

Peran Selenium pada Diabetes Tipe-2: Sebuah Kontradiksi

Novian Febiyanto^{1,2}, Chiho Yamazaki¹, Satomi Kameo¹, Deni K Sunjaya², Dewi Marhaeni Diah Herawati³, Gaga Irawan Nugraha³, Hiroshi Koyama¹

1. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia
2. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Pascasarjana Kedokteran Universitas Gunma, Jepang
3. Departemen Gizi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Abstrak

Selenium merupakan mikromineral yang memiliki kemampuan antioksidan yang berasal dari selenoprotein. Efek selenium terhadap risiko diabetes tipe-2, yaitu penyakit yang berkaitan dengan stres oksidatif, masih dipertanyakan. Beberapa penelitian *in vivo* dan *in vitro* mendukung teori yang menyatakan bahwa selenium menurunkan risiko diabetes, namun hal itu tidak sejalan dengan hasil penelitian epidemiologi dan percobaan suplementasi pada manusia.

Penelitian yang dilakukan pada populasi yang memiliki kadar selenium awal (kadar *baseline*) menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi selenium baseline, maka akan semakin tinggi risiko untuk mengalami diabetes tipe-2. Apabila penelitian dilakukan pada populasi yang memiliki kadar selenium baseline yang rendah akan terjadi sebaliknya. Subyek yang memiliki kadar selenium baseline tinggi akan memiliki risiko diabetes tipe-2 yang lebih rendah. Hipotesis huruf U yang menerangkan bahwa kerusakan DNA terjadi pada mereka yang memiliki status selenium yang paling rendah dan paling tinggi dapat menjelaskan mengenai fenomena ini.

Beberapa teori lain yang dapat menjelaskan mengenai peningkatan risiko diabetes tipe-2 pada subyek dengan kadar selenium baseline tinggi adalah: adanya penghambatan spesies oksigen reaktif (SOR) sebagai *second messenger* pada penyignalan insulin, inkorporasi non-spesifik selenomethionine pada protein serum, serta pengurangan jumlah adiponektin yang dirangsang oleh tingginya konsentrasi selenoprotein-p (SEPP). Pada subyek dengan kadar selenium baseline yang rendah atau adekuat, kadar selenium dalam jaringan serta konsentrasi GPx dan SEPP akan mencapai kadar yang optimal setelah suplementasi, sehingga mekanisme yang merangsang peningkatan risiko diabetes tipe-2 di atas tidak akan terjadi.

Perbedaan risiko diabetes tipe-2 juga timbul pada penelitian yang menggunakan jenis selenium yang berbeda. Selenium inorganik memiliki mekanisme tersendiri dalam merangsang glikolisis dan memperlambat glukoneogenesis karena jenis selenium tersebut memiliki kemampuan menyerupai insulin (*insulin-mimetic*). Beberapa penjelasan di atas menegaskan bahwa kadar *baseline* selenium dan jenis selenium yang digunakan dalam suplementasi selenium ikut menentukan risiko diabetes tipe-2 yang timbul pasca suplementasi.

Pendahuluan

Selenium merupakan mineral penting yang sejak dahulu telah menarik perhatian para peneliti di bidang kesehatan, terutama dalam hubungannya dengan penyakit kanker dan gangguan metabolisme.¹⁻³ Selenium sebelumnya dianggap memiliki efek anti-diabetes dan juga kemampuan menyerupai insulin (*insulin-mimetic*).⁴⁻⁶ Namun, hasil penelitian NPC dan SELECT yang cukup terkenal menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko diabetes setelah suplementasi selenium pada subyek yang kadar selenium awal dalam darahnya cukup tinggi.^{7,8} Telaahan artikel ini membahas mengenai keterkaitan antara kadar selenium subyek sebelum suplementasi (kadar *baseline*) dengan risiko terjadinya diabetes tipe-2.

Mekanisme Kerja Selenium pada Diabetes

Mekanisme Anti-diabetes

Perubahan pola makan dalam beberapa tahun terakhir ini telah menyebabkan jumlah penderita diabetes semakin meningkat.^{9,10} Obesitas merupakan salah satu faktor penting yang memicu stres oksidatif dan menyebabkan resistensi insulin.¹¹ Dalam tubuh pasien obesitas, akumulasi spesies oksigen reaktif (SOR) akan mengganggu aktivitas insulin sebagai hormon penting dalam metabolisme glukosa.^{12,13}

Hiperglikemia juga mampu memicu stres oksidatif dan gangguan metabolisme insulin di sel lemak.^{11,14} Hiperglikemia dan kadar SOR yang tinggi akan merangsang apoptosis sel beta pankreas.¹⁵ Antioksidan yang dapat menekan jumlah SOR memiliki kemampuan mempertahankan fungsi sel beta pankreas.¹⁶ Selenium memiliki antioksidan potensial, yaitu Glutathione peroksidase (GPx) dan Selenoprotein-p (SEPP).^{17,18} Kedua selenoprotein mampu melindungi sel lemak dan sel beta pankreas dari stres oksidatif melalui efek antioksidannya.^{13,19}

Selain memiliki efek antioksidan, selenium juga mampu menurunkan kadar gula darah dengan memperkuat fosforilasi Akt dan PI3 kinase, protein yang terlibat dalam proses

penyignalan insulin.²⁰ Selenium, terutama selenium inorganik, juga memiliki efek menyerupai insulin (*insulin-mimetic*), yaitu kemampuan menyeimbangkan kadar glukosa darah melalui proses glikogenik dan glukoneogenesis seperti halnya insulin.^{5,6}

Mekanisme Pro-diabetes

Walau beberapa penelitian di atas mendukung manfaat selenium terhadap kontrol penyakit diabetes, namun beberapa tahun terakhir ini efek selenium terhadap diabetes dipertanyakan. Hal ini diawali dari beberapa penelitian epidemiologi yang menghubungkan kadar selenium yang tinggi dengan risiko diabetes.^{21,22} Salah satu penelitian menyebutkan bahwa kadar GPx yang tinggi berkaitan dengan resistensi insulin.²³ Penelitian lain yang dilakukan pada mencit dengan ekspresi GPx-1 yang berlebih menguatkan hal itu.²⁴

GPx dianggap memiliki efek negatif terhadap insulin karena GPx dapat menekan kadar SOR yang sesungguhnya dibutuhkan sebagai second messenger dalam metabolisme insulin.^{25,26} Insulin melepaskan hidrogen peroksida selama penyignalan; dan jenis SOR ini mampu merangsang sensitivitas insulin.²⁷ Peningkatan aktivitas GPx akan menurunkan jumlah SOR intrasel yang dibutuhkan untuk sensitisasi insulin ini.²⁸

Penelitian Epidemiologi Selenium dan Diabetes

Adanya pro dan kontra mengenai efek selenium terhadap diabetes tipe-2 membuat peranan selenium dalam mencegah penyakit ini terus diteliti. Walaupun penelitian *in vivo* mendukung bahwa selenium dapat menurunkan risiko diabetes, namun beberapa penelitian epidemiologi memiliki hasil yang berkebalikan.

Tabel 1 Penelitian Epidemiologi Terkait Selenium dan Diabetes

Referensi	Lokasi	Jenis Penelitian	Subyek	Sampel	Rata-rata Kadar Selenium	Temuan Utama
Stranges et al, 2011 ²⁹	Italia	<i>Cross-sectional</i>	Pria dewasa	Serum	77.5 µg/L	Kadar tinggi selenium serum berhubungan signifikan dengan tingginya prevalensi diabetes
Yang et al, 2010 ³⁰	Taiwan	<i>Cross-sectional</i>	Manula	Serum	89.76 µg/L	Terdapat korelasi positif antara selenium serum dengan kadar gula darah puasa
Bleys et al, 2007 ²¹	Amerika Serikat	<i>Cross-sectional</i>	Dewasa ≥ 20 tahun	Serum	Subyek diabet: 126.5 µg/L; non diabet: 125.7 µg/L	Peningkatan konsentrasi selenium serum berkaitan dengan kenaikan prevalensi diabetes

Laclaustra et al, 2009 ²²	Amerika Serikat	<i>Cross-sectional</i>	Dewasa \geq 40 tahun	Serum	137.1 $\mu\text{g/L}$	Kadar selenium serum yang tinggi berhubungan dengan tingginya prevalensi diabetes dan kenaikan konsentrasi plasma glukosa dan hemoglobin terglukosilasi
Rajpathak et al, 2005 ³¹	Amerika Serikat	<i>Nested case control</i>	Pria diabetisi dan kontrol	Kuku kaki	Subyek diabet: 0.60 $\mu\text{g/g}$; kontrol: 0.71 $\mu\text{g/g}$	Konsentrasi selenium kuku kaki pada pria diabetes lebih rendah dibandingkan kontrol
Akbaraly et al, 2010 ³²	Perancis	<i>Longitudinal study</i>	Manula	Plasma	Pria: 85.04 $\mu\text{g/L}$; Wanita: 86.61 $\mu\text{g/L}$	Pria dengan selenium plasma di tertil tertinggi memiliki risiko mengalami kenaikan kadar glukosa darah lebih rendah dibandingkan dengan pria di tertil terendah
Park et al, 2012 ³³	Amerika Serikat	<i>Cohort</i>	Dewasa	Kuku kaki	Pria: 0.84 $\mu\text{g/g}$; Wanita: 0.77 $\mu\text{g/g}$	Konsentrasi selenium kuku berkorelasi negatif dengan risiko terjadinya diabetes tipe-2
Hughes et al, 1998 ³⁴	Singapura	<i>Cross-sectional</i>	Dewasa	Serum	Subyek diabet: Pria: 122 $\mu\text{g/L}$ Wanita: 119 $\mu\text{g/L}$; Non-diabet: Pria: 123 $\mu\text{g/L}$ Wanita: 120 $\mu\text{g/L}$	Tidak ada perbedaan kadar selenium serum pada penderita diabetes dan individu yang sehat
Ruiz et al, 1998 ³⁵	Spanyol	<i>Case control</i>	Pasien diabetes tipe-1	Serum	Kontrol: 84.25 $\mu\text{g/L}$ Diabet: 56.69 $\mu\text{g/L}$	Rata-rata kadar selenium plasma pasien diabetes lebih rendah dibandingkan kontrol

Tabel 1 menampilkan beberapa penelitian observasi yang menghubungkan diabetes dan kadar selenium. Penelitian Stranges di Italia (2011), juga dikenal dengan *Olivetti Heart Study*, melibatkan 405 laki-laki dewasa.²⁹ Pada penelitian ini, keseluruhan subyek memiliki kadar selenium *baseline* yang relatif rendah (rata-rata = 77,5 $\mu\text{g/L}$), namun mereka yang kadar seleniumnya di batas atas memiliki prevalensi diabetes lebih tinggi.²⁹

Penelitian di Taiwan oleh Yang et al (2011) memberikan hasil yang relatif sama walaupun kadar serum selenium baseline subyeknya sedikit lebih tinggi daripada subyek dari Itali (rata-rata = 89,76 $\mu\text{g/L}$).³⁰ Dua penelitian ini menunjukkan bahwa kadar gula darah memiliki hubungan positif dengan konsentrasi selenium serum.

Dua survei nasional di Amerika Serikat menunjukkan hasil yang hampir sama. Pada Survei Pemeriksaan Nutrisi dan Kesehatan Nasional Amerika Serikat Ketiga tahun 1988-1994 yang diikuti oleh 8876 orang dewasa, ditemukan hubungan positif antara kadar selenium serum dan prevalensi diabetes.²¹ Subyek di penelitian tersebut memiliki kadar selenium serum *baseline* yang lebih tinggi daripada subyek penelitian di Italia dan Taiwan.

Survei sejenis yang dilakukan tahun 2003-2004 juga memberikan hasil yang serupa.²² Dari beberapa penelitian di atas dapat diambil kesimpulan bahwa risiko diabetes tipe-2 meningkat seiring dengan kenaikan kadar selenium serum.

Namun, dua penelitian lain di Amerika Serikat menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian tersebut dilakukan sebelum dua survei nasional di Amerika Serikat. Rajpathak et al (2005) menggunakan subyek penelitian dari *The Health Professional Follow-Up Study* tahun 1986 dan mengambil kuku kaki sebagai sampelnya.³¹ Kadar selenium kuku penderita diabetes pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan subyek yang sehat.³¹ Park et al (2012) juga meneliti subyek yang sama dengan Rajpathak ditambah dengan subjek wanita dari *Nurses' Health Study* tahun 1976 untuk mengetahui hubungan antara selenium kuku dan risiko diabetes.^{31,33} Tidak mengherankan apabila hasil dari penelitian ini serupa yaitu kadar selenium kuku memiliki korelasi negatif dengan risiko diabetes tipe-2.³³ Walaupun menggunakan parameter yang berbeda untuk menilai kadar selenium, subyek penelitian Rajpathak dan Park memiliki kadar selenium yang lebih rendah dibandingkan dengan subyek dari survei nasional Amerika Serikat.

Penduduk Eropa dikenal pula memiliki kandungan selenium yang rendah pada makanannya. Akbaraly et al (2010) meneliti subyek manula di Perancis dari penelitian *The Epidemiology of Vascular Ageing* tahun 1991.³² Subyek pada penelitian ini memiliki kadar selenium serum yang cukup rendah (rata-rata: 85,04 µg/L untuk pria; 86,61 µg/L untuk wanita).³² Dia menemukan bahwa risiko disglukemia lebih rendah pada pria yang kadar seleniumnya tinggi.³² Penelitian di Spanyol oleh Ruiz et al (1998) menunjukkan hasil serupa yaitu mereka yang sehat memiliki kadar selenium yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien diabetes.³⁵

Penelitian lain di Singapura melibatkan subyek yang memiliki kadar selenium serum baseline yang tinggi. Tidak ditemukan perbedaan kadar selenium antara subyek sehat dengan diabetes pada penelitian ini.³⁴

Hasil yang tidak konsisten dari beberapa penelitian di atas memicu serangkaian penelitian lain untuk membuktikan apakah selenium bermanfaat atau tidak pada risiko diabetes tipe-2. Beberapa penelitian suplementasi selenium pada manusia juga dilakukan, walaupun beberapa diantaranya tidak menjadikan diabetes tipe-2 sebagai variabel terikat utamanya.

Diabetes dan Suplementasi Selenium

Cukup banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek selenium terhadap kadar glukosa darah, namun hanya beberapa penelitian yang memperhitungkan kadar selenium subyek sebelum suplementasi. Mueller (2003) menggunakan mencit dengan kondisi defisit selenium yang kemudian disuplementasi dengan selenium dosis tinggi dalam bentuk selenite dan selenate.⁹ Kedua jenis selenium inorganik ini terbukti meningkatkan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin. Shimizu et al (2009) melakukan penelitian yang hampir serupa, yaitu mengelompokkan mencit ke dalam dua kelompok berdasarkan status baseline seleniumnya, defisien atau adekuat.¹⁰ Pada akhir suplementasi, mencit dari kelompok defisien di penelitian ini memiliki kadar glukosa darah yang lebih rendah dibandingkan kelompok adekuat.¹⁰ Walau begitu, beberapa penelitian suplementasi pada manusia memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian *in vivo* tersebut.

Tabel 2 Percobaan Suplementasi Selenium pada Manusia

Nama Penelitian	Referensi	Lokasi	Subyek	Sample	Kadar Selenium Baseline	Temuan Utama
<i>Nutritional Prevention of Cancer (NPC)</i>	Stranges et al, 2007 ⁷	Amerika Serikat bagian Timur	Pasien klinik dermatologi	Plasma	Rata-rata: Grup Se: 114.4 µg/L; Grup plasebo: 114.0 µg/L	Subyek di tertil tertinggi dari kadar selenium baseline memiliki risiko tinggi mengalami diabetes
<i>Selenium and Vitamin E Cancer Prevention (SELECT)</i>	Lippman et al, 2009 ⁸	Amerika Serikat, Kanada, Puerto Riko	Pria dewasa	Serum	Median: Grup Se: 135.0 µg/L; Grup plasebo: 137.6 µg/L	Terdapat kenaikan risiko diabetes non-signifikan pada grup dengan suplementasi selenium
<i>Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX)</i>	Czernichow et al, 2006 ³⁶	Perancis	Dewasa	Plasma	Rata-rata: <u>Grup perlakuan</u> Pria: 90.55 µg/L Wanita: 86.61 µg/L <u>Grup plasebo</u> Pria: 88.98 µg/L Wanita: 85.83 µg/L	Suplementasi antioksidan (termasuk selenium) tidak memberikan efek terhadap konsentrasi glukosa darah puasa

<i>UK Prevention of Cancer by Intervention with Selenium (PRECISE)</i>	Rayman et al, 2012 ³⁷	Inggris	Manula	Plasma	Rata-rata keseluruhan: 90.8 µg/L	Kadar adiponektin tidak dipengaruhi oleh suplementasi selenium selama enam bulan; suplementasi selenium tidak memiliki efek diabetogenik
--	----------------------------------	---------	--------	--------	----------------------------------	--

Tabel 2 menampilkan empat penelitian dalam suplementasi selenium. Penelitian NPC sebenarnya merupakan penelitian untuk mengetahui efek suplementasi selenium terhadap kejadian kanker kulit melanoma. Penelitian ini melibatkan 1.202 subyek yang sebelumnya telah memiliki kadar selenium yang tinggi. Setelah berlangsung 7,7 tahun, diabetes muncul sebagai keluaran yang tak diharapkan dengan risiko tertinggi terdapat pada kelompok subyek yang memiliki kadar selenium baseline tertinggi.⁷ Kadar selenium yang sebelumnya sudah tinggi (>100 µg/L) menjadi semakin tinggi setelah suplementasi.³⁸

Hampir serupa dengan NPC, penelitian SELECT juga menemukan peningkatan risiko diabetes tipe-2 yang tidak signifikan pada subyek yang mendapatkan suplementasi selenium.⁸ Subyek pada penelitian ini memiliki kadar selenium baseline yang tinggi (median = 135 µg/L) dan menjadi semakin tinggi setelah suplementasi (median = 251,6 µg/L).⁸ Subyek dari penelitian NPC dan SELECT memiliki kadar selenium baseline yang tinggi, sama halnya dengan subyek dari Survei Pemeriksaan Nutrisi dan Kesehatan Nasional Amerika Serikat. Besar kemungkinan bahwa sejak tahun 1994, penduduk Amerika Serikat telah memiliki kadar selenium serum yang tinggi dalam jaringan tubuhnya. Hal ini membuat mereka rentan terhadap diabetes pasca suplementasi selenium.

Dua penelitian lain berasal dari Eropa. Penelitian pertama ialah penelitian *SUVIMAX*, yaitu percobaan suplementasi vitamin dan mineral skala besar yang dilakukan di Perancis. Penelitian ini menemukan bahwa suplementasi vitamin dan mineral pada dosis nutrisi selama 7,5 tahun tidak memberikan efek positif maupun negatif terhadap kadar glukosa puasa.³⁶ Penelitian kedua dikenal dengan *UK PRECISE* yang dilakukan di Inggris dan menghasilkan kesimpulan bahwa suplementasi selenium selama enam bulan tidak memberikan efek diabetogenik.³⁷ Perbedaan penelitian *UK PRECISE* ini dengan penelitian-penelitian suplementasi sebelumnya adalah subyek tersebut memiliki kadar selenium baseline yang relatif rendah (rata-rata = 90,8 µg/L) dan jangka waktu penelitian yang cukup sebentar yaitu enam bulan.³⁷

Berdasarkan beberapa penelitian di atas tampak jelas bahwa kadar selenium subyek sebelum suplementasi atau kadar *baseline* mempengaruhi risiko diabetes tipe-2 yang

mungkin timbul. Subyek dengan kadar selenium baseline yang lebih tinggi akan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami diabetes tipe-2.

Mengapa Kadar Selenium Baseline Mempengaruhi Risiko Diabetes pada Suplementasi Selenium

Sebagai mineral penting yang menghasilkan selenoprotein sebagai antioksidan, selenium memiliki peranan dalam perlindungan jaringan tubuh terhadap stres oksidatif.³⁹ Penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa antioksidan yang berasal dari selenium, SEPP dan GPx, dapat melindungi sel beta pankreas dari kerusakan akibat stres oksidatif.^{19,40} Islet pankreas, terutama sel beta sangat rentan terhadap stres oksidatif karena memiliki sedikit antioksidan.⁴¹ Gangguan fungsi sel beta yang disebabkan oleh stres oksidatif dapat menurunkan transkripsi gen insulin dan sekresi insulin karena penekanan faktor transkripsi homeodomain sel beta Ipfl (*insulin promoter factor-1*, dikenal juga sebagai *PDX-1*).^{19,41}

Namun, penelitian oleh Li, Chen, dan Epstein (2006) menunjukkan bahwa antioksidan tidak melindungi sel beta melainkan memicu diabetes melitus spontan dan menyebabkan islet pankreas lebih mudah rusak.⁴² Hal ini berasal dari tidak adanya penghambatan *protein tyrosine phosphatase (PTPase)* terutama *PTP-1B* sehingga menurunkan aktivasi *AKT/PDX1*.⁴² *PTPase* beraksi sebagai regulator antagonis penyIGNALAN insulin melalui defosforilasi reseptor insulin dan substrat seluler terfosforilasi tirosin.²⁵ Sejumlah kecil SOR sebenarnya sangat dibutuhkan dalam perangsangan aktivasi Akt sel beta dengan menghambat *PTP-1B*. SOR dapat menghambat aktivitas enzim *PTPase* dan berfungsi sebagai *second messenger* dengan mencegah penghambatan pada penyIGNALAN insulin.²⁵

Walau begitu, selenium dalam konsentrasi tinggi akan beraksi sebaliknya. Selenium akan menghambat hidrogen peroksida yang diperlukan untuk menghambat aktivitas *PTPase* sehingga mengganggu metabolisme insulin.^{43,44} GPx dalam konsentrasi tinggi dan peningkatan cadangan selenium dari diet akan merangsang aktivitas *PTP-1B* dan mengganggu penyIGNALAN insulin yang akan berakibat pada tingginya risiko diabetes tipe-2.⁴⁵

Selenoprotein lain yang beraksi sebagai antioksidan adalah SEPP. Pada kondisi stres oksidatif seperti diabetes, SEPP seharusnya berada dalam konsentrasi rendah. Namun, berdasarkan satu penelitian *in vivo*, kadar SEPP meningkat pada kondisi hiperglikemia.⁴⁶ Kadar SEPP juga tinggi dalam tubuh penderita pra-diabetes dan diabetes.⁴⁷ Konsentrasi tinggi SEPP berhubungan dengan kadar adiponektin yang rendah; sementara adiponektin sendiri memiliki korelasi negatif dengan kadar glukosa darah.^{48,49}

Selain dinilai dari kadar GPx dan SEPP, peningkatan risiko diabetes juga dapat dilihat dari kadar selenium serum atau plasma. Sintesis GPx maksimal tercapai pada kadar selenium serum 70-90 µg/L, sementara SEPP mencapai kadar optimal pada konsentrasi selenium 83-87 µg/L.^{17,50} Setelah kadar optimal tercapai, kadar selenium dalam jaringan tidak mencerminkan konsentrasi selenoprotein tersebut, melainkan menggambarkan *selenomethionine* yang secara non-spesifik bergabung dengan protein serum, terutama albumin.⁵¹

Kadar selenium serum yang tinggi dan efeknya pada kerusakan DNA tergambar dalam teori huruf U.⁵² Pada kasus kanker prostat, selenium dalam diet mampu mengurangi kerusakan DNA namun tidak bisa mencegahnya.⁵³ Kerusakan DNA terjadi pada zona kadar selenium seperti huruf U, yaitu kerusakan DNA terbesar terjadi pada konsentrasi selenium terendah dan tertinggi.⁵² Subyek dengan kadar selenium *baseline* di zona 1 (defisien) dan 2 (suboptimal) mendapatkan manfaat terbesar saat disuplementasi selenium; Di sisi lain, mereka yang berada di zona 3 (berlebih) dan zona 4 (tertinggi) mengalami kerusakan DNA paling banyak setelah disuplementasi.⁵² Walaupun penelitian ini dilakukan pada hewan untuk mengetahui efek selenium pada kerusakan jaringan prostat, namun kondisi ini dapat terjadi pada pankreas.^{52,54} Apa yang terjadi pada penelitian NPC dan SELECT adalah seperti yang dideskripsikan dalam teori huruf U. Pada penelitian tersebut, subyek yang sudah berada pada zona 3 disuplementasi dengan dosis harian selenium. Kadar selenium yang semakin tinggi setelah suplementasi mampu memicu kerusakan DNA di sel islet pankreas dan menurunkan jumlah SOR yang berperan penting sebagai second messenger dalam penyIGNALan insulin.^{25,26,52,54}

Kesimpulan

Hasil yang tidak konsisten dari penelitian *in vivo*, *in vitro*, serta percobaan pada manusia terkait dengan hubungan antara selenium dan diabetes tipe-2 dapat dijelaskan oleh adanya perbedaan pada kadar selenium baseline subyek-subyek penelitian tersebut. Subyek dengan kadar selenium baseline yang rendah akan memiliki GPx dan SEPP dalam kadar yang optimal setelah suplementasi sehingga mereka akan mendapatkan perlindungan dari timbulnya risiko diabetes. Namun, setelah kadar maksimal terlewati, selenoprotein tadi akan mengganggu penyIGNALan insulin dengan menghambat spesies oksigen reaktif yang penting dan dengan menurunkan kadar adiponektin.

Jenis selenium yang berbeda juga memberikan hasil yang berbeda. Selenium organik seperti *selenomethionine* akan terinkorporasi dalam protein jaringan dan dapat mengganggu aktivitas enzim tertentu, sementara selenium inorganik dalam konsentrasi yang cukup akan

bekerja menyerupai insulin untuk memetabolisme glukosa. Hal tersebut menegaskan bahwa kadar *baseline* selenium dan jenis selenium yang digunakan dalam suplementasi selenium ikut menentukan risiko diabetes tipe-2 yang timbul pasca suplementasi.

Daftar Pustaka

1. Brown KM, Arthur JR. *Selenium, selenoproteins and human health: a review*. Public Health Nutrition. 2001; 4: 593-9.
2. FAO. *Human Vitamin and Mineral Requirements*. Rome: Food and Nutrition Division FAO; 2002.
3. Rayman MP. *Food chain selenium and human health: emphasis on intake*. British Journal of Nutrition. 2008; 100: 254-68.
4. Hwang D, Seo S, Kim Y, et al. *Selenium acts as an insulin-like molecule for the down-regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signalling proteins in diabetes-induced non-obese diabetic mice*. J Biosci 2007; **32**: 723-35.
5. Becker DJ, Reul B, Ozcelikay AT, et al. *Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats*. Diabetologia 1996; **39**: 3-11.
6. Stapleton SR. *Selenium: an insulin-mimetic*. Cell Mol Life Sci 2000; **57**: 1874-9.
7. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. *Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007; **147**: 217-23.
8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, 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.
9. Mueller AS, Pallauf J, Rafael J. *The chemical form of selenium affects insulinomimetic properties of the trace element: investigations in type II diabetic dbdb mice*. J Nutr Biochem 2003; **14**: 637-47.
10. Shimizu R, Ueno H, Okuno T, et al. *Effect of sodium selenite supplementation on glucose intolerance and pancreatic oxidative stress in type 2 diabetic mice under different selenium status*. J Health Sci 2009; **55**: 271-80.
11. Vincent HK, Taylor AG. *Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans*. Int J Obes 2006; **30**: 400-18.
12. Urakawa et al. *Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men*. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 4673-76.
13. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, et al. *Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; **296**: E1326-34.
14. Packer L, Sies H. *Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome*. Boca Raton: CRC Press, 2008.
15. Kaneto H, Fujii J, Myint T, et al. *Reducing sugars trigger oxidative modification and apoptosis in pancreatic b-cells by provoking oxidative stress through the glycation reaction*. Biochem J 1996; **30**: 855-63.
16. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, et al. *β -Cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes*. Diabetes 2004; **53** (suppl 1): S119-24.
17. Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, et al. *An estimation of selenium requirements for New Zealanders*. Am J Clin Nutr 1999; **70**: 896-903.
18. Pinto A, Speckmann B, Heisler M, et al. *Delaying of insulin signal transduction in skeletal muscle cells by selenium compounds*. J Inorg Biochem 2011; **105**: 812-20.

19. Campbell SC, Aldibbiat A, Marriot CE, et al. *Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function*. FEBS Lett 2008; **582**: 2333-7.
20. Hwang D, Seo S, Kim Y, et al. *Selenium acts as an insulin-like molecule for the down-regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signalling proteins in diabetes-induced non-obese diabetic mice*. J Biosci 2007; **32**: 723-35.
21. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. *Serum selenium and diabetes in U.S. adults*. Diabetes Care 2007; **30**: 829-34.
22. 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**: 1409-13.
23. Chen X, Scholl TO, eskiw MJ, et al. *Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistance and dietary fat intake during normal pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 5963-8.
24. McClung JP, Roneker CA, Mu W, et al. *Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase*. Proc Natl Acad Sci USA 2004; **101**: 8852-57.
25. 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.
26. Mueller AS, Klomann SD, Wolf NM. *Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver*. J Nutr 2008. **138**: 2328-36.
27. May JM, de Haen C. *Insulin-stimulated Intracellular Hydrogen Peroxide Production in Rat Epididymal Fat Cells*. J Biol Chem 1979; **254**: 2214-20.
28. Loh K, Deng H, Fukushima A, et al. *Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity*. Cell Metab 2009; **10**: 260-72.
29. Stranges S, Galletti F, Farinero E, et al. *Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: An 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart Study*. Atherosclerosis 2011; **217**: 274-8.
30. Yang K, Lee L, Lee Y, et al. *Serum selenium concentration is associated with metabolic factors in the elderly: a cross-sectional study*. Nutr Metabolism 2010; **7**: 38.
31. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. *Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes*. J Am Coll Nutr 2005; **24**: 250-56.
32. Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, et al. *Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study*. Nutr Metab (Lond) 2010; **7**: 21-27.
33. Park K, Rimm EB, Siscovick DS, et al. *Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and Women*. Diabetes Care 2012; **35**: 1544-51.
34. Hughes K, Choo M, Kuperan P, et al. *Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore*. Atherosclerosis 1998; **136**: 25-31.
35. Ruiz S, Alegria A, Barbera R, et al. *Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states*. J Trace Elem Med Biol 1998; **12**: 91-5.
36. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, et al. *Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations*. Am J Clin Nutr 2006; **84**: 395-99.

37. Rayman MP, Blundell-Pound Gm Pastor-Barriuso R, et al. *A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin*. PloS ONE 2012; **7**: e45269.
38. Rayman MP. *Dietary selenium: time to act*. BMJ 1997; **314**: 387.
39. Rayman MP. *The importance of selenium to human health*. Lancet 2000; **356**: 233-41.
40. Xia Y, Hill KE, Li P, et al. *Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects*. Am J Clin Nutr 2010; **92**: 525–31.
41. Kaneto H, Matsuoka T, Nakatani Y, et al. *Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes*. Curr Diabetes Rev 2005; **1**: 65-72.
42. Li X, Chen H, Epstein PN. *Metallothionein and catalase sensitize to diabetes in nonobese diabetic mice: reactive oxygen species may have a protective role in pancreatic β -cells*. Diabetes 2006; **55**: 1592-604.
43. Koren S, Fantus IG. *Inhibition of the protein tyrosine phosphatase PTP1B: potential therapy for obesity, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007; **21**: 621-40.
44. Hayes GR, Lockwood DH. *Role of insulin receptor phosphorylation in the insulinomimetic effects of hydrogen peroxide (insulin action/hexose transport/tyrosine kinase)*. Proc Natl Acad Sci USA 1987; **84**: 8115-9.
45. Mueller AS, Bosse AC, Most E, et al. *Regulation of the insulin antagonistic protein tyrosine phosphatase 1B by dietary Se studied in growing rats*. J Nutr Biochem 2009; **20**: 235-47.
46. Speckmann B, Sies H, Steinbrenner H. *Attenuation of hepatic expression and secretion of selenoprotein P by metformin*. Biochem & Biophys Res Comm. 2009; **387**: 158-63.
47. Yang SJ, Hwang SY, Choi HY, et al. *Serum Selenoprotein P Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Prediabetes: Implications for Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis*. J Clin Endocrin Metab. 2011; **96**: E1-5.
48. Misu H, Ishikura K, Kurita S, et al. *Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes*. PloS ONE 2012; **7**: e34952-8.
49. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; **20**: 1595-9.
50. Combs GF. *Selenium in global food systems*. B J Nutr. 2001; **85**: 517-47.
51. Institute of Medicine and Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington DC: National Academy Press, 2000.
52. Chiang EC, Shen S, Kengeri SS, et al. *Defining the optimal selenium dose for prostate cancer risk reduction: insights from the U-shaped relationship between selenium status, DNA damage, and apoptosis*. Dose-Response 2010; **8**: 285-300.
53. Waters DJ, Shen S, Cooley DM, et al. *Effects of dietary selenium supplementation on DNA damage and apoptosis in canine prostate*. J Natl Cancer Inst 2003; **95**: 237-41.
54. Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E. *Selenium status and cardiometabolic health: State of the evidence*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; **20**: 754–60.