

## Níveis de selênio plasmático em pacientes em hemodiálise: Comparação entre Norte e Sudeste do Brasil

### Authors

Milena Barcza  
Stockler-Pinto<sup>1,5</sup>

Olaf Malm<sup>1</sup>

Suellen Regina Geraldo  
Azevedo<sup>2</sup>

Najla Elias Farage<sup>3</sup>

Paulo Renato Dorneles<sup>1</sup>

Silvia Maria Franciscato  
Cozzolino<sup>4</sup>

Denise Mafra<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

<sup>2</sup> Centro de Doenças Renais (CDR).

<sup>3</sup> Clínica RenalCor.

<sup>4</sup> Universidade de São Paulo (USP).

<sup>5</sup> Universidade Federal Fluminense (UFF).

Submitted on: 03/31/2014.

Approved on: 08/28/2014.

### Correspondence to:

Milena Barcza Stockler-Pinto.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro.  
Rua Tiradentes, nº 108, bloco B, 703.  
Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24210-510.  
E-mail: milbarcza@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20140070

### RESUMO

**Introdução:** Pacientes com Doença Renal Crônica apresentam deficiência de selênio (Se), um elemento essencial, com importantes funções biológicas, como a de ser componente da enzima antioxidante glutatona peroxidase (GPx). A concentração de Se nos alimentos depende de sua concentração no solo e autores relatam que o solo da Amazônia possui elevados níveis de Se. **Objetivo:** O objetivo do trabalho foi comparar o estado nutricional do Se em pacientes em hemodiálise (HD) das regiões Norte e Sudeste do Brasil. **Métodos:** Trinta e oito pacientes da região Sudeste (22 homens e 16 mulheres, 15% diabéticos,  $53,5 \pm 26,4$  anos) foram comparados com 40 pacientes da região Norte (28 homens e 12 mulheres, 22,5% diabéticos,  $63,5 \pm 11,9$  anos). O Se no plasma foi determinado por espectrofotometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados a cela de quartzo. **Resultados:** Os níveis de Se dos pacientes em HD da região Sudeste foram significativamente menores ( $17,5 \pm 11,9$  µg/L) comparados aos pacientes da região Norte ( $37,1 \pm 15,8$  µg/L) ( $p < 0,001$ ). Entretanto, ambos os grupos apresentaram níveis de Se abaixo da recomendação (60-120 µg/L). Não houve associação entre os níveis de Se e os parâmetros analisados. **Conclusão:** Com base nos resultados, concluímos que os pacientes da região Norte apresentaram elevados níveis de Se quando comparados com os pacientes da região Sudeste do Brasil. Entretanto, independentemente da região, ambos os grupos apresentaram deficiência com relação ao estado nutricional do Se.

**Palavras-chave:** Brasil, hemodiálise, selênio.

### INTRODUÇÃO

Acredita-se que o selênio (Se) exerça uma série de efeitos benéficos sobre a saúde em áreas como imunocompetência e capacidade reprodutiva, além de dispor de propriedades cárdio e neuroprotetoras e de prevenção ao câncer.<sup>1</sup> O papel biológico mais conhecido de Se é atribuído à sua presença na glutatona peroxidase (GPx), uma das enzimas que protegem os lipídios da membrana e outros componentes celulares e extracelulares contra o dano oxidativo.<sup>2-4</sup>

Na Amazônia brasileira, o nível de Se das comunidades varia de normal a muito elevado, situando-se entre 142 e 2.447 µg/L no sangue. Importantes fontes nutricionais de Se, tais como castanha do Pará, frango, carne e determinadas espécies de peixes, foram identificadas. O teor de Se nestes alimentos depende da concentração de Se no solo e de sua biodisponibilidade, além da capacidade das plantas de acumular Se a partir do solo.<sup>5</sup> Segundo alguns autores, o solo amazônico é rico em Se.<sup>6</sup>

Indivíduos com doença renal crônica (DRC) geralmente apresentam deficiência, baixa ingestão, perda urinária e dialítica aumentada de selênio, absorção intestinal deficiente e ligação anormal nas proteínas de transporte do Se. O tratamento medicamentoso é uma possível explicação para tal deficiência.<sup>7,8</sup> Presença de estresse oxidativo - fator de risco

clássico para eventos cardiovasculares - e deficiência nos mecanismos antioxidantes do selênio já foram relatados na literatura sobre pacientes em hemodiálise (HD). Níveis reduzidos de Se podem contribuir para disfunção endotelial, afetar o fluxo coronariano e promover aterosclerose acelerada.<sup>9</sup> Além disso, níveis séricos de Se são inversamente associados a risco de mortalidade em pacientes em HD.<sup>10</sup>

Com efeito, nossos estudos anteriores mostram que pacientes em HD no Sudeste apresentam deficiência de Se.<sup>11,12</sup> Esta região é caracterizada por baixas concentrações de Se no solo em comparação à região Norte;<sup>6</sup> no entanto, não há nenhum estudo comparando os níveis de Se entre pacientes com DRC dessas regiões. Assim, o presente estudo teve como objetivo comparar os níveis de Se dos pacientes em HD das regiões Sudeste e Norte.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### PARTICIPANTES

Trinta e oito pacientes em HD na Clínica RenalCor no Rio de Janeiro, Região Sudeste, e 40 pacientes em HD na Clínica CDR em Manaus, Região Norte, foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, duração da diálise de 3-4,5 h/sessão três vezes por semana, fluxo de sangue superior a 250 ml/min, fluxo de dialisato de 500 ml/min e tampão de bicarbonato, estar em diálise de manutenção por pelo menos seis meses. O protocolo do estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (nº 018/09) e todos os pacientes prestaram consentimento informado.

### PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue foram colhidas de cada paciente pela manhã, antes da sessão de diálise. EDTA (1 mg/ml) foi utilizado como anticoagulante. O plasma foi separado (15 min, 3000 x g, 4 °C) e armazenado a -80 °C até a análise. Albumina sérica, creatinina, fósforo, potássio e cálcio foram medidos por procedimentos de rotina em analisadores automáticos.

A dose de diálise e sua adequação foram medidas através dos valores de Kt/V. O Kt/v foi calculado a partir dos valores de nitrogênio e ureia séricos antes e após a diálise, do peso e da duração da diálise usando a fórmula de Daugirdas.<sup>13</sup> O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m<sup>2</sup>) de acordo com a Organização Mundial da Saúde.<sup>14</sup>

### DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE SELÊNIO

As concentrações plasmáticas de Se foram determinadas por espectrometria de absorção atômica com geração de hidreto (HG AAS) de acordo com Hao *et al.*,<sup>15</sup> utilizando um espectrômetro Hitachi® Z-500. As amostras (300 ml) foram digeridas em ácido nítrico, seguida por redução em ácido clorídrico. Após a digestão ácida, a amostra continha 25 mL de água deionizada de alta pureza (18,2 M Ω cm) a partir de um sistema Milli-Q. Os brancos foram processados da mesma forma que a amostra. Todos os produtos químicos utilizados pertenciam à categoria de reagentes analíticos. Soluções padrão foram preparadas na faixa de trabalho para as curvas de calibração adequadas. O material de referência, o SERONORM® *Trace Elements Serum* (Sero AS, Billingstad, Noruega), foi tratado e analisado da mesma maneira. Os resultados analíticos (em µg/L) para a determinação de Se no SERONORM® (61,4 µg/L, n = 3) apresentaram boa concordância com o valor certificado (53,6-64,8 µg/L).

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos em termos de média ± DP (Desvio Padrão), variação percentual, mediana ou valores máximos e mínimos, conforme o contexto. Dependendo da normalidade dos dados (teste de Shapiro-Wilk), foram utilizados testes paramétricos (teste *t* de Student e coeficiente de correlação de Pearson) ou não paramétricos (teste U de Mann-Whitney e coeficiente de correlação de Spearman). Significância estatística foi atribuída para *p* < 0,05. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 19.0 (Chicago, IL, EUA).

## RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes se encontram na Tabela 1. De acordo com o IMC, 35% e 27,5% dos pacientes apresentaram valores acima de 25 kg/m<sup>2</sup> nas regiões Sudeste e Norte, respectivamente. Os níveis plasmáticos de Se dos pacientes em HD da região Sudeste foram significativamente menores ( $17,5 \pm 1,9$  µg/L) dos que os dos pacientes do Norte ( $37,1 \pm 15,8$  µg/L) ( $p < 0,001$ ) (Figura 1). No entanto, apesar dessa diferença, todos os pacientes apresentavam deficiências no nível plasmático de Se em relação aos valores normais (60-120 µg/L)<sup>16,17</sup> quando comparados aos indivíduos saudáveis das regiões Sudeste ( $54,1 \pm 22,5$  µg/L) e Norte ( $83,9 \pm 18,0$  µg/L).<sup>18,19</sup>

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES EM HD

| Parâmetros               | Pacientes da região Sudeste (n = 38) | Pacientes da região Norte (n = 40) |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Homens/Mulheres          | 22/16                                | 28/12                              |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,3 ± 5,0                           | 24,2 ± 3,8                         |
| Idade (anos)             | 53,5 ± 26,4                          | 63,5 ± 11,9                        |
| Tempo em HD (meses)      | 62,4 ± 46,3                          | 47,6 ± 28,0                        |
| Diabéticos (%)           | 15,0                                 | 22,5                               |
| Creatinina (mg/dL)       | 7,5 ± 2,5                            | 10,6 ± 5,9                         |
| Ureia (mg/dL)            | 162,5 ± 31,8                         | 127,5 ± 30,5*                      |
| Fósforo (mg/dL)          | 5,4 ± 1,3                            | 5,2 ± 1,8                          |
| Potássio (mg/dL)         | 4,7 ± 0,5                            | 6,2 ± 7,1                          |
| Cálcio (mg/dL)           | 8,9 ± 0,5                            | 9,4 ± 1,5                          |
| Kt/V                     | 1,42 (1,1-1,8)                       | 1,25 (1,0-1,5)*                    |

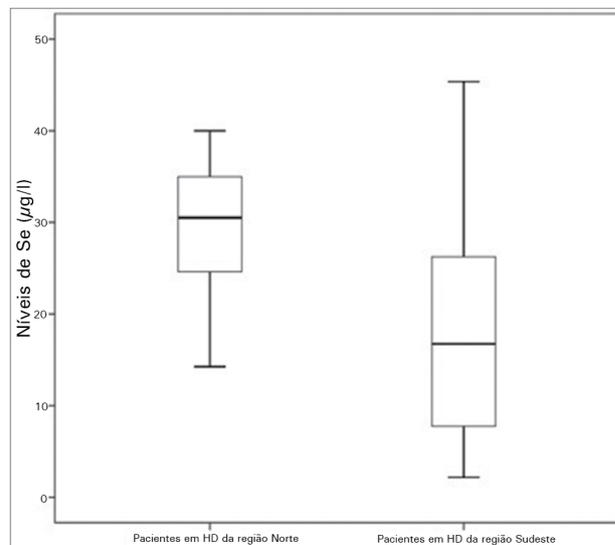
IMC: Índice de massa corporal; HD: Hemodiálise; \*  $p < 0,0001$ .

Foi encontrada diferença significativa entre os níveis de Kt/V dos pacientes do Sudeste e da região Norte ( $p < 0,0001$ ). No entanto, não houve correlação entre as concentrações plasmáticas de selênio e idade, tempo em HD, parâmetros de rotina (níveis de creatinina, ureia, fósforo, potássio e cálcio) ou Kt/v. Além disso, não encontramos diferenças significativas entre homens e mulheres.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo comparou os níveis plasmáticos de selênio de pacientes em HD oriundos de diferentes regiões do Brasil (Norte e Sudeste). Mostramos que os pacientes da região Norte apresentam níveis de

**Figura 1.** Comparação de níveis plasmáticos de Se de pacientes em HD das regiões Norte e Sudeste do Brasil.



Se superiores aos dos pacientes do Sudeste. Não obstante, todos os pacientes em HD apresentavam deficiência de Se.

Vários estudos relatam deficiência de Se em pacientes em HD.<sup>20-22</sup> Uma meta-análise com 128 estudos sobre a presença de oligoelementos em pacientes em HD e controles saudáveis revelou que, em 46 estudos, os níveis de Se eram menores no grupo em HD em comparação ao grupo de controle. A maior parte dos estudos foi realizada na Europa (47%), Ásia (30%) e América do Norte (14%)<sup>23</sup> e utilizou espectroscopia de absorção para medir os níveis de oligoelementos.

A deficiência de Se está relacionada ao estresse oxidativo nos pacientes com elevação da atividade pró-oxidante (idade avançada, alta frequência de diabetes, inflamação crônica, síndrome urêmica, bioincompatibilidade das membranas de diálise) e à redução da atividade do sistema antioxidante (níveis de vitamina C, níveis intracelulares de vitamina E, sistema da glutatona e Se).<sup>24</sup>

A baixa ingestão de Se e as concentrações reduzidas de Se no solo são também importantes causas da deficiência de selênio. Contudo, foi indicado que a deficiência de Se pode ocorrer em pacientes em HD em áreas não específicas, em que o nível ambiental de Se é suficiente.<sup>25,26</sup>

A dieta representa, de longe, a principal via de entrada, enquanto os níveis nos alimentos refletem as concentrações de Se no solo. A biodisponibilidade de Se no solo varia muito de região para região.

Órgãos de peixes e mamíferos tais como rins e fígado são conhecidos por acumular níveis significativos de Se e são, potencialmente, boas fontes nutricionais deste elemento essencial para os seres humanos. Apesar de depender da biodisponibilidade de Se, frutas e verduras geralmente contêm baixos níveis de selênio. Cereais podem constituir uma fonte importante de Se.<sup>27</sup>

No Norte do Brasil, altas concentrações de Se foram encontradas nas carnes de frango e boi, cujo consumo regular contribui substancialmente para a ingestão de Se. A castanha do Pará é muito consumida e constitui a mais rica fonte alimentar conhecida de Se.<sup>28</sup> Recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que pacientes em HD apresentam deficiência de Se e que a suplementação com uma castanha do Pará (290 mg de Se) da região amazônica por dia durante três meses melhorou seus níveis de selênio.<sup>11,12</sup>

Segundo Donadio e Cozzolino,<sup>18</sup> indivíduos saudáveis do Sudeste apresentam baixo nível plasmático de Se ( $54,1 \pm 22,5 \mu\text{g/L}$ ) por conta das baixas concentrações de Se no solo da região. Além disso, Shaltout *et al.*<sup>29</sup> identificaram concentrações significativamente mais elevadas de Se no solo da Amazônia em comparação à mesma matriz de solo da região Sul do Brasil.

Vários lugares do mundo apresentam solos ricos em Se, como partes das planícies canadenses e os estados americanos de Nebraska, Dakota, Utah e Wyoming. Na China, há regiões onde o teor de selênio é elevado a ponto de causar intoxicação e baixo a ponto de causar deficiência.<sup>27</sup>

A deficiência de selênio é um problema grave que ocorre geralmente em áreas bem definidas em que ocorre o esgotamento ambiental do Se. Em 2011, Gibson *et al.*<sup>30</sup> demonstraram que as concentrações de Se em gestantes eram significativamente diferentes em países com níveis baixos (Malawi) e altos (Filipinas) de Se no solo.

A recomendação de saúde pública de se incluir uma castanha do Pará por dia na dieta poderia eliminar a necessidade de oferecer suplementos alimentares para melhorar os níveis de Se. As Diretrizes Europeias de Melhores Práticas (EBPG) em nutrição recomendam uma dose diária de 55 mg de Se para pacientes com doença renal crônica (DRC) e indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino;<sup>31,32</sup> uma castanha do Pará contém cerca de 240 mg de Se.<sup>11</sup>

Estudos relatam aumento nos níveis plasmáticos de Se e melhora do estresse oxidativo após suplementação de Se.<sup>33-35</sup> Com efeito, Zachara *et al.*<sup>33</sup> observaram que o dano ao DNA diminuiu significativamente nos pacientes em HD que receberam suplementação de Se (200  $\mu\text{g}$  em levedura rica em Se). Os mesmos autores não demonstraram que a suplementação de Se melhorou o nível plasmático de GPx de pacientes em HD.<sup>34</sup> Adamowicz *et al.*<sup>35</sup> também mostraram que a atividade da GPx não respondeu a suplementação de Se em pacientes em HD (300  $\mu\text{g}$  em levedura rica em Se). Há poucos dados sobre o impacto da suplementação de Se na evolução clínica de pacientes em HD. No entanto, a suplementação pode ser benéfica para os mecanismos de defesa antioxidante.

Apesar dos valores de Kt/V terem sido menores nos pacientes do Norte em comparação aos do Sudeste, não foi identificada correlação entre níveis de Se e Kt/V. Contudo, Ochi *et al.*<sup>36</sup> relataram uma correlação positiva significativa entre as concentrações de Se e o Kt/V de pacientes em HD, em que níveis mais elevados de Kt/V implicavam em níveis mais altos de Se.

É importante ressaltar que nosso estudo apresentou várias limitações. Em primeiro lugar, o tamanho reduzido da amostra. Em segundo lugar, não dispúnhamos de um grupo de controle com indivíduos saudáveis e tampouco de dados detalhados sobre a dieta dos pacientes, uma vez que é extremamente difícil comparar o consumo alimentar em áreas em que os alimentos tem concentrações diferentes de Se e não há *software* disponível para efetuar cálculos nutricionais precisos. Além disso, um dos principais problemas na avaliação nutricional é a imprecisão dos relatos sobre ingestão de alimentos. A subnotificação é uma ocorrência prevalente na DRC. Em 2012, Mafra *et al.*<sup>37</sup> descreveram uma alta prevalência de subnotificação de ingestão energética entre pacientes em HD com IMC elevado. Em terceiro lugar, os resultados não são representativos da população com DRC em HD nas regiões Norte e Sudeste.

Com base nesses resultados, concluímos que pacientes em HD apresentam deficiência de Se, independentemente de sua região de origem. Assim, mais atenção deve ser dada à deficiência de Se com o oferecimento de suplementação para pacientes em HD.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Clínica Renal Cor, do Rio de Janeiro, e a Clínica CDR, do Amazonas, por permitir que seus pacientes participassem deste estudo. O presente estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## REFERÊNCIAS

- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:1337-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3275>
- Zachara BA, Gromadzińska J, Wasowicz W, Zbróg Z. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review. *Acta Biochem Pol* 2006;53:663-77.
- Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M. Glutathione peroxidase family - an evolutionary overview. *FEBS J* 2008;275:3959-70. PMID: 18616466 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06542.x>
- Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Nutr* 2004;58:391-402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601800>
- Lemire M, Philibert A, Fillion M, Passos CJ, Guimarães JR, Barbosa F Jr, et al. No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. *Environ Int* 2012;40:128-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2011.07.005>
- Chang JC, Gutenmann WH, Reid CM, Lisk DJ. Selenium content of Brazil nuts from two geographic locations in Brazil. *Chemosphere* 1995;30:801-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535\(94\)00409-N](http://dx.doi.org/10.1016/0045-6535(94)00409-N)
- Ortaç E, Ozkaya O, Saraymen R, Yildiz N, Bedir A, Buyan N, et al. Low hair selenium and plasma glutathione peroxidase in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1739-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0245-9>
- Zachara BA, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Adamowicz A, Gromadzińska J, Wasowicz W. Selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in blood of patients before and after allogenic kidney transplantation. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:1-13. PMID: 14742896 DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/BTER:97:1:1>
- Atakan A, Macunluoglu B, Kaya Y, Ari E, Demir H, Ascioglu E, et al. Decreased serum selenium levels are correlated with diminished coronary flow reserve among hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2013;155:333-8. PMID: 24178732 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-013-9803-8>
- Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, Kato K, Tanno K, Turin TC, et al. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3331-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq859>
- Stockler-Pinto MB, Mafrá D, Farage NE, Boaventura GT, Cozzolino SM. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. *Nutrition* 2010;26:1065-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.006>
- Stockler-Pinto MB, Lobo J, Moraes C, Leal VO, Farage NE, Rocha AV, et al. Effect of Brazil nut supplementation on plasma levels of selenium in hemodialysis patients: 12 months of follow-up. *J Ren Nutr* 2012;22:434-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.08.011>
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13.
- Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Hao DQ, Xie GH, Zhang YM, Tian GJ. Determination of serum selenium by hydride generation flame atomic absorption spectrometry. *Talanta* 1996;43:595-600. PMID: 18966524 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0039-9140\(95\)01786-0](http://dx.doi.org/10.1016/0039-9140(95)01786-0)
- Ortuño J, Ros G, Periago MJ, Martínez C, López G, Rodrigo J. Nutritional importance of selenium. *Arch Latinoam Nutr* 1997;47:6-13. PMID: 9429634
- Van Dael P, Deelstra H. Selenium. *Int J Vitam Nutr Res* 1993;63:312-6. PMID: 8157441
- Donadio JLS, Cozzolino SMF. Doenças crônicas não-transmissíveis e estado nutricional relativo ao selênio em população adulta de São Paulo. *Nutrire Supl* 2012;37:45-5.
- Bortoli MC. Avaliação dos níveis sanguíneos do hormônio tireoideiano ativo (T3) e do estado nutricional relativo ao selênio de mulheres residentes em área de exposição ao mercúrio. [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2010. p.130.
- Zachara BA, Adamowicz A, Trafikowska U, Pilecki A, Manitus J. Decreased plasma glutathione peroxidase activity in uraemic patients. *Nephrol* 2000;84:278-81.
- Zachara BA, Trafikowska U, Adamowicz A, Nartowicz E, Manitus J. Selenium, glutathione peroxidases, and some other antioxidant parameters in blood of patients with chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2001;15:161-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0946-672X\(01\)80061-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0946-672X(01)80061-4)
- Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitus J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004;17:291-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0946-672X\(04\)80031-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0946-672X(04)80031-2)
- Yang CY, Wu ML, Chou YY, Li SY, Deng JF, Yang WC, et al. Essential trace element status and clinical outcomes in long-term dialysis patients: a two-year prospective observational cohort study. *Clin Nutr* 2012;31:630-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.008>
- Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009;19:7:25. PMID: 19454005 DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-7-25>
- Guo CH, Chen PC, Hsu GS, Wang CL. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study. *Nutrients* 2013;5:1456-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu5041456>
- Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, Fallahzadeh MK, Aya-tollahi M, Geramizadeh B, et al. Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:716-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs170>
- Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* 2013;18:3292-311. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules18033292>
- Lemire M, Fillion M, Barbosa F Jr, Guimarães JR, Mergler D. Elevated levels of selenium in the typical diet of Amazonian riverside populations. *Sci Total Environ* 2010;408:4076-84. PMID: 20646739 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.05.022>
- Shaltout AA, Castilho IN, Welz B, Carasek E, Martens IB, Martens A, et al. Method development and optimization for the determination of selenium in bean and soil samples using hydride generation electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta* 2011;85:1350-6. PMID: 21807194 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2011.06.015>

30. Gibson RS, Bailey KB, Romano AB, Thomson CD. Plasma selenium concentrations in pregnant women in two countries with contrasting soil selenium levels. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:230-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.10.001>
31. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:ii45-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm020>
32. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
33. Zachara BA, Gromadzinska J, Palus J, Zbrog Z, Swiech R, Twardowska E, et al. The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in white blood cells of hemodialyzed patients: a pilot study. *Biol Trace Elem Res* 2011;142:274-83. PMID: 20661660 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8776-0>
34. Zachara BA, Gromadzinska J, Zbrog Z, Swiech R, Wasowicz W, Twardowska E, et al. Selenium supplementation to chronic kidney disease patients on hemodialysis does not induce the synthesis of plasma glutathione peroxidase. *Acta Biochim Pol* 2009;56:183-7.
35. Adamowicz A, Trafikowska U, Trafikowska A, Zachara B, Maniatus J. Effect of erythropoietin therapy and selenium supplementation on selected antioxidant parameters in blood of uremic patients on long-term hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002;8:CR202-5.
36. Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, Kakiya R, Tabata T, Mori K, et al. Trace elements in the hair of hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2011;143:825-34. PMID: 21234813 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8948-y>
37. Mafra D, Moraes C, Leal VO, Farage NE, Stockler-Pinto MB, Fouque D. Underreporting of energy intake in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2012;22:578-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.10.037>