

Bartosz Wnęk

**Ocena poziomu endogennego selenu a przebieg kliniczny
zespołów polipowatości jelita grubego**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej
i Onkologii Gastroenterologicznej



Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2021

Spis treści

Spis skrótów.....	5
1. Wstęp	7
1.1. Zespół rodzinnej polipowatości jelita grubego	7
1.1.1. Rys historyczny.....	7
1.1.2. Etiologia i patogeneza.....	9
1.1.3. Kryteria diagnostyczne	13
1.1.4. Przebieg kliniczny.....	14
1.1.5. Profilaktyka i leczenie	22
1.2. Selen.....	28
1.2.1. Charakterystyka chemiczna	28
1.2.2. Odkrycie i historia badań.....	31
1.2.3. Źródła selenu.....	33
1.2.4. Metabolizm selenu	35
1.2.5. Selen w organizmie człowieka.....	35
1.2.6. Niedobory i nadmiar selenu i ich konsekwencje w organizmie człowieka ..	39
1.3. Podsumowanie wstępu.....	44
2. Cele pracy	45
3. Materiał i metody badawcze	46
3.1. Grupa badana	46
3.2. Metody badawcze	47
3.2.1. Badania retrospektywne.....	47
3.2.2. Badania prospektywne	48
3.3. Interpretacja danych.....	49
3.4. Analiza statystyczna.....	51
4. Wyniki.....	52
4.1. Badana grupa – parametry kliniczne i biochemiczne	52

4.2. Ocena stężenia seleniu w stosunku do wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych	59
4.2.1. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniej w populacji polskiej a rodzaj przebytego zabiegu operacyjnego	59
4.2.2. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu w populacji polskiej a ilość polipów w GOPP wg klasyfikacji Spigelmana	61
4.2.3. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a występowanie guzów desmoidalnych	62
4.2.4. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a palenie papierosów	62
4.2.5. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu w populacji polskiej a stosowanie witaminowych suplementów diety	63
4.2.6. Stężenie seleniu u kobiet z grupy badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a miesiączkowanie, stosowanie preparatów hormonalnych (HTZ lub leków antykoncepcyjnych) i operacje ginekologiczne	64
4.2.7. Stężenie seleniu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu populacji polskiej a wywiad rodzinny dotyczący FAP	64
4.3. Średnie wartości stężenia seleniu dla ocenianych parametrów klinicznych i biochemicznych	65
4.3.1. Porównanie stężenia seleniu pomiędzy pacjentami operowanymi sposobem IPAA lub IRA.....	65
4.3.2. Zależność stężenia seleniu od ilości polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym	66
4.3.3. Zależność stężenia seleniu od ilości polipów w kikucie jelita grubego.....	68
4.3.4. Zależność pomiędzy stężeniem endogenego seleniu a ilością polipów w GOPP wg skali Spigelmana	69
4.3.5. Ocena korelacji stężenia seleniu w grupach pacjentów palących i niepalących papierosy.....	71
4.3.6. Ocena stężenia endogenego seleniu a stosowanie suplementacji przez pacjentów w grupie badanej	72

4.3.7. Porównanie stężenia selenu w surowicy krwi w grupie kobiet względem wybranych parametrów.....	73
4.3.8. Porównanie zależności stężenia selenu w zestawieniu z rodzinnymi uwarunkowaniami FAP.....	77
4.3.9. Ocena zależności stężenia selenu od płci w grupie badanej.....	80
4.3.10. Pozostałe korelacje możliwe do przeanalizowania.....	81
4.4. Podsumowanie badania.....	82
5. Dyskusja.....	84
5.1. Rola selenu w organizmie człowieka.....	84
5.2. Ocena stężenia selenu u pacjentów po kolektomii z zespoleniem ileorektalnym (IRA) i proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego (IPAA).....	85
5.3. Korelacja stężenia selenu z występowaniem polipów gruczolakowatych w górnym i dolnym odcinku przewodu pokarmowego w grupie pacjentów z FAP oraz czasem, jaki upłynął od operacji.....	88
5.4. Chemoprewencja polipów u pacjentów z FAP	90
5.5. Ocena stężenia selenu a wybrane parametry biochemiczne i demograficzne pacjentów z FAP	91
5.6. Ocena stężenia selenu u pacjentów z FAP stosujących suplementację preparatami zawierającymi selen	93
5.7. Suplementacja selenem u chorych z FAP po kolektomii z zespoleniem ileorektalnym (IRA) i proktokolektomii ze zbiornikiem jelitowym (IPAA)	96
5.8. Zalety i wady badania	97
6. Wnioski	99
7. Streszczenie	100
8. Abstrakt.....	103
9. Załączniki.....	106
10. Spis tabel, rycin i wykresów	112
11. Piśmiennictwo.....	116

Spis skrótów

AAPC	ang. <i>attenuated adenomatous polyposis coli</i> ; łagodna forma rodzinnej polipowatości jelita grubego
AFAP	ang. <i>attenuated familial adenomatous polyposis</i> ; atypowa polipowatość rodzinna gruczolakowata
APC	ang. <i>adenomatous polyposis coli</i> ; polipowatość gruczolakowata jelita grubego
CD	ang. <i>Cowden disease</i> ; zespół Cowden
CHRPE	ang. <i>congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium</i> ; wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki
DOPP	dolny odcinek przewodu pokarmowego
FAP	ang. <i>familial adenomatous polyposis</i> ; polipowatość rodzinna gruczolakowata
GOPP	górny odcinek przewodu pokarmowego
HNPCC	ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i> ; dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością
HMPS	ang. <i>hereditary mixed polyposis syndrome</i> ; polipowatość mieszana
HRQOL	ang. <i>health-related quality of life</i> ; jakość życia związana ze zdrowiem
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
IPAA	ang. <i>ileal pouch-anal anastomosis</i> ; zespolenie pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem
IRA	ang. <i>ileorectal anastomosis</i> ; zespolenie krętniczo-odbytnicze
LOH	ang. <i>loss of heterozygosity</i> ; utrata heterozygotyczności
MAP	ang. <i>MUTYH-associated polyposis</i> ; polipowatość związana z mutacją genu <i>MUTYH</i>
MCR	ang. <i>mutation cluster region</i> ; region o podwyższonej częstości mutacji
MMR	ang. <i>mismatch repair</i> ; naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych
<i>MUTYH</i>	ang. <i>E.coli MutY homolog</i> ; homolog bakteryjnego MutY
NLPZ	niesterydowe leki przeciwzapalne
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PJS	ang. <i>Peutz-Jeghers syndrome</i> ; zespół Peutza–Jeghersa

ROS	ang. <i>reactive oxygen species</i> ; wolne rodniki tlenowe
Se	selen
Wnt	nazwa własna ścieżki sygnałowej

1. Wstęp

1.1. Zespół rodzinnej polipowatości jelita grubego

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) jest zespołem predyspozycji do występowania choroby nowotworowej dziedziczonym w sposób autosomalno-dominujący ze 100-procentową penetracją. Łagodną formę FAP dziedziczy się w sposób recesywny. Nowotwory złośliwe jelita grubego w przebiegu FAP stanowią około 1% wszystkich nowotworów jelita grubego. Częstość występowania FAP *de novo* wg dostępnego piśmiennictwa wynosi 1 na 8000–10 000 urodzeń. Objawy FAP pojawiają się zazwyczaj w drugiej dekadzie życia. Są jednak doniesienia o przypadkach występowania choroby u dzieci w wieku 3–5 lat.

Rodzinna polipowatość gruczolakowata to stosunkowo rzadkie schorzenie, stanowiące jednak wyzwanie dla współczesnej medycyny. Jako zespół predyspozycji do występowania choroby nowotworowej wymaga szerokiego poznania mechanizmów molekularnych i genetycznych – w celu jak najwcześniejszego rozpoznania, a także ustalenia skutecznej strategii leczenia.

1.1.1. Rys historyczny

Gwałtowny rozwój nauk ścisłych w XIX wieku, w tym medycyny, pozwolił zaobserwować w badaniach sekcyjnych oraz potwierdzić histopatologicznie występowanie polipów w jelicie grubym [1,2].

Już w latach 20. XX wieku uznano FAP za dziedziczny zespół chorobotwórczy. W szpitalu Świętego Marka w Londynie w 1925 roku powstał rejestr pacjentów z wykrytymi polipami w jelicie grubym [3]. W roku 1972 opisano odmienną formę FAP, zwaną zespołem Gardnera, w której liczba polipów może sięgać nie tylko setek, lecz tysięcy polipów gruczolakowatych w jelicie, a także występują przerost tkanki nabłonkowej siatkówki (wrodzony przerost nabłonka barwnikowej siatkówki (ang. *congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium*, CHRPE), jak również kostniaki oraz torbiele naskórkowe [4].

Pod koniec lat 80. XX wieku badania ujawniły w długiej części ramienia chromosomu 5 regiony 5q21 i 5q22 ściśle powiązane z występowaniem FAP [5]. W roku 1991 zbadano trzy geny: *DPI*, *SRP19* oraz *DP2.5* (obecnie znany jako *APC* [ang.

adenomatous polyposis coli; polipowatość gruczolakowata jelita grubego]) warunkujące u pacjentów wystąpienie FAP [6].

Na początku XXI wieku opisano recesywną formę FAP spowodowaną przez mutacje w genie *MUTYH* (ang. *E.coli MutY homolog*; homolog bakteryjnego MutY) [7]. Zespół charakteryzuje się mniejszą ilością polipów w przewodzie pokarmowym. Fenotypowo przypomina łagodną formę polipowatości jelita grubego AAPC (ang. *attenuated adenomatous polyposis coli*) – do 100 polipów lub pełnoobjawowy FAP (100–1000 polipów).

Łagodna forma rodzinnej polipowatości jelita grubego AAPC jest łagodniejszym wariantem choroby w porównaniu z pełnoobjawowym FAP. Objawy występują później, bo w wieku około 35–45 lat. Polipy gruczolakowate występują głównie w prawostronnej okrężnicy, w liczbie od kilku do stu. Objawy pozajelitowe są zdecydowanie rzadsze w porównaniu z pełnoobjawowym FAP [8].

Zespół Turcota, opisywany w latach 50. XX wieku, związany z mutacjami w genie *MUTYH* lub *APC*, manifestuje się w dwóch postaciach przedstawionych w 1991 roku. W pierwszej, czyli BTPS1 (ang. *brain tumor-polyposis syndrome 1*), obserwowane są: dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC), zespół Lyncha oraz glejaki wielopostaciowe. Natomiast w drugiej postaci – BTPS2 (ang. *brain tumor-polyposis syndrome 2*) – obraz kliniczny jest taki jak w przebiegu FAP; dodatkowo obserwuje się rdzeniaki [9].

Oto inne zespoły związane z występowaniem polipów w przewodzie pokarmowym:

- Zespół Peutza–Jeghersa (ang. *Peutz–Jeghers syndrome*, PJS) – wzmiankowany w literaturze już w 1869 roku, opisany przez Peutza–Jeghersa w roku 1921. Zespół dziedziczony autosomalnie dominująco związany głównie z mutacją w genie supresorowym *LKB1* (oznaczanym też jako *STK11*) w lokus 19p13.3. Jest to zespół wrodzonej predyspozycji do występowania nowotworów. Charakteryzuje się obecnością mnogich polipów hamartomatycznych w zakresie całego przewodu pokarmowego z towarzyszącymi pigmentacją skóry i przebarwieniami błon śluzowych – plamami soczewicowatymi (*lentiginosis*). W przebiegu zespołu zauważa się tendencje do występowania nowotworów jelita grubego, cienkiego, żołądka, trzustki, sutka i jajnika [10].
- Polipowatość młodzieńcza, opisana w 1964 roku przez McColla, jest dziedziczona autosomalnie dominująco. W przebiegu tej choroby występują

polipy wyróżniające się hiperplazją gruczołów śluzowych, naciekami zapalnymi, obfitą blaszką właściwą z brakiem mięśni gładkich, torbielami retencyjnymi. Ten rodzaj polipowatości wiąże się z występowaniem w około 20% wad wrodzonych, takich jak wady serca, rozszczep kręgosłupa, wady ośrodkowego układu nerwowego (OUN), kostniaki i zmiany naczyniowe.

- Zespół Cowden (ang. *Cowden disease*, CD), opisany w 1963 roku przez Lloyda i Dennisa, to rzadki zespół polipowatości charakteryzujący się zmianami hamartomatycznymi dotyczącymi wszystkich tkanek trzech listków zarodkowych: endodermy, ektodermy i mezodermy. Oprócz zmian w przewodzie pokarmowym występują zmiany o charakterze skórno-śluzówkowym, jak również wady OUN, szkieletu kostnego i naczyniowe. Widoczne w tym zespole są predyspozycje do występowania nowotworów łagodnych i złośliwych piersi, macicy, tarczycy, nerek, płuc i skóry.
- Polipowatość mieszana (ang. *hereditary mixed polyposis syndrome*, HMPS), opisana w 1987 roku przez Sarlsa, jest zespołem występowania polipów w przewodzie pokarmowym o różnej morfologii. Zauważono jednoczesną obecność gruczolaków cewkowych, brodawkowych, płaskich, atypowych polipów młodzieńczych czy polipów hiperplastycznych [11].

1.1.2. Etiologia i patogeneza

1.1.2.1. Gen APC i jego mutacje

Mutacja germinalna w obrębie genu *APC* (ang. *adenomatous polyposis coli*) predysponuje do wystąpienia FAP.

APC jest genem supresorowym znajdującym się na chromosomie 5 w regionie q21. Gen posiada 22 eksony. Cechą charakterystyczną genu *APC* jest ekson 15 – odpowiedzialny za ponad 75% sekwencji kodującej. Dlatego też ekson 15, obejmujący kodony 635-2843, jest najczęstszym miejscem zarówno mutacji zarodkowych, jak i somatycznych. Ekspresja genu *APC* dotyczy wszystkich tkanek organizmu ludzkiego.

Produktem transkrypcji jest łańcuch mRNA o długości 8538 nukleotydów [12,13]. Gen posiada możliwość alternatywnego składania początkowych eksonów, co z jednej strony prowadzi do występowania tkankowo specyficznych produktów genu np. w mózgu [14], a z drugiej – prawdopodobnie jest związane z obecnością łagodnej formy polipowatości rodzinnej AAPC (ang. *attenuated adenomatous polyposis coli*) [15].

Charakterystycznym warunkiem wystąpienia FAP jest nie tylko pierwotna mutacja germinalna w genie *APC*, lecz także równoczesna utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOH) polegająca na mutacji somatycznej w drugim allelu genu *APC* [16]. Miejsca mutacji zarodkowych w genie *APC* różnią się od miejsc mutacji somatycznych. Opisano 858 różnych mutacji genu *APC* [17]. Najczęściej, bo w około 41% przypadków, występują tzw. małe delecje, następnie substytucje polegające na podstawieniu nieprawidłowego aminokwasu lub obecność kodonu stop (około 30%), insercje (16%), duże delecje (około 6%) i pozostałe mutacje (9%). Kodon stop powstaje w miejscu mutacji w przypadku substytucji. Delecje i insercje umieszczają kodon stop w pobliżu mutacji ze względu na zmianę ramki odczytu.

Ze wszystkich mutacji germinalnych 23% występuje w regionie o podwyższonej częstotliwości mutacji MCR (ang. *mutation cluster region*), obejmujących kodon 1055-1309 [18]. W tym regionie zauważono znacznie podwyższone ryzyko delecji w kodonach 1061, 1064, 1309 [19]. Natomiast 60% mutacji somatycznych występuje w regionie kodonu 1286-1513. Wśród nich są dwa gorące miejsca (ang. *hotspots*) w kodonach 1039 i 1450 [20]. W około 1/5 przypadków FAP nie udaje się znaleźć typu mutacji [21]. Większość mutacji, tzn. powyżej 60%, powoduje C-końcowe skrócenie białka.

Dziedziczenie zmutowanego allelu w genie *APC* nie prowadzi w prostej linii do wystąpienia objawów choroby FAP.

Wysokie ryzyko utraty heterozygotyczności w zakresie genu *APC* charakteryzuje zarówno FAP, jak i HNPCC. Zmiany w obrębie onkogenów, genów supresorowych oraz genów naprawy łańcucha DNA prowadzą do powstania nowotworu. Są to mutacje o charakterze delecji w genach *APC*, *MCC*, *TP53* i *DCC* oraz mutacje punktowe protoonkogenu K-ras.

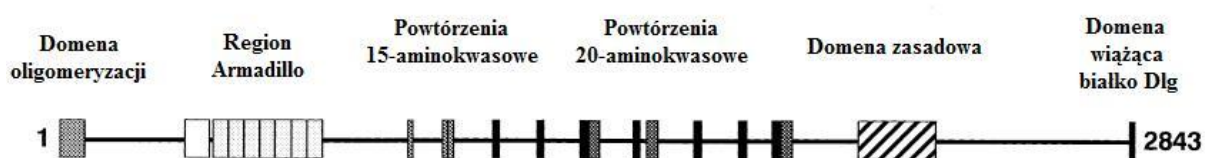
Utrata heterozygotyczności *APC* prowadzi do zwiększonej proliferacji komórkowej w wyniku aktywacji protoonkogenu c-MYC. Intensywne podziały komórkowe ułatwiają powstanie linii komórek z uszkodzonym genem *MCC*, który predysponuje do wystąpienia dysplazji i w konsekwencji gruczolaków.

Delecja genu *DCC* i aktywacja protoonkogenu K-ras w dysplastycznych komórkach oraz w kolejnej fazie produkcji nieprawidłowego białka przez mutację w genie *TP53* powodują powstanie gruczolakoraka. Różnica pomiędzy FAP a HNPCC polega na tempie przemian prowadzących do nowotworu. Guzy w przypadku HNPCC ulegają przemianie nowotworowej szybciej niż w przypadku FAP [18,22].

1.1.2.2. Białko APC i jego funkcja

Ekspresja genu *APC* daje produkt, którym jest białko APC o długości 2843 aminokwasów i ciężarze około 310 kDa [23]. Białko to występuje zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym; posiada wiele różnych domen, przez które może łączyć się z różnymi białkami, w tym składnikami szlaku Wnt/Wg: beta-keniną, gamma-keniną, aksyną, CtBP, Asefs, regulatorami cytoszkieletowymi EB1 i IQGAP1, czynnikiem wymiany nukleotydów guaniny (ang. *guanine nucleotide exchange factor*, GEF) i mikrotubulami. Możliwość łączenia się z tak wieloma białkami sugeruje, że białko APC bierze udział w regulacji bardzo wielu reakcji komórkowych obejmujących: podział, migrację, adhezję, różnicowanie, stabilizację cytoszkieletu, regulację cyklu komórkowego oraz procesy apoptozy [22].

Białko posiada kilka funkcjonalnych domen: domenę oligomeryzacyjną (fragment N-końcowy, między aminokwasami 1–171), domenę powtarzalną armadillo (aminokwasy 453–767), domenę powtarzalną 15- lub 20-resztową, ważną dla wiązania z beta-keniną, powtórzenia SAMP dla wiązania aksyny, domenę podstawową dla wiązania mikrotubul (aminokwasy 2130–2483) i domeny C-końcowe, które wiążą się z białkiem EB1 (aminokwasy 2560–2843) (ang. *end binding protein 1*) i DLG (aminokwasy 2771–2843) (ang. *human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor protein*) [24] (ryc. 1).



Rycina 1. Budowa białka APC

Źródło: Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych i Katedra Pediatrii w Poznaniu; materiał własny za zgodą mgr inż. Ewy Fidler-Witoń.

Ważną częścią białka APC są miejsca wiązania beta-keniny (pokrywające się z regionem MCR w genie *APC*). Są to trzy 15-nukleotydowe powtórzenia między aminokwasami 1020–1169 i region 20-aminokwasowych powtórzeń między aminokwasami 1324–2075. Większość mutacji tego regionu prowadzi do wytworzenia kodonu stop i nieprawidłowości w regulacji poziomu beta-keniny.

Białko APC jest składnikiem szlaku sygnałowego Wnt [25], który kontroluje proliferację oraz różnicowanie się komórek w jelicie, skórze, układzie odpornościowym,

kościach i mózgu. Białko APC pełni funkcję regulacyjną dla beta-kateniny, biorąc udział w trzech podstawowych procesach. W pierwszym kinaza białkowa ZW3/GSK3 β (ang. *glycogen synthase kinase 3 β /casein kinase 1 α*) wraz z aksyną umożliwia powstanie kompleksu białko APC – beta-katenina. Fosforylowane białko APC i kompleks z kinazą białkową ZW3/GSK3 β białka APC umożliwiają wiązanie beta-kateniny. Wpływa to na aktywność czynnika transkrypcji Tcf4 (ang. *T-cell transcription factor 4*).

Ostatecznie fosforylowana beta-katenina w reakcji z ligazą β TrCP (ang. *β -transducin repeat containing protein*) ulega zależnej od ubikwityny degradacji i następnie rozkładowi w proteasomie komórki [26].

Drugi proces to wpływ białka APC na zmniejszanie ilości jądrowej beta-kateniny/TCF [27]. W trzecim wariancie białko APC wiąże się z beta-kateniną, blokując interakcje z TCF [28].

Ostatnie badania pokazują, że APC może hamować transkrypcję zależną od beta-kateniny/TCF poprzez bezpośrednią interakcję z kompleksem supresorowym. APC wiąże się z ligazą β TrCP i białkiem C-końcowym represora transkrypcji (CtBP) i tworzy stabilny kompleks z dodatkowymi ko-represorami TLE-1 i HDAC1 [27,29].

Nieprawidłowe białko APC będące produktem zmutowanego genu aktywuje transkrypcję Tcf4. W obecności nieprawidłowego białka nie dochodzi do fosforylacji beta-kateniny. W formie niezmięnionej przechodzi ona z cytoplazmy do jądra komórkowego. Stymulacja szlaku Wnt powoduje, że beta-katenina aktywuje zależną od Tcf4 transkrypcję genów docelowych Wnt, takich jak CCND1, c-MYC i EphB [30,31]. Produkty genów i Tcf4 pobudzają komórkę do proliferacji, w efekcie powodując niekontrolowany wzrost komórki, zachwianie równowagi pomiędzy podziałami a apoptozą.

1.1.2.3. Gen *MUTYH* i jego mutacje

Gen *MUTYH* (ang. *MutY, E.coli, Homolog*), opisany w roku 1996, jest genem, którego produkty uczestniczą w naprawie oksydacyjnych uszkodzeń łańcucha DNA. Uszkodzenia te powodują endogenne reaktywne formy tlenu – wolne rodniki tlenowe (ang. *reactive oxygen species*, ROS) [32]. Gen złożony jest z 7100 par zasad, znajduje się na chromosomie 1 w regionie p34.3-p32.1 i składa się z 16 eksonów [33]. Jego produktem jest 535-aminokwasowe białko, w 41% homologiczne z białkiem MutY z *E.coli*.

Do tej pory opisano ponad 80 mutacji w genie *MUTYH* u pacjentów z MAP (ang. *MUTYH-associated polyposis*). Najczęstsze to substytucje Y165C i G382D,

udokumentowane w populacjach kaukaskich. Obserwuje się je u ponad 80% pacjentów z mutacjami obu alleli genu [34].

1.1.2.4. Białko MUTYH i jego funkcje

Ludzki gen *MUTYH* koduje białko naprawcze BER (ang. *base excision repair*), które zapobiega transwersjom G:C do T:A. Poza białkiem MUTYH do białek naprawczych BER należą też OGG1 (ang. *8-oxoguanine glycosylase 1*) i MTH1 [35].

Białka naprawiają uszkodzenia DNA wywołane przez wolne rodniki tlenowe (ROS). Jednym z nich jest 8-hydroksyguanina, która jest generowana z guaniny lub dGTP (trifosforan deoksyguanozyny) i prowadzi odpowiednio do przekształceń G:C do T:A i T:A do G:C [36].

Białka MUTYH i OGG1 inicjują proces naprawy poprzez zmianę aktywności glikozylazy DNA. Zaktywowana glikozylaza usuwa uszkodzoną parę zasad i pozostawia w DNA miejsce apurynowe/apirymidynowe (AP). Natomiast białko MTH1 hydrolizuje utlenione dGTP.

W kolejnym etapie naprawy obydwie białka MUTYH, OGG1 i MTH1, współpracują ze sobą oraz z innymi białkami (APE1, PCNA, pol δ (ϵ), FEN1 i ligaza DNA I), naprawiając uszkodzone miejsce [37,38]. OGG1 usuwa 8-hydroksyguaninę z DNA po sparowaniu z cytozyną, podczas gdy MTH1 zapobiega włączeniu 8-hydroksyguaniny do nici DNA z puli nukleotydów poprzez hydrolizę 8-okso-dGTP do 8-okso-dGMP.

1.1.3. Kryteria diagnostyczne

Związane z mutacjami w genie *APC* polipowatość przewodu pokarmowego obejmują rodzinną polipowatość gruczolakowatą FAP, postać łagodną, atenuowaną AAPC (ang. *attenuated adenomatous polyposis coli*) oraz zespół GAPPS (ang. *gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*) – gruczolakoraka żołądka i bliższą polipowatość żołądka. W przypadku mutacji w genie *MUTYH* występuje polipowatość recesywna MAP (ang. *MUTYH associated polyposis*) oraz zespół Turcota.

Klinicznie FAP rozpoznaje się w przypadku [39]:

- obecności 100 lub więcej polipów w obrębie jelita grubego;
- dowolnej ilości polipów gruczolakowatych – w przypadku chorych w wieku poniżej 30 lat z potwierdzonym wywiadem rodzinnym w kierunku FAP.

W piśmiennictwie często podejmowana jest dyskusja na temat rozszerzenia kryteriów rozpoznania FAP w przypadku mutacji germinalnych w genie *APC* oraz potwierdzonego wywiadu rodzinnego w kierunku FAP, a także współistnienia takich jednostek chorobowych jak desmoid, kostniaki żuchwy lub liczne torbiele naskórkowe [40].

W około 8% przypadków choroba ma przebieg łagodny atypowy (ang. *attenuated familial adenomatous polyposis*, AFAP; ang. *attenuated adenomatous polyposis coli*, AAPC). Rozpoznanie tej formy polipowatości jest możliwe wg kryteriów Nielsena lub Kundsena i wsp. (tab. 1) [41].

Tabela 1. Kryteria Nielsena oraz Kundsena i wsp. rozpoznania łagodnej atypowej formy polipowatości

Kryteria Nielsena	Kryteria Kundsena i wsp.
• co najmniej 2 członków rodziny >30. r.ż. z 10–99 polipami i brak członka rodziny <30. r.ż. z >100 polipami • lub 1 osoba >30. r.ż. z 10–99 polipami i 1 krewny pierwszego stopnia z niewielką liczbą polipów i rakiem jelita grubego, a także brak członka rodziny <30. r.ż. z >100 polipami	• dziedziczenie dominujące • 3–99 polipów jelita grubego u osoby ≥ 20. r.ż.

1.1.4. Przebieg kliniczny

1.1.4.1. Fenotyp w przypadku mutacji w genie *APC*

Objawy w zakresie dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Główną manifestacją w zakresie dolnego odcinka przewodu pokarmowego w przypadku FAP jest występowanie setek, a nawet tysięcy polipów w jelicie grubym. Gruczolakowate polipy rozwijają się w całym jelicie grubym od wczesnego dzieciństwa i okresu dojrzewania. W wieku 15 lat około 50% pacjentów z FAP ma gruczolaki jelita grubego, a odsetek wzrasta do 95% w wieku 35 lat [42]. Polipy gruczolakowate w przebiegu FAP mają wybitne tendencje do przemiany złośliwej. Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w przypadku FAP wynosi praktycznie 100%. Jeśli gruczolakowate polipy pozostaną nieleczone, przekształcenie się w raka inwazyjnego jest właściwie

nieuniknione od późnego dzieciństwa do 70. r.ż. Pacjenci mają średnio od 35 do 40 lat w momencie zachorowania na raka jelita grubego [43,44].

Bezobjawowy początek choroby, w szczególności w przypadku mutacji *de novo*, bez dodatniego wywiadu rodzinnego sprawia znaczne kłopoty diagnostyczne. Typowe objawy choroby, jeżeli występują, są mało charakterystyczne. Należą do nich w pierwszej kolejności biegunki i krwawienia do dolnego odcinka przewodu pokarmowego, bóle brzucha, następnie spadek masy ciała i ogólne osłabienie. W badaniach laboratoryjnych występuje zazwyczaj niespecyficzna niedokrwistość i dodatni wynik krwi utajonej w kale.

Piśmiennictwo odnotowuje najmłodsze przypadki wystąpienia objawów polipowatości w wieku 5 lat [45], a z drugiej strony bezobjawowy przebieg choroby powyżej 50. r.ż. [46].

Polipy występujące w dużej liczbie, co najmniej powyżej 100, to histologicznie polipy gruczolakowate. Mogą także współwystępować z nimi polipy limfoidalne [47] oraz polipy cewkowe o średnicy nawet do kilku centymetrów. Występują również polipy cewkowo-kosmkowe i kosmkowe (ryc. 2) [48].



Rycina 2. Wycięte jelito grube z polipami w przebiegu FAP

Źródło: Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej w Poznaniu.

Zmiany u chorych na FAP w zakresie jelita cienkiego są często trudne do oszacowania, ale na szczęście dla pacjentów pojawiają się stosunkowo rzadko. Niezależnie od sposobu diagnozowania jelita cienkiego polipy gruczolakowate występują częściej w jelicie czczym niż krętym. Istotna jest korelacja zmian w jelicie cienkim i dwunastnicy w zakresie wielkości i rodzajów polipów wg skali Spigelmana, dotyczącej

oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP [55]. Przemiana nowotworowa polipów jelita czczego i krętego jest zdecydowanie rzadsza niż polipów dwunastnicy [49,50].

Objawy w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego

U pacjentów z FAP współistnieją także zmiany w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Obejmują one polipy dna żołądka, gruczolaki części antralnej żołądka, gruczolaki lub raki dwunastnicy i jelita cienkiego.

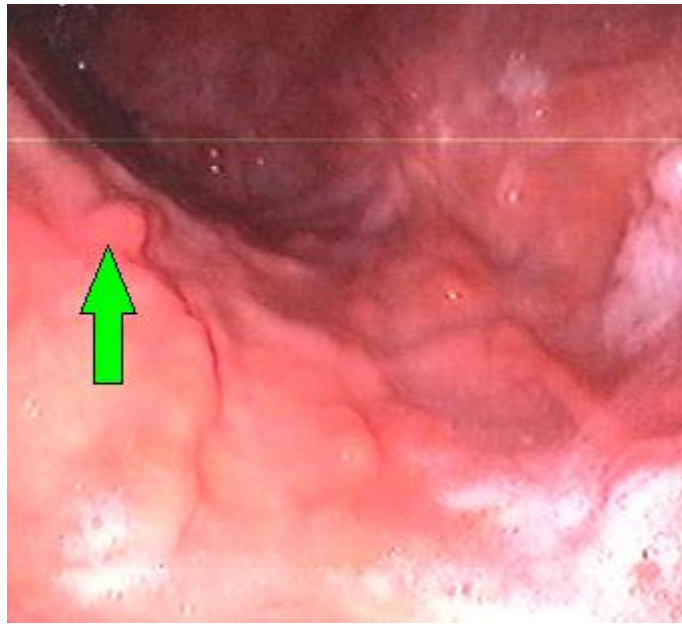
Dwunastnica jest uważana za drugie co do częstości miejsce występowania polipów po jelicie grubym [51,52]. Ryzyko obecności polipów gruczolakowatych u chorych na FAP wynosi nawet do 100%, natomiast gruczolakoraka około 3–5% (niektóre publikacje podają 1–12%) (ryc. 3) [49,53].

U pacjentów z FAP istnieje 100–330-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka dwunastnicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Polipy dwunastnicy występują najczęściej w odcinku zstępującym, u niektórych chorych obserwuje się też lokalizację brodawki Vatera [54]. Ocenę polipów dwunastnicy obejmuje klasyfikacja Spigelmana (tab. 2).

Tabela 2. Klasyfikacja Spigelmana – dotycząca oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP

Kryterium	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Wielkość polipa	1–4 mm	5–10 mm	powyżej 10 mm
Ilość polipów	1–4	5–20	powyżej 20
Budowa	cewkowa	cewkowo-kosmkowa	kosmkowa
Dysplazja	małego stopnia	małego stopnia	dużego stopnia

Stopień 0: bez punktów, stopień I: 1–4 punkty, stopień II: 5–6 punktów, stopień III: 7–8 punktów, stopień IV: 9–12 punktów.



Rycina 3. Polipy dwunastnicy w przebiegu FAP

Źródło: Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej w Poznaniu.

Wyższy stopień koreluje ze zwiększonym ryzykiem progresji do raka dwunastnicy. Stopień I odzwierciedla łagodną chorobę. Stopień II wiąże się z 2-procentowym ryzykiem raka dwunastnicy, stopień III – z około 3-procentowym, a stopień IV – z 30-procentowym [55,56].

Polipy dwunastnicy zlokalizowane w okolicy brodawki Vatera mają często charakter kosmkowy, wyższy stopień dysplazji i większy potencjał w kierunku zezłośliwienia.

Gruczolakorak dwunastnicy jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z FAP po raku jelita grubego i desmoidzie [56]. Rokowanie jest niepomyślne, a średni czas przeżycia pacjentów z rakiem dwunastnicy wynosi około 2 lat.

W przeciwieństwie do dwunastnicy polipy w żołądku mają zdecydowanie mniejszy potencjał przemiany nowotworowej. Są to polipy dna żołądka oraz gruczolaki, które lokalizują się najczęściej w części antralnej. Polipy dna żołądka występują – w zależności od badań – u 30–88% chorych z FAP [57]. Gruczolaki są zdecydowanie rzadsze – obecne w około 6–10% przypadków [58].

Częstość występowania raka żołądka u chorych z FAP w porównaniu z populacją ogólną jest dla Europy taka sama i wynosi około 0,6%, natomiast w Japonii jest zdecydowanie wyższa – japońscy pacjenci z FAP mają 3–4 razy wyższy wskaźnik zachorowalności na raka żołądka niż ogólna populacja japońska [59,60].

Objawy pozajelitowe

Fenotyp pacjentów z FAP manifestuje się licznymi objawami pozajelitowymi w szerokim zakresie (tab. 3).

Tabela 3. Objawy pozajelitowe w przebiegu FAP

Niezłośliwe	Złośliwe
• wrodzony przerost nabłonka pigmentowego siatkówki (70–80%) • kostniak (50–90%) • torbiele naskórkowe (50%) • zęby dodatkowe (11–27%) • desmoid (guz włóknisty) (10–15%) • gruczolaki nadnerczy (7–13%)	• rak tarczycy (2–3%) • guzy mózgu (mniej niż 1%) • wątrobiak płodowy (około 1%)

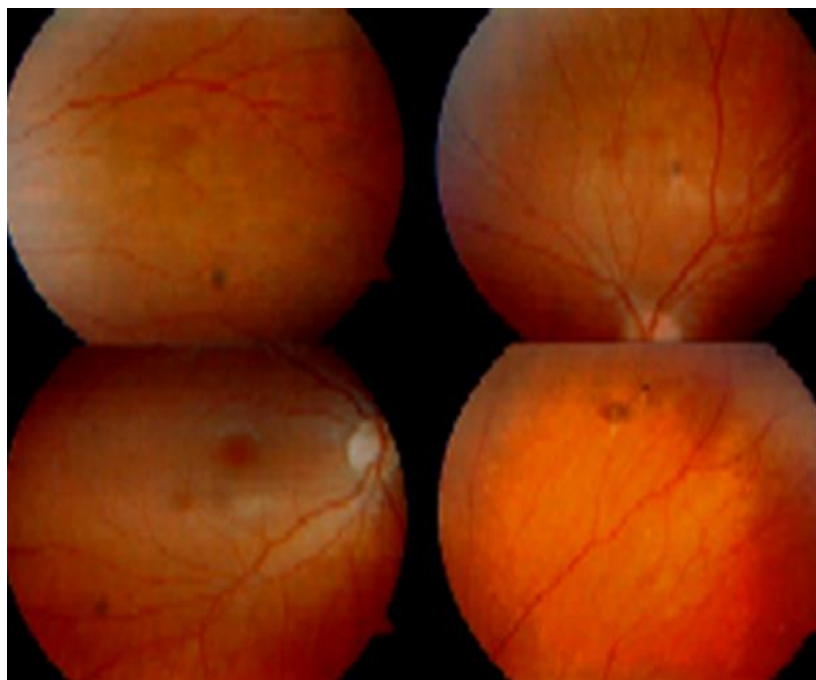
Wrodzony przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium*, CHRPE) należy do najczęstszych objawów pozajelitowych u chorych z FAP [61] – występuje u około 70–80% pacjentów z FAP [62]. W populacji ogólnej CHRPE jest zwykle widoczny jako jednostronna, dobrze odgraniczona, przebarwiona zmiana. U pacjentów z FAP CHRPE często występuje jako wiele zmian dwustronnych.

Ogólnie opisano cztery różne typy zmian CHRPE [63]:

- 1) zmiany typu A są owalnymi pigmentowymi przebarwieniami, są otoczone bladym halo i typowe dla fenotypu FAP [64];
- 2) zmiany typu B występują pojedynczo, są niewielkie, okrągłe, dobrze wybarwione pigmentem i obecne zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z FAP, natomiast jako wielokrotne obustronne zmiany są bardzo typowe dla FAP [65];
- 3) zmiany typu C są duże i pigmentowane, często obejmują więcej niż połowę dysku nabłonka siatkówki;
- 4) zmiany typu D są dużymi zmianami zanikowymi, które mogą występować z odbarwioną aureolą lub bez.

Zmiany mnogie (powyżej czterech) i obustronne wykazują prawie 100-procentową swoistość i około 80-procentową czułość dla FAP [66].

Przebarwienie siatkówki należące do zmian ziarniniakowych jest granicznie zależne od eksonu 9 zmutowanego genu *APC*. Ekson 9 znajduje się na granicy pomiędzy mutacjami, w których występuje CHRPE, a mutacjami bez wystąpienia objawów. Badania naukowe wykazują, że długość nieprawidłowego produktu genu *APC* wpływa na typ przebarwienia (ryc. 4) [61,67].



Rycina 4. CHRPE w przebiegu FAP

Źródło: Cymerys E et al. Klin Oczna 2006; 108(13): 70–72 (rycina zmodyfikowana przez autora pracy).

Kostniaki oraz nieprawidłowości uzębienia są manifestacjami pozajelitowymi w FAP – stwierdza się je u około 50–90% pacjentów; to około 20 razy częściej niż w populacji ogólnej. Kostniaki najczęściej obecne są w kościach żuchwy i czaszki i zazwyczaj nie dają dolegliwości – stwierdza się je u 65–80% pacjentów z FAP. Mogą one występować w zakresie od lekkiego pogrubienia w kości do dużej masy wpływającej na dowolną część szkieletu. Kości czołowe są najczęstszym miejscem ich występowania [68]. Do nieprawidłowości uzębienia należą zęby dodatkowe, zębiaki oraz zęby zatrzymane. Występują one u 11–27% chorych z FAP. Zauważalna jest współzależność pomiędzy kostniakami a nieprawidłowościami uzębienia [69].

Desmoid (guz włóknisty, DT) został opisany w 1938 roku przez Johanesa Muellera jako zmiana o charakterze pasmowatym związana ze ścięgnami, z możliwością nawrotu i miejscowym naciekaniem [70]. Guzy te są łagodne, ale mogą zagrażać życiu, znacznie powiększając się, a w konsekwencji uciskając na sąsiadujące narządy układu

moczowego, nerwowego, pokarmowego lub naczynia krwionośne. Najczęściej pojawiają się w krezce, ścianie brzucha lub bliznach po laparotomiach. Większość guzów desmoidalnych jest wykrywana przed 40. r.ż. [71]. Obserwowane są u 10–15% pacjentów z FAP (niektóre źródła podają do 25%), częściej u kobiet. Stanowią jedną z częstszych przyczyn relaparotomii po kolektomii wykonywanej z powodu FAP. Ryzyko ich wystąpienia jest około 900–1000 razy większe niż w populacji ogólnej (ryc. 5) [72,73].



Rycina 5. Desmoid w przebiegu FAP

Źródło: Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej.

Torbiele naskórkowe są częstą manifestacją pozajelitową FAP (do 50%) [74].

Poza torbielami naskórkowymi mogą także występować tłuszczaki, włókniaki, rzadziej mięśniaki gładkokomórkowe, nerwiakowłókniaki oraz nabłoniaki wapniejące – pilomatrixoma [75]. Z uwagi na łatwość ich wykrycia niektóre z nich, np. nabłoniaki wapniejące, mogą stanowić marker diagnostyczny, szczególnie u pacjentów z FAP występującym *de novo* [76].

Zmiany w nadnerczach, najczęściej o charakterze gruczolaków, mogą występować u 7–13% pacjentów. Zmiany są z reguły nieczynne hormonalnie i wykrywane jako incydentaloma – przypadkowo w badaniach obrazowych lub operacyjnie [77,78]. Piśmiennictwo opisuje, zwłaszcza w przypadku zespołu Gardnera [79], sporadyczne hormonalnie czynne lub złośliwe guzy nadnerczy oraz przytarczyc, przysadki mózgowej i trzustki.

Naczyniakowłókniaki jamy nosowej wg literatury mogą współistnieć z FAP. Są to łagodne guzy naczyniowe rosnące w tylnej części jamy nosowej; występują częściej

u mężczyzn. Z uwagi na miejscowy charakter naciekania mogą prowadzić do uszkodzeń kości czaszki i naciekać na sąsiadujące narządy. Charakterystycznymi objawami są jednostronna niedrożność przewodu nosowego i nawracające krwawienia z nosa [80].

Do pozajelitowych zmian złośliwych w przebiegu FAP należą:

- nowotwór tarczycy związany z FAP, po raz pierwszy opisany przez Haracha i wsp. [81]. W 70–90% przypadków jest to bardzo rzadka odmiana raka brodawkowatego tarczycy (ang. *cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma*, CMV-PTC), która w populacji ogólnej występuje u mniej niż 1%. W zdecydowanej większości (94%) pojawia się u kobiet. Ryzyko rozwoju raka u pacjentów z FAP szacuje się na około 2–3%, jednak najnowsze publikacje podają nawet 12-procentowe ryzyko [82]. W populacji chorych z FAP rak ten występuje najczęściej obustronnie i wieloogniskowo. W przypadku wszystkich guzów układu nerwowego pacjenci z FAP z mutacjami pomiędzy kodonami 697 i 1224 są 3-krotnie bardziej narażeni na ich wystąpienie, a w przypadku rdzeniaka – 13-krotnie w stosunku do pozostałych pacjentów z FAP. Rdzeniak występuje u 80% chorych z FAP i jest u nich najczęstszym guzem układu nerwowego w przypadku ww. mutacji. Wykrywany jest z reguły do drugiej dekady życia [83]. U pozostałych pacjentów z FAP ryzyko wystąpienia guza mózgu jest niskie i wynosi poniżej 1%. Wynika to raczej z niezależnych mutacji niż występujących w genie *APC* [84];
- wątrobiak płodowy (hepatoblastoma) jest bardzo rzadki i w przypadku mutacji w genie *APC* nie występuje częściej niż u 1% chorych [85,86]. Hepatoblastoma występuje u pacjentów w wieku poniżej 15 lat i dotyczy przede wszystkim dzieci w ciągu pierwszych 3 lat życia, przy stosunku mężczyzn do kobiet wynoszącym 2 : 1. Istotnym faktem jest, że dla mutacji germinalnych występujących *de novo* hepatoblastoma u dziecka może być pierwszą manifestacją FAP lub nawet też pierwszym objawem FAP w rodzinie [87];
- rak trzustki z układu zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczego oraz stromalnego jest rzadką (poniżej 2%) manifestacją pozajelitową FAP. Częstość jego występowania jest około 4 razy wyższa niż w populacji ogólnej. Badania potwierdzające związek mutacji genu *APC* z rakiem trzustki często są sprzeczne i ze względu na rzadkość występowania trudne do udowodnienia [87];
- fenotyp mutacji genu *MUTYH*;

- polipowatość recesywna MAP (ang. *MUTYH associated polyposis*) jest niedawno odkrytą (w 2002 roku) jednostką chorobową. Dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego u pacjentów z MAP wynosi około 80% [88]. Fenotyp MAP wykazuje się mniejszą liczbą polipów w porównaniu z FAP i jest podobny do AFAP; zazwyczaj nie przekracza 100 polipów. Aż 18% pacjentów z polipowatością, u których występuje mutacja genu *APC*, wykazuje później mutacje genu *MUTYH*. Dlatego też zaleca się, aby badania molekularne obejmowały rozpoznanie mutacji zarówno w genie *APC*, jak i *MUTYH*. Mutacje obu alleli genu *MUTYH* są związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka endometrium, jak również jajnika, nerki, gruczołów piersiowych, pęcherza moczowego i skóry [89].

Współwystępowanie guzów mózgu z polipowatością jelita nosi nazwę zespołu Turcota [90]. Wyróżnia się dwa typy zespołu Turcota: BTPS1 i BTPS2 (ang. *brain-tumor polyposis syndrome*). Podstawą genetyczną wariantu BTPS1 jest mutacja germinalna genu *MUTYH*, której prawidłowe produkty związane są z naprawą nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair*, MMR). Zespół dziedziczy się autosomalnie recesywnie. W przypadku BTPS1 występują dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC), zespół Lyncha oraz glejaki wielopostaciowe.

Wariant BTPS2 jest spowodowany mutacją germinálną genu *APC*, dziedziczy się autosomalnie dominująco. Objawia się jelitową manifestacją FAP i rdzeniakiem [91].

1.1.5. Profilaktyka i leczenie

W przypadku zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP) obecna wiedza medyczna nie pozwala na stosowanie profilaktyki pierwotnej. Mutacje genu *APC* w 100% predysponują w czasie do przemiany nowotworowej w polipach gruczolakowatych. W przypadku profilaktyki wtórnej prowadzone są badania nad hamowaniem rozwoju raka w polipach za pomocą sulindaku, inhibitorów cyklooksygenazy (COX2), inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA).

Z całą pewnością aktualnie główną metodą leczenia FAP jest stosowanie profilaktyki trzeciorzędowej, czyli leczenia operacyjnego w celu wyprzedzenia wystąpienia raka jelita grubego.

1.1.5.1. Metody leczenia nieoperacyjne

Z uwagi na to, że obecnie możliwe leczenie operacyjne FAP jest dla młodego pacjenta mocno okaleczające i wywołuje rozległą traumę psychiczną, liczne nadzieje wiąże się z nieoperacyjnymi metodami leczenia. Bada się wpływ substancji pokarmowych i możliwość stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w celu zmniejszenia ilości polipów. Stosowanie NLPZ u chorych poddanych profilaktycznej kolektomii może przyczyniać się do zmniejszenia liczby polipów w odbytnicy. W badaniach wykorzystuje się aspirynę, Piroxicam i Sulindac, które w modelu zwierzęcym powodują spadek liczby polipów od 40 do 60% [90].

Inhibitory cyklooksigenazy 2 (COX-2) również mogą mieć korzystny wpływ na obniżenie liczebności polipów [41].

Ostatnie badania wskazują na pozytywny efekt sulindaku z erlotynibem, zmniejszający do 71% wystąpienie polipów w dwunastnicy [92]. Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. Niewykluczone, że kolejne generacje leków celowanych molekularnie będą przełomem w leczeniu nieoperacyjnym FAP.

Kolejne randomizowane badania oceniają połączenie sulindaku z eflornityną – lekiem blokującym działanie dekarboksylazy ornityny, stosowanym przy leczeniu hirsutyizmu i śpiączki afrykańskiej [93].

W ostatnich latach zauważono duże znaczenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short chain fatty acids*, SCFA), szczególnie kwasu masłowego, w funkcjonowaniu nabłonka jelita grubego oraz jako czynnika hamującego produkcję cytokin prozapalnych [94]. Mechanizm ten może mieć związek ze spowolnieniem powstawania polipów gruczolakowatych.

Największe nadzieje wiąże się z zastosowaniem celowanej terapii genowej zmutowanego genu *APC*. Teoretycznie mutacja w jednym genie ułatwia podejmowanie prób jego naprawy. Dotychczasowe próby użycia liposomów jako wektora przenoszącego prawidłowy gen *APC* są mało wydajne. Z kolei wykorzystywanie jako wektorów retrowirusów jest mało bezpieczne. Istnieje duża nadzieja, że przyszłe zaawansowane metody transferu genów pozwolą skutecznie i radykalnie leczyć pacjentów z FAP [18].

1.1.5.2. Leczenie operacyjne

W przypadku rozpoznania FAP i wystąpienia polipów jedyną metodą zapobiegającą przemianie nowotworowej jest kolektomia. Właściwym sposobem

postępowania jest wycięcie okrężnicy – kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym (ang. *total colectomy with ileorectal anastomosis*, IRA) (ryc. 6) lub proktokolektomia z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem (ang. *proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA) (ryc. 7).

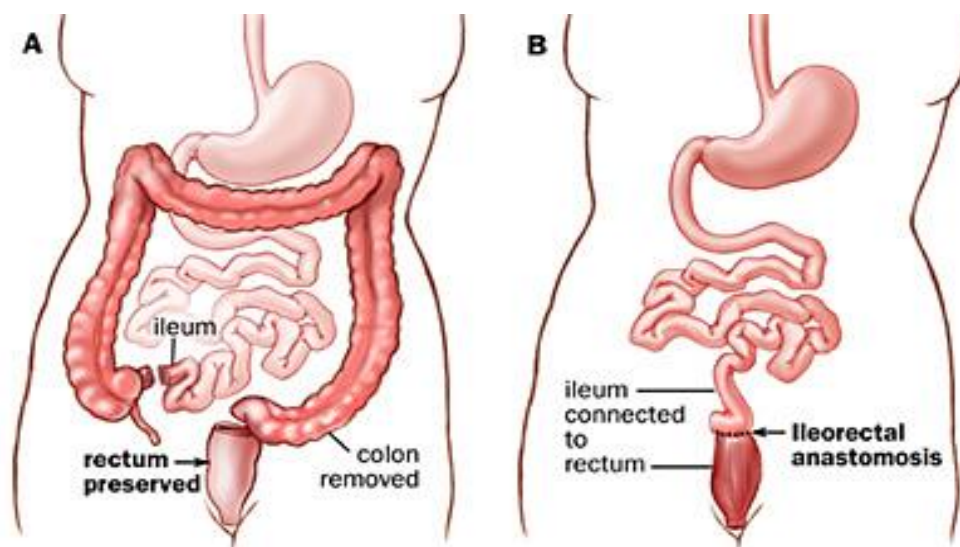
Czas, kiedy należy wykonać operację, nie został ściśle określony. Najczęściej jest to okres pomiędzy 15. a 25. r.ż. pacjenta. Trzeba dokonać jej niezwłocznie w przypadku wykrycia w endoskopii dużej liczby gruczolaków o średnicy powyżej 5 mm, w tym ze zmianami o cechach dysplazji dużego stopnia. Sposób doboru metody zależy od wielu czynników, takich jak wiek i obciążenie chorego, liczba polipów w odbytnicy, chęć posiadania dzieci czy prawdopodobieństwo wystąpienia desmoidów oraz typ mutacji w genie *APC* [41].

Metoda IRA jest prostsza i daje mniej powikłań niż IPAA, dlatego jej stosowanie jest korzystne, o ile jest możliwe, ze względu na ilość i charakter polipów w odbytnicy, u obciążonych innymi chorobami pacjentów lub u pacjentek planujących po operacji ciążę.

Metoda IPAA jest operacją z wyboru w przypadku dużej ilości (>15) polipów gruczolakowatych w odbytnicy. Wskazaniem dla IPAA są przypadki ryzyka wystąpienia desmoidu (dystalne mutacje genu *APC* od kodonu 1444), związane z brakiem możliwości późniejszej konwersji z IRA do IPAA na skutek skrócenia krezki. Fenotypy z tzw. ciężkim przebiegiem FAP (ang. *severe FAP*), z mutacją germinalną w zakresie kodonów 1250–1464 nawet bez wykrytych polipów w odbytnicy, są również wskazaniem do metody IPAA z uwagi na bardzo duże ryzyko ich wystąpienia [95,96].

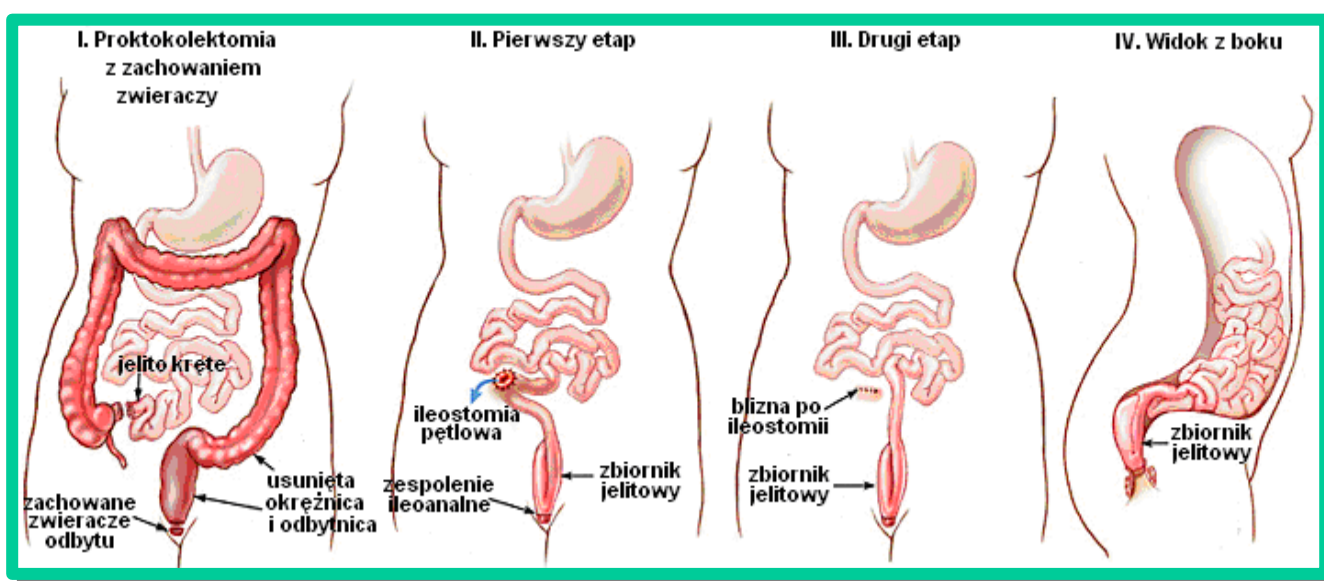
U niektórych pacjentów w przypadku wystąpienia bardzo nisko umiejscowionego raka lub dysplazji dużego stopnia w bardzo nisko położonych polipach gruczolakowatych w przebiegu FAP należy wykonać proktokolektomię całkowitą z ileostomią końcową.

W przypadku metody IPAA konieczne jest wyłonienie czasowej ileostomii pętlowej w celu wygojenia się samego zbiornika, jak również niskiego zespolenia. Wyłonienie czasowej ileostomii pętlowej w metodzie IPAA, a także ileostomia końcowa w przypadku proktokolektomii całkowitej stanowią czynnik zwiększający zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, perystaltyki oraz wchłaniania substancji pokarmowych.



Rycina 6. Kolektomia z zespoleniem ileorektalnym (IRA)

Źródło: Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej.



Rycina 7. Proktokolektomia (IPAA) ze zbiornikiem typu J

Źródło: Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej.

1.1.5.3. Nadzór endoskopowy

American College of Gastroenterology i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zalecają coroczną sigmoidoskopię rozpoczynającą się w wieku 10–12 lat u pacjentów z diagnozą genetyczną FAP lub członków rodziny z dużym ryzykiem wystąpienia FAP, którzy nie przeszli badań genetycznych [97]. W przypadku gdy podczas

sigmoidoskopii zostaną zaobserwowane polipy, należy wykonać pełną kolonoskopię. Postępowanie to pozwala na bardzo wczesne wykrycie zmian, długo przed potencjalną przemianą nowotworową. Pacjenci muszą być poddawani badaniom przesiewowym co rok, nawet przy braku występowania polipów do końca życia [98]. W przypadku łagodnej formy FAP – AAPC – nadzór endoskopowy w postaci kolonoskopii co 2 lata należy zacząć w 18.–20. r.ż. Taki sam schemat postępowania obowiązuje u pacjentów z mutacją genu *MUTYH* [41].

Kolektomia (IRA) oraz proktokolektomia (IPAA) nie eliminują ryzyka transformacji nowotworowej. W przypadku IRA rak jelita grubego może się rozwinąć nawet u $\frac{1}{3}$ pacjentów do 60. r.ż. Natomiast w przypadku IPAA pierwsze gruczolaki w zbiorniku jelitowym mogą pojawić się po kilku latach od operacji [99]. Badania endoskopowe pacjentów po operacjach powinny być wykonywane co najmniej co 2 lata [100].

Piśmiennictwo sugeruje wydłużenie interwałów pomiędzy kolonoskopiami tylko w odniesieniu do krewnych pierwszego stopnia dotkniętych chorobą, u których w poprzednich badaniach nie wykryto gruczolaków, lub członków rodziny z negatywnym wywiadem co do gruczolaków i bez stwierdzonej mutacji w genie *APC*. W pierwszym przypadku (mutacje w genie *APC* bez polipów) należy wykonywać ją co 2 lata do końca życia, a w drugim (pacjenci wysokiego ryzyka bez mutacji w genie *APC*) do 50. r.ż. [41].

W przypadku endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego stały nadzór nad dwunastnicą należy rozpocząć w wieku 25–30 lat, później niż w przypadku dolnego odcinka przewodu pokarmowego, z uwagi na wolniejszą transformację nowotworowych polipów dwunastnicy (15–20 lat). Interwał badań endoskopowych uzależniony jest od stopnia zaawansowania rozwoju polipów w dwunastnicy wg skali Spigelmana [41,101]. W zależności od stopnia skali Spigelmana powstał konsensus nadzoru endoskopowego u chorych z FAP. W ostatnim czasie skrócono odstępy pomiędzy badaniami endoskopowymi (tab. 4) [102].

Tabela 4. Wytyczne nadzoru endoskopowego w zależności od zaawansowania zmian w GOPP wg skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP

Stopień w skali Spigelmana	Interwał pomiędzy badaniami endoskopowymi
0	4 lata
I	2–3 lata
II	1–3 lata
III	6–12 miesięcy
IV	Należy rozważyć leczenie operacyjne lub endoskopia co 3–6 miesięcy

Wskazane jest usuwanie wszystkich dostępnych polipów dwunastnicy lub co najmniej wykonanie biopsji w trakcie każdego badania endoskopowego. Polipy umiejscowione w okolicy brodawki Vatera należy bezwzględnie usuwać [103]. U pacjentów z FAP nawet błona śluzowa dwunastnicy o nieprawidłowym wyglądzie powinna zostać poddana biopsji podczas endoskopii [104]. Dysplazja dużego stopnia polipów w okolicy brodawki Vatera wymaga leczenia chirurgicznego, ablacji lub – w ostatnim czasie – małoinwazyjnego wycięcia brodawki metodą endoskopową [105].

W przypadku oceny endoskopowej żołądka często wykrywane polipy dna żołądka mają niskie ryzyko transformacji nowotworowej. Z polipów należy pobrać wycinki lub całkowicie wyciąć większe polipy w celu oceny dysplazji. Obecność polipów dna żołądka bez cech dysplazji nie powinna wydłużać odstępów pomiędzy badaniami endoskopowymi. W przypadku polipów antrum żołądka o charakterze gruczolaków konieczne jest ich całkowite wycięcie [106,107].

1.1.5.4. Przeżywalność i jakość życia po leczeniu operacyjnym

Stosując powyższe leczenie operacyjne oraz następnie nadzór endoskopowy w badaniach, średni czas życia prawidłowo leczonych pacjentów z FAP wynosi 63,6 roku, czyli jest znacznie krótszy w porównaniu z populacją zdrową, u której wynosi 80 lat [108].

W publikacjach opisujących jakość życia po proktokolektomii (IPAA) u pacjentów z FAP istnieje zależność z powikłaniami związanymi ze zbiornikiem

jelitowym oraz czasem, jaki upływa do likwidacji ileostomii. Jakość życia jest również zależna od ewentualnych zaburzeń czynnościowych – liczby wypróżnień na dobę.

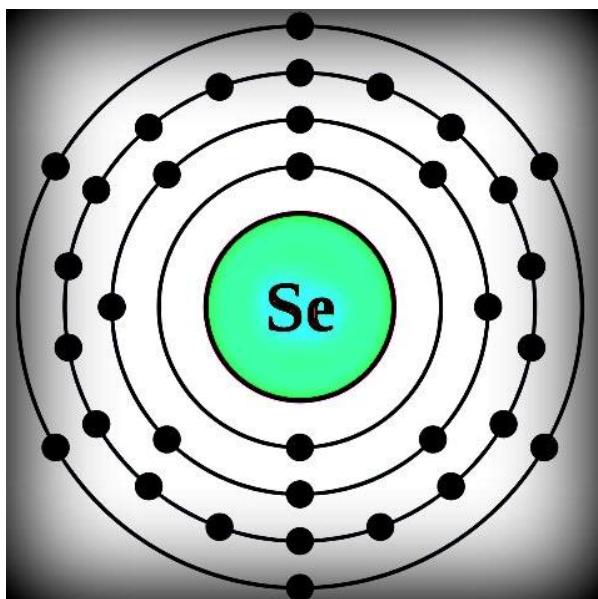
Pacjenci bez powikłań, z dobrą adaptacją czynnościową, w wypełnianych kwestionariuszach oceniali jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQOL) na poziomie populacji zdrowej. Natomiast obniżony poziom jakości życia był spowodowany występującymi powikłaniami, zaburzeniami czynnościowymi, jak również słabszą kondycją psychiczną chorych [109].

Badania K.F.L. Douma i wsp. opisują znaczące obniżenie się jakości życia związanej ze zdrowiem po operacji w porównaniu z osobami z grupy ryzyka, nosicielami mutacji i pacjentami z FAP nieleczonymi operacyjnie. Wynik ten był niezależny od rodzaju techniki operacyjnej. U 41% chorych operacja znacząco wpłynęła na ich życie zawodowe [110].

1.2. Selen

1.2.1. Charakterystyka chemiczna

Selen (łac. *Selenium*, Se) to pierwiastek chemiczny należący do grupy niemetali o liczbie atomowej 34, leżący w układzie okresowym Mendelejewa pomiędzy arsenem a bromem oraz siarką i tellurem (ryc. 8 i 9).



Rycina 8. Schemat budowy atomu selenu

Źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/Plik:Electron_shell_034_Selenium.svg.

34	78.96
685	2.5
221	
Se selen	
[Ar]3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁴	-2, 4, 6
4.79	

Rycina 9. Pierwiastek selen na tablicy Mendelejewa

Źródło: Internet.

Wyróżnia się kilkanaście izotopów selenu, z których trwałych jest tylko sześć. Najbardziej powszechny jest izotop o liczbie masowej 80 (⁸⁰Se), stanowiący prawie 50% trwałych izotopów [111]. W skorupie ziemskiej występuje razem z tellurem jako zanieczyszczenie rud siarczkowych.

Znamy trzy odmiany alotropowe selenu:

- α – selen szary, metaliczny;
- β – selen czerwony, amorficzny;
- γ – selen szaroróżowy, szklisty.

W obróbce chemicznej wykorzystuje się bezpostaciowy selen czarny.

Selen występuje w czterech stopniach utlenienia: –II, II, IV oraz VI, a jego tlenki mają właściwości silnie kwasowe.

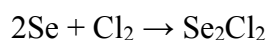
Selen tworzy związki nieorganiczne w poniższych stopniach utlenienia:

- –2
 - selenki, analogiczne do tlenków i siarczków, mogą być związkami zasadowymi, jak K₂Se, lub kwaśnymi, jak CSe₂; reakcje z wodą tych związków przebiegają następująco:
$$\text{K}_2\text{Se} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{KHSe} + \text{KOH}$$

$$\text{CSe}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{Se} + \text{H}_2\text{CO}_3$$
 - analogiem wody jest selenek wodoru (H₂Se), który jest gazem o nieprzyjemnym zapachu

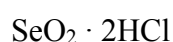
- +2

- selen tworzy halogenki w wyniku bezpośredniej syntezy z pierwiastków, np.:

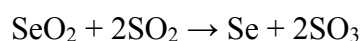


- +4

- dwutlenek selenu (SeO_2) – temperatura sublimacji 588 K; białe ciało stałe; ma budowę łańcuchową
- otrzymuje się go w wyniku bezpośredniej syntezy pierwiastków; wykazuje pewne własności zasadowe, tworząc z mocnymi kwasami sole:



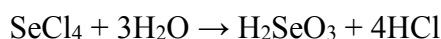
- jest utleniaczem, np. utlenia dwutlenek siarki do trójtlenku siarki:



- dobrze rozpuszcza się w wodzie, tworząc:

- kwas selenawy (H_2SeO_3) – substancja stała, tracąca wodę w temperaturze 343 K;

- kwas ten można też otrzymać w wyniku hydrolizy czterohalogenków selenu:



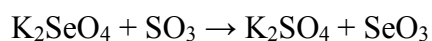
- kwas ten tworzy dwa szeregi soli – seleniny obojętne M_2SeO_3 i wodoroseleniny o wzorach: MHSeO_3 , $\text{MH}_3(\text{SeO}_3)_2$

- tlenohalogenki selenu (SeOHal_2) – związki o własnościach kwasowych:

- SeOF_2 – bezbarwny; temperatura wrzenia 397 K
 - SeOCl_2 – jasnożółty, temperatura wrzenia 449 K
 - SeOBr_2 – pomarańczowy, temperatura wrzenia 315 K

- +6

- trójtlenek selenu (SeO_3) – biała substancja stała o temperaturze topnienia 458 K; występuje w dwóch odmianach: amorficznej i azbestowej; silny utleniacz; z wodą reaguje bardzo energicznie, tworząc kwas selenowy (H_2SeO_4); w temperaturze powyżej 453 K rozkłada się na dwutlenek selenu i tlen; można go otrzymać, działając trójtlenkiem siarki na gorący roztwór K_2SeO_4 :



- kwas selenowy (H_2SeO_4) – biała substancja krystaliczna o temperaturze topnienia 331 K; w temperaturze powyżej 533 K ulega rozkładowi z wydzieleniem tlenu; silnie higroskopijny, pochłania wodę, tworząc hydraty: $\text{H}_2\text{SeO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{SeO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{SeO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; kwas ten jest mniej trwały od kwasu siarkowego; jako silny utleniacz utlenia HCl:

$$\text{H}_2\text{SeO}_4 + 2\text{HCl} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{SeO}_3 + \text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \quad [104,105]$$

Związki organiczne selenu

Selen, szczególnie w stopniu utlenienia II, tworzy stabilne wiązania z węglem.

Znane są selenoestry (R_2Se), diselenki (R_2Se_2), selenotiole (RSeH) oraz rzadko spotykane z podwójnym wiązaniem atomowym selenoketony $\text{R}(\text{C}=\text{Se})\text{R}$ i selenoaldehydy $\text{R}(\text{C}=\text{Se})\text{H}$ [112].

Pierwiastek ma charakter półprzewodnika. Przewodność selenu zależy od natężenia światła, które na niego pada. Stosowany jest on w budowie ogniw fotowoltaicznych i półprzewodników [113]. W metalurgii wykorzystywany jest jako domieszka do stopów miedzi oraz do tworzenia powłok antykorozyjnych. W przemyśle związki organiczne selenu używane są jako katalizator wulkanizacji przy produkcji gumy [114]. Odmiana β barwi szkło na kolor rubinowoczerwony – stosowany w sygnalizacji świetlnej [115].

Selen był pierwszym materiałem używanym do produkcji niebieskich diod LED oraz nośnikiem energii w laserach rentgenowskich [116].

1.2.2. Odkrycie i historia badań

Analiza materiałów historycznych wskazuje, że już w XIII wieku Marco Polo w swoich pamiętnikach z podróży dookoła świata opisywał objawy zatrucia selenem: ślinotok, wypadanie zębów, wypadanie włosów u ludzi oraz kruszenie się kopyt i wypadanie sierści u koni. Niektórzy badacze uważają, że przegrana armii gen. George’a Custer’a w 1876 roku w głośnej bitwie nad Little Big Horn w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej z Indianami z plemienia Dakotów spowodowana była przewlekłym zatruciem selenem. Toksyczny efekt nadmiaru selenu dotyczył zarówno znaczącej części żołnierzy armii amerykańskiej, jak i koni.

Historia odkrycia selenu zaczęła się w Szwecji w XIX wieku. W kopalni pirytu w szwedzkim mieście Falun natrafiono na nietypowy czerwony osad. W 1817 roku szwedzcy chemicy Jöns Jacob Berzelius i Johan Gottlieb Gahn poddali ten osad analizie

w aparaturze służącej do produkcji kwasu siarkowego [117]. Początkowo uznano, że jest to tellur, znany już wcześniej pierwiastek. Jednak dokładna ocena osadu doprowadziła do odkrycia nowego pierwiastka. Berzelius nazwał go selenem (od grec. *Selene* – ‘Księżyc’) z uwagi na podobieństwo właśnie do telluru (od łac. *Tellus* – ‘Ziemia’) i na występowanie obok niego w rudach siarczkowych [118,119].

Selen był uważany przez ponad 100 lat za nieczynny biologicznie. W końcu XIX wieku liczne badania, m.in. Willoughby’ego Smitha, Wenera Siemensa oraz Aleksandra Grahama Bella, odkryły właściwości półprzewodnictwa i fotoelektryczne selenu [120,121].

Dopiero w latach 30. XX wieku w Colorado w Ameryce Północnej podczas wyjaśniania masowego pomoru bydła odkryto związek śmierci zwierząt z selenem. Przyczyną był wypas bydła na terenach o wyjątkowo dużym stężeniu selenu w glebie. Odkrycie przypadków masowej śmierci ptactwa wodnego i ryb w kalifornijskiej rzece, w której stężenie selenu było bardzo wysokie, potwierdziło toksyczny wpływ tego pierwiastka na człowieka i zwierzęta [122].

W 1954 roku pojawiły się pierwsze publikacje na temat funkcji biologicznych selenu w metabolizmie mikroorganizmów [123].

Pierwszy przełom w badaniach nad selenem nastąpił w 1957 roku. Badania Schwarza i Foltza wykazały, że selen jako mikroelement jest niezbędny w śladowych ilościach dla organizmów żywych do prawidłowego funkcjonowania [124].

Drugim przełomem stało się odkrycie dokonane w 1973 roku na Uniwersytecie Wisconsin przez Rotrucka i wsp., dotyczące występowania selenu w peroksydazie glutationowej – dużej grupie enzymów działających antyoksydacyjnie. W tym samym czasie w Niemczech Flohe i wsp. określili dokładne położenie atomu selenu w cząsteczce enzymu peroksydazy glutationowej.

Należy zwrócić uwagę, że badania nad rolą selenu w organizmach żywych w głównej mierze stymulował przemysł rolny związany z hodowlą zwierząt. Od momentu powiązania niedoboru lub nadmiaru selenu w paszy, którą otrzymują zwierzęta hodowlane, z szeregiem możliwych chorób prowadzone są badania nad sposobami suplementacji lub ograniczenia podaży tego pierwiastka. W hodowli stosuje się rotację pastwisk (od ubogo- po bogatoselenowe), suplementację w paszach i nawozach oraz suplementację bezpośrednią w zastrzykach.

W 1973 roku rozpoczęły się na całym świecie intensywne badania nad mechanizmami oddziaływania selenu na ludzki organizm. Do dzisiaj odkryto, że aż 25 białek produkowanych w naszym organizmie wymaga wbudowania do nich selenu.

Pod koniec XX wieku rozwój biologii molekularnej zintensyfikował badania nad rolą selenu w ludzkim zdrowiu. Biuletyn *Przeciwwutleniacze – Witaminy*, opracowany przez firmę Hoffmann-La Roche, zawiera około 50 jednostek chorobowych, w których suplementacja selenem przynosi wymierne korzyści [125].

1.2.3. Źródła selenu

Selen jako pierwiastek obserwujemy w atmosferze, hydrosferze, litosferze i biosferze Ziemi. Tak jak inne pierwiastki włączony jest w naturalny obieg, dlatego jego stężenie jest nierównomierne. Wraz z erozją skał selen dostaje się do atmosfery, a następnie do otwartych zbiorników wodnych. Proces wypłukiwania skał zaopatruje wody podziemne, procesy glebotwórcze dostarczają selen do gleb. Pierwiastek zawarty w glebie jest pobierany przez rośliny, a następnie przez zwierzęta. Człowiek przyjmuje go w produktach spożywczych, zarówno roślinnych, jak i zwierzęcych, a niewielką część wraz z wodą pitną. Selen wraca do ziemi w obumarłych częściach roślin i produktach przemiany zwierząt i człowieka, jego pochodne metylowe są również wydychane z powietrzem [126].

Na kuli ziemskiej wyróżniamy obszary o wysokim i niskim stężeniu selenu.

Do bogatych w selen zaliczamy tereny: Kanady, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, Australii, Izraela, a w Europie – Irlandii.

Do obszarów o niskim stężeniu selenu zaliczamy: niektóre prowincje Chin, Nową Zelandię i większą część Europy wraz z Polską [127].

Koncentracja selenu w glebie na świecie wynosi od 0,1 do 2,0 $\mu\text{g g}^{-1}$ s.m., natomiast średnie stężenie poniżej 0,5 $\mu\text{g g}^{-1}$ s.m. [128].

Na ponad 70% terenu Polski występuje niedobór selenu. Szacunkowo stężenie waha się od 0,040 do 0,640 $\mu\text{g g}^{-1}$ s.m. [129].

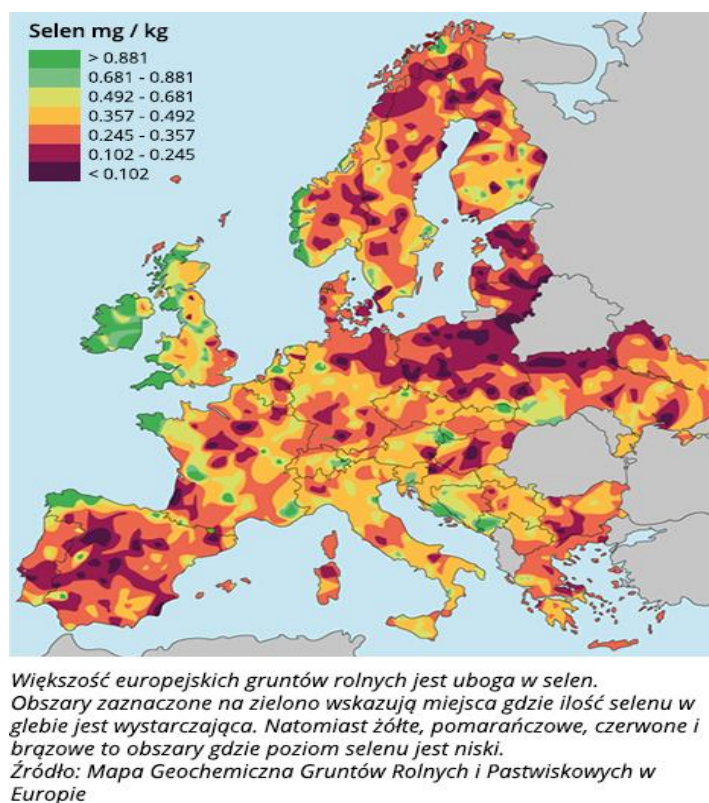
Zawartość selenu w produktach pokarmowych zależy bezpośrednio od biodostępności pierwiastka, a ta od formy chemicznej, w której selen występuje. Najlepiej przyswajalną formą dla roślin są seleniany (SeO_2) – jako najbardziej rozpuszczalne w wodzie. Wpływ na biodostępność mają także: odczyn pH gleby, warunki klimatyczne oraz mikroorganizmy zawarte w glebie. Zakwaszenie gleby prowadzi do powstawania

selenu elementarnego i selenków o niskim poziomie biodostępności. Zasadowe pH gleby sprzyja powstawaniu łatwo wchłanianych selenianów [130].

Dlatego poziom selenu w tych samych produktach spożywczych jest zależny od miejsca ich produkcji, a w organizmie ludzkim – od regionu geograficznego. Różnice poziomu selenu w glebie w Europie ilustruje rycina 6.

Bogate w selen produkty spożywcze to: sól morską, sól kopalnianą, mięso i podroby, owoce morza i ryby, rośliny strączkowe, zboża, orzechy, drożdże, grzyby leśne, kalarepa, pomidory i szparagi.

Dziennie zapotrzebowanie na selen w 50% pokrywają produkty zbożowe, a w około 35% mięso i ryby. Picie wody dostarcza od 5% do 25% dawki dziennej selenu, a owoce – około 10% [131]. Rekomendowana ilość dzienna selenu dostarczanego z pożywieniem powinna wynosić średnio dla mężczyzn około 60 µg dziennie, a dla kobiet – 53 µg dziennie. Normy suplementacji dla obszaru Polski są niższe i wynoszą 40 µg dziennie dla mężczyzn i 30 µg selenu dziennie dla kobiet [132]. Ogólne światowe dzienne spożycie selenu waha się w granicach od 7 do nawet 4490 µg, przy średniej 40 µg w Europie. W USA średnie spożycie selenu to 90 µg u kobiet i 134 µg u mężczyzn, przy czym nawet do 50% populacji stosuje suplementy diety zawierające selen [133,134].



Rycina 10. Rozkład poziomu selenu w gruntach rolnych w Europie

Źródło: <https://www.pharmanord.pl/news/polacy-choruja-na-tarczyce>.

1.2.4. Metabolizm selenu

Selen, jak każdy inny pierwiastek, podlega w ciele ludzkim złożonym procesom metabolicznym. Może być wchłaniany zarówno w postaci nieorganicznej, jak i organicznej. Do wchłanianych przez organizm człowieka nieorganicznych form selenu należą seleniany (VI) i selenin sodu (selenian IV), natomiast do organicznych – selenometionina oraz selenocysteina w metylowanej postaci. Związki organiczne są wchłaniane w większym stopniu niż nieorganiczne. W związkach organicznych selen jest w stopniu utlenienia –II, natomiast w związkach nieorganicznych – w stopniu IV lub VI. Istnieją dwa szlaki metaboliczne dla dystrybucji selenu w organizmie człowieka. W pierwszym selen nieorganiczny podczas wchłaniania do organizmu ulega redukcji przez kontakt ze zredukowanym glutationem lub NADPH (fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego). Selen w postaci organicznej selenometioniny jest wbudowywany do cysteiny i tworzy selenocysteinę. Sama selenometionina może też być od razu wbudowywana w białka zamiast metioniny. Głównym metabolitem tych przemian jest selenowodór H_2Se . Stanowi on początek drugiego szlaku metabolicznego tego pierwiastka. Selenowodór (jon selenkowy) stanowi substrat do syntezy selenoprotein. Wytwarzanie kotranslacyjne selenocysteiny i wbudowywanie jej w selenobiałka wymaga swoistego dla tej reakcji tRNA (ang. *transfer RNA*). W pierwszym etapie syntetaza seryl-tRNA przyłącza serynę. Następnie syntaza selenocysteiny umożliwia podmianę grupy hydroksylowej na cząsteczkę selenolu pochodzącą z fosforanu selenu. W wyniku tych reakcji specyficzne tRNA może zacząć wiązać selenocysteinę. Proces determinuje kodon UGA, który odpowiada za terminację translacji. Zmiany w tRNA pozwalają na wbudowywanie selenocysteiny do tworzących się białek [135].

Ponadto jon selenkowy w postaci selenowodoru może powstawać pod wpływem demetylaz, w procesie demetylacji metyloselenolu lub podczas reakcji beta-liaz z selenocysteiną [136,137].

Nadmiar selenu jest wydalany z organizmu dwutorowo:

- przez płuca w formie zmetylowanej, w postaci metyloselenolu;
- przez nerki w postaci 1- β -metylo-seleno-N-acetylo-D galaktozaminy.

1.2.5. Selen w organizmie człowieka

Odkrycie pierwszych selenobiałek w 1973 roku stało się punktem wyjścia do wielu badań nad rolą tego pierwiastka w organizmie człowieka [138]. Rozwój technik

molekularnych pozwolił na odkrycie do dziś 25 rodzajów genów w ludzkim genomie kodujących selenobiałka [139]. Wiele z tych białek nie zostało jeszcze w pełni zbadanych pod kątem funkcji w organizmie człowieka.

Selen może być przyłączany do ludzkiego białka na dwa podstawowe sposoby.

Tylko białka zawierające selenocysteinę należą do tzw. selenozależnych białek.

Ze wszystkich zbadanych tRNA w organizmie ludzkim zdecydowanie wyróżnia się selenocysteina (SEC)tRNA, która odpowiada za translację całego pakietu białek – selenoprotein. W przeciwieństwie do pozostałych aminokwasów budujących białka organizmu ssaków selenocysteina ulega biosyntezie na własnym tRNA. Dodatkowo pozostałych 20 aminoacylo-tRNA ma wspólny czynnik wydłużania eEF2, natomiast selenocysteina tRNA ma odmienny, przeznaczony tylko dla niej czynnik wydłużania Efsec [140]. (SEC)tRNA istnieje w postaci dwóch izoform, które różnią się od siebie pojedynczą grupą metylową – 2'-0-metylrybozą obecną w pozycji 34 (oznaczonej jako Um34).

Do selenobiałek u ssaków zaliczamy: cztery postacie peroksydazy glutationowej (Gpx-6 występuje tylko w organizmie człowieka), dejodazę jodotyroninową, reduktazy tioredoksynowe oraz dużą rodzinę selenobiałek pojedynczych (tab. 5 i 6).

Tabela 5. Selenobiałka – enzymy

Selenobiałka – rodziny enzymów			
Peroksydaza glutationowa:			
GSH-Px-PI żołądkowo-jelitowa	GSH-Px	GPx2	[141]
cGSH-Px komórkowa	GSH-Px	GPx1	[142]
pGSH-Px osoczowa	GSH-Px	GPx3	[143]
PHGSH-Px fosfolipidowa	GSH-Px	GPx4	[144]
		GPx6	
Dejodaza jodotyroninowa typu I, II, III			[145]
Reduktazy tioredoksynowe TrxR1, TrxR2, RGR			[146]

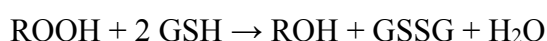
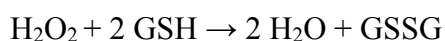
Tabela 6. Selenobiałka pojedyncze

Selenobiałka pojedyncze	Funkcja
Selenobiałko W Selenobiałko T Selenobiałko H	· odpowiedź na stres oksydacyjny · równowaga jonów Ca^{2+} w komórkach nerwowych · kontrola ekspresji genów podczas syntezy <i>de novo</i> glutationu
Selenobiałko N	• regeneracja i rozwój prenatalny tkanki mięśniowej
Selenobiałko M	• ochrona komórek nerwowych przed stresem oksydacyjnym • udział w procesach izomeryzacji i redukcji mostków dwusiarczkowych
Selenobiałko K Selenobiałko S	• tworzenie kompleksów białko–białko • regulacja odpowiedzi immunologicznej • układ ERAD, degradacja białek o nieprawidłowej strukturze w siateczce śródplazmatycznej
Selenobiałko V	• słabo rozpoznana funkcja w kontroli płodności u mężczyzn
Selenobiałko I	• białko błony komórkowej
Selenobiałko O	• funkcja nieznana
Selenobiałko P	• razem z receptorem ApoER2 transportuje selen do mózgu • ogólny transport selenu do tkanek i nadzór nad komórkowym potencjałem redoks

Wyżej wymienione białka (tab. 5) należą w organizmie człowieka do selenoenzymów.

Występująca w cytozolu i matrix mitochondrialnym (komórkowym) peroksydaza glutationowa komórkowa cGSH-Px należy do klasycznych enzymów o działaniu antyoksydacyjnym. Enzym jest homotetramerem. Zbudowany jest on z czterech identycznych podjednostek zawierających cztery reszty homocysteiny.

Będąc reduktorem, peroksydaza glutationowa komórkowa cGSH-Px katalizuje redukcję nadtlenu wodoru i innych organicznych nadtlenków do wody oraz organicznych alkoholi:



Ponadto poza głównym działaniem antyoksydacyjnym enzym ten bierze udział w biosyntezie eikozanoidów. Redukuje on nadtlarki kwasów tłuszczowych powstające w czasie reakcji 20-węglowych kwasów nienasyconych. Tym samym peroksydaza glutationowa komórkowa cGSH-Px stanowi układ regulujący syntezę ww. eikozanoidów.

Peroksydaza glutationowa osoczowa pGSH-Px ma podobną budowę do cGSH-Px i podobne właściwości redukujące. Poza redukcją nadtlenu wodoru i wodoronadtlenków organicznych ma zdolność rozkładu wodoronadtlenku fosfatydylocholiny. Z uwagi na stosunkowo niskie stężenie peroksydazy glutationowej osoczowej oraz brak swoistych mechanizmów redukujących utleniony enzym pGSH-Px wykorzystuje układ reduktazy tioredoksyny podczas reakcji biochemicznych [147].

Peroksydaza glutationowa fosfolipidowa PHGSH-Px ma inne powinowactwo niż poprzednie izoformy enzymu. Redukuje ona w szczególności wodoronadtlenki fosfolipidów, cholesterolu oraz kwasu linolowego. Enzym jest podobny tylko w 40% do cGSH-Px. Występuje w cytozolu i błonie komórkowej.

Peroksydaza glutationowa żołądkowo-jelitowa GSH-Px-PI występuje tylko w komórkach przewodu pokarmowego oraz wątroby.

Jednym z kluczowych enzymów biorących udział w metabolizmie hormonów tarczycy jest dejodaza jodotyroninowa, która występuje w trzech postaciach: typ I, II i III. Bierze ona udział w dejodacji L-tyroksyny (3,3',5,5'-tetrajodotyroniny, T₄) do formy aktywnej T₃ (3,3',5-trijodotyroniny). Enzym występuje w mikrosomach wątroby, tarczycy i nerek. Typ I enzymu jest najbardziej powszechny. Poza konwersją T₄ do T₃ enzym też katalizuje powstawanie z T₄ biologicznie nieaktywnej formy rT₃ (3,3',5'-trijodotyroniny), tzw. odwrotnej trijodotyroniny.

Reduktazy tioredoksynowe redukują tioredoksyny i białkowe disulfidy, biorą udział w syntezie DNA i regulują procesy apoptozy.

Liczne selenobiałka pojedyncze (tab. 6) biorą udział w różnorodnych procesach komórkowych w organizmie człowieka [148,149]. Najważniejszym z nich wydaje się selenoproteina P syntetyzowana w wątrobie, która zbudowana jest z dwóch podjednostek: większej N-końcowej, odpowiedzialnej za utrzymanie wewnątrzkomórkowego potencjału redoks, oraz mniejszej C-końcowej, biorącej aktywny udział w transporcie selenu w organizmie człowieka.

Pozostałe białka zawierające cząsteczkę selenu należą do tzw. białek wiążących selen (ang. *selenium – containing, selenium – binding proteins*). Selen występuje w nich głównie pod postacią selenometioniny, z której stosunkowo łatwo może zostać oddzielony. Białka te pełnią przede wszystkim funkcję magazynującą selen.

1.2.6. Niedobory i nadmiar selenu i ich konsekwencje w organizmie człowieka

Zanieczyszczenie środowiska naturalnego ziemi, postępujące uprzemysłowienie i urbanizacja powodują znaczące zmniejszenie stężenia selenu w zasobach naturalnych. Skażenie gleb metalami ciężkimi, tzw. kwaśne deszcze zawierające związki siarki i azotu oraz procesy wietrzenia i erozji gleb zmniejszają biodostępność tego pierwiastka dla roślin. Wysoce zaawansowane metody uprawy roślin i hodowli zwierząt oraz technologie przemysłu spożywczego zubożają zasoby selenu dostępne w żywności. Dodatkowo nierówne zasoby selenu, zależne od obszaru geograficznego, zwiększają ryzyko niedoboru tego pierwiastka w organizmie człowieka. Na biodostępność selenu z gleby wpływają: rodzaj gleby i jej wskaźnik pH, struktura gleby, zawartość materii organicznej, mikroorganizmy i ich aktywność, dostępność wody i ilość opadów, warunki klimatyczne i temperatura, zasolenie, potencjał oksydacyjno-redukcyjny gleby, zawartość tlenków typu Me_2O_3 , tworzenie połączeń kompleksowych z Al, Fe, interakcje między selenem i jonami, tj. siarczanowym (VI) i fosforanowym (V), zawartość $CaCO_3$ oraz obecność fosforu, siarki, manganu, miedzi, cynku, kadmu i wanadu, gdyż selen jest antagonistą tych pierwiastków. Zaburzenie powyższych parametrów biofizycznych zmienia znacząco biodostępność i obieg selenu w naturalnym środowisku [150].

Badania z kilku ostatnich dekad nad wpływem stężenia selenu w organizmie człowieka a stanem jego zdrowia potwierdziły korelację pomiędzy niedoborem selenu a zwiększoną śmiertelnością.

Niedobór selenu wpływa na zwiększone występowanie chorób w różnych układach organizmu człowieka (wymienionych poniżej).

1.2.6.1. Układ sercowo-naczyniowy

Miażdżyca

Niedobór selenu wg wielu autorów powoduje zwiększone ryzyko miażdżycy. Obniżone stężenie selenu zmniejsza ochronę frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) przed oksydacją. Zaburzone są też przemiany szlaków metabolicznych leukotrienów i prostaglandyn oraz stosunek prostacyklin do tromboksanu A_2 , jak również procesy prowadzące do hiperhomocysteinemii [151].

Choroba wieńcowa

Już 35 lat temu prace badawcze Salonena i wsp. wykazały, że stężenie selenu w organizmie człowieka poniżej 45 µl/l predysponuje do zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej [152].

Zawał serca

Badania wskazują, że obszary ziemi o wysokim stężeniu selenu nie mają związku z ochronnym działaniem tego pierwiastka zmniejszającym ryzyko zawału serca. Natomiast w populacji, gdzie stężenie jest niskie, wyniki badań sugerują protekcyjne działanie selenu w ochronie przed zawałem serca.

Kardiomiopatie związane z obniżonym poziomem selenu

W Chinach w prowincji Heilongjiang w rejonie Keshan, gdzie jest szczególnie niskie stężenie selenu w glebie, już w 1907 roku opisano endemiczną kardiomiopatię młodzieńczą – zwaną chorobą Keshan [153].

Zaobserwowano także inne przypadki kardiomiopatii związanych z niedoborem selenu – w przebiegu choroby Leśniowskiego–Crohna oraz w trakcie żywienia pozajelitowego [153,154].

1.2.6.2. Układ kostno-stawowy

Występująca najczęściej w 15 prowincjach w Chinach oraz na obszarach południowej Syberii i Korei Północnej endemiczna przewlekła osteochondropatia, zwana chorobą Kaszina–Beka, jest ściśle związana z deficytem selenu w środowisku [155].

1.2.6.3. Choroby nowotworowe

Nowotwory takie jak rak płuca, jelita grubego, krtani i trzustki występują statystycznie częściej u pacjentów z poziomem selenu poniżej 60 µg/l [156].

W przypadku suplementacji selenu w chorobach nowotworowych szczególnie zwraca się uwagę na nieorganiczne seleniany (IV) oraz organiczną selenometioninę. Wpływ selenu na komórkę nowotworu jest bardzo szeroki i obejmuje m.in.: regulację produkcji wolnych rodników tlenowych, modyfikację chromatyny oraz grup tiolowych w białkach, hamowanie cyklu komórkowego i aktywację apoptozy. Seleniany mogą być wykorzystywane wspomagająco przy leczeniu nowotworów płuc, macicy oraz hormononiezależnych guzów prostaty (zwiększają czułość guza na radioterapię).

W 2015 roku Wang i wsp. [157] przeprowadzili badania związane z zastosowaniem nanocząsteczek selenu w leczeniu chorób nowotworowych. Wyniki wskazują na mniejszą toksyczność nanocząsteczkowego selenu w porównaniu ze związkami nieorganicznymi i organicznymi. Ponadto nanocząsteczki mogą być łączone ze swoistymi ligandami właściwymi dla danego rodzaju nowotworu. Przedstawione wyniki pokazują działanie nanocząsteczek selenu hamujące wzrost nowotworowych linii komórkowych.

1.2.6.4. Układ nerwowy

W przypadku dziedzicznej ataksji rdzeniowej (choroba Friedricha) zwraca się uwagę na zazwyczaj współistniejący niedobór selenu [158]. Suplementacja tym pierwiastkiem może mieć także wpływ podczas profilaktyki choroby Alzheimer'a [159]. Jedną z podstaw rozwoju chorób neurodegeneracyjnych jest przewlekłe działanie stresu oksydacyjnego, powodującego utlenianie w tkance mózgowej białek, lipidów, mRNA i DNA. Badania Gwon i wsp. [160] udowadniają protekcyjne działanie na neurony selenianu sodu przed wpływem produktów peroksydacji lipidów (HNE) i działaniem beta-amyloidu.

W chorobie Parkinsona badania doświadczalne również wykazują protekcyjny wpływ selenu na komórki mózgowe.

1.2.6.5. Układ rozrodczy

Badania na zwierzętach wykazały wzrost ryzyka poronień i porodów przedwczesnych w przypadku stosowania diety ubogiej w selen [161].

U kobiet zaobserwowano korelację między samoistnymi, szczególnie nawykowymi poronieniami a niższym poziomem selenu w stosunku do populacji ogólnej [162].

Niski poziom selenu, zwłaszcza u mężczyzn, obniża wskaźniki płodności. Jest to spowodowane uczestnictwem selenu w syntezie testosteronu oraz dojrzewaniu plemników. Niski poziom tego pierwiastka predysponuje do zwiększenia uszkodzeń witki plemnika, co skutkuje zmniejszeniem jego ruchliwości.

Prawidłowy poziom selenu wpływa korzystnie na jakość nasienia [163] dzięki wzmocnieniu ochronnych mechanizmów antyoksydacyjnych. Ponadto właściwa stabilność i ruchliwość plemnika warunkowana jest zdolnością polimeryzacji peroksydazy glutationowej (GPx4) w obrębie mitochondrium wstawki (środkowej części)

plemnika. Optymalna polimeryzacja GPx4 jest zależna od prawidłowego stężenia selenu [164].

1.2.6.6. Narządy mięszone jamy brzusznej

Przyspieszona apoptoza komórek narządów mięszone, takich jak wątroba i trzustka, w przypadku niedoboru selenu związana jest w szczególności ze zwiększeniem podatności na stres oksydacyjny.

1.2.6.7. Układ dokrewny

Jednym z najbardziej zależnych od stężenia selenu gruczołów dokrewnych jest tarczycyca. Znamienym faktem jest bardzo wysokie stężenie selenu w tkance budującej gruczoł tarczowy, sięgające średnio 0,72 µg/g tkanki tarczycy. Liczne badania dowodzą bezpośredniego wpływu niedoboru selenu na rozwój autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, niedoczynności gruczołu tarczowego czy wola obojętnego [165,166].

Na terenach endemicznych kontynentu afrykańskiego niedobór jodu i selenu wraz ze spożyciem tiocyanków, występujących obficie w manioku, jest przyczyną kretynizmu (ang. *myxedematous cretinism*) [167].

Suplementacja selenu jest rekomendowana przez grupę EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) w leczeniu łagodnej orbitopatii w przebiegu nadczynności gruczołu tarczowego [168].

Badania chorych z rozpoznaną chorobą Hashimoto wykazują wzrost ryzyka zachorowalności w przypadku polimorfizmu w genie *SEPS1*. Gen ten jest odpowiedzialny za kodowanie selenoproteiny S, która występuje w obrębie siateczki endoplazmatycznej komórek tarczycy. Polimorfizm w genie *SEPS1* powoduje aktywację genów o prozapalnym charakterze, co skutkuje rozwojem limfocytarnego przewlekłego zapalenia gruczołu tarczowego.

Badania Krysiaka i wsp. wykazują, iż suplementacja selenometioniny u chorych na chorobę Hashimoto zmniejsza poziom cytokin wydzielanych przez uczulone monocyty i limfocyty [169]. W innych badaniach podawane suplementy selenu w postaci organicznej i nieorganicznej powodowały spadek przeciwciał antytyreoglobulinowych (aTg) i antyperoksydazowych (aTPO) nawet o 56%, a także widoczną poprawę echostruktury tarczycy w kontrolnych badaniach USG.

1.2.6.8. Układ immunologiczny

Niektóre badania donoszą, że niskie stężenie selenu może zaburzać pracę układu immunologicznego na drodze zarówno humoralnej, jak i komórkowej. Mechanizm biochemiczny polega na zwiększeniu ekspresji receptorów wiążących interleukinę 2. Jest ona najważniejszym czynnikiem wzrostu dla komórek NK (ang. *natural killers*) oraz limfocytów T, w szczególności cytotoksycznych. Aktywacja limfocytów T wiąże się ze zwiększoną aktywnością syntetazy selenofosforanu tych komórek, która jest nośnikiem atomowego selenu w syntezie selenocysteiny [170].

Poziom selenu wpływa także na aktywność i różnicowanie się makrofagów. Niskie stężenie wiąże się ze zwiększeniem syntezy makrofagów M1 o działaniu prozapalnym, natomiast wysokie pobudza powstawanie działających przeciwzapalnie makrofagów M2. Poziom selenu warunkuje prawidłową odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom wirusowym i bakteryjnym limfocytów Th1. Jednocześnie selen działa ochronnie na nadmierne uszkodzenie tkanek przez zbyt intensywną odpowiedź immunologiczną, aktywując przeciwzapalne makrofagi M2.

Niedobór selenu jest niekorzystny w przypadku infekcji wirusowych ze względu na zaburzoną równowagę potencjału redoks w komórce.

W przypadku deficytu odporności związanego z zakażeniem wirusem HIV – chorobą AIDS badania wykazują opóźnienie progresji choroby, jeżeli wartości stężeń selenu we krwi są prawidłowe [171]. Badania *in vitro* potwierdziły zahamowanie replikacji wirusa HIV w obecności selenu, natomiast ludzie będący jego nosicielami charakteryzują się niskim stężeniem selenu w surowicy [172].

Zhu i wsp. [173] zajmowali się wpływem selenu na procesy zapalne w przebiegu chorób zapalnych jelita grubego. W badaniu oceniano przebieg ostrego i przewlekłego zapalenia jelita grubego u myszy, indukowanego solą sodową siarczanu dekstranu. Zauważono, że suplementacja selenu związanego z piocyjaniną (izolowaną z alg *Spirulina plantesis*) obniża reakcję zapalną zarówno w przebiegu ostrego, jak i przewlekłego zapalenia. Dotyczy to w szczególności cytokin takich jak: TNF-alfa, IL-6, MCP. Ponadto stężenie cytokiny przeciwzapalnej IL-10 znacząco wzrosło w grupie myszy otrzymującej suplementację selenem. Odkryto także wpływ selenu na inhibicję aktywacji czynnika NK-kappaB, regulującego procesy zapalne organizmu.

1.2.6.9. Zaburzenia psychiatryczne

Udowodniono, że niedobór selenu może upośledzać funkcje niektórych neurotransmiterów wydzielanych w ludzkim mózgu [174]. Wiązało się to ze wzrostem występowania zaburzeń lękowych, depresyjnych, dezorientacji i innych zaburzeń afektywnych [175].

1.2.6.10. Nadmiar selenu w organizmie człowieka

Przewlekła suplementacja selenem może skutkować wystąpieniem cukrzycy.

Nadmiar selenu w organizmie człowieka prowadzi do selenozy, czyli zatrucia selenem. Stan pojawia się w przypadku długotrwałej suplementacji powyżej 400 µg/dobę. Typowymi objawami zatrucia są początkowo: zapach z ust przypominający czosnek, wypadanie włosów, biegunki, zaburzenia neurologiczne oraz przebarwienia płytki paznokciowej; następnie dochodzi do marskości wątroby, obrzęku płuc i zgonu [176].

1.3. Podsumowanie wstępu

Podsumowując wstęp, należy podkreślić, że selen odgrywa bardzo istotną rolę w organizmie człowieka. Zauważalny jest wpływ niskiego stężenia tego pierwiastka na procesy sprzyjające przemianie nowotworowej oraz na dysfunkcję wielu narządów i układów.

Równocześnie prawidłowe stężenie selenu we krwi znacząco poprawia działanie układu immunologicznego i wpływa korzystnie na homeostazę organizmu człowieka. Dlatego wydaje się, że zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP) stanowi interesujący model do oceny zależności między stężeniem endogennym selenu a przemianami nowotworowymi w polipach w przebiegu zespołu FAP.

2. Cele pracy

Celem badania będzie weryfikacja hipotezy, czy u chorych z zespołami polipowatości rodzinnych stężenie endogenego selenu jest obniżone i czy ma to wpływ na powstawanie ognisk nowotworzenia w przewodzie pokarmowym po resekcjach jelita grubego.

Wyniki analizy stężenia endogenego selenu w surowicy umożliwią ocenę stopnia niedoboru, dokonanie korelacji z przebiegiem klinicznym i ocenę wskazań do suplementacji selenem.

Cele pierwszorzędowe

- Ocena stężenia endogenego selenu w grupie chorych z polipowatościami rodzinnymi w porównaniu z populacją ogólną

Cele drugorzędowe

- Korelacja stężenia selenu z retrospektywnym przebiegiem klinicznym polipowatości rodzinnych
- Ocena wpływu stężenia selenu na występowanie polipów górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych po leczeniu operacyjnym polipowatości rodzinnych
- Wstępna ocena celowości suplementacji selenem u chorych z zespołami polipowatości jelita grubego

3. Materiał i metody badawcze

3.1. Grupa badana

Do grupy badanej kwalifikowano pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu oraz Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu z rozpoznaną chorobą FAP, po wykonanej operacji proktokolektomii sposobem IPAA lub kolektomii sposobem IRA.

Wszyscy pacjenci kwalifikowani do grupy badawczej spełniali kryteria rozpoznania FAP:

- powyżej 100 polipów gruczolakowatych w jelicie grubym;
- u pacjentów poniżej 30. r.ż. z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku FAP – dowolna liczba polipów gruczolakowatych w jelicie grubym.

W grupie zakwalifikowanych pacjentów część z nich miała potwierdzone rozpoznanie polipowatości rodzinnej w badaniach genetycznych.

Poddano analizie retrospektywnej dokumentację medyczną pacjentów. Do grupy badanej zakwalifikowano pacjentów, którzy:

- spełniają ww. kryteria rozpoznania FAP;
- wyrazili zgodę na pobranie krwi w celu oznaczenia poziomu selenu i morfologii oraz wybranych parametrów biochemicznych, a także wypełnili ankietę (załącznik 1 i 2);
- rozumieli cel i naturę badania oraz wyrazili na nie pisemną zgodę (w przypadku pacjentów poniżej 18. r.ż. uzyskano też zgodę rodziców/opiekunów ustawowych);
- byli w kondycji psychicznej i fizycznej pozwalającej na przeprowadzenie badania.

Grupa pacjentów spełniających te kryteria liczyła 41 osób – mężczyzn i kobiet powyżej 16. r.ż.; rozkład płci w grupie badanej naturalny, zgodnie ze zgłaszaniem się pacjentów.

Wszyscy badani mieli usunięte jelito grube metodą IPAA (27 chorych) lub IRA (14 chorych). W ostatnich 12 miesiącach przed pobraniem krwi w celu oznaczenia poziomu selenu wykonano im badanie endoskopowe przewodu pokarmowego – gastroduodenoskopię i kolonoskopię.

3.2. Metody badawcze

3.2.1. Badania retrospektywne

Aby pozyskać dane retrospektywne, przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu oraz Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu.

Dokumentacja obejmowała historie chorób pacjentów zarówno oddziału szpitalnego, jak i poradni przyszpitalnej, a także karty informacyjne pobytów szpitalnych. Retrospektywny charakter badań nie pozwolił we wszystkich przypadkach na zgromadzenie kompletu dokumentacji.

Przeanalizowano:

- rodzaj wykonanej operacji na jelicie grubym (IPAA lub IRA) wg protokołów operacyjnych;
- czas, jaki minął od dnia operacji na jelicie grubym;
- wiek pacjentów w momencie oznaczania poziomu seleniu;
- wyniki badań endoskopowych górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego w latach 2012–2013;
- wybrane parametry laboratoryjne (poziom leukocytów i hemoglobiny);
- wyniki badań histopatologicznych materiału pobranego podczas badań endoskopowych;
- ankiety wypełnione przez pacjentów (załącznik nr 2).

Pod opieką Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu oraz Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu było 26 pacjentów, natomiast 15 chorych leczyło się w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu.

Wszyscy pacjenci mieszkają na stałe na terenie Polski.

Badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego zostały wykonane w Centralnej Pracowni Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu oraz w Pracowni Endoskopii Przewodu Pokarmowego Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu w trakcie wizyt kontrolnych.

Badania wykonywano na czczo. Oceniano śluzówkę przełyku, żołądka i dwunastnicy. Zauważone polipy usuwano w trakcie badania endoskopowego lub

pobierano z nich wycinki. Uzyskany materiał tkankowy utrwalano w 10-procentowej, zbuforowanej formalinie i przekazywano do badania histopatologicznego.

Badania endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego zostały wykonane w Centralnej Pracowni Endoskopii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu, w Pracowni Endoskopii Przewodu Pokarmowego Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu oraz w Poradni Proktologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu.

Badania przeprowadzano również podczas wizyt kontrolnych pacjentów.

Po przygotowaniu jelita wlewami lub doustnym preparatem Fortrans wykonywano badanie endoskopowe kolonoskopem.

U pacjentów operowanych sposobem IPAA oceniano pod kontrolą wzroku kanał odbytu, krótki kikut odbytnicy tuż nad zwieraczami odbytu, pierścień zespolenia zbiornika jelitowego, sam zbiornik jelitowy oraz kilkanaście centymetrów jelita cienkiego powyżej zbiornika.

U chorych operowanych sposobem IRA oceniano pod kontrolą wzroku kanał odbytu, kikut odbytnicy, zespolenie odbytniczo-jelitowe oraz kilkanaście centymetrów jelita cienkiego powyżej zespolenia.

Polipy o średnicy 5 mm i większe pobierano do badania histopatologicznego. Oceniano ilość polipów podczas badania endoskopowego. Odstęp pomiędzy badaniami był ustalany indywidualnie w zależności od nasilenia zmian w DOPP i wynosił maksymalnie rok.

Badania laboratoryjne krwi oznaczano w laboratoriach szpitalnych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu i Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu. Normy poziomu hemoglobiny: 12–18 g/dl (7,2–11,3 mmol/l), leukocytów: 3,9–11,0 G/l.

Badania histopatologiczne wykonano w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu oraz Zakładzie Patomorfologii Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu.

3.2.2. Badania prospektywne

Od wszystkich 41 pacjentów z grupy badanej uzyskano pisemną zgodę na przeprowadzenie badań w celu oznaczenia stężenia selenu. Ponadto wszyscy pacjenci z grupy badanej wypełnili ankiety (załącznik 2). Badania wykonano zgodnie z uzyskaną zgodą Komisji Bioetycznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wszyscy pacjenci zgłaszali się w celu pobrania krwi do oznaczenia poziomu selenu na czczo – co najmniej 6 godzin bez spożywania posiłku. Pobierano im próbkę krwi żyłnej ze standardowego wkłucia w dole łokciowym w ilości około 2×4 ml. Krew pobierano w laboratoriach szpitalnych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu oraz Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu.

Próbki krwi były odwirowywane w celu pozyskania surowicy w laboratorium szpitalnym Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu.

Czas pomiędzy pobraniem krwi a odwirowaniem nie przekraczał 120 minut.

Pozyskana od każdego pacjenta surowica z krwi żyłnej została podzielona na pięć równych części w pięciu próbkach i zamrożona w temperaturze około -70°C .

Zamrożona surowica została przewieziona w warunkach uniemożliwiających jej rozmrożenie do Zakładu Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych w celu oznaczenia stężenia selenu.

Badanie poziomu selenu przeprowadzono 22 stycznia 2016. Pomiar został wykonany przy zastosowaniu atomowej spektrometrii absorpcyjnej AAS.

Atomowy spektrometr absorpcyjny stosowany do badań oznaczenia stężenia selenu wykorzystywał metodę GFAAS (dwuwiązkowy spektrometr absorpcji atomowej pracujący w wariacie atomizacji elektrotermicznej w piecu grafitowym) i zapewniał bardzo wysoki poziom dokładności wyników ($\pm 5\%$ SD).

Średnie stężenie selenu wg norm laboratoryjnych dla populacji polskiej wynosi $70 \mu\text{g/l}$.

Norma ta jest uznana przez Laboratorium Zakładu Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych (www.read-gene.com/pl), gdzie wykonywano badania oznaczenia stężenia selenu w grupie badanej, jak również przez laboratoria Diagnostyka (<https://diag.pl>).

3.3. Interpretacja danych

Interpretując pozyskane dane, określono stężenie selenu w surowicy krwi u pacjentów z rozpoznaną rodzinną polipowatością gruczolakowatą po przebytej operacji i poddano analizie następujące korelacje:

- stężenie selenu w grupie badanej a średnie stężenie selenu w populacji polskiej;
- stężenie selenu a ilość polipów w DOPP;
- stężenie selenu a ilość polipów w GOPP;
- stężenie selenu a czas od kolektomii sposobem IRA;
- stężenie selenu a czas od kolektomii sposobem IPAA;
- stężenie selenu a wiek i płeć pacjentów;
- stężenie selenu a stosowanie suplementacji;
- stężenie selenu a występowanie guzów desmoidalnych;
- stężenie selenu a palenie papierosów przez pacjentów;
- stężenie selenu a przebyte dodatkowo operacje ginekologiczne w populacji kobiet;
- stężenie selenu a występowanie miesiączki u kobiet;
- stężenie selenu a hormonalna terapia zastępcza (HTZ) lub antykoncepcja hormonalna;
- stężenie selenu a występowanie FAP w rodzinie matki, ojca i u rodzeństwa;
- stężenie selenu a wybrane parametry biochemiczne (poziom leukocytów i hemoglobiny).

Obecność polipów w GOPP i DOPP oceniano na podstawie protokołów badań endoskopowych – gastrokopii i kolonoskopii, a ich charakter na podstawie oceny histopatologicznej. Dysplazję występującą w materiale tkankowym dzielono na dysplazję małego i dużego stopnia. W przypadku dysplazji średniego stopnia traktowano wynik jak dysplazję dużego stopnia – wg aktualnych wytycznych piśmiennictwa [177]. Ocena dysplazji była wykorzystana do wyznaczenia odpowiedniego stopnia skali Spigelmana.

Czas, jaki minął od proktokolektomii IPAA lub kolektomii IRA do dnia pobrania krwi w celu oznaczenia stężenia selenu, oznaczono na podstawie dat protokołów operacyjnych.

Objawy pozajelitowe (guzy desmoidalne) oceniano na podstawie badań obrazowych wykonanych z powodu wskazań klinicznych oraz protokołów zabiegów operacyjnych.

Zaobserwowano w grupie badanej 6 pacjentów z guzami desmoidalnymi wg dokumentacji medycznej pacjentów.

Pozostałe dane oceniano na podstawie ankiet wypełnianych przez pacjentów.

3.4. Analiza statystyczna

Analizę wykonano przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.; 2017). Do opracowania statystycznego wykorzystano testy nieparametryczne.

Dane ze skali nominalnej analizowano za pomocą testu niezależności chi-kwadrat. W przypadku występowania licznosci oczekiwanych mniejszych niż 5 zastosowano dokładny test Fishera.

Wszystkie testy analizowano na poziomie istotności $\alpha = 0,05$; n – całkowita liczebność analizowanej grupy.

Analizę statystyczną konsultowano w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu.

Cele pierwszorzędowe

- Ocena stężenia endogenego selenu w grupie chorych z polipowatościami rodzinnymi w porównaniu z populacją ogólną

Cele drugorzędowe

- Korelacja stężenia selenu z retrospektywnym przebiegiem klinicznym polipowatości rodzinnych
- Ocena wpływu stężenia selenu na występowanie polipów górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych po leczeniu operacyjnym polipowatości rodzinnych
- Wstępna ocena celowości suplementacji selenem u chorych z zespołami polipowatości jelita grubego

4. Wyniki

4.1. Badana grupa – parametry kliniczne i biochemiczne

W badanej grupie ($n = 41$) były 24 kobiety (58,5% grupy badanej) i 17 mężczyzn (41,5%).

Rozkład wieku pacjentów w momencie badania mieścił się w zakresie od 16 do 79 lat. Średnia wieku wyniosła 36,15 roku (mediana 33).

U wszystkich pacjentów z grupy badanej ($n = 41$) oznaczono stężenie selenu i poddano ocenie w stosunku do średniego poziomu w populacji polskiej, który wynosi 70 $\mu\text{g/l}$.

U 9 pacjentów (22% grupy badanej) stężenie selenu było większe od średniego stężenia populacji w Polsce lub równe, natomiast u 32 pacjentów (78%) – niższe.

W grupie badanej ($n = 41$) najniższe stężenie poziomu selenu wynosiło 41,71 $\mu\text{g/l}$, najwyższe 88,63 $\mu\text{g/l}$, średnio 61,32 $\mu\text{g/l}$, mediana 60,42.

Minimalny poziom leukocytów (WBC) w grupie badanej wynosił 4,09 G/l, a maksymalny 13,09 G/l, średnio 7,24, mediana 7,20.

Poziom hemoglobiny (HGB) kształtował się od minimalnego 7,4 mmol/l do maksymalnego 16,9 mmol/l, średnio 12,86 mmol/l, mediana 13,30.

Jeśli chodzi o rodzaj wykonywanego zabiegu operacyjnego, 27 pacjentów (65,85% grupy badanej) miało wykonaną proktokolektomię sposobem IPAA, natomiast kolektomię sposobem IRA – 14 pacjentów (34,15%).

Maksymalny czas, jaki upłynął od usunięcia jelita grubego do chwili badania, wyniósł 28 lat, minimalny 1 rok, średnio 11,07 roku, mediana 11.

Wybrane powyższe parametry obrazuje tabela 7.

Tabela 7. Ocena wybranych parametrów biochemicznych i klinicznych w grupie badanej

Parametry					
	n	Średnio	Mediana	Minimum	Maksimum
Stężenie selenu w surowicy	41	61,32	60,42	41,71	88,63
Poziom WBC	41	7,24	7,20	4,09	13,09
Poziom HGB	41	12,86	13,30	7,40	16,90
Czas od operacji do oznaczenia stężenia selenu w surowicy (w latach)	41	11,07	11,00	1,00	28,00
Wiek pacjenta w momencie badania	41	36,14	33,00	16,00	79,00

Parametry	
	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu w surowicy	11,24
Poziom WBC	1,77
Poziom HGB	2,04
Czas od operacji do oznaczenia stężenia selenu w surowicy (w latach)	7,66
Wiek pacjenta w momencie badania	13,31

W przypadku czynników ze skali interwałowej porównano te wartości w analizowanych grupach.

Średnie wartości wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie badanej w stosunku do stężenia selenu przedstawiają tabela 8 i 9.

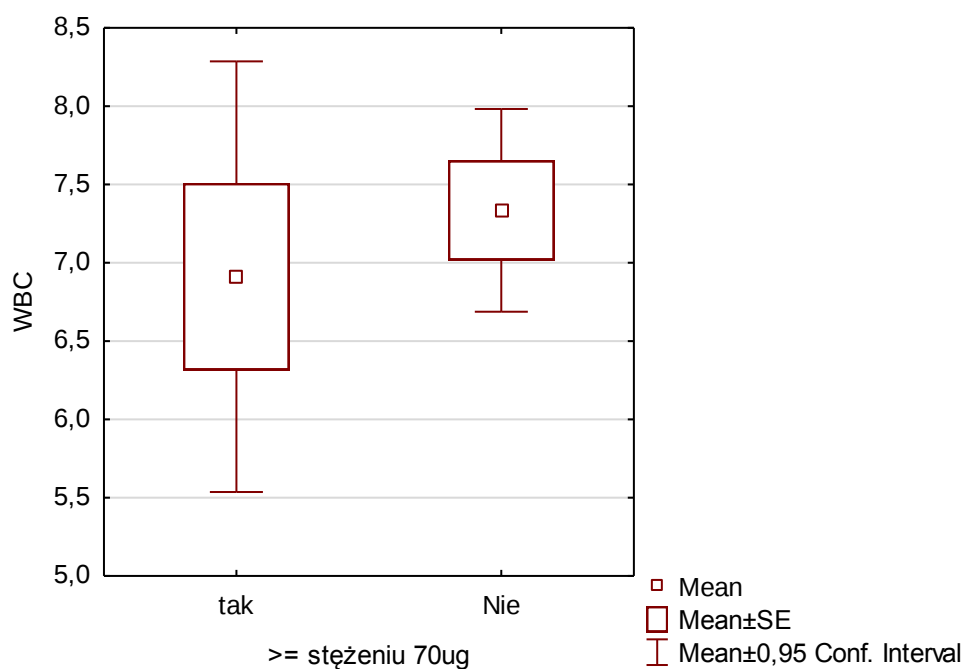
Tabela 8. Średnie wartości wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie badanej w stosunku do normy stężenia selenu

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Średni poziom WBC	Średni poziom HGB	Średnia ilość lat od operacji do oznaczenia stężenia selenu	Średni wiek pacjenta w momencie badania
Tak ($n = 9$)	6,91	13,18	13,22	37,00
Nie ($n = 32$)	7,33	12,76	10,46	35,90

Tabela 9. Ocena wartości wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie badanej w stosunku do normy stężenia selenu

Parametry	n	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
WBC Se $\geq 70 \mu\text{g/l}$	9	7,07	4,09	9,32	1,78
WBC Se $< 70 \mu\text{g/l}$	32	7,20	4,22	13,09	1,79
HGB Se $\geq 70 \mu\text{g/l}$	9	13,70	8,40	15,10	1,97
HGB Se $< 70 \mu\text{g/l}$	32	13,00	7,40	16,90	2,09
Czas od operacji do oznaczenia stężenia selenu w surowicy (w latach) Se $\geq 70 \mu\text{g/l}$	9	15,00	1,00	21,00	6,57
Czas od operacji do oznaczenia stężenia selenu w surowicy (w latach) Se $< 70 \mu\text{g/l}$	32	9,00	1,00	28,00	7,93
Wiek pacjenta w momencie badania Se $\geq 70 \mu\text{g/l}$	9	38,00	25,00	45,00	6,87
Wiek pacjenta w momencie badania Se $< 70 \mu\text{g/l}$	32	33,00	16,00	79,00	14,70

Tylko leukocyty (WBC) mają rozkład normalny w obu grupach, zatem ewentualna korelacja została porównana testem t-studenta, a pozostałe zmienne nieparametrycznym testem Manna–Whitneya.



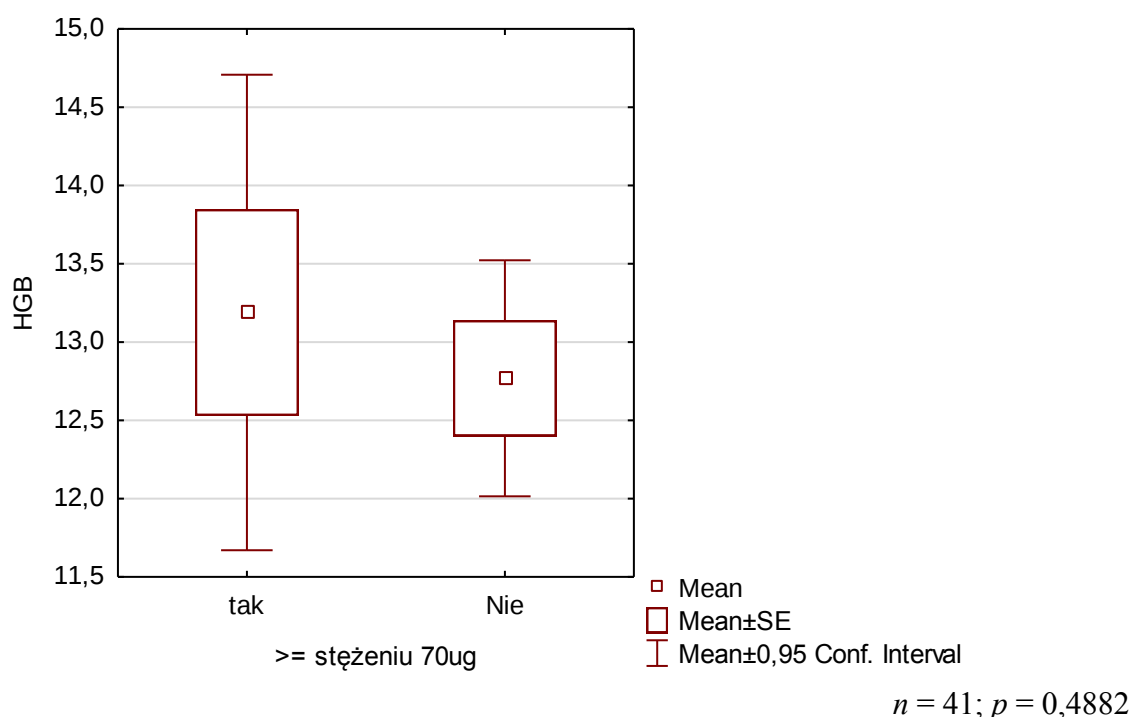
$n = 41; p = 0,5346$

Wykres 1. Średni poziom leukocytów w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej

W grupie badanej ($n = 41$) 9 pacjentów miało stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$, natomiast 32 $< 70 \mu\text{g/l}$. Średni poziom WBC dla grupy ze stężeniem selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$ wynosił 6,9 G/l, natomiast dla grupy ze stężeniem selenu $< 70 \mu\text{g/l}$ – 7,33 G/l.

W przypadku oceny średniego poziomu leukocytów w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do średniej w populacji polskiej nie stwierdzono istotnej różnicy ($p > 0,05$).

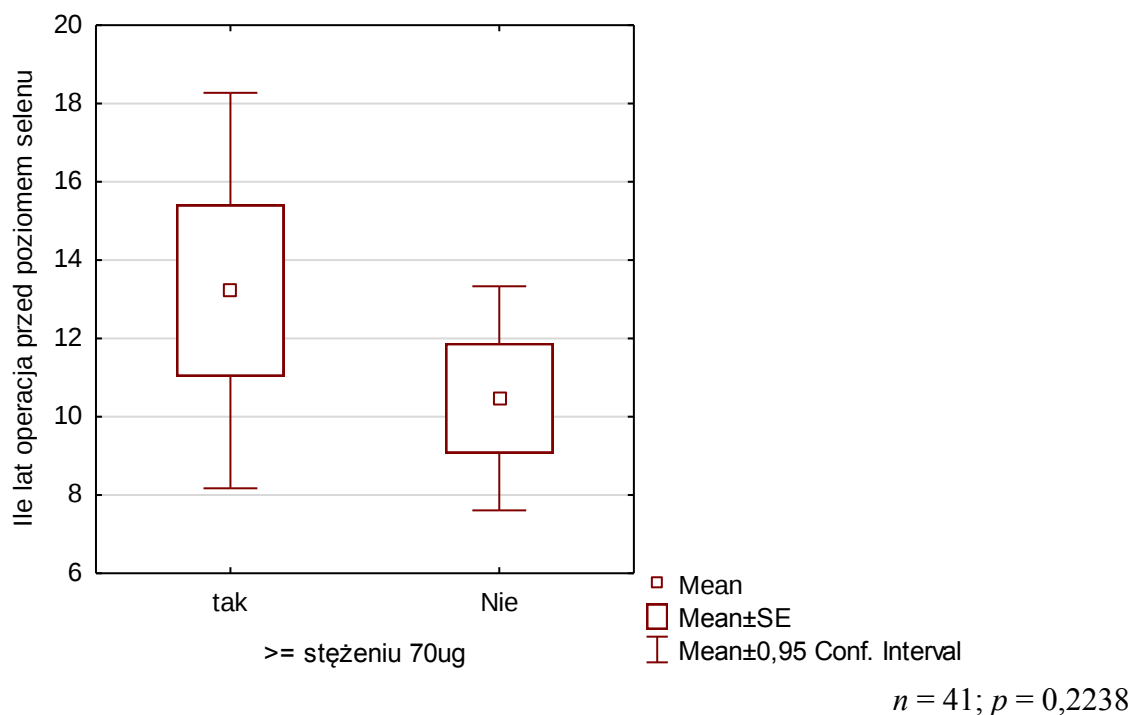
W przypadku pozostałych badanych czynników wykorzystano nieparametryczny test Manna–Whitneya. Nie uzyskano istotnych zależności ($p > 0,05$).



Wykres 2. Średni poziom hemoglobiny (HGB) w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej

Średni poziom HGB dla grupy ze stężeniem selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$ wyniósł 13,2 mmol/l, natomiast dla grupy ze stężeniem selenu $< 70 \mu\text{g/l}$ – 12,8 mmol/l.

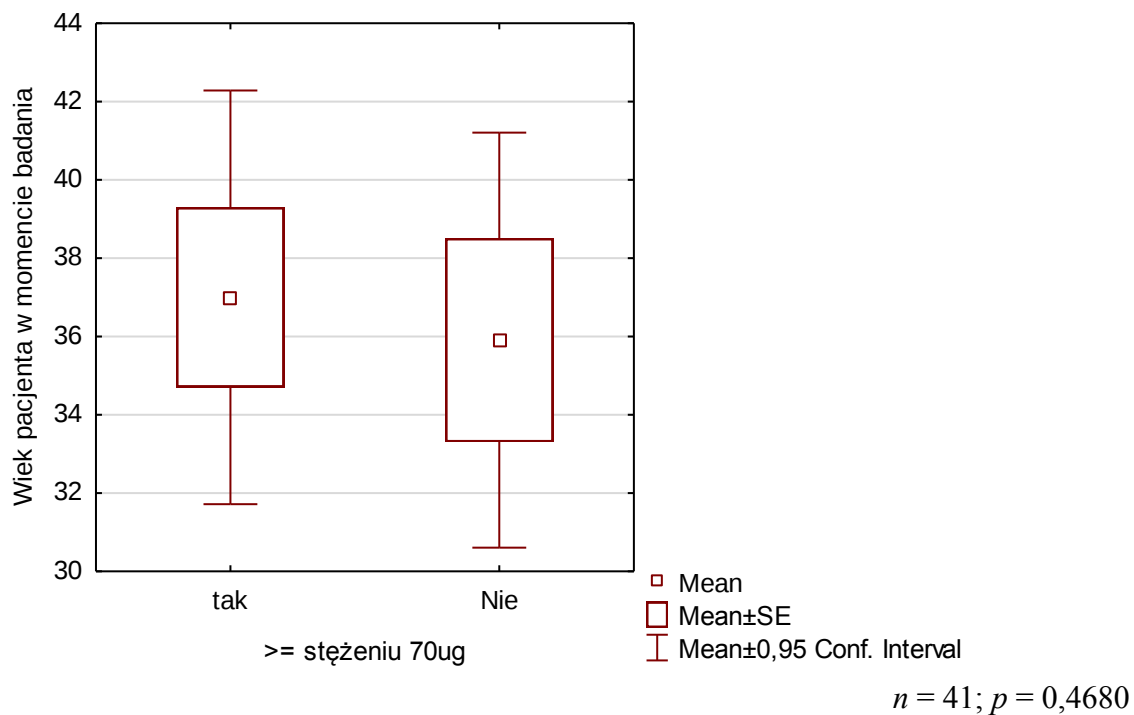
Uzyskano brak istotnej zależności ($p > 0,05$).



Wykres 3. Średni okres od operacji do czasu badania w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej

Średni czas od operacji dla grupy ze stężeniem seleniu $\geq 70 \mu\text{g/ml}$ wyniósł 13,2 roku, natomiast dla grupy ze stężeniem seleniu $< 70 \mu\text{g/ml}$ – 10,47 roku.

Uzyskano brak istotnej zależności ($p > 0,05$).



Wykres 4. Średni wiek chorych w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej

Średni wiek chorych dla grupy ze stężeniem selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$ wyniósł 37 lat, natomiast dla grupy ze stężeniem selenu $< 70 \mu\text{g/l}$ – 35,9 roku.

Uzyskano brak istotnej zależności ($p > 0,05$).

Występowanie polipów w DOPP w zależności od anatomicznego umiejscowienia (jelito cienkie/jelito grube) ilustruje tabela 10.

Tabela 10. Ocena ilościowa występowania polipów w DOPP w zależności od anatomicznego umiejscowienia w DOPP

Ilość polipów niezależnie od metody operacji	Polipy w zbiorniku i jelicie cienkim – grupa badana ($n = 41$)	Polipy w kikucie jelita grubego – grupa badana ($n = 41$)
≥ 10	15 (36,60%)	20 (48,70%)
< 10	13 (31,70%)	15 (36,59%)
brak	13 (31,70%)	6 (14,63%)

Założono podział ilości polipów na: równo i więcej niż 10 zmian polipowatych oraz poniżej 10 zmian polipowatych w jelicie lub ich brak.

Mnogie polipy (≥ 10) występują częściej w zachowanym kikucie jelita grubego ($n = 20$; 48,70%) niż w jelicie cienkim lub zbiorniku jelitowym ($n = 15$ osób; 36,60%).

Równocześnie w przypadku nielicznych zmian polipowatych (< 10) ich częstsze występowanie obserwuje się w kikucie jelita grubego ($n = 15$; 36,59%) niż w jelicie cienkim lub zbiorniku jelitowym ($n = 13$; 31,70%).

Brak polipów zauważa się częściej w jelicie cienkim lub zbiorniku jelitowym ($n = 13$; 31,70%) niż w kikucie jelita grubego ($n = 6$; 14,63%).

Charakterystykę zmian w GOPP wg skali Spigelmana przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Charakterystyka zmian polipowatych w GOPP wg skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP

Klasyfikacja Spigelmana – polipy GOPP	Grupa badana ($n = 41$)	Grupa badana (%)
Brak	5	12,20%
Stopień 1	8	19,51%
Stopień 2	15	36,59%
Stopień 3	10	24,39%
Stopień 4	3	7,32 %

Wszyscy pacjenci z grupy badanej ($n = 41$) mieli wykonane badanie endoskopowe GOPP. W 5 przypadkach (12,20%) nie zaobserwowano zmian patologicznych.

Stopień I zaawansowania choroby stwierdzono u 8 pacjentów (19,51%).

Stopień II wystąpił najliczniej w grupie badanej – aż w 15 przypadkach (36,59%).

Stopień III stwierdzono u 10 pacjentów (24,39%), a stopień IV – u 3 (7,32%).

W grupie badanej ($n = 41$) 13 chorych (31,70%) uzależnionych było od palenia tytoniu, natomiast 28 osób (68,30%) deklarowało niepalenie papierosów.

Dowolne witaminowo-mikroelementowe suplementy diety stosowało tylko 7 osób (17,07%), natomiast znacząca większość grupy badanej, bo 34 osoby (82,93%), takiej suplementacji nie przyjmowała.

Rodzinny charakter polipowatości przedstawia tabela 12 – ilustrująca zachorowania u najbliższych członków rodziny.

Tabela 12. Rozkład zachorowań na FAP u członków rodziny pacjentów z grupy badanej

Grupa badana ($n = 41$)	Zachorowania na FAP w rodzinie matki	Zachorowania na FAP w rodzinie ojca	Chore rodzeństwo
Tak	15 (36,59%)	14 (34,15%)	18 (43,90%)
Nie	26 (63,41%)	27 (65,85%)	23 (56,10%)

Zachorowania na FAP występujące w rodzinie matki stwierdzono u 15 chorych (36,59%), natomiast w rodzinie ojca – u 14 (34,15%).

Pozostałe osoby nie miały dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku FAP, co mogło być spowodowane wykrytym zespołem FAP *de novo* oraz brakiem badań lub badaniami w toku u pozostałych członków rodziny. Nie stwierdzono w grupie badanej ani jednej osoby, która miałaby krewnych chorych na FAP zarówno ze strony matki, jak i ojca. W grupie badanej 18 pacjentów (43,90%) miało chore rodzeństwo.

W grupie badanej ($n = 41$) kobiety ($n = 24$) dodatkowo były oceniane pod kątem miesiączkowania, stosowania terapii antykoncepcyjnej lub hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz operacji ginekologicznych – obrazuje to tabela 13.

Tabela 13. Ocena wybranych parametrów klinicznych u kobiet z grupy badanej

Grupa kobiet (<i>n</i> = 24)	Miesiączka	Leki antykoncepcyjne lub HTZ	Operacje ginekologiczne
Tak	15 (62,50%)	8 (33,33%)	4 (16,67%)
Nie	9 (37,50%)	16 (66,67%)	20 (83,33%)

Kobiet miesiączkujących było 15 (62,50%), niemiesiączkujących – 9 (37,50%).

Leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą stosowało 8 kobiet (33,33%), natomiast 16 (66,67%) nie robiło tego.

Operacje ginekologiczne przebyły 4 pacjentki (16,67%), pozostałe 20 kobiet (83,33%) nie operowano z powodów ginekologicznych.

4.2. Ocena stężenia selenu w stosunku do wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych

4.2.1. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniej w populacji polskiej a rodzaj przebytego zabiegu operacyjnego

W grupie pacjentów po kolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego IPAA (*n* = 27) w 6 przypadkach (22,22%) stężenie selenu było wyższe lub równe stężeniu średniemu w populacji polskiej, wynoszącemu 70 µg/l, natomiast u 21 pacjentów (77,78%) – niższe. W grupie pacjentów po kolektomii z zespoleniem ileorektalnym IRA (*n* = 14) w 3 przypadkach (21,43%) stężenie selenu było wyższe od średniej w Polsce, natomiast u 11 pacjentów (78,57%) – niższe. Opisane parametry przedstawia tabela 14.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między grupami (*p* > 0,05).

Tabela 14. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od przebytej operacji na jelicie grubym

Stężenie selenu ≥ 70 µg/l	Operacja sposobem IPAA	Operacja sposobem IRA
Tak	6 pacjentów (22,22%)	3 pacjentów (21,43%)
Nie	21 pacjentów (77,78%)	11 pacjentów (78,57%)
Razem	27 (100%)	14 (100%)
<i>n</i> = 41; <i>p</i> = 1,0000		

Pacjentów z polipami w DOPP podzielono na trzy parametry w zależności od ilości polipów: poniżej 10, powyżej 10 i bez polipów, a także na dwa regiony anatomiczne: polipy w jelicie cienkim/zbiorniku jelitowym (region I) oraz polipy w kikucie jelita grubego, niezależnie od typu operacji IPAA (bardzo krótki kikut pomiędzy zwieraczami odbytu a pierścieniem zespolenia) lub IRA (region II). Tabele 15 i 16 ilustrują korelacje parametrów.

Prawidłowe stężenie selenu miało po 7 osób w grupie z polipami w jelicie cienkim/zbiorniku oraz w grupie z polipami w kikucie jelita grubego.

Prawidłowe stężenie selenu u pacjentów bez polipów stwierdzono w obu grupach u 2 osób. Obniżone stężenie selenu w każdym z regionów anatomicznych z polipami lub bez obserwowano jednakowo u 32 pacjentów.

W grupie z polipami >10 w jelicie cienkim/zbiorniku – region I (9 osób) było najwięcej pacjentów z prawidłowym poziomem selenu (4 osoby; 44,44%). Natomiast w grupie z polipami <10 w kikucie jelita grubego – region II (9 pacjentów) stwierdzono prawidłowy poziom selenu u 5 osób (55,56%).

W przypadku obniżonego poziomu selenu w regionie I (32 pacjentów w grupie) rozkład badanych był praktycznie równy i wynosił: dla >10 polipów – 11 pacjentów (34,38%), dla <10 polipów – 10 pacjentów (31,25%), bez polipów – 11 pacjentów (34,38%).

W przypadku polipów w kikucie jelita grubego – region II (grupa 32 pacjentów) zaobserwowano największą liczbę chorych w grupie >10 polipów, tj. 18 pacjentów (56,25%).

Tabela 15. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w jelicie cienkim

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Jelito cienkie / zbiornik jelitowy – polipy >10	Jelito cienkie / zbiornik jelitowy – polipy <10	Jelito cienkie / zbiornik jelitowy – brak polipów	Razem pacjentów	Poziom istotności
Tak	4 (26,67%)	3 (23,08%)	2 (15,38%)	$n = 9$	
Nie	11 (73,33%)	10 (76,92%)	11 (84,62%)	$n = 32$	
Grupa	$n = 15$	$n = 13$	$n = 13$	$n = 41$	
Tak	4 (44,44%)	3 (33,33%)	2 (22,22%)	$n = 9$	
Nie	11 (34,38%)	10 (31,25%)	11 (34,38%)	$n = 32$	
	$n = 15$	$n = 13$	$n = 13$	$n = 41$	$p = 0,7666$

Tabela 16. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w kikucie jelita grubego

Stężenie endogennego selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Kikut jelita grubego – polipy >10	Kikut jelita grubego – polipy <10	Kikut jelita grubego – brak polipów	Razem pacjentów	Poziom istotności
Tak	2 (10%)	5 (33,33%)	2 (33,33%)	$n = 9$	
Nie	18 (90%)	10 (66,67%)	4 (66,67%)	$n = 32$	
Grupa	$n = 20$	$n = 15$	$n = 6$	$n = 41$	$p = 0,1963$
Tak	2 (22,22%)	5 (55,56%)	2 (22,22%)	$n = 9$	
Nie	18 (56,25%)	10 (31,25%)	4 (12,50%)	$n = 32$	
Grupa	$n = 20$	$n = 15$	$n = 6$	$n = 41$	

Nie uzyskano w obydwu porównaniach znamiennej zależności ($p > 0,05$).

4.2.2. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu w populacji polskiej a ilość polipów w GOPP wg klasyfikacji Spigelmana

W grupie badanej ($n = 41$) oceniono stężenie endogennego selenu w stosunku do średniej w populacji polskiej w korelacji do ilości polipów w GOPP wg klasyfikacji Spigelmana. Rozkład pacjentów pod kątem zaawansowania zmian w GOPP i stężenia selenu ilustruje tabela 17.

Tabela 17. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od stopnia skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Tak	Nie	n poszczególnych stopni klasyfikacji	Poziom istotności
Spigelman 0	2 (22,22%)	3 (9,38%)	$n = 5$	
Spigelman I	2 (22,22%)	6 (18,75%)	$n = 8$	
Spigelman II	4 (44,44%)	11 (34,38%)	$n = 15$	
Spigelman III	1 (11,11%)	9 (28,13%)	$n = 10$	
Spigelman IV	0 (0%)	3 (9,38%)	$n = 3$	
Razem	9 (100%)	32 (100%)	$n = 41$	$p = 0,5804$

U chorych ze stężeniem selenu równym lub wyższym od średniej w populacji polskiej ($n = 9$) najliczniejsza grupa występowała w stopniu zaawansowania II ($n = 4$;

44,44%), w stopniu zaawansowania 0 i I było po 2 pacjentów ($n = 2$; 22,22%), a w stopniu III – 1 pacjent ($n = 1$; 11,11%).

W przypadku chorych z obniżonym stężeniem selenu najliczniej reprezentowane były stopnie II ($n = 11$; 34,38%) oraz III ($n = 9$; 28,13%).

W przypadku stopnia IV żaden z pacjentów nie miał prawidłowego stężenia selenu ($n = 0$; 0%).

Niezależnie od wyniku stężenia selenu najliczniejszą grupą pacjentów była ta w II stopniu zaawansowania choroby ($n = 15$), następnie grupa III stopnia ($n = 10$).

W tej korelacji nie uzyskano znamiennej zależności ($p > 0,05$).

4.2.3. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a występowanie guzów desmoidalnych

Guzy desmoidalne zaobserwowano w grupie badanej u 6 pacjentów. Wszyscy chorzy z guzem desmoidalnym mieli niższe stężenie poziomu endogenego selenu w stosunku do średniej w populacji polskiej, co przedstawia tabela 18.

Tabela 18. Stężenie selenu w grupie badanej z guzami desmoidalnymi i bez guzów desmoidalnych

Guz desmoidalny	Poziom selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Poziom selenu $< 70 \mu\text{g/l}$
Brak	9 pacjentów (100%)	26 pacjentów (81,25%)
Występuje	0 pacjentów (0,00%)	6 pacjentów (18,75%)
	$n = 9$	$n = 32$

W grupie chorych z równym lub wyższym stężeniem endogenego selenu ($n = 9$) nie zaobserwowano guzów desmoidalnych. Natomiast w grupie pacjentów z obniżonym stężeniem selenu ($n = 32$) u 26 chorych (81,25%) nie stwierdzono guzów desmoidalnych, natomiast u 6 (18,75%) wystąpił guz desmoidalny.

Nie stwierdzono istotnej zależności dla tych obliczeń ($p = 0,3090$).

4.2.4. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a palenie papierosów

W przypadku palenia tytoniu nie stwierdzono istotnej korelacji ($p > 0,05$) w grupach palących i niepalących tytoń w stosunku do średniego stężenia selenu w populacji polskiej. Z grupy palącej tytoń 4 pacjentów (30,77%) miało stężenie selenu

wyższe od średniej dla populacji polskiej ($\geq 70 \mu\text{g/l}$), a pozostałych 9 pacjentów (69,23%) – poniżej średniej populacyjnej. W grupie chorych niepalących 5 osób (17,86%) miało stężenie selenu równe lub wyższe od $70 \mu\text{g/l}$, natomiast 23 pacjentów (82,14 %) miało niższe stężenie. Obliczenia ilustruje tabela 19.

Tabela 19. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów palących papierosy lub niepalących

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Papierosy – tak	Papierosy – nie
Tak	4 (30,77%)	5 (17,86%)
Nie	9 (69,23%)	23 (82,14%)
Razem	13	28
$p = 0,4288$		

4.2.5. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu w populacji polskiej a stosowanie witaminowych suplementów diety

Przeanalizowano dwie grupy pacjentów: stosujących suplementację witaminową i niestosujących. W tej pierwszej 4 pacjentów (57,14%) miało stężenie selenu wyższe od średniej, natomiast 3 pacjentów (42,86%) – niższe.

W grupie niestosującej suplementacji 5 osób (14,71%) miało stężenie endogenego selenu wyższe od średniej populacyjnej, natomiast 29 chorych (85,29%) – niższe. Korelacja wykazała istotną zależność ($p = 0,0307$). Obliczenia przedstawia tabela 20.

Wyliczono iloraz szans OR (ile razy częściej osoby stosujące suplementacje mają wartość stężenia Se $> 70 \mu\text{g/l}$):

- odds ratio = 7,733;
- 95% confidence interval: 1,313 to 45,533.

Osoby stosujące suplementację ponad 7-krotnie częściej mają stężenie selenu powyżej $70 \mu\text{g/l}$ w porównaniu z osobami niestosującymi suplementacji.

Tabela 20. Stężenie selenu w grupie badanej w przypadku stosowania suplementacji i jej niestosowania

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Suplementy diety – nie	Suplementy diety – tak
Tak	5 (14,71%)	4 (57,14%)
Nie	29 (85,29%)	3 (42,86%)
$p = 0,0307$		

4.2.6. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w stosunku do średniego stężenia w populacji polskiej a miesiączkowanie, stosowanie preparatów hormonalnych (HTZ lub leków antykoncepcyjnych) i operacje ginekologiczne

Wśród kobiet ($n = 24$) z grupy badanej przeanalizowano zależność między poziomem endogennego selenu a wybranymi parametrami. Nie uzyskano zależności ($p > 0,05$) dla żadnego z nich. Uzyskane wyniki prezentuje tabela 21.

Tabela 21. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w korelacji z wybranymi parametrami klinicznymi

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Miesiączka – tak	Miesiączka – nie	HTZ lub leki antykoncepcyjne – tak	HTZ lub leki antykoncepcyjne – nie	Operacje ginekologiczne – tak	Operacje ginekologiczne – nie
Tak	6 (40,00%)	1 (11,11%)	3 (37,50%)	4 (25,00%)	0 (00,00%)	7 (35,00%)
Nie	9 (60,00%)	8 (88,89%)	5 (62,50%)	12 (75,00%)	4 (100,00%)	13 (65,00%)
Zależność	$p = 0,1907$		$p = 0,6466$		$p = 0,2832$	

4.2.7. Stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniego poziomu populacji polskiej a wywiad rodzinny dotyczący FAP

Poddano analizie stężenie endogennego selenu w grupie badanej w korelacji do wywiadu rodzinnego. Grupę badaną podzielono na osoby mające chorych w rodzinie matki lub ojca. Porównywano też poziom selenu w zależności od posiadanego chorego rodzeństwa. Oceniano wartości selenu pod kątem płci.

W żadnym z tych porównań nie uzyskano zależnej istotności ($p > 0,05$).

Ocenę powyższych parametrów przedstawia tabela 22.

Tabela 22. Stężenie selenu w grupie badanej w korelacji z wywiadem rodzinnym i płcią pacjentów

Stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$	Choroba w rodzinie matki – nie	Choroba w rodzinie matki – tak	Choroba w rodzinie ojca – nie	Choroba w rodzinie ojca – tak	Chore rodzeństwo – nie	Chore rodzeństwo – tak	Płeć – kobiety	Płeć – mężczyźni
Tak	7 (26,92)	2 (13,33%)	6 (22,22%)	3 (21,43%)	7 (30,43%)	2 (11,11%)	7(29,17%)	2 (11,76%)
Nie	19 (73,08)	13 (86,67%)	21 (77,78%)	11 (78,57%)	16 (69,57%)	16 (88,89%)	17 (70,83%)	15 (88,24%)
Zależność	$p = 0,4447$		$p = 1,0000$		$p = 0,2544$		$p = 0,2623$	

4.3. Średnie wartości stężenia selenu dla ocenianych parametrów klinicznych i biochemicznych

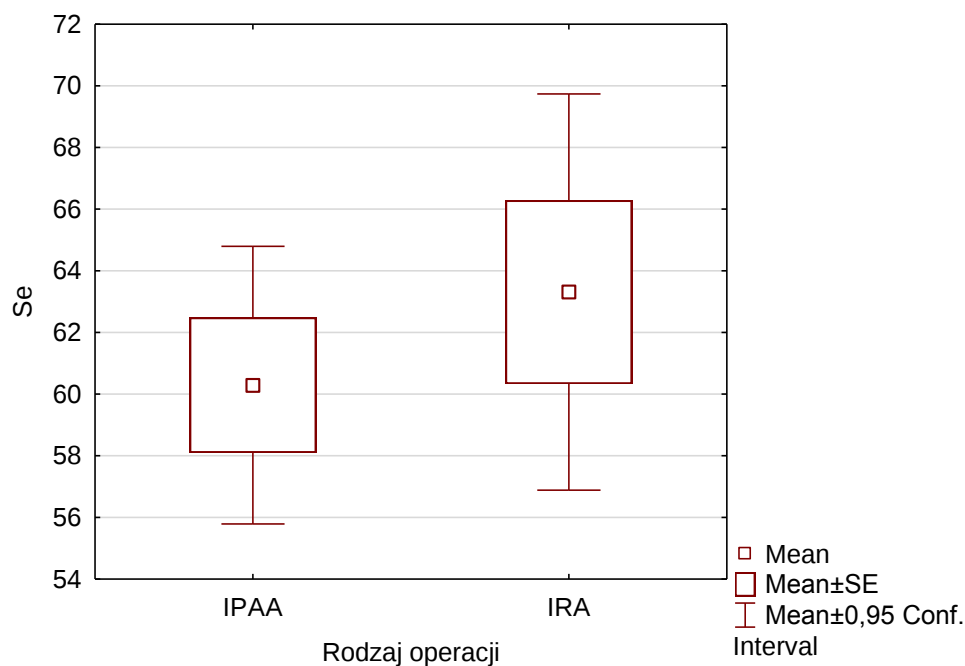
4.3.1. Porównanie stężenia selenu pomiędzy pacjentami operowanymi sposobem IPAA lub IRA

Porównano rozkład stężenia selenu w grupach pacjentów pod kątem operacji IPAA/IRA. W grupie badanej 27 osób przeżyło operację sposobem IPAA, natomiast 14 osób – sposobem IRA. Rozkład stężenia endogenego selenu w grupach został pokazany na wykresie 5.

Średnie stężenie selenu po operacji sposobem IPAA wyniosło $60,29 \mu\text{g/l}$, natomiast po operacji sposobem IRA – $63,31 \mu\text{g/l}$. Obliczenia przedstawia wykres 5. Pozostałe parametry ilustruje tabela 23.

Tabela 23. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od przebytej operacji (IPAA/IRA)

	Rodzaj operacji	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Poziom selenu	IPAA	$n = 27$	60,29	58,26	41,71	84,28	11,12
Poziom selenu	IRA	$n = 14$	63,31	61,90	45,50	88,63	11,12



$n = 41; p = 0,4219$

Wykres 5. Średnia wartość stężenia selenu a rodzaj przebytej operacji (IPAA/IRA)

W obliczeniach powyższych zmiennych uzyskano brak istotnej różnicy ($p > 0,05$).

4.3.2. Zależność stężenia selenu od ilości polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym

W przypadku porównania grup pacjentów pod kątem zależności pomiędzy stężeniem selenu w surowicy krwi a ilością polipów w DOPP – zbiorniku jelitowym/jelicie cienkim uzyskano następujące wyniki:

U 15 pacjentów stwierdzono ilość polipów >10 , u 13 chorych >10 polipów, natomiast u 13 osób polipów nie stwierdzono. Uzyskano brak normalności w podgrupie pacjentów z ilością polipów >10 (tab. 24 i 25).

Tabela 24. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym

	Polipy w zbiorniku lub jelicie cienkim	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu ($\mu\text{g/ml}$)	>10	15	59,94	55,80	46,23	79,41	11,39
Stężenie selenu ($\mu\text{g/ml}$)	brak	13	60,94	61,37	41,71	84,28	11,78
Stężenie selenu ($\mu\text{g/ml}$)	<10	13	63,29	60,92	47,99	88,63	11,16

Tabela 25. Wyniki statystycznej zależności (p) a ilość polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym

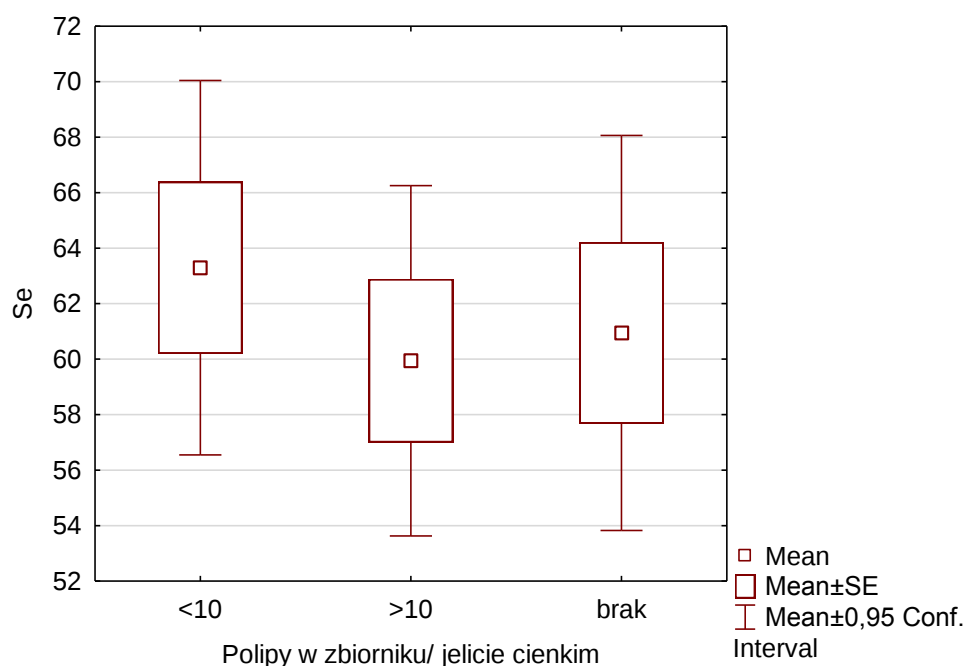
	Polipy w zbiorniku/ jelicie cienkim	N	W	p
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	>10	15	0,86	0,0313
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	brak	13	0,98	0,9861
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	<10	13	0,95	0,6136

Z uwagi na brak normalności w jednej z podgrup (polipy >10, $W = 0,86$; $p = 0,0313$) zastosowano test nieparametryczny Kruskala–Wallisa z testem *post hoc* Dunna w przypadku istotności pierwszego testu.

W pierwszym teście uzyskano brak zależności ($p = 0,7028$).

Wynik obrazuje wykres 6.

Średnie stężenie selenu u pacjentów z ilością polipów >10 wynosiło 59,94 $\mu\text{g/ml}$, u pacjentów z brakiem polipów – 60,94 $\mu\text{g/l}$, natomiast u pacjentów z <10 polipami – 63,29 $\mu\text{g/l}$.



$n = 41; p = 0,7028$

Wykres 6. Średnia wartość stężenia selenu w stosunku do ilości polipów w zbiorniku/jelicie cienkim

4.3.3. Zależność stężenia selenu od ilości polipów w kikucie jelita grubego

Porównanie stężenia endogennego selenu w korelacji z ilością polipów w kikucie odbytnicy przedstawia wykres 7. U 20 pacjentów stwierdzono >10 polipów, u 15 chorych <10 polipów, a u 6 nie stwierdzono ich obecności (tab. 26).

Tabela 26. Wyniki statystycznej zależności (p) a ilość polipów w kikucie jelita grubego

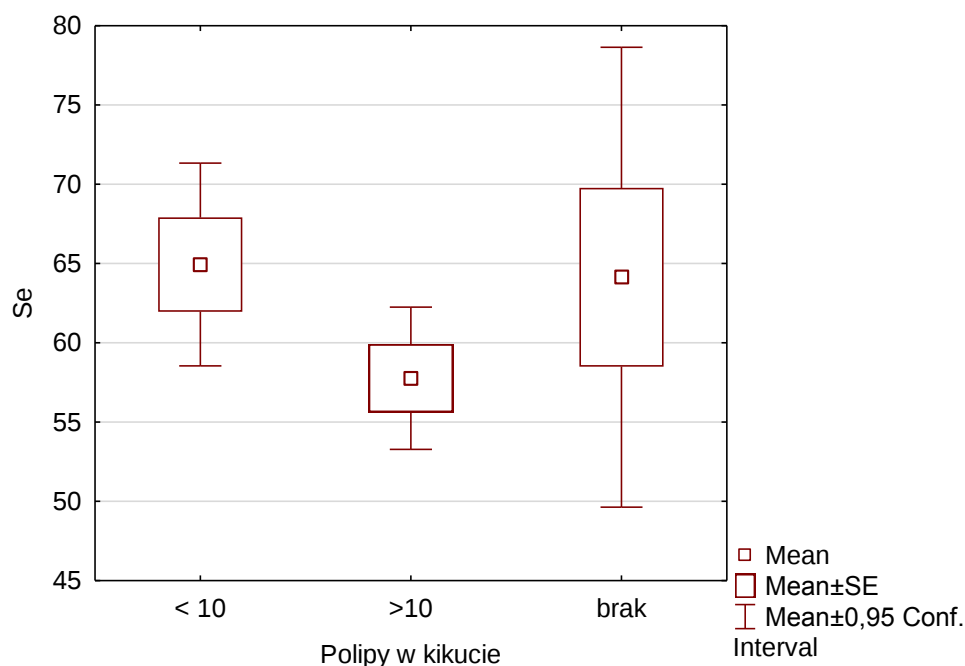
	Polipy w kikucie jelita grubego	N	W	p
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	>10	20	0,96	0,7273
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	<10	15	0,97	0,8887
Poziom selenu ($\mu\text{g/ml}$)	brak	6	0,94	0,7210

Wszystkie grupy mają rozkład normalny, zatem porównanie wykonano za pomocą analizy wariancji Anova z testem *post-hoc* Tukeya.

Zostało spełnione założenie o równości wariancji.

Nie uzyskano znamiennej zależności ($p = 0,1404$).

Średnie stężenie selenu u pacjentów z ilością polipów >10 wynosiło 57,76 $\mu\text{g/l}$, u pacjentów z brakiem polipów – 64,14 $\mu\text{g/l}$, a u pacjentów z ilością polipów <10 – 64,94 $\mu\text{g/l}$ (wykres 7).



$n = 41; p = 0,1404$

Wykres 7. Średnia wartość stężenia endogenego selenu w zależności od ilości polipów w kikucie odbytnicy

4.3.4. Zależność pomiędzy stężeniem endogenego selenu a ilością polipów w GOPP wg skali Spigelmana

Analizie poddano zależność pomiędzy średnim stężeniem selenu a zaawansowaniem występowania polipów w GOPP wg skali Spigelmana (tab. 27).

Tabela 27. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od stopnia skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP

	Polipy w GOPP wg skali Spigelmana	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	III	10	58,92	57,46	50,43	79,41	8,06
Stężenie selenu (µg/ml)	brak	5	66,46	67,53	51,52	74,99	8,98
Stężenie selenu (µg/ml)	I	8	64,66	67,68	47,99	72,60	8,62
Stężenie selenu (µg/ml)	II	15	61,79	59,21	41,71	88,63	14,41
Stężenie selenu (µg/ml)	IV	3	49,41	50,86	46,23	51,16	2,76

	Polipy w żołądku wg skali Spigelmana	<i>N</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Stężenie selenu (µg/ml)	III	10	0,79	0,01
Stężenie selenu (µg/ml)	brak	5	0,87	0,26
Stężenie selenu (µg/ml)	I	8	0,85	0,11
Stężenie selenu (µg/ml)	II	15	0,93	0,28
Stężenie selenu (µg/ml)	IV	3	0,79	0,10

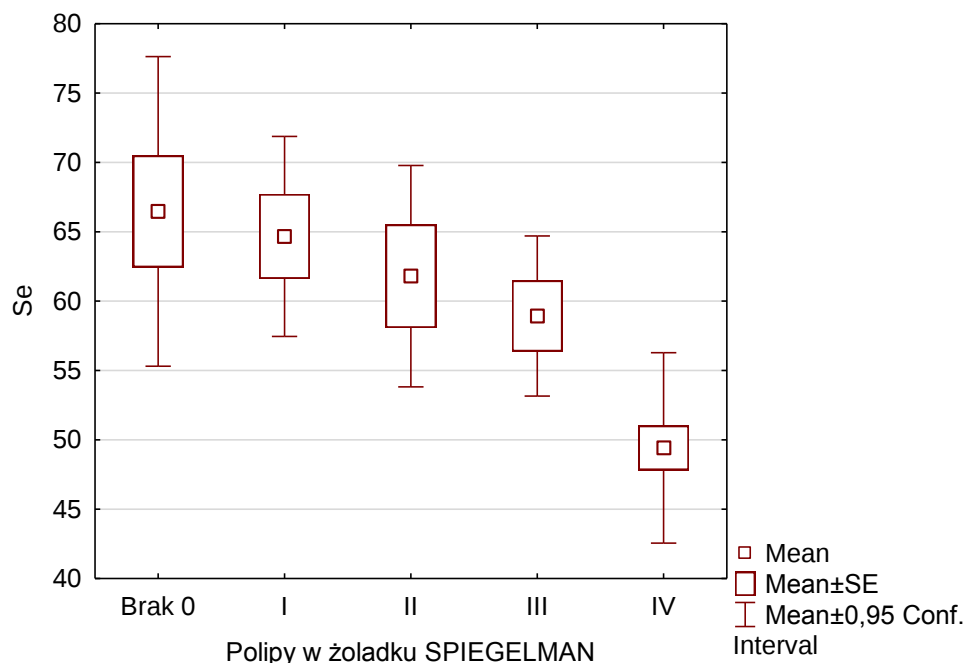
Nie uzyskano istotnych zależności ($p = 0,1308$).

Zależność pokazuje wykres 8.

Średnia wartość stężenia selenu w zależności od stopnia ilości polipów w żołądku wyniosła:

- dla stopnia 0 – 66,47 µg/l;
- dla stopnia I – 64,67 µg/l;

- dla stopnia II – 61,80 $\mu\text{g/l}$;
- dla stopnia III – 58,93 $\mu\text{g/l}$;
- dla stopnia IV – 49,42 $\mu\text{g/l}$.



$n = 41$; $p = 0,1308$

Wykres 8. Średnia wartość stężenia selenu w zależności od stopnia w klasyfikacji Spiegelmana

Na wykresie widać wyraźny spadek stężenia endogennego selenu w stosunku do zaawansowania zmian polipowatych w GOPP, ale liczności grup są zbyt małe, by wykazać istotne różnice ($p = 0,1308$).

4.3.5. Ocena korelacji stężenia selenu w grupach pacjentów palących i niepalących papierosy

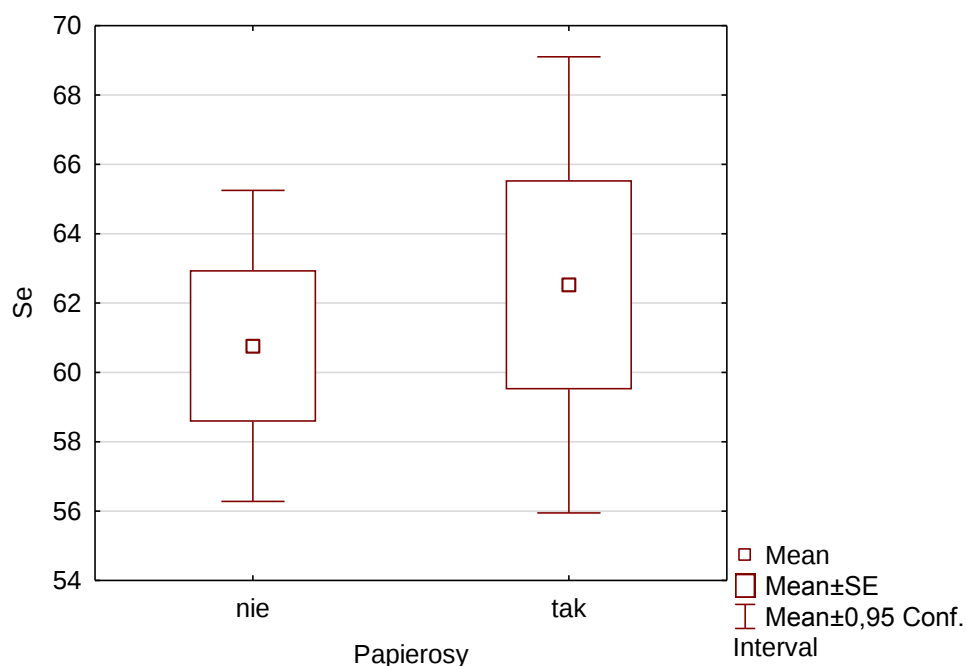
W ocenie korelacji między stężeniem selenu a paleniem tytoniu 13 pacjentów paliło tytoń, natomiast 28 było niepalących. Nie uzyskano istotnej zależności ($p = 0,6467$).

Obliczenia ilustruje wykres 9.

Średnie stężenie selenu dla osób niepalących wyniosło 60,76 $\mu\text{g/l}$, a dla palących – 62,52 $\mu\text{g/l}$ (tab. 28).

Tabela 28. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów palących i niepalących

	Palenie papierosów	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 13$	62,52	61,37	41,71	79,41	10,88
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 28$	60,76	58,61	45,50	88,63	11,56



$n = 41$; $p = 0,6467$

Wykres 9. Średnie stężenie selenu u osób palących i niepalących

4.3.6. Ocena stężenia endogenego selenu a stosowanie suplementacji przez pacjentów w grupie badanej

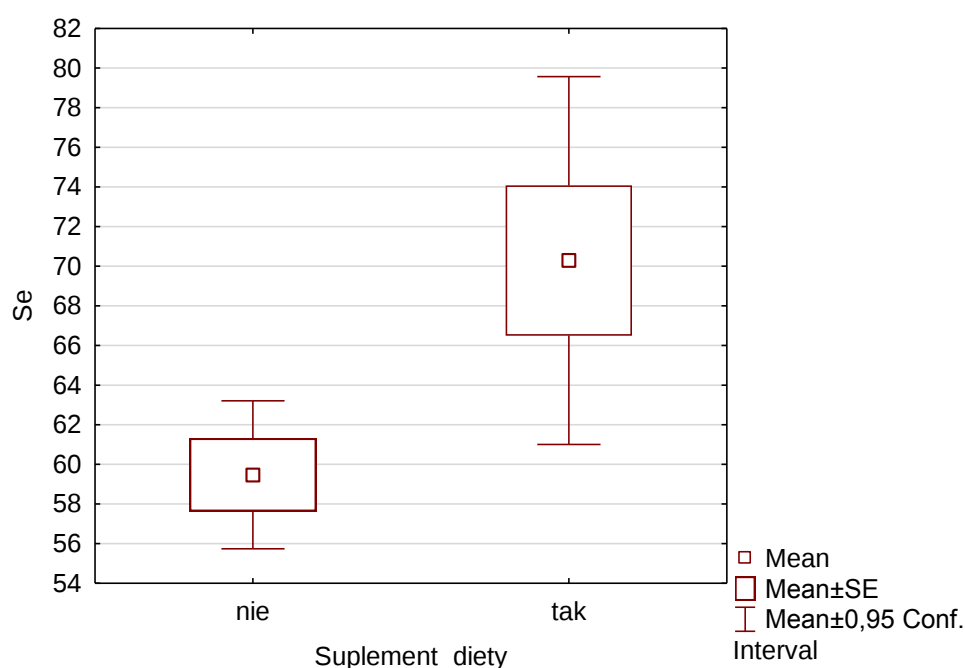
Oceniono także zależność pomiędzy stężeniem endogenego selenu a stosowaniem suplementacji preparatami witaminowymi. Większość pacjentów (34 osoby) nie stosowała tego typu preparatów – jedynie 7 chorych pobierało suplementację (tab. 29).

Średnie stężenie selenu u osób stosujących suplementację wynosiło 70,29 µg/l, natomiast u niestosujących – 59,48 µg/l (wykres 10). Uzyskano w obliczeniach istotną statystycznie różnicę dla tego porównania ($p = 0,0185$).

Wynika z tego, że osoby stosujące suplementację mają częściej wyższe stężenie endogenego selenu, niż wynosi średnia norma dla populacji polskiej (70 µg/l).

Tabela 29. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów stosujących suplementację lub niestosujących jej

	Suplementy diety	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 34$	59,47	58,27	41,71	84,28	10,70
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 7$	70,29	71,58	60,42	88,63	10,03



$n = 41; p = 0,0185$

Wykres 10. Średnie stężenie selenu w zależności od stosowania suplementów witaminowych diety

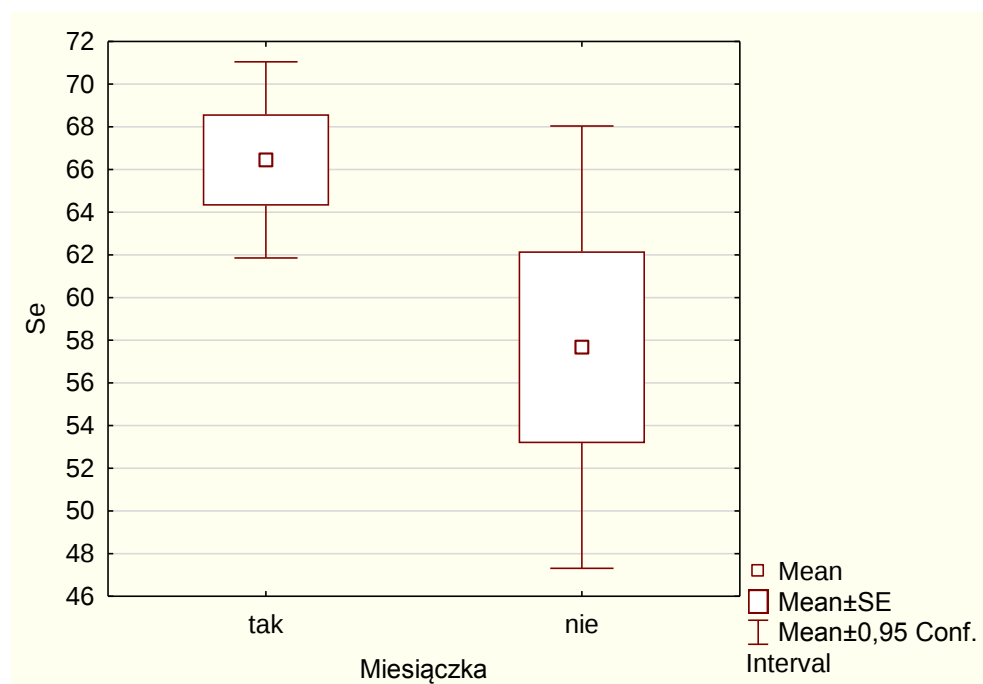
4.3.7. Porównanie stężenia selenu w surowicy krwi w grupie kobiet względem wybranych parametrów

4.3.7.1. Zależność pomiędzy stężeniem endogenego selenu a występowaniem miesiączki

Zależność pomiędzy stężeniem selenu a miesiączkowaniem w grupie kobiet ($n = 24$) przedstawiono na wykresie 11. Średnie stężenie selenu dla kobiet miesiączkujących wyniosło 66,45 µg/l, natomiast dla niemiesiączkujących – 57,67 µg/l (tab. 30 oraz wykres 11).

Tabela 30. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od występowania miesiączki

	Miesiączka	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 15$	66,44	66,71	54,39	79,41	8,29
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 9$	57,67	51,52	46,23	88,63	13,48



$n = 24; p = 0,0597$

Wykres 11. Średnie stężenie selenu w zależności od występowania miesiączki

W grupie kobiet ($n = 24$) 15 osób miesiączkowało, natomiast 9 nie miało miesiączki.

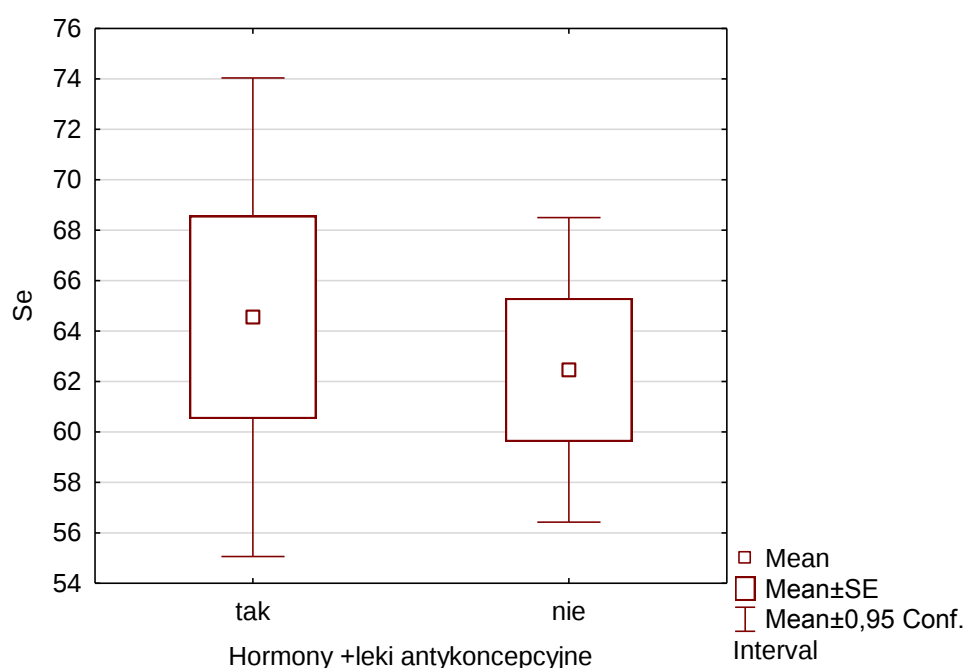
Stwierdzono brak istotnej różnicy w ocenie statystycznej ($p = 0,0597$).

4.3.7.2. Zależność pomiędzy stężeniem endogenego selenu a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) lub leków antykoncepcyjnych

Obliczenia statystyczne przedstawiają wykres 12 i tabela 31.

Tabela 31. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od stosowania HTZ lub leków antykoncepcyjnych

	HTZ lub leki antykoncepcyjne	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 8$	64,55	62,49	47,99	79,41	11,35
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 16$	62,46	61,90	46,23	88,63	11,33



$n = 24; p = 0,6747$

Wykres 12. Średnie stężenie selenu w zależności od stosowania leków antykoncepcyjnych lub HTZ

W grupie kobiet ($n = 24$) 8 pacjentek stosowało hormonalną terapię zastępczą (HTZ) lub leki antykoncepcyjne, a 16 badanych nie korzystało z nich.

Uzyskano wynik świadczący o braku istotnej zależności ($p = 0,6747$).

Średnie stężenie selenu dla grupy stosującej hormony lub leki antykoncepcyjne wyniosło 64,55 µg/l, natomiast dla pozostałych pacjentek – 62,46 µg/l.

4.3.7.3. Zależność pomiędzy stężeniem selenu w surowicy krwi a przebytymi lub nie operacjami ginekologicznymi

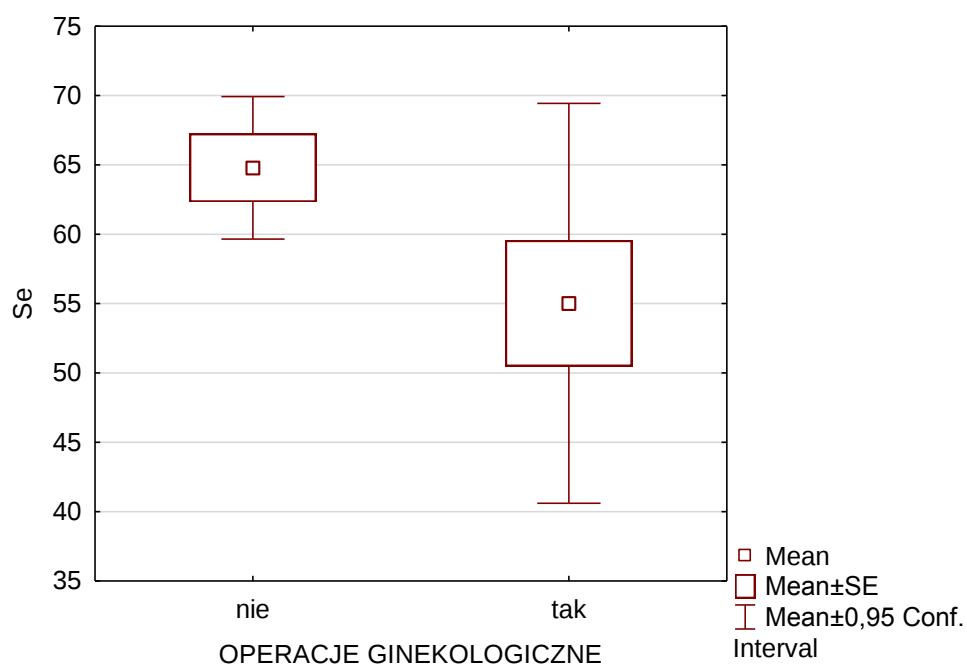
W grupie kobiet ($n = 24$) 4 chore były operowane ginekologicznie, natomiast 20 pacjentek nie było operowanych.

Średnie stężenie selenu w grupie kobiet nieoperowanych ginekologicznie wyniosło 64,79 $\mu\text{g/l}$, natomiast w grupie kobiet operowanych – 55,01 $\mu\text{g/l}$ (tab. 32 i wykres 13).

Nie stwierdzono istotnej zależności w tym porównaniu ($p = 0,1107$).

Tabela 32. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od przebytych lub nie operacji ginekologicznych

	Operacje ginekologiczne	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu ($\mu\text{g/ml}$)	Nie	$n = 20$	64,78	63,27	47,99	88,63	10,97
Stężenie selenu ($\mu\text{g/ml}$)	Tak	$n = 4$	55,01	53,15	46,23	67,53	9,05



$n = 24; p = 0,1107$

Wykres 13. Średnie stężenie selenu w zależności od przebytych lub nie operacji ginekologicznych

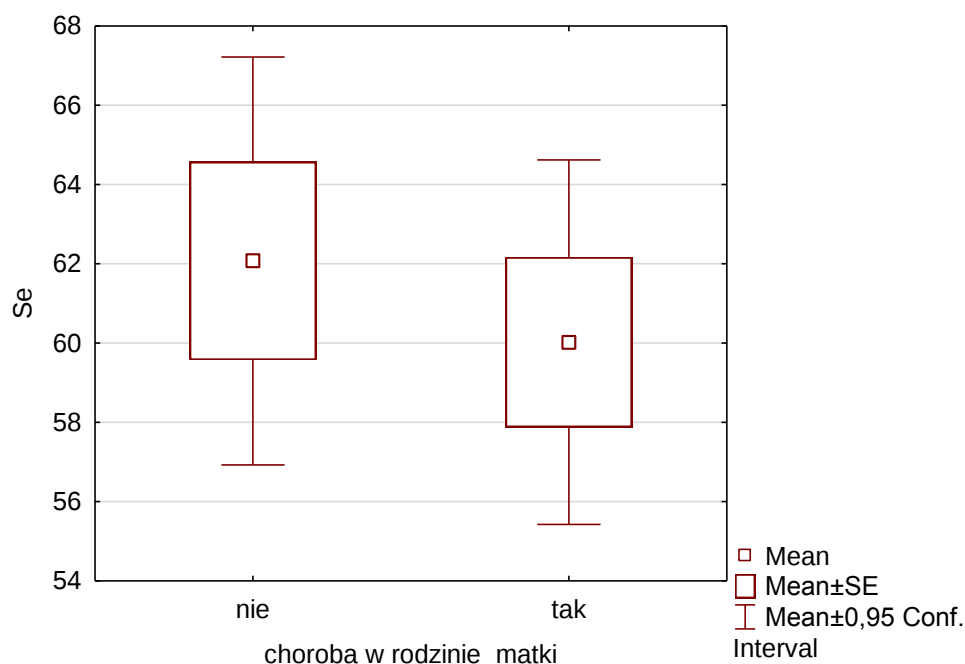
4.3.8. Porównanie zależności stężenia selenu w zestawieniu z rodzinnymi uwarunkowaniami FAP

4.3.8.1. Zależność pomiędzy stężeniem selenu a występowaniem FAP w rodzinie matki

Zależność pomiędzy stężeniem selenu a chorobami w rodzinie matki przedstawia wykres 14. Wykonane obliczenia obrazuje tabela 33.

Tabela 33. Stężenie selenu u pacjentów z grupy badanej nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony matki

	Choroba w rodzinie matki	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 26$	62,07	59,81	41,71	88,63	12,73
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 15$	60,02	60,87	47,99	74,99	8,29



Wykres 14. Średnie stężenie selenu u pacjentów nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony matki

Jeśli chodzi o występowanie FAP w rodzinie matki, u 15 pacjentów stwierdzono pozytywny wywiad w tym kierunku, natomiast 26 chorych nie miało obciążeń FAP ze strony rodziny matki.

Średnie stężenie selenu u chorych nieobciążonych FAP ze strony matki wynosi 62,07 µg/l, natomiast u obciążonych – 60,02 µg/l.

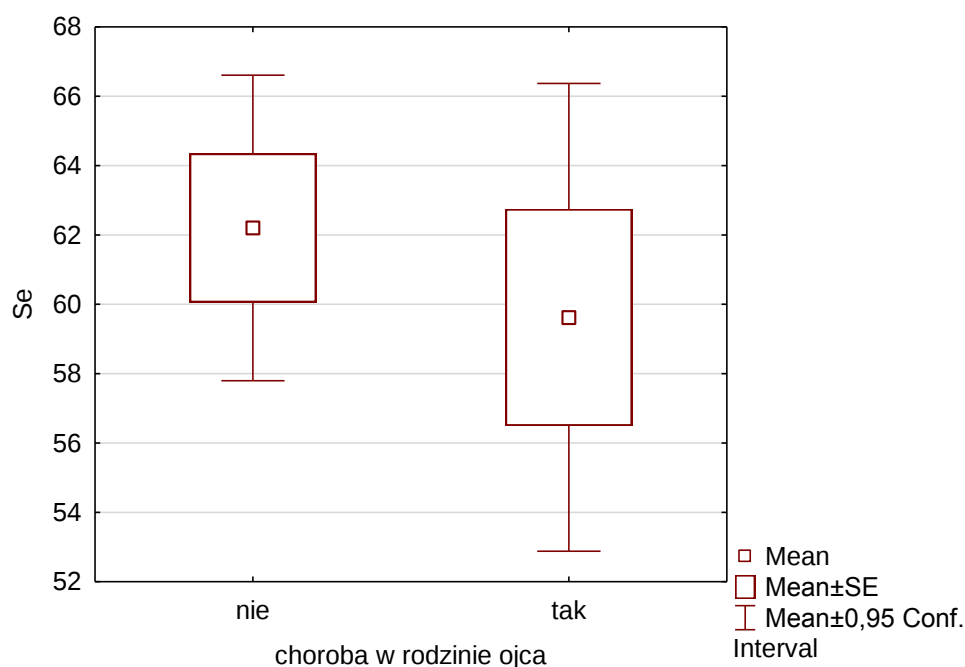
Nie stwierdzono istotności w tej korelacji ($p = 0,5807$).

4.3.8.2. Zależność pomiędzy stężeniem selenu a występowaniem FAP w rodzinie ojca

Korelacje przedstawia wykres 15, a obliczenia – tabela 34.

Tabela 34. Stężenie selenu u pacjentów z grupy badanej nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony ojca

	Choroba w rodzinie ojca	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 14$	59,62	59,81	41,71	79,41	11,68
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 27$	62,20	60,87	46,23	88,63	11,13



$n = 41$; $p = 0,4929$

Wykres 15. Średnie stężenie selenu u pacjentów nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony ojca

Występowanie FAP w rodzinie ojca stwierdzono w 14 przypadkach, natomiast 27 osób nie miało obciążeń ze strony rodziny ojca.

Średnie stężenie selenu u chorych nieobciążonych FAP ze strony ojca wyniosło 62,20 µg/ml, natomiast u obciążonych – 59,62 µg/l.

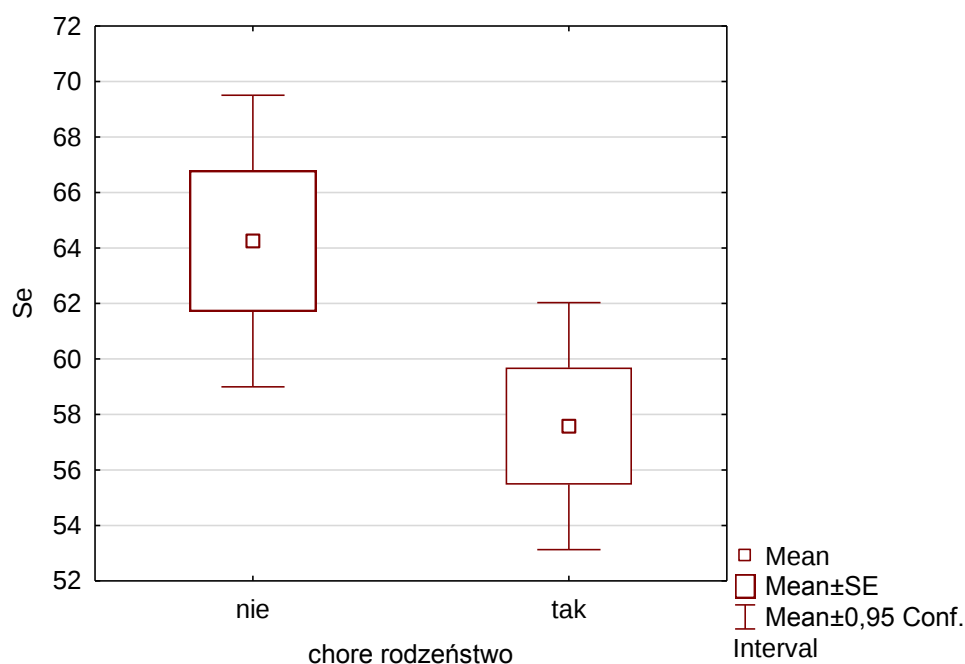
Nie uzyskano w porównaniu istotnej zależności ($p = 0,4929$).

4.3.8.3. Ocena stężenia endogenego selenu a występowanie FAP w rodzeństwie

Obliczenia statystyczne przedstawiono w tabeli 35 i na wykresie 16.

Tabela 35. Stężenie selenu w grupie badanej a występowanie FAP w rodzeństwie

	Chore rodzeństwo	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Nie	$n = 23$	64,25	61,37	45,50	88,63	12,15
Stężenie selenu (µg/ml)	Tak	$n = 18$	57,58	56,99	41,71	72,09	8,95



$n = 41$; $p = 0,0584$

Wykres 16. Średnie stężenie poziomu endogenego selenu a występowanie FAP w rodzeństwie

W grupie badanej ($n = 41$) 18 pacjentów miało chore rodzeństwo, a pozostałe 23 osoby nie posiadały chorego rodzeństwa lub były jedynakami.

Średnie stężenie selenu u badanych posiadających chore rodzeństwo wyniosło 57,58 µg/l, natomiast u nieposiadających – 64,25 µg/l.

Nie stwierdzono istotnej zależności ($p = 0,0584$).

4.3.9. Ocena zależności stężenia selenu od płci w grupie badanej

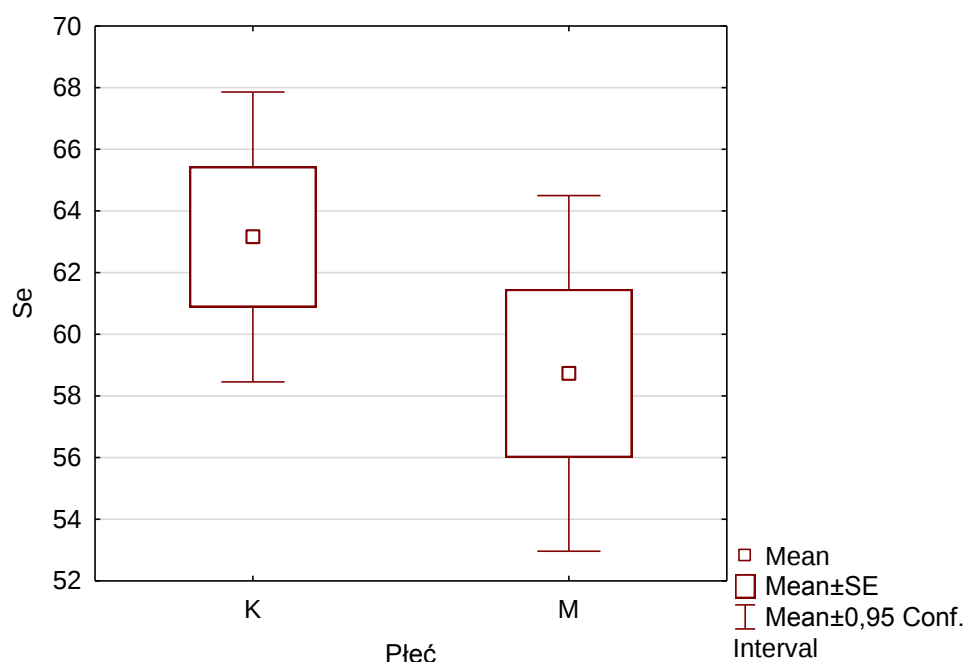
Grupę badaną tworzyły 24 kobiety i 17 mężczyzn.

Średnie stężenie selenu u kobiet wyniosło 63,16 µg/l, natomiast u mężczyzn – 58,73 µg/l.

Obliczenia ilustrują tabela 36 i wykres 17.

Tabela 36. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od płci pacjentów

	Płeć	Grupa pacjentów	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie selenu (µg/ml)	Kobiety	$n = 24$	63,15	61,90	46,23	88,63	11,13
Stężenie selenu (µg/ml)	Mężczyźni	$n = 17$	58,73	58,27	41,71	84,28	11,22



$n = 41$; $p = 0,2187$

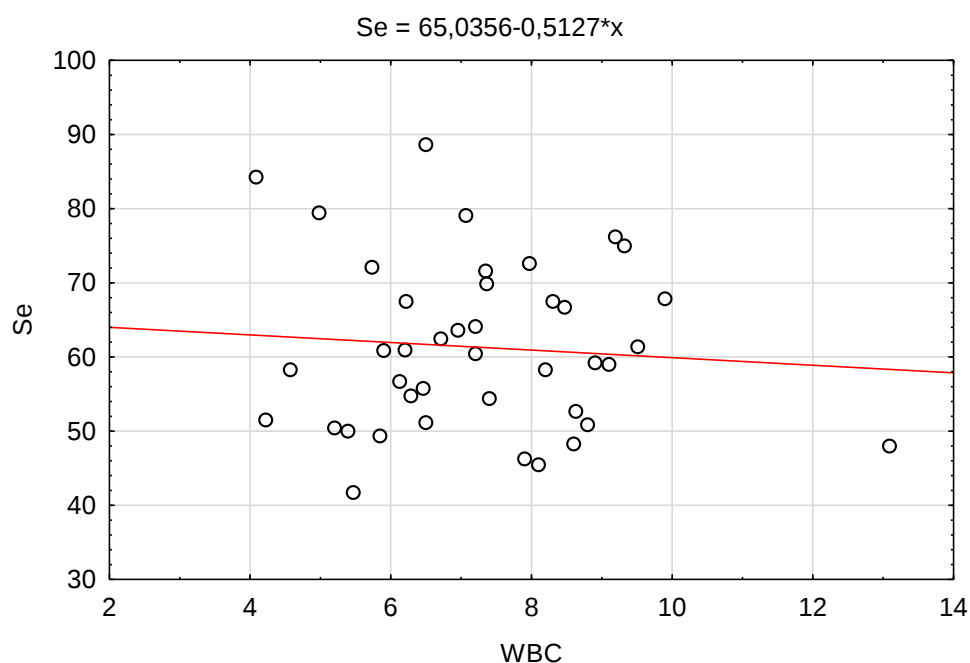
Wykres 17. Średnie stężenie selenu w korelacji do płci pacjentów

Nie stwierdzono istotnej różnicy ($p = 0,2187$).

4.3.10. Pozostałe korelacje możliwe do przeanalizowania

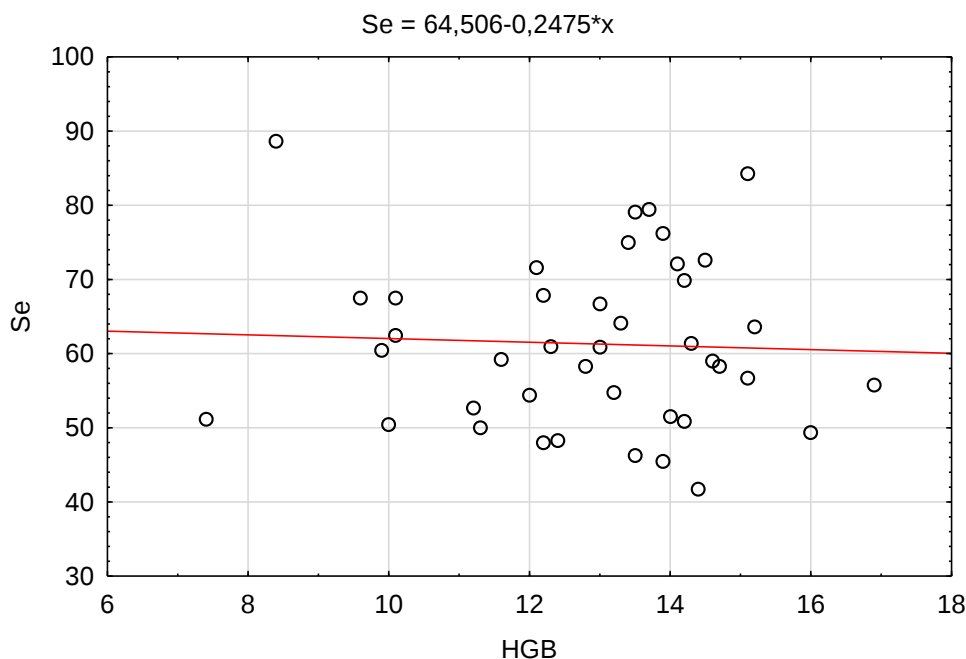
Dwie zmienne, tzn. czas (w latach), jaki upłynął od wykonania operacji do oznaczenia stężenia selenu, oraz wiek pacjenta w momencie oznaczania stężenia selenu, nie mają zgodności z rozkładem normalnym, dlatego korelacja tych zmiennych została obliczona za pomocą współczynnika korelacji rangowej Spearmana, a pozostałe za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona (najpierw jednak sprawdzono założenie o liniowości modelu).

Powyższe obliczenia ilustrują wykresy 18 i 19.



Wykres 18. Korelacja pomiędzy stężeniem selenu a poziomem WBC

Nie stwierdzono istotnej różnicy ($p = 0,6141$).



Wykres 19. Korelacja pomiędzy stężeniem selenu a poziomem HGB

Nie stwierdzono istotnej różnicy ($p = 0,7795$).

W obu porównaniach punkty losowo rozrzucone są nad i pod linią, więc można uznać założenie o liniowości zależności między badanymi zmiennymi.

Pozostałe parametry obliczono testem współczynnika korelacji rangowej Spearmana.

W analizie korelacji pomiędzy stężeniem selenu oraz czasem od przebytej operacji u pacjentów w grupie badanej nie stwierdzono istotnej zależności ($p = 0,0720$).

Natomiast w przypadku porównania stężenia endogenego selenu z wiekiem pacjenta z grupy badanej w momencie oznaczania stężenia uzyskano wynik istotnej korelacji między poziomem selenu a wiekiem (słaba wprost proporcjonalna – praktycznie brak związku; $p = 0,0217$).

4.4. Podsumowanie badania

W badaniu porównano stężenie endogenego selenu u pacjentów ze zdiagnozowanym FAP po przebytej operacji IPAA/IRA w stosunku do średniej w polskiej populacji.

Wyniki stężenia selenu w grupie badanej były generalnie obniżone w stosunku do średniej w populacji polskiej (70 $\mu\text{g/l}$).

W przeprowadzonych badaniach porównywano stężenie selenu pod kątem wielu czynników i zmiennych.

Badane korelacje wymieniono poniżej:

1. Dwie grupy pacjentów: po zabiegach sposobem IPAA i IRA.
2. Chorzy z polipami w zbiorniku jelitowym/jelicie cienkim w zależności od ich liczności: >10 , <10 , brak polipów.
3. Osoby z polipami w kikucie jelita grubego w zależności od ich liczności: >10 , <10 , brak polipów.
4. Chorzy w zależności od zaawansowania polipów w GOPP wg skali Spigelmana.
5. Dwie grupy chorych: palący i niepalący.
6. Dwie grupy osób: stosujące suplementy diety lub nie.
7. Oddzielnie grupy kobiet w zależności od występowania lub nie miesiączki, stosowania leków antykoncepcyjnych, przebytych operacji ginekologicznych.
8. Chorzy obciążeni FAP ze strony rodziny matki lub ojca.
9. Dwie grupy pacjentów: posiadający chore rodzeństwo lub nie.
10. Dwie grupy: kobiety i mężczyźni.
11. Porównano średni poziom WBC u pacjentów posiadających stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$ oraz $< 70 \mu\text{g/l}$.
12. Porównano średni poziom HGB u pacjentów posiadających stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/l}$ oraz $< 70 \mu\text{g/l}$.
13. Porównano średni wiek u chorych posiadających stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/ml}$ oraz $< 70 \mu\text{g/l}$.
14. Porównano średni czas od przebytej operacji u osób posiadających stężenie selenu $\geq 70 \mu\text{g/ml}$ oraz $< 70 \mu\text{g/l}$.
15. Porównano stężenie selenu u chorych ze współistniejącym guzem desmoidalnym i bez desmoidu.

W większości powyższych korelacji nie stwierdzono statystycznych zmienności ani różnic.

Porównując grupy chorych ze stężeniem selenu równym lub wyższym od średniej populacyjnej oraz obniżonym stężeniem endogenego selenu, wykazano istotne statystycznie różnice dla stężenia selenu w zależności od stosowania witaminowych suplementów diety.

5. Dyskusja

5.1. Rola selenu w organizmie człowieka

Jak przedstawiono we wstępie, historia badań nad rolą selenu w organizmach żywych, w tym człowieka, ma zaledwie 67 lat. Badania naukowe i publikacje udowadniają istotny wpływ selenu na prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka. Selen jest niezbędny do utrzymania równowagi przemian biochemicznych ciała ludzkiego.

Jego udział w mechanizmach antyoksydacyjnych, prawidłowej proliferacji czy protekcji łańcucha DNA jest oczywisty [178].

Rozwój technik molekularnych końca XX i XXI wieku dał szerokie możliwości oceny roli selenu w procesach życiowych.

Badania prof. Lubińskiego i wsp. [179] przedstawiają asocjacje pomiędzy stężeniem selenu we krwi a ryzykiem raka płuc, krtani, piersi, trzustki, żołądka i jelita grubego.

Kolejne publikacje wskazują na korzystny wpływ selenu w czasie leczenia ciężkich postaci ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS), urazów i oparzeń [180,181], a także na protekcyjne działanie selenu na mięsień sercowy i nerki [182] czy jego wspomagające działanie przy urazach rdzenia kręgowego [183].

Najnowsze publikacje przedstawiają pozytywny wpływ selenu na właściwe procesy proliferacyjne, tym samym na prawidłowe gojenie się ran [184–186].

W prezentowanej pracy oznaczono stężenie selenu w surowicy krwi w grupie pacjentów z zespołem rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP).

W dostępnej literaturze jest niewiele badań korelacji stężenia tego mikroelementu z zespołem polipowatości. Większość badań dotyczy wpływu selenu na przebieg kliniczny nowotworów jelita grubego niezwiązanych z polipowatością.

Pomimo niepodważalnej istotności tego pierwiastka badań klinicznych na temat wpływu selenu na organizm człowieka jest stosunkowo mało. Wynika to prawdopodobnie z kilku czynników. Z uwagi na krótki czas od odkrycia biologicznie istotnych funkcji selenu wiedza na jego temat jest cały czas niewielka.

Selen to nadal niedoceniany parametr biochemiczny w praktyce klinicznej. Spowodowane jest to dużymi trudnościami w jego prawidłowym oznaczeniu,

wymagającymi wysoce specjalistycznych spektrometrów i odpowiednio wyszkolonego personelu w laboratorium.

Oznaczanie stężenia tego pierwiastka jest stosunkowo trudno osiągalne w warunkach szpitalnych. W niewielu jednostkach szpitalnych oznaczanie stężenia selenu jest dostępne.

Często jest to badanie, które należy wysłać do specjalistycznego laboratorium, co wiąże się ze stosunkowo długim czasem oczekiwania na wyniki.

Ponadto próbkę krwi trzeba dodatkowo przygotować przed wysyłką – odwirowując surowicę, a następnie zamrażając ją, najlepiej w temperaturze około -70 – 80°C . W takiej temperaturze należy transportować próbki surowicy.

Jednostkowe oznaczenie stężenia selenu jest stosunkowo drogim badaniem. Jego cena to około 150–200 zł.

W obydwu klinikach, w których przeprowadzano badania na potrzeby niniejszej pracy, w ostatnim roku nie oznaczano rutynowo stężenia selenu dla hospitalizowanych pacjentów. Może to świadczyć o braku doświadczenia klinicznego w przydatności monitorowania tego parametru w przebiegu wybranych jednostek chorobowych.

5.2. Ocena stężenia selenu u pacjentów po kolektomii z zespoleniem ileorektalnym (IRA) i proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego (IPAA)

Kolektomia z zespoleniem ileorektalnym (IRA) lub proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego (IPAA) są postępowaniami z wyboru u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczolakowatą.

Zauważalnym problemem w praktyce klinicznej są występujące zaburzenia metaboliczne u chorych po kolektomii, szczególnie jednak po proktokolektomii. Całkowite wycięcie jelita grubego jest stosunkowo rozległym zabiegiem w zakresie jamy brzusznej i obciążającym dla pacjenta. Przyczyny zaburzeń metabolicznych u chorych są różnorokie: przyśpieszenie czasu pasażu treści jelitowej, zmniejszenie powierzchni wchłaniania, zaburzenie przemian biochemicznych kwasów żółciowych [187], następstwa zapalenia wytworzonego zbiornika jelitowego.

Kolejnym możliwym czynnikiem zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza we wczesnym okresie po operacji, są biegunki związane z brakiem adaptacji jelita cienkiego.

Biegunki w tej grupie chorych mogą pojawiać się ze względu na skrócenie czasu pasażu, brak równowagi flory bakteryjnej, zapalenie zbiornika jelitowego, infekcje wirusowe czy też ileostomię protekcyjną, która dodatkowo zwiększa zakres dysfunkcji, czyli skraca funkcjonalnie przewód pokarmowy.

Biegunki u chorych pozbawionych jelita grubego przebiegają zazwyczaj w sposób gwałtowniejszy niż w populacji osób zdrowych. Mogą one powodować w krótkim czasie znaczną dekompensację równowagi wodno-elektrolitowej.

W dostępnej literaturze niektórzy autorzy wykazują występujące u pacjentów po kolektomii (IRA) czy proktokolektomii (IPAA) niedobory witamin i mikroelementów [188]. Istnieje jednak brak pełnej zgodności w tym zakresie. Inne badania stwierdzają brak różnic w poziomach witamin i mikroelementów u chorych po całkowitej resekcji jelita grubego w porównaniu ze zdrową populacją [189].

U większości chorych mechanizmy adaptacyjne jelita cienkiego powodują stosunkowo niewielką ilość powikłań metabolicznych. Jest to bardzo istotne zjawisko pod kątem jakości życia po kolektomii czy proktokolektomii.

W badaniach jakość życia po resekcji jelita grubego z powodu FAP jest zdecydowanie wyższa niż po zabiegach resekcyjnych z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [190].

Pacjenci z FAP ze względu na opisane powyżej zaburzenia stanowić mogą potencjalną grupę, w której może dojść do obniżenia stężenia selenu w stosunku do normy w populacji polskiej.

W dostępnej literaturze naukowej praktycznie nie ma publikacji na temat problemu analizowanego w niniejszej pracy; przedstawione powyżej wyniki mają charakter badań nowatorskich, co jednak z pewnością utrudnia ich odniesienie do wyników innych badań.

Przeglądając bazy naukowe PubMed i Ovid, próbowano zdobyć wiadomości na temat korelacji stężenia selenu z wybranymi zmiennymi, wykorzystując następujące sformułowania:

- selenium and familial adenomatous poliposis – dostępne prace dotyczą ogólnie raka jelita grubego, a nie FAP;
- selenium and colectomy – brak prac;
- selenium and pouch – brak prac;
- selenium and desmoid – brak prac;

- selenium and ileorectal anastomosis – brak prac;
- selenium and proctocolectomy – dwie publikacje [191,192].

W przypadku oceny stężenia selenu po proktokolektomii dostępne piśmiennictwo przedstawia pracę obejmującą grupę 55 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub FAP po proktokolektomii. W publikacji autorzy stwierdzili brak istotnych odchyleń stężenia selenu i innych pierwiastków śladowych poza manganem w grupie chorych w stosunku do populacji zdrowej [191]. Stosunkowo niewielka grupa badana oraz jednoczesna ocena dwóch odmiennych jednostek chorobowych sprawiają, że obserwacje te są w niewielkim stopniu przydatne klinicznie.

Kolejna publikacja obejmuje grupę 100 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – 50 po zabiegu IPAA i 50 z ileostomią końcową. W badaniu nie stwierdzono różnic w stężeniach mikroelementów u chorych w porównaniu z populacją zdrową [192]. Badanie nie obejmuje pacjentów z FAP.

Zarówno potencjalne wyjaśnianie zaburzeń poziomu selenu, jak i brak danych literaturowych na ten temat uzasadniają zrealizowanie przedstawionych badań.

Uzyskanych wyników nie można odnieść do innej pod względem czynników geograficznych i środowiskowych populacji polskiej.

W prezentowanej pracy stężenie selenu w grupie badanej było niższe w stosunku do średniej w populacji polskiej (70 µg/l).

Położenie geograficzne Polski i częste występowanie gleb ubogoselenowych może mieć wpływ na niższe stężenie selenu w grupie badanej.

Nie można wykluczyć występowania niższego stężenia selenu u pacjentów z grupy badanej w stosunku do średniej w polskiej populacji jeszcze przed zabiegiem resekcyjnym.

Jednak brak statystycznie istotnego wpływu na stężenie selenu rodzaju przebytego zabiegu operacyjnego i czasu, jaki upłynął od operacji, koreluje z obserwacjami z nielicznych prac badawczych wymienionych w dyskusji powyżej.

Można postawić tezę, że duży zabieg resekcyjny jelita grubego nie ma wpływu na wchłanianie selenu w grupie pacjentów z FAP. Natomiast nie można wykluczyć, że obniżone stężenie selenu w grupie badanej występowało już przed operacją.

Być może wynika to z dobrej adaptacji jelita cienkiego. Ponadto chorzy na FAP są operowani w młodym wieku (18–20 lat), co może być istotne dla szybkości adaptacji jelita cienkiego i prawidłowych mechanizmów wchłaniania selenu.

Jednak uwarunkowania geograficzne i niskie stężenie selenu w pożywieniu pomimo dobrej adaptacji przewodu pokarmowego mogą powodować deficyt tego pierwiastka w surowicy krwi w grupie chorych na FAP.

Ponadto można sądzić, że po dużym zabiegu resekcyjnym pacjenci mogą wykluczyć ze swojej diety część produktów żywieniowych bogatych w selen (np. rośliny strączkowe, mięso), z uwagi na ich ciężkostrawność i możliwość występowania po nich takich dolegliwości jak bóle brzucha, wzdęcia i biegunki.

Aspektem, który może być istotny w próbie utrzymania prawidłowego stężenia selenu w grupie pacjentów z FAP, jest zmiana nawyków żywieniowych po resekcji jelita grubego. Być może zbilansowana, optymalna dieta, szczególnie z włączeniem części produktów spożywczych bogatych w selen, nie tylko ułatwi normalne funkcjonowanie chorych po zabiegu resekcyjnym, lecz może również optymalnie uzupełniać poziom mikroelementów. Na podstawie obserwacji własnych wydaje się, że zdecydowana większość chorych zwraca uwagę na swoją dietę i stara się ją zoptymalizować.

5.3. Korelacja stężenia selenu z występowaniem polipów gruczolakowatych w górnym i dolnym odcinku przewodu pokarmowego w grupie pacjentów z FAP oraz czasem, jaki upłynął od operacji

Ogromny postęp medycyny i jej rozwój jako nauki w ostatnich latach ograniczył znacząco występowanie raka jelita grubego u pacjentów z rozpoznaniem zespołem polipowatości rodzinnej (FAP). Nowoczesne standardy postępowania – takie jak metody diagnostyki genetycznej, badań przesiewowych w rodzinach podejrzanych o FAP, proktokolektomia odtwórcza wykonywana profilaktycznie, schematy nadzoru endoskopowego, powstanie wyspecjalizowanych ośrodków klinicznych zajmujących się tą jednostką chorobową czy wreszcie większa świadomość zarówno lekarzy, jak i pacjentów – spowodowały znaczne wydłużenie życia chorych z FAP.

Przed wprowadzeniem profilaktycznego zabiegu proktokolektomii odtwórczej oraz przed wykonywaniem badań przesiewowych w obciążonych rodzinach długość życia chorych wynosiła w badaniach zaledwie 41,8 roku [193].

Wprowadzenie profilaktycznego wykonywania zabiegu proktokolektomii odtwórczej i ww. standardów pozwoliło na znaczące wydłużenie czasu życia tych pacjentów, średnio do 63,6 roku [194] – w ocenie Wildinga, Inghama, Lalloo i wsp. czas

przeżycia chorych z FAP był znacząco niższy w porównaniu z grupą osób zdrowych, których średni czas przeżycia wyniósł 80 lat.

Wraz z upływem czasu od profilaktycznej proktokolektomii (IPAA) lub kolektomii ze zbiornikiem liczba polipów w zakresie górnego i dolnego przewodu pokarmowego może rosnąć. Tym samym wzrasta ryzyko nowotworzenia w polipach, które należy do jednej z najczęstszych przyczyn zgonów pacjentów po zabiegu resekcyjnym sposobem IPAA lub IRA [195].

Niniejsza praca przedstawia korelację między stężeniem selenu we krwi a polipami w GOPP i DOPP.

W przypadku oceny stężenia selenu w stosunku do średniej w populacji polskiej w korelacji z ilością polipów w GOPP nie uzyskano istotnych statystycznie zależności.

Zauważono jednak następującą tendencję: im wyższy stopień skali Spigelmana, tym niższe średnie stężenie selenu w danej podgrupie pacjentów.

Z uwagi na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu nie można było wykazać statystycznie istotnych różnic.

Wynik wspomnianej tendencji może wskazywać na związek czynników fenotypowych ilości i umiejscowienia polipów w przewodzie pokarmowym z uzyskanymi wartościami endogenego selenu. Ponadto autor niniejszej pracy uważa, że można przyjąć tezę o modyfikalności ilości polipów w GOPP przez utrzymywanie wyższych stężeń selenu u pacjentów z FAP.

Wydaje się bardzo istotne, że w przypadku zależności między ilością polipów w GOPP a obniżonym stężeniem endogenego selenu konieczna jest bardzo staranna endoskopowa ocena górnego odcinka przewodu pokarmowego, w szczególności miejsc po wcześniejszych polipektomiach, w których w badaniach histopatologicznych wyszła dysplazja. Ryzyko nawrotów polipów gruczolakowatych w tych miejscach po polipektomii wynosi nawet 50–100% [196]. Obecnie niestety większość protokołów badań GOPP u chorych z FAP nie pozwala na dokładną ocenę miejsc po polipektomii.

W swojej pracy Yao przedstawił specjalny protokół badania żołądka w przebiegu gastroduodenoskopii (ang. *systematic screening protocol for the stomach*, SSS). Przestrzeganie wytycznych w tym badaniu pozwala na stworzenie unikalnej, dokładnej mapy żołądka oraz na zapewnienie powtarzalności jakości badań [197]. Może to pomóc w precyzyjnym przypisaniu pacjenta do skali Spigelmana i w szybkiej wstępnej ocenie ewentualnego wskazania do oznaczenia stężenia selenu w przypadku uzyskania wyższych stopni tej skali.

W przypadku oceny korelacji między stężeniem selenu a występowaniem polipów w DOPP w zależności od rodzaju operacji (IPAA lub IRA), ilości polipów w kikucie odbytnicy oraz ilości polipów w zbiorniku jelitowym nie stwierdzono istotnego statystycznie związku.

Nie można wykluczyć faktu, że grupa osób biorących udział w tym badaniu może nie być reprezentatywna, ponieważ jest niewielka.

Ponadto brak korelacji między występowaniem polipów w DOPP a stężeniem selenu może wynikać z różnic zaburzeń ekspresji genów kolonocytów i komórek śluzówki innych odcinków przewodu pokarmowego. Jak wiadomo, nieleczone FAP prowadzi w 100% do raka jelita grubego, natomiast nowotwory GOPP występują w przebiegu FAP w 0,6% dla gruczolaka żołądka oraz w 1–12% dla gruczolaka dwunastnicy [49].

W przypadku korelacji czasu, jaki upłynął od operacji pacjentów, i stężenia selenu nie uzyskano znamienych statystycznie zależności. Wynikać to może ze wspomnianych powyżej mechanizmów adaptacyjnych, szybkiego przywrócenia wydolności przewodu pokarmowego w zakresie wchłaniania i utrzymywania się tej tendencji w czasie. Nie znaleziono także materiałów naukowych na temat oceny stężenia selenu w stosunku do upływu czasu po kolektomii (IRA) i proktokolektomii (IPAA).

5.4. Chemoprewencja polipów u pacjentów z FAP

Istotną obserwacją wydaje się fakt stosowania obecnie chemoprewencji u chorych z FAP. Z uwagi na poznane mechanizmy funkcji prostaglandyn w konwersji gruczolak – rak oraz działania NLPZ na cyklooxygenazę i hamowanie przemian kwasu arachidonowego do prostaglandyn znane są preparaty typu sulindak, celekoksyb czy aspiryna, których stosowanie statystycznie istotnie zmniejsza ilość tworzących się polipów u chorych z FAP [91,198].

W świetle znaczenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), w tym kwasu masłowego, dla funkcji kolonocytów nabłonka okrężnicy i ich możliwego związku z regresją polipów gruczolakowatych przez hamowanie cytokin prozapalnych [199] podejmowane są badania mające na celu suplementację SCFA chorym z FAP.

W badaniach Bradburna i wsp. postawiono tezę, że zmniejszenie wytwarzania kwasu masłowego w procesie fermentacji węglowodanów w okrężnicy może

predysponować do przemian nowotworowych kolonocytów. Dlatego spadek SCFA może poprzedzać rozwój raka w polipach gruczolakowatych u pacjentów z FAP [200].

Badania Meijer-Severs i wsp. przedstawiają próbę oceny poziomu SCFA po kolektomii (IRA) z uwagi na samoistną regresję polipów w kikucie jelita grubego u niektórych pacjentów z FAP. Ze względu na niewielką grupę badaną – pięć rodzin chorych na FAP – nie uzyskano przekonujących, jednoznacznych wyników [201].

Inne prace przedstawiają brak wpływu na aktywność proliferacyjną nabłonka jelita oraz brak wpływu na poziom cytokin zapalnych i wręcz oporność na działanie SCFA u pacjentów z FAP [202].

Wydaje się, że istotnym kierunkiem jest badanie możliwych metod chemoprewencji u chorych z FAP z uwagi na znane mechanizmy działania selenu na poziomie molekularnym i komórkowym. Zmienność ilości i lokalizacji polipów u chorych jest interesującym czynnikiem fenotypowym. Powyższa praca i jej wyniki zauważalnej tendencji spadku poziomu selenu wraz ze wzrostem ilości polipów w GOPP mogą być punktem wyjścia do dalszych badań mechanizmów i sposobów modyfikacji ilości polipów za pomocą chemoprewencji lekami zawierającymi selen.

5.5. Ocena stężenia selenu a wybrane parametry biochemiczne i demograficzne pacjentów z FAP

W prezentowanym badaniu szacowano korelację pomiędzy paleniem tytoniu a stężeniem selenu. Nie uzyskano znamiennej zależności przedstawionej w dziale wyników niniejszej pracy.

W dużych badaniach Parka i wsp., prowadzonych w USA na grupie około 4000 osób i dotyczących wpływu stylu życia na stężenie selenu w organizmie, zauważono, że czynne palenie papierosów koreluje z niższym stężeniem selenu.

W grupie palącej papierosy stężenie selenu było niższe o około 5–10% w porównaniu z grupą niepalącą. Niższe stężenie selenu było zależne od liczby wypalanych papierosów w ciągu dnia. W grupie palącej stężenie selenu było o 5% niższe u osób palących 1–14 papierosów dziennie, o 9% niższe u osób palących 15–34 papierosy dziennie, a o 10% niższe u osób palących 35 lub więcej papierosów dziennie. Badania dotyczą populacji uznanej za zdrową [203].

Ponadto palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem obniżającym stężenie selenu w organizmie człowieka.

Inni badacze sugerują, że różnice stężeń selenu u palących i niepalących spowodowane są różnicami żywieniowymi pomiędzy palaczami a osobami niepalącymi [204].

W jeszcze innej pracy obserwacje donoszą, że kadm zawarty w dymie papierosowym jest bezpośrednią przyczyną niższego stężenia selenu u palaczy [205].

Obecnie nie wiadomo, dlaczego palenie papierosów wpływa na obniżenie stężenia selenu. Jedną z hipotez podaje, że stres oksydacyjny związany z paleniem papierosów może wyczerpywać zmagazynowane w organizmie zapasy selenu, a tym samym obniżać jego poziom w surowicy krwi [206].

W przypadku oceny wpływu czynników demograficznych takich jak wiek i płeć na stężenie selenu również nie uzyskano istotnych korelacji pomiędzy badanymi zmiennymi.

Istotne wydają się badania Arnaud i wsp. na terenie Francji obejmujące 13 017 osób i dotyczące czynników mogących mieć wpływ na stężenie selenu w populacji. W przypadku oceny płci i wieku parametry te nie mają istotnego wpływu na stężenie selenu [207].

Inne prace pokazują różnice w stężeniu selenu zależne od płci i wieku.

Jest to związane z różnymi kryteriami, np. prowadzeniem badań na terenie wielu regionów geograficznych (np. cały obszar USA). Kolejne niespójności wynikać mogą z trudnego do obiektywnej oceny poziomu stresu oksydacyjnego u mężczyzn i kobiet oraz jego zmian wraz z upływem czasu. Ponadto przyczyną odmiennych wyników mogą być różnice hormonalne u płci i zmiany hormonalne w czasie u kobiet [208].

Porównanie wybranych parametrów w grupie badanych kobiet dotyczących stosowania hormonalnej terapii zastępczej oraz leków antykoncepcyjnych w niniejszych badaniach nie wykazało istotności.

W badaniach Arnaud i wsp. zaobserwowano różnice u kobiet, porównując grupy przed menopauzą i po. Kobiety po menopauzie wykazywały wyższe wartości selenu w porównaniu z grupą przed menopauzą. Kobiety stosujące leki antykoncepcyjne miały wyższe stężenie selenu niż kobiety z grupy przedmenopauzalnej, które nie stosowały antykoncepcji. Autorzy podkreślają, że jest to zgodne z silną dodatnią zależnością pomiędzy poziomem estrogenów a stężeniem selenu [207].

Inne publikacje podkreślają, że u kobiet po menopauzie – bez względu na to, czy stosują hormonalną terapię zastępczą, czy nie – stężenie selenu pozostaje na zbliżonym,

porównywalnym poziomie [209]. Dlatego wg niektórych badaczy wpływ hormonów płciowych na stężenie endogennego selenu nadal wymaga wyjaśnienia [210].

W przypadku korelacji stężenia selenu z wybranymi parametrami biochemicznymi (HGB i WBC) również nie stwierdzono istotnych zależności.

W wielu publikacjach przedstawia się zależność między niedoborem selenu a możliwością wystąpienia anemii. Niższe stężenie selenu i selenoprotein oraz obniżenie odporności na stres oksydacyjny wpływają na wzrost produkcji białka hepcydyny. Białko to pełni funkcję degradacji białek transportujących jony żelaza (ferroportynę).

Mechanizm ten prowadzi do obniżenia aktywnego transportu żelaza i obniżenia jego poziomu, a w następstwie do obniżenia poziomu hemoglobiny i wystąpienia anemii [211]. W przypadku leukocytów brak jest badań oceniających korelację ich poziomu ze stężeniem selenu u pacjentów z FAP.

W ocenie zależności między występowaniem guza desmoidalnego a stężeniem selenu prezentowane badania nie wykazały znamiennej istotności. Mała grupa (6 osób) z guzem desmoidalnym jest niereprezentatywna. Zauważalny jest natomiast brak dostępnych publikacji dotyczących powyższej korelacji.

5.6. Ocena stężenia selenu u pacjentów z FAP stosujących suplementację preparatami zawierającymi selen

W rozdziale z wynikami zostały przedstawione zależności pomiędzy stosowaniem suplementacji selenu przez pacjentów a stężeniem selenu we krwi. W badaniu 7 chorych stosowało taką suplementację, a 34 pacjentów z niej nie korzystało.

W tej korelacji zauważono istotną zależność pomiędzy stężeniem selenu we krwi a suplementacją.

Średnie stężenie w grupie stosującej suplementację wyniosło 70,29 µg/l, natomiast w grupie niestosującej suplementacji – 59,48 µg/l.

Z obliczeń statystycznych wynika, że osoby stosujące suplementację ponad 7-krotnie częściej mają stężenie selenu powyżej 70 µg/l w porównaniu z osobami niestosującymi suplementacji.

Niestety pomimo istotnej zależności grupa chorych stosujących suplementację w powyższej pracy jest niewielka i przez to może być niereprezentatywna.

Jednakże można wyciągnąć wniosek, że suplementacja tego pierwiastka pozwala utrzymać stężenie selenu powyżej średniej wartości populacyjnej.

Zalecenia Europejskiej Komisji do spraw Żywności (EC Scientific Committee on Food) za górną bezpieczną granicę dziennej dawki selenu przyjmują 300 µg/dobę [212,213]. Jest ona dużo wyższa od zaleceń WHO, które za bezpieczną dzienną dawkę uznają 70 µg/dobę.

Należy zauważyć, że hiperalimentacja selenem jest jednak niebezpieczna bez monitorowania jego stężenia, gdyż może prowadzić do toksycznych powikłań [214] wymienionych we wstępie niniejszej pracy.

Niemniej powyższa teza może stanowić punkt wyjścia do badań zakresu hiperalimentacji selenem, oceny optymalnych stężeń selenu dla jednostki chorobowej, jaką jest FAP, a także wytycznych co do częstości oznaczania stężenia selenu w trakcie hiperalimentacji.

Ważnym problemem wydaje się fakt nadmiernego i niekontrolowanego stosowania suplementów witaminowych diety w Polsce. Według opracowania Polskiego Instytutu Ekonomicznego prawie 72% populacji polskiej deklaruje stosowanie suplementacji preparatami witaminowymi, z tego 48% korzysta z nich regularnie.

Wartość rynku suplementów diety w Polsce wzrosła od 1,7 mld PLN (0,4 mld EUR) w 2008 roku do 4,4 mld PLN (1,05 mld EUR) w roku 2017. Prognozy przedstawiają średnio 5-procentowy wzrost roczny wartości rynku suplementów diety [215].

Istnieje asymetria informacji pomiędzy producentami suplementów diety a konsumentami. Problem ten jest dobrze widoczny w wynikach badań z 2014 roku, w których tylko 27% Polaków potrafi poprawnie zdefiniować, czym są suplementy diety – 41% uważa, że posiadają własności lecznicze, 37% uważa, że są testowane pod kątem skuteczności, natomiast 50% sądzi, że podlegają takiemu nadzorowi jak leki [216,217].

Wydaje się, że jednym z problemów stosowania suplementów diety jest nieinformowanie o tym fakcie lekarza. Preparaty te są ogólnodostępne w aptekach bez recepty i często uważane za składnik codziennej diety.

Ponadto istnieje możliwość, że pacjenci stosują kilka różnych preparatów suplementów diety jednocześnie, co może prowadzić do kumulacji mikro- i makroelementów w organizmie i w efekcie dawać powikłania toksyczne. Brak przepływu informacji co do stosowanej suplementacji pomiędzy pacjentem i lekarzem może wynikać z umniejszania wartości suplementacji i traktowania jej jako nieistotnego elementu diety. Kolejnym problemem suplementacji w przypadku braku nadzoru może być nieregularność jej stosowania (dowolne przerwy).

Wysoki odsetek spożycia suplementów diety na terenie Polski może być spowodowany stosunkowo ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej i poszukiwaniem przez pacjentów własnych sposobów poprawy swojego zdrowia.

Zwiększenie dostępności dostępu do placówek medycznych z pewnością zwiększyłoby nadzór i bezpieczeństwo suplementacji.

Pacjenci z FAP po zabiegach resekcyjnych są operowani jako młodzi ludzie, bez poczucia choroby, często z miejsc bardzo oddalonych od specjalistycznego ośrodka klinicznego.

Konieczność dodatkowych regularnych badań oznaczenia stężenia selenu w trakcie suplementacji być może będzie ignorowana, podobnie jak konieczność regularnego stosowania preparatów suplementacyjnych.

Inne badania przedstawiają pozytywną korelację pomiędzy dostępnością do opieki zdrowotnej a suplementacją, w szczególności u młodych pacjentów. Związane może to być z dużą podatnością na reklamy w mediach, często dobrym statusem ekonomicznym i możliwością dostępu do sektora prywatnej opieki zdrowotnej. Jednak w tej grupie stosowanie suplementacji w większości nie odbywało się pod nadzorem lekarza, a zgłaszana przez badanych dostępność do służby zdrowia wynikała np. z możliwości finansowych i teoretycznej możliwości korzystania z sektora prywatnego.

W Polsce tę zależność może uwidocznic fakt, że w fazie gwałtownego wzrostu sprzedaży i konsumpcji suplementów diety liczba Polaków zgłaszających problemy z dostępem do opieki zdrowotnej wyraźnie malała [215,218,219].

Ciekawe wydaje się spostrzeżenie zamieszczone na stronie internetowej komercyjnego laboratorium Alab [220], gdzie podano wyniki oznaczeń stężenia selenu pacjentów laboratorium. Analiza badań prowadzonych w 2018 roku wskazuje, że aż 16% badanych ma wynik powyżej górnych wartości referencyjnych. Natomiast najniższy oznaczony poziom selenu wyniósł 37 µg/l.

Niepokojące jest coraz częstsze zjawisko bardzo wysokich wyników stężenia selenu w grupie osób przyjmujących suplementację. Niekontrolowana suplementacja bez konsultacji z lekarzem oraz stosowanie jednocześnie kilku niezależnych suplementów prowadzą do znacznego przekroczenia wartości referencyjnych. Najwyższe stężenie selenu uzyskane w laboratorium Alab w 2018 roku wyniosło 1860 µg/l, czyli było około 16 razy wyższe od wartości średnich dla populacji [220].

5.7. Suplementacja selenem u chorych z FAP po kolektomii z zespoleniem ileorektalnym (IRA) i proktokolektomii ze zbiornikiem jelitowym (IPAA)

Nie ma ujednoliconych zaleceń co do dawek standardowej suplementacji selenem dla człowieka. Różnice w ilości selenu dostarczanego z pożywieniem wynikają głównie z nierównego rozkładu selenu w ziemi i tym samym w pożywieniu w różnych obszarach świata. Ponadto różnice są zależne od rasy człowieka i jego stylu życia. Zostało to dokładniej przedstawione we wstępie niniejszej pracy. Rekomendowana średnia ilość selenu dostarczanego z pożywieniem powinna wynosić dla mężczyzn około 60 µg dziennie, a dla kobiet – 53 µg dziennie. Zalecenia dziennego spożycia selenu dla terenu Polski są niższe i wynoszą 40 µg dziennie dla mężczyzn i 30 µg dziennie dla kobiet [221].

Biorąc pod uwagę toksyczność selenu w wysokich dawkach, optymalna dzienna dawka suplementacji jest nadal przedmiotem naukowych dyskusji. Pomimo wytycznych korzystnego wpływu suplementacji selenu w wielu jednostkach chorobowych ściśle normy co do jego przyjmowania nie zostały zatwierdzone.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała zalecenie, by dzienna dawka dla osoby dorosłej wynosiła od 30 do 40 µg/dobę, a ponadto określiłaienne spożycie selenu do 70 µg/dobę jako bezpieczne dla zdrowia. Toksyczne działanie selenu dla organizmu widoczne jest w przypadku dziennej dawki powyżej 400 µg/dobę [222].

Molekularne podstawy działania selenu w mechanizmach antyoksydacyjnych, prawidłowej proliferacji oraz mechanizmach naprawy i protekcji DNA sugerują wniosek, że niski poziom selenu jest już niekorzystnym czynnikiem na poziomie komórkowym organizmu. Celowość suplementacji selenem została udowodniona w licznych publikacjach dotyczących nowotworów czy chorób metabolicznych [223–225].

Grupa pacjentów z FAP jednoznacznie potrzebuje stałej kontroli w specjalistycznych ośrodkach klinicznych zajmujących się tą chorobą. Wymaga też stałego interwałowego nadzoru endoskopowego. Wprowadzenie do standardu okresowego oznaczania stężenia selenu być może pozwoliłoby na bardziej kompleksową ocenę stanu chorych z FAP – z uwagi na obniżone stężenie selenu w grupie badanej w stosunku do średniej w populacji polskiej.

Aktualnie nie ma jakichkolwiek zaleceń lub wytycznych co do suplementacji selenem pacjentów z FAP. Nie ma też w literaturze naukowej badań na temat tego

problemu. Powyższa praca nie jest jednak wystarczająca, by móc sformułować jednoznaczne zalecenia do suplementacji.

Wydaje się, że suplementację należy rozważyć w grupie pacjentów z FAP z obniżonym stężeniem selenu.

Dawki suplementacji mogłyby stanowić odpowiednik dawek zalecanego przez WHO dziennego spożycia na poziomie od 30–40 do 70 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Wiele ogólnodostępnych suplementów zawiera selen w wartościach 100–110 $\mu\text{g}/\text{tabletkę}$.

Przy stosunkowo trudnym wchłanianiu selenu dawka może pokrywać zalecone przez WHO wartości spożycia (od 30–40 do 70 $\mu\text{g}/\text{dobę}$).

Suplementacja chorych z FAP wydaje się bezpieczna z uwagi na maksymalną dawkę dzienną, która wg WHO wynosi 70 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, oraz występowanie toksyczności dopiero w dawkach powyżej 400 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ [226].

Można wyciągnąć wniosek, że zasady suplementacji u pacjentów z FAP wymagają jednak dalszych badań. Ocena stężenia selenu może zostać potraktowana jako badanie przesiewowe np. po roku od zabiegu resekcyjnego (z uwagi na brak korelacji czasowej) w celu wychwycenia pacjentów z deficytem. Stałe monitorowanie w określonych interwałach wydaje się nie mieć znaczenia.

Istotne wydają się nadzór endoskopowy i ocena histologiczna występujących polipów w celu określenia dalszego postępowania.

Potwierdza to potrzebę stworzenia ogólnopolskiej bazy danych pacjentów z FAP dostępnej dla każdego specjalisty – wtedy celowość badań biochemicznych, w tym oznaczenia stężenia selenu, najprawdopodobniej znacząco się zwiększy.

Z całą pewnością problem przedstawiony w niniejszej pracy wymaga dalszych długofalowych, wielośrodkowych badań na dużych grupach pacjentów – pozwolą one sformułować jednoznaczne wnioski oraz określić zasady i wytyczne co do suplementacji selenu.

5.8. Zalety i wady badania

Zalety badania

- Nowatorstwo pracy badawczej – z uwagi na brak wcześniejszych badań stężenia selenu w grupie chorych z FAP

- Przedstawienie skali problemu – próba znalezienia czynników zmniejszających tendencję do powstawania polipów u chorych z FAP po zabiegach operacyjnych to istotny potencjalny czynnik wydłużenia czasu ich życia i poprawy jego jakości
- Próba znalezienia korelacji pomiędzy stężeniem selenu a występowaniem polipów w GOPP i DOPP jako potencjalny kierunek dalszych badań
- Ocena za pomocą niebadanego wcześniej parametru mechanizmów adaptacji przewodu pokarmowego po resekcji jelita grubego u pacjentów z FAP

Wady badania

- Stosunkowo mała grupa chorych (41 osób)
- Jednorazowe oznaczenie stężenia selenu nie pozwala ocenić zmienności stężenia w czasie ani możliwości zmian fenotypowych, np. spadku wzrostu ilości polipów w przewodzie pokarmowym
- Różny czas obserwacji od zabiegu do oznaczenia stężenia selenu w surowicy krwi

W przypadku kontynuacji obserwacji omówionych w niniejszej pracy możliwe będzie uniknięcie wymienionych wad, które wystąpiły w badaniu.

6. Wnioski

Wniosek podstawowy

- Średnie stężenie selenu u pacjentów z rozpoznanym zespołem polipowatości rodzinnej jest niższe niż w populacji normalnej.

Wnioski drugorzędowe

- Nie stwierdzono istotnej korelacji stężenia selenu z analizą kliniczną (badaniem retrospektywnym) polipowatości rodzinnej w zakresie wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i środowiskowych.
- Wydaje się, że stężenie selenu nie ma bezpośredniego wpływu na częstość występowania polipów w GOPP i DOOP, dlatego nie może być ono pojedynczym parametrem do oceny ryzyka tworzenia się polipów. Niemniej zauważono tendencję do obniżania się stężenia selenu wraz ze wzrostem ilości polipów w GOPP.
- Suplementacja selenem może stanowić ewentualny element chemoprewencji polipów. Wydaje się ona najbardziej uzasadniona u pacjentów z obniżonym stężeniem selenu. Standardowa suplementacja nie jest u chorych bezwzględnie konieczna. Jej stosowanie może stanowić ewentualny element chemoprewencji polipów oparty na zaleceniach ogólnych, w tym WHO. Suplementacja może być celowa w wybranych grupach pacjentów z FAP.

7. Streszczenie

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) jest zespołem predyspozycji do występowania choroby nowotworowej, dziedziczonym w sposób autosomalno-dominujący ze 100-procentową penetracją. Łagodna forma FAP dziedziczy się w sposób recesywny. FAP stanowi około 1% wszystkich raków jelita grubego. Częstość występowania choroby *de novo* wg dostępnego piśmiennictwa wynosi 1 na 8000–10 000 urodzeń. Objawy FAP, zarówno gruczolakorak jelita grubego, jak i objawy pozajelitowe, pojawiają się zazwyczaj w drugiej dekadzie życia. Są jednak doniesienia o przypadkach występowania choroby u dzieci w wieku 3–5 lat.

Selen to pierwiastek chemiczny należący do grupy niemetali o liczbie atomowej 34. Naturalnie występuje w biosferze Ziemi w różnych stężeniach, zależnych od regionu planety.

Selen dostarczany jest do organizmu człowieka wraz z pożywieniem.

Selen pełni funkcje w organizmie człowieka wbudowany w tzw. selenobiałka. Najbardziej znane to: enzymy peroksydazy glutationowej, dejodazy jodotyroninowe, reduktazy tioredoksynowe oraz grupa selenobiałek pojedynczych. Biorą one głównie udział w mechanizmach antyoksydacyjnych, proliferacji i ochrony DNA.

Zarówno niskie, jak i zbyt wysokie stężenie selenu jest niekorzystne dla zdrowia.

Obecnie udowodniono korzystne właściwości prawidłowego stężenia selenu w około 50 jednostkach chorobowych.

U chorych po proktokolektomii odtwórczej (IPAA) lub kolektomii (IRA) można zakładać, że usunięcie jelita grubego, zmiany w pasażu przewodu pokarmowego oraz zaburzenia trawienia mogą wtórnie zaburzać wchłanianie selenu i jego wtórny niedobór.

Założone cele pracy były następujące:

1. Ocena stężenia endogenego selenu w grupie chorych z polipowatościami rodzinnymi w porównaniu z populacją ogólną.
2. Korelacja stężenia selenu z retrospektywnym przebiegiem klinicznym polipowatości rodzinnych.
3. Ocena wpływu stężenia selenu na występowanie polipów górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych po leczeniu operacyjnym polipowatości rodzinnych.

4. Wstępna ocena celowości suplementacji selenem u chorych z zespołami polipowatości jelita grubego.

Badania przeprowadzono na grupie 41 kobiet i mężczyzn z rozpoznanym FAP po wykonanej kolektomii (IRA) lub proktokolektomii (IPA). Pacjenci uczestniczący w badaniu pochodzili z dwóch ośrodków klinicznych: Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Szpitala Miejskiego im. Strusia w Poznaniu oraz Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego UM w Poznaniu. Badane stężenie selenu zostało oznaczone 22 stycznia 2016 w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i Międzynarodowego Centrum Nowotworów Dziedzicznych.

Badania przeprowadzono zgodnie z uzyskaną zgodą Komisji Bioetycznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Oceniano wybrane parametry biochemiczne, wyniki badań endoskopowych i protokoły operacyjne. Pozostałe dane uzyskano od pacjentów z wypełnionych przez nich ankiet. U wszystkich chorych oznaczono poziom selenu we krwi. Oceniano w endoskopii ilość polipów gruczolakowatych GOPP wg skali Spigelmana oraz ilość polipów gruczolakowatych DOPP.

Analizę wykonano przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.; 2017). Do opracowania statystycznego wykorzystano testy nieparametryczne.

Dane ze skali nominalnej analizowano za pomocą testu niezależności chi-kwadrat. W przypadku występowania liczności oczekiwanych mniejszych niż 5 zastosowano dokładny test Fishera.

W całej grupie 41 pacjentów z FAP stężenie oznaczonego selenu było niższe od przyjętej średniej normy dla populacji polskiej, wynoszącej 70 µg/l. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w stężeniu selenu dla wieku, płci, czasu od przebytej operacji, wartości WBC i HGB, występowania desmoidów, palenia tytoniu, wywiadu rodzinnego w kierunku FAP. Również ilość polipów w GOPP i DOPP w korelacji do średniego stężenia selenu w populacji polskiej nie była istotna statystycznie. Nie zauważono także istotnych różnic w stężeniu selenu pomiędzy pacjentami po kolektomii (IRA) i proktokolektomii (IPAA). W grupie kobiet wybrane parametry, takie jak miesiączka, stosowanie leków antykoncepcyjnych i przebyte operacje ginekologiczne, też nie wykazały istotnych różnic.

Istotne statystycznie różnice zauważono w przypadku stosowania suplementów diety. Stężenie selenu u pacjentów przyjmujących suplementy diety było wyższe. Jednak z powodu zbyt małej liczebności chorych grupa nie była reprezentatywna.

Zauważono także tendencję do spadku stężenia selenu w grupach chorych podzielonych wg stopnia skali Spigelmana, dotyczącej ilości polipów w GOPP.

Pacjenci z większą ilością polipów wg zaawansowania w skali Spigelmana mają niższe stężenia selenu.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- Średnie stężenie selenu u pacjentów z rozpoznaniem zespołu polipowatości rodzinnej jest niższe niż w populacji normalnej.
- Nie stwierdzono istotnej korelacji stężenia selenu z analizą kliniczną (badaniem retrospektywnym) polipowatości rodzinnej w zakresie wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i środowiskowych.
- Wydaje się, że stężenie selenu nie ma bezpośredniego wpływu na częstość występowania polipów w GOPP i DOPP, dlatego nie może być ono pojedynczym parametrem do oceny ryzyka tworzenia się polipów. Niemniej zauważono tendencję do obniżania się stężenia selenu wraz ze wzrostem ilości polipów w GOPP.
- Suplementacja selenem może stanowić ewentualny element chemoprewencji polipów. Wydaje się ona najbardziej uzasadniona u pacjentów z obniżonym stężeniem selenu. Standardowa suplementacja nie jest u chorych bezwzględnie konieczna. Jej stosowanie może stanowić ewentualny element chemoprewencji polipów oparty na zaleceniach ogólnych, w tym WHO. Suplementacja może być celowa w wybranych grupach pacjentów z FAP.

8. Abstrakt

Summary

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant condition predisposing to the development of colon malignancy with 100% penetrance. FAP is a collective name for also attenuated FAP and autosomal recessive MUTYH-associated polyposis. FAP accounts for approximately 1% of all colon cancers. The incidence of de novo disease according to the available literature is 1 in 8,000–10,000 births. Symptoms of FAP, both colorectal adenocarcinoma and extracolonic manifestations, usually appear in the second decade of life. However, there are reports of the disease in children aged 3–5 years.

Selenium is a chemical element belonging to the group of nonmetals with atomic number 34. It is an element naturally occurring in the earth's crust in various concentrations depending on the region of the planet.

It is supplied to the human body with food. It is a component of the following selenium proteins: antioxidant enzymes like glutathione peroxidase, iodothyronine deiodases and thioredoxin reductases. They are mainly involved in the antioxidant, proliferation and protection mechanisms of DNA.

Both low and too high selenium levels are detrimental to the human health. Currently, the beneficial properties of the correct selenium level due to balanced supplementation have been proven in about 50 disease entities. In patients after restorative proctocolectomy (IPAA) or colectomy with ileorectal anastomosis (IRA), it can be assumed that removal of the large intestine impairs the gastrointestinal passage. Digestive disorders may be secondary to selenium malabsorption and its deficiency.

The assumptions of the dissertation are as follows:

1. Assessment of endogenous selenium concentration in the group of FAP patients compared to the general population
2. Correlation of selenium level with retrospective clinical course of familial polyposis.
3. Assessment of the influence of selenium level on the occurrence of polyps in the upper and lower gastrointestinal tract in patients after surgical treatment of familial polyposis.
4. Initial evaluation of the advisability of selenium supplementation in patients with polyposis of the large intestine.

The research was carried out on a group of 41 men and women diagnosed with FAP who underwent colectomy (IRA) or colectomy with ileorectal anastomosis (IPA). The patients participating in the study were recruited from two clinical centres:

Department of General and Colorectal Surgery of the Poznań Strusia Municipal Hospital and Department of General Surgery, Endocrinology and Gastroenterological Oncology of the Heliodor Świącicki Clinical Hospital UM in Poznań. The tested selenium level was measured on January 22, 2016 at the Department of Genetics and Pathomorphology of the Pomeranian Medical University in Szczecin and the International Hereditary Cancer Centre.

The research was carried out with the approval and the consent of the Bioethics Committee of the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań.

Selected biochemical parameters, endoscopic examination results and operative reports were assessed. The remaining data was obtained from patients from the questionnaires they had to complete. The level of blood selenium was determined in all patients. Endoscopy assessed the number of both the upper gastrointestinal adenomatous polyps according to the Spigelman classification and the number of lower gastrointestinal ones. The analysis was performed using the statistical package Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc. (2017)). Non-parametric tests were used for statistical analysis.

Data from the nominal scale were analysed using the chi-square test of independence. In the case of expected frequencies lower than 5, the Fisher exact test was implemented.

In the entire group of 41 patients with FAP, the level of assessed selenium was lower than the accepted one for the Polish population, amounting to 70 µg/l. There were no statistically significant differences in the selenium level according to age, sex, time since surgery, WBC and HGB values, the presence of desmoids, smoking and finally the family history of FAP. Also, the number of polyps in GOPP and DOPP in correlation to the average selenium level in the Polish population was not statistically significant. There were also no significant differences in selenium levels between post- IRA and post-proctocolectomy (IPAA) patients. Also in the group of women, selected parameters, such as menstruation, use of contraceptives, and previous gynaecological surgeries, showed no significant differences.

Statistically significant differences were noticed in patients who were on dietary supplementation. The concentration of selenium in those patients was higher. However,

due to its too small size, the group was not representative. Patients with more polyps according to the Spigelman classification demonstrated lower selenium levels.

Based on the obtained results, the following conclusions were formulated:

1. The average level of selenium concentration in patients with diagnosed familial polyposis syndrome is lower than in the normal population.
2. There was no significant correlation between the selenium level and the retrospective clinical course of familial polyposis in relation with selected clinical, biochemical and environmental parameters.
3. The selenium level does not seem to have a direct impact on the incidence of polyps in GOPP and DOOP, and cannot be a single parameter to assess the risk of polyp formation. Nevertheless, there was a tendency to the decreased level of selenium with the increase of the number of polyps in GOPP.
4. Selenium supplementation may be a possible factor of polyp chemoprevention. Its intake seems to be the most justified in patients with low selenium levels. Standard supplementation is not absolutely necessary in patients. Its use may be a possible element of polyp chemoprevention based on general recommendations, including those of WHO. Supplementation may be purposeful in selected groups of patients with FAP.

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

[illegible]

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej - Dotyczy Uchwały nr 38/13 z dnia 03.01.2013r.

prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI

prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI

dr KRYSTYNA BABIAK

dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM

mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK

mgr KRYSTYNA MALINGER

dr hab. n. med. ANDRZEJ MARSZAŁEK

dr hab. MACIEJ OWECKI

prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI

dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI prof. UM

dr med. PIOTR TOMCZAK

prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-HAUSER

ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA

prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI

KOMISJA BIOETYCZNA
 przy
UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 61-701 Poznań, ul. Fredry 10
 tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
 fax (+48 61) 854 61 07

SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

z dnia03.01.2013r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 34, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii UM, ul. Juraszów 7/19, Poznań
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	dr hab. Maciej Krawczyński prof. UM	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	dr hab. n. med. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Pracownia Mikroskopii Elektronowej Katedry Patomorfologii Klinicznej UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
9.	dr hab. n. med. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	dr hab. Robert Spaczyński prof. UM	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-535 Poznań
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szamarzewskiego 82/84, Poznań
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, Poznań
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań

Ankieta dla pacjentów i świadome zgody na udział w badaniach oraz załączniki 1 i 2

INFORMACJA DLA PACJENTA

Badania prowadzone przez Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych / Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM) w Szczecinie pod kierunkiem: prof. Jana Lubińskiego mają na celu identyfikację markerów (zmian DNA, biochemicznych itp.) wykrywanych we krwi i powodujących zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory oraz poprawiających efektywność wczesnego wykrywania guzów i ich leczenia.

Od osób uczestniczących w badaniu zostanie pobrana krew żylna (ok. 5-40 ml) oraz zebrane zostaną dane osobowe oraz kliniczne o chorobie. Próbkę krwi zostanie pobrana poprzez standardowe nakłucie igłą żyły na przedramieniu. Większość osób odczuwa w takim przypadku niewielki ból w miejscu wkłucia igły, niekiedy może też dojść do powstania w tym miejscu niewielkiego siniaka.

Niekiedy od osób uczestniczących w badaniu zostaną pobrane w trakcie rutynowych procedur diagnostycznych również inne tkanki nowotworowe lub niezmienione chorobowo.

Pobrana krew będzie przechowywana w zamkniętych pomieszczeniach Zakładu Genetyki i Patomorfologii PUM, bez możliwości dostępu do materiału przez osoby nieupoważnione.

Pobrane tkanki, oznaczone wyłącznie numerem kodowym, będą przechowywane w bezpiecznym miejscu przez okres do 25 lat. Po upływie tego czasu zostaną one zniszczone lub całkowicie zniszczone zostaną wszelkie informacje umożliwiające powiązanie próbek z osobą pacjenta. Ośrodek zastrzega sobie prawo zniszczenia próbek z jakiegokolwiek powodu, zarówno w czasie trwania badania, jak i po jego zakończeniu.

Badania molekularne zostaną wykonane w Usługowej Pracowni Molekularnej Zakładu Genetyki i Patomorfologii PUM.

Dane osobowe nigdy nie zostaną ujawnione a wyniki badań będą opublikowane w formie anonimowej. W każdej chwili uczestnicy badania mogą wycofać swoją zgodę na udział w programie, co w żaden sposób nie wpłynie na dalszą opiekę w naszym Ośrodku. W przypadku wykrycia markerów związanych ze zmianą postępowania lekarskiego, pacjent będzie mógł skorzystać z odpowiedniej formy opieki medycznej.

Zebrane dane / materiał biologiczny będą mogły być użyte w formie anonimowej również w innych badaniach prowadzonych z udziałem naszego Ośrodka.

Za zgodę na przystąpienie do badań serdecznie dziękujemy. Jesteśmy gotowi odpowiedzieć na każde pytanie.

Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński
Zakład Genetyki i Patomorfologii
Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych PUM
ul. Potabska 4, 70-115 Szczecin
tel.: 91-4661532, fax: 91-4661533
e-mail: lubinski@pum.edu.pl

Informację dla uczestników badań przeczytałem i w pełni zrozumiałem.

.....
Imię i nazwisko Pacjenta

.....
Podpis Pacjenta

.....
Podpis lekarza / pielęgniarki

.....
Data

.....
Data

Usługowa Pracownia Molekularna, Zakład Genetyki i Patomorfologii
Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych

Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie prowadzi badania mające na celu wykrycie objętej opieką lekarską rodzin, w których występują nowotwory. Badania genetyczne pozwalają wykryć zagrożenie nowotworowe na kilka lub kilkanaście lat przed pojawieniem się objawów klinicznych, zwiększając przez to szansę całkowitego wyleczenia. Warunkiem kwalifikacji do badań onkologiczno-genetycznych jest wypełnienie poniższej ankiety. W przypadku wystąpienia zachorowań na nowotwory można zasięgnąć porady w Onkologicznej Poradni Genetycznej. Prosimy o wypełnienie poniższej ankiety nawet, jeśli posiadane dane nie są kompletne.

Nazwisko i imię _____, wiek _____

dokładny adres _____

telefon: _____, adres e-mail: _____

PESEL _____, Oddział NFZ _____, Nr karty OPG : _____

Czy Pan/Pani chorował/a na nowotwór? – tak, nie, nie wiem (*właściwą odp. podkreślić*)

Jeśli tak, podać lokalizację nowotworu, ew. rozp. kliniczne

Rok zachorowania:

Przebyte leczenie: operacja chirurgiczna (*podać rok*)

radioterapia (*podać rok*)

chemioterapia (*podać rok*)

	Czy chorował(a) na nowotwór (guz, rak) Wpisać: TAK, NIE, NIE WIEM	Lokalizacja nowotworu (zajęty narząd)	Wiek zachorowania (w latach)	Jeśli krewny zmarł, to w jakim wieku
Bracia				
Siostry				
Synowie				
Córki				
Wnuki i Wnuczki				
OJCIEC				
Bracia ojca				
Siostry ojca				
Ojciec ojca				
Matka ojca				
MATKA				
Bracia matki				
Siostry matki				
Ojciec matki				
Matka matki				

Tylko w przypadku stwierdzenia podejrzenia wysokiej genetycznej predyspozycji do nowotworów w rodzinie prześlemy Pań informację określającą termin konsultacji genetycznej.

Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych
ul. Polabska 4, 70 – 115 Szczecin
tel. 91/4661552, fax: +91 466 1553
e-mail: opg@pum.edu.pl

Z wyrazami szacunku
Prof. Dr hab. n. med.
Jan Lubiński

Data, podpis i pieczęć lekarza

Data i podpis Ankietowanego

1. Czy obecnie pali Pan/Pani papierosy?

- ☐ NIE
☐ TAK, jeśli tak to od ilu lat?
ile sztuk dziennie?

2. Czy w przeszłości palił/a Pan/Pani papierosy?

- ☐ NIE
☐ TAK, jeśli tak to ile lat?
ile sztuk dziennie?
od ilu lat Pan/ Pani nie pali już papierosów?

3. Czy w okresie ostatnich 3-miesięcy przyjmował/a Pan/Pani suplementy diety, preparaty wzmacniające lub odpornościowe? (Podkreśl prawidłową odpowiedź)

- | | | |
|---------------------|-----|-----|
| • SELEN | TAK | NIE |
| • MAGNEZ | TAK | NIE |
| • ŻELAZO | TAK | NIE |
| • CYNK | TAK | NIE |
| • WITAMINY | TAK | NIE |
| • KWAS FOLIOWY | TAK | NIE |
| • INNE, JAKIE?..... | | |

WYPEŁNIAJA TYLKO KOBIETY

1. Czy Pani miesiączkuje?

- ☐ NIE – proszę przejść do pytania nr 4
☐ TAK

2. Ile miała Pani lat, kiedy przestała miesiączkować? lat

3. Jaki był powód ustania miesiączek?

- ☐ naturalna menopauza
☐ z powodu usunięcia macicy
☐ z powodu usunięcia jajników
☐ z powodu przyjmowania środków leczniczych hamujących okres
☐ inny powód:

4. Czy kiedykolwiek regularnie przyjmowała bądź przyjmuje Pani hormony (w tym leki antykoncepcyjne)?

- ☐ NIE
☐ TAK

5. Czy miała Pani operację jajników, jajowodów, macicy (np. usunięcie macicy, szyjki macicy, mięśniaków)?

- ☐ NIE
☐ TAK, jeśli tak proszę podać rok operacji:
rodzaj operacji:

Bardzo dziękujemy za wypełnienie ankiety.

Jaką formę kontaktu Pan/Pani preferuje: ☐ listowną ☐ telefoniczną ☐ e-mailową

10. Spis tabel, rycin i wykresów

Tabela 1. Kryteria Nielsena oraz Kundsena i wsp. rozpoznania łagodnej atypowej formy polipowatości	14
Tabela 2. Klasyfikacja Spigelmana – dotycząca oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP	16
Tabela 3. Objawy pozajelitowe w przebiegu FAP	18
Tabela 4. Wytyczne nadzoru endoskopowego w zależności od zaawansowania zmian w GOPP wg skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP	27
Tabela 5. Selenobiałka – enzymy	36
Tabela 6. Selenobiałka pojedyncze	37
Tabela 7. Ocena wybranych parametrów biochemicznych i klinicznych w grupie badanej	52
Tabela 8. Średnie wartości wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie badanej w stosunku do normy stężenia selenu	53
Tabela 9. Ocena wartości wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych w grupie badanej w stosunku do normy stężenia selenu	54
Tabela 10. Ocena ilościowa występowania polipów w DOPP w zależności od anatomicznego umiejscowienia w DOPP	57
Tabela 11. Charakterystyka zmian polipowatych w GOPP wg skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP... ..	57
Tabela 12. Rozkład zachorowań na FAP u członków rodziny pacjentów z grupy badanej	58
Tabela 13. Ocena wybranych parametrów klinicznych u kobiet z grupy badanej.....	59
Tabela 14. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od przebytej operacji na jelicie grubym	59
Tabela 15. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w jelicie cienkim.....	60
Tabela 16. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w kikucie jelita grubego.....	61

Tabela 17. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od stopnia w skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP	61
Tabela 18. Stężenie selenu w grupie badanej z guzami desmoidalnymi i bez guzów desmoidalnych	62
Tabela 19. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów palących papierosy lub niepalących.....	63
Tabela 20. Stężenie selenu w grupie badanej w przypadku stosowania suplementacji i jej niestosowania	64
Tabela 21. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w korelacji z wybranymi parametrami klinicznymi	64
Tabela 22. Stężenie selenu w grupie badanej w korelacji z wywiadem rodzinnym i płcią pacjentów	65
Tabela 23. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od przebytej operacji (IPAA/IRA)	65
Tabela 24. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od ilości polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym	67
Tabela 25. Wyniki statystycznej zależności (p) a ilość polipów w jelicie cienkim i zbiorniku jelitowym	67
Tabela 26. Wyniki statystycznej zależności (p) a ilość polipów w kikucie jelita grubego	68
Tabela 27. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od stopnia skali Spigelmana – dotyczącej oceny polipów gruczolakowatych dwunastnicy w przebiegu FAP... 70	70
Tabela 28. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów palących i niepalących.....	72
Tabela 29. Stężenie selenu w grupie badanej u pacjentów stosujących suplementację lub niestosujących jej	73
Tabela 30. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od występowania miesiączki.....	74
Tabela 31. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od stosowania HTZ lub leków antykoncepcyjnych.....	75
Tabela 32. Stężenie selenu u kobiet z grupy badanej w zależności od przebytych lub nie operacji ginekologicznych	76
Tabela 33. Stężenie selenu u pacjentów z grupy badanej nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony matki	77

Tabela 34. Stężenie selenu u pacjentów z grupy badanej nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony ojca.....	78
Tabela 35. Stężenie selenu w grupie badanej a występowanie FAP w rodzeństwie.....	79
Tabela 36. Stężenie selenu w grupie badanej w zależności od płci pacjentów.....	80
Rycina 1. Budowa białka APC.....	11
Rycina 2. Wycięte jelito grube z polipami w przebiegu FAP	15
Rycina 3. Polipy dwunastnicy w przebiegu FAP	17
Rycina 4. CHRPE w przebiegu FAP.....	19
Rycina 5. Desmoid w przebiegu FAP	20
Rycina 6. Kolektomia z zespoleniem ileorektalnym (IRA).....	25
Rycina 7. Proktokolektomia (IPAA) ze zbiornikiem typu J	25
Rycina 8. Schemat budowy atomu selenu	28
Rycina 9. Pierwiastek selen na tablicy Mendelejewa	29
Rycina 10. Rozkład poziomu selenu w gruntach rolnych w Europie	34
Wykres 1. Średni poziom leukocytów w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej	54
Wykres 2. Średni poziom hemoglobiny (HGB) w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej	55
Wykres 3. Średni okres od operacji do czasu badania w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej.	56
Wykres 4. Średni wiek chorych w grupie badanej w stosunku do podwyższonego lub obniżonego stężenia Se w stosunku do populacji polskiej	56
Wykres 5. Średnia wartość stężenia selenu a rodzaj przebytej operacji (IPAA/IRA)	66
Wykres 6. Średnia wartość stężenia selenu w stosunku do ilości polipów w zbiorniku/jelicie cienkim.....	68
Wykres 7. Średnia wartość stężenia endogenego selenu w zależności od ilości polipów w kikucie odbytnicy	69
Wykres 8. Średnia wartość stężenia selenu w zależności od stopnia w klasyfikacji Spigelmana.....	71

Wykres 9. Średnie stężenie selenu u osób palących i niepalących	72
Wykres 10. Średnie stężenie selenu w zależności od stosowania suplementów witaminowych diety	73
Wykres 11. Średnie stężenie selenu w zależności od występowania miesiączki.....	74
Wykres 12. Średnie stężenie selenu w zależności od stosowania leków antykoniecznych lub HTZ.....	75
Wykres 13. Średnie stężenie selenu w zależności od przebytych lub nie operacji ginekologicznych	76
Wykres 14. Średnie stężenie selenu u pacjentów nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony matki.....	77
Wykres 15. Średnie stężenie selenu u pacjentów nieobciążonych/obciążonych FAP ze strony ojca	78
Wykres 16. Średnie stężenie poziomu endogenego selenu a występowanie FAP w rodzeństwie	79
Wykres 17. Średnie stężenie selenu w korelacji do płci pacjentów.....	80
Wykres 18. Korelacja pomiędzy stężeniem selenu a poziomem WBC	81
Wykres 19. Korelacja pomiędzy stężeniem selenu a poziomem HGB.....	82

11. Piśmiennictwo

1. Rokitansky C. Der dysenterische Prozess aut dem Dickdarm. Med Jahrb des kk öst Staates 1839; 29: 88.
2. Sklifasowski NW. Polyadenoma tractus intestinalis. Vrac 1881; 4: 55–57.
3. Lockhart-Mummery JP. Cancer and heredity. Lancet 1925; 1: 427–429.
4. Gardner E. Discovery of the Gardner syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser 1972; 2: 48–51.
5. Herrera L, Kakati S, Gibas L et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. Am J Med Genet 1986; 25(3): 473–476.
6. Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991; 66(3): 589–600.
7. Jones S, Emmerson P, Maynard J et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C → T:A mutations. Hum Mol Genet 2002; 11(23): 2961–2967.
8. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. Digestion 1998; 59(5): 481–492.
9. Ozerov SS, Zakharov IV, Talypov SR et al. Turcot syndrome. Rare Observation and Literature Review 2013; 77(3): 49–53.
10. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. Cell Mol Life Sci 2006; 63(18): 2135–2144.
11. Podralska M, Ilnicka-Borowczyk K, Cichy W et al. Dziedziczne predyspozycje do występowania polipowatości hamartomatycznych. W: Lubiński J (red.). Genetyka kliniczna nowotworów. Szczecin 2010: <https://docplayer.pl/6274381> [online].
12. Santoro IM, Groden J. Alternative splicing of the APC gene and its association with terminal differentiation. Cancer Res 1997; 57(3): 488–494.
13. Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991; 66(3): 589–600.
14. Lambertz S, Ballhausen WG. Identification of an alternative 5' untranslated region of the adenomatous polyposis coli gene. Hum Genet 1993; 90(6): 650–652.
15. Samowitz WS, Thliveris A, Spirio LN et al. Alternatively spliced adenomatous polyposis coli (APC) gene transcripts that delete exons mutated in attenuated APC. Cancer Res 1995; 55(17): 3732–3734.
16. Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. Hum Mutat 1993; 2: 425–434.

17. Stenson PD, Ball EV, Mort M et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003; 21(6): 577–581.
18. Pławski A, Podralska M, Krokowicz P et al. Rodzinna polipowatość gruczolakowata jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 7: 463–471.
19. Mandl M, Paffenholz R, Friedl W et al. Frequency of common and novel inactivating APC mutations in 202 families with familial adenomatous polyposis. *Hum Mol Genet* 1994; 3(1): 181–184.
20. Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 121–124.
21. Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen AL et al. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut* 2004; 53: 266–270.
22. Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *Cell Sci* 2007; 120: 3327–3335.
23. Aghabozorgi AS, Bahreyni A, Soleimani A et al. Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie* 2019; 157: 64–71.
24. Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332(3): F127–F147.
25. Rahmani F, Avan A, Hashemy SI et al. Role of Wnt/beta-catenin signaling regulatory microRNAs in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2018; 233(2): 811–817.
26. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E et al. Binding of GSK3 β to the APC- β -catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996; 272: 1023–1026.
27. Hamada F, Bienz M. The APC tumor suppressor binds to C-terminal binding protein to divert nuclear β -catenin from TCF. *Dev Cell* 2004; 7: 677–685.
28. Henderson BR, Fagotto F. The ins and outs of APC and β -catenin nuclear transport. *EMBO Rep* 2002; 3: 834–839.
29. Neufeld KL, Zhang F, Cullen BR et al. APC-mediated downregulation of β -catenin activity involves nuclear sequestration and nuclear export. *EMBO Rep* 2000; 1: 519–523.
30. Tetsu O, McCormick F. β -Catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999; 398: 422–426.

31. Batlle E, Henderson JT, Beghtel H et al. β -Catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002; 111: 251–263.
32. Slupska MM, Baikalov C, Luther WM et al. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol* 1996; 178(13): 3885–3892.
33. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1631–1634.
34. Cheadle JP, Sampson JR. MUTYH-associated polyposis – from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA Repair (Amst)* 2007; 6: 274–279.
35. Parker A, Gu Y, Mahoney W et al. Human homolog of the MutY repair protein (hMYH) physically interacts with proteins involved in long patch DNA base excision repair. *J Biol Chem* 2001; 276: 5547–5555.
36. Cheng KC, Cahill DS, Kasai H et al. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G----T and A----C substitutions. *J Biol Chem* 1992; 267: 166–172.
37. Ushijima Y, Tominaga Y, Miura T et al. A functional analysis of the DNA glycosylase activity of mouse MUTYH protein excising 2-hydroxyadenine opposite guanine in DNA. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 672–682.
38. Ali M, Kim H, Cleary S et al. Characterization of mutant MUTYH proteins associated with familial colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 135(2): 499–507.
39. Jaspersion KW, Burt RW. APC-Associated Polyposis Conditions. *GeneReviews* 2014: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345 [online].
40. Rouse RV. Familial adenomatous polyposis: <http://surgpathcriteria.stanford.edu/gitumors/familial-adenomatous-polyposis> [online].
41. Vasen HF, Moeslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57(5): 704–713.
42. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med* 2007; 7(1): 29–46.
43. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 198–213.

44. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6): 885–894.
45. Krush AJ, Traboulsi EI, Offerhaus JA et al. Hepatoblastoma, pigmented ocular fundus lesions and jaw lesions in Gardner syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 29(2): 323–332.
46. Evans DG, Guy SP, Thakker N et al. Non-penetrance and late appearance of polyps in families with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1389–1393.
47. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *Histopathology* 2015; 66(1): 78–87.
48. Cohen M, Thomson M, Taylor C et al. Colonic and duodenal flat adenomas in children with classical familial adenomatous polyposis. *Int J Surg Pathol* 2006; 14(2): 133–140.
49. Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G et al. Wireless capsule endoscopy in detecting small-intestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(48): 6075–6079.
50. Sanchez-Mete L, Stigliano V. Update on small bowel surveillance in hereditary colorectal cancer syndromes. *Tumori* 2019; 105(1): 12–21.
51. Bülow S, Bjork J, Christensen IJ et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381–286.
52. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJA et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54: 1034–1043.
53. Bülow S, Christensen IJ, Højten H et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012; 14: 947–952.
54. Campos FG, Martinez CAR, Sulbaran M et al. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 734–744.
55. Spigelman A, Talbot I, Williams C et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 334(8666): 783–785.
56. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJA et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54(7): 1034–1043.
57. Abraham SC. Fundic gland polyps: common and occasionally problematic lesions. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6(1): 48–51.

58. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJA et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54(7): 1034–1043.
59. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 1462–1469.
60. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs: its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217(2): 101.
61. Wallis YL, Macdonald F, Hulten M et al. Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in familial adenomatous polyposis. *Human Genetics* 1994; 94(5): 543–548.
62. Olea JL, Mateos JM, Llompарт A et al. Frequency of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 48–50.
63. Polkinghorne PJ, Ritchie S, Neale K et al. Pigmented lesions of the retinal pigment epithelium and familial adenomatous polyposis. *Eye* 1990; 4: 216–221.
64. Turet A, Parc C. Fundus lesions of adenomatous polyposis. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 168–172.
65. Tourino R, Conde-Freire R, Cabezas-Agricola JM et al. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 2004; 25: 101–112.
66. Chen CS, Phillips KD, Grist S et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in familial colorectal cancer. *Familial Cancer* 2006; 5(4): 397–404.
67. Caspari R, Friedl W, Böker T et al. Predictive diagnosis in familial adenomatous polyposis: evaluation of molecular genetic and ophthalmologic methods. *Z Gastroenterol* 1993; 31(11): 646–652.
68. Kesharwani PN, Tiwari R, Ramaiah A et al. Multiple odontoma in Gardner syndrome: unusual report. *Int J Appl Dent Sci* 2018; 4(3): 284–286.
69. Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM et al. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007; 13(4): 360–365.
70. Mueller J. Ueber den feinem bau und formen der Krankhaften geschwulsta. Vol. 60. G Reimer and Erste Lieferung, Berlin 1838.
71. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22.

72. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5(3): 275–285.
73. Jones IT, Jagelman DG, Fazio VW et al. Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Ann Surg* 1986; 204(1): 94–97.
74. Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006; 140(3): 200–204.
75. Ascari-Raccagni A, Baldari U, Righini MG. Cutaneous symptoms of Gardner's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 80–81.
76. Burger B, Cattani N, Trueb S et al. Prevalence of skin lesions in familial adenomatous polyposis: a marker for presymptomatic diagnosis? *Oncologist* 2011; 16(12): 1698–1705.
77. Pinés Corrales PJ, González-Albarrán O, Peralta M et al. Clinically inapparent adrenal mass in a patient with familial adenomatous polyposis. *Horm Res* 2006; 66: 207–210.
78. Rekik NM, Ben Salah S, Kallel N et al. Adrenocortical secreting mass in a patient with Gardner's syndrome: a case report. *Case Rep Med* 2010; 2010: 682081.
79. Felner EI, Taweevisit M, Gow K. Hyperaldosteronism in an adolescent with Gardner's syndrome. *J Ped Surg* 2009; 44(5): e21–e23.
80. Valanzano R, Curia M, Aceto G et al. Genetic evidence that juvenile nasopharyngeal angiofibroma is an integral FAP tumour. *Gut* 2005; 54(7): 1046–1047.
81. Harach H, Williams G, Williams E. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25(6): 549–561.
82. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 367–373.
83. Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer*. 2007; 109(4): 761–766.
84. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2744–2758.

85. Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A et al. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26(2): 157–163.
86. Yang A, Sisson R, Gupta A et al. Germline APC mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(4).
87. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(11): 1382–1139.
88. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 312–314.
89. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV et al. Hereditary cancer syndromes – a primer on diagnosis and management, part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(6): 1099–1116.
90. Turcot J, Despres JP, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 465–468.
91. Khattab A, Monga DK. Turcott syndrome. StatPearls Publishing 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534782> [online].
92. Samadder NJ, Kuwada SK, Boucher KM et al. Association of sulindac and erlotinib vs placebo with colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): 671–677.
93. Burke CA, Dekker E, Samadder NJ et al. Efficacy and safety of eflornithine (CPP-1X)/sulindac combination therapy versus each as monotherapy in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): design and rationale of a randomized, double-blind, Phase III trial. *BMC Gastroenterol* 2016; 16(1): 87.
94. Knudsen KB, Lærke H, Hedemann M et al. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients* 2018; 10(10): 1499.
95. Vasen HFA, Ghorbanoghli Z, de Ruijter B et al. Optimizing the timing of colorectal surgery in patients with familial adenomatous polyposis in clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 2019; 11: 1–7.

96. Ardoino I, Signoroni S, Malvicini E et al. Long-term survival between total colectomy versus proctocolectomy in patients with FAP: a registry-based, observational cohort study. *Tumori* 2020; 106(2): 139–148.
97. Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A et al. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26(2): 157–163.
98. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(11): 1382–1398.
99. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V et al. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(40): 6774–6783.
100. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 223.
101. Kallenberg FG, Bastiaansen BA, Dekker E. Cap-assisted forward-viewing endoscopy to visualize the ampulla of Vater and the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2017; 49(2): 181–185.
102. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV et al. Hereditary cancer syndromes – a primer on diagnosis and management, part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(6): 1099–1116.
103. Campos FG, Sulbaran M, Safatle-Ribeiro AV et al. Duodenal adenoma surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(10): 950–959.
104. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD et al. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(6): 659–663.
105. Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR et al. Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc* 2014; 28(8): 2349–2356.
106. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 385–398.
107. Park J-G, Park KJ, Ahn Y-O et al. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(10): 996–998.
108. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012; 49: 264–269.

109. Wolf ND, Kadmon M, Wolf RC et al. Quality of life after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: a matter of adjustment. *Colorectal Dis* 2011; 13(11): e358–e365.
110. Douma KF, Bleiker EM, Vasen HF et al. Quality of life and consequences for daily life of familial adenomatous polyposis (FAP) family members. *Colorectal Dis* 2011; 13(6): 669–677.
111. Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemistry of the Elements* (2nd ed.). Butterworth-Heinemann 1997.
112. Erker G, Hock R, Krüger C et al. Synthesis and cycloadditions of monomeric selenobenzophenone. *Angewandte Chemie* 1990; 29(9): 1067–1068.
113. Deutsche Gesellschaft für Sonnenenergie. “Copper Indium Diselenide (CIS) Cell”. *Planning and Installing Photovoltaic Systems: A Guide for Installers, Architects and Engineers*. Earthscan 2008: 43–44.
114. Naumov AV. Selenium and tellurium: state of the markets, the crisis, and its consequences. *Metallurgist* 2010; 54(3–4): 197–200.
115. Langner BE. Selenium and selenium compounds. In: *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim 2005.
116. Orazio S. *Principles of LASERs* (4th ed.). Plenum 1998: 457.
117. Berzelius JJ. Lettre de M. Berzelius à M. Berthollet sur deux métaux nouveaux (Letter from Mr. Berzelius to Mr. Berthollet on two new metals). *Annales de chimie et de physique* 1818; 2(7): 199–206.
118. Weeks ME. The discovery of the elements. VI. Tellurium and selenium. *J Chem Edu* 1932; 9(3): 474.
119. Trofast J. Berzelius’ discovery of selenium. *Chem Intern* 2011; 33(5): 16–19.
120. Sabine R. Action of light on a selenium (galvanic) element. *Nature* 1878; 17: 512–513.
121. Levinshtein ME, Simin GS. Earliest semiconductor device. *Getting to Know Semiconductors* 1992: 77–79.
122. Oldfield JE. Selenium: a historical perspective. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN (eds). *Selenium*. Springer, Boston, MA 2006.
123. Pinsent J. The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the *Coli-aerogenes* group of bacteria. *Biochem J* 1954; 57(1): 10–16.

124. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Amer Chem Soc* 1957; 79(12): 3292–3293.
125. Antioxidant Vitamins Newsletter Hoffinan LaRoche Co. New York 1993; 7: 12.
126. Tamari Y. Methods of analysis for the determination of selenium in biological, geological, and water samples. In: Frankenberger WT, Engberg RA (eds). *Environmental Chemistry of Selenium*. Marcel Dekker Inc., New York 1998.
127. Kabata-Pendias A, Pendias H. *Biogeochemia pierwiastków śladowych*. PWN, Warszawa 1999.
128. Borowska K, Koper J. Rozmieszczenie selenu w glebach. W: Wierzbicka M, Bulska E, Pyrżyńska A et al. (red.). *Selen – pierwiastek ważny dla zdrowia, fascynujący dla badacza*. Malamut, Warszawa 2007: 31–45.
129. Piotrowska M. Zawartość selenu w uprawnych glebach Polski. *Rocz Glebozn* 1984; 36(1): 147–149.
130. Jurkowska H. Selen w glebach i roślinach. *Wszechświat* 1996; 97(2): 29–32.
131. Zagrodzki P. Selen w żywieniu człowieka, cz. I. Zawartość selenu w żywności, zalecane i rzeczywiste spożycie selenu. *Bromat Chem Toksykol* 2000; 33: 209–214.
132. Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 2004; 92: 557–573.
133. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100: 254–268.
134. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1337–1383.
135. Labunsky VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 739–777.
136. Steinbrenner H, Speckman B, Klotz L. Selenoproteins: antioxidant selenoenzymes and beyond. *Arch Biochem Biophys* 2016; 595: 113–119.
137. Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 1–7.
138. Turner DC, Stadtman TC. Purification of protein components of the clostridial glycine reductase system and characterization of protein A as a selenoprotein *Arch Biochem Biophys* 1973; 154: 366–381.
139. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003; 300: 1439.

140. Fagegaltier D, Hubert N, Yamada K et al. Characterization of mSelB, a novel mammalian elongation factor for selenoprotein translation. *EMBO J* 2000; 19: 4796–4805.
141. Chu F, Doroshov JH, Esworthy RS. Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. *J Biol Chem* 1993; 268: 2571–2257.
142. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 558–590.
143. Takahashi K, Avissar N, Whiutin J et al. Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256: 677–686.
144. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 1985; 839: 62–70.
145. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinho IH et al. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 1143–1149.
146. Sroka J, Madeja Z. Udział reaktywnych form tlenu i reduktazy tioredoksyny w regulacji migracji komórek. *Post Biochem* 2009; 55(2): 145–152.
147. Gromadzińska J, Reszka E, Bruzelius K et al. Selenium and cancer: biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements. *Eur J Clin Nutr* 2008; 47(2): 29–50.
148. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 739–777.
149. Perkins AV, Vanderlelie JJ. Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: the potential importance of selenium. *Placenta* 2016; 48: S61–S65.
150. Jović V, Miladinovic D, Radjevic N. The selenium content in *Astragalus onobrychis* L. var. *Chlorocarpus* (Gris.) Stoj. et. Stef. (Leguminosae). Conference on Selenium, Scientific Meeting of the Serbian Academy of Sciences and Arts 1995; 78: 95–98.
151. Favier A. Selenium metabolism. In: Néve J, Favier A (eds). *Selenium in Medicine and Biology*. Walter de Gruyter & Co, Berlin–New York 1988: 29–50.
152. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982; 24: 175–179.

153. Zagrodzki P, Łaszczyk P. Selenium and cardiovascular disease: selected issues. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 624–631.
154. Levy JB, Jones HW, Gordon AC. Selenium deficiency, reversible cardiomyopathy and short term intravenous feeding. *Postgrad Med J* 1994; 70: 235–236.
155. Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F et al. Kashin–Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1112–1120.
156. Lener M, Jaworska-Bieniek K, Lubiński J et al. Selen i rak: www.read-gene.com/files/ckfinder/file/Selen%20i%20rak.pdf [online].
157. Wang Y, Chen P, Zhao G et al. Inverse relationship between elemental selenium nanoparticle size and inhibition of cancer cell growth in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol* 2015; 85: 71–77.
158. Fryer MJ. Rationale for clinical trials of selenium as an antioxidant for the treatment of the cardiomyopathy of Friedreich’s ataxia. *Med Hyp* 2002; 58: 127–132.
159. Loef M, Schrauzer GN, Walach H. Selenium and Alzheimer’s disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2011; 26(1): 81–104.
160. Gwon AR, Park J-S, Park J-H et al. Selenium attenuates A beta production and A beta-induced neuronal death. *Neurosci Lett* 2010; 369: 391–395.
161. Barrington JW, Lindsay P, James D et al. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obs Gynaecol* 1996; 103: 130–132.
162. Nicoll AE, Norman J, MacPherson A et al. Association of reduced selenium status in the aetiology of recurrent miscarriage. *Br J Obs Gyn* 1999; 106: 1188–1191.
163. Moslemi KM, Tavanbakhsh S. Selenium–vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med* 2011; 4: 99–104.
164. Iwanier K, Zachara B. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *J Andrology* 1995; 16: 441–447.
165. Wang W, Xue H, Li Y et al. Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid* 2015; 10: 1137–1144.
166. Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4037–4047.

167. Contempré B, de Escobar GM, Denef JF et al. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology* 2004; 145: 994–1002.
168. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9–26.
169. Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2206–2215.
170. Ursini F, Heim S, Kiess M et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999; 285: 1393–1396.
171. Foster HD. *What Really Causes AIDS?* Trafford Publishing Victoria, Canada 2002.
172. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 31–41.
173. Zhu C, Ling Q, Cai Z et al. Selenium-containing phycocyanin from se-enriched spirulina platensis reduces inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF- κ B activation. *J Agric Food Chem* 2016; 64(24): 5060–5070.
174. Ramaekers VT, Calomme M, Vanden Berghe D et al. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217–223.
175. Sher L. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Med Hyp* 2001; 57: 480–483.
176. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217–223.
177. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–255.
178. Hatfield DL, Schweizer U, Tsuji PA et al. (eds). *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*. Springer International Publishing 2016.
179. Jaworska K, Lener M, Jakubowska A et al. Selen w prewencji raków: <https://docplayer.pl/4518432-Selen-w-prewencji-rakow.html> [online].

180. Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW. The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *Biofactors* 2001; 14(1–4): 199–204.
181. Piorun K, Krajewski A, Czerwińska-Rogowska M et al. Rola miedzi, seleniu i cynku w leczeniu oparzeń. *Chirurgia Plastyczna i Oparzenia* 2018; 6(2): 57–60.
182. Venardos KM, Perkins A, Headrick J et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: a review. *Curr Med Chem* 2007; 14(14): 1539–1549.
183. Seelig J, Heller RA, Hackler J et al. Selenium and copper status – potential signposts for neurological remission after traumatic spinal cord injury. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 57: 126415.
184. Ramya S, Shanmugasundaram T, Balagurunathan R. Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 32: 30–39.
185. Mirastschijski U, Martin A, Jorgensen LN et al. Zinc, copper, and selenium tissue levels and their relation to subcutaneous abscess, minor surgery, and wound healing in humans. *Biol Trace Elem Research* 2013; 153(1–3): 76–83.
186. Bajpai S, Mishra M, Kumar H et al. Effect of selenium on connexin expression, angiogenesis, and antioxidant status in diabetic wound healing. *Biol Trace Elem Research* 2011; 144(1–3): 327–338.
187. Winslet MC, Poxon V, Imray C et al. The influence of total colectomy on secondary bile acid metabolism. *Biochem Soc Trans* 1991; 19(2): 226.
188. Buckman SA, Heise CP. Nutrition considerations surrounding restorative proctocolectomy. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(3): 250–256.
189. El Muhtaseb MS, Duncan A, Talwar DK et al. Assessment of dietary intake and trace element status in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10): 1553–1557.
190. Daniels, Beynon, Carr. An audit of quality of life and functional outcome following restorative proctocolectomy and ileoanal pouch surgery in familial polyposis coli. *Col Dis* 1999; 1(5): 292–296.
191. El Muhtaseb MS, Duncan A, Talwar DK et al. Assessment of dietary intake and trace element status in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10): 1553–1557.

192. Whineray E, Inder WJ, Roche D et al. Comparison of micronutrients in patients having had panproctocolectomy and either ileal pouch anal anastomosis or Brooke ileostomy for chronic ulcerative colitis (UC). *Col Dis* 2000; 2(6): 351–354.
193. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RKS. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(11): 1059–1062.
194. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012; 49: 264–269.
195. Belchetz LA, Berk T, Bapat BV et al. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 384–387.
196. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54(7): 1034–1043.
197. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(1): 11–22.
198. Aihara H, Kumar N, Thompson C. Surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(3): 255–262.
199. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(5): S70–S73.
200. Bradburn DM, Mathers JC, Gunn A et al. Colonic fermentation of complex carbohydrates in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34(5): 630–636.
201. Meijer-Severs GJ, Cats A, Verschueren RC et al. Anaerobes and their fermentation products in faeces of patients with familial adenomatous polyposis before and after subtotal colectomy and ileorectal anastomosis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(6): 356–360.
202. Tonelli F, Dolara P, Batignani G et al. Effects of short chain fatty acids on mucosal proliferation and inflammation of ileal pouches in patients with ulcerative colitis and familial polyposis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(9): 974–978.
203. Park K, Rimm E, Siscovick D et al. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. *Nutr Res Pract* 2011; 54: 357–364.
204. Van den Brandt P, Goldbohm RA, van't Veer P et al. Predictors of toenail selenium levels in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 22: 107–112.

205. Jossa F, Trevisan M, Krogh V et al. Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis* 1991; 87(2–3): 129–134.
206. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; 332(18): 1198–1203.
207. Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr* 2006; 952: 313–320.
208. Kafai MR, Ganji V. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *J Trace Elem Med Biol* 2003; 17: 13–18.
209. Bureau I, Anderson R, Arnaud J et al. Trace mineral status in post menopausal women: impact of hormonal replacement therapy. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16: 9–13.
210. Pavao ML, Cordeiro C, Costa A et al. Comparison of whole blood glutathione peroxidase activity, levels of serum selenium, and lipid peroxidation in subjects from the fishing and rural communities of “Rabo de Peixe” village, San Miguel Island, The Azores Archipelago, Portugal. *Biol Trace Elem Res* 2003; 92: 27–40.
211. Larvie DL, Doherty JL, Donati GL et al. Relationship between selenium and hematological markers in young adults with normal weight or overweight/obesity. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(10): 463.
212. EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. Brussels: Commission of the European Communities 2000.
213. EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Revision of Reference Values for Nutrition Labelling. Brussels: Commission of the European Communities 2003.
214. Zagrodzki P, Laszczyk P. Selenium and cardiovascular disease: selected issues. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 624–631.
215. Czerwiński A, Liebers D. Regulacja rynku suplementów diety. Czy Polska ma szansę zostać europejskim liderem? Instytut Ekonomiczny, Warszawa 2019.
216. Markiewicz M. Rynek suplementów potrzebuje uregulowania. *Puls Farmacji*, 2.04.2014: https://pie.net.pl/wp-content/uploads/2020/03/PIE-Poland_and_Supplements-PL.pdf [online].

217. Najwyższa Izba Kontroli. Dopuszczenie do obrotu suplementów diety, 2017: https://swresearch.pl/pdf/Polacy%20a%20suplementy%20diety_raport%20badawczy.pdf [online].
218. Shaikh U, Byrd RS, Auinger P. Vitamin and mineral supplement use by children and adolescents in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey: relationship with nutrition, food security, physical activity, and health care access. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(2): 150–157.
219. Vatanparast H, Adolphe JL, Whiting SJ. Socio-economic status and vitamin/mineral supplement use in Canada. *Health Rep* 2010; 21(4): 19–25.
220. Alab: <https://www.alablaboratoria.pl/19762-selen-mikrelement-o-dwoch-obliczach.-dlaczego-suplementacja-selenem-powinna-byc-poprzedzona-badaniem-jego-poziomu-w-organizmie%3F> [online].
221. Kieliszek M, Błażej S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. *Molecules* 2016; 21(5): 609.
222. Wang N, Tan H-Y, Li S et al. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 7478523.
223. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379(9822): 1256–1268.
224. Wu M, Kang MM, Schoene NW et al. Selenium compounds activate early barriers of tumorigenesis. *J Biol Chem* 2010; 285: 12055–12062.
225. Lei C, Niu X, Wei J et al. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta* 2009; 399: 102–108.
226. Kieliszek M, Błażej S. Selenium: significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* 2013; 29: 713–718.

2012.11.012