

Selênio dietético e sua relação com o marcador do estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2

Dietary selenium and its relationship to stress oxidative marker in type 2 diabetic patients

Raiany Kayre Pereira Salomão*, Bellysa Carla Sousa Lima*, Kelcylene Gomes da Silva**, Fabiane Araújo Sampaio, M.Sc.***, Dilina do Nascimento Marreiro, D.Sc.****

*Graduanda do Curso de Nutrição da Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão-Facema, **Mestranda em Ciências dos Alimentos-Faculdade de Ciências Farmacêuticas-USP, ***Professora assistente Faculdade de Ciências e Tecnologia do Maranhão-Facema. ****Professora Doutora do Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí.

Resumo

Objetivo: Investigar o consumo de selênio e sua relação com o estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2. **Metodologia:** Estudo analítico, do tipo caso-controle, envolvendo 81 indivíduos, com idade entre 20 e 59 anos, sendo distribuídos em dois grupos: 40 diabéticos e 41 controles saudáveis. Foram avaliados o índice de massa corpórea (IMC), a ingestão de selênio, analisada pelo software Nutwin e as concentrações plasmáticas do malondialdeído, determinada pela produção de substâncias reativas ao TBARS. As concentrações plasmáticas de glicose e hemoglobina glicada foram determinadas pelo método calorimétrico-enzimático e imunoensaio por turbidimetria, respectivamente. A análise da insulina sérica foi realizada segundo o método de quimioluminescência. **Resultados:** Os valores médios do IMC dos pacientes diabéticos e do grupo controle foram de $28,84 \pm 4,79$ kg/m² e $23,66 \pm 2,86$ kg/m², respectivamente. Não houve diferença estatística significativa na ingestão de selênio ($p > 0,05$) e não houve correlação significativa entre o selênio dietético e o malondialdeído. **Conclusão:** Os pacientes ingerem baixas concentrações de selênio, o que não foi capaz de influenciar as elevadas concentrações do malondialdeído. Portanto, o estresse oxidativo presente nesses pacientes parece ser decorrente da própria fisiopatologia do diabetes mellitus.

Palavras-chave: selênio, malondialdeído, diabetes mellitus tipo 2, estresse oxidativo.

Abstract

Objective: To investigate the consumption of selenium and its relationship with oxidative stress in type 2 diabetes patients. **Methodology:** Analytical study, case-control, involving 81 subjects, 20 to 59 years old, divided into 2 groups: 40 diabetic and 41 healthy controls. We evaluated the body mass index (BMI), selenium intake, analyzed by Nutwin software and plasma concentrations of malondialdehyde, determined by the production of reactive substances TBARS. The plasma glucose and glycated hemoglobin levels were determined by colorimetric-enzymatic method and a turbidimetric immunoassay, respectively. Analysis of serum insulin was done according to chemiluminescence method. **Results:** The mean BMI values of diabetic patients and the control group were 28.84 ± 4.79 kg/m² and 23.66 ± 2.86 kg/m², respectively. There was no significant difference in

Recebido 15 de dezembro de 2014; aceito 15 de agosto de 2015.

Endereço para correspondência: Dra Fabiane Araújo Sampaio, Rua Jornalista Helder Feitosa, 1195/04 Ininga 64049-753 Teresina PI, Email: fabianesampaio21@gmail.com

selenium intake ($p > 0.05$) and no significant correlation between dietary selenium and malondialdehyde. *Conclusion:* Patients ingest low selenium concentrations, which has not been able to influence the high concentrations of malondialdehyde. Therefore, oxidative stress present in these patients seems to result from the pathophysiology of diabetes mellitus

Key-words: selenium, malondialdehyde, type 2 diabetes mellitus, oxidative stress.

Introdução

O diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível, caracterizada pela presença de desordem metabólica, elevados índices glicêmicos, dislipidemias e disfunção endotelial. Estas alterações favorecem o aparecimento de danos na membrana plasmática das células e na estrutura do DNA, comprometendo a função celular [1].

O diabetes mellitus tipo 2 é o mais prevalente, representando 90 a 95% dos casos de diabetes, sendo sua principal alteração fisiopatológica a resistência à insulina, associada à deficiência relativa na secreção deste hormônio em resposta à glicose [2]. O estado hiperglicêmico crônico presente no diabetes mellitus favorece a manifestação do estresse oxidativo associado ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica, sendo o malondialdeído (MDA), subproduto resultante deste processo [3-5].

Dessa forma, o estresse oxidativo tem sido definido como um desequilíbrio em favor da produção de oxidantes (radicais livres) sobre a capacidade antioxidante celular. Apesar das defesas antioxidantes reduzirem os riscos de lesões oxidativas, os organismos podem vivenciar situações em que a proteção é insuficiente, ocorrendo o estresse oxidativo [5].

É oportuno mencionar que as substâncias antioxidantes desempenham papel protetor no diabetes tipo 2, inativando os radicais livres envolvidos no estresse oxidativo e evitando a sua propagação. Sobre este aspecto, a literatura tem reportado a importância do consumo de selênio na prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Este micronutriente é essencial, por participar da defesa antioxidante, do sistema imune e da regulação da função tireoidiana. É importante ressaltar que este nutriente participa da constituição da glutathione peroxidase, que se destaca como enzima antioxidante nas membranas celulares [6,7]. Além disso, o selênio exerce efeitos na regulação do metabolismo da glicose, sendo considerado um agente insulino-mimético, pois se assemelha a ação da insulina, o que favorece a entrada da glicose nos tecidos para que esta possa ser convertida em energia ou armazenada na forma de lipídios [8].

Diante da importância do diabetes mellitus como uma doença crônica, com implicações relevantes na saúde pública e da importância do selênio como

nutriente antioxidante na prevenção de complicações em pacientes diabéticos tipo 2, a realização de estudo dessa natureza contribui para definir estratégias de intervenção terapêutica no controle metabólico dessa doença crônica, que teve como objetivo investigar o consumo de selênio e sua relação com o estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2.

Material e métodos

Foi realizado estudo analítico, do tipo caso-controle em 81 indivíduos, na faixa etária entre 20 e 59 anos, de ambos os sexos. Os participantes foram distribuídos em dois grupos: grupo experimental (diabéticos tipo 2, $n = 40$) e grupo controle (sem a doença, $n = 41$). Os participantes do estudo não faziam uso de suplementação vitamínico-mineral, sendo que os pacientes diabéticos selecionados faziam uso apenas de hipoglicemiantes orais. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0156.0.045.000-11 e todos os participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para a avaliação do estado nutricional, calculou-se o índice de massa corporal, classificando-os segundo a distribuição desse índice pela Organização Mundial de Saúde para indivíduos adultos [9].

A avaliação do consumo alimentar foi realizada utilizando o método do registro alimentar de 3 dias. Para a análise dos registros utilizou-se o software Nutwin, versão 1.5 [10].

As concentrações da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina sérica, foram determinadas segundo o método calorimétrico-enzimático, Imunoensaio por Turbidimetria e quimioluminescência, respectivamente. Sendo adotado como padrões de referência valores entre 75 a 99 mg/dL, 4 a 6 % e 6 a 27 $\mu\text{U/mL}$, respectivamente. O método utilizado esta certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), sendo os valores de referência para este parâmetro de 4 a 6 %, segundo *American Diabetes Association* [2].

As concentrações plasmáticas do malondialdeído foram determinadas pela produção das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), seguindo-se método descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi

(1979), com adaptações. Antes do processamento das amostras, uma curva analítica de calibração foi preparada nas concentrações 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 e 8,0 nmol, utilizando-se 1,1,3,3-tetraetoxipropano (TEP) como padrão.

Foi realizada análise descritiva das variáveis em estudo com média e desvio padrão. Os dados foram analisados no programa SPSS (for Windows® versão 15.0). As relações entre as variáveis foram testadas usando o teste t de Student. A diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$. Na análise das variáveis possivelmente inter-relacionadas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, sendo considerada correlação não significativa quando $p > 0,05$.

Resultados

O estudo foi realizado com 40 pacientes diabéticos. Os valores médios e desvios padrão da idade e dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional dos pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle estão descritos na tabela I, pôde-se observar que os diabéticos apresentam sobrepeso, segundo o índice de massa corpórea, enquanto que o controle eutrofia.

Tabela I - Valores médios e desvios padrão da idade, peso, estatura e índice de massa corpórea de diabéticos tipo 2 e grupo controle.

Parâmetros	Diabéticos (n = 40)	Controle (n = 41)
	Média ± DP	Média ± DP
Idade (anos)	51,33 ± 5,04	40,98 ± 8,44
Peso (kg)	70,47 ± 13,02	59,32 ± 10,51
Estatura (cm)	157,18 ± 9,61	155,28 ± 22,38
IMC (kg/m ²)	28,84 ± 4,79	23,66 ± 2,86

IMC = Índice de Massa Corpórea.

Os valores médios e desvios padrão para energia e macronutrientes encontrados nas dietas consumidas pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e grupo controle estão descritos na tabela II. Verifica-se que houve diferença estatística significativa em relação aos macronutrientes ($p < 0,05$).

Tabela II - Valores médios e desvios padrão do consumo de energia e macronutrientes na dieta habitual dos diabéticos tipo 2 e grupo controle.

Energia/ Nutrientes	Diabéticos tipo 2(n = 40)	Controle (n = 41)	p valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Energia (kcal)	1638,48 ± 405,81	1523,19 ± 277,46	0,146

Proteína (%)	26,14* ± 8,16	21,69* ± 5,08	0,002
Lípídeo (%)	28,68* ± 6,58	25,41* ± 5,73	0,025
Carboidrato (%)	45,13* ± 10,08	52,56* ± 7,42	0,001

Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle; teste t de Student ($p < 0,05$); Valores de referência: 10 a 30% de proteína, 20 a 35% de lipídeo e 45 a 65% de carboidratos (Institute of Medicine, 2005).

Os resultados da análise do consumo de selênio dos diabéticos tipo 2 e do grupo controle, distribuídos em sexo masculino e feminino revelaram baixo consumo de selênio para ambos os grupos, sem diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela III).

Tabela III - Valores médios e desvios padrão da ingestão dietética de selênio dos pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle.

Parâmetros	Diabéticos (n = 40)	Controle (n = 41)
	Média ± DP	Média ± DP
Selênio (µg/dia)	47,83 ± 22,31	50,74 ± 29,03

Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$); Teste t de student; Recomendação de selênio: 55 µg/dia. (DRI's).

Os valores médios e desvios padrão dos parâmetros do controle glicêmico dos pacientes diabéticos e grupo controle estão na tabela IV. Foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação à glicose plasmática, hemoglobina glicada e insulina sérica ($p < 0,05$).

Tabela IV - Valores médios e desvios padrão da glicose sérica, hemoglobina glicada, insulina sérica dos grupos estudados.

Parâmetros	Diabéticos (n = 40)	Controle (n = 41)
	Média ± DP	Média ± DP
TDM (anos)	7,22 ± 3,43	-
Glicose (mg/dL)	178,52 ± 32,6	83,14 ± 8,54
HbA1C (%)	7,68 ± 1,60	5,2 ± 0,63
Insulina (uIU/ml)	32,67 ± 16,13	27,5 ± 13,37
MDA (nmol/L)	2,40 ± 0,97	1,81 ± 0,70

TDM: Tempo de diabetes mellitus tipo 2; MDA = Malondialdeído; Teste t de Student; Houve diferença significativa entre os grupos $P < 0,05$; Glicemia de Jejum = 75 a 99 mg/dL; Hemoglobina Glicada (HbA1C) = 4 a 6%; Insulina sérica = 6 a 27 µU/mL; Teste t de Student.

Os resultados da análise de correlação entre os parâmetros avaliados encontram-se na tabela V. O presente estudo revelou correlação linear negativa entre

as concentrações de malondialdeído e selênio dietético, porém não significativa ($p > 0,05$).

Tabela V - Análise de correlação linear entre o selênio dietético e o malondialdeído.

Parâmetros	Diabéticos tipo 2	
	r	p
Selênio dietético ($\mu\text{g}/\text{dia}$) x MDA	-0,193	0,228

MDA = Malondialdeído; *Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Teste t de student. Recomendação de selênio: 55 $\mu\text{g}/\text{dia}$. (DRI's).

Discussão

Neste estudo foi avaliado o estado nutricional relativo ao selênio, parâmetros bioquímicos e as concentrações do malondialdeído em diabéticos tipo 2 e grupo controle, bem como foi investigada a inexistência de correlação entre o selênio dietético e o malondialdeído.

Os valores médios do selênio encontrados na dieta dos pacientes estavam inferiores ao recomendado, sem diferença significativa com o grupo controle, podendo ser justificado pela inadequada ingestão de alimentos fontes do mineral, como castanhas, amêndoas, avelã, carnes, aves, salmão, fígado. Estudo semelhante também mostrou consumo reduzido de selênio em diabéticos tipo 2 [11].

A avaliação da ingestão de selênio na dieta é considerada um fator limitante, pois não existem tabelas de composição de alimentos específicas para este oligoelemento, o que pode ter subestimado o consumo de selênio nos participantes desse estudo. Além disso, a variação de selênio no solo de diferentes regiões limita a realização de estudos que descrevem em detalhes a ingestão de selênio, pois a ferramenta utilizada para o seu conteúdo não traz dados sobre o local onde o estudo foi realizado [12,13].

È oportuno mencionar que o acesso reduzido às fontes de selênio, devido a sua baixa popularidade exige que profissionais de saúde devam estar atentos para a possibilidade de deficiência do mineral na população brasileira, particularmente nos grupos de baixo poder aquisitivo que não consomem frequentemente os produtos supracitados. È importante ressaltar que o selênio pode proporcionar benefícios importantes para a saúde de pessoas cujas cargas de estresse oxidativo estejam elevadas, como em diabéticos tipo 2 [14].

Com relação aos resultados referentes aos parâmetros do controle glicêmico, os valores médios das concentrações plasmáticas de glicose, hemoglobina glicada e insulina sérica foram superiores para os pacientes diabéticos tipo 2 quando comparado com o grupo controle, o que caracteriza o descontrole glicêmico do primeiro grupo. Segundo Hashimoto *et al.* [15] a ingestão reduzida de selênio favorece o aumento no dano causado

pela hiperglicemia crônica em diabéticos tipo 2. Além disso, o baixo consumo desse micronutriente minimiza a atividade de enzimas antioxidante, o que implica na elevação do estresse oxidativo nessa população, bem como aumenta os efeitos deletérios da hiperglicemia crônica.

O selênio é cofator enzimático da enzima glutatona oxidante, responsável por manter equilibrada a produção de radicais livres. Segundo Santos *et al.* [5] a atividade dessa enzima encontra-se fortemente correlacionada com a concentração sanguínea de selênio, portanto o consumo inadequado desse oligoelemento induz o estresse oxidativo, o que favorece a peroxidação lipídica.

Em relação à análise do malondialdeído no plasma, esta apresentou resultados com diferença significativa entre os grupos pesquisados, estando elevados nos diabéticos tipo 2. Estes dados estão de acordo com aqueles encontrados por Martins *et al.* [16] e Sampaio *et al.* [17] que também encontraram níveis aumentados de malondialdeído em diabéticos tipo 2, o que pode justificar o estresse oxidativo elevado nesses indivíduos.

Outro mecanismo que deve ser mencionado é a influência da hiperglicemia crônica sobre a auto-oxidação da glicose, ativação da proteína kinase e superprodução de radicais livres na cadeia transportadora de elétrons [18]. Portanto, estas alterações metabólicas também podem ter favorecido aumento do malondialdeído verificado neste estudo.

A hiperglicemia crônica participa diretamente do estresse oxidativo, por aumentar o fluxo da via dos polióis, por meio da ativação da enzima aldose redutase que converte glicose em sorbitol. Esta reação é dependente do NADPH, cofator da enzima glutatona redutase, o que diminui significativamente a glutatona reduzida (GSH), que em situações de deficiência favorece a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio [19].

Além disso, indivíduos que se encaixam nesse grupo patológico são predispostos ao aumento relevante dos marcadores inflamatórios como o malondialdeído, biomarcador acessível para se detectar a presença do estresse oxidativo, principalmente na sua fase mais avançada chamada de peroxidação lipídica, destacando-se assim como condições importantes para se detectar inflamações crônicas decorrentes do diabetes mellitus tipo 2 [16].

No presente estudo, foi possível realizar análise de correlação entre o malondialdeído e o selênio dietético, não identificando associação entre essas variáveis. Nesse sentido pode-se verificar que a baixa ingestão do mineral não está influenciando nas altas concentrações do malondialdeído, o que sugere que o pequeno tamanho amostral pode ter contribuído para esse resultado. Assim, a presença do estresse oxidativo nos indivíduos diabéticos desse estudo pode ser decorrente da fisiopatologia da doença e não das baixas concentrações de selênio na dieta dos diabéticos.

É importante ressaltar que o consumo adequado de selênio é capaz de trazer benefícios tanto na prevenção como no tratamento do diabetes, minimizando os efeitos do estresse oxidativo nesses pacientes, pois o mineral está relacionado com a proteção, frente ao dano causado pela destruição oxidativa, e propõe-se que sua ingestão reduza o risco de doenças crônicas resultantes do estado oxidativo e inflamatório alterado e associado ao diabetes mellitus [20].

Associado a isso, a redução no sistema de defesa antioxidante nestes pacientes parecem depender do tempo de diagnóstico da doença e do grau de hiperglicemia, o que significa dizer também que a hiperglicemia crônica prolongada traz sérias consequências para o organismo, provocando assim muitas alterações para diversos órgãos do sistema, o que induz ainda mais complicações celulares oxidativas, como injúrias nos tecidos e apoptose [19].

Conclusão

A partir dos resultados, pode-se verificar baixa concentração de selênio em ambos os grupos. Entretanto, o baixo consumo do mineral não foi capaz de influenciar as elevadas concentrações do malondialdeído, sugerindo que o estresse oxidativo encontrado, parece ser decorrente de fatores envolvidos na fisiopatologia do diabetes. Portanto, a realização de novos estudos que avaliem as concentrações plasmáticas de glutathione peroxidase e selênio em um maior número de diabéticos poderá contribuir para esclarecer a relação entre a deficiência de selênio e o estresse oxidativo, bem como, auxiliar no desenvolvimento de estratégias para intervenções tanto na prevenção e quanto no tratamento de complicações associados ao diabetes mellitus tipo 2.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Francisco Erasmo Oliveira e ao Laboratório Med Imagem, Teresina/PI por ajudar nas análises de glicemia, hemoglobina glicada e insulina sérica e a Dra. Mayara Monte Feitosa pela contribuição nas aquisições das amostras.

Referências

- Ramakrishna V, Jaikhan R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* 2008;45(1):41-6.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(3):11S-61S.
- Li SC, Liu YH, Liu JF, Chang WH, Chen CM, Chen CY. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin and Experim* 2011;60:474-9.
- 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;79:623-34.
- Santos LB, Barroso CF, Christelle F, Pessoa PP, Vieira EDKF, Cozzolino SMF et al. Selênio e estresse oxidativo em indivíduos saudáveis. *Nutrire* 2011;36:343.
- Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL et al. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutr Hosp* 2011;26(1):68-78.
- Trindade CEP. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo extremo. *J Pediatr* 2005;81(Suppl 1):S43-S51.
- Mariath AB. Efeitos da suplementação de selênio durante a gestação: uma revisão sistemática [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2010.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genève: Technical report series; 2004.
- Anção MS, Cuppari L, Draibe SA, Sigulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, UNIFESP/EPM; 2002.
- Oliveira ARS, Beserra BTS, Feitosa MM, Lima EV, Martins LM, Cruz KJC et al. Concentração dietética de selênio e resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2. *Nutrire* 2013;38:461.
- Beserra BTS, Oliveira ARS, Feitosa MM, Lima EV, Marreiro DN. Concentrações dietéticas de minerais antioxidantes (selênio, cobre e zinco) e sua relação com a resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2. *Nutrição Brasil* 2013;12(2):107.
- Chun OK, Floegel A, Chung S, Chung CE, Song WO, Koo SI. Estimation of antioxidant intakes from diet and supplements in U.S. adults. *J Nutr* 2009;140(2):317-24.
- Callou KRA, Pimentel JA, Pollak DF, Cozzolino SMF. Status de selênio e do sistema de defesa antioxidante em indivíduos com artrite reumatóide. *Nutrire* 2012;37:52.
- Hashimoto L, Pires LV, Alencar LL, Oliveira TF, Loureiro APM, Bandeira VS et al. Relação entre o status de selênio e os marcadores de estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Nutrire* 2012;37:56.
- Martins LM, Castro MS, Sousa AES, Martins TDCL, Sampaio FA, Oliveira ARS et al. Relação entre o consumo de vitaminas antioxidantes (A, C e E) e o malondialdeído em pacientes diabéticos tipo 2. *Nutrire* 2013;38:340.
- Sampaio FA, Feitosa MM, Silva KG, Silva DMC, Oliveira FE, Cruz KJC et al. Magnésio dietético e sua relação com malondialdeído e parâmetros glicêmicos em diabéticos tipo 2. *Nutrire* 2013;38:65.
- Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology* 2007;14:11-5.
- Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira MJA. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:1096-105.
- Volp ACP, Bressan J, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Rev Nutr* 2010;23:581-90.