



## EnGiol - Endocrinologia Giovane

Coordinatori Editoriali: Ilaria Messuti, Salvatore Cannavò

Coordinatori EnGiol: Katia Andreadi, Valentina Griseta, Mirko Parasiliti Caprino, Riccardo Pofi, Dario Tumino, Nunzia Verde

### NOVITÀ IN ENDOCRINOLOGIA:

6/2024

## IL RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI SELENIO IN PAZIENTI CON TIROIDITE DI HASHIMOTO

A cura di:

*Fiammetta Battheu*

Università degli  
Studi-Azienda Ospedaliera  
di Padova, Padova, Italia



### PREMESSE

È noto come il selenio sia uno degli oligoelementi chiave per l'omeostasi degli esseri viventi. Esso si trova nell'organismo umano principalmente nella sua forma organica, incorporato nelle selenoproteine sottoforma di selenocisteina. Il selenio è presente nel terreno e nelle acque in forma inorganica, ma viene assunto dall'uomo soprattutto attraverso l'alimentazione, ove si trova in forma organica: prodotti animali, soprattutto carne, frattaglie e pesce, ma anche frutta secca, latticini e cereali sono alimenti particolarmente ricchi in selenio [1].

L'apporto di selenio è molto variabile nei diversi Paesi del mondo: le popolazioni europee e gran parte di quelle asiatiche e africane presentano un deficit di selenio, mentre aree come il Nord America, il Sud America e parte dell'Asia risultano selenio-sufficienti [2].

L'apporto di selenio consigliato per la popolazione adulta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è di 55 mcg/die [1], mentre dosaggi superiori vengono consigliati per le donne gravide. La soglia massima di assunzione giornaliera stabilita dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) è di 255 mcg/die: un eccesso di selenio può risultare tossico, provocando sintomi vari, in particolare gastrointestinali e neurologici [3].

È stato riconosciuto da tempo il ruolo del selenio a livello della fisiologia tiroidea, ma esso risulta un elemento essenziale anche per numerosi altri sistemi, tra cui quello immunitario, cardiocircolatorio, muscolare, neurologico e riproduttivo.

Le azioni principali del selenio sono esplicate attraverso le selenoproteine, dotate di potere antiossidante e presenti a livello di molteplici tessuti.

Il selenio entra in gioco nella regolazione della funzione tiroidea principalmente attraverso due famiglie di selenoproteine: le iodotironina deiodinasi, che convertono la tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e rT3, e le glutatione-perossidasi, che proteggono la ghiandola dal perossido di idrogeno, prodotto nel corso della biosintesi ormonale [1].

La tiroidite di Hashimoto (TH) è la principale causa di ipotiroidismo nelle aree iodio-carenti. Un recente studio cinese ha messo in relazione il deficit di selenio con l'aumentato rischio di sviluppare TH, alterando le difese antiossidanti e facilitando lo sviluppo di autoanticorpi e infiammazione [2]. Già in passato è stata evidenziata la correlazione tra ridotti valori di selenio corporeo e tiroidite autoimmune; tuttavia, le revisioni sistematiche della letteratura finora condotte non avevano portato a risultati chiaramente conclusivi relativamente agli effetti della supplementazione di questo oligoelemento in pazienti con TH, sia per la scarsa numerosità di studi inclusi, sia per l'eterogeneità delle popolazioni incluse negli stessi. Per tali ragioni la supplementazione di selenio nella TH non è attualmente prevista dalle principali linee guida europee e americane.

## LO STUDIO

Il lavoro di Huwiler *et al* [4] è un'approfondita revisione sistematica della letteratura e metanalisi di *trials* randomizzati controllati (RCT) che ha lo scopo di analizzare l'effetto della supplementazione di selenio in pazienti con TH. In particolare, gli *outcomes* valutati in questo lavoro sono gli indici di funzionalità tiroidea (TSH, fT3, fT4, T3, T4), il titolo degli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina), l'aspetto ecografico della ghiandola tiroidea (ecogenicità di fondo, dimensioni), i marcatori immunitari, la sintomatologia riferita dal paziente ed eventuali effetti avversi provocati da tale supplementazione.

Dopo un'accurata selezione delle pubblicazioni, sono stati inclusi 35 studi nella revisione sistematica e 32 nella metanalisi. A livello dei vari studi sono stati individuati molteplici gruppi di intervento, ovvero coorti. Le coorti con gruppi di controllo sovrapponibili sono state combinate, ottenendo un totale di 42 coorti. La durata dei vari studi era compresa tra 2 e 12 mesi e il numero di partecipanti tra 31 e 364 individui.

I diversi studi hanno utilizzato come supplementazione di selenio composti differenti: selenometionina, selenito di sodio, acido selenioso e lievito di selenio, a dosaggi variabili compresi tra 80 e 200 mcg/die, con l'eccezione di uno studio che ha usato come supplementazione 400 mcg/die di lievito di selenio.

- **TSH:** la metanalisi ha evidenziato che dopo supplementazione con selenio il valore di TSH si riduceva significativamente nei pazienti con TH che non assumevano terapia sostitutiva con levotiroxina rispetto al gruppo di controllo (SMD -0.21 [intervallo di confidenza CI da -0.41 a -0.02]; 7 coorti; 869 partecipanti; indice di eterogeneità  $I^2$  0%). Il TSH risultava invece invariato considerando la popolazione totale, in particolare i pazienti con TH in terapia sostitutiva.

- **Ormoni tiroidei:** il valore di fT4 non subiva modifiche significative rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dall'assunzione di terapia sostitutiva (SMD 0.05 [CI da -0.15 a -0.25]; 21 coorti; 1664 partecipanti;  $I^2$  33%). Tuttavia, restringendo l'analisi solo a soggetti adulti, si osservava un incremento del valore di fT4 dopo la supplementazione con selenio (SMD 0.19 [CI da 0.01 a 0.38]; 17 coorti; 1152 partecipanti;  $I^2$  0%). Il valore di fT3 non subiva modifiche significative rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dall'assunzione di terapia sostitutiva (SMD 0.51 [CI da -0.11 a 1.13]; 11 coorti; 658 partecipanti;  $I^2$  84%), così come i valori di T3 e T4.

- **Anti-tireoperossidasi (anti-TPO):** il titolo di anticorpi si riduceva significativamente dopo la supplementazione con selenio (SMD -0.96 [CI da -1.36 a -0.56]; 29 coorti, 2358 partecipanti;  $I^2$  90%). Tale dato risultava stabile o ancora più evidente restringendo l'analisi a soggetti adulti, soggetti che assumevano terapia sostitutiva, pazienti con ipotiroidismo clinico, pazienti che assumevano dosi di selenio >100 mcg/die, soggetti che assumevano selenometionina e soggetti che assumevano selenio in cieco. Nelle donne gravide si osservava una riduzione significativa del titolo anticorpale al momento del parto oppure dopo 5-6 mesi dal parto, ma non durante la gravidanza. Tuttavia solo tre studi comprendevano donne gravide.

- **Anticorpi anti-tireoglobulina (anti-Tg):** al contrario, il titolo di anti-Tg non veniva modificato significativamente dalla supplementazione con selenio (SMD -0.27 [CI da -0.59 a 0.06]; 17 coorti; 1283 partecipanti,  $I^2$  74%).

- **Aspetto ecografico tiroideo:** la metanalisi non ha evidenziato variazioni di ecogenicità o di volume ghiandolare significative.

- **Marcatori immunitari:** non sono emersi effetti significativi della supplementazione con selenio su IL-2, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , mentre i livelli di malondialdeide (MDA) risultavano consistentemente ridotti in tutte le coorti in cui venivano valutati dopo supplementazione (SMD -1.16 [CI da -2.29 a -0.03]; 3 coorti; 148 partecipanti; I<sup>2</sup> 85%). Risultati variabili sono invece emersi riguardo all'incremento dell'attività della glutatione-perossidasi (GPX), all'aumento della selenoproteina P (SELENOP) e all'aumento del rapporto CD4/CD8.
- **Benessere dei pazienti (valutato attraverso questionari):** in due coorti è stato riscontrato un riferito aumento del benessere nei pazienti che assumevano selenio, mentre in sei coorti non è stato evidenziato nessun cambiamento nella qualità di vita. Un risultato sovrapponibile è emerso dai dati del *trial* danese CATALYST, recentemente pubblicati: pazienti affetti da TH, dopo 12 mesi di supplementazione con 200 mcg/die di selenio, non hanno mostrato cambiamenti significativi nella qualità della vita rispetto al gruppo di controllo [5].
- **Effetti avversi:** nessun effetto avverso significativo causato dall'assunzione di selenio è emerso nella metanalisi.

## CONCLUSIONI E COMMENTO

In conclusione, lo studio ha mostrato una riduzione significativa del TSH dopo supplementazione con selenio in pazienti con TH che non assumevano terapia sostitutiva, oltre che una riduzione significativa del titolo di anti-TPO e dei livelli di MDA, marcatore di *stress* ossidativo, in tutti i pazienti che assumevano selenio. Tali risultati sono da attribuire al ruolo antiossidante e antiinfiammatorio delle selenoproteine a livello della ghiandola tiroidea.

Non è stato evidenziato un effetto significativo della supplementazione con selenio sul TSH di pazienti che assumevano la terapia sostitutiva: il valore di TSH in questi pazienti dipende in prima istanza dalla terapia sostitutiva stessa e in nessuno studio veniva eseguito propriamente un “*wash out*” dalla terapia prima della supplementazione con selenio. L'fT4 risultava aumentato solo restringendo l'analisi alla popolazione adulta che assumeva selenio, ma gli effetti del selenio sui livelli di ormoni tiroidei circolanti non era complessivamente significativo, e questo può essere spiegato dal quadro di eutiroidismo o ipotiroidismo subclinico presentato dalla maggior parte dei soggetti che non assumevano terapia sostitutiva.

Non sono risultati statisticamente significativi gli effetti del selenio nemmeno sul titolo di anti-TG, sul volume tiroideo e sull'assetto citochinico.

Un altro dato interessante è relativo ai composti utilizzati: dai dati ottenuti da questo lavoro sembra che i soggetti che assumevano selenometionina potessero ottenere risultati migliori o simili ad altri composti. Le forme organiche, infatti, sono verosimilmente dotate di una maggiore capacità di essere immagazzinate nell'organismo e integrate nelle proteine rispetto alle forme inorganiche.

Il selenio risulta un elemento sicuro ai dosaggi consigliati dalle principali organizzazioni internazionali; tuttavia non sono escludibili effetti tossici a dosaggi superiori. Lo studio ha confermato la sicurezza dell'assunzione di selenio a dosaggi almeno fino a 200 mcg/die, dose comunque inferiore al limite massimo raccomandato dall'EFSA, ovvero di 225 mcg/die. Tuttavia, anche l'unico studio che ha utilizzato dosaggi di selenio pari a 400 mcg/die non ha riportato effetti avversi.

La forza di questo studio è l'importante numerosità dei soggetti inclusi ed il numero di coorti, oltre alla valutazione di molti più parametri tiroidei rispetto alle metanalisi precedenti. Sono inoltre stati inclusi altri parametri come la valutazione di citochine e chemochine, e altri marcatori tra cui l'MDA.

I limiti dello studio sono molteplici. Innanzitutto, mentre per il dosaggio di TSH e ormoni tiroidei la metodica di laboratorio risultava più omogenea, gli *assays* per il dosaggio di anti-Tg e anti-TPO usati nei vari studi spesso erano differenti. Inoltre, anche il dosaggio di selenio plasmatico può variare a seconda della tecnica analitica utilizzata, mancando un sistema di analisi standardizzando: ciò determina inevitabilmente eterogeneità nello studio. Altri limiti sono la mancanza di informazioni relative alle abitudini dietetiche dei partecipanti, alla *compliance* degli stessi nell'assunzione di selenio, alla posologia della eventuale terapia con levotiroxina assunta. Infine, spesso non erano spiegate nel dettaglio le informazioni relative al processo di randomizzazione e la selezione degli *outcomes*.

Nonostante questi limiti, utilizzando l'approccio GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) è stata confermata la robustezza dei risultati della metanalisi, e nel complesso la certezza delle evidenze è stata giudicata moderata. È importante comunque sottolineare la scarsità delle coorti che consideravano soggetti con età inferiore a 18 anni e di quelle caratterizzate da soggetti già selenio-sufficienti (la maggior parte degli studi riguardava popolazioni a rischio di selenio-insufficienza, provenienti da Europa e Cina).

Infine, è ormai noto come gli ormoni sessuali e il sistema immunitario siano correlati, e che la loro interconnessione sia alla base dell'incidenza di molteplici patologie autoimmuni. La maggior parte dei partecipanti ai vari studi considerati in questa revisione era di sesso femminile, e nessuno studio analizzava i risultati dividendoli per sesso. Allo stesso modo non è stata ricercata una eventuale correlazione tra lo stato menopausale delle partecipanti e i vari *outcomes*.

Questa revisione sistematica della letteratura e metanalisi evidenzia il promettente ruolo della supplementazione del selenio in pazienti con TH nella riduzione del TSH, in particolare in soggetti non ancora in terapia sostitutiva con levotiroxina, oltre che nella riduzione dei titoli di anticorpi anti-TPO. Sono tuttavia necessari ulteriori studi che utilizzino dei metodi di dosaggio del selenio confrontabili, che valutino lo stato di selenio prima della supplementazione con lo stesso, e che stratifichino i dati per sesso. Infine sono fondamentali futuri lavori che includano bambini, adolescenti e donne incinte, e che esaminino gli effetti della supplementazione con selenio anche a lungo termine, al fine di comprendere appieno e di confermare la rilevanza del ruolo di questo elemento nei pazienti con tiroidite autoimmune.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Kieliszek M. (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(7), 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [2] Wu, Q., Wang, Y., Chen, P., Wei, J., Lv, H., Wang, S., Wu, Y., Zhao, X., Peng, X., Rijntjes, E., Wang, Y., Schomburg, L., & Shi, B. (2022). Increased Incidence of Hashimoto Thyroiditis in Selenium Deficiency: A Prospective 6-Year Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(9), e3603–e3611. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac410>
- [3] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst K-I, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Peláez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Aggett P, Crous Bou M, Cubadda F, Ciccolallo L, de Sesmaisons Lecarré A, Fabiani L, Titz A and Naska A, 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA Journal* 2023; 21(1):7704, 194 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7704>
- [4] Huwiler, V. V., Maissen-Abgottspon, S., Stanga, Z., Mühlebach, S., Trepp, R., Bally, L., & Bano, A. (2024). Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 34(3), 295–313. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0556>
- [5] Larsen, C., Winther, K. H., Cramon, P. K., Rasmussen, Å. K., Feldt-Rasmussen, U., Knudsen, N. J., Bjorner, J. B., Schomburg, L., Demircan, K., Chillon, T. S., Gram, J., Hansen, S. G., Brandt, F., Nygaard, B., Watt, T., Hegedus, L., & Bonnema, S. J. (2024). Selenium supplementation and placebo are equally effective in improving quality of life in patients with hypothyroidism. *European thyroid journal*, 13(1), e230175. Advance online publication. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0175>