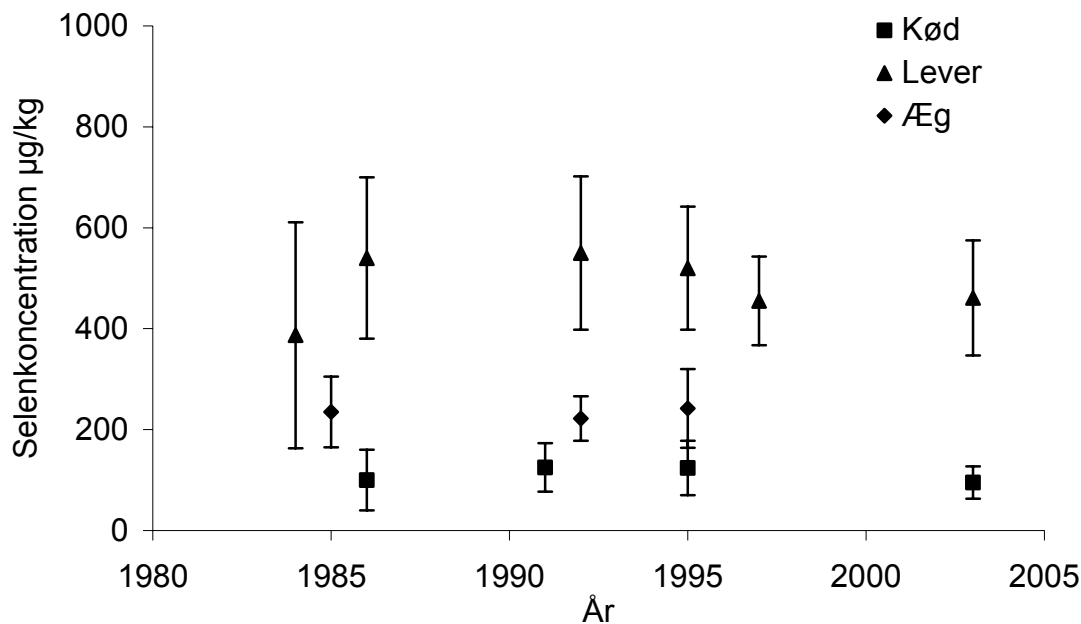
<b>FØDEVARE</b>	<b>µg/100g</b>
<b>Mejeriprodukter</b>	
Mælk	1,4-1,7
Surmælksprodukter	1,8-2,6
Ost	6-10
<b>Kød</b>	
Svin	10-12
Okse	8-10
Lever, svin	48
Lever, kalv	40
Leverpostej	19
Fjerkræ	10-24
<b>Fisk</b>	
Torsk	29
Rødspætte	33
Hornfisk	31
Sild	32
Laks	32
Makrel	25
Rejer	19
<b>Æg</b>	
Hele æg	23
Æggeblomme	30
Æggehvite	6
<b>Kornprodukter</b>	
Rugbrød, klassisk	1,1-1,3
Rugbrød m. fedtrige frø og hele kerner	3,7-6,6
Hvedebrød u. kerner	1,6-5,9
Hvedebrød m. fedtrige frø og hele kerner	4,1-6,9
Pasta, ukogt	6,4
Ris, ukogt	0,9-6
Havregryn	5
<b>Grøntsager</b>	
Friske rå grøntsager	0-2
Champignon	6,5
Kartofler	0,3
Tørrede bælgfrugter	2-14
<b>Frugt</b>	
Frisk frugt	0-1
Tørret frugt	2-9
Nødder	2-7
Sesam-, solsikkefrø	24-56

Selenindholdet i danskernes fødevarer har været undersøgt i perioden 1984-2003. Visse fødevarer har været undersøgt gennem hele perioden og kan benyttes som indikator for, om selenindholdet heri har ændret sig. Animalske fødevarers selenindhold er især afhængig af selen tilsat husdyrenes foder. En sammenligning af selenindholdet over tid kan derfor give et indtryk af, om der er sket ændringer i fodersammensætning og fodringspraksis.



Figur 1. Selenindholdet i svinelever og svinekød i perioden 1983-2003. Resultaterne er angivet som gennemsnit med 95% konfidensintervaller.

Resultaterne i figur 1 og 2 viser, at selenindholdet i svinekød og kyllingekød samt i æg er stabilt over en periode på ca. 20 år. Derimod er selenindholdet i dyrenes lever lidt varierende mellem de undersøgte perioder. Da der hverken er tale om en stigende eller faldende tendens i selenværdierne med tiden, viser resultaterne, at kød og lever er en vigtig og stabil kilde til selen. Der foreligger ikke tilsvarende ensartede data over tiden for selenindholdet i mejeriprodukter eller brød. Sidstnævnte skyldes, at sammensætningen med hensyn til bl.a. kornsorter og udmalingsgrad varierer med tiden og derfor er vanskelig at ensarte over en så lang tidsperiode. Det er derfor ikke muligt at udtale sig om en eventuel udvikling i selenindholdet.

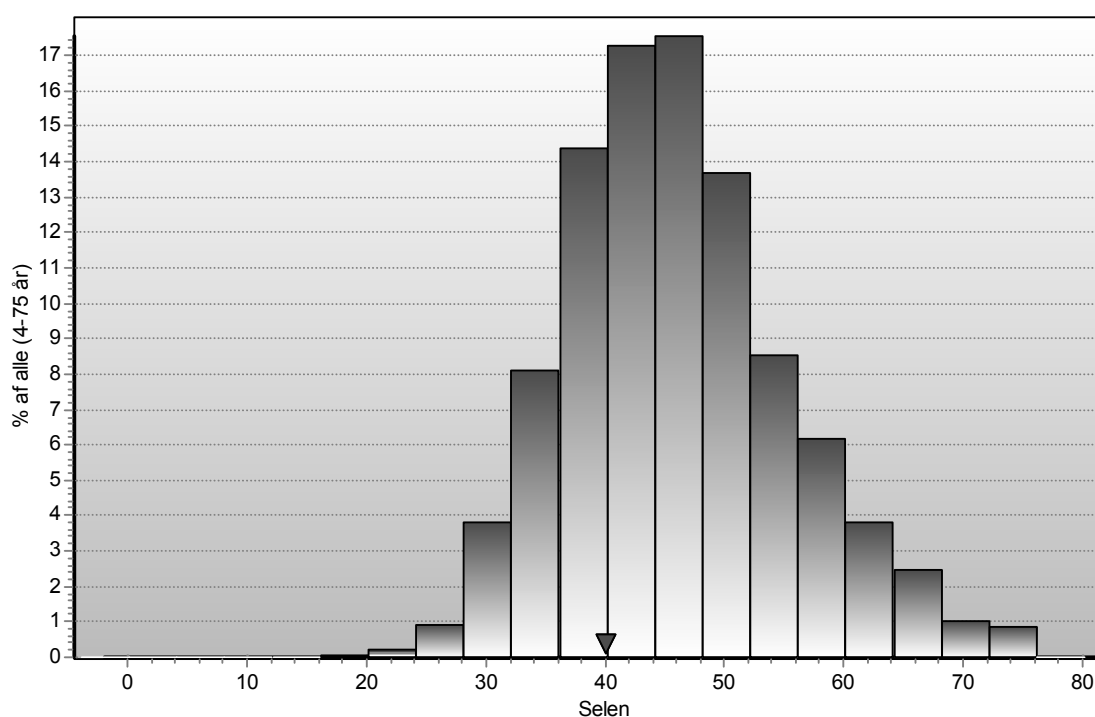


Figur 2. Selen i kyllingekød og –lever samt hønseæg 1984-2003. Resultaterne er angivet som gennemsnit med 95% konfidensintervaller.

### Kostens indhold og befolkningens indtag af selen<sup>1</sup>

Gennemsnitskosten indeholder 46 µg selen pr. 10 MJ, mens variationen illustreret med 10. og 90. percentil er på henholdsvis 35 og 59 µg/10 MJ [Lyhne et al. 2005]. Hele fordelingen fremgår af figur 3. Hovedparten (73%) af de registrerede kostsammensætninger indeholder mere selen end anbefalet ved planlægning af kost til en heterogent sammensat persongruppe. Der er en beskedent forskel i næringsstoffæthed mellem børns og voksnes kost (tabel 2). Det højere selenindhold i de voksnes kost kan henføres til et relativt større indtag af kød og fisk.

<sup>1</sup> Data afviger fra tidligere publicerede selenindtag [Lyhne et al 2005]. Data i denne rapport er baseret på en opdateret version af Fødevardatabanken.



Figur 3. Kostens indhold af selen ( $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$ ); frekvensfordeling samt anbefalet indhold (▼) ved planlægning af kost til grupper af personer af begge køn i alderen 6-60 år.

Tabel 2. Kostens indhold af selen ( $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$ ); gennemsnit, spredning og percentiler.

Gruppe	antal	gennemsnit	spredning	percentiler		
				median	10	90
Dreng 4-9 år	256	45	8	44	35	57
Dreng 10-17 år	231	45	9	44	36	56
Mænd 18-75 år	1467	47	11	45	35	60
Piger 4-9 år	234	45	9	44	35	57
Piger 10-17 år	248	44	10	43	32	56
Kvinder 18-75 år	1684	47	11	46	35	61
Børn 4-9 år	490	45	8	44	35	57
Børn 10-17 år	479	44	10	43	34	56
Voksne 18-75 år	3151	47	11	46	35	60

Indtaget af selen er vist i tabel 3. Gennemsnitsindtaget ligger over, tæt ved og lige under de anbefalede planlægningsværdier for henholdsvis de yngste børn, større børn og de voksne. Indtaget stiger med stigende alder, og drenge/mænd indtager mere selen end piger/kvinder.



Tabel 3. Indtag af selen ( $\mu\text{g}/\text{dag}$ ); gennemsnit, spredning og percentiler samt anbefalet indtag ved planlægning af kost (RI), estimeret gennemsnitsbehov (AR) og nedre grænse for indtag (LI) ifølge NNA 2004.

gruppe	antal	gennemsnit	spredning	percentiler			NNA 2004	
				median	10	90	RI	AR/LI
Drenge 4-9 år	256	39	12	37	27	53	25-30	-
Drenge 10-17 år	231	44	13	43	30	60	40-50	-
Mænd 18-75 år	1467	48	16	46	30	66	50	35/20
Piger 4-9 år	234	35	10	34	23	47	25-30	-
Piger 10-17 år	248	36	12	33	23	53	35-40	-
Kvinder 18-75 år	1684	38	12	37	25	53	40	30/20
Børn 4-9 år	490	37	11	36	25	51		
Børn 10-17 år	479	40	13	38	25	56		
Voksne 18-75 år	3151	43	15	41	26	61		

### Vurdering af selenindtaget

Voksne mænds og kvinders indtag kan yderligere vurderes i forhold til estimaterne for det gennemsnitlige behov (average requirement (AR)) og den nedre grænse for indtag (lower intake level (LI)). Blandt voksne mænd har 17% et indtag, der er mindre end AR, mens bare 1,5% indtager mindre end LI. For kvinder er de tilsvarende tal henholdsvis 24% og 3,5%. Se tabel 4.

Tabel 4. Kumuleret fordeling af selenindtag ( $\mu\text{g}/\text{dag}$ ) for mænd og kvinder.

#### Mænd

Percentiler	1	1½	5	10	17	25	50	60	75	90	95	99
Indtag $\mu\text{g}/\text{d}$	19	20 (LI)	26	30	35 (AR)	38	46	50 (RI)	56	66	74	93

#### Kvinder

Percentiler	1	3½	5	10	24	25	50	62	75	90	95	99
Indtag $\mu\text{g}/\text{d}$	15	20 (LI)	21	25	30 (AR)	30	37	40 (RI)	44	53	58	72

Det kunne således se ud til, at omkring 1/5 af de voksne indtager mindre end det estimerede gennemsnitsbehov og dermed har en betydelig risiko for ikke at få dækket behovet for selen. Imidlertid skal man være opmærksom på, at ¼ af de voksne deltagere i kostundersøgelsen har underrapporteret deres energiindtag i en sådan grad, at det er uforeneligt med energibalance. En stor del af de lave selenindtag befinder sig i denne gruppe, hvorfor andelen af personer med potentiel risiko for selenmangel bliver overestimeret.

For at korrigere for underrapporteringen kan selenindtaget i stedet vurderes ved at forudsætte, at alle har spist svarende til deres energibehov, og at underrapporteringen er nogenlunde ligeligt fordelt på alle fødevarergrupper. På denne måde løftes underrapportørernes selenindtag, og deres kost kan vurderes på baggrund af den registrerede næringsstofæthed. Nøgletallene (RI og AR), som fordelingen skal vurderes over for, skal omregnes fra enheden  $\mu\text{g}/\text{dag}$  til  $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$ . Som referenceværdier for energiindtag er valgt 9 MJ/dag og 12 MJ/dag for henholdsvis kvinder og mænd. Se tabel 5.

Tabel 5. Omregning af anbefalet indtag (RI) og gennemsnitsbehov (AR) til relative mål.

	Ref. f. E-indtag MJ/dag	RI $\mu\text{g}/\text{dag}$	AR $\mu\text{g}/\text{dag}$	"RI" $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$	"AR" $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$
Kvinder	9	40	30	44	33
Mænd	12	50	35	42	29

Tabel 6 viser det relative selenindtag med de korrigerede vurderingsparametre. Blandt mænd og kvinder indtager henholdsvis 70% og 60% mere selen end anbefalet ("RI"), og andelen, som indtager mindre end det estimerede gennemsnitsbehov ("AR"), er henholdsvis 2% og 5%. Altså en betragtelig reduktion i risikogrupperens størrelse sammenlignet med vurderingen baseret på det registrerede absolutte indtag.

Man kan imidlertid ikke se bort fra en vis, men ukendt, grad af selektiv underrapportering af fødevarer (nydelsesmidler) med lavt selenindhold. Derfor tegner denne vurdering antagelig et lidt for positivt billede med hensyn til forsyningen af selen i den nedre del af indtagsfordelingen. Den sande andel, som er i risiko for at få for lidt selen, ligger formentlig mellem ca. 5% og 20%, mest sandsynligt nærmere 5% end 20%, i runde tal er 10% derfor et godt skøn.

Tabel 6. Kumuleret fordeling af det relative selenindtag ( $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$ ) for mænd og kvinder.

<b>Mænd</b>											
Percentiler	1	2	5	10	25	30	50	75	90	95	99
Indtag $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$	26	29 ("AR")	32	35	39	42 ("RI")	45	52	60	64	79

<b>Kvinder</b>											
Percentiler	1	5	10	25	40	50	75	90	95	99	
Indtag $\mu\text{g}/10 \text{ MJ}$	28	33 ("AR")	35	40	44 ("RI")	46	52	61	67	81	

*Konklusion.* Selenindtaget er tilfredsstillende for hovedparten af befolkningen, men det kan ikke afvises, at en mindre del af den voksne befolkning (skønsmæssigt omkring 10%) med fordel kunne øge deres indtag af selen.

### Selentilskud

Selen indgår i en del multivitaminmineralpræparater. Omkring 50 % af voksne danskere tager regelmæssigt en multivitamintablet [Den nationale kostundersøgelse 2000, upublicerede data]. Langt hovedparten af disse indeholder selen (upublicerede data). Selenindholdet er typisk  $50 \mu\text{g}$  i de multivitamintabletter, som indeholder selen. Kun ganske få tager et separat tilskud med selen. I Den Danske Jod- og Stofskifteundersøgelse, hvor 4649 personer deltog, tog 13 kvinder (0,4%) og 2 mænd (0,2%) selentilskud (upublicerede data), og i en ny kohorte undersøgt 2004-5 angav ialt 16 (0,4%) ud af 3500 personer, at de tog selentilskud. I Den nationale kostundersøgelse 1995 angav 0,3% af kvinderne, at de tog selentilskud, mens kun 0,09% af kvinderne angav at tage selentilskud i Den nationale kostundersøgelse 2000. Ingen mænd tog selentilskud.

Tabel 7. Personer der tager multivitaminmineraltabletter [Den nationale kostundersøgelse 2000, upublicerede data].

Alder, år	Køn	Antal	% af alle
4-10	Piger	110	71
	Drenge	112	71
11-14	Piger	25	40
	Drenge	40	57
15-18	Kvinder	19	32
	Mænd	16	33
19-65	Kvinder	386	47
	Mænd	288	42
> 65	Kvinder	51	62
	Mænd	33	45
I alt	Kvinder	591	50
	Mænd	489	47
Alle	-	1080	49

### Biotilgængelighed af selen i fødevarer

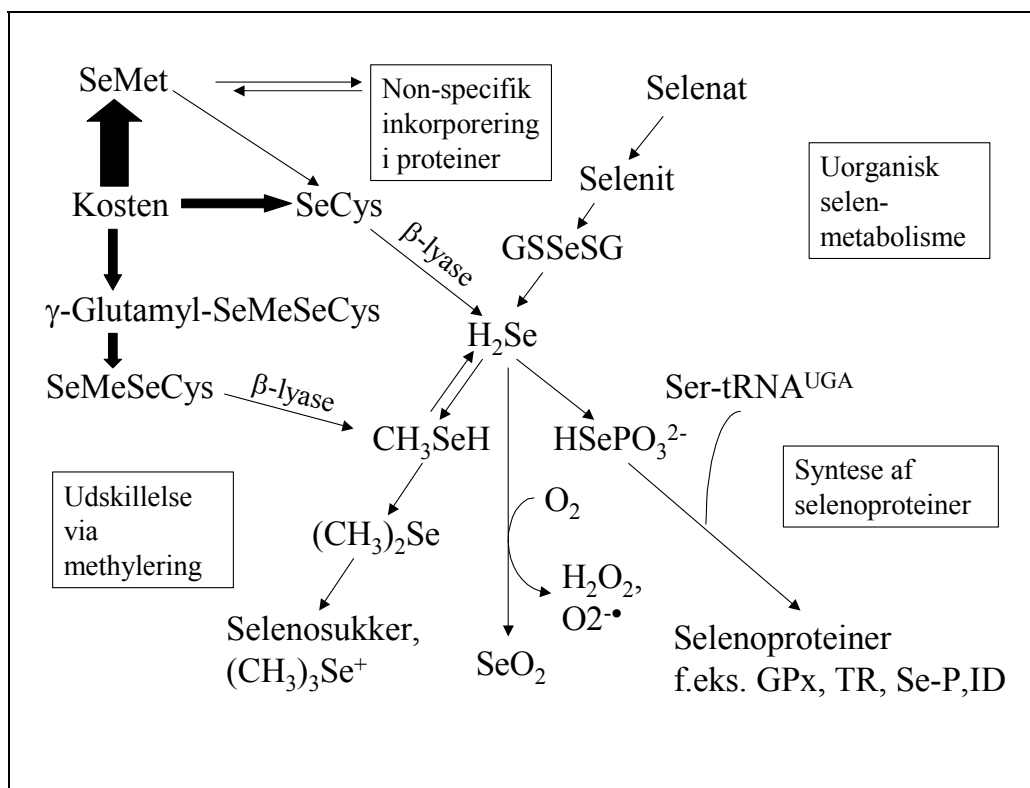
Selen forekommer i fødevarer som en række organiske kemiske forbindelser. Dertil kommer, at natriumselenit og natriumselenat er kilde til selen i visse af de kosttilskudspræparater, som findes på det danske marked. Selenforbindelserne i fødevarer omfatter hovedsagelig selenoaminosyrerne selenomethionin og selenocystein samt forbindelser heraf. Da forskellige kemiske former for selen har forskellig optagelighed og retention i kroppen, er undersøgelsen heraf vigtig for en vurdering af de enkelte fødevarers værdi for vores selenstatus [Finley 2006]. Selenomethionin (SeMet) og methylselenocystein (MeSeCys) eller dets gammaglutamylpeptid forekommer i plantebaserede fødevarer. SeMet foreligger bundet til protein, men frigøres i tarmen under indvirkning af fordøjelsesenzymer. Derimod foreligger MeSeCys i visse selenakkumulerende planter, fx i løg- og kålarter, som den frie kemiske forbindelse [Finley et al. 2004, Larsen et al. 2004]. Selen forekommer i animalske fødevarer som proteinbundet SeMet og som selenocystein (SeCys) i selenafhængige enzymer, fx glutathionperoxidase. Der henvises til figur 4 for en nærmere omtale af selens metabolisme.

Optageligheden af selen er noget varierende fra fødevare til fødevare, men er generelt høj. Optageligheden af selen fra svinekød er rapporteret til næsten 100% [Bügel et al. 2004] og fra mælk til 66 % [Chen et al. 2004]. Fra fisk var optageligheden 65-85 % og var ikke påvirket af, om fisken var rå eller tilberedt [Fox et al. 2004, Fox et al. 2005]. Uorganisk selenat blev benyttet som reference over for de undersøgte fødevarer og besad ligeledes en god absorption, men en ringere retention. Derimod varierer de rapporterede resultater for optageligheden af selen fra selenberiget gær fra 60 % [Fox et al. 2004] til omkring 90 % [Larsen et al. 2004]. Det anføres, at forskellige selenforbindelser, selenspecieringen, i forskellige gærpræparater kan forklare dette [Fox et al. 2004, Larsen et al. 2004]. Selenberiget gær er en hyppigt benyttet kilde til selen i kosttilskud og har desuden været anvendt i humane interventionsstudier, hvor sammenhængen mellem kræft og selenindtag undersøges [Fox et al. 2004, Larsen et al. 2004]. Optageligheden fra andre plantebaserede fødevarer, fx hvede og broccoli, er ligeledes høj [Finley et al. 2003, Fox et al. 2005].

I modsætning til selenat, der kun vanskeligt kan omdannes kemisk til andre selenforbindelser, kan selenit let reduceres til fx frit selen i tilstedeværelse af reduktionsmidler, fx askorbinsyre.

## Selenmetabolisme

Metabolismen af selenomethionin (SeMet) og andre organiske selenforbindelser (fx selenocystein (SeCys) og selenomethyl-SeCys (SeMeSeCys)), der indtages gennem kosten, er vist i figur 4, der er adapteret fra Combs 2001, Rayman 2004 og Rayman 2005.



Figur 4. Selenmetabolismen [Combs 2001; Rayman 2004; Rayman 2005]. CH<sub>3</sub>SeH - Methyl-selenol, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Se - Dimethyl-selenid, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> - Trimethyl-selenonium-ion, DI - iodothyronin-5' deiodinase, GSSeSG- Selenodiglutathion, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Hydrogenperoxid, H<sub>2</sub>Se – Hydrogenselenid, HSePO<sub>3</sub><sup>2-</sup> - Selenofosfat, O<sub>2</sub><sup>-•</sup> - Superoxid, SeCys – Selenocystein, Sel-P - selenoprotein P, Sel-W - selenoprotein W, SeMet – Selenomethionin, SeMeSeCys - Selenomethyl-SeCys, SePsyn - selenofosfat-synthetase, TR - thioredoxinreductase, tRNA – transport RNA, γ-Glutamyl-SeMeSeCys - γ-glutamyl-selenomethyl-selenocystein.

SeMet fra selengær og proteiner i kosten kan inkorporeres uspecifikt i proteiner i konkurrence med methionin, idet organismen ikke kan skelne mellem den svovlholdige methionin og den selenholdige analog. Alternativt kan SeMet omdannes til SeCys, som så efterfølgende omdannes til hydrogenselenid (H<sub>2</sub>Se) katalyseret af en β-lyase.

H<sub>2</sub>Se er den centrale metabolit af selen. Det dannede H<sub>2</sub>Se kan omdannes til selenofosfat (HSePO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) katalyseret af selenofosfatsyntase. Selenofosfat reagerer med tRNA-bundet serin, hvilket medfører dannelse af SeCys-bundet tRNA. Via SeCys-bundet tRNA indsættes SeCys, på steder kodet af specifikke UGA-codons, hvilket giver anledning til dannelse af de funktionelle selenoproteiner (fx glutathionperoxidase (GPx), iodothyronin-5' deiodinase (DI), thioredoxinreductase (TR), selenofosfat-synthetase (SePsyn), selenoprotein P (Sel-P), selenoprotein W (Sel-W)) [Berry et al. 1991; Berry et al. 1993].

Et eventuelt overskud af selen udskilles via trinvis methylering af H<sub>2</sub>Se, hvilket medfører dannelsen af henholdsvis methyl-selenol (CH<sub>3</sub>SeH), dimethyl-selenid [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Se] og trimethyl-selenonium-ion

$[(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+]$ . Sidstnævnte metabolit formodes kun at dannes ved supranutritionelle selenindtag. Derimod udskilles selen fra normal kost som en eller flere selenosukre i urinen.  $[(\text{CH}_3)_2\text{Se}]$  udskilles via udånding og selenosukre og  $[(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+]$  udskilles gennem urinen. SeMeSeCys, der tilsyneladende er til stede i en mindre mængde i selengær [Bird et al. 1997; Kotrebai et al. 2000; Larsen et al. 2001] og i visse fødevarer, herunder planter tilhørende løg- og kålfamilien [Kotrebai et al. 2000, Whanger 2004], katalyseres af en anden  $\beta$ -lyase, hvilket fører til den direkte dannelse af  $\text{CH}_3\text{SeH}$  [Combs 2001].

Det tyder på, at der kan foregå en direkte dannelse af  $\text{CH}_3\text{SeH}$  ud fra SeMet katalyseret af en  $\gamma$ -lyase (methionase) eller via en  $\alpha,\gamma$ -elimineringsreaktion [Nakamuro et al. 1997; Wang et al. 2002; Spallholz et al. 2004; Rayman 2005]. Alternativt kan  $\text{CH}_3\text{SeH}$  dannes ud fra lagringsformer af selen, fx  $\gamma$ -glutamyl-selenomethyl-selenocystein ( $\gamma$ -glutamyl-SeMeSeCys), som er til stede i bl.a. kål- og løgfamilien. Gamma-glutamylgruppen fjernes, hvorved  $\gamma$ -glutamyl-SeMeSeCys bliver til SeMe-Se-Cys, der under katalyse af  $\beta$ -lyase fører direkte til dannelse af  $\text{CH}_3\text{SeH}$  Rayman 2005].

Uorganiske, oxiderede former for selen (selenat, selenit, selenodiglutathion) undergår reduktiv metabolisme, hvilket fører til dannelse af  $\text{H}_2\text{Se}$ . Oxidation af et overskud af  $\text{H}_2\text{Se}$  kan lede til dannelse af superoxid ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) og andre reaktive oxygenforbindelser (fx  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [Combs 2001].

### **Måling af selenstatus**

Selenstatus er en samlebetegnelse for klinisk-kemiske markører for balancen mellem selenindtag og selenudskillelse. Disse markører kan være baseret på analyse for selen eller på analyse for selens biologiske virkninger i blodprøver eller f.eks. negleklip.

### **Biomarkører for selenindtag**

De mest anvendte mål for selenstatus er koncentrationen af selen i helblod eller i blodfraktioner (især serum eller plasma), men selenkoncentrationen i hår og i negle har også været anvendt. Total selen kan her måles med atomabsorptionsspektrometri eller bedre, med ICP-MS.

Selenkoncentrationen i plasma eller serum responderer hurtigt, dvs. inden for få dage, på ændringer i selenindtag. Helblodskoncentrationen anses derimod for at være en bedre markør for længerevarende selenindtag.

De forskellige fraktioner af blodet: plasma/serum, erythrocytter, leucocyter samt blodplader, har altså ikke den samme selenkoncentration og reagerer heller ikke lige hurtigt på ændringer i selenstatus. Dette skyldes, at det er forskellige selenoproteiner, der bærer selenet i de forskellige fraktioner (se nedenfor). Resultaterne fra en endnu upubliceret dansk undersøgelse (Larsen, 2006) har vist, at ved et dagligt indtag af selen på op til 300  $\mu\text{g}/\text{dag}$  udgør selenindholdet i plasma ca. 2/3 af indholdet i helblod. De samme resultater viste desuden, at der var en lineær sammenhæng mellem selenindtag og selenkoncentrationen i helblod, mens selenindholdet i plasma aftog med stigende indtag. Der er dog også en effekt af kilden til selen i kosten. Organisk bundet selen giver væsentligt hurtigere stigninger i koncentrationer af selen i blodet end uorganisk selen [Neve 1995], primært på grund af en langt mere effektiv indlejring i erythrocytterne [Alfthan et al. 1991], og kropsdepoterne af selen synes at blive fyldt mere effektivt op med organisk selen [Alfthan et al. 1991; Alfthan et al. 2000; Brown et al. 2000]. Ved supplementering med 50-200  $\mu\text{g}$  selen/dag blev nået en maksimal plasmakoncentration omkring 80-200  $\mu\text{g}/\text{L}$ , afhængig af udgangspunktet [Alfthan et al. 1991, Alfthan et al. 2000, Neve et al. 1988]. Suppleringsstudier med op til 300  $\mu\text{g}$  selengær daglig igennem 5 år til en gruppe på ca. 500 60-70 årige danske mænd og kvinder viser en dosisafhængig stigning i selenkoncentrationen i helblod fra knap 90  $\mu\text{g}/\text{L}$  til godt 400  $\mu\text{g}/\text{L}$ , mens plasmaniveauet også steg med dosis til godt 200  $\mu\text{g}/\text{L}$ . For plasmakoncentrationen ses en afbøjning

ved den højeste dosis [Larsen et al. 2004]. En evt. øvre grænse for en indtagsbetinget stigning i plasmakoncentrationen af selen er ikke fastlagt, men skønnes at ligge nær 300 µg/dag.

I epidemiologiske undersøgelser er man ofte interesseret i et langsigtet mål for det gennemsnitlige selenindtag. Da selen indlejres i hår og i negle som funktion af indtaget, kan selenkoncentrationen her anvendes til at vurdere indtaget over en lidt længere periode. I et område af Kina med plasmaseleen omkring 60 µg/L var koncentrationen af selen i hår omkring 0,45 µg/g. Intervention med 300 µg selenit/dag fordoblede koncentrationen i håret [Yu et al. 1990]. I områder af USA med et højt selenindtag findes koncentrationer i negle omkring 0,75 µg/g [Hunter et al. 1990]. Personer, der yderligere indtog tilskud af selen, viste en dosis-respons sammenhæng med selenindtaget [Hunter et al. 1990] .

Hvilken kemisk biomarkør for selen, man skal vælge, afhænger derfor meget af, hvad man ønsker at undersøge, men som langtidsmarkør egner både negle, plasma og helblod sig inden for normale fysiologiske indtag. Ved supplementering med mere end 300 µg selen/dag bliver plasmakoncentrationen formentlig mættet, og kun helblod og negle egner sig da som markører for status over længere tid. Hvis det aktuelle selenindtag skal undersøges, er det plasma eller helblod, der skal anvendes. Endvidere giver selenoproteinerne i nogle tilfælde et andet billede end det, der afspejles af selenkoncentrationen i blodet.

### ***Selenstatus målt som selenoproteiner***

Det er en meget lille del af selenet i organismen, der ikke er bundet i proteiner. Selen kan bygges ind i visse proteiner som selenocystein, der er nødvendigt for at proteinet kan virke korrekt. Selenocystein kan altså anses for den 21'ende aminosyre, som der kan kodes for i cellerne. Der foregår også uspecifik indbygning af selen i proteinerne, primært som selenomethionin.

Der er omkring 25 kendte selenoproteiner med selenocystein, men fra analyse af det humane genom ved vi, at der sandsynligvis findes ca. dobbelt så mange. Mange af selenoproteinerne er involveret i oxidations- eller reduktionsprocesser i cellen og har antioxidative virkninger. En meget vigtig gruppe selenoproteiner er glutathionperoxidaserne (GPx). GPx i plasma er den såkaldt extracellulære form (GPx3), der bl.a. dannes i nyrerne, mens den intracellulære, cytosoliske GPx (GPx1), der er mest almindelig i epithelvæv, er den samme, der findes i erythrocyterne. Andre former af GPx findes bl.a. i tarmvæggen (GPx2), i membraner og mitochondrier (GPx4) [Behne 2001]. GPx er vigtig for nedbrydning af lipidhydroperoxider, der ellers let oxideres af overgangsmetaller som fx jern eller kobber og derved kan forårsage skadelige kædereaktioner, der medfører hurtig ødelæggelse af cellens membraner. Til nedbrydningen af peroxidene bruges glutathion, et tripeptid, der har en vigtig funktion som antioxidant i organismen. GPx-aktiviteten er afhængig af selentilførslen, men sammenhængen er ikke enkel, og i mange studier findes ingen sammenhæng, især hvis der kun er relativt små forskelle i tilførslen af selen. Dette gjaldt fx i et studie af spædbørn, hvor oxygenforbruget og dets partialtryk i blodet syntes at være vigtigere faktorer i dannelsen af GPx end selentilførslen [Daniels et al. 1998]. Dette er i overensstemmelse med proteinets funktion som antioxidant. I studier med større variation i selenindtaget er glutathionperoxidase en mere velegnet markør for indtaget. GPx i thrombocyterne synes at være en følsom markør, der ændrer sig ved indtag på op til ca. 200-300 µg selen/dag, mens plasma GPx mættes ved et indtag omkring 40-50 µg /dag. Thrombocyt GPx ændrer sig hurtigere med uorganisk end med organisk bundet selen [Neve 1995], men der er også en betydelig interindividuel variation i reguleringen af GPx som følge af ændret selenindtag [Brown et al. 2000]. Personer med lavt plasmaseleenniveau synes som regel at reagere hurtigere og kraftigere på selensupplement end personer med et højere udgangspunkt [Alfthan et al. 1991]. Samlet set viser undersøgelserne, at

både selenkilde, tid, plasmakoncentration og andre faktorer spiller ind i dannelsen af disse selenoproteiner.

Thioredoxinreduktaserne er en anden gruppe antioxidant selenoproteiner. De anvender det lille protein, thioredoxin, som antioxidant i stedet for glutathion, men har i øvrigt tilsvarende funktioner. GPx3 kan bruge såvel thioredoxin som glutathion og kan derfor regnes til begge typer af selenoenzymer.

Selenoprotein P er et transportprotein for selen i plasma, der tillige fjerner det meget toksiske peroxynitrit, men det er også blevet tillagt andre virkninger, bl.a. som peroxidase for phospholipider i plasma.

Blandt selenoproteinerne findes også flere iodothyronin-deiodinaser (DI), som katalyserer omdannelsen af thyroxin ( $T_4$ ) til den aktive form 3,3,5-triiodothyronin ( $T_3$ ), og som videre bidrager til nedbrydningen af  $T_3$  til inaktivt  $T_2$  (3,3-diiodothyronin).

Blandt de andre kendte selenoproteiner er bl.a. nogle, der overvejende er involveret i regulation af genekspression, proteinfoldning og lignende regulatoriske funktioner inden for reduktion og oxidation. Der er således et stærkt element af oxidativt forsvar og redox-regulering i selenoproteinerne funktion. Der er et hierarki i syntesen af selenoproteiner under og efter selenmangel afhængig af hvor i organismen, man måler. I skjoldbruskkirtlen er DI fx prioriteret over GPx1 og GPx4, mens hver af de andre er højest prioriteret i lever og nyre [Allan et al. 1999, Brigelius-Flohe 1999]. Såvel selenoprotein P som GPx i plasma og GPx i erythrocytter er relativt lavt prioriteret ved selenmangel, og alle proteiner er derfor gode markører for selenstatus inden for det normale indtagsområde i Danmark, idet de først opnår maksimal koncentration ved selenindtag omkring 40-70  $\mu\text{g}/\text{dag}$  [Behne 2001, Allan et al. 1999].

Den uspecifikke indlejring af selenomethionin foregår proportionalt med forholdet mellem koncentrationen af selenomethionin og almindeligt svovlholdigt methionin, og synes derfor at være passiv. Der er ingen kendte virkninger, der er specielt knyttet til selenomethionin-holdige proteiner, så de må primært anses for at være et reservoir for selen i organismen. Da selenomethionin ikke kan udfylde alle virkningerne af methionin i proteinerne, kan et meget stort indhold forstyrre den normale proteinfunktion og føre til toksicitet, se afsnittet herom.

*Konklusion.* Helblods-, plasma- eller negleselen, GPx i trombocytter, plasma og erythrocytter eller plasma selenoprotein P kan således være gode markører for selenstatus til anvendelse inden for ernæring og toksikologi, men hver af dem afhænger af, om det er ændringer over kortere eller længere tid, man ønsker at dokumentere, samt om det er lave, moderate eller høje indtag.

### **Selenstatus i Danmark**

Der er relativt få undersøgelser af selenstatus i Danmark. Plasma- eller serumselen hos 105 odenseanere blev fundet at være ca. 75  $\mu\text{g}/\text{L}$  hos ældre kvinder og 85  $\mu\text{g}/\text{L}$  hos ældre mænd [Rayman 2000]. Hos 58 danskere (alder og køn ikke givet) var den gennemsnitlige serumselenkoncentration 78  $\mu\text{g}/\text{L}$  [Thorling & Overvad 1987]. Suadcani et al. [1992] målte serumselenkoncentration hos 3387 mænd i alderen 55-74 år. Hos de 2715 raske personer var den gennemsnitlige serumselenkoncentration 94  $\pm$ 23  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

Selenkoncentrationen i helblod blev målt til 96 $\pm$ 9  $\mu\text{g}/\text{L}$  hos 49 tilfældigt udvalgte ældre mellem 60 og 74 år [Larsen et al. 2004]. Selen i helblod blev også bestemt i 253 prøver indsamlet hos bloddonorer i perioden 1974-88. Prøverne blev indsamlet i oktober måned, og der blev ialt

indsamlet prøver fra 176 mænd og 77 kvinder med gennemsnitsalder på  $37,2 \pm 10,8$  år. Den gennemsnitlige selenkoncentration i blod steg signifikant i perioden fra 107 til 116  $\mu\text{g/L}$  [Tarp et al. 1990].

Der er ikke enighed om, hvilke blodselenværdier der er de optimale, og hvornår man kan siges at have selenmangel eller suboptimal selenstatus.

### **Biologiske virkninger af selen**

Der er foretaget mange undersøgelser af selens biologiske virkninger i organismen i et forsøg på at forstå, hvorfor selen muligvis kan have forebyggende virkninger på bl.a. kræft og for at komme nærmere svaret på spørgsmålet, om det er alle selenforbindelser, der virker, eller om det er nogle helt specielle former.

Det er oplagt, at en evt. forebyggende effekt kunne være knyttet til dannelsen af et eller flere selenoproteiner. Mange selenoproteiner er involveret i forebyggelse af oxidative skader og især i fjernelse af organiske peroxider, der i sig selv er svagt toksiske, og som ydermere er en væsentlig kilde til dannelse af langt mere reaktive og skadelige oxygenforbindelser. I en undersøgelse af sammenhængen mellem selenstatus og oxidative skader hos svenske mænd blev der fundet en signifikant beskyttende effekt af selen på de såkaldte isoprostaner, der regnes for at være blandt de bedste markører for oxidative skader [Helmersson et al. 2005]. Som byggesten for vores naturlige antioxidative forsvar er der en direkte sammenhæng mellem selenoproteinernes muligt forebyggende virkninger og hypoteserne om oxidative skader som årsag til kræft, kardiovaskulære lidelser samt flere andre skadevirkninger, herunder fx ældningssymptomer i hud og muskler, samt modstandsdygtighed over for betændelse. Hvis det er korrekt, at selenoproteinerne forebygger på denne måde, skulle de forebyggende virkninger følge dannelsen af de relevante selenoproteiner og altså mættes ved et kronisk indtag på mellem 50 og 200  $\mu\text{g/dag}$  hos mennesker. Hos gnavere, der ofte anvendes i forsøg med selen, er behovet omkring 10 gange højere end hos mennesker på vægtbasis (ca. 7  $\mu\text{g/kg}$  kropsvægt). Ved denne dosis er plasmaglutathionperoxidase mættet, mens erythrocytglutathionperoxidase stiger ved en 10 gange højere dosis [Coudray et al. 1996, Sunde et al. 1997]. I dyreforsøg er selenoforbindelser effektive i forebyggelsen af eksperimentelt induceret kræft, men virkningen øges tilsyneladende ved endnu højere doser, hvor selenoproteinerne må forventes at være mættet [Ip et al. 1991??, Ip et al. 1992??, Ip & Lisk 1995, Ip 1998].

Det er derfor muligt, at der er andre selenoforbindelser end selenoproteinerne, der helt eller delvist er baggrunden for de observerede virkninger. I dyreeksperimentelle studier påvirker selen også dannelsen af proteiner, der ikke er selenholdige. Dette gælder fx nogle af de forsvarsenzymmer, der er involveret i afgiftning og udskillelse af fremmedstoffer, mens selen ikke påvirkede de monooxygenaser, der aktiverer kræftfremkaldende stoffer [Ip & Lisk 1997]. I en række forsøg med brystkræft i rotter var der meget god sammenhæng mellem induktion af afgiftningsenzymmerne, begrænsning af DNA-skade og reduktion i tumorforekomst [Ip 1998]. Det menes, at hydrogenselenid eller methylselenol er blandt de aktive selenoforbindelser, der kan øge dannelsen af afgiftningsenzymmerne [Rayman 2005]. Der er derfor et argument for, at de selenoforbindelser, der primært øger dannelsen af disse intermedieære forbindelser, kunne have en særlig kræftforebyggende virkning.

Flere selenoforbindelser har evnen til at hæmme kræftcellers vækst, og det er vist, at de forlænger hvilefasen mellem celledeling og øger apoptosen (den programmerede celledød) blandt kræftceller. Der er formentlig flere selenoproteiner involveret i denne virkning, men det kan ikke udelukkes, at der også er bestemte lavmolekylære selenoforbindelser, der fremmer denne virkning. Der er således



en betydelig forskel mellem virkningerne af selenomethionin og selenit i cellekulturforsøg, men dette kan også til dels være forårsaget i forskelle mellem deres cytotoxicitet.

Selenoforbindelser har også anti-inflammatoriske virkninger ved at styrke aktiveringen af visse grupper hvide blodlegemer (natural-killer cells) og gennem øget produktion af anti-inflammatoriske proteiner, og virkningen er underbygget af dyreforsøg, hvor selendepriverede dyr havde langt dårligere modstandsdygtighed over for flere forskellige virus. Virkningen synes knyttet til GPx1, men den er dårligt forstået rent mekanisk, og det vides ikke, om noget tilsvarende gør sig gældende hos mennesker. Der er således et ganske stort antal virkninger af selen, der kunne bidrage til beskyttelse mod kræftsygdomme. Nogle af disse, forebyggelse af fedtoxidation og hæmning af betændelsestilstande, kan tillige have betydning for en muligt forebyggende virkning på hjerte-karsygdom. Det er endvidere foreslået, at selen-mangelsygdommen, Keshan disease, er forårsaget af en virus, der angriber hjertemuskulaturen, og at forebyggelse af virusinfektioner yderligere kan være en faktor i forebyggelsen af hjertesygdomme.

*Konklusion.* Det mest sandsynlige er, at selen kan forebygge sygdom gennem mere end én mekanisme, men at en tilstrækkelig status af alle (kendte?) selenoproteiner er væsentlig for en del af den sygdomsforebyggende virkning, der er observeret i dyreforsøg. Det er sandsynligt, at der herudover findes en særlig virkning af de selenforbindelser, der øger dannelsen af methylselenol, fx selenomethylselenocystein fra selenberiget hvidløg og kål, men der mangler forsøg med mennesker på dette område.

# Selen og forebyggelse af sygdomme

## **Selen og forebyggelse af kræftsygdomme**

I det følgende afsnit vil selens betydning for udviklingen af kræftsygdomme blive gennemgået med udgangspunkt i den epidemiologiske evidens. Hovedvægten vil blive lagt på de nyere observationelle kohortestudier samt interventionsundersøgelser. Mange epidemiologiske undersøgelser anvender et mål for selenstatus, eksempelvis plasmaselen eller selenindholdet i tånegleklip, frem for selenindtag, som er vanskeligere at bestemme.

I de studier, der bliver refereret i det følgende, er der anvendt forskellige mål for risikoen, som Hazard Ratio (HR), Incidens Rate Ratio (IRR, RR) og i case-kontrol-undersøgelser Odds Ratio (OR). Ofte bruges Relativ Risiko i flæng om disse mål, hvis forskel skyldes de anvendte statistiske metoder, og for sammenligningen i det følgende er uden den store praktiske betydning.

## **Kræft i prostata**

I 1996 kom resultaterne af et interventionsstudie, Nutritional Prevention of Cancer (NPC), med selen [Clark et al. 1996]. Studiet var designet til at vurdere betydningen af et tilskud på 200 µg selengær/dag for nye tilfælde af almindelig hudkræft (nonmelanom) blandt 1312 tidligere hudkræftpatienter. Selv om det ikke var blandt de primære hypoteser, viste undersøgelsen, at selentilskud blandt andet reducerede antallet af nye tilfælde af kræft i prostata med en signifikant reduceret risiko på 63% efter en intervention på 4,5 år og en total gennemsnitlig opfølgningstid på 6,5 år. I alt blev der observeret 13 tilfælde af prostatakkræft i interventionsgruppen og 35 tilfælde i placebogruppen [Clark et al. 1998]. En nærmere undersøgelse af deltagernes selenstatus ved starten af undersøgelsen viste, at selentilskud kun medførte signifikant reduktion i hyppigheden af prostatakkræft hos deltagere med plasmaselen under 123 µg/L [Duffield-Lillico et al. 2003].

Der er nyligt publiceret de første resultater vedrørende prostatakkræft i det franske SUVIMAX studie [Meyer et al. 2005]. I dette studie blev 5141 mænd randomiseret til et moderat indtag af C-vitamin, E-vitamin, β-caroten, zink og selen (100 µg) dagligt i 8 år eller til placebo. Det er således ikke muligt at vide, hvilke antioxidanter der giver en eventuel effekt, men på grundlag af NPC-studiet er resultaterne alligevel interessante. I alt udviklede 103 mænd prostatakkræft, heraf 49 i supplementgruppen og 54 i placebogruppen. Der fandtes ikke nogen signifikant reduktion i risikoen for prostatakkræft hos alle i supplementgruppen, HR= 0,88 (95% KI: 0,60-1,29). Supplement medførte derimod en signifikant reduktion i risikoen hos de mænd, som ved starten af undersøgelsen havde et normalt prostata specifikt antigen (PSA) (< 3 µg/L), HR=0,52 (95% KI: 0,29-0,92), men ikke for mænd hvor PSA > 3 µg/L, HR=1,54 (95% KI: 0,87-2,72). Der fandtes ikke forskel i effekten af tilskud hos mændene med lave udgangsniveauer (< 88 µg/L) i forhold til mændene med høje udgangsniveauer (≥ 88 µg/L). Udgangsniveau af selen var 20% lavere end i det amerikanske NPC-studie.

Resultatet af NPC-studiet støttes af flere observationelle, prospektive kohortestudier, som har undersøgt indtagelsen af selen, oftest i form af selenstatus i tånegle eller blod. I en systematisk gennemgang fra 2005 [Etminan et al. 2005] refereres i alt 16 studier (11 kohortestudier og 5 case-kontrol-studier), der havde undersøgt sammenhængen mellem selen og prostatakkræft. Den poolede relative risiko for prostatakkræft for et moderat indtag var 0,74; 95% KI (0,61-0,90) for kohortestudierne og 0,74; 95% KI (0,39-1,39) for case-kontrol-studierne sammenlignet med den laveste indtagsgruppe. Da kategorierne i de refererede undersøgelser var forskellige blev et moderat indtag defineret som indtag mellem den anden og fjerde kvartil eller den anden og tredje kvartil, afhængig af den oprindelige præsentation i originalartiklen.

I et af de refererede kohortestudier (Physicians' Health Study), undersøgte Li et al. [2004] i et nested case-kontrol-studie plasmaselen ved starten af undersøgelsen i 1982. Efter 13 års opfølgning havde 586 mænd udviklet prostatakraft - de blev sammenlignet med 577 kontrolpersoner. Undersøgelsen fandt, at plasmaselen var inverst associeret til den senere risiko for den mere aggressive type prostatakraft, OR for 5. kvintil sammenlignet med 1. kvintil 0,52; 95% KI (0,28-0,98), mens der ikke fandtes sammenhæng for lokaliseret sygdom (dvs sygdom, der ikke har spredt sig). Et interessant fund var, at associationen var begrænset til de personer, som ved undersøgelsens start havde en PSA værdi, der var større end 4 µg/L. Resultatet af denne undersøgelse samt mere eksperimentelle undersøgelser kan tolkes som, at selen specielt har betydning for tumorens vækst (progressionen). Undersøgelsen viste også, at der stadig er mange uafklarede spørgsmål vedrørende selens mulige betydning for udviklingen af prostatakraft.

Forhåbentlig vil vi inden for en kortere årrække få uddybende svar på betydningen af tilskud af selen i relation til kræft i prostata, idet et fase III interventionsforsøg kaldet SELECT er startet i USA i 2001 [Lippman et al. 2005]. Forsøget omfatter 32.400 mænd, som tilfældigt fordeles til enten 200 µg selen (i form af selen-ølgær), 400 IU E-vitamin, begge dele eller placebo dagligt i minimum 7 og maksimum 12 år.

### ***Kræft i mave-tarmkanalen***

I 2004 blev der offentliggjort et Cochrane-review og en metaanalyse vedrørende intervention med antioxidanter, heriblandt selen, og kræft i mave-tarmkanalen [Bjelakovic et al. 2004]. I alt fire studier, der havde inter文neret med mellem 30 og 228 µg selen/dag, indgik. Tre af studierne blev vurderet til at have en lav videnskabelig kvalitet. Metaanalysen viste en signifikant nedsat risiko for hepatocellulære carcinomer (leverkræft), som fandtes blandt henholdsvis 48/81 cases i interventions- og kontrolgrupperne, og en ikke signifikant reduceret risiko for spiserørs- og tyktarmskræft i interventionsgrupperne. Antallet af cases var små, i alt samlet 59 vs. 105 cases i interventions- og kontrolgruppen for alle fire studier.

Det studie, som havde den bedste videnskabelige kvalitet, var det tidligere omtalte NPC studie, som fandt en nedsat risiko for kræft i tyk- og endetarm i interventionsgruppen (HR 0,39; 95% KI (0,17-0,90) [Clark et al. 1996]. Efterfølgende har man i dette studie undersøgt sammenhængen mellem adenomer i tyktarmen og betydningen af selenintervention [Reid et al. 2006]. Adenomer er godartede svulster, som kan være et forstadium til tyktarmskræft. Studiet opgjorde antallet af adenomer i prævalente (fundet ved første coloskopi efter randomisering), i alt 99, eller incidente (fundet ved en senere coloskopi i interventionsperioden), i alt 61. Undersøgelsen fandt en reduceret risiko for prævalente adenomer, stærkest for rygerne OR 0,27; 95% KI (0,11-0,66), samt for de deltagere, der havde plasmaselen <105,5 µg/L ved baseline OR 0,27; 95% KI (0,09-0,77). I gruppen med den højeste plasmaselen (≥ 122,0 µg/L) fandtes ingen beskyttende effekt af selentilskud; OR=1,14; 95% KI (0,52-2,48).

I omtalte Cochrane review indgår også resultater fra de kinesiske Linxian trials [Blot et al. 1993, Li et al. 1993]. I et område af Kina med lav status for en række næringsstoffer, herunder selen, testedes i et placebokontrolleret interventionsstudie forskellige kombinationer af næringsstoffer, herunder en kombination af β-caroten, α-tocopherol og selen. I denne gruppe fandtes efter 5,25 års intervention signifikant reduktion i total mortalitet (RR=0,91; 0,84-0,99) og kræftdødeligheden (RR=0,87; 0,75-1,00). Specielt fandtes en lavere risiko for kræft i mavesækken RR=0,79 (0,64-0,99).

I et poollet studie af tre adenom-interventionsstudier, hvor der blev inter文neret med henholdsvis fibre, reduceret fedtindtagelse eller tilskud af A- og C-vitamin og β-caroten, fandtes personerne

med den højeste koncentration af baseline serumselelen (median 150 µg/L) at have en reduceret risiko for nye adenomer (OR=0,66; 95% KI: 0,50-0,87) [Jacobs et al. 2004] sammenlignet med gruppen med lavest serumselelen (median 113 µg/L).

Samlet set har en række tværsnitstudier, case-kontrol- og kohortestudier associeret et lavt selenindhold i blod eller negleklip til en moderat øget risiko for tyktarmskræft og/eller adenomer i tyktarmen [Shenberg et al. 1995, Ghadirian et al. 2000, Nelson et al. 1995, Beno et al. 2000, Nomura et al. 1987, Caroli et al. 1994, Fernandez-Banares et al. 2002, Knekt et al. 1990], mens andre undersøgelser ikke har kunnet påvise nogen signifikant association [Early et al. 2002, Wallace et al. 2003, van den Brandt et al. 1993]. Det bør understreges, at flere af studierne inkluderer relativt få cases/kontroller.

### **Kræft i lungerne**

I NPC studiet [Clark et al. 1996] fandtes en grænsesignifikant nedsat risiko for lungekræft i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen HR=0,56 (95% KI: 0,31-1,01).

Prospektive studier fra Finland [Knekt et al. 1990] og Holland [van der Brandt 1993b] har påvist en øget risiko for lungekræft blandt mænd med lav selenstatus. I det hollandske studie fandtes en RR=0,50; 95% KI (0,30-0,81) for den højeste kvintil (>0,630 µg/g) sammenlignet med den laveste, hvor selenkoncentrationen i tånegle var <0,483µg/g. Den beskyttende effekt af selen var størst og kun signifikant hos personer, som samtidigt havde en lav indtagelse af β-caroten eller C-vitamin fra kosten.

Lav selenstatus var ikke associeret med en øget risiko hos hverken mænd eller kvinder i to andre studier (CLUE II og CARET) [Comstock et al. 1997, Goodman et al. 2001].

### **Hudkræft**

Den primære hypotese i NPC-studiet var, at selen skulle kunne forebygge tilbagefald af almindelig (non-melanom) hudkræft. I studiet indgik 1312 patienter med hudkræft, og efter 7,9 års follow-up, heraf 4,5 års intervention, fandtes en signifikant øget risiko for nye carcinomer i huden i interventionsgruppen, HR=1,17 (95%KI 1,02-1,34) [Clark et al. 1996].

Den øgede risiko viste sig at være knyttet til de personer, som havde det højeste baseline plasmaselelniveau. For personer med plasmaselelen ≤ 105,2 µg/L var HR=0,87 (95%KI 0,62-1,22), mens der fandtes en HR på 1,49 (95%KI 1,05-2,12) og 1,59 (95%KI 1,11-2,30) for et baseline plasmaniveau på henholdsvis 105,6-122,0 µg/L og ≥ 122 µg/L [Duffield-Lillico et al. 2003].

Observationelle undersøgelser har ikke kunnet påvise nogen stærk association mellem selenindtagelse og udviklingen af non-melanom hudkræft, herunder basocellulære og planocellulære carcinomer [McNaughton et al. 2005a, McNaughton et al. 2005b].

### **Kræft i andre organer**

I NPC-undersøgelsen fandtes en insignifikant øget risiko for modermærkekræft, blærekræft, brystkræft, hoved-/halskræft og lymfomer/leukæmi i interventionsgruppen men baseret på ganske få cases og derved en stor usikkerhed på resultaterne. Der findes ikke i observationelle undersøgelser evidens for, at selen har betydning for udviklingen af brystkræft [Clark et al. 1996, van den Brandt et al. 1993a, van Noord et al. 1987, van den Brandt et al. 1994].

## **Konklusion**

En række epidemiologiske undersøgelser har vist en øget risiko for nogle kræftformer, specielt prostatakræft, kræft i mavearmkanalen og lungekræft ved lav selenstatus udtrykt ved forskellige markører. Denne risiko kan være særlig udtalt i nogle undergrupper af befolkningen, fx rygere, ligesom mænd også ser ud til at være i større risiko ved lav selenstatus end kvinder [Waters et al. 2004].

Nogle interventionsstudier antyder en forskellig effekt af selentilskud afhængig af selenstatus ved studiets start, gående fra en beskyttende effekt ved lav status til måske en øget risiko ved høj status, ligesom studierne antyder, at effekten kan være forskellig afhængig af, på hvilket tidspunkt i kræftudviklingen tilskuddet gives.

Der er stadig kun gennemført få interventionsstudier med selen alene eller i kombination med andre vitaminer og antioxidanter. NPC-studiet er, selv om den primære hypotese var hudkræft, det studie, der har bidraget med flest resultater for en række kræftformer. De seneste opgørelser i NPC-studiet med længere opfølgningstid er lidt mindre optimistiske end de første rapporter; efter 7,9 års opfølgning findes en reduktion i total kræft hyppighed på 25%, på kræftmortalitet på 41% og for prostatakræft på 52%, alle signifikante. Faldet i lungekræft på 26% og faldet i tyktarmskræft på 54% er ikke længere signifikant forskellige fra placebo [Taylor & Greenwald 2005].

Der er behov for en mere komplet forståelse af de mekanismer, ved hvilke selen kan modulere kræft risikoen, samt hvilke forskelle af betydning ændret indtag gennem kosten og eventuelle kosttilskud har, før generelle ændringer i selenindtagelsen for befolkningen kan anbefales. Det kan imidlertid ikke afvises, at lav selenstatus kan indebære en øget risiko for udviklingen af nogle kræftformer.

## **Selen og forebyggelse af hjerte-karsygdom**

Sammenhængen mellem lavt indtag af selen og hjertesygdom er velbeskrevet. Allerede i midten af forrige århundrede blev svær selenmangel forbundet med en dødelig hjertemuskelsygdom (en såkaldt kardiomyopati karakteriseret ved områder med celledød og arvævsdannelse af hjertet) hos børn og unge kvinder bosiddende i Keshan provinsen i det nordvestlige Kina [Ge og Yang 1993]. Keshan er et landbrugsområde med meget lave indhold af selen i jordbunden og i afgrøder og med en meget lav serumselenkoncentration i landbefolkningen, i gennemsnit omkring 20 µg/L. Keshan kardiomyopati, som formentlig skyldes en øget virulens af en enterovirus (coxsackievirus) udløst af den svære selenmangel [Beck et al. 2003, Peng et al. 2000], er i Vesteuropa og USA kun beskrevet hos et fåtal af patienter, primært ved længerevarende selenfri intravenøs ernæring [Fleming et al. 1982].

Selen er en nødvendig byggesten i de antioxidative enzymer, glutathionperoxidase (GPx) og thioredoxinreduktase, hvorfor mangel på selen vil medføre et fald i organismens antioxidative forsvar. Aktiviteten af GPx er høj i hjerte-muskelcellen, hvorfor man kan tænke sig en speciel rolle for enzymet i hjertets antioxidative kapacitet.

En sammenhæng mellem selenmangel og atherosklerotisk karsygdom blev foreslået i midten af 1970'erne baseret på beskrivende epidemiologiske studier, hvor selenindholdet i afgrøder og drikkevand fandtes direkte associeret til mineralets koncentration i blodet og til regionale dødelighedsrater for koronar hjertesygdom [Schamberger et al. 1979]. Der har været foreslået flere mekanismer for selens mulige rolle i den atherosklerotiske proces og i blodpropdannelsen. De foreslåede mekanismer har alle som udgangspunkt selens funktion i det antioxidative forsvar af de oxidative processer, der formentligt er involveret i atherosklerose, thrombose og akut iskæmi.

### **Biologiske risikofaktorer**

Tværsnitsstudier af populationer fra såvel lav- som højselenområder har fundet usikre og i bedste fald svage sammenhænge (både positive og negative) mellem selenkoncentration i serum, røde blodceller eller tånegleklip eller i aktiviteten af GPx i serum og blodceller og en række risikofaktorer for hjerte-karsygdom (overvægt, total kolesterol, triglycerid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, glukosetolerance og systolisk og diastolisk blodtryk) hos raske voksne [Bukkens et al. 1990, Ellis et al. 1984, Jossa et al. 1991, Miettinen et al. 1983, Ringstad et al. 1987a, Robinson et al. 1983, Salonen et al. 1988] og hos børn og unge [Spagnolo et al. 1991, Taittonen et al. 1997]. I et tværsnitsstudie er der fundet omvendt sammenhæng mellem udbredelse af atherosklerose i kranspulsårerne og koncentrationen af selen i serum (variation: 45 - 179 µg/L) [Moore et al. 1984]. Et prospektivt studie viste, at raske personer med lavere serum-selen (<110 µg/L) havde en større forøgelse af halspulsårens vægtykkelse – en markør for atherosklerose – efter 2 år sammenlignet med personer med højere serum-selen [Salonen et al. 1991].

I en mindre, blindet, randomiseret undersøgelse af 27 unge, raske, finske mænd og kvinder med total kolesterol < 6,5 mmol/L, men med lave serum-selenkoncentrationer (<100 µg/L) medførte 2 ugers tilskud med selenberigede gærtabletter (96 µg selen/dag) sammenlignet med placebogør ingen sikre forskelle i lipid- og lipoproteinkoncentrationen [Luoma et al. 1984].

I reagensglasforsøg kan lavt selen øge aktiviteten af lipo-oxygenase og nedsætte aktiviteten af cyklo-oxygenase som følge af nedsat aktivitet af GPx [Hampel et al. 1989]. Disse enzymændringer kan føre til en nedsat produktion af prostacyclin og en øget produktion af blodpladeaktiverende faktor og thromboxan A2 i celler involveret i thromboseberedskabet (makrofager, trombocytter, endothelceller). Den fysiologiske effekt af disse ændringer er sammentrækning af karrene og øget tilbøjeligheden til sammenklæbning af blodplader med øget risiko for atherosklerose, thrombose og myokardieinfarkt.

Selenindholdet i blodplader er imidlertid relativt højt sammenlignet med indholdet i serum [Wang & Kiem 1988]. En finsk tværsnitsundersøgelse har vist omvendt sammenhæng mellem serum-selenkoncentrationen og blodpladesammenklæbning [Salonen et al. 1988]. Mindre interventionsundersøgelser med tilskud af selen til raske personer har ikke kunnet demonstrere nedsat tilbøjelighed af sammenklæbning af blodplader [Van Dokkum et al. 1992].

### **Observationelle studier**

*Case-kontrol-undersøgelser.* Mange undersøgelser fra flere lande med varierende indtag af selen har fundet lavere koncentration af selen (og højere aktivitet af GPx) i serum [Auzepy et al. 1987, Bor et al. 1999, Navarro-Aarcon et al. 1999, Oster et al. 1986] og helblod [Beaglehole et al. 1990] hos patienter indlagt med akut myokardieinfarkt (AMI) sammenlignet med raske kontrolpersoner. Andre undersøgelser har dog fundet samme selenkoncentrationer hos patienter med AMI som i matchede kontroller [Loeper et al. 1991, Zachara et al. 2001]. Gentagne målinger af selen og/eller GPx på de samme patienter i efterforløbet af en akut hjerte-karsygdom har også givet divergerende resultater [Zachara et al. 2001, Zimmermann et al. 2004]. Case-kontrol-undersøgelser kan ikke afgøre om en lav selenstatus baseret på blodprøver er årsagen til infarkt eller et ledsagefænomen til den akutte iskæmi.

Selenkoncentrationen i tånegleklip menes at være en indikator for selenindtaget over længere tid – og således et udtryk for selenindtaget før infarktets opståen – og må formodes ikke at være påvirkelig af den akutte betændelse, der opstår i forbindelse med et infarkt. To hollandske case-kontrol-undersøgelser har undersøgt selenindholdet i tånegleklip, som udtryk for selenstatus inden infarkt [Kardinaal et al. 1997, Kok et al. 1989]. I den største af disse undersøgelser, EURAMIC-

studiet (EUROpean Antioxidant Myocardial Infarction and breast Cancer study), et multicenterstudie omfattende 683 cases og 729 kontrolpersoner fra 9 europæiske lande samt Israel, fandtes ikke en signifikant sammenhæng mellem selenindholdet i negleklip og risiko for akut myokardieinfarkt (OR: 0,63; 95 % KI: 0,34-1,05; p = 0,07) [Kardinaal et al. 1997]. Ved at undersøge de enkelte centre, der indgik i undersøgelsen, fandtes en signifikant omvendt sammenhæng med det laveste selenindhold i Tyskland (0,43-0,45 µg/g), men ikke i de øvrige lande.

Selenkoncentration i forskellige væv er også undersøgt for andre hjerte-karsygdomme end AMI. Ved koronar hjertesygdom (CHD) og kronisk hjertesvigt er der generelt fundet lave koncentrationer af serumselen [Auzepy et al. 1987, Navarro-Aarcon et al. 1999, Oster et al. 1989]. En undersøgelse fandt lavere helblodskoncentrationer af selen og lavere aktivitet af GPx hos patienter med forhøjet blodtryk og hjertepumpesvigt sammenlignet med raske kontrolindivider samt en direkte sammenhæng mellem enzymaktivitet og hjertets pumpekraft hos patienter med hjertesygdom [Mihailovic et al. 1998].

*Prospektive undersøgelser.* Finland havde indtil 1980'erne et lavt selenindtag i befolkningen og en høj forekomst af CHD, specielt i visse områder af Østfinland. Der blev derfor startet flere prospektive undersøgelser for at afdække om lav selenstatus – og andre risikofaktorer – kunne forklare den øgede risiko. Resultaterne fra undersøgelserne har imidlertid ikke givet entydige resultater.

Den først publicerede undersøgelse omfattede 170 personer med dødelig hjerte-karsygdom, heraf 123 med koronar hjertesygdom, og 327 personer indlagt med AMI [Salonen et al. 1982]. Baseret på en blodprøve taget 7 år tidligere fandtes, at serumselen på < 45 µg/L (grænsen for nederste tertiel) var forbundet med en relativ risiko for dødelig hjerte-karsygdom på 2,9 (95 % KI: 1,4-6,0), for CHD på 2,2 (95 % KI: 1,2-4,0) og for AMI på 2,1 (95 % KI: 1,4-3,1). Samme forskergruppe udførte senere et prospektivt studie omfattende en population fra samme geografiske område (Østfinland), men kunne imidlertid ikke påvise lavere serumselen hos de personer, der døde af AMI sammenlignet med kontroller, og der fandtes heller ikke øget dødelighed i en relativ lille population med serumselen < 45 µg/L [Salonen et al. 1985]. Virtamo et al. [1985] undersøgte en kohorte omfattende 1110 finske mænd i alderen 55-74 år. Efter en opfølgingsperiode på 5 år var 42 døde af hjerte-karsygdom, hvoraf 20 skyldtes CHD og 19 skyldtes *stroke* (blodprop i hjernen), og 45 blev indlagt med AMI i perioden. Der fandtes ikke øget risiko for dødelig CHD eller AMI i gruppen med lavt serumselen på < 45 µg/L. Derimod fandtes øget risiko for dødelig *stroke* (RR: 3,7; 95 % KI: 1,0-13,1) og hjerte-karsygdom (RR: 2,0; 95% KI: 1,0-4,0) i lavselen gruppen. Endelig fandt et mindre studie ingen signifikant forskel i serumselenkoncentrationen mellem 33 patienter med AMI og 64 kontroller fra en population med høj koronar risiko [Miettinen et al. 1983]. Serumselen i denne population var imidlertid bemærkelsesværdigt høj, og ingen havde en serumkoncentration under 45 µg/L.

Også i Norge og Danmark er sammenhængen mellem selenstatus og risiko for hjerte-karsygdom blevet undersøgt. I et mindre, norsk, prospektivt studie havde 59 mænd med AMI i Tromsø Heart Study samme serumselenkoncentration som en kontrolgruppe i en blodprøve taget op til 6 år tidligere, og der kunne ikke påvises større risiko hos personer med lavere serumselen (<115 µg/L) sammenlignet med en højere koncentration [Ringstad et al. 1987b]. En dansk kohorteundersøgelse omfattende 3.387 raske mænd fandt en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom over en treårig periode på 1,55 (95 % KI: 1,00-2,39) hos individer med serumselen ≤ 79 µg/L (omfattende ca. en tredjedel af populationen) ved starten af undersøgelsen sammenlignet med individer med en højere serumkoncentration [Suadicani et al. 1992].

I andre undersøgelser omfattende populationer fra høj-selenområder er der ikke fundet sammenhæng mellem selenstatus og risiko. Et hollandsk nested case-kontrol-studie, der omfattede 106 personer med dødelig hjerte-karsygdom, fandt ingen sammenhæng mellem serum-selen og risiko efter en opfølgingsperiode på 6-9 år. Der fandtes heller ikke større risiko hos personer med serum-selen < 105 µg/L sammenlignet med personer med højere koncentrationer [Kok et al. 1987].

Et amerikansk nested case-kontrol-studie (*nested* i Physicians Health Study), som omfattede 251 cases og 251 kontroller, alle med relativt høje selenkoncentrationer i serum, fandt ingen sammenhæng mellem koncentrationen og risiko for AMI [Salvini et al. 1995]. I et andet og større studie, *nested* i det amerikanske Health Professionals Follow-up-studie, omfattende 470 mænd med CHD og et tilsvarende antal kontrolpersoner ud af en samlet population på mere end 33.000, fandtes ingen sammenhæng mellem indholdet af selen i tånegleklip og risiko (OR: 0,86; 95 % KI: 0,55-1,32; p = 0,75) [Yoshizawa et al. 2003]. Ved diagnostisk underopdeling fandtes en stærkere omvendt sammenhæng for ikke-dødelig AMI og dødelig CHD (OR: 0,64; 95 % KI: 0,39-1,02; p = 0,12), medens der var en direkte sammenhæng mellem selenkoncentrationen og forekomsten af koronare revaskulariseringsindgreb (bypass-operation og perkutan koronar intervention). Det tyder således på, at selen kan hæmme den akutte trombose. Samme studie fandt desuden i en tværnsnitsanalyse lavere selenstatus hos diabetikere end hos ikke-diabetikere, og i en nested case-kontrol-analyse tendens til lavere selenstatus hos diabetikere, der fik hjerte-karsygdom i opfølgingsperioden sammenlignet med raske (OR: 0,57; 95 % KI: 0,29-1,03; p = 0,07) [Rajpathak et al. 2005].

Senest har en analyse af en subkohorte på 1103 personer blandt de godt 29.000 deltagere i General Population Trial i Linxian, Kina (et lav-selenområde) ikke vist sammenhæng mellem selenkoncentrationen ved indgangen i undersøgelsen og risiko for hjertesygdom (RR: 0,66; 95 % KI 0,41-1,08; p = 0,12) eller stroke (RR: 1,43; 95 % KI: 0,89-2,30; p = 0,82) i løbet af en opfølgingsperiode på 15 år [Wei et al. 2004].

I tabel 8 findes en oversigt over resultater fra publicerede prospektive studier af sammenhængen mellem selenstatus og risiko for hjerte-karsygdom.

#### **Kontrollerede interventionsstudier**

Der findes ingen kontrollerede interventionsstudier af effekten af selentilskud på risikoen for hjerte-karsygdom.

#### **Konklusion**

De fleste undersøgelser har fundet, at patienter med myokardieinfarkt i den akutte fase har lavere selenkoncentration og lavere GPx i serum. De lavere koncentrationer kan imidlertid være en følge af den akutte betændelse, som ledsager infarkt. I områder med høj selenindtagelse (Norge, Holland og USA) er der ikke fundet sammenhæng mellem serum-selen og risiko for hjerte-karsygdom. I områder med lavere selenindtagelse (Danmark, Finland) har nogle undersøgelser fundet øget risiko for hjerte-karsygdom i populationer med de laveste indtagelser, medens andre undersøgelser ikke har fundet sammenhæng. Det er derfor muligt, at et øget selenindtag kan nedsætte risikoen for hjerte-karsygdom i et lav-selenområde som Danmark.



Tabel 8. Observationelle prospektive studier af sammenhængen mellem selenstatus og hjerte-karsygdom.

Studie	Land	Cases	Markør for indtag	Resultat
Salonen et al. 1982 NCC	Finland	283 CVD	Serumselen Case: 52 µg/L Kontrol: 55 µg/L	Øget dødelighed af CHD (RR: 2,9; 95 % KI: 1,4-6,0), af CVD (RR: 2,2; 95 % KI: 1,2-4,0) og af AMI (RR: 2,1 (95 % KI: 1,4-3,1) ved serumselen < 45 µg/L.
Miettinen et al. 1983 NCC	Finland	33 CHD	Serumselen Case: 72 µg/L Kontrol: 73 µg/L Variation: 50 - 105 µg/L	Ingen forskel mellem cases og kontroller.
Salonen et al. 1985 NCC	Finland	92 Fatal CHD	Serumselen Case: 49 µg/L Kontrol: 54 µg/L	Ingen forskel mellem cases og kontroller. Ikke øget risiko ved serumselen < 45 µg/L.
Virtamo et al. 1985 PK	Finland	42 Fatal CVD	Serumselen Variation: 15 - 137 µg/L	Øget dødelighed af CVD ved serumselen < 45 µg/L (RR: 2,0; 95 % KI: 1,0-4,0). Ingen øget sygelighed eller dødelighed af CHD ved serumselen < 45 µg/L.
Ringstad et al. 1987b NCC	Norge	59 CHD	Serumselen Case: 124 µg/L Kontrol: 127 µg/L	Ingen forskel mellem cases og kontroller.
Kok et al. 1987 NCC	Holland	84 Fatal CVD	Serumselen Case: 126 µg/L Kontrol: 127 µg/L Højeste vs. laveste kvartil: >153 vs. <105 µg/L	Ingen sammenhæng. Højeste vs. laveste kvartil: RR: 2,0; 95 % KI: 0,8-5,0
Suadicani et al. 1992 PK	Danmark	107 CHD	Serumselen Case: 92 µg/L Kontrol: 87 µg/L	Øget risiko ved lavt serumselen. Serumselen ≤ 79 µg/L vs. > 79 µg/L: RR: 1,55 (95 % KI: 1,00-2,39).
Salvini et al. 1995 NCC	USA	251 CHD	Serumselen Case: 115 µg/L Kontrol: 114 µg/L Højeste vs. laveste kvartil: 134 vs. 92 µg/L	Ingen sammenhæng. Højeste vs. laveste kvartil: RR: 1,53; 95 % KI: 0,61-3,84.
Yoshizawa et al. 2003 NCC	USA	470 CHD	Tånegleklip Case: 0,012 µmol/g Kontrol: 0,011 µmol/g Højeste vs. laveste kvartil: 0,014 vs. 0,009 µmol/g	Ingen sammenhæng. Højeste vs. laveste kvartil: OR: 0,86; 95 % KI: 0,55-1,32; P = 0,75. Omvendt sammenhæng med ikke-fatal CHD. Direkte sammenhæng med koronare revasculariseringsindgreb.
Wei et al. 2004 PK	Kina	116 Fatal CHD 167 Fatal Stroke	Serum selen Højeste vs. laveste kvartil: > 84 < 61 µg/L	Ingen sammenhæng Højeste vs. laveste kvartil: RR: 0,66; 95 % KI: 0,41-1,08; P = 0,12 for CHD RR: 1,43; 95 % KI: 0,89-2,30; P = 0,39 for stroke

NCC = nested case-control; PK = prospektiv kohorte; CHD = koronar hjertesygdom; CVD = hjerte-karsygdom; AMI = akut myokardieinfarkt; RR = relativ risiko; OR = odds ratio; KI = konfidensinterval.

## **Selen og andre sygdomme**

### ***Selen og inflammatoriske sygdomme***

Selen kan påvirke mange komponenter i immunsystemet [Arthur et al. 2003], og selen findes i høje koncentrationer i immunologisk aktivt væv som lever, milt og lymfeknuder [Rayman 2000]. Det er imidlertid uklart, om ændringer i selenstatus hos mennesker er associeret til en ændret forekomst af eller øget modtagelighed for sygdomme.

### *Virus*

Det er blevet vist i en række dyrestudier, at dyr med dårlig ernæringsstatus, heriblandt lav selenstatus, er mere modtagelige over for virus. Dette menes at skyldes nedsat aktivitet af GPx1 [Beck et al. 1999, Beck et al. 2003]. Nyere studier i mus indikerer endvidere, at selenmangel kan ændre det virale genom således, at en mild patogenisk virus bliver mere virulent. Når en viral mutation havde fundet sted, blev mus med god ernæringsstatus også angrebet af den nye mere virulente stamme [Beck et al. 2003].

### *Influenza og infektioner i luftvejene*

Der er ingen kontrollerede humane interventionsundersøgelser, som direkte har undersøgt selens mulige forebyggende effekt over for influenza og andre infektioner.

### *HIV*

Selen menes at være et kritisk næringsstof for HIV-inficerede personer. Selen falder progressivt hos individer med HIV, også inden der er tegn på underernæring. Det er vist, at HIV patienter med selenmangel har 20 gange større risiko for at dø af HIV relaterede årsager end patienter med god selenstatus [Baum et al. 1997]. Lav status blev af forfatterne defineret som plasmaselen < 85 µg/L.

### *Konklusion*

Der er meget få humane undersøgelser inden for dette område, og det er derfor ikke muligt at konkludere, hvorvidt selen har en betydning for forekomsten af immunrelaterede sygdomme.

### ***Selen og astma***

Der er ikke fundet data vedrørende selenstatus i forhold til forebyggelse af astma. I epidemiologiske studier er der imidlertid observeret lav selenstatus hos astmapatienter [Stone 1989, Kadrabova 1996]. Hvilken selenstatus, der er forbundet med astma, er dog ikke klarlagt.

Et nyligt Cochrane-review [Allam & Lucena 2004] beskæftiger sig med selenbehandling af patienter med kronisk astma. Kun et enkelt studie (randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret) indgik i reviewet [Hasselmark et al. 1993]. Studiet omfattede i alt 24 patienter (12 placebo, 12 intervention), som under forsøget fortsatte med at indtage deres normale medicin. Interventionsgruppen fik et dagligt selentilskud på 100 µg natriumselenit (ca. 45 µg selen) i 14 dage. Konklusionen var, at selv om der var en klinisk forbedring hos astmapatienterne, så var denne forbedring ikke ledsaget af signifikante ændringer i objektive parametre for lunge- og luftvejsfunktion. Forfatterne konkluderede, at selv om undersøgelsen tyder på, at selentilskud sammen med anden medicinering til patienter med kronisk astma kan være nyttigt, så er konklusionen dog begrænset af manglende data.

### ***Selen og fertilitet***

Der mangler data vedrørende selen og fertilitet hos kvinder. Et studie beskriver, at kvinder, der aborterede i første trimester, havde lavere selenstatus end gravide kvinder, der ikke aborterede

[Barrington et al. 1996]. Resultater af forsøg med gnavere tyder dog ikke på en signifikant effekt af selenmangel på fertilitet [Bates et al. 2000].

Selenmangel fører til ændringer i spermatogenesisen [Wallace et al. 1987]. I et review af sammenhængen mellem selen og markører for fertilitet hos dyr og mennesker beskrives, at selen indgår i sædcellers mitochondrier og sandsynligvis påvirker udvikling og cellefunktion. Det tyder dog på, at både lav og høj selenkoncentration i sædceller har negativ effekt på motiliteten. Forfatterne drager ingen endelig konklusion, men nævner, at tilstrækkelig tilførsel af næringsstoffer vil sikre optimal reproduktion, mens yderligere tilskud ser ud til at have negativ effekt [Hansen & Deguchi 1996].

Selens effekt på mandlig fertilitet er sandsynligvis knyttet til aktiviteten af selenoproteinet phospholipid-hydroxyperoxid-glutathionperoxidase (PHGPx). Dette protein udgør hovedparten af selen i testikler og aktiviteten er især høj i spermatiserede (umodne sædceller), mens enzymet omdannes og bliver oxidativt inaktivt i de modne sædceller [Ursini et al. 1999].

Lav fertilitet som følge af selenmangel er karakteriseret ved dårlig sædcelle-motilitet og morfologiske ændringer i sædcellerne. Disse forhold er et resultat af utilstrækkelig PHGPx indhold. I en undersøgelse af sædprøver fra 75 ikke-fertile mænd og 37 kontrolpersoner fandt Foresta et al. [2002], at aktiviteten af PHGPx var signifikant lavere blandt ikke-fertile mænd; 93,2 units<sup>2</sup>/mg mod 187,5 units/mg i kontrolgruppen. Det lave PHGPx-indhold i den ikke-fertile gruppe hang sammen med lavere antal sædceller ( $P < 0.01$ ), en højere andel af morfologiske ændringer i sædcellerne ( $P < 0.001$ ) og forringet bevægelighed af sædcellerne ( $P < 0.001$ ).

Hawkes & Turek [2001] fandt (randomiseret, kontrolleret, blindet), at motiliteten af sædceller fra 11 raske mænd faldt signifikant (18 %) efter 99 dage med en kost med et selenindhold på 297 µg/dag sammenlignet med kontrolgruppen, der indtog 13 µg selen/dag. Selenkoncentrationen i sædvæsken steg 50 % ved det høje selenindtag og faldt 32 % ved det lave selenindtag, mens selenkoncentrationen i sædcellerne ikke var påvirket. Forfatterne foreslog, at effekten på sædmotiliteten var forårsaget af ændringer i omsætningen af thyroideahormon (skjoldbruskkirtelhormon). Det var ikke muligt at afgøre om de målte ændringer var ledsaget af nedsat fertilitet.

### **Selens betydning for thyroideafunktion**

Selen er nødvendig for normal thyroideafunktion. Selen indgår i glutathionperoxidaser (GPx), som bl.a. beskytter skjoldbruskkirtlen mod oxidative skader som følge af H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produktionen ved syntesen af thyroideahormoner. Desuden indgår selen i iodothyronin-deiodinaser, som regulerer syntese og nedbrydning af det biologisk aktive thyroideahormon triiodothyronin (T<sub>3</sub>). Ved et nedsat T<sub>3</sub>-indhold i blodet nedsættes stofskiftet i kroppens celler.

Sammenhængen mellem selen og jod er uklar og sparsomt belyst i eksperimentelle humane undersøgelser eller i populationsundersøgelser. Det er set i dyreforsøg, at ved både selen- og jodmangel kan tilskud af selen forværre hypothyroidisme ved at stimulere metabolisme af thyroxin (T<sub>4</sub>) via det selenholdige enzym type I iodothyronin-deiodinase [Vanderpas et al. 1993].

I en fransk tværsnitsundersøgelse fandtes omvendt sammenhæng mellem selenstatus og thyroideavolumen samt forekomst af struma hos voksne uafhængig af andre risikofaktorer [Derumeaux et al. 2003]. Jodudskillelsen i den undersøgte population var højere end

---

<sup>2</sup> 1 mU = nmol hydroperoxid forbrugt pr. minut.

jodudskillelsen blandt danskere, før der blev indført jodberigelse i 1998 og på niveau med den forventede jodudskillelse efter jodberigelsen, mens selenstatus var på niveau med danskernes.

Ligeledes fandtes i en population med lav selenindtagelse (Tjekkiet), at selenmangel øgede plasma-T<sub>4</sub>, nedsatte plasma-T<sub>3</sub> og øgede thyroideavolumen [Kvicala et al. 1995]. Der er fundet lavere serum-selen hos skolebørn med struma end hos skolebørn uden struma i Tyrkiet [Cinaz et al. 2004], mens der i et andet tyrkisk studie ikke blev fundet forskel i serum-selen mellem voksne patienter med og uden forstørret kirtel [Hekimsoy et al. 2004].

I studier i New Zealand (plasma-selen 71- 87 µg/L) er fundet lavere plasma-T<sub>4</sub> hos de mænd, der havde højest plasmaselenniveau. Selensupplement medførte i et studie hos voksne med lav selenstatus et signifikant fald i plasma-T<sub>4</sub> (fra 99 til 90 µmol/L), mens der blev fundet et ikke-signifikant fald i plasma-T<sub>4</sub> og stigning i T<sub>3</sub>:T<sub>4</sub> ratio i 2 andre studier [Thomson et al. 2005].

I et italiensk studie blev fundet en signifikant omvendt sammenhæng mellem øget plasmaselen og plasma-T<sub>4</sub> samt en positiv korrelation mellem plasmaselen og T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> ratio [Olivieri et al. 1995]. Et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, hvor der blev givet 100 µg selen/dag til 36 ældre mennesker (85±7 år), medførte et signifikant fald i plasma-T<sub>4</sub> hos gruppen, der fik selentilskud, men ingen ændring i T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> ratio.

Selen har også en rolle i immunsystemet [Arthur et al. 2003], hvilket sandsynligvis er knyttet til dets funktion som antioxidant, og selen kan muligvis have en beskyttende virkning mod autoimmun thyroideasygdom [Derumeaux et al. 2003]. Disse forhold er dog langt fra klarlagte. Autoimmune thyroideasygdomme, som viser sig ved, at man reagerer mod eget væv, hører til blandt de hyppigst forekommende autoimmune sygdomme, og ca. 20% af raske kvinder har autoantistoffer mod et eller flere thyroideaproteiner [Pedersen et al. 2003].

### *Konklusion*

Ud fra de foreliggende studier er det ikke muligt at konkludere, om marginal selenmangel har betydning for thyroideafunktionen samt forekomsten af struma og autoimmune thyroideasygdomme.

### **Konklusion – selen og sygdomsforebyggelse**

Der er ikke tilstrækkelige undersøgelser til at kunne konkludere, at øget selenindtagelse i Danmark kan forebygge sygdom. Især mangler velgennemførte interventionsundersøgelser. På den anden side kan det ikke afvises, at lav selenindtagelse/lav selenstatus er en risikofaktor for visse sygdomme. Således er der nogle indikationer for, at lav selenstatus er en risikofaktor for udvikling af kræft, særlig prostata- og lungekræft samt kræft i mave-tarmkanalen, og at lav status kan være en risikofaktor for hjerte-karsygdomme og inflammatoriske sygdomme.

Det er ikke muligt ud fra de foreliggende undersøgelser at definere begrebet lav selenstatus. Selenniveauet i de europæiske kræftundersøgelser har ofte ligget imellem 50 og 65 µg/L [Waters et al. 2004]. I de amerikanske undersøgelser har selenniveauet som regel været over 100 µg/L for både cases og kontroller. I NPC studiet sås kun en signifikant beskyttelse af selentilskud mod prostatakræft hos deltagere med et plasmaselen under 123 µg/L, mens en øget risiko for hudkræft kun fandtes efter selentilskud ved et baseline selenniveau over 105,6 µg/L [Duffield-Lillico et al. 2003b]. For hjerte-karsygdommes vedkommende er der en dansk undersøgelse, der viser, at serum-selen under ca. 80 µg/L vil være forbundet med øget risiko.

# Sundhedsmæssige risici ved øget selenindtag

## Selens toxicitet

*Akut toksicitet.* Selens akutte toksicitet hos mennesker er kendt fra et antal tilfælde, hvor personer har indtaget flere gram i suicidalt øjemed eller ved ulykker, ofte i kombination med andre stoffer. Især kardiomyopati, vasodilatation og effekter på centralnervesystemet er karakteristiske ved fatale tilfælde [Pentel et al. 1985]. Akutte virkninger er også rapporteret ved lavere doser. En 35-årig kvinde indtog 10 g morgenmadscerealie, hvortil der ved en fejl var sat 35 mg selen/g, formentlig i form af selenit. Hun reagerede med opkastninger, kramper, og følelsesløshed i armene efter 30 min [Högberg & Alexander 1986]. Tilsvarende reaktioner, tillige med udtalt hvidløgssånde, observeredes hos fem mænd, der havde indtaget et koncentreret kosttilskud til kalkuner, hvilket gav en ukendt dosis, der resulterede i udskillelse af 1-4 mg selen inden for 24 timer. Med en akutfase halveringstid for selen på 1-2 dage og en betydelig udskillelse via andre ruter, især med udåndingsluften, har dosis skønsmæssigt ligget mellem 5 mg og 20 mg. I gnavere har selenocystein- samt selenit- og selenatdoser på > 3-5 mg/kg været dødelige for omkring halvdelen af de doserede dyr, mens andre forbindelser er langt mindre toksiske, herunder dimetylselenid og elementært selen, der kan tåles i gram-doser [Wilber 1980].

*Subkronisk og kronisk toxicitet.* Der er områder i flere dele af verden, hvor der er et højt baggrundniveau af selen i jorden, og hvor mennesker derfor får kronisk høje doser, bl.a. i visse områder af USA, Sydamerika og Kina, se nedenfor. Desuden har der været flere tilfælde af forgiftninger. En 57-årig kvinde fik ved en fejl en dosis på 31 mg selen (overvejende selenit, men en del var formentlig reduceret til elementært selen) daglig over en periode på ca. en måned. I løbet af de første 11 dage det stod på, fik hun udtalt hårtab, unaturlig træthed, følelsesløshed i arme og ben og meget udtalt hvidløgssånde. Efter 3 uger var alle hendes negle sprukne, og en var faldet af. Hun nåede en serumselenkonzentration på over 500 µg/L.

En episode med højt selenindtag er kendt fra Kina, hvor 248 personer fik et dagligt indtag på 5 mg igennem tre år. Blodselen kom op på 3200 µg/L. Dette resulterede i udtalt sygelighed hos omkring halvdelen, bl.a. med kramper, opkastninger og diarre. Symptomer fra hår, negle, hud, tænder og udåndingsluft var udtalte [Yang et al. 1983].

Fra Dakota i USA og fra Venezuela kendes episoder med tilsvarende observationer. Symptomerne hos børn svarer omtrent til dem hos voksne ved samme blodniveauer af selen og ses ved koncentrationer ned til ca. 800 µg/L i helblod [Högberg & Alexander 1986]. I et studie fra Kina, hvor fem mænd med et meget højt selenindtag blev fulgt igennem en periode, foreligger der sammenhæng mellem selenindhold i blod og toksiske effekter. Her blev toksiske effekter i form af hårtab og sprøde negle fundet initielt ved blodniveauer omkring 1000 µg selen/L, svarende til en dosis på lidt over 900 µg/dag. Efter nogle år var disse effekter stort set væk, og blodkoncentrationen var nu faldet til et niveau, der modsvarer et indtag omkring 800 µg/dag med en nedre konfidensgrænse på 600 µg/dag.

I et andet studie fra USA fandtes ingen effekter hos personer, der i gennemsnit indtog en kronisk dosis fra kosten på 239 µg/dag med en øvre 95% konfidensgrænse på 724 µg/dag [Longnecker et al. 1991]. Disse studier er derfor anvendt til at fastsætte den maksimalt tolerable dosis for selen og det øvre sikre niveau for indtagelse (UL) i USA [Food and Nutrition Board 2000]. Med en sikkerhedsfaktor på 2 er UL i USA sat til 400 µg/dag for voksne, og differentieret mellem aldersgrupper er den fra 45 µg/dag hos spædbørn (0-6 mdr.) til 280 µg/dag hos 9-13-årige. Den Videnskabelige Komite For Fødevarer (SCF) under EU har på baggrund af samme materiale

fastsat UL til 300 µg/dag for voksne, men det fremgår ikke, hvordan beregningen er foretaget [SCF 2000]. Her er UL differentieret fra 60 µg/dag hos 1-3 årige og op til det nævnte niveau for voksne, der tillige gælder for gravide. SCF henviser yderligere til, at der ikke blev observeret nogen umiddelbare bivirkninger i et interventionstudium i USA, hvor 1213 personer fik 300 µg selenæg/dag doseret igennem 4,5 år eller mere.

I dyreforsøg med gnavere er der beskrevet kroniske effekter af selenitdoser på 5-10 mg/kg, der især involverer leveren. Effekterne kan forebygges med E-vitamin eller med høje doser af methionin, og synes at være forårsaget af oxidativt stress som følge af methioninmangel [IPCS 1987]. Methionin er methyl donor til afgiftning af selen til dimethylselenid, der er et væsentligt afgiftningsprodukt og udskillelsesprodukt via udåndingsluften ved høje doser. Der er gennemført veltilrettelagte forsøg i gnavere med doser af natriumselenit fra 1,6-11,2 mg/kg over en 6-ugers periode. Mild vækstretardering ses ved doser over 4,8 mg/kg, levereffekter optræder fra 6,4 mg/kg og øget dødelighed optræder ved doser over 8 mg/kg [Halverson et al. 1966]. Der er således tale om en relativt skarp grænse mellem toksiske og ikke-toksiske doser, der synes relateret til leverens kapacitet til at biotransformere selenet. Kroniske virkninger er tillige velbeskrevne hos kvæg, der græsser i områder med planter, der har et højt selenindhold. Her er der primært effekter på centralnervesystemet. Den mere akutte fase efter doser på 5-25 mg/kg i op til en måned kaldes 'blind stagger', fordi dyrene vandrer hvileløst rundt og rundt. En mere kronisk form kaldes 'alkali disease' og giver sig udslag i defekter på hove og pels samt ledsygdomme [Högberg & Alexander 1986].

Tabel 9. Rapporterede tilfælde af akut og kronisk selenforgiftning (selenose).

Se- exponering	Antal individer	Effekter	Kommentar	Reference
25000 µg/dag (variation 25000 - ?) (µg/dag) dosis ikke velbeskrevet)	12 helsekunder	Kvalme opkastninger, negle- og hårtab, udmattelse, ørhed. (effekter ikke velbeskrevne)	Akutte virkninger af fejlformuleret selenitilskud. Indhold overvejende af selenit, men indhold af elementar selen ikke sikkert.	[Helzlsouer et al. 1985, IPCS 1987]
5000 µg/dag (variation 3200-6690 µg/dag)	248 landsbyboere	50% sygelighed med kvalme opkastninger, negle- og hårtab, udmattelse, ørhed. Ét associeret dødsfald.	Kronisk toksicitet fra føden gennem 3-årig periode i et høj-selen område i Kina.	[Yang et al. 1983]
1173 µg/dag (variation 913-1907 µg/dag)	Fem velundersøgte mandlige personer ud af en population på 380 landsbyboere.	Hårtab, sprøde negle, tandskader, gastrointestinale forstyrrelser, ørhed.	Kronisk toksicitet fra føden gennem 3-årig periode i et høj-selen område i Kina. Gennemsnitlig blod-Se: 1.35µg/mL	[Yang et al. 1989a, Yang et al. 1989b, Yang & Zhou 1994]
800 µg/dag (variation 600-952 µg/dag)	Fem velundersøgte mænd ud af en population på 380 landsbyboere (seks år senere).	Lidt sprøde og afskallede negle	Kronisk toksicitet fra føden gennem 3-årig periode i et høj-selen område i Kina. Gennemsnitlig blod-Se: 970 µg/L	[Yang & Zhou, 1994]
239 µg/dag (variation 68-724 µg/dag)	142 amerikanske landmænd	Ingen	Kronisk fra kosten. Gennemsnitlig blod-Se: 320 µg/mL	[Longnecker et al. 1991]
196 µg/dag (variation 92-600 µg/dag)	10 frivillige	Ingen	Kronisk dosering gennem 18 mdr, blandet kost og tilskud	[Schrauzer & White 1978]

*Mutagenicitet.* Selenit og selenat har været testet for mutagene virkninger i såvel pro- som eucaryote testsystemer *in vitro*, men resultaterne er ikke konklusive. De organiske selenforbindelser, selenocystein og selenomethionin var ikke mutagene *in vitro* [ICPS 1987]. Videre undersøgelser har vist, at den genotoksiske effekt opstår ved biotransformation af selenit i eucaryote celler [Sirianni & Huang 1983], og at glutathion er en væsentlig cofaktor for, at selenat skal have en effekt [Ray 1984]. Dette antyder, at der er tale om oxidative virkninger fremkaldt ved testbetingelserne *in vitro*. Ved toksiske doser af disse stoffer er der fundet en genotoksisk virkning *in vivo* i benmarv hos hamster [Norppa et al. 1980].

*Carcinogenicitet.* Case-kontrol-undersøgelser af arbejdere, der har haft kronisk høje udsættelser for selen via dampe eller aerosoler, har ikke ført til påvisning af kræftfremkaldende virkninger [IARC 1975]. I senere observationelle undersøgelser og interventionsstudier er der overvejende fundet en omvendt sammenhæng mellem selenindtag og kræft, se afsnit om kræftforebyggelse. En undtagelse er hudkræft. I et studie af hudkræftpatienter der fik ekstra selentilskud på 200 µg selengær/dag igennem 4,5 år, blev der fundet en forøget hyppighed af nye tilfælde af non-melanom hudkræft, HR=1,17 (1,02-1,34) efter 7,9 års opfølgning fra interventionens start [Clark et al. 1996, Duffield-Lillico et al. 2003]. Som beskrevet i afsnittet om kræft var effekten stærkest hos de, der havde et relativt højt niveau af serumselen på over 105 µg/L inden interventionen. Der er ikke publiceret nogen mekanistisk forklaring på denne negative virkning af selengær.

Forsøg med kronisk selendosering til gnavere har ligeledes været gennemgået af International Agency for Research on Cancer (IARC), men der kunne ikke konkluderes på de fire forsøg, der forelå på det tidspunkt. I det mest velgennemførte af disse forsøg var der ingen carcinogen effekt af selenit eller selenat hos rotter ved doser på 0,5-2 mg/kg/dag. I senere velgennemførte forsøg med livslang dosering med selenmonosulfid til rotter (3 eller 15 mg/kg/dag) var der en signifikant øget hyppighed af levertumorer hos begge køn ved den højeste dosis efter 103 uger. Hos mus, der fik selensulfid (20 eller 100 mg/kg/dag), var der ligeledes en øget hyppighed af levertumorer ved den højeste dosis, men kun hos hunmusene, der desuden fik lungekræft. Der blev ikke fundet tumorer ved den lave dosis i nogen af grupperne, hverken hos rotter eller mus. Disse forsøg var gennemført efter OECD guidelines og antyder dermed, at selenmonosulfid kan have et kræftfremkaldende potentiale ved toksiske doser [NCI 1980]. Det er ikke klart, om dette forsøg kan bruges til vurdering af andre selenforbindelser.

*Reproduktionseffekter.* Der er anekdotiske beskrivelser af højere frekvens af misdannelser i områder med højt baggrundsniveau af selen i Sydamerika (Venezuela), men de har ikke kunnet bekræftes i senere opgørelser [ICPS 1987]. I en undersøgelse fra Norditalien, hvor der i et område var tilført selen (9 mg/L) til drikkevandet igennem nogle år, kunne der ikke registreres nogen forøgelse i antallet af misdannelser, men den rapporterede hyppighed af aborter var øget, dog ikke signifikant [Vinceti et al. 2000].

Der er ikke nogen velgennemførte undersøgelser af selen og misdannelser i dyreforsøg, og en række tidlige rapporter har alvorlige problemer med forsøgsopstilling og dosering, der gør dem vanskelige at tolke [ICPS 1987]. I en undersøgelse med fisk er der generelt ikke fundet nogen sammenhæng mellem selenindhold i vandet fra 6 til 46 µg/L og klækningseffektivitet samt malformerede fiskeembryoner i en undersøgelse af selenforurenede vandområder i Colorado, USA [Hamilton et al. 2005]. I det mest forurenede område blev der dog fundet en negativ korrelation mellem selenindhold i fiskekød og æggenes evne til at klækkes normalt.

### **Interaktioner med andre næringsstoffer**

Selen har ikke beskrevne toksiske interaktioner med andre næringsstoffer, men selen kan modvirke toksicitet af andre næringsstoffer, givet i toksiske doser. Dette emne falder dog udenfor dette kapitels rammer.

### **Konklusion**

Selen har relativ lav akut toksicitet og tolereres hos voksne akut i doser op til ca. 10 mg. Samlet set synes der at være god evidens for, at kroniske toksiske virkninger hos voksne optræder ved doser fra omkring 800 µg/dag, og der er ikke observeret toksiske virkninger ved doser på 300 µg/dag eller derunder. I Europa er den øvre tolerable grænse for selenindtag fra alle kilder derfor fastsat til 300 µg/dag hos voksne. Denne dosis skal modereres til børn efter vægt eller overfladeareal. Selen synes ikke at være genotoksisk eller kræftfremkaldende ved doser, hvor det ikke har direkte toksiske virkninger, men selentilskud på 200 µg/dag i form af selengær synes at øge risikoen for nye tilfælde af hudkræft hos personer, der i forvejen har været behandlet for hudkræft.



# Hvordan kan selenindtaget mest hensigtsmæssigt øges?

Der findes flere måder at øge befolkningens selenindtag på: kostændringer, kosttilskud med selen, berigelse af kosten og bioberigelse, dvs. berigelse af handelsgødning, så selenindholdet i planteafgrøder og - via foderplanter - også animalske fødevarer stiger. Der vil være fordele og ulemper ved alle måder. De første muligheder vil kun blive omtalt kort, hvorimod bioberigelse vil blive behandlet noget grundigere, dels fordi denne mulighed for at øge indtagelsen af et næringsstof ikke er diskuteret grundigt i forbindelse med tidligere udredninger om næringsstoffer, og dels fordi der er konkrete forespørgsler fra firmaer om at tilsætte selen til handelsgødning.

## **Kostændringer**

Det vil være muligt at øge selenindtagelsen ved hjælp af kostændringer. Dette vil kræve en øget indtagelse af fisk. Retningslinierne for indtagelse af fisk lyder på 200-300 gram om ugen, og det aktuelle indtag ligger omkring 130 g om ugen for voksne [Lyhne et al. 2005]. En gennemsnitlig øgning af fiskeindtaget med 150 g om ugen, vil øge det gennemsnitlige selenindtag med omkring 8 µg om dagen. Det er en teoretisk beregning, og i praksis vil det være sådan, at dem, der ligger lavest i indtag, vil få den største stigning. En sådan kostændring vil være gavnlig på flere måder, da fisk indeholder andre stoffer, der har positiv betydning for sundheden. Råd om at spise mere fisk er allerede en del af de officielle kostråd i Danmark (Astrup et al. 2005), og hvis dette og de øvrige kostråd blev fulgt af alle, ville alle have et selenindtag omkring eller over det anbefalede.

Der er ikke risiko for at få for meget selen gennem kosten.

## **Selentilskud**

Teoretisk vil det være muligt, at personer med behov for øget selenindtag, dvs. de ca. 10%, der ligger lavest i indtag, kan anbefales et kosttilskud med selen. Det vil have den fordel, fremfor fx berigelse/bioberigelse af kosten, at det kun er dem som har kendt behov, der får en øget indtagelse. Derved vil der ikke være risiko for, at nogen får for meget. Imidlertid er det ikke muligt i praksis at udpege gruppen med lavt indtag.

## **Selenberigelse**

En målrettet (det vil i praksis sige obligatorisk) berigelse af en eller flere fødevarer er en effektiv måde at øge befolkningens indtag af et næringsstof på. Det skal tilsættes i en mængde, så det har effekt, men uden at nogen kommer op på et indtag, der kan være potentielt skadeligt. Målrettet berigelse er en mulighed, hvor der er dokumentation for, at en øgning af indtagelsen af det pågældende næringsstof vil have sygdomsforebyggende effekt hos en stor del af befolkningen.

## **Bioberigelse**

Plantedirektoratet har aktuelt modtaget anmeldelse af handelsgødning med selenindhold i en mængde af 10 mg/kg. Betydningen af denne tilsætning for indtaget af selen i den danske befolkning kan vurderes på baggrund af en konsekvensberegning foretaget med udgangspunkt i den danske nationale kostundersøgelse og erfaringer fra Finland med selenberiget handelsgødning.

I Finland har man i tyve år haft lovpligtig tilsætning af selen til handelsgødning. Siden starten i 1984 er koncentrationen blevet ændret to gange, senest i 1998 hvor niveauet blev hævet fra 6 til 10 mg/kg – altså den samme mængde, som ønskes tilsat i Danmark. De finske erfaringer viser, at

ændringer i selenkoncentrationen i handelsgødning hurtigt fører til ændringer i fødevarernes selenindhold. Det er først og fremmest fødevarergrupperne mælk, ost, kød og kornprodukter, som påvirkes [Eurola et al. 2003].

For at beregne konsekvenserne af at anvende selenberiget handelsgødning i Danmark har det været nødvendigt at opstille en hypotetisk database for fremtidigt selenindhold i de danske fødevarer, som indgår i den danske kostundersøgelse [Lyhne et al. 2005]. Det har ikke været muligt at benytte data fra den finske databank Fineli [2005], idet denne endnu ikke er opdateret efter, at seleniveauet i handelsgødning blev løftet i 1998. Fineli indeholder således selendata svarende til en selenkoncentration på 6 mg/kg. I stedet er der hentet data fra det finske overvågningsprogram for selen 2000-2001 [Eurola et al. 2003]. I dette program blev prøver regelmæssigt udtaget fra en række fødevarergrupper. Der blev ikke skelnet mellem om det var finsk producerede fødevarer eller importerede varer. Rapporten oplyser på et overordnet niveau selenindholdet i fremtalte fødevarergrupper som indhold pr. kg tørvægt (dw) eller pr. kg vådvægt (kødgruppen). Resultaterne omregnet til koncentrationen  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  – som normalt anvendes i fødevarer databanker – er vist i tabel 10. Tørstofprocenten er hentet fra den danske Levnedsmiddeltabeller [Saxholt 1996].

Tabel 10. Selenindhold i udvalgte finske fødevarer [Eurola et al 2003].

Fødevarer	Se-indhold, mg/kg dw	Tørstof, %	Se-indhold, $\mu\text{g}/100\text{ g}$
Sødmælk (3,4% fedt)	235	12	2,8
Letmælk (1,9% fedt)	264	11	2,9
Ost (Edam type)	364	54	19,7
Æg	1050	25	26,3
Rugmel	73	90	6,6
Rugbrød	88	59	5,2
Hvedemel	122	89	10,9
Hvedebrød	120	65	7,8
Kartofler	31	21	0,7
Gulerod	20	11	0,2
Svin, muskel			20
Svin, lever			56
Okse, muskel			16
Okse, lever			46

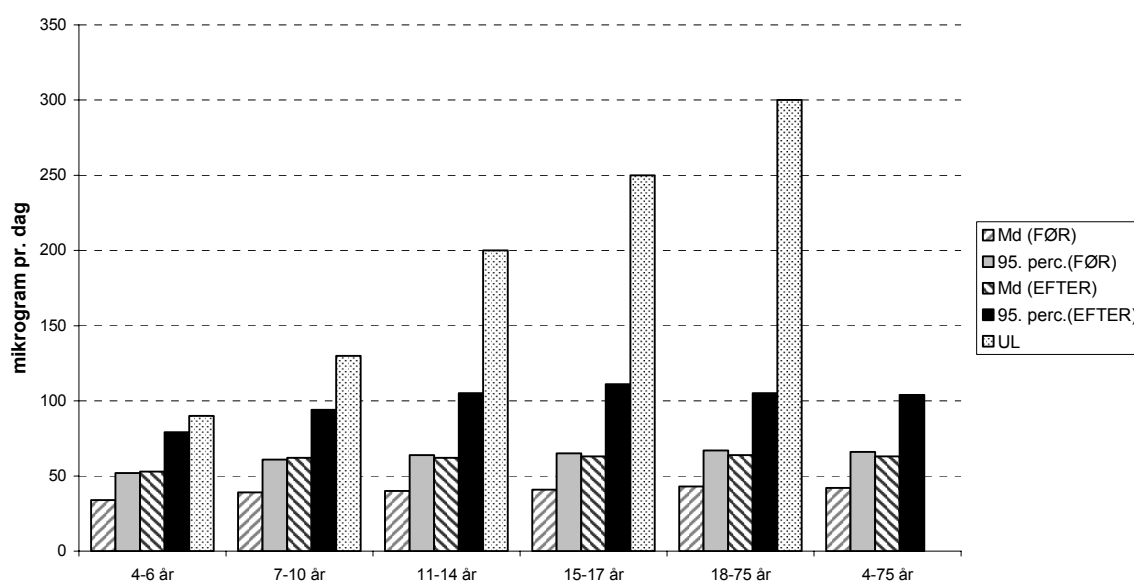
Disse data danner grundlag for tildeling af selenindhold i mælkeprodukter, ost, hvede- og rugbrød, kartofler samt kødprodukter fra okse og svin i den hypotetiske database. For alle de andre fødevarer anvendes danske data fra den version af fødevarer databanken, som er brugt ved beregning af den danske kostundersøgelse [Lyhne et al. 2005]. Begrundelsen herfor er dels, at selenberigelse af handelsgødning næppe vil have effekt på selenindholdet i andre fødevarergrupper, og dels at finske data for fx grøntsager ikke er tilgængelige. Den finske overvågningsrapport afstår fra at drage konklusioner med hensyn til selenindholdet i grøntsager [Eurola et al. 2003]. Sammenligning af danske og finske databaser viser ingen systematiske forskelle til fordel for højere selenindhold i finske fødevarer ud over de i tabel 10 viste.

Beregningerne estimerer, hvorledes selenindtaget vil blive, såfremt selenberiget handelsgødning anvendes i samme omfang som i Finland.

Det gennemsnitlige selenindhold i den danske gennemsnitskost vil stige fra aktuelt  $46 \pm 10 \mu\text{g}$  pr. 10 MJ til  $73 \pm 13 \mu\text{g}$  pr. 10 MJ, altså en forøgelse på knap 60%. Tabel 11 viser fordelingen i gennemsnitskostens selenindhold før og efter effekten af selenberigelsen er slået igennem. I figur 5 ses effekten af berigelsen på indtaget af selen udmøntet i 4 aldersgrupper for børn, gruppen af alle voksne samt hele populationen.

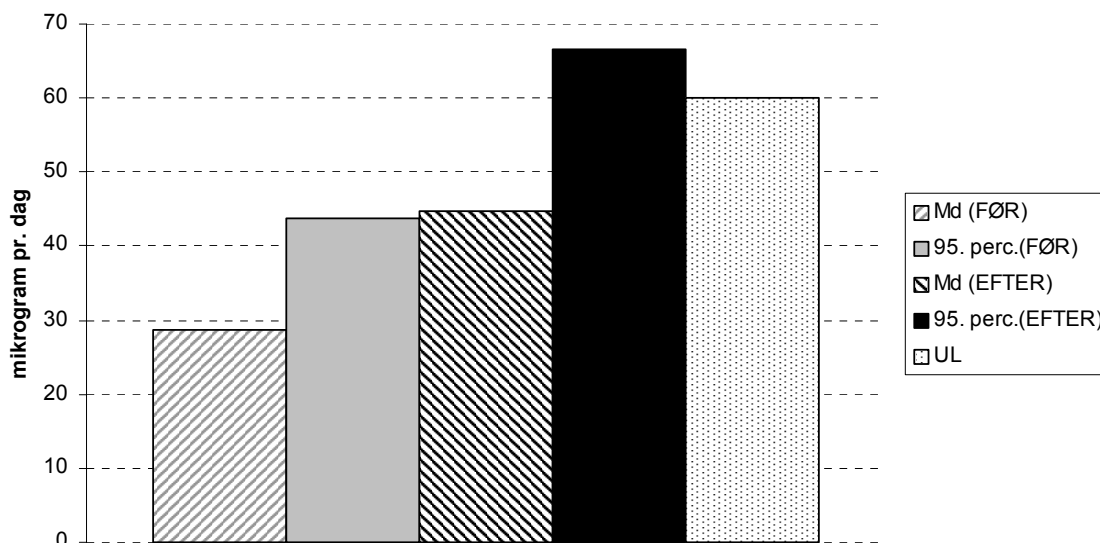
Tabel 11. Selenindholdet ( $\mu\text{g}$  pr. 10 MJ) i gennemsnitskosten før og efter indførelse af selenberiget handelsgødning (10 mg/kg).

	Antal	Percentiler								
		1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	99%
Før	4120	27	32	35	39	45	52	59	64	78
Efter	4120	45	53	57	64	73	80	89	96	109



Figur 5. Selenindtag før og efter berigelse samt øvre tolerable indtag (UL) opdelt i aldersgrupper.

De 1-3-årige børn er ikke med i kostundersøgelsen, men deres indtag kan estimeres ved at ekstrapolere resultaterne for de 4-6-årige. Hvis vi antager, at kostsammensætningen er omtrent den samme, og de to gruppers energibehov er henholdsvis 5,9 og 7,0 MJ/dag [Sandström et al. 1996], viser figur 6 konsekvenserne for den yngste børnegruppe (referenceværdier for energibehov fra NNR 1996 er anvendt, da aldersgruppe-inddelingen i NNR 2004 ikke matcher SCFs UL-værdier).



Figur 6. Selenindtag før og efter berigelse samt øvre tolerable indtag (UL) for 1-3 årige. Data er bestemt ved ekstrapolation af indtag for gruppen af 4-6 årige børn.

Brug af selenberiget handelsgødning i Danmark med en koncentration på 10 mg/kg og i et omfang svarende til praksis i Finland vil hæve selenindtaget i den danske befolkning betragteligt. Selenkoncentrationen i gennemsnitskosten forøges med knap 60%. Stigningen i indtaget vil ramme bredt og omfatte hele befolkningen, fordi vigtige fødevarergrupper som mælk, ost, kornprodukter og kød alle får et markant øget selenindhold. Indtaget stiger med voksende alder udtrykt ved de seks aldersgrupper, som SCF har fastsat øvre tolerable indtag (UL) for. Når 95-percentilen anvendes som estimat for et højt indtag, ligger dette under UL for alle aldersgrupper undtagen de yngste, hvor der er en lille overskridelse på omkring 10%. Ved vurderingen er det imidlertid rimeligt at anvende samme princip, som når almindelige tilsætninger af vitaminer og mineraler til fødevarer vurderes [Rasmussen et al. 2006]. Derfor skal selenbidraget fra en vitamin-mineralpille lægges til. Standardindholdet af selen er på 20 µg og 60 µg for henholdsvis børn op til 10 år og for børn over 10 år samt voksne. Herefter bliver der en klar overskridelse af UL for de 1-3-årige børn. For de 4-6-årige overskrides UL med 10%, mens alle ældre grupper holder indtaget under de respektive UL-værdier.

# Diskussion

Indtagelsen af selen i Danmark er generelt tilfredsstillende vurderet ud fra næringsstofanbefalingerne. Som for de fleste næringsstoffer er der en mindre del af den voksne befolkning (ca. 10%), som har så lav indtagelse af selen, at de med fordel kunne øge deres indtag. Danskernes selenstatus er utilstrækkeligt undersøgt, men tilgængelige data viser på, at danskernes selenstatus er på niveau med de fleste andre europæiske lande, men lavere end selenstatus i USA og Canada. Danskerne får tilstrækkeligt selen til at plasma glutathionperoxidase er mættet, og vores ernæringsmæssige behov for selen ser ud til generelt at være dækket.

For at en generel øgning af selenindtagelsen i Danmark kan anbefales, skal der derfor god videnskabelig evidens for en sygdomsforebyggende effekt af en højere indtagelse end det anbefalede. Der er nogen indikation for, at lav selenstatus kan øge risikoen for hjertesygdomme og visse kræftformer. Derimod er der kun meget svage indikationer for, at selen kan nedsætte risikoen for andre sygdomme. Endvidere kan vi ikke pege på specifikke risikogrupper, fx børn, ældre eller fertile kvinder, som vil have særlig gavn af en højere selenindtagelse.

Et andet krav for at kunne anbefale en generel øgning i selenindtagelsen er det toksikologiske aspekt. Der er ikke fundet toksikologiske effekter/bivirkninger af længerevarende indtag op til den øvre tolerable grænse på 300 µg/dag for voksne. Et selentilskud på 200 µg/dag i form af selengær synes dog at øge risikoen for nye tilfælde af hudkræft hos personer, der i forvejen har haft hudkræft og har relativ høj status i forvejen.

Med den aktuelle internationale sikkerhedsvurdering af selen ligger gruppen af danske småbørn relativt højt i selenindtag i forhold til det anbefalede og risikerer med et øget indtag at komme over den fastlagte sikkerhedsgrense.

I Finland blev det for over 20 år siden besluttet at tilsætte selen til handelsgødning, da selenindtagelsen pga. lavt selenindhold i jordbunden var lav. Dette har resulteret i en stigning i serum-selen fra gennemsnitligt omkring 70 µg/L hos voksne i 1984 til 87 µg/L i 1999-2002. I den pågældende 20-års periode er der sket et fald i forekomsten af koronar hjertesygdom [Euroala et al. 2003]. Dette fald kan dog have mange andre årsager end den øgede selenindtagelse. Derimod er ikke set nogen klar ændring, hverken et fald eller en øgning, i den totale forekomst af kræft eller i forekomsten af specifikke kræfttyper; der er dog en svag tendens til stigning i forekomsten af tarmkræft, prostatakræft og hudkræft i Finland i den samme periode [Euroala et al. 2003].

Konsekvensberegninger viser, at danskere også vil få en betragtelig øgning i selenindtagelsen, hvis selen tilsættes handelsgødning (bioberigelse). Tilsætningen af 10 mg selen/kg gødning vil således øge selenindtagelsen med knap 60% generelt i befolkningen. For voksne vil indtaget fortsat være under UL ved denne stigning, derimod vil nogle 1-6-årige børn komme over UL. Der er flere væsentlige spørgsmål, vi ikke kender svarene på, hvilket gør det umuligt at lave en præcis konsekvensberegning. Således er der ved beregningerne ikke taget højde for, hvor stor en andel af de forskellige produkter, der importeres. Der er i beregningerne heller ikke forudsat evt. ændringer i selenindholdet i foder til dyr. Endelig vil den beregnede stigning ikke gælde personer, der køber økologiske fødevarer. Men ud fra den nuværende viden vil en selentilsætning til handelsgødning på 10 mg/kg være for høj.

Besluttet det at øge selenindtagelsen, vil bioberigelse rumme flere fordele. Selen skal ikke direkte tilsættes fødevarerne i industrien, og tilsætningen må derfor forventes bedre at kunne accepteres

på denne måde, både af fødevarerindustrien og af forbrugerne, og risikoen for forgiftninger ved fejltilsætning vil være minimal. Endvidere øges selenindholdet i en række fødevarer, hvilket sikrer, at (næsten) alle vil få en øget indtagelse.

Generelt mangler viden om selenstatus i Danmark og hvilken selenstatus, der er optimal. Det må derfor anbefales at måle selenstatus ved forskellige markører på indsamlede data fra en eller flere af de eksisterende danske kohorteundersøgelser. Endvidere mangler velgennemførte interventionsundersøgelser og prospektive kohorteundersøgelser angående sammenhængen mellem selenindtagelse og sygdomsforekomst, specielt i områder med en selenstatus sammenlignelig med Danmarks.

# Konklusion

Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig videnskabelig dokumentation for en sygdomsforebyggende effekt af øget selenindtag til, at vi kan anbefale en generel øgning af selenindtagelsen i Danmark. En forebyggende virkning over for visse kræftformer og hjertesygdomme er dog mulig.

Hvis det beslattes at øge selenindtagelsen i den danske befolkning, vil arbejdsgruppen pege på bioberigelse som en brugbar løsning, dog bør anvendes et lavere niveau end de nu ansøgte 10 mg selen/kg handelsgødning. Hvis bioberigelse eller andet initiativ beslattes, er det vigtigt at følge effekten af den øgede selenindtagelse. Efterhånden som væsentlige nye videnskabelige resultater dukker op inden for området, bør ovenstående konklusionen eventuelt revideres.

# Ordforklaring/forkortelser

Adenomer – godartede svulster, som kan være et forstadium til (tyktarms)kræft  
ADP – Adenosin Di Phosphat  
AMI – Akut Myokardieinfarkt – pludselig opstået blodprop i hjertet  
AR – Average Requirement; estimeret gennemsnitsbehov i befolkningsgruppe  
Atherosklerose – åreforkalkning  
Atomabsorptionsspektrometri – analysemetode til spektral identifikation af grundstoffer  
Carcinomer - kræftceller  
Case-kontrol-studie – sammenligner fx en gruppe personer med en bestemt sygdom med en gruppe uden denne sygdom mht udvalgte faktorer i deres fortid  
CHD – Coronary Heart Disease – se koronar hjertesygdom  
CH<sub>3</sub>SeH - Methyl-selenol  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Se - Dimethyl-selenid  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> - Trimethyl-selenonium-ion  
KI – konfidens interval  
Cochrane-review - oversigt baseret på en grundig søgning efter relevante kliniske forsøg, en kvalitetsvurdering af de enkelte forsøg og en opsummering af resultaterne. Oversigterne opdateres løbende og offentliggøres elektronisk i Cochrane-biblioteket.  
Coloskopi – kikkertundersøgelse af tyktarmen  
Diastolisk blodtryk – det laveste blodtryk som blodet udøver på arterievæggen, når det frit løber igennem arterien  
DI - iodothyronin-5´deiodinase  
Epidemiologisk undersøgelse – befolkningsundersøgelse  
Eucariot – celle med cellekerne  
EURAMIC studiet – EURopean Antioxidant Myocardial Infarction and breast Cancer study  
*ex vivo* – forsøg hvor man laver et kirurgisk indgreb i kroppen og udtager målcellepopulationen. Derefter dyrker man den isoleret uden for kroppen uden at ændre geno- eller fænotyper. Cellerne kan efterfølgende føres tilbage til kroppen uden at immunforsvaret ødelægges. Anvendes bl.a. til genterapi  
GPx - glutathionperoxidase  
GSSeSG- Selenodiglutathion  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Hydrogenperoxid  
HDL – High Density Lipoprotein  
HIV – Human Immundefekt Virus  
HR – Hazard Ratio; sammenligning af forekomsten af sygdom i to forskellige kategorier af patienter. Hvis HR er 1,00, er der ingen forskel mellem de to patientkategorier; hvis HR <1 er sygdomsforekomsten i en given patientkategori lavere end forekomsten i den tilsvarende referencekategori.  
H<sub>2</sub>Se – Hydrogenselenid  
HSePO<sub>3</sub><sup>2-</sup> - Selenophosphat  
IARC - International Agency for Research on Cancer, WHO's kræftforskningsinstitution  
ICP-MS – induktiv koblet plasma massespektroskopi, eksakt metode til grundstofanalyse  
Interventionsforsøg – forsøg hvor forsøgsdeltagerne aktivt tilføres en forsøgsbehandling  
*in vitro* - reagensglasforsøg  
*in vivo* – forsøg hvor man isolerer målceller inde i kroppen på en/flere forsøgsperson(er)  
Iskæmisk hjertesygdom – blodprop i hjertet = koronar hjertesygdom  
Kardiomyopati – dødelig hjertemuskelsygdom karakteriseret ved områder med celledød og arvævsdannelse af hjertet



Kohorte studier – sammenligning af grupper af forsøgspersoner som er udvalgt, så de ligner hinanden; sammenligner personer som har været udsat for en specifik påvirkning med personer, som ikke har været udsat for denne påvirkning

Koronar hjertesygdom – blodprop i hjertet = iskæmisk hjertesygdom

LDL- Low Density Lipoprotein

LI – Lower Intake, lavest tolerable indtag - længere tids indtag under LI er associeret med øget risiko for mangelsymptomer

Metaanalyse - statistisk analyse af resultater af den samlede mængde randomiserede, kliniske forsøg, der er publiceret i videnskabelige artikler om en given problemstilling

Mutagen – forårsager genetisk ændring

Myokardieinfarkt – blodprop i hjertet

Nestet case-kontrol-studie - et case-kontrol-studie, der tager udgangspunkt i et kohorte studie og derfor har denne type studies prospektive design

NNA – Nordiske Næringsstof Anbefalinger

$O_2^{\bullet -}$  - Superoxid

OR – odds ratio, forholdet mellem sandsynlighederne for to hændelser

Overgangsmetaller - fællesbetegnelse for visse metaller, der let indgår i redoxreaktioner

Oxidationsreaktioner - reaktioner, hvor en kemisk forbindelse får øget sit oxidationstal

Patogen - sygdomsfremkaldende

Prospektive studier – fremadrettede studier, hvor man følger grupper af forsøgspersoner

Prostacyclin – medicin til behandling mod blodproppdannelse; forhindrer blodpladerne i at klumpe sammen

PSA – Prostata Specifikt Antigen - fortæller noget om aktiviteten i blærehalskirtlen

Redoxreaktioner – fællesbetegnelse for biologiske reduktions- og oxidationsreaktioner

Reduktionsreaktioner – reaktioner, hvor en kemisk forbindelse får sænket sit oxidationstal

RI – Recommended Intake; anbefalet indtag ved planlægning af kost til grupper

RR – Relativ Risiko

SeCys - Selenocystein

Sel-P - selenoprotein P

Sel-W - selenoprotein W

SeMet - Selenomethionin

SeMeSeCys - Selenomethyl-SeCys

SePsyn - selenofosfat-synthetase

SCF – Scientific Committee for Food; EU's videnskabelige komite for fødevarer

Spermatogenese – dannelse af sædceller

Stroke – slagtilfælde, blodprop i hjernen eller hjerneblødning

Suicidalt – med henblik på selvmord

Systolisk blodtryk - det højeste blodtryk som blodet udøver på arterievæggen, når det frit løber igennem arterien

$T_3$  – 3,3,5-triiodothyronin

$T_4$  – Thyroxin

TR - thioredoxinreductase

Thrombose – blodprop

Thyroidea - skjoldbruskkirtel

tRNA – Transport RNA

Tværsnitsstudie – foretages på et fikseret tidspunkt, hvor fx personer med en bestemt sygdom, som har været udsat for en bestemt påvirkning, sammenlignes med personer, der har været udsat for samme påvirkning, men som er uden sygdommen

UL – Upper Level = øvre tolerable indtag - indtag over denne grænse gennem længere tid giver risiko for toksiske effekter

Vasodilation – afslapning af blodårerne

Vasokonstriktion – sammentrækning af blodårerne

$\gamma$ -Glutamyl-SeMeSeCys -  $\gamma$ -glutamyl-selenomethyl-selenocystein

# Referencer

- Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1):120-5.
- Alfthan G, Xu GL, Tan WH, Aro A, Wu J, Yang YX 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):113-25.
- Allam MF, Lucena RA. Selenium supplementation for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003538.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003538.pub2.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999;19:1-16.
- Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003;133:1457S-9S.
- Astrup A, Andersen NL, Stender S, Trolle E. *Kostrådene 2005. Publikation nr. 36 Ernæringsrådet og Danmarks Fødevareforskning 2005.*
- Auzepy P, Blondeau M, Richard C, Pradeau D, Therond P, Thuong T. Serum selenium deficiency in myocardial infarction and congestive cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 1987;42:161-6.
- Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link?. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:130-2.
- Bates JM, Spate VL, Morris JS, St German DL, Galton VA. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology* 2000;141:2490-500.
- Baum MK, Shor-Posner G, Lai S et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;15:370-4.
- Beaglehole R, Jackson R, Watkinson J, Scragg R, Yee RL. Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction. *Intern J Epidemiol* 1990;19:918-22.
- Beck MA, Esworthy RS, Ho Y-S, Chu F-F. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J* 1998;12:1143-1149.
- Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003;133:1463S-7S.
- Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr* 2001;21:453-73.
- Beno I, Klvanova J, Magalova T, Brtkova A. Blood levels of natural antioxidants in gastric and colorectal precancerous lesions and cancers in Slovakia. *Neoplasma* 2000;47:37-40.

Berry MJ, Banu L, Chen YY, Mandel SJ, Kieffer JD, Harney JW & Larsen PR. Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature* 1991;353:273-6.

Berry MJ, Banu L, Harney JW, Larsen PR. Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons *EMBO J* 1993;12:3315-22.

Bird SM, Uden PC, Tyson JF, Block E, Denoyer E. Speciation of selenoamino acids and organoselenium compounds in selenium-enriched yeast using high-performance liquid chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1997;12:785-8.

Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1219-28.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.

Bor MV, Cevik C, Uslu I, Güneral F, Düzgün E. Selenium levels and glutathione peroxidase activities in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1999;54:271-6.

Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med* 1999;27(9-10):951-65.

Brown KM, Pickard K, Nicol F, Beckett GJ, Duthie GG, Arthur JR. Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. *Clin Sci (Lond)* 2000;98(5):593-9.

Bügel, S., B. Sandstrom, Skibsted LH. Pork meat: A good source of selenium? *J Trace Elements Med Biol* 2004;17:307-11.

Bukkens SGF, de Vos N, Kok FJ, Schouten EG, de Bruijn AM, Hofman A. Selenium status and cardiovascular risk factors in healthy Dutch subjects. *J Am Coll Nutr* 1990;9:128-35.

Caroli S, Coni E, Alimonti A, Petrucci F, Bolis GB, Cristallini E. A pilot study on colon cancer occurrence as related to serum selenium levels. *Ann Ist Super Sanita* 1994;30:243-7.

Chen, J., H. Lindmark-Mansson, M. Drevelius, P. Tidehag, G. Hallmans, E. Hertervig, A. Nilsson, Akesson B. Bioavailability of selenium from bovine milk as assessed in subjects with ileostomy. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:350-5.

Cinaz P, Karakasu DS, Camurdan MO, Bideci A, Ayvali ED, Yucel C. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2004;100:185-93.

Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL, Park HK, Sanders BB, Smith CL, Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter

- D, Borosso C, Falk S, Rounder J. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81:730-4.
- Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Leshner JL, Park HK, Sanders BB, Smith CL, Taylor JR. 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;276:1957-63.
- Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr* 2001;85:517-47.
- Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, Norkus EP, Gross M, Cutler RG, Morris JS, Spate VL, Helzlsouer KJ. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:907-16.
- Coudray C, Hida H, Boucher F, Tirard V, de Leiris J, Favier A. Effect of selenium supplementation on biological constants and antioxidant status in rats. *J Trace Elem Med Biol* 1996;10:12-9.
- Daniels LA, Gibson RA, Simmer K. Glutathione peroxidase is not a functional marker of selenium status in the neonatal period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(3):263-8.
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148:309-15.
- Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003a;91:608-12.
- Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG, Graham GF, Stratton MS, Marshall JR, Clark LC. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1477-81.
- Early DS, Hill K, Burk R, Palmer I. Selenoprotein levels in patients with colorectal adenomas and cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:745-8.
- Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J Clin Pathol* 1984;37:200-6.
- Etmnan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2005;16:1125-31.
- Eurola M, Alfthan G, Aro A, Ekholm P, Hietaniemi V, Rainio H, Rankanen R, Venäläinen E-R. Results of the Finnish selenium monitoring program 2000-2001. MTT Agrifood Research Finland, 2003.
- Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve M, Mingorance MD, bad-Lacruz A, Lachica M, Gil A, Gassull MA. Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2103-8.

Fineli. Finnish food composition database. National Public Health Institute, Nutrition Unit. Release 5. Helsinki 2005. <http://www.ktl.fi/fineli/>.

Finley JW, Grusak MA, Keck AS, Gregoire BR. Bioavailability of selenium from meat and broccoli as determined by retention and distribution of Se-75. *Biol Trace Element Res* 2004;99:191-209.

Finley JW. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev* 2006;64:146-51.

Finley JW, Grusak MA, Keck AS, Gregoire BR. Bioavailability of selenium from meat and broccoli as determined by retention and distribution of Se-75. *Faseb J* 2003;17:A1136.

Fleming CR, Lie JT, McCall JT, O'Brien JF, Baillie EE, Thistle JL. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient on home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982;83:689-93.

Food and Nutrition Board, I.o.M., 2000. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. In: F. Poillon and S. Newberry (Eds), National Academy Press, Washington, D.C., p. 1.

Foresta C, Flohé L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydrogenperoxide. *Biol Reprod* 2002;67:967-71.

Fox T E, Van den Heuvel EGHM, Atherton CA, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM, Luten JB, Lorentzen M, Sieling FW, van Aken-Schneyder P, Hoek M, Kotterman MJJ, van Dael P, Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:343-9.

Fox TE, Atherton C, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Baxter MJ, Crews HM, Fairweather-Tait SJ. Absorption of selenium from wheat, garlic, and cod intrinsically labeled with Se-77 and Se-82 stable isotopes. *Int J Vitamin Nutr Res* 2005;75:179-86.

Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic disease in China. *Am J Clin Nutr* 1993;57:259S-63S.

Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Kennedy G, Boyle P, Krewski D, Lacroix A. A case-control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon, and prostate. *Cancer Detect Prev* 2000;24:305-13.

Goodman GE, Schaffer S, Bankson DD, Hughes MP, Omenn GS. Predictors of serum selenium in cigarette smokers and the lack of association with lung and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1069-76.

Halverson AW, Palmer IS, Guss PL. Toxicity of selenium to post-weanling rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1966;9:477-84.

Hamilton SJ, Holley KM, Buhl KJ, Bullard FA. Selenium impacts on razorback sucker, Colorado River, Colorado II. *Eggs Ecotoxicol Environ Saf* 2005;61:32-43.

Hampel G, Watanabe K, Weksler BB, Jaffe EA. Selenium deficiency inhibits prostacyclin release and enhances production of platelet activating factor by human endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1989;1006:151-8.

- Hansen JC, Deguchi Y. Selenium and fertility in animals and man – a review. *Acta Vet Scand* 1996;37:19-30.
- Hasselmark L, Malmgren R, Zetterstrom O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy* 1993;48:30-6.
- Hawkes WC, Turek PJ. Effect of dietary selenium on sperm motility in healthy men. *J Andrology* 2001;22:764-72.
- Hekimsoy Z, Biberoglu S, Kirkali G, Bicer N, Erbayraktar Z. Plasma selenium and urinary iodine in patients with goiter. *Trace Elements Electrolytes* 2004;21:145-9.
- Helmersson J, Arnlov J, Vessby B, Larsson A, Alftan G, Basu S. Serum selenium predicts levels of F2-isoprostanes and prostaglandin F2alpha in a 27 year follow-up study of Swedish men. *Free Radi Res* 2005;39:763-70.
- Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S. Acute selenium intoxication in the United States. *Fed Proc* 1985;44:1670.
- Högberg J, Alexander J. (1986) Selenium. In: L. Friberg, G.F. Nordberg and V. Vouk (Eds), *Handbook on the toxicology of metals*, Elsevier, Amsterdam, pp. 483-520.
- Hunter DJ, Morris JS, Chute CG, Kushner E, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Predictors of selenium concentration in human toenails. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1):114-22.
- IARC, 1975. Some aziridines, N-, S-, and O-mustards and selenium. In: World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 245-60.
- Ip C, Hayes C, Budnick RM, Ganther HE. Chemical Form of Selenium, Critical Metabolites, and Cancer Prevention. *Cancer Res* 1991;51:595-600.
- Ip C, Lisk DJ, Stoewsand GS. Mammary-Cancer Prevention by Regular Garlic and Selenium-Enriched Garlic. *Nutr Cancer* 1992;17:279-86.
- Ip C, Lisk DJ. Efficacy of cancer prevention by high-selenium garlic is primarily dependent on the action of selenium. *Carcinogenesis* 1995; 16(11):2649-52.
- Ip C, Lisk DJ. Modulation of phase I and phase II xenobiotic-metabolizing enzymes by selenium-enriched garlic in rats. *Nutr Cancer* 1997;28(2):184-8.
- Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J Nutr* 1998;128(11):1845-54.
- IPCS, 1987. Selenium. In: World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety, pp. 1-306.
- Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, Greenberg ER, Gunter EW, Karagas MR, Lanza E, Ratnasinghe L, Reid ME, Schatzkin A, Smith-Warner SA, Wallace K, Martinez ME. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1669-75.

- Jossa F, Trevisan M, Krogh V, Farinaro E, Giumetti D, Fusco G, Galasso R, Panico S, Frascatore S, Mellone C, Mancini M. Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis* 1991;87:129-34.
- Kadrabova J, Mad'aric A, Kovcikova A, Podivinsky F, Ginter E, Gzadik F. Selenium status is decreased in patients with intrinsic asthma. *Biological Trace Element Research* 1996;52:241-8.
- Kardinaal AFM, Kok FJ, Kohlmeier L, Martin-Moreno JM, Ringstad J, Gómez-Aracena J, Mazaev VP, Thamm M, Martin BC, Aro A, Kark JD, Delgado-Rodriguez M, Riemersma RA, van't Veer P, Huttunen JK. Association between toenail selenium and risk of myocardial infarction. The EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:373-9.
- Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Teppo L. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:864-8.
- Kok FJ, de Bruijn AM, Vermeren R, Hofman A, van Laar A, de Bruijn M, Hermus RJJ, Valkenburg HA. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1987;45:462-8.
- Kok FJ, Hofman A, Witteman JCM, de Bruijn AM, Kruyssen DHCM, de Bruin M, Valkenburg HA. Decreased selenium levels in acute myocardial infarction. *JAMA* 1989;261:1161-4.
- Kotrebai M, Birringer M, Tyson JF, Block E, Uden PC. Selenium speciation in enriched and natural samples by HPLC-ICP-MS and HPLC-ESI-MS with perfluorinated carboxylic acid ion-pairing agents. *Analyst* 2000;125:71-8.
- Kvicala J, Zamrazil V, Soutorova M, Tomiska F. Correlations between parameters of body selenium status and peripheral thyroid parameters in the low selenium region. *Analyst* 1995;120:959-65.
- Larsen EH, Hansen M, Fan T, Vahl M. Speciation of selenoamino acids, selenonium ions and inorganic selenium by ion exchange HPLC with mass spectrometric detection and its application to yeast and algae. *J Anal At Spectrom* 2001;16:1403-8.
- Larsen EH, Hansen M, Paulin H, Moesgaard S, Reid M, Rayman M. Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies. *J Aoac International* 2004;87:225-32.
- Larsen EH, Overvad K, Cold S, Moesgaard S, Dragsted LO, Sloth JJ (2006). Unpublished results.
- Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS, Willett WC, Gaziano JM, Ma J. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:696-703.
- Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, Guo W, Liu SF, Yang CS, Shen Q et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1492-8.
- Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM, Jr., Kristal AR, Santella RM, Probstfield JL, Moinpour CM, Albanes D, Taylor PR, Minasian LM, Hoque A, Thomas SM, Crowley



JJ, Gaziano JM, Stanford JL, Cook ED, Fleshner NE, Lieber MM, Walther PJ, Khuri FR, Karp DD, Schwartz GG, Ford LG, Coltman CA Jr. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:94-102.

Loeper J, Goy J, Klein JM, Dufour M, Bedu O, Loeper S, Emerit J. The evolution of oxidative stress indicators in the course of myocardial ischemia. *Fre Radic Res Commun* 1991;12-13 Pt 2:675-80.

Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS, ..Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1288-94.

Luoma PV, Sotaniemi EA, Korpela H, Kumpulainen J. Serum selenium, glutathione peroxidase and high-density lipoprotein cholesterol – effect of selenium supplementation. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1984;46:469-72.

Lyhne N, Christensen T, Groth MV, Fagt S, Biloft-Jensen A, Hartkopp H, Hinsch H-J, Matthiessen J, Møller A, Saxholt E, Trolle E. Danskernes kostvaner 2000-2002. Hovedresultater. Danmarks Fødevareforskning 2005.

McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005b;16:609-18.

McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005a;14:1596-607.

Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, Estaquio C, Hercberg S. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 2005;116:182-6.

Miettinen TA, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Naukkarinen V, Mattila S, Kumlin T. Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids. *Br Med J* 1983;287:517-9.

Mihailovic MB, Avramovic DM, Jovanovic IB, Pesut OJ, Matic DP, Stojanov VJ. Blood and plasma selenium levels and GSH-Px activities in patients with arterial hypertension and chronic heart disease. *J Environment Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:285-9.

Moore JA, Noiva R, Wells IC. Selenium concentrations in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1984;30:1171-3.

Møller A, Saxholt E, Christensen AT, Hartkopp H. Fødevaredatabanken, version 6.03. Fødevareinformatik, Afdeling for Ernæring, Danmarks Fødevareforskning. Februar 2005. Fødevaredatabankens netsted: <http://www.foodcomp.dk/>

Nakamuro K, Nakanishi K, Okuno T, Hasegawa T, Sayato. Comparison of methylated selenium metabolites in rats after oral administration of various selenium compounds. *Jpn J Toxicol Environ Health* 1997;43:1482-9.

- Navarro-Alarcon M, de la Serrana HL-G, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. Serum and urine selenium concentrations in patients with cardiovascular diseases and relationship to other nutritional indexes. *Ann Nutr Metab* 1999;43:30-6.
- NCI., 1980. Bioassay of selenium sulphide for possible carcinogenicity (gavage study). In: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, pp. 1-132.
- Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Kikendall JW, Sobin LH, Milner JA, Bowen PE. Serum selenium and colonic neoplastic risk. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1306-10.
- Neve J, Vertongen F, Capel P. Selenium supplementation in healthy Belgian adults: response in platelet glutathione peroxidase activity and other blood indices. *Am J Clin Nutr* 1988;48(1):139-43.
- Neve J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9(2):65-73.
- Nomura A, Heilbrun LK, Morris JS, Stemmermann GN. Serum selenium and the risk of cancer, by specific sites: case-control analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:103-8.
- Norppa H, Westermarck T, Knuutila S. Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster bone marrow. *Hereditas* 1980;93:101-5.
- Olivieri O, Girelli D, Azzini M et al. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. *Clin Sci* 1995;89:637-42.
- Oster O, Dahm M, Oelert H, Prellwitz W. Concentrations of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 1989;35:851-6.
- Oster O, Drexler M, Schenk J, Meinertz T, Kasper W, Schuster CJ, Prellwitz W. The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Res* 1986;18:36-42.
- Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:36-42.
- Peng T, Li Y, Yang Y, Niu C, Morgan-Capner P, Archard LC, Zhang H. Characterization of enterovirus isolates from patients with heart muscle disease in selenium-deficient area of China. *J Clin Microbiol* 2000;38:3538-43.
- Pentel P, Fletcher D, Jentzen J. Fatal acute selenium toxicity. *J Forensic Sci* 1985;30: 556-62.
- Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005;24:250-6.
- Rasmussen SE, Andersen NL, Dragsted LO, Larsen JC. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. *Eur. J. Nutr.* 2006;45:123-35.

Ray JH. Sister-chromatid exchange induction by sodium selenite: reduced glutathione converts Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> to its SCE-inducing form. *Mutat Res* 1984;141:49-53.

Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:527-42.

Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.

Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004;92:557-73.

Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, Fakhri M, Alberts DS, Marshall JR. Selenium supplementation and colorectal adenomas: An analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int J Cancer* 2006;118:1777-81.

Ringstad J, Jacobsen BK, Thomassen Y. The Tromsø Heart Study: relationships between the concentration of selenium in serum and risk factors for coronary heart disease. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987a;1:27-31.

Ringstad J, Jacobsen BK, Thomassen Y, Thelle DS. The Tromsø Heart Study: serum selenium and risk of myocardial infarction a nested case-control study. *J Epidemiol Comm Health* 1987b;41:329-32.

Robinson MF, Campbell DR, Sutherland WHF, Herbison GP, Paulin JM, Simpson FO. Selenium and risk factors for cardiovascular disease in New Zealand. *NZ Med J* 1983;96:755-7.

Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkariainen J, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175-9.

Salonen JT, Salonen R, Penttilä I, Herranen J, Jauhiainen M, Kantola M, Lappeteläinen R, Mäenpää PH, Alfthan G, Puska P. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1985;56:226-31.

Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Kantola M, Parviainen M, Alfthan G, Mäenpää PH, Taskinen E, Rauramaa R. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988;70:155-60.

Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Kantola M, Suntioinen S, Korpela H. Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis. *Br Med J* 1991;302:756-60.

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;76:1218-21.

Sandström B, Aro A, Becker W, Lyhne N, Pedersen JI, Porsdóttir I. Nordiska näringsrekommendationer 1996. Nordisk Ministerråd. Nord 1996:28.

Saxholt E. Levnedsmiddeltabeller 4. reviderede udgave. Levnedsmiddelstyrelsen, 1996.

SCF, 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level for Selenium. In: European Commission; Scientific Committee on Food, Brussels, pp. 1-18.

Schamberger RJ, Willis CC, McCormack LJ. Selenium and heart disease III. Blood selenium and heart mortality in 19 states. In Trace Substances in environmental Health XIII (Hemphill DD ed.). University of Missouri Press, Colombia 1979, p. 59-63.

Schrauzer GN, White DA. Selenium in human nutrition: dietary intakes and effects of supplementation. *Bioinorg.Chem* 1978; 8:303-318.

Shenberg C, Feldstein H, Cornelis R, Mees L, Versieck J, Vanballenberghe L, Cafmeyer J, Maenhaut W. Br, Rb, Zn, Fe, Se and K in blood of colorectal patients by INAA and PIXE. *J Trace Elem Med Biol* 1995;9:193-9.

Sirianni SR, Huang CC. Induction of sister chromatid exchange by various selenium compounds in Chinese hamster cells in the presence and absence of S9 mixture. *Cancer Lett* 1983;18:109-16.

Spagnolo A, Morisi G, Marano G, Righetti G, Maietta A, Menotti A. Serum selenium and precursors of cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur J Epidemiol* 1991;7:654-7.

Spallholz JE, Palace VP, Reid VP. Methioninase and selenomethionine but not Se-methylselenocysteine generate methylselenol and superoxide in an in vitro chemiluminescent assay: implications for the nutritional carcinostatic activity of selenoamino acids. *Biochem Pharmacol* 2004;67:547-54.

Stone J, Hinks LJ, Beasley R, Holgate ST, Clayton BA. Reduced selenium status of patients with asthma. *Clinical Science* 1989;77:495-500.

Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992;96:33-42.

Sunde RA, Thompson BM, Palm MD, Weiss SL, Thompson KM, Evenson JK. Selenium regulation of selenium-dependent glutathione peroxidases in animals and transfected CHO cells. *Biomed Environ Sci* 1997;10:346-55.

Taittonen L, Nuutinen M, Räsänen L, Rauhamaa-Mussalo H, Turtinen J, Uhari M. Lack of association between copper, zinc, selenium and blood pressure among healthy children. *J Hum Hypertens* 1997;11:429-33.

Tarp U, Thorling EB, Hansen JC. Longitudinal study of changes in blood selenium among Danish blood bank donors (1974-1988). *Nutr Res* 1990;10:1171-76.

Taylor PR, Greenwald P. Nutritional interventions in cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:333-45.

Thomson CD, McLachlan SK, Grant AM, Paterson E, Lillico AJ. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status. *Br J Nutr* 2005;94:962-8.

Thorling, Overvad K. Selenium status in Denmark. A comparison with 16 cities in Europe. I: Trace elements in human health and disease. Abstracts, second Nordic Symposium, Odense, Denmark, 1987.

Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohé L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999;285:1393-6.

van den Brandt PA, Goldbohm RA, van Veer V, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, Sturmans F. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993a;85:224-9.

van den Brandt PA, Goldbohm RA, van Veer V, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, Sturmans F. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res* 1993b;53:4860-5.

van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't VP, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, Sturmans F. Toenail selenium levels and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:20-?.

Van Dokkum W, Van der Torre HW, Schaafsma G, Kistemaker C, Ockhuizen TH. Supplementation with selenium-rich bread does not influence platelet aggregation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:445-50.

van Noord PA, Collette HJ, Maas MJ, de WF. Selenium levels in nails of premenopausal breast cancer patients assessed prediagnostically in a cohort-nested case-referent study among women screened in the DOM project. *Int J Epidemiol* 1987;16:318-22.

Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL et al. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine- deficient subjects. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl.):271S-5S.

Vinceti M, Cann CI, Calzolari E, Vivoli R, Garavelli L, Bergomi M. 2000. Reproductive outcomes in a population exposed long-term to inorganic selenium via drinking water. *Sci Total Environ* 2000;250:1-7.

Virtamo J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar S, Huttunen JK, Karvonen MJ. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 1985;122:276-82.

Wallace E, Calvin HI, Ploetz K, Cooper GW. Functional and developmental studies of selenium in spermatogenesis. In: Combs JF Jr, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield J (eds). *Selenium in Biology and Medicine*. New York: van Nostrand Reinhold; 1987:181-96.

Wallace K, Byers T, Morris JS, Cole BF, Greenberg ER, Baron JA, Gudino A, Spate V, Karagas MR. Prediagnostic serum selenium concentration and the risk of recurrent colorectal adenoma: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:464-7.

Wang YX, Kiem J. Effect of selenium supplementation on platelet selenium, glutathione peroxidase, and aggregation. *Bio Trace Elem Res* 1988;15:89-96.

Wang Z, Jiang C, Lu J. Induction of caspase-mediated apoptosis and cell-cycle G1 arrest by selenium metabolite methylselenol. *Mol Carcin* 2002;34:113-20.

Waters DJ, Chiang EC, Cooley DM, Morris JS. Making sense of sex and supplements: differences in the anticarcinogenic effects of selenium in men and women. *Mutat Res* 2004;551:91-107.

Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr.* 2004;91:11-28.

Wilber CG. Toxicology of selenium: a review. *Clin Toxicol.* 1980;17:171-230.

Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, Sun SZ. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983;37:872-81.

Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y, Liu Y. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J Trace Elem. Electrolytes Health Dis* 1989a;3:123-130.

Yang G, Zhou R, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y, Liu Y, Li X. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *J Trace Elem. Electrolytes Health Dis* 1989b;3:77-87.

Yang G, Zhou R. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem. Electrolytes Health Dis* 1994;8: 159-165.

Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, Stampfer MJ, Giovannucci E, Baskett CK, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 2003;158:852-60.

Yu SY, Mao BL, Xiao P, Yu WP, Wang YL, Huang CZ et al. Intervention trial with selenium for the prevention of lung cancer among tin miners in Yunnan, China. A pilot study. *Biol Trace Elem Res* 1990;24(2):105-8.

Zachara BA, Ukleja-Adamowicz M, Nartowicz E, Lecka J. Increased plasma glutathione peroxidase activity in patients with acute myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2001;7:415-20.

Zimmermann C, Winnefeld K, Streck S, Roskos M, Haberl RL. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol* 2004;51:157-61.

# Selen og sundhed

Fødevarestyrelsen bad i december 2005 Danmarks Fødevareforskning om at nedsætte en arbejdsgruppe, som skulle foretage en vurdering af, om en generel stigning i indtaget af selen er ønskelig. Baggrunden for denne anmodning var, at et par virksomheder ønsker at tilsætte selen til gødning i en mængde på 10 mg selen pr. kg gødning. Der var derfor grund til at analysere og vurdere om en generel stigning i indtaget er ønskelig, eller om den kan udgøre en risiko for visse grupper.

Selen er et essentielt mikronæringsstof, som indgår i mange enzymer og dermed har en vigtig funktion i en række metaboliske processer. Indtagelsen af selen i Danmark er generelt tilfredsstillende og tæt på de anbefalede 40 mg/dag for kvinder og 50 mg/dag for

mænd, og vores ernæringsmæssige behov for selen ser ud til generelt at være dækket.

Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation for en sygdomsforebyggende effekt af øget selenindtag til, at en generel øgning af selenindtagelsen i Danmark kan anbefales. En forebyggende virkning af et øget selenindtag over for visse kræftformer og hjerte-karsygdomme er dog mulig. Der ser ikke ud til at være en risiko forbundet med en øgning i selenindtaget med op til ca. 50 procent. Ved en evt. berigelse af gødning i en mængde på 10 mg/kg risikerer børn op til 6 år at få en indtagelse, der er højere end det øvre tolerable indtag.



MINISTERIET FOR FAMILIE-  
OG FORBRUGERANLIGGENDER

Danmarks Fødevareforskning

[www.dfvf.dk](http://www.dfvf.dk)

Danmarks Fødevareforskning  
Mørkhøj Bygade 19  
DK-2860 Søborg  
T: +45 72 34 60 00  
F: +45 72 34 70 01

DFVF Publikation nr. 20  
ISBN: 87-91587-20-4