EL SELENI EN BIOLOGIA I PATOLOGIA

J. Alsina i Bofill
Acadèmic Numerari

El seleni fou descobert pel químic suec **Berzelius** el 1817 en les deixalles d'una fàbrica d'àcid sulfúric. Com que el nou element s'assemblava molt al tel·luri (de **tellus,** terra), recentment descobert, fou batejat amb el nom de "seleni" suggestiu del caràcter de satèl·lit de la terra.

El seleni es troba en diferents formes químiques i en molt distintes proporcions en els sòls. Hi ha regions a la Xina (Hubei) on el sòl és excepcionalment ric en seleni, i d'altres (Keshan) que en són excepcionalment pobres. El sòl de tots els països escandinaus és molt pobre en seleni; en conseqüència, el contingut en els farratges és originàriament molt escàs. Però l'alimentació animal –i al capdavall la humana– no se'n ressent tant com fóra previsible perquè la deficiència originària és compensada pels farratges i queviures importats d'altres contrades riques en seleni. I encara, cal tenir en compte que la utilització biològica del seleni no és pas uniforme. En l'alimentació humana, la principal aportació de seleni prové del peix, de la carn, dels cereals, dels ous i de la llet.

Des del punt de vista biològic, durant molt de temps el seleni només ha estat conegut per la seva toxicitat fins que **Hoekstra** i col·l (10) assenyalaren la seva importància en la fisiologia –i possiblement en la patología humana– en descobrir que era un constituent de la glutatió-peroxidasa (GSH-PX), un enzim que es troba en molts dels teixits orgànics (fetge, pulmó, ronyó, plaquetes, paret arterial) i que té importants accions com són la destrucció dels peròxids d'hidrogen i radicals lliures i, possiblement, dels hidroperòxids dels àcids grassos intracel·lulars. El seleni forma, doncs, part d'un sistema de defensa de les membranes cel·lulars i de les macromolècules, comprès l'ADN. Influeix també el metabolisme de les prostaglandines i del leucotriè en les plaquetes i en altres teixits. Conseqüentment, en rates sotmeses a una dieta pobra en seleni hom hi ha demostrat un augment de l'agregació plaquetar i de la producció de tromboxà A_2, com a resultat de l'estimulació de les plaquetes pel col·lagen (38).

Un altre fet a considerar en la fisiopatologia del seleni és la seva interacció toxicològica amb el cadmi i el mercuri (30,31). **Kar** (17) fou el primer de demostrar que la patologia testicular influïda pel cadmi en les rates podia ésser previnguda o revertida administrant seleni. Ulteriorment hom ha comprovat que eren totes les accions tòxiques del cadmi –entre d'altres la teratogenicitat– les que podien ésser contrarestades pel seleni (31).

Les primeres troballes que les sals de mercuri afectaven el metabolisme del seleni (207) anaren seguides de la demostració de l'acció inversa: les greus lesions produïdes pel clorur mercúric en el ronyó i en el budell prim de les rates femelles són completament abolides per l'administració de la mateixa quantitat de selenit sòdic una hora abans de la de la sal mercurial (30). És molt probable que aquest beneficiós efecte del seleni sigui degut a la formació d'un compost químic innocu entre aquest i els metalls pesats.

La **selenèmia** humana és molt variable. A la taula I, reproduïda de **Thorling** i col·l. (44), s'allisten de menys a més les selenèmies, avaluades en μg/l, dosificades totes elles al Institute of Cancer Research d'Aar-

hus (Dinamarca) per mètodes fluoromètrics.

Taula I

1. Grècia	63±14
2. Giessen (Alemanya)	68±10
3. Baviera	70±10
4. Heidelberg	70±9
5. Gothenburg (Suècia)	77±11
6. Aarhus (Dinamarca)	78±15
7. Grenoble (França)	79±15
8. Uppsala (Suècia)	81±15
9. Umea (Suècia)	82±8
10. París	87±11
11. Barcelona	87±14
12. Malmö	90±14
13. Holanda	93±12
14. Bèlgica	100±9
15. Lisboa	102±10
16. Ipswich (Anglaterra)	107±13
17. Londres	109±14

Per damunt i per avall d'aquestes xifres que hom considera normals, hi ha regions (Estats Units, Canadà) amb selenèmies força altes, entre 150 i 200 μg/l sense conseqüències patològiques detectables. A l'altre extrem, hom considera que la xifra crítica, sota de la qual poden aparèixer símptomes, és la de 45 μg/l. Una altra afirmació resulta evident: la xifra de la selenèmia no té cap relació ni amb l'edat ni amb el sexe.

Hi ha al món regions en què la selenèmia és excepcionalment alta. Les superiors a 400 μg/l són molt rares, i, segons l'observació general, hom accepta que per sota d'aquesta xifra mai no es registren efectes tòxics. Hi ha un fet extraordinàriament interessant, que es dóna en els caçadors esquimals: **Thorling** (44) els hi ha trobat concentracions de seleni de 1000 μg/l sense cap símptoma. Aquesta xifra tan alta és deguda a l'alimentació de la població esquimal, exclusivament de peix blau i de fetge de balena. A la província d'Hubei, a la Xina, hom hi ha trobat xifres de 3000 μg/l amb clars efectes tòxics com són caiguda de cabells i ungles. Aquests símptomes es corresponen amb els que foren descrits per Marco Polo el 1295: travessant aquesta regió, els seus cavalls perdien les peülles. A un extrem oposat, a la província de Keshan també a la Xina, s'han trobat sovint selenèmies inferiors a 25 μg/l moltes vegades acompanyades de patologia evident (degeneració muscular; alteracions de la tensió arterial, miocardiopatia, necrosi hepàtica i mort sobtada) en els animals domèstics, principalment en els porcs i en l'aviram.

Però la deficiència de seleni no es produeix únicament per pobresa del sòl. Els malalts alimentats massa temps per via parenteral també en pateixen (36). I la patologia per mancança de seleni és agreujada per una deficiència de vitamina E i, probablements, també de vitamina A.

L'interès científic per al seleni s'ha agudizat de resultes d'estudis lineals i prospectius duts a terme al Estats Units, a Alemanya i, sobretot, als països escandinaus, segons els quals sembla que la hiposelenèmia podria ésser un factor més en la gènesi d'algunes malalties humanes, de les més importants i freqüents: esclerosi càrdio-vascular, càncer, cirrosi hepàtica, etc.

SELENI I PATOLOGIA CARDIO-VASCULAR

El toc d'atenció el donà la cardiopatia endèmica, idiopàtica, observada en infants i adolescents i en dones en edat fèrtil observada a la regió de Keshan (Xina) tan deficitària en seleni com ja hem dit abans. D'un estudi prospectiu (36) dut a terme a Finlàndia en 8113 homes i dones d'edat entre els 35 i 59 anys sense història prèvia de malaltia càrdio-vascular, resulta que en el curs dels set anys de seguiment 252 havien sofert un infart de miocardi i 131 havien mort d'alguna altra forma de malaltia càrdio-vascular. La selenèmia mitjana dels malalts era de 52 μg/l i la dels que continuaren sans, 55 μg/l. En un altre estudi dut a terme a la mateixa regió, les selenèmies mitjanes foren respectivament de 62 i 68 μg/l respectivament.

Un altre estudi, també finlandès (23), fou dut a terme sobre 1222 homes d'entre 40 i 55 anys i de classe social alta, que participaven en un programa preventiu multifactorial de la cardiopatia isquèmica. Tots tenien un o més dels factors clàssics de risc aterogen: hipertensió, hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia, tabaquisme, obesitat o reduïda tolerància a la glucosa. Durant

set anys de seguiment, 33 moriren sobtadament o patiren infart de miocardi. Les selenèmies oscil·laren entre 50 i 105 μg/l, però les mitjanes dels malalts, dels morts i dels controls eren pràcticament les mateixes.

Un estudi dut a terme a la Universitat de Magúncia (25) comprèn 49 malalts d'infart agut de miocardi (39 homes i 11 dones), en els quals la selenèmia fou determinada dins les quatre primeres hores del començament del quadre clínic. Doncs bé, la mitjana resultà francament més baixa en els malalts que en els controls (55±15 μg/l contra 78±11 μg/l respectivament), hom no constatà proporció entre el nivell de la selenèmia i la severitat de l'infart, però sí amb l'activitat CK i la mioglobina sèrica. Com que la selenèmia dels controls corresponia a les xifres de la selenèmia habituals en el país, els observadors conclouen que la hiposelenèmia era prèvia a l'infart, i, probablement, culpable.

Moore i col·l (25) han practicat la coronariografia en un grup de malalts d'aterosclerosi coronària i troben que l'extensió de la malaltia és inversament proporcional a la selenèmia. Malgrat que les seves observacions no coincideixen amb les **d'Oster** i col·l (29) reconeixen que la relació entre severitat de la coronariosclerosi i la de la hiposelenèmia no pot ésser exclosa; i troben una relació inversa entre la selenèmia i la freqüència de la cardiopatia congestiva, i directa amb la importància de la fracció d'ejecció.

Sospesant les observacions pròpies i alienes, **Salonen** i col·l (36) consideren que les proves que establirien una relació causal entre hiposelenèmia i cardiopatia isquèmica no són, ara per ara, concloents. Potser, segons ells, la divergència entre els diferents observadors tindria dues explicacions. Una, la infravaloració per part d'alguns observadors dels factors aterògens clàssics i concorrents. Així s'explicaria que en els adventistes del 7è dia, que solen tenir una selenèmia subnormal, la freqüència d'ateroma càrdio-vascular és molt baixa. I això podria ésser degut al tipus de vida dels individus d'aquesta secta, que exclou el tabaquisme, la ingesta de greixos animals, el sedentarisme, etc (33). Una altra explicació podria ésser que l'escàs ingrés de seleni no fóra altra cosa que l'indicador d'una alimentació polideficitària que podria contribuir a incrementar els riscs que hom atribueix només al dèficit de seleni. Aquesta hipòtesi valdria especialment per a la població de Finlàndia on la ingesta d'aquest element depèn bàsicament de l'alimentació amb peix que conté gran quantitat d'àcids grassos poliinsaturats. Aquests fets podrien explicar també el que alguns estudis epidemiològics semblen assenyalar: la hiposelenèmia afavoriria l'aparició de trastorns vàsculo-cerebrals (33).

SELENI I CANCER

Un punt d'especial interès és la possible relació del seleni amb la carcinogènesi. El 1943, **Nelson** (26) experimentant en rates veié que una dieta massa rica en aquest element produïa un important augment de la mortalitat: de les 53 rates estudiades sota aquestes condicions, 11 desenrotllaren tumors hepàtics i 4 una hiperplàsia adenomatoide. Per contra, els estudis duts a terme a la Universitat d'Oregon, el 1960 (42), semblaven provar tot el contrari: entre 829 rates alimentades amb excés de seleni només es trobaren 9 tumors, mentre que entre les 274 alimentades normalment se'n trobaren 11. La literatura dels darrers anys aporta noves proves experimentals de què un suplement de seleni prevé els animals de laboratori contra les lesions preneoplàstiques o contra la carcinogènesi induïda per agents químics o virus. Però, corroborant el que hem dit abans sobre la interacció del seleni amb altres factors nutritius, **Ip** (11,12) veu que aquest element deixa de protegir contra la carcinogènesi si les rates segueixen una dieta massa rica en greixos.

Segons **Griffin** (9), l'acció anticarcinògena del seleni resultaria de la reducció de la mutagenicitat induïda pels quimiocarcinògens i de la protecció de les membranes cel·lulars contra els radicals lliures oxidants.

Pel que fa la carcinogènesi humana, l'estudi de **Cowgill** (7) planteja així el problema: l'epidemiologia sembla indicar que hi

ha una relació inversa entre el contingut del sòl en seleni i la freqüència de càncer en qualsevol òrgan. Però hi ha observacions més concretes. En primer terme les de **Willet** i col·l (40) en diverses àrees dels Estats Units, segons les quals el risc de càncer era 6,2 vegades superior en el tercil inferior de selenèmies que en el tercil de selenèmies altes; considerant sempre en la comparació les concentracions sèriques de retinol, vitamines A i E, lipidèmia, sexe i raça. Una altra observació interessant és la duta a terme en dues províncies orientals de Finlàndia entre 1972 i 1977 sobre unes 11.000 persones (35). Un 6,7 per 100 dels individus seguits tenien entre 25 i 59 anys. Comptats els morts i els hospitalitzats per càncer durant els 5 anys, resulta que entre aquells que tenien una selenèmia inferior a 45 μg/l la freqüència de càncer fou 3,1 vegades superior. Altres factors possiblement patògens (tabac, colesterol, sexe) foren tinguts en compte.

Algú pot pensar que la hiposelenèmia no és un veritable factor carcinogen sinó un simple acompanyant del càncer. Però hi ha dos fets que semblen contradir-ho (35): 1. els malalts que patiren de càncer durant l'any inicial de l'observació en foren exclosos, i 2. les xifres de la selenèmia no anaren davallant a mesura que el càncer avançava.

Amb tot, una conclusió rotunda en aquest moment seria prematura. En estudis futurs cal avaluar molt atentament la interacció amb altres factors carcinògens (sexe, tabac, metabolisme de les vitamines A i E, lípids alimentaris, etc).

SELENI I HEPATOPATIES

També ha estat involucrat el seleni en la gènesi de la cirrosi hepàtica. Basant-se en experiències animals, fa anys que, **Schwarz** (39) demostrà que el seleni, conjuntament amb la vitamina E i la cistina, podria protegir contra la degeneració necròtica del fetge d'origen dietètic. Aquest procés és atribuït a la producció de lipoperòxids pel propi fetge, la toxicitat dels quals s'incrementaria, en cas de deficiència de seleni, per la reducció de l'hepatoprotecció aportada per la GSH-Px. També intervindrien en aquest procés protector la vitamina E, el coure i el zinc.

En la patologia humana, és probable que en la major part dels casos la hiposelenèmia no és el factor originàriament desencadenant de les alteracions hepàtiques sinó només una baula del procés patogènic a partir de l'alcohol o d'una infecció vírica. Sobre aquest punt hi ha dos estudis molt interessants (11): el de l'Aker Hospital i el del Rikshospitalet, d'Oslo. El material clínic comprèn malalts de cirrosi activa i de cirrosi biliar primària. La selenèmia fou baixa en tots ells, però en els alcohòlics el seu valor era un 46 per 100 inferior a les xifres dels controls. La concentració del seleni en els fetges afectats de cirrosi alcohòlica i procedents d'autòpsies, no passava del 65 per 100 dels valors normals. És molt probable que l'acció patògena de l'alcohol segueix la via de la reducció de la GSH-Px (comprovada en les rates (5)), que minvaria la defensa de les cèl·lules hepàtiques davant els lipoperòxids i entrebancaria la formació de prealbúmina. En les cirrosis experimentalment induïdes per alcohol, **Aaseth** i col·l. (1) troben una correlació a la baixa entre la selenèmia i la quantitat de prealbúmina i de l'albúmina plasmàtica. Que la hipoalbuminèmia no és la causa de la depleció de seleni ho demostra que les hipoproteïnèmies produïdes per malalties renals o per enteropaties no van mai acompanyades d'hiposelenèmia (45).

La conclusió podria ésser: el metabolisme microsòmic de l'etanol genera radicals tòxics que són la causa 1. d'hiposíntesi proteica, i 2. de reducció del contingut hepàtic en selenoproteïnes.

Aquesta baixa de seleni (probablement més efecte que causa) combinada amb la reducció de la GSH-Px i del contingut de zinc augmentaria la vulnerabilitat de les cèl·lules hepàtiques.

SELENI I DISTROFIA MUSCULAR

Ja he esmentat abans que la distròfia muscular d'alguns animals (porcs, aviram) és una malaltia carencial que pot ésser pre-

vinguda i guarida mitjançant l'administració de seleni. Estudis de trastorns similars en l'home han donat resultats variables. **Örndahl** i col·l. (28) han trobat en 22 malalts una correlació invertida entre la selenèmia i la intensitat de la distròfia miotònica; no diuen , però, si els han administrat o no seleni com a prova terapèutica.

SELENI I DERMOPATIES

Un altre camp d'estudi ha estat el de les dermatosis. **Juhlin** i col·l. (16) han determinat el nivell de la GSH-Px en la sang de més de 500 malalts amb dermopaties diverses i trobaren que en molts el nivell era baix. Alguns foren tractats amb seleni i això apujà lentament el nivell de GSH-Px i tingué efectes favorables sobre la dermatosi. En el mateix departament, **Michaëlsson** i col·l. (22) estudiaren l'activitat de la GSH-Px en 90 malalts d'acné. Els homes tenien valors francament baixos, mentre que els de les dones no se separaven gaire dels controls. (Foren excloses de l'estudi les que prenien anticonceptius perquè aquests augmenten la GSH-Px). Trenta-nou malalts foren tractats amb seleni i la resposta fou favorable en alguns dels que patien acné pustulós.

SELENI I ARTROPATIES

També hom ha cercat si hi havia alguna relació entre els nivells GSH-Px i l'artritis reumatoide (4). El resultat és que un tractament amb seleni i vitamina E augmentava les xifres de GSH-Px a la sang i millorava les artràlgies. En un estudi subseqüent **Jameson** i col·l. (13) tracten amb seleni 81 malalts d'osteoartrosi i d'altres afeccions connectives manifestades per dolors musculars i rigidesa articular dolorosa. Llur nivell de GSH-Px era inferior que el dels normals. Tractats amb selenit sòdic i α-tocoferol, les xifres de GSH-Px pujaren en un 75 per 100 dels casos –que són precisament els que milloraren més– però la millora general no fou possiblement superior a la que experimentaren els tractats amb placebo. En un altre estudi doblement cec **Jameson i Nisbet-Willèn** (147) administraren seleni i vitamina E a dones de mitjana edat que patien dolors als lloms i a les espatlles. Llur selenèmia era inferior a la normal a la regió, i, en augmentar-la mitjançant el tractament, milloraren més que les que només seguien la cura de fisioteràpia.

Durant el 1970 els veterinaris assenyalaren que la gent que vivia en granjes on els animals presentaven una deficiència de seleni era especialment afectada de dolors musculars i d'artràlgies (3). A tall d'experiment els fou administrat seleni i molts d'ells experimentaren una clara millora.

La conclusió que podríem treure de tota la bibliografia sobre el seleni que he pogut revisar és que les proves de què la seva mancança tingui un paper decisiu en la gènesi d'algunes malalties humanes no són prou evidents, però sí que valen com a hipòtesi de treball; i que la correcció d'una hiposelenèmia crítica ben demostrada és lògicament recomanable. Amb aquest esperit ja són alguns els Laboratoris que als Estats Units han començat a posar al mercat tabletes de seleni.

BIBLIOGRAFIA

1. **Aaseht J., Alexander J., Thomassen Y., Blomhoff JP., Skrede S.,** Serum selenium levels in liver diseases. Clin Biochem 1982; 15: 281
2. **Aaseth J., Smith-Kielland A., Thomassen Y.,** Selenium, alcohol and liver disease. Ann Clin Res 1986; 18: 43
3. **Bruce A.,** Swedish views of selenium. Ann Clin Res 1986; 18: 8.
4. **Bruce A., Jameson S., Ekman L.,** The effect of selenium and vitamin E on glutathione peroxidase levels and subjective symptoms in patients with arthrosis and reumatoid arthritis. In: Proc New Zealand Workshop on Trace Elements. Dumedin: Universsity of Otago 1981: 92.

5. **Capel JD., Willenbrock SJF., Jenner M., Willians DC.,** The effects of ethanol ingestion the erythrocyte antioxidant defense systems of rats. Biochem Pharmacol 1980; 29: 17-37.
6. **Chen Z., Yang G., Chen J., Chen X., Wen Z., Ge K,.** Study on the relationship of selenium and Keshan disease. Biol Trace elements Res 1980; 2: 91.
7. **Cowghill UM,.** The distribution of selenium and cancer mortality in the Continental United States. Biol Trace Element Res 1983; 5: 345.
8. **Diplock AT., Watkins WJ., Hewison M.,** Selenium and heavy metals. Ann Clin Res 1986; 18: 55.
9. **Griffin AC.,** Role of selenium in the chemoprotection of cancer. Adv Cancer Res 1979; 29: 419.
10. **Hoekstra WG.,** Biochemical function of selenium and its relation to vitamin E. Fed Proc. 1975; 34: 2083.
Hoeskstra WG., Biochemical role of selenium. In trace elements metabolism in animals. Baltimore University Press 1974; 2: 67.
11. **Ip C.,** Selenium and experimental cancer. Ann Clin Res 1986; 18: 22.
12. **Ip C., Snha D.,** Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary selenium deficiency in rats with a high polyunsaturated fat intake. Cancer Res 1987; 41: 3.
13. **Jameson S., Arfors KE., Höglund N-J.,** Pain relief and selenium balance in patients with connective tissue disease and osteoarthrosis: A double blind selenium tocopherol supplementation study. Nutr Res 1985; suppl 1: 391.
14. **Jameson S., Nisbet-Willén B., Kvarnström S.,** Effekken av selenvitamin W-behandling till kvinnor med langvariga arbets belaterade nackoch skuldermästor. En dubbelblindstudie. Läjaressällskapets Riksstämma 1985.
15. **Johnson RA., Baker SS., Falton JT.,** An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. New Eng J Med 1981; 304: 1210.
16. **Juhlin L., Edgvist LE., Ekman LG., Ljunghall K., Olsson M.,** Blood glutathione peroxidase levels in skin diseases. Acta Dermatovener (Stockholm) 1982; 62: 211.
17. **Kar AB., Das PR., Mukerji B.,** Prevention of cadmium induced changes in line gonals of line rat by zinc and selenium; a study in antagonism between metals in the biological system. Proc Nat Inst Sci India 1960; suppl. 26: 40.
18. **Koivistoinen P., Huttunen JK.,** Selenium in food and nutrition in Findland. An overview on research and action. Ann Clin Res 1986; 18: 13.
19. **Koljonen T.,** The behaviour of selenium in Finnish soils. Ann Agr Fenn 1975; 14: 140.
20. **Levander OA., Argrett LC.,** Effects of arsenic, mercury, thallium and lead on selenium metabolism in rats. Toxical Appl Pharmacol 1969; 14: 308.
21. **Masukawa T., Goto J., Iwata H.,** Impaired metabolism of arachidonate in selenium deficient animals. Experimentia 1983; 39: 405.
22. **Michaëlson G., Ediquist L-E.,** Erythrocyte glutathione peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamina E treatment. Acta Derm Venerol (Stochk). 1984; 64: 9.
23. **Miettinen, TA., Alftan G., Huttunen, JK., Pikkairanen J., Naukkarinen V., Massila S., Kumlin T.,** Serum selenium concentration related to myocardial infarction. Br Med J 1982; 287: 517.
24. **Mills GC.,**Glutathione peroxidase and the destruction of hydrogen peroxide in animals tissues. Arch Biochem Biophys 1960; 86: 1.
25. **Moore JA., Noira R., Wells IC.,** Selenium concentration of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosi. Clin Chem 1984; 307: 1171.
26. **Nelson AA., Fitzhugh, OG., Glavery Ho.,** Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. Cancer Res 1943; 3: 230.
27. **O'Connor TP., Campbell TC.,** Influence of dietary fat and selenium on L-azaserine induced preneoplastic abnormal acinar cell nodules in rat pancreas. Fed Proc 1984; 43: 794.
28. **Örndakl G., Rindby A., Selin E.,** Myotonic distrophy and selenium. Acta Med Scand 1982; 211: 493.
29. **Oster O., Drexler M., Schenke J., Meinertz T., Kasper W., Schuster J., Prellwitz W.,** The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infaction. Ann Clin Res 1986; 18: 36.
30. **Parizek J., Ostadalova J.,** The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication. Experientia. 1967; 23: 142.
31. **Parizek J., Ostadalova I., Benes J., Babicky A.,** Pregnancy and trace elements: The protective effect of compounds of an essential trace element-selenium-against the peculiar effects of cadmium during pregnancy. J. Reprod Fertil 1968; 16: 507.

32. **Reding P., Duchateau J., Bataille C.,** Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Lancet 1982, 2: 493.
33. **Ringstad J., Formebo** The Tromso heart study: Serum selenium in a low risk population for cardiovascular disease and cancer and matched controls. Ann Clin Res 1987; 19: 351.
34. **Salonen JT.** Selenium and human cancer. Ann Clin Res 1986; 18: 18.
35. **Salonen JT., Alfthan G., Huttunen JK., Puska P.,** Association between serum selenium and the risk of cancer. Ann J. Epidemiol 1984; 120: 342.
36. **Salonen JT., Huttunen JK.,** Selenium in cardiovascular diseases. Ann Clin Res 1986; 18: 30.
37. **Salonen JT., Salonen R., Lappeteläinen R., Mäenpää PH., Alfthan G., Puska R.,** Risk of cancer in relation serum concentration of selenium and vitamin A and E. Brit Med J. 1985; 290: 417.
38. **Schoene NW., Morris VC., Levander OA.,** Effects of selenium defficiency on aggregation in rats platelets. Fed Proc 1984; 43: 474.
39. **Schwarz K.,** Factors protecting against dietary necrotic liver degeneration. Ann NY Acd Sci 1954; 57: 878.
40. **Smith-Kieland A., Aaseth J., Thomassen Y.,** Effect of long-term ethanol intake on the content of selenium in rat liver. Acta Pharmacol Toxicol 1985; 57 suppl. 1: abstr. 50.
41. **Scott ML.,** The selenium dilemma. J Nut 1973; 103: 803.
42. Selenium toxicity in rats. In **Muth OH,** ed. Selenium in biolomedicine. Wesport, Conn: AVJ Publishing Co. 1967: 141.
43. **Sies H., Koch OR., Märtino E., Boveris A.,** Increated biliary glutathione disulphide release in chronically ethanol-treated rats. FEBS Lett 1979; 103: 287.
44. **Thorling EB., Overad K, Gelvers J.,** Selenium status in Europa. Human data. A multicenter study. Ann clin Res 1986; 18: 3.
45. **Välimäki MJ. Jarju KJ., Ylikahri RH.** Decreased serum selenium in alcoholics a consequence of liver disfunction. Clin Chin Acta 1983; 130: 291.
46. **Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen JK., Karvonen M.** Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke elderly finish men. Am J Epidemiol 1985; 122: 276.
47. **Weisman K., Christensen E., Dreyer V.,** Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. Acta Med Scand 1979; 205: 361.
48. **Willet WC., Polk F., Morris JS., et alt.** Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. Lancet 1983; 2: 130.