

## KONSUMSI SELENIUM UNTUK MENCEGAH PENDERITA TOLERANSI GLUKOSA TERGANGGU MENJADI DIABETES MELLITUS TIPE 2

### Consumption of Selenium to Prevent Impaired Glucose Tolerance Patients into Diabetic Mellitus Type 2

Risqa Novita<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan  
Badan Litbang Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia

\*e-mail : rn\_smile01@yahoo.com

*Submitted: September 10<sup>th</sup>, 2017, revised: October 5<sup>th</sup>, 2017, approved: November 29<sup>th</sup>, 2018*

#### **ABSTRACT**

**Background.** *Patients of Impaired Glucose Tolerance (IGT) has increased every year. Data from The Basic Health Research (Riskesdas) year 2013 showed the prevalence of IGT patients in urban areas were 29.9 percent. Impaired glucose tolerance can develop into Diabetes Mellitus type 2 (DM type 2). Prevention of IGT to DM type 2 is essential. Selenium can prevent DM type 2 because it acts as an antioxidant and plays a role in glucose metabolism. Objective.* *The purpose of this review is to assess selenium as food that can be consumed by IGT patients and could prevent the progress to DM type 2. Method.* *The study was a literature review from Google Scholar, Pubmed and Elsevier. using keywords Selenium, IGT and DM type 2. Results.* *Based on the results of literature searching, selenium can be used as a dietary food to IGT's patients if appropriate doses of selenium available. Conclusion.* *Patients of IGT can consume organic selenium. Doses suitable to prevent the progression to DM type 2 is 200 µg/day as long as six weeks. Green vegetables, cereals, meat, egg, nuts are the source of organic selenium.*

**Keywords:** *DM type 2, IGT, Selenium*

#### **ABSTRAK**

**Latar Belakang.** *Penderita Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) meningkat setiap tahun. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi penderita TGT di wilayah perkotaan Indonesia sebesar 29,9 persen. Penderita TGT dapat berkembang menjadi Diabetes Mellitus (DM) tipe 2, sehingga pencegahan dari TGT menjadi DM tipe 2 sangat penting. Selenium dapat mencegah DM tipe 2 karena bersifat sebagai antioksidan dan berperan dalam metabolisme glukosa. Tujuan.* *Untuk mengkaji selenium dalam makanan yang dapat dikonsumsi oleh penderita TGT agar tidak menjadi DM tipe 2. Metode.* *Tulisan ini merupakan kajian dari literatur-literatur yang ada di Google Scholar, Pubmed dan Elsevier dengan pencarian menggunakan kata kunci Selenium, TGT dan DM tipe 2. Hasil.* *Berdasarkan hasil dari penelusuran literatur, didapatkan hasil bahwa selenium dalam makanan dapat digunakan untuk penderita TGT jika sesuai dosis yang disarankan. Kesimpulan.* *Selenium dapat dikonsumsi oleh penderita TGT agar tidak menjadi DM tipe 2 sebagai upaya pencegahan agar penderita TGT tidak menjadi DM tipe 2, sebesar 200 µg per hari selama enam minggu dan Selenium yang baik dikonsumsi berbentuk organik yang berasal dari sayuran hijau, sereal, produk hewani dan kacang-kacangan.*

**Kata kunci:** *DM tipe 2, TGT, Selenium*

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit degeneratif kronis yang terjadi akibat pankreas tidak mampu memproduksi insulin atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang beredar.<sup>1</sup> Prevalensi DM pada kelompok umur 20-70 tahun diperkirakan sebesar 8,3 persen pada tahun 2013, dan akan meningkat menjadi 10,1 persen pada tahun 2035. Sebagian besar kejadian DM terdapat di negara berkembang, termasuk Indonesia. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), DM adalah penyakit yang sangat mahal karena biaya pengobatan DM pada tahun 2010 sebesar \$ 376 miliar atau sebesar 11,6 persen dari total pengeluaran biaya kesehatan. Menurut IDF, biaya pengobatan DM akan meningkat menjadi \$ 490 miliar pada tahun 2030.<sup>2</sup>

Terdapat tiga bentuk DM yaitu DM tipe 1, DM tipe 2 dan DM pada saat kehamilan. DM tipe 2 adalah salah satu bentuk DM yang paling banyak dijumpai, disebabkan oleh gangguan sekresi insulin. Penderita DM tipe 2 dapat dicegah untuk tidak menjadi DM melalui perubahan pola makan, olahraga teratur, mempertahankan berat tubuh normal dan menghindari merokok.<sup>3</sup>

Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) adalah suatu keadaan kadar glukosa di dalam darah sebesar 140–199 mg/dL, sedangkan dikatakan DM jika memiliki kadar glukosa di dalam darah di atas 200 mg/dL. Resistensi insulin pada penderita TGT dan DM tipe 2 berhubungan dengan stres oksidatif yang pada hasil akhir menyebabkan penyakit jantung.<sup>1,2,4</sup>

Nutrisi mikro adalah nutrisi penting yang diperlukan oleh tubuh dalam jumlah sedikit. Contoh nutrisi mikro adalah kobalt, boron, kromium, *kopper*, sulfur, iodium, fluorida, selenium, mangan dan zink. Antioksidan dapat menekan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat mempertahankan fungsi sel  $\beta$  pankreas sebagai penghasil insulin, sehingga

jumlah insulin dapat dipertahankan secara normal dalam tubuh. Selenium (Se) sebagai salah satu mineral penting dalam metabolisme tubuh mengandung senyawa antioksidan yaitu *Glutathione Peroxidase* (GPx) dan *Selenoprotein-p* (SEPP). Selenium juga mampu menurunkan kadar gula darah melalui fosforilasi protein yang terlibat dalam pensinyalan insulin, yaitu Akt dan P13 kinase karena memiliki banyak fungsi penting pada penghasil dan pensinyalan insulin.<sup>5-9</sup>

Tulisan ini bertujuan untuk mengkaji Se sebagai antioksidan dikaitkan dengan peranannya untuk mencegah terjadinya DM tipe 2 pada penderita TGT, sehingga diharapkan dengan mengonsumsi Se, kadar glukosa darah penderita TGT tidak naik menjadi 200 mg/dl. Jika hal tersebut terjadi, dapat menurunkan prevalensi penderita DM tipe 2 di Indonesia yang semakin meningkat tiap tahun. Pertanyaan penelitian yang diajukan dalam artikel *review* ini adalah apakah Se sebagai antioksidan dapat mencegah terjadinya DM tipe 2 pada penderita TGT?

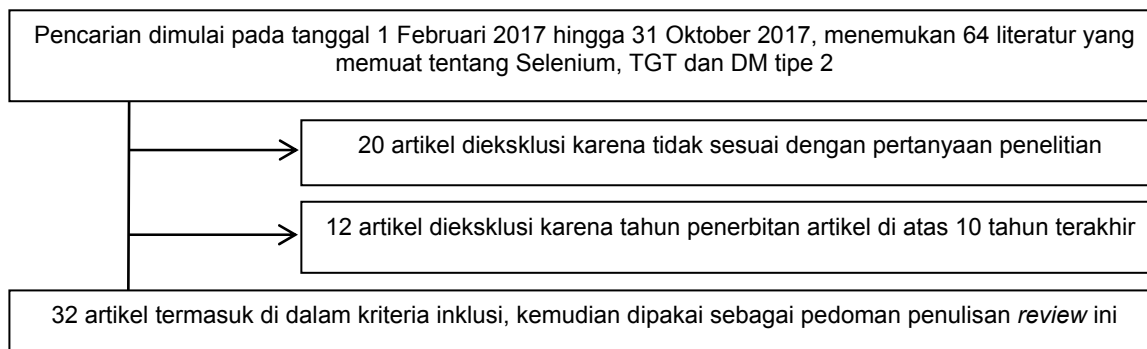
## METODE

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan peramban *Google Scholar*, *PubMed* dan *Elsevier*. Penelusuran menggunakan kata kunci Selenium, TGT dan DM tipe 2. Kepustakaan diambil dari unduhan jurnal gratis dan laman situs kesehatan internasional seperti *World Health Organization* (WHO). Artikel yang digunakan sebagai rujukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi rujukan adalah semua artikel yang berasal dari: a) artikel penelitian, seperti penelitian laboratorium, penelitian *case control* dan kohort, dan b) artikel *review*, yang menjawab pertanyaan penelitian yaitu apakah mengonsumsi Se sebagai antioksidan dapat mencegah penderita TGT menjadi DM tipe 2

2. Kriteria eksklusi artikel adalah artikel yang tidak sesuai dengan pertanyaan penelitian dan diterbitkan di atas 10 tahun terakhir  
Setelah melalui penelusuran melalui

sistematika di atas, terpilih referensi yang diambil sebagai acuan penulisan ini yang mencakup 32 artikel ilmiah yang berasal dari hasil penelitian dan artikel *review*, seperti terlihat di dalam gambar berikut ini:



**Gambar 1. Metode Penelitian**

## HASIL

Setelah melalui proses pencarian literatur dan seleksi, terdapat 32 literatur yang diulas (*review*). *Literature review* dimulai dengan mencari definisi DM dan aspek urgensi DM, yaitu sebagai penyakit degeneratif yang terus meningkat dan sangat memengaruhi ekonomi masyarakat karena tingginya biaya pengobatan. DM menjadi prioritas pengendalian oleh WHO akibat dampak yang ditimbulkan DM sangat besar bagi kesehatan masyarakat.<sup>1</sup>

Data diabetes dari WHO tersebut didukung oleh data dari *International Diabetes Federation* (IDF) mengenai dampak diabetes yang sudah menyebar ke seluruh dunia, yaitu sebanyak 382 juta orang menderita diabetes pada tahun 2013. Kawasan di dunia yang tertinggi penderita diabetes adalah Asia Tenggara sebanyak 72 juta orang, tertinggi kedua setelah Pasifik Barat. Penderita diabetes diperkirakan akan meningkat sebanyak 55 persen pada tahun 2035, yaitu sebanyak 595 juta orang.<sup>2</sup>

*Literature review* dilanjutkan dengan mencari bentuk DM yang paling banyak ditemukan, yaitu DM tipe 2. Prevalensi DM tipe 2 meningkat akibat gaya hidup saat ini.<sup>3</sup> Sebelum penderita menjadi

DM tipe 2, kondisi tersebut disebut dengan prediabetes. Salah satu bentuk prediabetes adalah TGT. Sebanyak 5-10 persen penderita prediabetes dapat menjadi DM tipe 2, karena itu sangat penting untuk mencegah penderita prediabetes menjadi TGT salah satunya melalui perbaikan pola makan.<sup>4</sup>

Sel mamalia rentan terhadap terjadinya radikal bebas (*Reactive Oxygen Species*). Apabila tubuh mengalami keadaan patologis, dapat dikatakan terdapat reaksi radikal bebas. Salah satu bentuk keadaan patologis yang disebabkan oleh terjadinya reaksi radikal bebas adalah DM. Radikal bebas dapat diatasi melalui pemberian senyawa antioksidan.<sup>5</sup> Penelitian yang telah dilakukan oleh Lu Juan *et al.*, menunjukkan bahwa radikal bebas berpengaruh terhadap pembentukan diabetes. Tikus yang menderita diabetes menunjukkan kadar radikal bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus sehat.<sup>6</sup>

Selenium adalah salah satu nutrisi mikro yang berperan sebagai antioksidan. Selenium mengandung protein yang disebut selenoprotein yang memiliki efek antioksidan. Selenoprotein berfungsi sebagai pelindung terhadap stres

oksidatif melalui pengeluaran ROS dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). ROS berpengaruh terhadap kegagalan fungsi sel  $\beta$  dan komplikasi kronis DM.<sup>7-8</sup> Pembentukan selenoprotein berasal dari asam amino *selenocysteine* (Sec) yang berubah menjadi protein melalui rantai UGA (tiga rangkaian asam nukleat, yaitu Urasil, Guanin, Adenin) yang merupakan kodon terakhir atau kodon pemberhentian. Protein liase selenosistein pada mamalia terlibat di dalam biosintesis selenoprotein.<sup>10-13</sup>

Saat ini telah ditemukan sebanyak 30 jenis selenoprotein. Kadar selenium yang tinggi

dapat mengaktifasi selenoprotein, termasuk *glutathione peroxidase* dan selenoprotein P, keadaan tersebut menstimulasi sinyal ROS yang dilakukan oleh NAD(P)H oksidase. Hal tersebut mengatenuasi pensinyalan insulin, sehingga menyebabkan resistensi insulin.<sup>17-18</sup>

Selenium dapat ditemukan di dalam bentuk yang bervariasi, misalnya dalam bentuk organik yaitu *selenomethionine* dan *dimethylselenide*, dalam bentuk inorganik yaitu *selenite* dan *selenate*.<sup>9</sup> Beberapa penelitian mengenai hubungan selenium dengan DM tipe 2, dapat terlihat pada tabel 1 berikut:

**Tabel 1. Hubungan antara Selenium dengan DM tipe 2**

Pengarang, Tahun	Judul artikel	Hasil Penelitian
Campbell SC, <i>et al.</i> , 2008	<i>Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function</i>	Salah satu bentuk selenium yaitu selenite, dapat berperan sebagai antidiabetes dan memiliki fungsi sebagai insulin.
Bleys J, <i>et al.</i> , 2007	<i>Serum selenium and diabetes in U.S. adults</i>	Radikal bebas turut berperan dalam resistensi insulin. Peningkatan radikal bebas akan menyebabkan peningkatan resistensi insulin. Salah satu contoh antioksidan yang dapat bertindak sebagai penangkal radikal bebas adalah selenium.

Telah dilakukan beberapa penelitian pre klinis selenium pada hewan coba, yaitu sebanyak

lima artikel didapatkan seperti terlihat pada tabel 2 berikut ini:

**Tabel 2. Penelitian Pre Klinis Selenium pada Hewan Coba**

Pengarang, Tahun	Judul artikel	Hasil Penelitian
Houstis N, <i>et al.</i> , 2015	<i>Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance</i>	Percobaan pada tikus yang menderita DM tipe 2 menunjukkan adanya penurunan resistensi insulin setelah pemberian selenite.
Hoffmann PR, <i>et al.</i> , 2008	<i>The influence of selenium on immune responses</i>	Pada tikus jenis beta-cell line Min6, menunjukkan kerja selenium di <i>insulin promotor factor 1</i> (ipf1), dengan cara mengaktifasi bagian -2715 ke -1960 dari bagian gen Ipf1. Selenium meningkatkan Ipf1 dan kadar insulin di sel Min6, serta menstimulasi peningkatan kadar insulin dan sekresi insulin, yang terlihat dari sel <i>Langerhans</i> yang diisolasi. Hal ini menunjukkan peranan selenium dalam sel <i>Langerhans pancreas</i> .

*Lanjutan*

Pengarang, Tahun	Judul artikel	Hasil Penelitian
Pinto, A. <i>et al.</i> , 2012	<i>Supranutritional selenium induces alterations in molecular targets related to energy metabolism in skeletal muscle and visceral adipose tissue of pigs</i>	Pemberian selenium pada babi. Pada pemeriksaan otot skeletal, aktifitas <i>glutathione peroxidase</i> meningkat, ekspresi gen O1 faktor transkripsi dan <i>peroksisomal proliferator-activated receptor-γ coactivator</i> $\alpha$ juga meningkat, namun ekspresi gen enzim glycolytic piruvat kinase menurun. Pada jaringan adiposa, kadar mRNA dari sterol yang mengatur transkripsi faktor 1 meningkat. Keadaan ini menunjukkan bahwa tingginya kadar selenium akan meningkatkan ekspresi protein.
Goldstein BJ, <i>et al.</i> , 2005	<i>Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets</i>	Selenoprotein adalah protein yang terlibat di dalam perlindungan sel otak. Pada tikus yang dibuat kekurangan selenoprotein menunjukkan disfungsi neurologi, neurodegenerasi dan <i>seizure</i> . Resistensi insulin belum sepenuhnya diteliti pada uji biomolekuler. Namun diketahui bahwa gen SEPP1 menandai selenoprotein yang dapat meningkatkan sensitifitas insulin pada tikus.
Labunskyy, V.M <i>et al.</i> , 2011	<i>Expression of selenoproteins and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes- like phenotype in mice</i>	Tinggi atau rendahnya kadar selenoprotein dalam darah dapat menyebabkan gangguan pengaturan keseimbangan glukosa dan diperoleh kesimpulan bahwa selenoprotein dapat terlibat pada terjadinya DM pada tikus coba.

Tahap pre klinis selenium pada hewan coba telah dilanjutkan hingga tahap penelitian klinis, yaitu menguji pengaruh selenium pada manusia yang dapat dilihat pada tabel 3 berikut ini :

**Tabel 3. Hubungan antara Selenium dengan Diabetes di Manusia**

Pengarang, Tahun	Judul artikel	Hasil Penelitian
Bleys J, <i>et al.</i> , 2007	<i>Serum selenium and diabetes in U.S. adults diabetes care</i>	Penelitian pada populasi orang dewasa di Amerika Serikat menunjukkan hasil bahwa selenium berkorelasi secara positif dengan prevalensi DM. Pemberian selenium tidak direkomendasikan untuk pencegahan DM tipe 1 atau DM tipe 2 pada populasi yang memperoleh suplementasi selenium cukup, misalnya pada masyarakat Amerika Serikat.
Sedighi O, <i>et al.</i> , 2014	<i>Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus</i>	Konsentrasi Se dalam plasma dan kadar GPx lebih rendah pada penderita DM tipe 2 dibandingkan dengan responden normal. Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa peningkatan stres oksidatif berpengaruh terhadap gangguan fungsi endotel pada penderita DM tipe 2.
Strangers S, <i>et al.</i> , 2007	<i>Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial</i>	Pemberian selenium dosis tinggi pada bangsa kulit putih dan berumur tua tidak dapat mencegah terjadinya DM tipe 2 dan dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit tersebut.

## Lanjutan

Pengarang, Tahun	Judul artikel	Hasil Penelitian
Laclaustra Martin, et al., 2010	<i>Serum selenium and serum lipids in US adults</i>	Kadar selenium tinggi dalam darah merupakan faktor risiko terjadinya diabetes, tekanan darah tinggi dan kadar lemak dalam darah.
Houstis N, et al., 2006	<i>Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance nature</i>	Pemberian selenium sangat menguntungkan pada populasi manusia yang memiliki kandungan selenium rendah. Efek selenium akan langsung bekerja pada individu yang memiliki kandungan selenium cukup. Peningkatan risiko DM tipe 2 lebih rentan terjadi pada individu yang telah memiliki kadar selenium tinggi. Efek tersebut terbatas pada individu laki-laki. Hal tersebut terjadi karena adanya hubungan antara selenium dan homeostasis glukosa yang umumnya seksual dimorfisme.
Jablonska E, et al., 2016	<i>The effect of selenium supplementation on glucose homeostasis and the expression of genes related to Glucose metabolism</i>	Konsumsi Se sebesar 200 µg per hari selama enam minggu menurunkan HbA1c yaitu penanda glukosa darah. Hal ini membuktikan bahwa Se terlibat di dalam metabolisme glukosa. Pada penelitian ini, penurunan HbA1c bertahan kontinyu selama 4 minggu setelah suplementasi Se selama enam minggu.
Wang Ning, et al., 2017	<i>Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant</i>	Kadar Se untuk penderita gangguan metabolisme berkisar antara 30 - 200 µg/L.

## PEMBAHASAN

## Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)

Kadar glukosa darah puasa pada keadaan normal adalah <100 mg/dL dan dua jam setelah beban <140 mg/dL. Diabetes Mellitus adalah suatu kondisi kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dL dan dua jam setelah beban  $\geq 200$  mg/dL. Prediabetes adalah suatu keadaan gula darah puasa yang sudah di atas normal namun belum mencapai di atas 200 mg/dL, yaitu 100-125 mg/dL dan 2 jam setelah beban 140-199 mg/dL. Kondisi prediabetes adalah *impaired fasting glucose* (IFG) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT), dan *impaired glucose tolerance* (IGT) atau TGT. Kondisi prediabetes yang dapat menjadi pemicu terjadinya DM tipe 2 adalah TGT. Risiko TGT untuk menjadi diabetes lebih besar dibanding IFG.<sup>4,5</sup>

Disfungsi sel  $\beta$  pankreas merupakan faktor risiko utama terjadinya DM tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan pembunuh diam-diam karena dapat memicu berbagai komplikasi seperti penyakit jantung koroner yang menyebabkan angka kematian tinggi. Indonesia menyumbang 8,4 juta kasus pada tahun 2000 dan berada di posisi ke-4 negara dengan kasus tertinggi diabetes. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2025 akan terjadi peningkatan ganda kasus DM tipe 2, sehingga dibutuhkan berbagai upaya intervensi untuk menurunkan kasus DM tipe 2.<sup>3-4</sup>

## Selenium

Selenium adalah mikronutrien yang ditemukan pertama kali pada tahun 1817. Kata selenium berasal dari Yunani, yaitu *selene* yang berarti bulan. Dinamakan bulan karena

penampakkannya yang bercahaya dan keabuan saat selenium meleleh. Kandungan selenium di tubuh tergantung dari karakteristik penduduk, pola konsumsi pangan dan area geografi karena selenium mayoritas berada di dalam tanah.<sup>6-8</sup>

Selenium telah dipelajari sejak beberapa tahun terakhir dan diketahui bahwa Se memiliki peranan penting di dalam sistem kekebalan tubuh dan hormon, metabolisme tubuh dan keseimbangan seluler. Kelenjar tiroid mengandung Se dalam jumlah tinggi yang akan membentuk selenoprotein. Saat ini telah diidentifikasi sebanyak 25 gen selenoprotein di tubuh manusia. Beberapa bentuk selenoprotein memiliki aktifitas antioksidan yang akan bekerja di tiroid dengan menghancurkan radikal bebas yang dihasilkan oleh hormon tiroid. Hal tersebut dilakukan melalui kerja sama dengan *iodothyronine deiodinase* sehingga Se dapat terlibat di dalam metabolisme hormon tiroid.<sup>14-17</sup>

Selenium dapat ditemukan dalam bentuk organik yaitu *selenomethionine* dan *selenocysteine*. Bentuk inorganik selenium yaitu *selenite* dan *selenate*. Selenium dalam bentuk organik lebih mudah diserap oleh tubuh dibandingkan dengan selenium bentuk inorganik. *Selenomethionin* banyak terdapat pada sayuran, terutama sereal, sedangkan *selenocystein* banyak terdapat pada produk hewan. *Selenite* dan *selenate* banyak terdapat pada suplemen makanan.<sup>17-21</sup>

Selenium adalah mineral yang penting bagi tubuh karena berfungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi dan berperan di dalam sistem imunologi tubuh. Selenium menjalankan fungsinya berikatan dengan protein, ikatan ini dinamakan selenoprotein. Selenoprotein yang paling penting di dalam tubuh adalah *glutathion peroxidase* yang akan melawan stres oksidatif di dalam tubuh melalui penghalangan kerusakan

sel membran dari lipid hidroperoksida dan hidrogen peroksida. Kadar selenium di dalam plasma menurun pada keadaan infeksi akut, trauma dan sindrom peradangan sistemik. Kadar selenoprotein yang rendah akan berpengaruh terhadap kestabilan metabolisme glukosa.<sup>18-22</sup>

### Sumber Selenium

Selenium terdapat pada daging (31 persen), ikan (19 persen), beras (12 persen), roti dan sereal (11 persen). Nasi, makanan laut, susu, kacang Brazil juga mengandung Se yang tinggi. Kandungan Se di tanaman tergantung dari konsentrasi Se di tanah dan kapasitas tanaman untuk menyerap Se dari tanah. Masyarakat yang tinggal di daerah yang memiliki konsentrasi Se rendah di dalam tanah memiliki risiko menderita kekurangan Se. Kekurangan Se akan menyebabkan penyakit *Keshan*, *Kardiomyopathy*, penyakit *Kashin Beck* dan *Osteocondrapathy*. Kadar Se yang rendah akan berpengaruh terhadap kemandulan pada laki-laki.<sup>23-28</sup>

### Hubungan antara Selenium dan DM tipe 2

Beberapa penelitian *in vivo* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa selenium memiliki daya kerja mirip dengan insulin, yaitu menstimulasi pengambilan glukosa, glikolisis, glukoneogenesis, dan sintesis asam lemak.<sup>5</sup> Penelitian *in vitro* lainnya menunjukkan hasil peningkatan sekresi insulin akibat respon dari terapi selenium di sel pankreas.<sup>26</sup>

Penelitian *in vivo* lainnya menunjukkan bahwa Se memiliki daya kerja yang mirip dengan insulin, termasuk pengambilan glukosa di dalam darah, glikolisis, glukoneogenesis, dan sintesis asam lemak. Penelitian *in vitro* pada sel pankreas menunjukkan peningkatan sekresi insulin sebagai respon terhadap pemberian Se. Pemberian selenite pada tikus

dapat memberikan perlindungan terhadap sel insulinoma INS1 terhadap kematian sel yang diakibatkan oleh *streptozotocin*.<sup>23-24</sup>

Daya antioksidan yang diberikan oleh Se dapat melindungi sel  $\beta$  pankreas. Selenium dapat memiliki efek langsung terhadap metabolisme glukosa, seperti hiperglikemia pada hewan model yang diberi pakan tinggi Se. Namun beberapa hewan model menunjukkan hasil, dosis tinggi maupun rendah Se dapat menyebabkan DM tipe 2 pada respon U.<sup>5-7</sup>

Hubungan antara Se dan diabetes adalah bentuk hubungan garis lurus. Penelitian yang telah dilakukan oleh Zhou Jun, *et al.* menunjukkan tikus dengan peningkatan ekspresi *Glutathione Peroxidase 1* (GPx1), yaitu senyawa antioksidan dari selenoprotein menunjukkan resistensi insulin dan obesitas. Peningkatan GPx1 memengaruhi fungsi normal insulin melalui ROS intraseluler yang merupakan bagian sensitif untuk pensinyalan insulin. Kadar Se yang tinggi akan mengganggu proses *glikolisis*, *gluconeogenesis* dan *lipogenesis*.<sup>28</sup>

Pada penelitian memakai hewan coba yaitu mencit yang diberi peningkatan ekspresi GPx1 menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan obesitas. Peningkatan aktifitas GPx1 akan mengganggu fungsi normal insulin melalui peningkatan aktifitas ROS yang merupakan bagian sensitif untuk pensinyalan insulin.<sup>7-8</sup> Penurunan ekspresi GPx1 menyebabkan sel  $\beta$  menjadi sensitif, pemberian selenoprotein akan menyebabkan Se menumpuk di dalam tubuh dan terdistribusi di jaringan hepatic luar, resistensi insulin di sel hepatosit dan miosit. Pada manusia, sirkulasi selenoprotein akan berhubungan dengan kadar glukosa plasma puasa. Jadi, seseorang yang menderita DM tipe 2 akan memiliki kadar selenoprotein yang tinggi di dalam plasma dibandingkan dengan seseorang yang tidak menderita DM tipe 2.<sup>26-28</sup>

*Glutathione peroxidase* dapat menginduksi sekresi insulin yang terus menerus, dimana sekresi ini sangat berpengaruh terhadap perkembangan diabetes. Kadar *glutathione peroxidase* yang menurun dapat meningkatkan kadar radikal bebas (ROS). Ekspresi selenoprotein berhubungan dengan pemberian suplemen selenium dalam jangka waktu lama, yang akan berkontribusi terhadap perkembangan diabetes. Pemberian selenium secara berlebihan akan meningkatkan risiko terjadinya diabetes.<sup>24-26</sup>

Penelitian mengenai hubungan Se dengan DM tipe 2 belum banyak dilakukan di Indonesia. Se diduga dapat menurunkan kejadian DM tipe 2 berkaitan dengan fungsinya sebagai antioksidan. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis Se yang diberikan, akan mempercepat terjadinya DM tipe 2 pada penderita TGT.<sup>5,6</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian Se dosis rendah akan mencegah terjadinya DM tipe 2 pada penderita TGT.<sup>7,8</sup>

Se memiliki efek yang kompleks di dalam tubuh manusia, diantaranya sebagai antioksidan, Se diharapkan dapat memiliki efek sebagai anti diabetes. Beberapa peneliti menemukan dosis protektif Se sebagai antioksidan yang dapat menanggulangi komplikasi kronis yang ditimbulkan akibat diabetes. Dosis terapi Se relatif sempit, sehingga dosis yang terlalu besar dapat menyebabkan terjadinya ROS yang toksik. Penumpukan ROS yang semakin meningkat akan mengakibatkan peningkatan resistensi insulin dan gangguan sel  $\beta$  pankreas.<sup>9,10</sup>

Peningkatan konsumsi Se akan menyebabkan peningkatan glukagon yang menyebabkan hiperglikemia.<sup>9</sup> Peningkatan konsumsi Se juga akan meningkatkan ekspresi GPx1, yaitu tipe antioksidan selenoprotein.



Peningkatan GPx1 dapat bereaksi dengan penyialan insulin yang merupakan poin kritis untuk regulasi kadar glukosa dalam darah.<sup>9,10,11</sup>

Penelitian yang juga telah dilakukan pada hewan coba mencit yang diberi selenite sebesar 0,4 ppm di dalam pakan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Konsentrasi selenite tersebut setara dengan 200 gram pada manusia. Pemberian Se dalam dosis tinggi pada tikus juga menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan ROS. Pemberian Se selama 6 minggu pada babi menyebabkan peningkatan berat badan dan resistensi insulin. Keadaan tersebut disebabkan oleh interaksi antara metabolisme glukosa dan lemak yang terjadi di semua jaringan, kecuali di jaringan otot lurik. Pada jaringan otot lurik, aktifitas *glutathione peroxidase* dan *thioredoxin reductase* sebagian besar tidak berubah sebagai respon akibat pemberian Se.<sup>12-15</sup>

*Review* artikel yang ditulis oleh Rayman MP menyebutkan hubungan antara Se dan DM tipe 2 tergantung dari dosis Se yang dikonsumsi. Harus diperhatikan secara benar dosis Se maksimal yang harus dikonsumsi per hari menurut data konsumsi *Recommended Nutrient Intake* (RNI). Namun data konsumsi harian berbeda-beda tergantung kondisi geografi masyarakat, karena ada beberapa geografi yang memiliki kandungan Se tinggi di dalam tanah.<sup>7</sup>

Penelitian *case control* yang dilakukan oleh Othman FB *et al.*, menunjukkan bahwa tubuh penderita DM tipe 2 mengalami kehancuran sel akibat radikal bebas sebanyak 20,62 kali lebih banyak dibandingkan dengan orang sehat. Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah senyawa radikal bebas di tubuh penderita DM tipe 2 lebih banyak dibandingkan dengan orang sehat, sehingga perlu pemberian Se pada penderita DM tipe 2 agar jumlah senyawa radikal bebas dapat berkurang.<sup>29</sup>

Penelitian kohor yang dilakukan oleh Vincetia M, *et al.*, di Italia menunjukkan bahwa kelompok manusia yang memiliki kadar Se rendah pada kuku berisiko untuk menderita DM sebanyak 1,09 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok manusia yang memiliki kadar Se normal dalam kuku.<sup>30</sup> Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Galan-Chilet, *et al.*, bahwa *odds ratio* (OR) kelompok manusia yang berkadar Se rendah yaitu di bawah 84,2 µg/L berisiko menjadi DM sebanyak 1,76-1,80 kali dibandingkan dengan kelompok manusia yang memiliki kadar Se normal.<sup>31</sup>

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Li Zhe, *et al.*, orang yang memiliki kadar selenium tinggi di dalam darah, yaitu di atas 121,5 µg/L memiliki risiko peningkatan gula darah puasa sebanyak dua kali lipat dibandingkan dengan orang yang memiliki kadar selenium normal di dalam darah. Jenis kelamin juga memengaruhi kadar selenium di dalam darah, yaitu laki-laki yang memiliki kadar selenium tinggi di dalam darah memiliki peluang terjadinya TGT dibandingkan dengan wanita yang juga memiliki kadar selenium tinggi dalam darah.<sup>32</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Strangers *et al.*, mengambil data dari *National Preventing Cancer* (NPC) Amerika pada tahun 1983-1991, sebanyak 1.312 orang menjadi responden penelitian. Hasil yang diperoleh terdapat perbedaan kadar Se di dalam plasma pada saat sebelum dan sesudah suplementasi Se, dengan *risk ratio* (RR) sebesar 2,40;  $p = 0.01$ . Penelitian lainnya yang juga dilakukan di Amerika oleh *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) terhadap 35.533 orang, menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu tidak terdapat perbedaan kadar Se plasma pada saat sebelum dan sesudah suplementasi Se (RR = 1,07%,  $p = 0,16$ ). Perbedaan hasil ini dapat disebabkan

kadar Se awal atau kadar Se di dalam plasma rata-rata di tiap responden tidak sama sehingga akan berpengaruh terhadap suplementasi Se. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Febiyanto, *et al.*, bahwa status Se sebelum suplementasi atau kadar *baseline*, berpengaruh terhadap kadar Se di dalam plasma. Berdasarkan hal tersebut, sebelum pemberian suplemen Se untuk pencegahan DM tipe 2 perlu diperiksa kadar Se di dalam plasma terlebih dahulu untuk menentukan dosis suplementasi Se.<sup>33-35</sup>

### Konsumsi Se per Hari

Konsumsi harian Se untuk penderita TGT didasarkan pada kadar Se dalam plasma di masing-masing individu yang merupakan kadar *baseline*. Konsumsi harian Se juga tergantung pada bentuk Se yang dikonsumsi, yaitu Se bentuk organik, misalnya *selenomethionin* lebih dapat digunakan untuk konsumsi jangka waktu lama sebagai suplementasi dibandingkan dengan bentuk Se yang inorganik yaitu *sodium selenite*.<sup>8,11,20</sup>

Kebutuhan harian Se yang direkomendasikan oleh WHO adalah 70 µg per hari untuk pria dan 55 µg per hari bagi wanita. Sebagian besar selenium diabsorpsi di usus halus sebesar 50-80 persen dan diekskresikan melalui ginjal sebesar 60 persen. Konsumsi selenium maksimal per hari sebesar 400 µg. Dosis melebihi konsumsi harian akan menyebabkan keracunan, seperti *nausea*, muntah, nyeri abdomen, diare, rambut rontok, kuku rapuh, *neuropathy perifer*, keringat dan nafas berbau.<sup>22-25</sup> Fungsi penting Se adalah mengaktivasi sitokin dan mencegah kanker.<sup>26</sup>

Penelitian yang dilakukan pada hewan coba mencit KKAy selama 4 minggu dengan *selenomethionin* dosis 0,5 ppm menunjukkan hasil kelompok mencit yang diberikan suplementasi Se memiliki kadar gula darah yang

lebih rendah dan sensitifitas insulin lebih baik dibandingkan dengan kelompok mencit kontrol. Penelitian ini juga menghasilkan kesimpulan bahwa konsumsi selenium pada manusia sebanyak 55 µg/hari dapat mencegah terjadinya DM tipe 2.<sup>34</sup>

Suplementasi Se dalam jangka waktu lama tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Algotar, *et al.*, bahwa pemberian Se sebesar 200 µg per hari selama lima tahun tidak terjadi perubahan pada kadar glukosa darah.<sup>35</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jablonska E *et al.*, konsumsi Se sebesar 200 µg per hari selama enam minggu, terjadi penurunan HbA1c yaitu penanda glukosa darah. Hal ini membuktikan bahwa Se terlibat di dalam metabolisme glukosa. Pada penelitian ini, penurunan HbA1c terus bertahan selama empat minggu setelah suplementasi Se selama enam minggu, hal ini menunjukkan adanya pengaruh Se yang kuat padahal suplementasi diberikan dalam jangka waktu pendek yaitu enam minggu.<sup>36</sup>

Konsumsi sebesar 200 µg per hari menurut penelitian yang dilakukan oleh Jablonska E di atas konsumsi Se yang dianjurkan oleh WHO, masih di dalam tahap aman karena peningkatan kadar Se di dalam plasma rata-rata 99,1 µg/L setelah suplementasi Se selama enam minggu, sedangkan kadar *baseline* adalah sebesar 65,2 µg/L. Kadar Se di dalam plasma bertahan di 76,5 µg/L selama empat minggu setelah suplementasi Se. Hal ini sesuai dengan *review* artikel yang dilakukan oleh Wang Ning *et al.*, bahwa kadar Se untuk penderita gangguan metabolisme berkisar antara 30 - 200 µg/L.<sup>36,37</sup>

Konsumsi sebesar 200 µg per hari selama enam minggu dapat diberikan pada penderita TGT di Indonesia, namun dengan catatan kadar *baseline* Se sebesar 65,2 µg/L, karena kadar

*baseline* Se setiap individu sangat menentukan dalam penentuan besar dosis Se yang akan diminum sebagai upaya pencegahan menjadi DM tipe 2. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Febiyanto, *et al.*, bahwa individu yang memiliki kadar Se rendah dan individu yang memiliki kadar Se tinggi akan berisiko menjadi DM tipe 2 jika disuplementasi oleh Se, sehingga yang dapat disuplementasi Se hanya individu yang memiliki kadar Se normal di dalam darah yaitu sebesar  $65,2 \pm 16,5$   $\mu\text{g/L}$ . Se yang digunakan untuk suplementasi penderita TGT sebaiknya berasal dari bahan organik yaitu *selenomethionin* dan *selenocystein* yang banyak terdapat di sayuran hijau, produk hewani dan kacang-kacangan. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan, yaitu pemberian Se dalam jangka pendek selama enam minggu sudah berperan terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah, dibandingkan dengan pemberian Se jangka waktu lama yaitu lima tahun.<sup>34-36</sup>

## KESIMPULAN

Selenium dapat dikonsumsi sebagai upaya pencegahan agar penderita TGT tidak menjadi DM tipe 2, yaitu sebesar maksimal 200  $\mu\text{g/L}$  selama enam minggu dengan syarat kadar *baseline* Se penderita TGT antara 48,7-81,7  $\mu\text{g/L}$ . Selenium yang baik untuk dikonsumsi merupakan bentuk organik yang berasal dari sayuran hijau, sereal, produk hewani dan kacang-kacangan.

## SARAN

Penelitian mengenai selenium dan TGT masih terbatas, terutama untuk selenium bentuk organik sehingga perlu diperbanyak penelitian mengenai pengaruh selenium terhadap TGT, yaitu penelitian pre klinis pada hewan coba mengenai penambahan selenium di dalam

makanan untuk mencegah penderita TGT tidak menjadi DM tipe 2.

## KETERBATASAN PENELITIAN

Penelusuran literatur penelitian mengenai intervensi Se pada penderita TGT tidak banyak ditemukan sehingga pembahasan pada artikel ini masih terbatas.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan atas kesempatan dan waktu yang diberikan, sehingga penulis dapat memiliki waktu yang cukup untuk penulisan artikel ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada semua pihak yang terlibat dalam penulisan artikel ini, termasuk para reviewer yang telah memberi masukan yang sangat luar biasa atas kesempurnaan penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Diabetes. Fact Sheet 312. Diunduh dari :<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, tanggal. 2 Juli 2017.
2. International Diabetes Federation. *The IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation 6th edition. Belgium; 2013.
3. World Health Organization, *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications, Report of A WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: World Health Organization; 1999.
4. Manaf A. Prediabetes. Subbagian Endokrin Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang; 2010.

5. Fridlyand LE, Philipson LH. Oxidative Reactive Species in Cell Injury: Mechanisms in Diabetes Mellitus and Therapeutic Approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1066:136-51.
6. Lu J, Ji W, Zhao M, Wang M, Yan W, Chen M, Ren S, et al. Protamine Zinc Insulin Combined with Sodium Selenite Improves Glycometabolism in The Diabetic KKAy Mice. *Scientific Reports.*2016;6(26563):1-12.
7. Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of Selenium and Type 2 Diabetes: Can We Make Sense of It? *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1557-64.
8. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive Oxygen Species Have A Causal Role in Multiple Forms of Insulin Resistance. *Nature.* 2006;440:944-8.
9. Mueller AS, Pallauf J. Compendium of The Antidiabetic Effects of Supranutritional Selenate Doses. in Vivo and in Vitro Investigations with Type II Diabetic db/db Mice. *J. Nutr. Biochem.* 2006;17(8):548-560.
10. Campbell SC, Aldibbiat A, Marriott CE, Landy C, Ali T, Ferris WF, et al. Selenium Stimulates Pancreatic Beta-Cell Gene Expression and Enhances Islet Function. *FEBS Lett.* 2008;582(15):2333-7.
11. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum Selenium and Diabetes in U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2007;30:829-34.
12. Steinbrenner H, Sies H. Protection Against Reactive Oxygen Species by Selenoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1478-85.
13. 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;54:311-21.
14. Hoffmann PR, Marla JB. The Influence of Selenium on Immune Responses. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(11): 1273-80.
15. 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;301:39-51.
16. Labunskyy VM, Lee BC, Handy DE, Loscalzo J, Hatfield DL, Gladyshev VN. Both Maximal Expression of Selenoproteins and Selenoprotein Deficiency Can Promote Development of Type 2 Diabetes- Like Phenotype in Mice. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14:2327-36.
17. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on The Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:217–23.
18. Pinto, A, Juniper DT, Sanil M, Morgan L, Clark L, Sies H, et al. Supranutritional Selenium Induces Alterations in Molecular Targets Related to Energy Metabolism in Skeletal Muscle and Visceral Adipose Tissue of Pigs. *J. Inorg. Biochem.* 2012;114:47-54.
19. Sedighi O, Atieh M, Shokrzadeh M, Hoorshad S. Association Between Plasma Selenium and Glutathione Peroxidase Levels and Severity of Diabetic Nephropathy in Patients with Type Two Diabetes Mellitus. *Nephro Urol Mon.* 2014; 6(5):21355-59.
20. Laclaustra M, Saverio 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.

21. Wang X, Zhang W, Chen H, Liao N, Wang Z, Zhang , et al. High Selenium Impairs Hepatic Insulin Sensitivity Through Opposite Regulation of ROS. *Toxicol Lett.* 2014;224:16-23.
22. Ogawa Wong AN, Berry MJ, Seale LA. Review Selenium and Metabolic Disorders: An Emphasis on Type 2 Diabetes Risk. *Nutrients.* 2016;8:80.
23. Seyedali A, Berry MJ. Nonsense-Mediated Decay Factors Are Involved in The Regulation of Selenoprotein Mrna Levels During Selenium Deficiency. *RNA.* 2014;20:1248-56.
24. Kurokawa S, Takehashi M, Tanaka H, Mihara H, Kurihara T, Tanaka S, Hill K, Burk R, Esaki N. Mammalian Selenocysteine Lyase is Involved in Selenoprotein Biosynthesis. *J. Nutr Sci Vitaminol.* 2011;57:298-305.
25. Tobe R, Mihara H, Kurihara T, Esaki N. Identification of Proteins Interacting With Selenocysteine Lyase. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2009;73:1230-32.
26. Byrns CN, Pitts MW, Gilman CA, Hashimoto AC, Berry MJ. Mice Lacking Selenoprotein P and Selenocysteine Lyase Exhibit Severe Neurological Dysfunction, Neurodegeneration, and Audiogenic Seizure. *Biol Chem.* 2014; 289:9662-74.
27. Hellwege JN, Palmer ND, Ziegler JT, Langefeld CD, Lorenzo C, Norris JM, et al. Genetic Variants in Selenoprotein P Plasma 1 Gene (SEPP1) are Associated with Fasting Insulin and First Phase Insulin Response in Hispanics. *Gene.* 2014;534(1):33-9.
28. Zhou J, Kaixun H, Xin GL. Selenium and Diabetes - Evidence from Animal Studies. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1-20.
29. Othman FB, Mohamed HBBJ, Sirajudeen KNS, Noh MFBM, Rajab NF. The Influence of Selenium Status on Body Composition, Oxidative DNA Damage and Total Antioxidant Capacity in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;43:106-112.
30. Vincetia Marco, Grioni S, Alber D, Consonni D, Malagoli C, Agnoli C, et al. Toenail Selenium and Risk of type 2 diabetes: The ORDET Cohort Study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2015;29:145-150.
31. Galan-Chilet, Grau-Perez M, De Marco G, Guallar E, Martin-Escudero JC, Dominguez-Lucas A, et al. A Gene-Environment Interaction Analysis of Plasma Selenium with Prevalent and Incident Diabetes: The Hortega Study. *Redox Biology.* 2017;12:798–805.
32. Li Zhe, Li X, Ju W, Wu G, Yang X, Fu X, et al. High Serum Selenium Levels are Associated with Impaired Fasting Glucose and Elevated Fasting Serum Glucose in Linyi, China. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;45:64-9.
33. Strangers S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of Long Term Selenium Supplementation on The Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:217-23.
34. Febiyanto N, Yamazaki C, Kameo S, Sari DK, Puspitasari IM, Sunjaya DK, et al. Effects of Selenium Supplementation on The Diabetic Condition Depend on The Baseline Selenium Status in KKAy Mice. *Biol Trace Elem Res.* 2018;181:71.
35. Algotar AM, Stratton MS, Stratton SP, Hsu CH, Ahmann FR. No Effect of Selenium Supplementation on Serum Glucose Levels in Men With Prostate Cancer. *Am J. Med.* 2010;123:765-8.

36. Jablonska E, Reszka E, Gromadzinska J, Wieczorek E, Krol MB, Raimondi S, et al. The Effect of Selenium Supplementation on Glucose Homeostasis and the Expression of Genes Related to Glucose Metabolism. *Nutrients*. 2016;8(772):1-12.
37. Wang Ning, Hor-Yue Tan, Sha Li, Yu Xu, Wei Guo, Yibin Feng. Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as An Antioxidant. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.2017:1-13.