

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA study”, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Supplementazione con selenio nella gestione dell’autoimmunità tiroidea durante la gravidanza: i risultati dello studio SERENA, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

Gli autori

G Mantovani, AM Isidori, C Moretti, C Di Dato, E Greco, P Ciolli, M Bonomi, L Petrone, A Fumarola, G Campagna, G Vannucchi, S Di Sante, C Pozza, A Faggiano, A Lenzi, E Giannetta

Pubblicato in *Endocrine* 2019 May 25.

Background



È ormai chiaro che l'autoimmunità tiroidea, inclusa la malattia di Graves, è correlata a una serie di rischi materni e fetali durante la gravidanza e all'infertilità femminile. Sono state proposte diverse strategie, come ad esempio la terapia sostitutiva con levotiroxina (LT₄), in grado di ridurre il rischio di aborto e il parto pretermine; l'effetto però scompare una volta raggiunto l'eutiroidismo.

Negli ultimi anni si è assistito a un notevole incremento degli integratori alimentari raccomandati o suggeriti durante la gravidanza. Diversi studi hanno dimostrato che:

- ▶ l'integrazione con il selenio riduce il titolo anticorpale in caso di tiroiditi, migliorando l'eccogenicità ghiandolare sia negli uomini che nelle donne;
- ▶ le donne con una storia di aborto ricorrente hanno bassi livelli di selenio;
- ▶ bassi livelli di selenio sono associati a un aumento della prevalenza di malattie tiroidee.

A oggi, tuttavia, i dati sugli effetti della supplementazione con il selenio sono alquanto limitati.



Obiettivo dello studio

Stabilire se l'integrazione con il selenio possa avere un effetto protettivo nei confronti dei processi autoimmunitari tiroidei che si sviluppano sia durante che dopo la gravidanza.

Disegno dello studio



- ▶ Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.
- ▶ *Arruolamento*: 45 donne in gravidanza (età media $33,3 \pm 4,9$ anni), di cui 40 nullipare.
- ▶ *Periodo di arruolamento*: novembre 2011-novembre 2016 (fine del trattamento: gennaio 2018).
- ▶ *Outcome principale*: effetti della supplementazione con L-selenometionina (L-Se-Met) sul titolo anticorpale in donne eutiroidee in gravidanza con positività agli anticorpi antitiroidei.
- ▶ *Outcome secondari*: effetti della supplementazione con selenio sugli ormoni tiroidei, sul volume e sull'eccogenicità della tiroide, sul parto, sulle complicanze ostetriche, fetali e neonatali e sulla qualità della vita (HRQOL/SF12).

Criteria di inclusione

Donne di età compresa tra 18 e 45 anni, positive per anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) e/o anti-tireoperoxidasi (TPOAb), in gravidanza ($4-8 \pm 2$ settimane di gestazione).

Criteria di esclusione

Uso di corticosteroidi, farmaci antinfiammatori, vitamine, integratori alimentari, oligoelementi, antidepressivi/antipsicotici, amiodarone, propranololo e/o litio; storia di ipertiroidismo; anticorpi anti-tireotropina positivi; precedente tiroidectomia parziale o totale; anomalia fetale nota; trombofilia nota; infezioni conosciute e mola idatiforme; malattia renale cronica; ipertensione incontrollata; anomalie della placenta; malformazione uterina; storia di complicanze mediche e metaboliche, come le malattie cardiache o il diabete; rifiuto del consenso alla raccolta dei dati in linea con le leggi italiane sulla privacy.

Materiali e metodi 1/2



Trattamento

- ▶ Le 45 pazienti sono state randomizzate in due gruppi:
 - **gruppo A:** 23 pazienti hanno ricevuto 83 μg /die di L-Se-Met in capsule soft gel (SYREL®);
 - **gruppo B:** 26 pazienti hanno ricevuto placebo (PLB).
- ▶ Tutte le pazienti sono state trattate con L-Se-Met/PLB per l'intera durata della gravidanza e per 6 mesi dopo il parto.

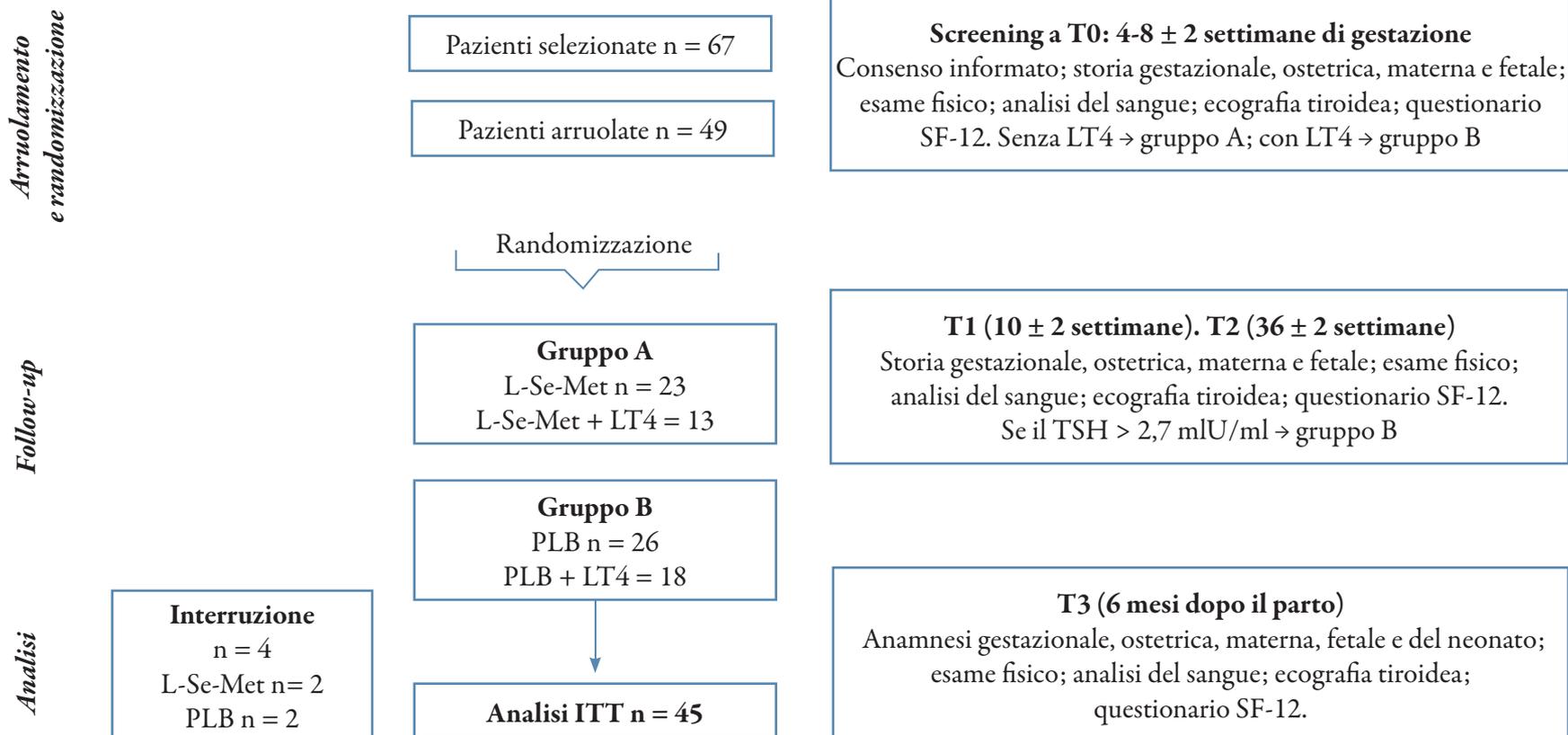
Follow-up

- ▶ Dopo la visita di screening (**T0**) si sono svolte visite di follow-up a:
 - 10 ± 2 settimane di gestazione (**T1**);
 - 36 ± 2 settimane di gestazione (**T2**);
 - 6 mesi dopo il parto (**T3**).
- ▶ Ogni visita comprendeva: storia gestazionale, ostetrica, materna e fetale; esame fisico; ormoni tiroidei; TPO-Ab e TgAb; concentrazione sierica di selenio; ecografia tiroidea; questionario SF12 per la qualità della vita.
- ▶ I dati sono stati raccolti dai centri partecipanti utilizzando una cartella elettronica (eCRF); i campioni di siero sono stati analizzati da un laboratorio centralizzato.
- ▶ Il questionario SF12 si compone di otto sottoscale, raggruppate in due scale, che producono due misure relative di due diversi aspetti della salute: la salute fisica e la salute mentale. I punteggi vanno da 0 a 100; il punteggio più alto indica un migliore stato di salute.

Materiali e metodi 2/2



Flowchart dello studio



Risultati 1/9



- ▶ **Al tempo T1** (10 ± 2 settimane):
 - 32 pazienti erano in trattamento con LT4 (71,1%);
 - 3 pazienti hanno iniziato il trattamento con LT4 tra la 10^a e la 20^a settimana di gravidanza (6,7%);
 - 10 pazienti hanno richiesto un aggiustamento della dose di LT4 durante la gravidanza (22,2%).
- ▶ **Dopo il parto**, 12 pazienti (26,7%) hanno ridotto il dosaggio di LT4, ma nessuna ha interrotto la terapia.
- ▶ Il **trattamento con LT4** è stato iniziato o adeguato per valori di TSH $>2,7$ mIU/l.

- ▶ **Valori di laboratorio di riferimento**
 - TSH: 0,35-4,94 mIU/l
 - FT3: 1,71-3,71 pg/l
 - FT4: 0,7-1,48 ng/dl
 - TgAb positivi se $>4,11$ UI/l
 - TPOAb positivi se $>5,61$ UI/l

Risultati 2/9



Caratteristiche di base delle pazienti randomizzate

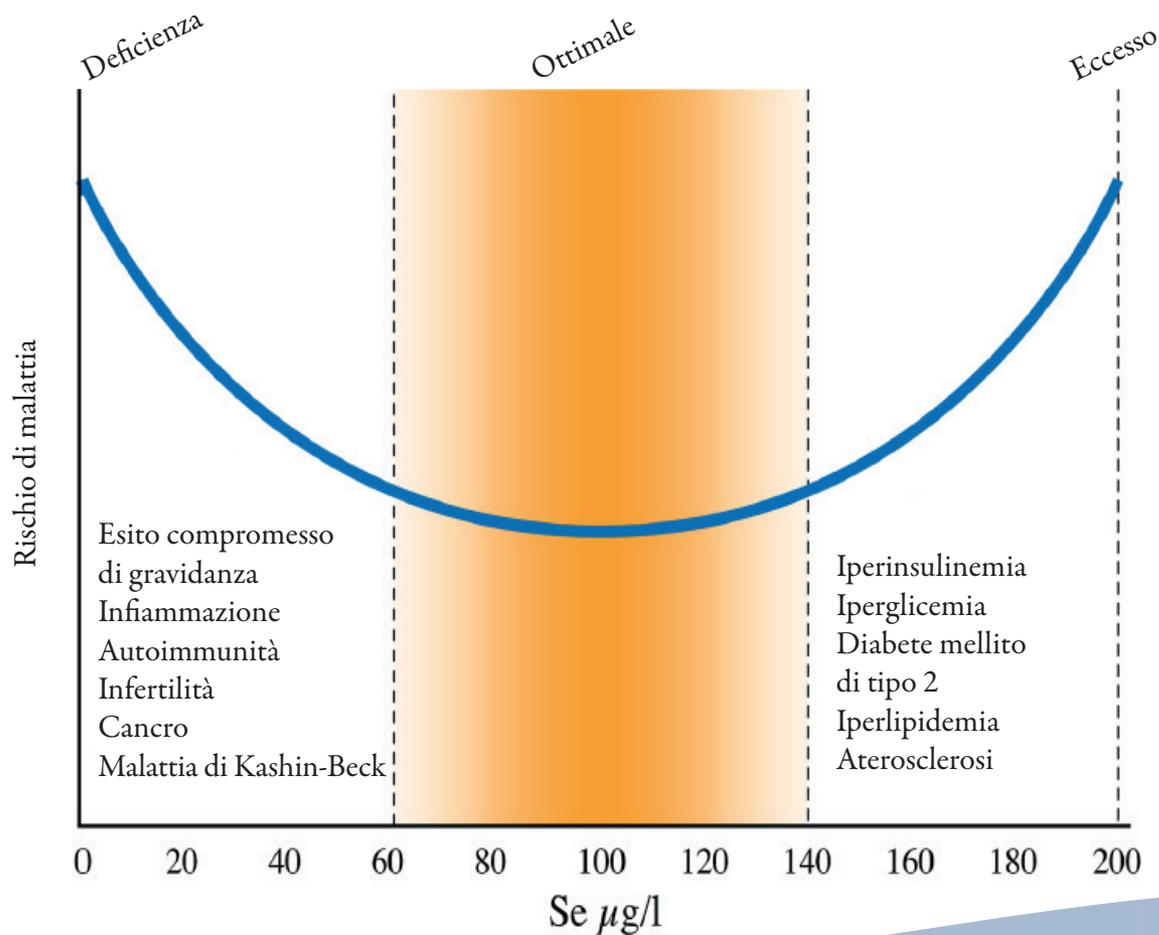
	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21	Gruppo B (PLB) n = 24	p value
Età (anni)	32,2 ± 4,9 media ± DS	34,3 ± 4,7 media ± DS	0,21
BMI (kg/m ²)	23,4 ± 4,2 media ± DS	23,6 ± 4,2 media ± DS	0,51
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	100,00 ± 14,83 media ± DS	110,00 ± 8,90 media ± DS	0,18
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	62,50 ± 7,41 media ± DS	70,00 ± 7,41 media ± DS	0,89
Nullipare (%)	20 (66,7%)	20 (76,9%)	0,41
Settimana di gestazione	9,61 ± 2,28 media ± DS	10,09 ± 2,91 media ± DS	0,85
TSH (mIU/l)	1,77 (0,90-2,48) mediana (25°-75° percentile)	1,21 (0,68-1,82) mediana (25°-75° percentile)	0,42
FT3 (pg/ml)	2,85 (2,56-3,09) mediana (25°-75° percentile)	2,81 (2,59-3,09) mediana (25°-75° percentile)	0,79
FT4 (ng/dl)	1,17 ± 0,14 media ± DS	1,07 ± 0,14 media ± DS	0,86
TgAb (IU/ml)	87,20 ± 199,30	54,36 ± 66,66	0,93
TPOAb (IU/ml)	159,00 (50,21-570,00) mediana (25°-75° percentile)	86,93 (6,51-71,70) mediana (25°-75° percentile)	0,60
Concentrazione sierica di selenio (µg/l)	63,00 (54,00-69,00) mediana (25°-75° percentile)	66,00 (54,00-78,00) mediana (25°-75° percentile)	0,63

Le variabili continue sono presentate come media ± DS, mentre quelle non distribuite in modo regolare come mediane (25°-75° percentile).

Risultati 3/9



Rischio di malattia per concentrazione sierica di selenio



Risultati 4/9



Anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb)

- ▶ A T1 non ci sono differenze significative tra i gruppi (gruppo A: $87,20 \pm 199,30$; gruppo B: $54,36 \pm 66,66$; $p = 0,93$).
- ▶ Da T1 a T2 i valori TgAb sono diminuiti significativamente in entrambi i gruppi [gruppo A: $6,03$ ($2,82-27,67$); $p < 0,01$; gruppo B $26,38 \pm 36,10$; $p = 0,05$].
- ▶ Da T2 a T3 i valori TgAb sono aumentati significativamente nel gruppo B ($151,03 \pm 182,9$; $p < 0,01$), mentre nel gruppo A sono diminuiti significativamente rispetto al basale [$19,86$ ($11,59-52,60$); $p < 0,01$].

Caratteristiche di base delle pazienti randomizzate

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21	Gruppo B (PLB) n = 24	p value
TgAb (IU/ml)	$87,20 \pm 199,30$	$54,36 \pm 66,66$	0,93

Valutazione al basale e dopo il trattamento con L-Se-Met e PLB

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21				Gruppo B (PLB) n = 24				p tra i gruppi a T3
	T1	T2	T3	p*	T1	T2	T3	p*	
TgAb	$87,20 \pm 199,3$	$6,03$ ($2,82-27,67$)	$19,86$ ($11,59-52,6$)	$<0,01$	$54,36 \pm 66,66$	$26,38 \pm 36,1$	$151,03 \pm 182,93$	$<0,01$	0,01
TPOAb	$352,32 \pm 454,59$	$61,58$ ($20,1-148,75$)	255 ($79-292$)	$<0,01$	$248,82 \pm 327,40$	$61,04 \pm 70,91$	$441,28 \pm 512,18$	$<0,01$	0,01
Selenio	$70,09 \pm 30,95$	$91,53 \pm 25,49$	$93,54 \pm 23,53$	$<0,02$	$70,26 \pm 29,06$	$56,24 \pm 19,48$	$71,08 \pm 18,83$	ns	$<0,01$
TSH	$1,78 \pm 1,16$	$0,87$ ($0,55-1,18$)	$1,44$ ($1,11-3,02$)	ns	$1,55 \pm 1,08$	$0,87$ ($0,45-1,04$)	$1,39$ ($0,05-5,07$)	ns	0,09

*Il valore di p si riferisce a T1 vs T3.

Risultati 5/9



Anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb)

- ▶ **Non ci sono differenze significative tra i gruppi al tempo T0** [gruppo A: 159,00 (50,21-570,00); gruppo B: 86,93 (6,51-71,70); $p = 0,60$].
- ▶ I valori TPOAb sono **diminuiti significativamente in entrambi i gruppi da T1 a T2** [gruppo A: 61,58 (20,1-148,75); $p = <0,01$; gruppo B: $61,04 \pm 70,91$; $p = 0,01$].
- ▶ Nel **gruppo B** il titolo anticorpale è **aumentato in modo significativo da T1 a T3** ($441,28 \pm 512,18$; $p < 0,01$), mentre nel **gruppo A** è **diminuito** [255 (79-292); $p < 0,01$].

Caratteristiche di base delle pazienti randomizzate

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21	Gruppo B (PLB) n = 24	p value
TPOAb (IU/ml)	159,00 (50,21-570,00) mediana (25°-75° percentile)	86,93 (6,51-71,70) mediana (25°-75° percentile)	0,60

Valutazione al basale e dopo il trattamento con L-Se-Met e PLB

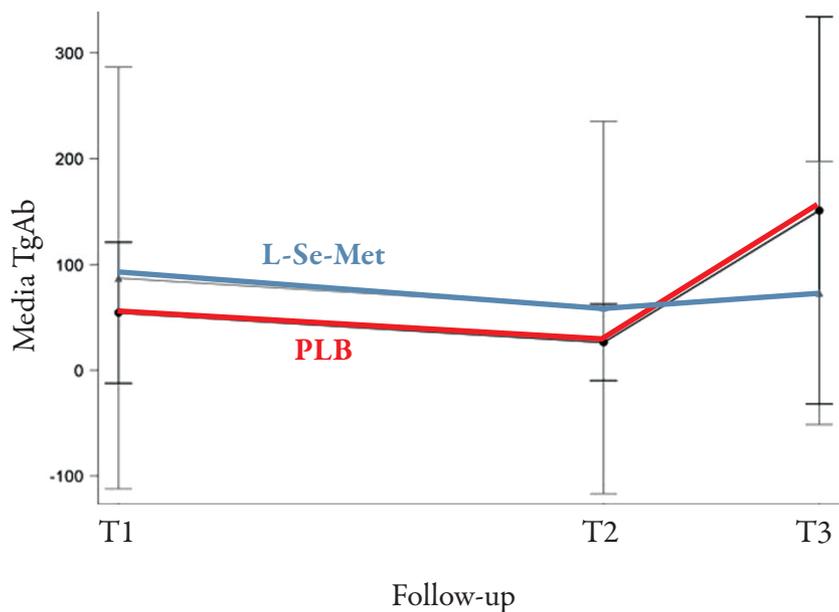
	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21				Gruppo B (PLB) n = 24				p tra i gruppi a T3
	T1	T2	T3	p*	T1	T2	T3	p*	
TgAb	87,20 ± 199,3	6,03 (2,82-27,67)	19,86 (11,59-52,6)	<0,01	54,36 ± 66,66	26,38 ± 36,1	151,03 ± 182,93	<0,01	0,01
TPOAb	352,32 ± 454,59	61,58 (20,1-148,75)	255 (79-292)	<0,01	248,82 ± 327,40	61,04 ± 70,91	441,28 ± 512,18	<0,01	0,01
Selenio	70,09 ± 30,95	91,53 ± 25,49	93,54 ± 23,53	<0,02	70,26 ± 29,06	56,24 ± 19,48	71,08 ± 18,83	ns	<0,01
TSH	1,78 ± 1,16	0,87 (0,55-1,18)	1,44 (1,11-3,02)	ns	1,55 ± 1,08	0,87 (0,45-1,04)	1,39 (0,05-5,07)	ns	0,09

*Il valore di p si riferisce a T1 vs T3.

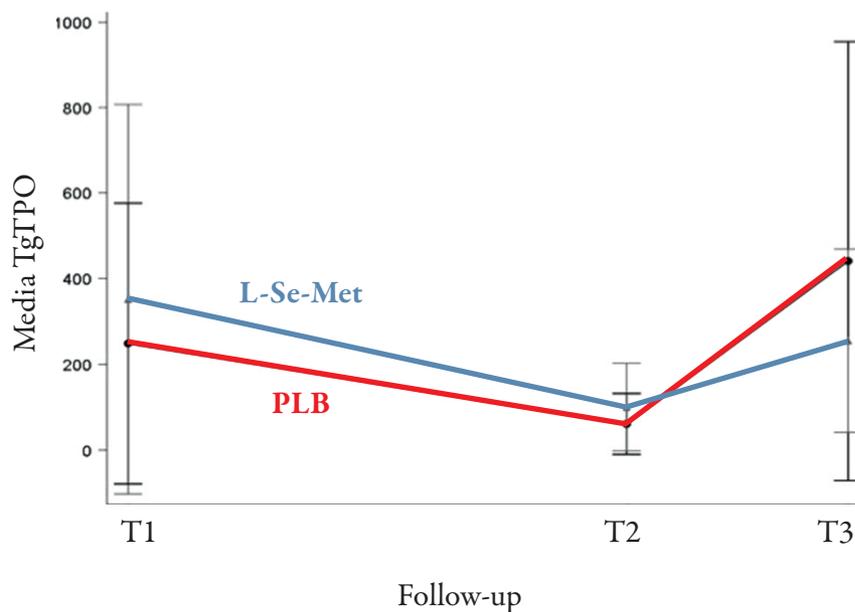
Risultati 6/9



Andamento dei valori TgAb durante e dopo la gravidanza nel gruppo L-Se-Met e nel gruppo PLB



Andamento dei valori TPOAb durante e dopo la gravidanza nel gruppo L-Se-Met e nel gruppo PLB



Risultati 7/9



Funzione tiroidea (TSH)

- ▶ **A T0 non ci sono differenze significative tra i due gruppi** [gruppo A: 1,77 (0,90-2,48); gruppo B: 1,21 (0,68-1,82); $p = 0,42$].
- ▶ **Da T1 a T2 vi è una riduzione dei valori di TSH** [gruppo A: T2 0,87 (0,55-1,18); Gruppo B: T2 0,87 (0,45-1,04); $p = 0,09$].
- ▶ **Da T2 a T3 i valori di TSH tendono ad aumentare in entrambi i gruppi**, ma la differenza non è statisticamente significativa [gruppo A: T3 1,44 (1,11-3,02); gruppo B: T3 1,39 (0,05-5,07); $p = 0,09$].
- ▶ In entrambi i gruppi non ci sono differenze statisticamente significative nei valori di FT3 e FT4 durante la gravidanza o nel T3.

Caratteristiche di base delle pazienti randomizzate

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21	Gruppo B (PLB) n = 24	p value
TSH (mIU/l)	1,77 (0,90-2,48) mediana (25°-75° percentile)	1,21 (0,68-1,82) mediana (25°-75° percentile)	0,42

Valutazione al basale e dopo il trattamento con L-Se-Met e PLB

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21				Gruppo B (PLB) n = 24				p tra i gruppi a T3
	T1	T2	T3	p*	T1	T2	T3	p*	
TgAb	87,20 ± 199,3	6,03 (2,82-27,67)	19,86 (11,59-52,6)	<0,01	54,36 ± 66,66	26,38 ± 36,1	151,03 ± 182,93	<0,01	0,01
TPOAb	352,32 ± 454,59	61,58 (20,1-148,75)	255 (79-292)	<0,01	248,82 ± 327,40	61,04 ± 70,91	441,28 ± 512,18	<0,01	0,01
Selenio	70,09 ± 30,95	91,53 ± 25,49	93,54 ± 23,53	<0,02	70,26 ± 29,06	56,24 ± 19,48	71,08 ± 18,83	ns	<0,01
TSH	1,78 ± 1,16	0,87 (0,55-1,18)	1,44 (1,11-3,02)	ns	1,55 ± 1,08	0,87 (0,45-1,04)	1,39 (0,05-5,07)	ns	0,09

*Il valore di p si riferisce a T1 vs T3.

Risultati 8/9



Selenemia

- ▶ **Non sono state rilevate differenze significative** nelle concentrazioni di selenio sierico (Se) **in entrambi i gruppi al tempo T0** [gruppo A: 63,00 (54,00-69,00); gruppo B: 66,00 (54,00-78,00); $p = 0,63$].
- ▶ Nel **gruppo B la selenemia è diminuita** in modo significativo **da T1 a T2** (T2: $56,24 \pm 19,48$; $p < 0,01$), ma è successivamente aumentata nel T3 (PP $71,08 \pm 18,83$; $p < 0,01$).
- ▶ Nel **gruppo A, rispetto al gruppo B, la selenemia è significativamente aumentata a T2** (gruppo A: $91,53 \pm 25,49$; gruppo B: $56,24 \pm 19,48$; $p < 0,01$) e a T3 (gruppo A: $93,54 \pm 23,53$; gruppo B: $71,08 \pm 18,83$; $p = 0,01$).

Caratteristiche di base delle pazienti randomizzate

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21	Gruppo B (PLB) n = 24	p value
Concentrazione sierica di selenio ($\mu\text{g/l}$)	63,00 (54,00-69,00) mediana (25°-75° percentile)	66,00 (54,00-78,00) mediana (25°-75° percentile)	0,63

Valutazione al basale e dopo il trattamento con L-Se-Met e PLB

	Gruppo A (L-Se-Met) n = 21				Gruppo B (PLB) n = 24				p tra i gruppi a T3	
	T1	T2	T3	p*	T1	T2	T3	p*		
TgAb	$87,20 \pm 199,3$	6,03 (2,82-27,67)	19,86 (11,59-52,6)	<0,01	$54,36 \pm 66,66$	$26,38 \pm 36,1$	$151,03 \pm 182,93$	<0,01	0,01	
TPOAb	$352,32 \pm 454,59$	61,58 (20,1-148,75)	255 (79-292)	<0,01	$248,82 \pm 327,40$	$61,04 \pm 70,91$	$441,28 \pm 512,18$	<0,01	0,01	
Selenio	$70,09 \pm 30,95$	$91,53 \pm 25,49$	$93,54 \pm 23,53$	<0,02	$70,26 \pm 29,06$	$56,24 \pm 19,48$	$71,08 \pm 18,83$	ns	<0,01	
TSH	$1,78 \pm 1,16$	0,87 (0,55-1,18)	1,44 (1,11-3,02)	ns	$1,55 \pm 1,08$	0,87 (0,45-1,04)	1,39 (0,05-5,07)	ns	0,09	

*Il valore di p si riferisce a T1 vs T3.

Risultati 9/9



Ecografia tiroidea

- ▶ **A T1 non sono emerse differenze significative nell'ecogenicità tiroidea (TE) tra i due gruppi** (gruppo A: $64,50 \pm 49,00$; gruppo B: $47,80 \pm 35,00$; $p = 0,09$), e questo andamento non è cambiato durante la gravidanza o nel T3.
- ▶ Il **volume tiroideo** iniziale era di $8,15 \pm 5,09$ ml nel gruppo B e $6,14 \pm 2,35$ ml nel gruppo A, ma questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,37$).
- ▶ In **T2 e T3 il volume della tiroide è rimasto stabile in entrambi i gruppi** senza alcuna differenza significativa (T2: $p = 0,36$; T3: $p = 0,54$).

Qualità della vita

- ▶ Non sono emerse differenze significative nel questionario SF-12 in entrambi i gruppi (gruppo A: $31,07 \pm 1,83$; gruppo B: $30,67 \pm 2,40$; $p = 0,61$).

Rischio materno

- ▶ Nessuna delle donne incluse nello studio aveva una storia di diabete gestazionale, né lo ha manifestato durante lo studio.
- ▶ Sono stati inclusi tra gli eventi avversi in gravidanza: pre-eclampsia (ipertensione gestazionale: pressione sistolica ≥ 140 mmHg o diastolica ≥ 90 mmHg [Korotkoff V] ≥ 2 eventi dopo la 20^a settimana di gestazione), aborto spontaneo, distacco intempestivo di placenta, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, presentazione podalica alla nascita, parto pretermine (gestazione < 37 settimane), ipotiroidismo sintomatico, travaglio pretermine, emorragia post partum, depressione post partum e morte materna.

Discussione



Lo studio SERENA ha valutato gli effetti della supplementazione con L-selenometionina sul titolo anticorpale in donne in gravidanza eutiroidee con anticorpi anti-tiroide positivi.

Durante la gravidanza (da T0 a T2), gli anticorpi TgAb e TPOAb sono diminuiti in modo significativo in entrambi i gruppi, riflettendo la riduzione generale della risposta immunitaria materna, tipica di questo periodo, per prevenire il rigetto del feto. Al contrario, nel T3 si è osservata un'ulteriore riduzione significativa degli anticorpi nel gruppo di donne trattato con L-selenometionina, mentre nel gruppo trattato con placebo il titolo anticorpale è aumentato significativamente.

Le donne positive agli anticorpi anti-tiroidei nel primo trimestre di gravidanza hanno un rischio elevato di sviluppare una tiroidite post partum (PPT), con una prevalenza che varia dal 33 al 50%. Maggiore è il titolo, maggiore è il rischio di sviluppare la PPT. Il decorso clinico della tiroidite può variare ma, generalmente, l'ipotiroidismo si verifica da 3 a 12 mesi dopo il parto. Uno studio prospettico ha mostrato che il 50% delle donne con PPT ha un ipotiroidismo permanente alla fine del primo anno dopo il parto.

Nel 2007, Negro *et al.* hanno valutato l'effetto di 200 µg/die di Se-Met somministrati durante e dopo la gravidanza sulla funzione tiroidea, sull'autoimmunità e sull'ecogenicità, scoprendo che il trattamento riduceva l'incidenza di PPT e ipotiroidismo, diminuiva il titolo anticorpale TPOAb e migliorava l'ecogenicità rispetto ai controlli. Tuttavia, da un altro studio clinico randomizzato, che ha valutato 230 donne con gravidanza singola randomizzate a ricevere 60 µg/die di selenio o placebo fino al parto, è emerso che non vi era differenza tra i due trattamenti nel ridurre la concentrazione di TPO-Ab, sebbene il Se tendesse a influenzare la funzione tiroidea nelle donne con autoanticorpi positivi.

Conclusioni



La supplementazione con il selenio sembra avere un effetto sulla funzione tiroidea solo in caso di una sua carenza. Nelle pazienti che hanno partecipato allo studio SERENA i valori di selenemia erano al di sotto del range di normalità [63,00 $\mu\text{g/l}$ (54,00-69,00) mediana (25°-75° percentile) nel gruppo A; 66,00 $\mu\text{g/l}$ (54,00-78,00) mediana (25°-75° percentile) nel gruppo B] rispetto ai dati esistenti in letteratura che definiscono l'intervallo ottimale tra 80-120 $\mu\text{g/l}$.

Questo studio descrive l'andamento della concentrazione sierica di selenio durante tutta la gravidanza e nei 6 mesi dopo il parto: nel gruppo trattato con placebo le pazienti avevano al basale valori al di sotto del range di normalità; successivamente tra T1 e T2 si è osservata un'ulteriore significativa riduzione della selenemia, seguita da un aumento significativo nel post partum. Questa tendenza conferma i risultati di studi precedenti, dove la bassa selenemia nelle donne in gravidanza è stata in parte spiegata dall'emodiluizione tipica della gravidanza. In ogni caso, la riduzione dei valori della selenemia durante la gravidanza deve essere tenuta in considerazione per il rischio di sviluppare una grave carenza di selenio e complicazioni della gravidanza.

Lo studio SERENA ha dimostrato che l'integrazione con 83 μg /die di selenio durante la gravidanza e fino a 6 mesi dopo il parto è sicura e ha un effetto benefico sul titolo anticorpale e sulla ricomparsa della tiroidite nel post partum. L'integrazione con il selenio durante la gravidanza non ha influito sugli ormoni tiroidei, sull'ecogenicità della tiroide, sulla qualità della vita e sulle complicanze materne o fetali.

