

INTEGRAZIONE DI SELENIO E DIABETE GESTAZIONALE: UNO STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO. Studio scientifico

Ece Yigit ⁽¹⁾, Ilknur Sayar ⁽²⁾; *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*; May 2024

¹ Department of Internal Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkiye

² Department of Gynaecology and Obstetrics, Memorial Atasehir Hospital, Istanbul, Turkiye

Durante la gravidanza, l'elevata necessità di selenio è dovuta alla crescita del feto. In questo studio randomizzato e controllato, le donne in gravidanza a cui era stato diagnosticato il diabete mellito gestazionale (GDM) sono state divise in due gruppi. Un gruppo riceveva 200 ug/giorno di selenio insieme alla dieta e l'altro gruppo riceveva solo la dieta per 4 settimane. È noto che le donne incinte con GDM hanno livelli di selenio significativamente più bassi rispetto alle donne incinte sane. Questo studio ha rilevato che le donne con GDM che hanno ricevuto un integratore di selenio di 200 ug/giorno per 4 settimane in aggiunta alla dieta hanno avuto miglioramenti significativi nei livelli di glucosio nel sangue, rispetto a coloro che hanno ricevuto solo la dieta.

ABSTRACT

Obiettivo: valutare gli effetti dell'integrazione di selenio sui livelli di glucosio nel sangue nelle donne con diabete mellito gestazionale (GDM).

Tipo di studio: studio randomizzato e controllato.

Luogo e durata dello studio: Dipartimento di Medicina Interna, Università Medipol di Istanbul, Facoltà di Medicina, Istanbul, Turkiye, da febbraio a luglio 2023.

Metodologia: nella prima fase di questo studio, sono stati misurati i livelli di selenio delle donne incinte che si sottoponevano regolarmente a un test orale di tolleranza al glucosio e, nella seconda fase dello studio, le donne incinte con diagnosi di GDM sono state divise casualmente in due gruppi che hanno ricevuto il trattamento per 4 settimane: o sola dieta o dieta più integrazione di selenio (200 µg/giorno). Risultati: il livello di selenio nelle donne in gravidanza con GDM era significativamente inferiore rispetto a quello delle donne incinte sane e un livello di selenio inferiore a 80 ng/ml prevedeva la diagnosi di GDM con

una sensibilità del 58,59% e una specificità del 67,11%. Le donne incinte con bassi livelli di selenio (<80 ng/ml) avevano un rischio di GDM 2,709 volte maggiore rispetto a quelle con valori più alti. I livelli di glucosio nel sangue a digiuno sono diminuiti significativamente in entrambi i gruppi dopo i rispettivi interventi, ma la diminuzione è stata maggiore nei soggetti che hanno ricevuto selenio. Inoltre, i livelli di glucosio nel sangue a digiuno, alla prima e alla seconda ora erano più bassi nei soggetti che avevano ricevuto selenio rispetto a quelli che avevano ricevuto solo la dieta.

Conclusioni: il livello di selenio nelle donne in gravidanza con GDM era basso rispetto alle donne incinte sane. L'integrazione di selenio ha avuto un impatto benefico (rispetto alla sola dieta) sui livelli di glucosio nel sangue nelle donne in gravidanza con GDM.

Parole chiave: Gravidanza, Esito della gravidanza, Diabete gestazionale, Integratori alimentari, Selenio.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è caratterizzato dallo sviluppo di intolleranza al glucosio durante la gravidanza in donne precedentemente sane.¹ Il mantenimento di livelli corretti di glucosio nel sangue nel GDM riduce la morbilità sia per la madre che per il bambino. Il trattamento di prima linea del GDM è costituito dalla dieta e dall'esercizio fisico. Se con queste misure non è possibile raggiungere il corretto livello glicemico, si inizia la terapia insulinica.² Lo stato iperglicemico che si verifica nel GDM aumenta la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) attraverso vari meccanismi, come la glicazione delle proteine, la via dei polioli, la nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi e l'autoossidazione del glucosio.³ Lo stress ossidativo diminuisce la sensibilità del fegato, del grasso e dei tessuti muscolari all'insulina, portando ad un aumento dell'intolleranza al glucosio.³ Pertanto, sembra esistere un circolo vizioso tra stress ossidativo e GDM.² Il selenio è un minerale traccia essenziale. È componente integrante di molti enzimi, tra cui formiato deidrogenasi, glutazione perossidasi, selenoproteine P e W e deiodinasi.⁴ La glutazione perossidasi, che contiene circa il 60% del selenio dell'organismo, è un enzima antiossidante che protegge la cellula dallo stress ossidativo e dai radicali liberi (ROS).⁵ Si presume che il selenio eserciti azione antiossidante aumentando l'attività degli enzimi selenio-dipendenti come la glutazione perossidasi e la glutazione reduttasi, eserciti effetti ipoglicemici riducendo significativamente i livelli di glucosio nel sangue a digiuno e possa avere una funzione antidiabetica.^{3,6} Vari studi hanno dimostrato una relazione inversa tra i livelli sierici di selenio e il diabete.⁷ I livelli di selenio diminuiscono durante la gravidanza a causa di vari effetti, tra cui l'emodiluizione, l'aumento del fabbisogno fetale, l'accumulo nella placenta e l'attività degli antiossidanti come la glutazione perossidasi.⁶ Diminuzioni eccessive dei livelli di selenio potrebbero portare a un'interruzione della capacità antiossidante, favorendo così gli stati ossidanti e potenzialmente peggiorando

il GDM. In questo contesto, questo studio mirava a valutare gli effetti dell'integrazione di selenio sui livelli di glucosio nel sangue nelle donne in gravidanza con GDM.

METODOLOGIA

Questo studio randomizzato e controllato è stato condotto presso i Dipartimenti di Medicina Interna e di Ginecologia e Ostetricia dell'Università Medipol di Istanbul da febbraio a luglio 2023. L'approvazione del Comitato Etico, in linea con la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di Buona Pratica Clinica, è stata ottenuta dal comitato etico locale (data della decisione: 26.01.2023, decisione n.: 72). Per l'inclusione nello studio, le donne incinte sono state valutate tra la 24a e la 28a settimana di gestazione in cui era stato programmato il test di tolleranza orale al glucosio (OGTT) per rilevare la presenza di GDM. Tra queste donne in gravidanza sono state escluse quelle di età inferiore a 18 anni e di età superiore a 45 anni, quelle con qualsiasi malattia cronica prima della gravidanza, quelle che necessitavano di trattamenti sostitutivi inclusi ormoni, quelle che avevano ricevuto qualche agente ipoglicemizzante orale o trattamento con insulina, quelle con condizioni quali ipotiroidismo, ipertiroidismo, disfunzione epatica, disfunzione renale, ipertensione, tumori maligni e ovviamente quelle che non hanno deciso di non accettare di partecipare allo studio. Dopo aver fornito informazioni dettagliate sullo scopo e sulla portata dello studio, è stato ottenuto il consenso scritto da coloro che hanno accettato di partecipare. Questo studio è stato condotto in due fasi, nella prima fase sono stati misurati i livelli di selenio oltre ad effettuare il test OGTT e nella seconda fase sono stati osservati gli effetti dell'integrazione di selenio nelle donne in gravidanza con GDM. Sono stati registrati i dati clinico-demografici e le informazioni sulla condizione della gravidanza delle gestanti. Sono stati misurati i parametri antropometrici. La misurazione del peso è stata eseguita utilizzando una scala standardizzata con le partecipanti che indossavano abiti leggeri. L'altezza è stata misurata utilizzando un metro a nastro standardizzato. L'indice di massa corporea (BMI) (kg/m²) è stato calcolato dividendo il peso corporeo (chilogrammi) per il quadrato dell'altezza (metri). Sono stati ottenuti campioni di sangue per misurare i livelli di selenio, urea, creatinina, funzionalità epatica e ormone tireostimolante (TSH) e per determinare i livelli di glucosio nel sangue a digiuno (FBG) nelle donne in gravidanza che avevano programmato l'OGTT. Per misurare i livelli di selenio è stato utilizzato uno spettrometro di assorbimento atomico con generazione di idruri (AAS 932 - HG3000-AUS) operante a 4 mA di corrente, lunghezza d'onda di 196 nm e larghezza di banda spettrale di 2 nm. I campioni di sangue venoso a digiuno sono stati prelevati e messi in provette con eparina dopo circa 10-12 ore di digiuno notturno. Durante l'OGTT, la soluzione standardizzata contenente 75 g di glucosio anidro è stata consumata entro 3-5 minuti. Successivamente sono state eseguite le misurazioni della glicemia alla prima e alla seconda ora. La diagnosi e la gestione del trattamento del GDM sono state effettuate secondo i criteri dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG). In base a questi criteri, le donne in gravidanza con FBG \geq 92 mg/dL, valore della glicemia alla prima ora \geq 180 mg/dL o valore della glicemia alla 2a ora \geq 153 mg/dL nel test OGTT da 75 g sono stati considerate affette da GDM.⁸ La regolamentazione della dieta e il follow-up delle donne

incinte con GDM sono stati decisi dallo stesso dietista come procedura standard. Il dietista ha chiamato le donne incinte per il follow-up a intervalli di 10 giorni. Nei follow-up della glicemia di pazienti con GDM, i valori target sono stati determinati come <95 mg/dl a digiuno, <140 mg/dl alla 1a ora e <120 mg/dl alla 2a ora.

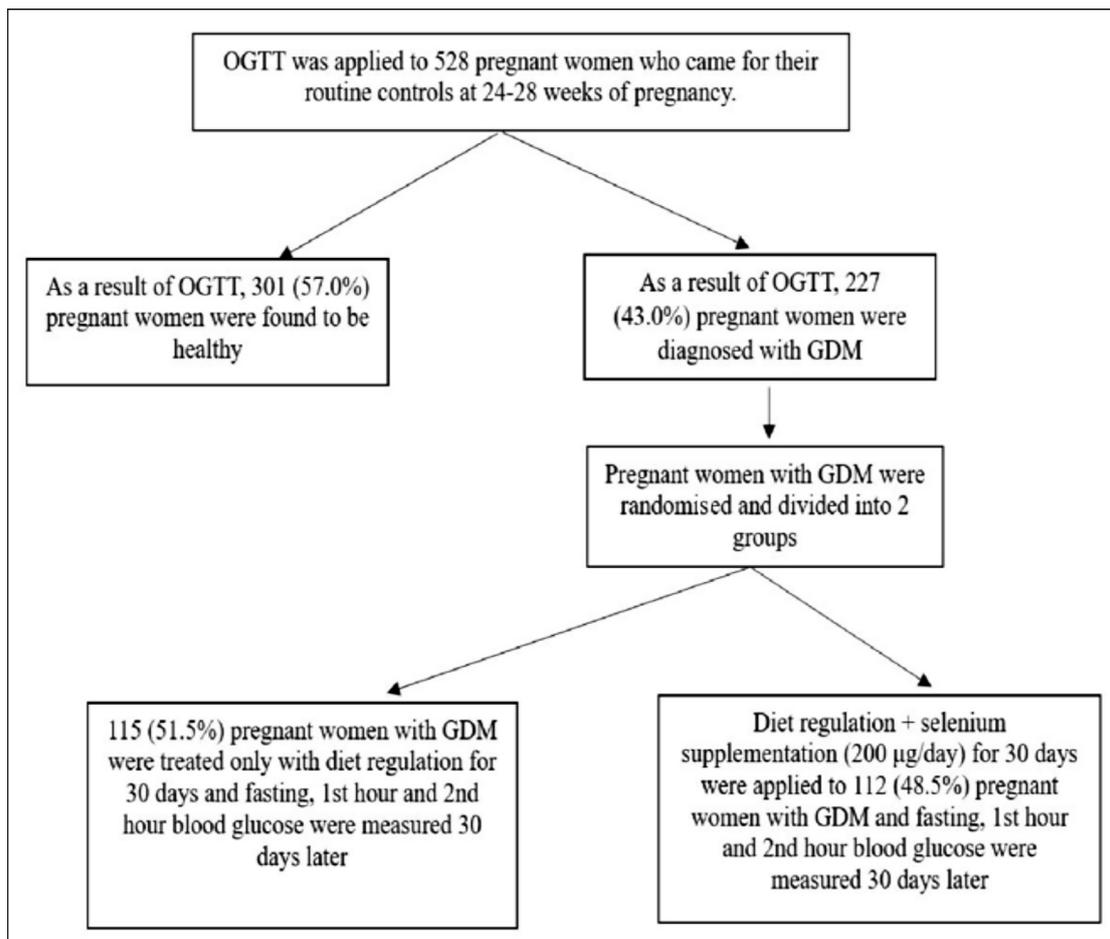


Fig 1: Diagramma di flusso (OGTT: test di tolleranza orale al glucosio, GDM: diabete mellito gestazionale).

Le donne incinte con diagnosi di GDM secondo l'OGTT sono state divise in due gruppi in modo randomizzato. Mentre il primo gruppo ha ricevuto solo la dieta, il secondo gruppo ha ricevuto la dieta più un'integrazione di selenio (**Figura 1**). La randomizzazione è stata effettuata consecutivamente in base alla richiesta del paziente. Il primo partecipante che soddisfaceva i criteri di inclusione al momento della domanda e si è offerto volontario per partecipare allo studio è stato randomizzato al gruppo dieta, il secondo partecipante al gruppo dieta più integrazione di selenio, il terzo partecipante al gruppo dieta e così via. Pertanto, secondo l'ordine di partecipazione, quelli con numeri dispari sono stati randomizzati al gruppo dieta e quelli con numeri pari sono stati randomizzati al gruppo

dieta più integrazione di selenio. L'integrazione di selenio (200 µg/giorno, Orzax Ocean) è stata somministrata per un mese e i costi sono stati coperti dai ricercatori. Il dosaggio di selenio era in accordo con le linee guida della National Academy of Sciences.⁹ Al termine del mese di follow-up, ai pazienti è stato chiesto di monitorare la glicemia al polpastrello al mattino a digiuno, alla prima e alla seconda ora per 3 giorni, continuando ad applicare i trattamenti attuali. È stata effettuata la media delle misurazioni di 3 giorni ed è stato valutato se vi fosse una differenza nel monitoraggio della glicemia tra il gruppo sottoposto a sola dieta e il gruppo sottoposto a dieta più integratore di selenio. È stato creato un database SPSS per Windows (versione 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) ed è stato utilizzato per eseguire tutte le analisi statistiche. La distribuzione normale delle variabili continue è stata valutata utilizzando l'istogramma e i grafici Q-Q. Le variabili continue sono state presentate come media ± deviazione standard, mentre le variabili categoriali sono state espresse come frequenza assoluta e relativa (percentuale). Il test t di Student è stato utilizzato per l'analisi tra gruppi di variabili continue dovute alla distribuzione normale delle variabili, mentre il test del Chi quadrato è stato utilizzato per valutare le frequenze delle variabili categoriali. La capacità predittiva del selenio è stata valutata attraverso l'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Per l'analisi iniziale delle variabili è stata utilizzata la regressione univariata e quelle che dimostravano significatività statistica sono state incluse nel modello di regressione multivariata. L'analisi delle varianze a misure ripetute a due vie (ANOVA) è stata utilizzata per confrontare i livelli di glucosio dopo 30 giorni e i risultati dei test di tolleranza orale al glucosio rispetto allo stato di integrazione di selenio. Un valore p a due code inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Un totale di 528 donne incinte sono state sottoposte a OGTT per valutare se potenzialmente potevano essere incluse nello studio (età media: 28,79 ± 7,22, intervallo: 18-45 anni). L'età (p <0,001), il peso (p <0,001) e il BMI (p <0,001) sono risultati più elevati nelle donne in gravidanza con diagnosi di GDM rispetto alle donne incinte sane. Le frequenze di quelle con una gravità di 1 (p <0,001) e di quelle con una parità di 0 (p <0,001) sono risultate più elevate nelle donne in gravidanza con diagnosi di GDM. I livelli di selenio nelle donne in gravidanza con GDM sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli delle donne incinte sane (p <0,001, Figura 2). I livelli di alanina transaminasi (ALT) (p <0,001) e di aspartato aminotransferasi (AST) (p <0,001) sono risultati più elevati nelle donne in gravidanza con GDM. I dati per il gruppo di pazienti iniziale sono riepilogati in base alla diagnosi di GDM nella Tabella I.

	Total (n = 528)	Gestational diabetes mellitus		p-value
		No (n = 301)	Yes (n = 227)	
Age	28.79 ± 7.22	26.82 ± 6.40	31.41 ± 7.43	<0.001
Weight, kg	70.40 ± 8.94	65.61 ± 6.77	76.75 ± 7.38	<0.001
Body mass index, kg/m ²	25.58 ± 3.23	24.13 ± 3.20	27.51 ± 2.05	<0.001
Gravidity	-	-	-	-
1	232 (43.94%)	170 (56.48%)	62 (27.31%)	<0.001
2	168 (31.82%)	88 (29.24%)	80 (35.24%)	
3	96 (18.18%)	34 (11.30%)	62 (27.31%)	
≥4	32 (6.06%)	9 (2.99%)	23 (10.13%)	
Parity	-	-	-	-
0	250 (47.35%)	185 (61.46%)	65 (28.63%)	<0.001
1	165 (31.25%)	82 (27.24%)	83 (36.56%)	
2	86 (16.29%)	27 (8.97%)	59 (25.99%)	
≥3	27 (5.11%)	7 (2.33%)	20 (8.81%)	
Selenium	87.49 ± 26.77	93.02 ± 25.63	80.15 ± 26.53	<0.001
Urea	26.92 ± 8.07	26.77 ± 8.04	27.12 ± 8.12	0.616
Creatinine	0.60 ± 0.15	0.61 ± 0.14	0.59 ± 0.15	0.216
ALT	26.54 ± 8.27	23.61 ± 6.80	30.43 ± 8.46	<0.001
AST	24.93 ± 7.43	22.86 ± 6.01	27.67 ± 8.22	<0.001
TSH	1.67 ± 0.75	1.67 ± 0.76	1.66 ± 0.73	0.988
OGTT	-	-	-	-
Fasting	83.51 ± 9.19	80.04 ± 6.99	88.11 ± 9.73	<0.001
1 st hour	161.37 ± 18.66	149.99 ± 14.97	176.45 ± 10.66	<0.001
2 nd hour	137.06 ± 15.47	127.93 ± 12.75	149.17 ± 9.18	<0.001

Data are given as mean ± standard deviation for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables.
 ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate aminotransferase, TSH: Thyroid stimulating hormone, OGTT: Oral glucose tolerance test.

Tabella I: Riepilogo delle caratteristiche dei pazienti e misurazioni di laboratorio per quanto riguarda il diabete mellito gestazionale

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.098 (1.069 - 1.127)	<0.001	1.010 (0.961 - 1.062)	0.690
Weight, kg	1.253 (1.205 - 1.303)	<0.001	1.312 (1.220 - 1.412)	<0.001
Body mass index, kg/m ²	1.594 (1.459 - 1.742)	<0.001	0.964 (0.815 - 1.139)	0.664
Gravidity	2.047 (1.670 - 2.510)	<0.001	1.679 (1.061 - 2.656)	0.027
Parity	2.308 (1.855 - 2.872)	<0.001	2.181 (1.364 - 3.485)	0.001
Selenium, <80	2.887 (2.020 - 4.126)	<0.001	2.709 (1.551 - 4.731)	<0.001
Urea	1.005 (0.984 - 1.027)	0.616	-	-
Creatinine	0.479 (0.149 - 1.536)	0.216	-	-
ALT	1.132 (1.100 - 1.164)	<0.001	1.160 (1.100 - 1.225)	<0.001
AST	1.103 (1.073 - 1.134)	<0.001	0.981 (0.930 - 1.035)	0.478
TSH	0.998 (0.792 - 1.258)	0.988	-	-
Nagelkerke R ²	-	-	0.698	-

OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate aminotransferase, TSH: Thyroid stimulating hormone.

Tabella II: Associazione tra fattori e diabete mellito gestazionale, risultati dell'analisi di regressione logistica.

	Selenium supplement		p-value
	No (n = 115)	Yes (n = 112)	
Age	30.72 ± 7.21	32.11 ± 7.61	0.160
Weight, kg	77.17 ± 7.46	76.31 ± 7.31	0.380
Body mass index, kg/m ²	27.54 ± 2.01	27.49 ± 2.10	0.863
Gravidity	-	-	-
1	42 (36.52%)	20 (17.86%)	0.001
2	43 (37.39%)	37 (33.04%)	
3	22 (19.13%)	40 (35.71%)	
≥4	8 (6.96%)	15 (13.39%)	
Parity	-	-	-
0	37 (32.17%)	28 (25.00%)	0.506
1	37 (32.17%)	46 (41.07%)	
2	31 (26.96%)	28 (25.00%)	
≥3	10 (8.70%)	10 (8.93%)	
Selenium	78.77 ± 25.81	81.58 ± 27.30	0.425
Urea	27.40 ± 7.79	26.84 ± 8.46	0.604
Creatinine	0.58 ± 0.16	0.59 ± 0.15	0.585
ALT	32.79 ± 7.36	28.01 ± 8.86	<0.001
AST	29.90 ± 6.87	25.38 ± 8.88	<0.001
TSH	1.61 ± 0.77	1.72 ± 0.69	0.266
Glucose, Fasting	-	-	-
OGTT	88.23 ± 10.09	87.99 ± 9.39	0.856
After 30 days	86.14 ± 8.02	82.14 ± 6.23	<0.001
p (within groups)	0.001	<0.001	-
Change (1)	-2.08 ± 3.01	-5.85 ± 8.53	<0.001
Glucose, 1st hour	-	-	-
OGTT	177.12 ± 10.23	175.77 ± 11.08	0.340
After 30 days	150.07 ± 7.06	145.28 ± 6.46	<0.001
p (within groups)	<0.001	<0.001	-
Change(1)	-27.06 ± 10.21	-30.49 ± 11.00	0.016
Glucose, 1st hour	-	-	-
OGTT	177.12 ± 10.23	175.77 ± 11.08	0.340
After 30 days	150.07 ± 7.06	145.28 ± 6.46	<0.001
p (within groups)	<0.001	<0.001	-
Change(1)	-27.06 ± 10.21	-30.49 ± 11.00	0.016
Glucose, 2nd hour	-	-	-
OGTT	149.88 ± 9.41	148.44 ± 8.92	0.238
After 30 days	129.25 ± 6.75	124.51 ± 6.57	<0.001
p (within groups)	<0.001	<0.001	-
Change (1)	-20.63 ± 9.17	-23.92 ± 9.43	0.008
Glucose after 30 days, Fasting	-	-	-
<95	91 (79.13%)	110 (98.21%)	<0.001
≥95	24 (20.87%)	2 (1.79%)	
Glucose after 30 days, 1st hour	-	-	-
<140	7 (6.09%)	29 (25.89%)	<0.001
≥140	108 (93.91%)	83 (74.11%)	
Glucose after 30 days, 2nd hour	-	-	-
<120	7 (6.09%)	28 (25.00%)	<0.001
≥120	108 (93.91%)	84 (75.00%)	

Data are given as mean ± standard deviation for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables. (1) Difference between glucose after 30 days and oral glucose tolerance test results. Negative values represent decrease in measurements.
 ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate aminotransferase, TSH: Thyroid stimulating hormone, OGTT: Oral glucose tolerance test.

Tabella III: riepilogo delle caratteristiche dei pazienti e misurazioni di laboratorio per quanto riguarda l'integrazione di selenio.

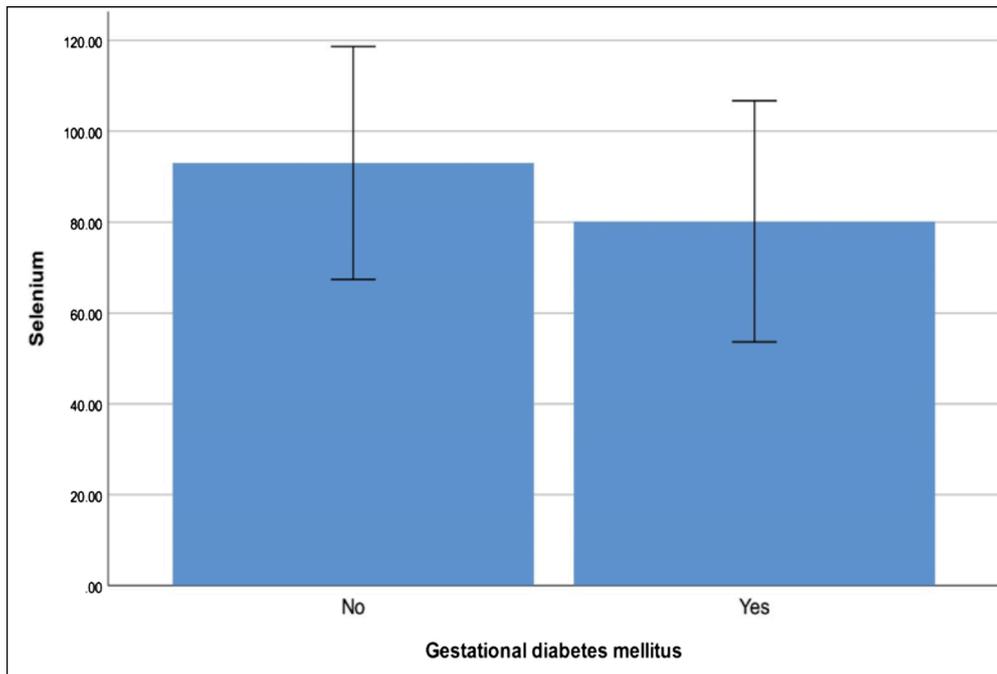


Fig2: Livelli di selenio(media ± deviazione standard)rispetto al diabete mellito gestazionale.

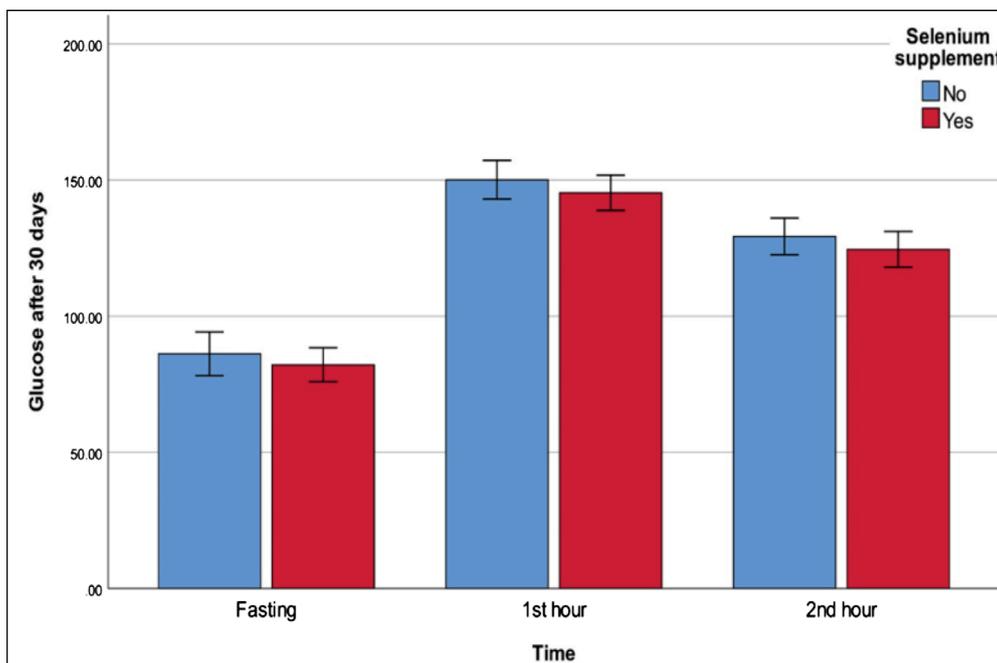


Fig3: Livelli di glucosio dopo 30 giorni(media ± deviazione standard)rispetto all'integrazione di selenio.

Un livello di selenio inferiore a 80 ng/ml aveva una sensibilità del 58,59% e una specificità del 67,11% per la diagnosi di GDM (area sotto la curva ROC (AUC): 0,655, 95% Intervalli di confidenza (CI): 0,607-0,702, accuratezza: 63,45%, valore predittivo positivo: 57,33%, valore predittivo negativo: 68,24%). Il livello di selenio è risultato significativamente più basso nelle donne in gravidanza con GDM rispetto alle donne incinte sane ($p < 0,001$). La regressione logistica multivariata ha rivelato che le donne in gravidanza con bassi livelli di selenio (< 80 ng/ml) avevano un rischio di GDM 2,709 volte più elevato rispetto a quelle con livelli più elevati (OR: 2,709, IC 95%: 1,551 - 4,731, $p < 0,001$). È stato riscontrato che valori più elevati di peso ($p < 0,001$), gravità ($p = 0,027$), condizione di aver avuto già figli ($p = 0,001$) e ALT ($p < 0,001$) erano indipendentemente associati al GDM (Tabella II). Nel gruppo iniziale di 528 pazienti, al 43,0% ($n = 227$) è stato diagnosticato il GDM e le partecipanti sono state randomizzate nei due gruppi di intervento. Non vi sono stati soggetti persi al follow-up e nessuna delle pazienti ha sviluppato un effetto avverso dovuto a OGTT, selenio o GDM. Le donne incinte con e senza integrazione di selenio erano simili in termini di età ($p = 0,160$), peso ($p = 0,380$), BMI ($p = 0,863$), condizione di aver avuto già figli ($p = 0,506$), selenio ($p = 0,425$), urea ($p = 0,604$), creatinina ($p = 0,585$), TSH ($p = 0,266$) e valori di FBG ($p = 0,856$). Entrambi gli interventi hanno portato a diminuzioni significative del FBG e dei livelli di glucosio alla prima e alla seconda ora ($p < 0,001$ per tutti). Tuttavia, nei soggetti trattati con selenio, il FBG era inferiore ($p < 0,001$) e l'entità della diminuzione del FBG era maggiore rispetto al gruppo della sola dieta ($p < 0,001$). I soggetti che avevano ricevuto selenio avevano anche riduzioni significativamente maggiori dei valori di glucosio della prima ora ($p = 0,016$) e della seconda ora ($p = 0,008$). Quando i valori del glucosio sono stati classificati rispetto alle soglie del digiuno, della 1^a e della 2^a ora (95, 140 e 120), si è scoperto che una percentuale significativamente più alta di soggetti che ricevevano selenio aveva valori inferiori alle soglie rispetto ai soggetti che ricevevano solo la dieta. ($p < 0,001$ per tutti, **Tabella III, Figura 3**).

DISCUSSIONE

Durante la gravidanza, l'elevata richiesta di selenio dovuta alla crescita fetale viene soddisfatta da fonti materne, portando potenzialmente a una diminuzione del selenio materno. Queste diminuzioni sono maggiori nelle donne in gravidanza con GDM.¹⁰ In questo studio prospettico è stata valutata la relazione tra i livelli di selenio e il GDM nelle donne in gravidanza e gli effetti dell'integrazione di selenio sulla regolazione dei livelli di glucosio nel sangue. È stata dimostrata una relazione negativa tra livello di selenio e tolleranza al glucosio nel GDM.⁶ L'associazione tra selenio e rischio di GDM è stata supportata dalle evidenze di uno studio caso-controllo che ha riportato che livelli più bassi di selenio nelle urine potrebbero aumentare il rischio di GDM.¹¹ Livelli di selenio più bassi sono stati dimostrati anche in altri tipi di campioni ottenuti durante il parto da donne con GDM, come l'arteria e la vena ombelicale.¹² Vari studi hanno condiviso risultati simili che descrivono la relazione tra livelli di selenio, GDM e livelli di glucosio.^{6,13,14}

In una meta-analisi che ha valutato i dati di 940 casi di GDM, è stato riportato che i livelli

di selenio erano significativamente più bassi nelle donne con GDM rispetto al gruppo di controllo.¹ Nella meta-analisi di Xu et al., è stato riferito che il livello di selenio in 1588 donne incinte con GDM era significativamente inferiore rispetto a quelle senza GDM.¹⁵ Nel presente studio, il livello di selenio era significativamente più basso nelle donne incinte con GDM rispetto alle donne incinte sane, il che supporta la letteratura.^{16,17} Il rischio di GDM nelle donne in gravidanza con un livello di selenio <80 ng/ml era 2,709 volte più alto rispetto a quelle con livelli più alti. Nonostante ciò, ci sono anche diversi studi in cui non è stata trovata alcuna relazione. Liu et al. non hanno riportato alcuna relazione tra carenza di selenio e rischio di GDM nelle donne cinesi.¹⁸ In una meta-analisi che ha valutato i risultati di dodici studi, è stato riportato che i livelli di selenio nelle donne con GDM erano inferiori rispetto a quelle senza GDM; tuttavia, si è riscontrato che questo dato risultava falsato dopo la correzione per i bias di segnalazione.¹ Le differenze in fattori quali età, gruppo etnico, alimentazione, storia correlata alla gravidanza, assunzione di integratori e differenze tra le tecniche di misurazione e valutazione di selenio tra i gruppi di ricerca potrebbe aver causato variazioni negli studi. Moshfeghy et al. hanno riportato una capacità predittiva molto forte per i livelli di selenio nell'identificazione dei pazienti con GDM (sensibilità: 83,3%, specificità: 94%).⁶ Nel presente studio, il livello di selenio si è rivelato efficace per poter distinguere le donne in gravidanza con GDM dalle donne sane, con un valore limite di 80 ng/ml (sensibilità: 58,59%, specificità: 67,11%). Nonostante i bassi risultati predittivi, i livelli di selenio potrebbero essere utilizzati come parametro di supporto per valutare la probabilità del GDM tra le donne in gravidanza. Da notare che questa ricerca ha effettuato misurazioni dopo il secondo trimestre e sono necessari ulteriori studi per valutare se una quantificazione precoce dei livelli di selenio possa essere utile. Ad oggi, l'integrazione di selenio è stata valutata in vari studi sugli animali e sull'uomo. Zeng et al. hanno scoperto che la supplementazione orale di selenio a ratti GDM gravidi ha causato una diminuzione del FBG e dei livelli di insulina nel sangue a digiuno.¹⁹ In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sono stati rilevati miglioramenti significativi del FBG, del livello di insulina e della resistenza all'insulina nelle donne con GDM che avevano ricevuto un'integrazione di selenio con 200 µg/giorno per 6 settimane.²⁰ In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato riportato che un integratore di selenio + probiotici per 6 settimane (200 µg/giorno) portava ad un miglioramento del FBG, dei livelli di insulina e della resistenza all'insulina.²¹ Sebbene la durata dell'integrazione di selenio fosse di 6 settimane in altri studi e di 4 settimane nello studio attuale, il protocollo di integrazione di selenio ha comunque migliorato significativamente i valori di glucosio nel sangue nelle donne in gravidanza con GDM. Tuttavia, in uno studio randomizzato controllato con placebo, i parametri della glicemia, i livelli di insulina e la resistenza non sono cambiati in modo significativo dopo l'integrazione di 100 µg/giorno di selenio per 12 settimane.¹⁰ Ciò suggerisce che il dosaggio di selenio dovrebbe essere più elevato quando si forniscono integratori alle donne in gravidanza. Attualmente, le prove relative al dosaggio ottimale e alla durata dell'integrazione di selenio non sono chiare. Le proprietà antiossidanti del selenio possono migliorare la resistenza all'insulina riducendo lo stress

cellulare e influenzando positivamente il metabolismo del glucosio. La valutazione dei potenziali effetti dell'integrazione di selenio nella gestione del GDM e l'identificazione di aree per la ricerca futura potrebbero svolgere un ruolo importante nella pratica clinica. Questo studio può contribuire a migliorare la salute materna e infantile fornendo linee guida migliori su come utilizzare il selenio nel trattamento e nella prevenzione del GDM. I risultati del presente studio potrebbero rappresentare un importante passo aggiuntivo nella diagnosi precoce del GDM e nello sviluppo di metodi di trattamento efficaci. Tuttavia, è necessario condurre ulteriori ricerche e questi risultati devono essere confermati sulla base dei risultati degli studi clinici. Le direzioni future della ricerca dovrebbero concentrarsi su una migliore comprensione degli effetti del selenio sul GDM. In particolare, è importante determinare come funziona il selenio nel ridurre il rischio di GDM e i suoi meccanismi d'azione. Occorre inoltre chiarire a quali dosi e in quali forme il selenio debba essere utilizzato nel trattamento del GDM in termini di efficacia e sicurezza. Inoltre, dovrebbero essere studiati anche gli effetti a lungo termine dell'integrazione di selenio e gli esiti post-gravidanza. Uno dei limiti dello studio è che è stato condotto in un unico centro e ha valutato i livelli di glucosio nel sangue delle donne in gravidanza solo in un unico momento dopo 30 giorni di integrazione di selenio. Un follow-up a lungo termine sarebbe utile per determinare la tendenza del cambiamento dei livelli di selenio e di glucosio nel sangue nelle fasi successive della gravidanza e dopo la nascita. Non sono stati valutati altri parametri associati all'omeostasi del glucosio, come HbA1C, HOMA1R e insulina sierica, nonostante si siano avuti risultati positivi per i livelli di glucosio nel sangue. L'assenza di un gruppo placebo potrebbe aver reso difficile determinare l'esatto effetto dell'integrazione di selenio e potrebbe aver creato un rischio di bias. Tuttavia, non sarebbe etico includere un gruppo di non trattamento poiché i pazienti con GDM dovrebbero ricevere di routine una terapia dietetica.

CONCLUSIONI:

Le donne incinte con GDM hanno livelli di selenio significativamente più bassi rispetto alle donne incinte sane. Le donne con GDM che hanno ricevuto un'integrazione di selenio di 200 µg/giorno per 4 settimane in aggiunta alla dieta hanno dimostrato miglioramenti significativi nei livelli di glucosio nel sangue rispetto a coloro che hanno ricevuto solo la dieta.

APPROVAZIONE ETICA:

L'approvazione del Comitato Etico, in linea con la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di Buona Pratica Clinica, è stata ottenuta dal Comitato Etico dell'Università Medipol di Istanbul (data della decisione: 26.01.2023, decisione n.: 72).

CONSENSO DEI PAZIENTI:

Tutti i pazienti sono stati informati che i risultati dello studio sarebbero stati pubblicati ed è stato ottenuto il loro consenso scritto.

CONFLITTO DI INTERESSI:

Gli autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interessi.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI:

EY: progettazione dello studio, assistenza statistica, stesura, revisione e editing. IS: ricerca della letteratura, progettazione dello studio e conduzione dello studio. Entrambi gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto da pubblicare.

Bibliografia

1. Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Association of selenium levels with gestational diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022; 14(19): 3941 doi: 10.3390/nu14193941.
2. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2015; 36(4):399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307.
3. Saifi H, Mabrouk Y, Saifi R, Benabdelkader M, Saidi M. Influence of selenium supplementation on carbohydrate metabolism and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *J Med Biochem* 2020; 39(2):191-8. doi: 10.2478/jomb-2019-0034.
4. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225):233-41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
5. Kilinc M, Guven MA, Ezer M, Ertas IE, Coskun A. Evaluation of serum selenium levels in Turkish women with gestational diabetes mellitus, glucose intolerants, and normal controls. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123:35-40. doi: 10.1007/s12011-007-8087-2.
6. Moshfeghy Z, Bashiri K, Dabbaghmanesh MH, Akbarzadeh M, Asadi N, Sayadi M. The predictive value of selenium in diagnosis of gestational diabetes: A nested case-control study. *Int J Gen Med* 2020; 13:53-60. doi: 10.2147/IJGM.S233950.
7. Alam A, Ali A, Lodhi A, Alam S, Rauf N. Serum selenium concentration and subsequent risk of diabetes mellitus in Pakistan. *J Diabetic Complications Med* 2016; 2(1):1000114.
8. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. No. WHO/NMH/MND/13.2. World Health Organization, 2013.
9. Bendich A. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids institute of medicine washington, DC: National academy press, 2000 ISBN: 0-309-06935-1. *Nutrition* 2001; 17(4):364. doi: 10.1016/S0899-0007(00)00596-7.
10. Sadat Najib F, Poordast T, Rezvan Nia M, Hossein Dabbaghmanesh M. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis in women with gestational diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Int J Reprod Biomed* 2019; 18(1):57-64. doi: 10.18502/ijrm.v18i1.6201.
11. Liu Y, Chen H, Zhang M, Zhu G, Yang Y, Li Y, et al. The relationship between urinary selenium levels and risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Front Public Health* 2023; 11:1145113. doi: 10.3389/fpubh.2023.1145113.
12. Al-Saleh E, Nandakumaran M, Al-Shammari M, Al-Harouny A. Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in patients with gestational diabetes. *J Matern Fetal & Neonatal Med* 2004; 16(1):15-21. doi: 10.1080/14767050412331283139.
13. Peng F, Yin R, Zhou X. Study on blood selenium level and glutathione peroxidase activity in gestational diabetes mellitus. *Chongqing Medi* 2015; 36:1345-6.
14. Tan M, Sheng L, Qian Y, Ge Y, Wang Y, Zhang H, et al. Changes of serum selenium in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2001; 83(3): 231-7. doi: 10.1385/BTER:83:3:231.
15. Xu W, Tang Y, Ji Y, Yu H, Li Y, Piao C, et al. The association between serum selenium level and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2022; 38(4):e3522. doi: 10.1002/dmrr.3522.
16. Askari G, Iraj B, Salehi-Abargouei A, Fallah AA, Jafari T. The association between serum selenium and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 29:195-201. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.006.
17. Kong F-J, Ma L-L, Chen S-P, Li G, Zhou J-Q. Serum selenium level and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2016; 15(1):94. doi: 10.1186/s12937-016-0211-8.
18. Liu PJ, Yao A, Ma L, Chen XY, Yu SL, Liu Y, et al. Associations of serum selenium levels in the first trimester of pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus and preterm birth: A preliminary cohort study. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199:527-34. doi: 10.1186/s12937-016-0211-8.
19. Zeng Z, Xu Y, Zhang B. Antidiabetic activity of a lotus leaf selenium (Se)-polysaccharide in rats with gestational diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2017; 176(2):321-7. doi: 10.1007/s12011-016-0829-6.
20. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmailzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose

- homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2015; 31(10):1235-42. doi: 10.1016/j.nut.2015.04.014.
21. Amirani E, Asemi Z, Taghizadeh M. The effects of selenium plus probiotics supplementation on glycemic status and serum lipoproteins in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN* 2022; 48:56-62. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.010.