

Participação do selênio no diabetes *mellitus* tipo 2

Participation of selenium in type 2 diabetes Mellitus

ABSTRACT

Objective: This review aims to bring updated information on the relationship between oxidative stress and the role of selenium as antioxidant nutrient in mechanisms involved in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Data source:** The bibliographic survey was conducted in PubMed, SciELO and Lilacs, considering the 2002-2014 period, and included the following types of studies: randomized or quasi-randomized controlled trials, cohort, case-control study, case series and case report. Forty-nine pertinent scientific studies were selected. **Data synthesis:** Several studies have demonstrated the contribution of acute and/or chronic hyperglycemia to the manifestation of oxidative stress in type 2 diabetic patients. Accordingly, selenium has an important participation in controlling this disease due to its antioxidant role in the elimination of free radicals, present in excess, and because it blocks the activation of nuclear transcription factor kappa B, a regulator sensitive to oxidants that stimulates the production of inflammatory mediators (cytokines) and adhesion molecules. **Conclusions:** There is convincing experimental evidence demonstrating the involvement of selenium in glycemic control. However, current information is still scarce and inconsistent, and it is necessary to conduct further studies on the subject to determine the selenium intake safety range as well as clarify the influence of this mineral on the manifestation of type 2 diabetes mellitus and its associated disorders.

Keywords: Selenium. Diabetes mellitus type 2. Oxidative stress.

RESUMO

Objetivo: Esta revisão visa trazer informações atualizadas sobre a relação entre o estresse oxidativo e o papel do selênio como nutriente antioxidante em mecanismos envolvidos na patogênese do diabetes mellitus tipo 2. **Fonte de dados:** O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, SciELO e Lilacs considerando o período de 2002 a 2014 e abrangeu os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos controlados randomizados ou quase-randomizados, coorte, estudo caso-controle, série de casos e relato de caso. Foram selecionados 49 que se relacionavam com esta pesquisa bibliográfica. **Síntese dos dados:** Várias pesquisas têm demonstrado a contribuição do estado hiperglicêmico agudo e/ou crônico na manifestação do estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2. Nesse sentido, o selênio possui participação importante no controle dessa doença, devido ao seu papel antioxidante na eliminação dos radicais livres, presentes em excesso, e por bloquear a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B, um regulador sensível a oxidantes que estimula a produção de mediadores inflamatórios (citocinas) e de moléculas de adesão. **Conclusões:** Existem evidências experimentais convincentes que demonstram a participação do selênio no controle glicêmico. No entanto, as informações atuais ainda são bastante escassas e inconsistentes e faz-se necessária a realização de novos estudos sobre o tema a fim de determinar a faixa de segurança de ingestão de selênio, além de obter esclarecimentos acerca da influência do mineral sobre a manifestação do diabetes mellitus tipo 2 e das desordens a ele associadas.

Palavras-chave: Selênio. Diabetes mellitus tipo 2. Estresse oxidativo.

Bruna Teles Soares Beserra¹,
Ana Raquel Soares de Oliveira²,
Mayara Monte Feitosa², Kyria
Jayanne Clímaco Cruz², Francisco
Leonardo Torres-Leal³, Dilina do
Nascimento Marreiro^{2*}

¹Departamento de Nutrição,
Universidade Federal de Santa
Catarina - UFSC,
Florianópolis-SC, Brasil

²Departamento de Nutrição,
Universidade Federal do Piauí -
UFPI, Teresina-PI, Brasil

³Departamento de Fisiologia e
Biofísica, Universidade Federal do
Piauí - UFPI, Teresina-PI, Brasil

***Dados para correspondência:**

Dilina do Nascimento Marreiro
Laboratório de Nutrição
Experimental, Departamento de
Nutrição, Universidade Federal do
Piauí - UFPI - Campus Ministro
Petrônio Portela, CEP 64049-550,
Teresina-PI, Brasil
E-mail: dilina.marreiro@gmail.com

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma disfunção metabólica decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de esse hormônio exercer adequadamente seus efeitos, sendo caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios.¹

Diversos estudos têm evidenciado a participação da hiperglicemia aguda e crônica na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio em diabéticos tipo 2 por meio da auto-oxidação da glicose. No entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente esclarecidos. No diabetes mellitus, a presença de processo inflamatório e de danos oxidativos em biomoléculas estimula a geração de espécies reativas de oxigênio.²⁻⁴

Estudos experimentais sugerem que o estresse oxidativo compromete a secreção de insulina pelas células beta, exercendo influência direta sobre a captação de glicose em tecidos periféricos e induz a inflamação sistêmica que, por sua vez, contribui de forma relevante para a manifestação das complicações crônicas do diabetes. Nesse sentido, um aspecto importante a ser destacado é a existência de um desequilíbrio no sistema de defesa antioxidante na presença do diabetes tipo 2, geralmente associado à sua fisiopatologia e complicações decorrentes.⁵⁻⁷

É oportuno mencionar que as substâncias antioxidantes desempenham papel importante na defesa de várias doenças crônicas, como diabetes mellitus, câncer e doenças cardiovasculares, inativando os radicais livres, evitando a produção excessiva e propagação desses compostos e, conseqüentemente, os danos provocados pelo estresse oxidativo.⁸

O sistema de defesa antioxidante é classificado em exógeno e endógeno. Sobre os componentes que participam da defesa exógena destacam-se a participação de alguns minerais essenciais, cofatores de enzimas (zinco, cobre e selênio) e vitaminas (A, C e E). Em relação ao sistema de defesa endógeno, as enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase são de grande relevância.⁹

Quanto à participação dos minerais, destacam-se os efeitos do selênio como nutriente importante na prevenção de disfunções metabólicas presentes no diabetes mellitus. Nesse sentido, estudos mostram a atuação desse composto principalmente pela sua

ação direta e/ou indireta sobre o estresse oxidativo, importante aspecto fisiopatológico da resistência à insulina.^{10,11}

Considerando a importância do diabetes mellitus como doença crônica de grande relevância na saúde pública, esta revisão visa trazer informações atualizadas sobre a relação entre o estresse oxidativo e o papel do selênio como nutriente antioxidante em mecanismos envolvidos na patogênese do diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODOS

Esta revisão apresenta aspectos metabólicos e fisiológicos do selênio e sua relação com o diabetes mellitus e o estresse oxidativo. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, SciELO e Lilacs, considerando o período de 2002 a 2014. O presente estudo incluiu artigos que investigaram aspectos metabólicos e fisiológicos do selênio e avaliaram sua participação em mecanismos envolvidos no desenvolvimento do estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. Além disso, os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e adequação do delineamento experimental, o número amostral, o tipo de medidas fisiológicas e de desempenho realizadas.

A busca de fontes bibliográficas foi realizada nos idiomas português e inglês com os seguintes descritores: selênio, diabetes mellitus tipo 2 e estresse oxidativo. O levantamento bibliográfico abrangeu os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos controlados randomizados ou quase-randomizados, coorte, estudo caso-controle, série de casos e relato de caso, sendo selecionados 49 que se relacionavam com esta pesquisa bibliográfica.

ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DO SELÊNIO

O selênio é um elemento traço essencial conhecido principalmente por suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, quimiopreventivas e antivirais. É essencial para a síntese e função de selenoproteínas, que desempenham papel relevante na defesa antioxidante e auxiliam na redução do dano oxidativo. O selênio participa ainda do metabolismo da tireóide e da glicose, da imunidade celular e da função reprodutiva.¹²

Nos alimentos, o selênio pode ser encontrado nas formas orgânica e inorgânica. Na forma inorgânica, aparece como selenito e selenato, e na forma orgânica, como selenocisteína e selenometionina, análogos dos aminoácidos sulfurados cisteína e metionina, respectivamente. A selenometilselenocisteína é o principal composto de selênio encontrado em vegetais como alho, cebola, brócolis e alho poró.¹³

A presença ou combinação de alguns fatores como concentração de proteínas, vitaminas E e A na dieta, presença de inibidores como metais pesados (cádmio, mercúrio e enxofre), a própria concentração de selênio, bem como a forma química do mineral presente na dieta podem influenciar a sua biodisponibilidade. Outros fatores, como as interações ocasionadas pela ingestão de compostos presentes na dieta, tais como o conteúdo de fitatos, pectina e fibras totais podem reduzir a biodisponibilidade do selênio.¹⁴

A absorção do selênio ocorre principalmente no duodeno, ceco e cólon, onde a selenometionina é absorvida por mecanismo de transporte ativo; o selenito, por difusão simples; o selenato é absorvido em conjunto com o sulfato, por meio de carreadores mediados por sódio, e a selenocisteína pode compartilhar o mecanismo de transporte ativo comum aos aminoácidos básicos. A selenometilselenocisteína não é incorporada como selenometionina, sendo convertida rapidamente em metilselenol.¹⁵

Embora o mecanismo que regula a excreção de selênio não tenha ainda sido totalmente esclarecido, a via urinária é considerada importante para a homeostase desse mineral. O principal composto monometilado eliminado via renal é um seleno-açúcar, a 1 beta-metilseleno-N-acetil-d-galactosamina, cujas perdas na urina, em condições fisiológicas, representam 50% a 78% da ingestão de selênio.^{16,17}

A avaliação do estado nutricional relativo ao selênio compreende a análise de fluidos e tecidos como plasma, soro, urina, cabelo e unhas. Em virtude das variações existentes no status de selênio em âmbito mundial, não há parâmetros de referência totalmente aceitos como normais para esses índices. A maioria dos estudos avalia o conteúdo de selênio no soro e plasma, plaquetas, hemácias ou sangue total e por determinação das concentrações e/ou atividade das enzimas

glutathione peroxidase 1 e 3, selenoproteína P, tiroxina, tri-iodotironina e tioredoxina redutase no sangue total ou plaquetas. Sangue e urina são considerados marcadores de períodos de exposição recente, entre dias ou semanas, por outro lado, a longo prazo, a concentração nas unhas e cabelos reflete exposição ao longo dos últimos 6 a 12 meses.^{17,18}

As principais fontes alimentares de selênio são fígado, rins e frutos do mar, seguidos de carnes e cereais. Além desses, a Castanha do Brasil também é uma excelente fonte de selênio no Brasil.¹⁹ A quantidade do mineral nos alimentos varia muito, devido ao tipo de solo²⁰ e a recomendação de ingestão diária é de 45 µg/dia para homens e mulheres.²¹

O selênio é um oligoelemento que possui função relevante no sistema de defesa antioxidante. Esse mineral está relacionado com a proteção de danos causados pelo estresse oxidativo e parece que a sua ingestão reduz o risco de doenças crônicas associadas à inflamação e à síndrome metabólica. A literatura tem mostrado que, dentre os antioxidantes da dieta, o selênio pode ser efetivo na supressão de ativação de vias pró-inflamatórias por meio da quelatação das moléculas de radicais livres.²²

Esse mineral bloqueia a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), um regulador sensível a oxidantes que estimula a produção de mediadores inflamatórios (citocinas) e de moléculas de adesão. No entanto, a ativação do NF-κB pode ser também decorrente de situações de baixa ingestão de selênio. Assim, esse oligoelemento pode exercer papel fundamental na minimização do desenvolvimento de doenças crônicas por reduzir a atividade pró-inflamatória e favorecer o sistema de defesa antioxidante.¹⁰

Sobre esse aspecto, é oportuno mencionar que o selênio está envolvido no complexo sistema de defesa antioxidante contra os radicais livres por meio de peroxidases dependentes desse mineral, como a glutathione peroxidase e outras selenoproteínas.^{20,23} As pesquisas que identificaram reduzidas concentrações séricas de selênio também mostram menor atividade da enzima glutathione peroxidase e, portanto, maior susceptibilidade das células do organismo ao dano oxidativo induzido pelos radicais livres.²⁴

DIABETES MELLITUS TIPO 2, ESTRESSE OXIDATIVO E SELÊNIO

Os mecanismos envolvidos na manifestação do estresse oxidativo no diabetes mellitus tipo 2 estão relacionados à presença da hiperglicemia crônica, distúrbio metabólico que favorece o estresse celular e a diminuição da defesa antioxidante.²⁵ Várias pesquisas têm demonstrado a contribuição do estado hiperglicêmico crônico na manifestação do estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2, sendo essa dependente do controle glicêmico.²⁶

Os principais mecanismos propostos para explicar a relação entre a hiperglicemia crônica e a produção acentuada de espécies reativas de oxigênio no interior das células estão associados ao aumento do fluxo na via dos polióis, à ativação da proteína C quinase e ao aumento da formação de produtos de glicação não enzimática a partir da auto-oxidação da glicose.²⁶ Não obstante, a hiperglicemia pode ainda ativar o NF- κ B, acentuando a expressão de mediadores inflamatórios.²⁵

Um ponto importante a ser destacado diz respeito às repercussões metabólicas decorrentes do estresse oxidativo no diabetes mellitus tipo 2. Alguns estudos mostram a participação de espécies reativas de oxigênio na redução da secreção de insulina e na resistência à ação desse hormônio, sendo, portanto, importante na patogênese do diabetes. Sobre esse aspecto, os minerais antioxidantes exógenos atuam neutralizando os radicais livres, sendo necessária reposição contínua, mediante a ingestão de seus alimentos-fonte.²

Nesse sentido, o selênio é um mineral que possui participação importante no controle do diabetes mellitus tipo 2, sendo que o mecanismo de ação é reconhecido pelo seu papel antioxidante como cofator da enzima glutatona peroxidase na eliminação dos radicais livres presentes em excesso nessa doença. Além disso, auxilia na melhora dos sintomas relativos às complicações vasculares, oculares, renais e neurológicas sofridas pelos diabéticos.²⁷ Em situações de baixa atividade da enzima glutatona peroxidase, pode-se verificar a presença de complicações cardiovasculares como a trombose.^{28,29}

No estudo conduzido por Kornhauser et al.²⁷ foi avaliada a atividade da enzima glutatona peroxidase e as concentrações séricas de selênio em pacientes

diabéticos tipo 2 que apresentavam microalbuminúria. Os autores encontraram concentrações reduzidas desse mineral no soro quando comparado ao do grupo controle. A investigação da relação entre a microalbuminúria, as concentrações séricas de selênio e a atividade da glutatona peroxidase revelou resultado negativo. Segundo os autores, os níveis mais baixos de selênio e da glutatona peroxidase em pacientes diabéticos podem estar implicados com a nefropatia diabética.

Skripchenko et al.³⁰ avaliaram o efeito da suplementação com selênio sobre parâmetros clínicos, metabólicos, atividade da glutatona peroxidase e marcadores da peroxidação lipídica em 43 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados desse estudo mostraram redução da glicemia capilar e venosa, melhora dos parâmetros do metabolismo lipídico, redução do malondialdeído bem como aumento da atividade da enzima glutatona peroxidase. Esses dados revelam a eficácia da suplementação com selênio na redução do estresse oxidativo e dos parâmetros clínicos e metabólicos em pacientes diabéticos tipo 2.

A hiperglicemia ativa diretamente o NF- κ B, promove a adesão de leucócitos ao endotélio e induz a ativação desse fator de transcrição em células vasculares lisas. Assim, na presença do descontrole glicêmico, ocorre ativação do NF- κ B pelo estresse oxidativo e por mediadores da resistência à insulina. Em pacientes diabéticos do tipo 2, a ativação de NF- κ B pode ser reduzida com a suplementação com selênio, o que evidencia a importância desse mineral na prevenção de doenças cardiovasculares.^{28,31}

O selênio também exerce efeitos na regulação do metabolismo da glicose, sendo considerado um agente insulino-mimético cuja ação se assemelha à da insulina, favorecendo a entrada da glicose nos tecidos, para que essa possa ser convertida em energia ou armazenada na forma de lipídios.³² No entanto, ainda não existem dados sobre o efeito da suplementação com selênio na proteção de complicações crônicas decorrentes do diabetes mellitus tipo 2 na população brasileira.³³

Outro aspecto importante a ser ressaltado refere-se às situações de ingestão excessiva de selênio, pois ela favorece efeito contrário em relação ao seu papel na proteção contra os radicais livres no diabetes mellitus. Esses dados foram confirmados

no estudo realizado por Bleys et al.²³, que avaliaram um grupo de americanos e verificaram elevados níveis de selênio no soro, sendo esse associado com elevada prevalência de diabetes tipo 2. Os autores recomendaram que populações com níveis plasmáticos de selênio adequados não devem consumir, em excesso, alimentos ricos em selênio, nem fazer uso de suplementos desse mineral. No entanto, percebe-se a necessidade da realização de mais estudos para confirmar a suposição.

Estudos têm mostrado que concentrações plasmáticas elevadas de selênio estão associadas com a presença do diabetes mellitus tipo 2, hiperglicemia e dislipidemia.^{23,34-39} Os efeitos adversos desse mineral sobre as vias metabólicas reguladas pela insulina parecem estar relacionados ao “paradoxo

redox” da via de sinalização desse hormônio, que se refere ao fato de a sua ação ser facilitada por espécies reativas de oxigênio.^{40,41}

Nesse sentido, após a ligação da insulina com o seu receptor na membrana plasmática do adipócito, ocorre ativação da enzima NADPH oxidase 4 (Nox4), o que promove a geração do ânion superóxido, que é convertido em peróxido de hidrogênio. Esse, por sua vez, atua como segundo mensageiro, inibindo a atividade da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1B) e da proteína fosfatase de fosfatidilinositol 3-quinase (PTEN), o que favorece a fosforilação do receptor de insulina, substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) e fosfatidilinositol 3,4,5-trifostato (PIP3)^{42,43} (Figura 1).

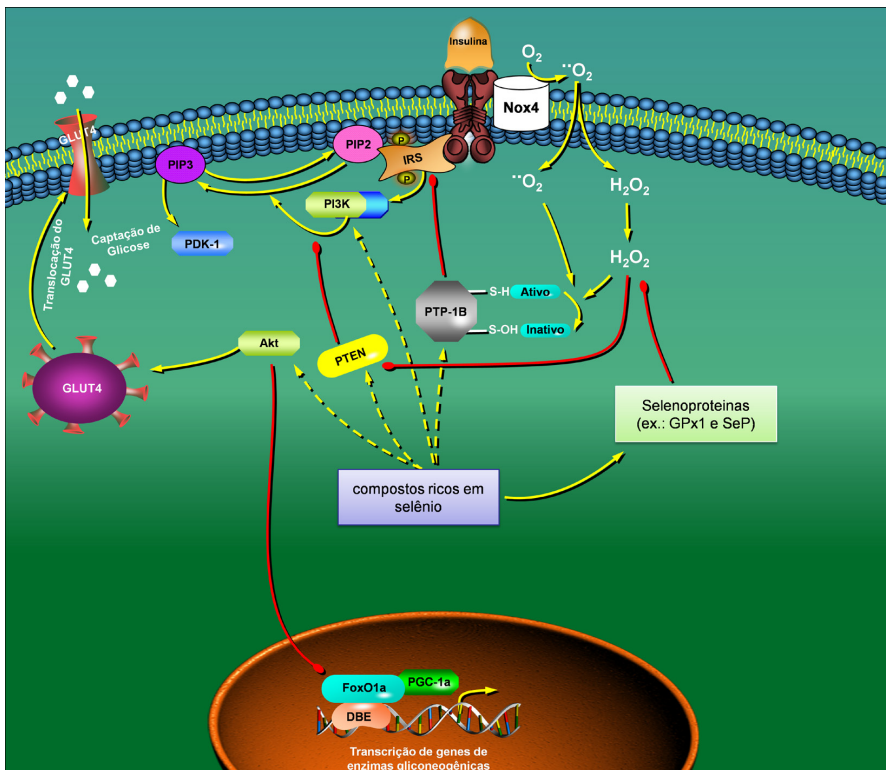


Figura 1. Potencial efeito do selênio sobre os componentes da cascata de sinalização da insulina. O excesso de selênio intracelular aumenta a atividade de selenoproteínas, em particular, a GPx1, que degrada o H_2O_2 , favorecendo a atividade da PTP-1B e da PTEN. Essas enzimas desfosforilam os receptores de insulina, IRS-1 e PIP3, prejudicando a translocação do GLUT4 e posterior captação da glicose pelas células, o que leva a um quadro clínico de resistência à insulina e hiperinsulinemia. PIP3: fosfatidilinositol 3,4,5-trifostato; PIP2: fosfatidilinositol 4,5-bifostato; PDK1: piruvato desidrogenase quinase 1; Akt: proteína quinase B; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinase; PTEN: proteína fosfatase de fosfatidilinositol 3-quinase; PTP-1B: proteína tirosina fosfatase 1B; IRS: substrato do receptor de insulina; Nox4: NADPH oxidase 4; GPx1: glutatona peroxidase 1; SeP: selenoproteína P; GLUT4: transportador de glicose 4; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; O_2^- : ânion superóxido; DBE: elemento ligante de proteínas; FoxO1a: fator de transcrição forkhead box-O; PGC-1 α : coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma.

É oportuno chamar a atenção para o importante papel do selênio na indução da expressão e atividade de diversas selenoproteínas antioxidantes, em particular a glutatona peroxidase 1. Sobre esse aspecto, em situação de concentrações plasmáticas elevadas desse mineral, a enzima glutatona peroxidase 1 degrada o peróxido de hidrogênio e outros hidroperóxidos, estimulando a ação da PTP-1B e da PTEN. Essas enzimas desfosforilam componentes da via de sinalização da ação da insulina, favorecendo a manifestação da resistência à insulina e, por conseguinte, do diabetes mellitus tipo 2 (Figura 1). Associado a isso, estudos têm mostrado que a expressão elevada da glutatona peroxidase 1 reduz a fosforilação das enzimas p70 S6 quinase e proteína quinase B ou Akt.^{34,44}

A associação entre concentrações plasmáticas elevadas de selênio e a presença de hiperglicemia também pode ser explicada pela desregulação na homeostase desse mineral decorrente de alterações no metabolismo dos carboidratos.⁴⁵ Nesse aspecto é importante mencionar que o promotor do gene da selenoproteína P contém um sítio de ligação para o fator de transcrição FoxO1a, que regula a transcrição hepática dessa enzima, aumentando a expressão de selenoproteína P no fígado.⁴⁵⁻⁴⁹ Como mostrado na Figura 1, a insulina inibe esse fator de transcrição, via Akt, reduzindo a transcrição da enzima.

A hiperglicemia estimula o coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1a), o que eleva a expressão de selenoproteína P por meio da regulação FoxO1a, bem como estimula a ação das enzimas gliconeogênicas glicose 6-fosfatase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase. Portanto, a expressão hepática elevada de PGC-1a pode gerar não apenas hiperglicemia, mas também um distúrbio na homeostase do selênio.^{42,43}

Nessa perspectiva, Mitsu et al. (2010)⁴⁶ mostraram que a selenoproteína P prejudica a via de sinalização da

ação da insulina por meio da redução da fosforilação do seu receptor e da proteína Akt, bem como desregula o metabolismo da glicose por aumentar a expressão das enzimas gliconeogênicas glicose 6-fosfatase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase, resultando em aumento da liberação hepática de glicose.

Diversas investigações têm sido conduzidas na perspectiva de esclarecer os mecanismos envolvidos na patogênese do diabetes mellitus tipo 2. Alguns estudos mostram o papel antioxidante do selênio como um nutriente que atua contribuindo no controle glicêmico desses pacientes.²⁷⁻²⁹ No entanto, pesquisas recentes também têm evidenciado que o consumo excessivo desse mineral pode induzir a manifestação da resistência à insulina e assim promover o desequilíbrio metabólico de diabéticos tipo 2.³⁴⁻³⁹

CONCLUSÃO

Existem evidências experimentais convincentes que demonstram a participação do selênio no controle glicêmico. No entanto, apesar de alguns mecanismos terem sido propostos na perspectiva de encontrar a atuação desse mineral na ação da insulina, como, por exemplo, o seu papel antioxidante e anti-inflamatório, as informações atuais ainda são bastante escassas e inconsistentes. Nesse sentido, a ingestão excessiva de selênio aumenta a atividade de selenoproteínas, em particular da glutatona peroxidase 1, o que parece favorecer a manifestação de resistência à insulina e hiperinsulinemia. Portanto, faz-se necessária a realização de novos estudos sobre o tema, a fim de determinar a faixa de segurança de ingestão de selênio – na perspectiva de ser evitado o consumo de concentrações muito baixas ou muito elevadas desse mineral – e de se obterem esclarecimentos acerca da influência do mineral sobre a manifestação do diabetes mellitus tipo 2 e das desordens a ele associadas.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association - ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):11-61.
2. Zimmermann AM, Kirsten VR. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. *Discipl Scienc*. 2008;9(1):51-68.
3. Pan HZ, Zhang L, Guo MY, Sui H, Li H, Wu WH, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2010;47(Suppl 1):71-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0128-1>. PMID:19475334.

4. Shams ME, Al-Gayyar MM, Barakat EA. Type 2 diabetes mellitus-induced hyperglycemia in patients with NAFLD and normal LFTS: relationship to lipid profile, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Sci Pharm*. 2011;79(3):623-34. <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1104-21>. PMID:21886908.
5. Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. 2013;45(2):141-7. PMID:23770795.
6. Kaneto H, Matsuoka TA. Involvement of oxidative stress in suppression of insulin biosynthesis under diabetic conditions. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):13680-90. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms131013680>. PMID:23202973.
7. Garcia-Bailo B, El-Sohemy A, Haddad PS, Arora P, Benzaied F, Karmali M, et al. Vitamin D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Bilogics*. 2011;5:7-19.
8. Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, et al. Antioxidants and diabetes mellitus: review of the evidence. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):68-78. PMID:21519731.
9. Morato PN, Silva MV. Micronutrientes com função antioxidante e compostos disponíveis nos domicílios das famílias brasileiras. *Nutrire*. 2008;33(1):43-59.
10. Volp ACP, Bressa NJ, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Nutrire*. 2010;23(4):581-90.
11. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther*. 2014;21(6):491-5. PMID:23633679.
12. Raymana MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Radic Biol Med*. 2013;65:1557-64. PMID: 23597503.
13. Almondes KGS, Leal GVS, Cozzolino SMF, Philippi ST, Rondó PHC. The role of selenoproteins in cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):484-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000400025>. PMID:20835649.
14. Berno LI, Poeta PT, Júnior MRM. Efeitos do selênio oriundo da torta de castanha-do-brasil sobre a concentração de glutatona reduzida (gsh) em ratos wistar. *Nutrire*. 2010;21(2):231-9.
15. Cominetti C, Bortoli MC, Abdalla DSP, Cozzolino SMF. Estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. *Nutrire*. 2011;36(3):131-53.
16. Gammelgaard B, Gabel-Jensen C, Stürup S, Hansen HR. Complementary use of molecular and element-specific mass spectrometry for identification of selenium compounds related to human selenium metabolism. *Anal Bioanal Chem*. 2008;390(7):1691-706. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-007-1788-8>. PMID:18180909.
17. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ*. 2008;400(1-3):115-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>. PMID:18657851.
18. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(3):391-402. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601800>. PMID:14985676.
19. Silva IMC, Sá EQC. Alimentos funcionais: um enfoque gerontológico. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(1):24-8.
20. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1337-83. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3275>. PMID:20812787.
21. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for vitamin c, vitamin e, selenium and Carotenoids. Washington: National Academy Press; 2000.
22. Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HHM, Navarro C, Martínez JA. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res*. 2009;29(1):41-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2008.11.003>. PMID:19185776.
23. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):829-34. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1726>. PMID:17392543.
24. Peng D, Zhang J, Liu Q, Taylor EW. Size effect of elemental selenium nanoparticles (Nano-Se) at supranutritional levels on selenium accumulation and glutathione S-transferase activity. *J Inorg Biochem*. 2007;101(10):1457-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.06.021>. PMID:17664013.
25. Forgiarini LA Jr, Kretzmann NA, Porawski M, Dias AS, Marroni NA. Experimental diabetes mellitus: oxidative stress and changes in lung structure. *J Bras Pneumol*. 2009;35(8):788-91. PMID:19750332.

26. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>. PMID:15919781.
27. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(2):81-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2008.02.003>. PMID:18684427.
28. Faure P, Ramon O, Favier A, Halimi S. Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(7):475-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01362.x>. PMID:15255784.
29. Riaz M, Mehmood KT. Selenium in human health and disease: a review. *JPMI*. 2012;26(2):120-33.
30. Skripchenko ND, Sharafetdinov KKh, Plotnikova OA, Meshcheriakova VA, Mal'tsev GI. Effect of selenium enriched diet on lipid peroxidation in patients with diabetes mellitus type 2. *Vopr Pitan*. 2003;72(1):14-7. PMID:12664692.
31. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-43. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2011.4145>. PMID:21955027.
32. Mao J, Teng W. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. *Nutrients*. 2013;5(6):1937-48. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5061937>. PMID:23760059.
33. Catania AS, Barros CR, Ferreira SR. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):550-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500008>. PMID:19768246.
34. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(9):e45269. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045269>. PMID:23028897.
35. Bleys J, Navas-Acien A, Stranges S, Menke A, Miller ER 3rd, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):416-23. PMID:18689378.
36. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1409-13. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900704>. PMID:19750106.
37. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.864>. PMID:19066370.
38. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):643-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.005>. PMID:20102763.
39. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr*. 2010;140(1):81-7. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.109.111252>. PMID:19906812.
40. Goldstein BJ, Mahadev K, Wu X. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes*. 2005;54(2):311-21. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.2.311>. PMID:15677487.
41. Rocourt CRB, Cheng WH. Selenium supranutrition: are the potential benefits of chemoprevention outweighed by the promotion of diabetes and insulin resistance? *Nutrients*. 2013;5(4):1349-65. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5041349>. PMID:23603996.
42. Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(1):40-5. <http://dx.doi.org/10.3164/jcbtn.11-002FR>. PMID:21297910.
43. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1538-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.016>. PMID:23872396.
44. McClung JP, Roneker CA, Mu W, Lisk DJ, Langlais P, Liu F, et al. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase.

- Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(24):8852-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0308096101>. PMID:15184668.
45. Loh K, Deng H, Fukushima A, Cai X, Boivin B, Galic S, et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2009;10(4):260-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.009>. PMID:19808019.
46. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab*. 2010;12(5):483-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.09.015>. PMID:21035759.
47. Mueller AS, Mueller K, Wolf NM, Pallauf J. Selenium and diabetes: an enigma? *Free Radic Res*. 2009;43(11):1029-59. <http://dx.doi.org/10.1080/10715760903196925>. PMID:19739009.
48. Mueller AS, Bosse AC, Most E, Klomann SD, Schneider S, Pallauf J. Regulation of the insulin antagonistic protein tyrosine phosphatase 1B by dietary Se studied in growing rats. *J Nutr Biochem*. 2009;20(4):235-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.02.007>. PMID:18602818.
49. Pinto A, Speckmann B, Heisler M, Sies H, Steinbrenner H. Delaying of insulin signal transduction in skeletal muscle cells by selenium compounds. *J Inorg Biochem*. 2011;105(6):812-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.03.010>. PMID:21497580.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Beserra BTS: Mestre em Nutrição, UFSC.

Oliveira ARS: Mestre em Alimentos e Nutrição, UFPI.

Feitosa MM: Mestranda em Ciências e Saúde, UFPI.

Cruz KJC: Mestre em Alimentos e Nutrição, UFPI.

Torres-Leal FL: Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Biofísica, UFPI.

Marreiro DN: Professora Associada do Departamento de Nutrição, UFPI.

Local de realização: Laboratório de Nutrição Experimental, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portela, Teresina, PI, Brasil.

Fonte de financiamento: Não se aplica.

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido: Jul. 08, 13
Aprovado: Fev. 03, 15