



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DIMI)

DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA INTERNA CLINICO-SPERIMENTALE (XXX CICLO)

*CURRICULUM "MALATTIE AUTOIMMUNI E AUTOINFIAMMAZIONE: ASPETTI FISIOPATOLOGICI E
DIAGNOSTICI"*

COORDINATORE: PROF. MARCELLO BAGNASCO.

**“Indagine epidemiologica sull’apporto iodico e sulla
prevalenza del gozzo in Liguria nell’ambito del
monitoraggio della iodoprofilassi in Italia ”**

Relatore : Chiar. ^{mo} Prof. Marcello Bagnasco

Candidata : Dott. ^{ssa} Mara Schiavo

Indice

1. Introduzione
2. Carenza iodica
3. Iodoprofilassi e suo monitoraggio in Italia
 - ✓ Legge 55 del 2005 e l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI)
 - ✓ Efficienza della iodoprofilassi in Italia
 - ✓ Efficacia a della iodoprofilassi in Italia
4. Scopo del lavoro
5. Materiali e metodi
6. Risultati
7. Discussione
8. Bibliografia
9. Ringraziamenti

1. Introduzione

A seguito dell'approvazione della Legge 55/2005, è stato introdotto nel nostro Paese un programma nazionale di iodoprofilassi su base volontaria. I dati di monitoraggio attualmente disponibili, pur evidenziando un miglioramento dell'assunzione di iodio a livello di popolazione rispetto al passato, confermano il persistere in Italia di una carenza iodica che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati. Nell'ambito del monitoraggio della iodoprofilassi in Italia come auspicato dall'Istituto Superiore di Sanità abbiamo indagato la iodosufficienza e la frequenza del gozzo nella popolazione scolare Ligure nel 2007 e nel 2015 rispettivamente a 2 e 10 anni dall'introduzione in Italia della Legge 55/2005.

Il presente lavoro costituisce il punto di partenza di una auspicata costante attività di sorveglianza in Liguria che, attraverso la periodica verifica dello stato di iodosufficienza e della frequenza della patologia tiroidea, consentirà di valutare nel corso degli anni il successo del programma di iodoprofilassi, sia in termini di efficienza che di efficacia nella nostra Regione.

I dati raccolti nella nostra Regione insieme a quelli raccolti a livello nazionale potranno essere un riferimento importante anche per quegli organismi internazionali deputati al controllo della carenza nutrizionale di iodio a livello mondiale (Organizzazione Mondiale della Sanità e *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders*).

Nello specifico, i dati raccolti in Liguria saranno oggetto di due articoli attualmente in preparazione in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità'.

2. Carenza iodica

Lo iodio è un elemento necessario per la sintesi di ormoni tiroidei essenziali per la crescita, lo sviluppo e il metabolismo. Lo stato carenziale di questo micro-elemento può comportare l'insorgenza di quadri patologici descritti generalmente come disordini da carenza iodica, tra i quali il gozzo endemico.

Il tenore naturale di iodio in alimenti e bevande è generalmente molto basso, conseguentemente la quantità che è assunta attraverso l'alimentazione è generalmente insufficiente a soddisfare il fabbisogno quotidiano necessario per garantire la normale attività secretoria della tiroide

Nel lontano 1895 Baumann identificò per primo lo iodio in tiroide (1), mentre nel 1917 Marine e Kimball dimostrarono che la sua carenza causava l'aumento del volume tiroideo, gozzo, che poteva essere prevenuto da una adeguata supplementazione (2).

Alla luce di questi dati i primi Stati ad attuare una adeguata politica di profilassi iodica furono la Svizzera e gli Stati Uniti nei primi anni 20 del '900.

La carenza nutrizionale di iodio costituisce ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa oltre 2 miliardi di persone nel mondo, e per circa un terzo si tratta di ragazzi in età scolare.

Secondo i nuovi Livelli di Assunzione Raccomandati di nutrienti (LARN) il fabbisogno giornaliero di iodio nell'adulto è di 150 µg, nel bambino e nell'adolescente è tra i 90 e i 120 µg, mentre il fabbisogno aumenta fino a 220 µg al giorno in gravidanza e fino a 290 µg durante l'allattamento; in questi ultimi due casi una sua eventuale carenza aumenta il rischio di aborto nella donna e i deficit cognitivi nel bambino (3).

Lo iodio è essenziale per la sintesi dell'ormone tiroideo a sua volta necessario per la normale migrazione neuronale e per la mielinizzazione cerebrale intrauterina ed immediatamente postnatale; la carenza iodica nei primi mesi di gestazione causa danni cerebrali irreversibili al prodotto del concepimento, la cui gravità correla con l'entità della carenza e l'epoca di insorgenza della stessa (4-9)

Nel 1908 McCarrison ha descritto il cretinismo endemico in India, identificandone due forme, una prettamente neurologica con gravi deficit neuromotori, ed una mixedematosa, caratterizzata da grave ipotiroidismo e bassa statura (10).

Nei casi di carenza iodica materna da media a moderata, come alle nostre latitudini, il quadro clinico nei bambini fortunatamente non è così grave, ma è comunque presente un lieve deficit cognitivo, quantificato da vari studi intorno a 5-7 punti di QI (11-15).

Nell'adulto la carenza iodica può determinare ipotiroidismo con bassa T4, aumento della frequenza di gozzo (fino ad arrivare all'endemia gozzigena), aumento dei casi di forme di cancro tiroideo aggressive, aumento del numero di noduli benigni iperfunzionanti negli anziani (16-18).

In Italia si stima che più del 10% della popolazione sia affetto da gozzo, con circa 50 ricoveri ogni 100 mila abitanti e un impatto economico sul Sistema Sanitario Nazionale di oltre 150 milioni di euro all'anno (19)

E' Interessante come sia stata dimostrata una relazione tra ioduria e prevalenza attesa di gozzo nella popolazione, vedi Tabella 1 (V. Vella. Goitre decline in Italy and contribution of the silent and active prophylaxis. British J of Nutrition, 2005) :

Tabella 1

IODURIA (mcg/l)	PREVALENZA ATTESA DI GOZZO
10	63,52%
20	55,43%
30	47,74%
40	40,45%
50	33,56%
60	27,07%
70	20,98%
80	15,29%
90	10,00%

Tabella 2

Concentrazione urinaria media di iodio (mcg/l)	Apporto iodico corrispondente (mcg/die)	Status iodico
< 20	< 30	Deficit severo
20 – 49	30 – 74	Deficit moderato
50 – 99	75 – 149	Deficit lieve
100 – 199	150 – 299	Apporto ottimale
200 – 299	300 – 449	Apporto più che adeguato
> 299	> 449	Possibile eccesso

L'apporto nutrizionale iodico della popolazione italiana è migliorato nel corso degli anni: negli anni '80 in Italia la prevalenza di gozzo in età scolare era superiore al 20%. Oggi,

grazie ai dati raccolti dall'ISS attraverso l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) questa prevalenza si attesta intorno all'8-10%. Questi dati sono anche coerenti con un miglioramento del contenuto di iodio nelle urine dei campioni di scolari fino ad oggi esaminati, valori che si stanno avvicinando al valore soglia di 100 mcg/L che identifica la iodosufficienza (19). Tabella 2.

Tuttavia una prevalenza di gozzo in età scolare intorno al 10% è ancora troppo alta, come suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità l'obiettivo è arrivare a frequenze inferiori al 5% (3).

Per venire l'insufficienza iodica con la sola dieta è molto complesso: i vegetali traggono lo iodio dal terreno, e nelle aree povere di iodio, quindi, il cibo destinato agli umani ne è carente.

Inoltre gli alimenti presentano un contenuto di iodio estremamente diversificato e in particolare i prodotti ittici (100-115 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ con valori prossimi ai 300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ per i crostacei) e il latte (10-20 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) sono gli alimenti caratterizzati da concentrazioni maggiori. Gli altri gruppi alimentari (cereali, vegetali, prodotti carnei) presentano contenuti inferiori (9 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ per le uova, 5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ per la carne, 5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ per i cereali) (20).

Dunque la maggior parte dei Paesi deve ricorrere a supplementazioni alimentari, e fra le varie opzioni disponibili (iodazione dell'acqua potabile, iniezioni o somministrazioni orali di olio iodato...) la più economica ed efficace risulta essere la iodazione del sale.

Il sale è usato ubiquitariamente e la sua iodazione non richiede attrezzature complesse, tanto che nei Paesi più poveri è ancora oggi effettuata a mano (21).

Negli ultimi anni la situazione è molto migliorata: se prima del 1990 soltanto Svizzera,

USA, Canada, Paesi Scandinavi ed Australia potevano dirsi iodosufficienti, oggi la percentuale di famiglie in cui si usa abitualmente sale iodato nel Mondo è passata dal 20 al 70%.

E' comunque da rilevare che la supplementazione delle donne gravide e in allattamento possa essere evitata solo nelle regioni ove la copertura con sale iodato superi il 90% della popolazione, e questo avvenga da molto tempo, come ad esempio negli Stati Uniti, Svizzera, Iran . Tabella 3.

Nel resto del Mondo è comunque opportuno che le donne in queste particolari fasi della vita vengano ulteriormente supplementate con gli appositi integratori iodati disponibili in commercio.

In un recente studio, condotto sui dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti e coordinato dall'Istituto Superiore di sanità (ISS), è stato dimostrato che il trend temporale dell'incidenza di questa patologia negli ultimi 20 anni si è mantenuto costantemente più basso nella Provincia autonoma di Bolzano (1 caso ogni 3400 nati vivi), dove dal 1982 viene eseguito un efficiente programma di iodoprofilassi, rispetto al resto d'Italia (1 caso ogni 2400 nati vivi).

Tabella 3

1811	Scoperta dello iodio
1895	Lo iodio è reperito in tiroide
1917	La carenza di iodio causa gozzo
Primi anni '20	Svizzera ed USA avviano programmi di profilassi iodica

	della popolazione
1970	Primi studi epidemiologici sulla carenza iodica
1980	Prima stima mondiale della carenza iodica (20-60% della popolazione mondiale)
1992	La FAO e l'OMS pongono l'obiettivo di eliminare i disturbi da carenza iodica

Alcuni recenti studi, comunque, dimostrano come sia sempre necessario monitorare lo stato iodico della popolazione e programmare periodici interventi educazionali: anche in Paesi a lunga tradizione di profilassi mirata, infatti, persistono sacche di iodocarenza più o meno grave.

Poiché in Italia la necessità di eradicare la carenza iodica dal territorio è stata recepita tardivamente rispetto ad altri Paesi la maggior parte degli studi attualmente disponibile è stata condotta in un regime di moderata-media carenza.

In Italia il Ministero della Salute è impegnato da anni nella sensibilizzazione della popolazione sull'importanza dello iodio in una sana alimentazione mediante iniziative di prevenzione della carenza iodica si inserisce la promozione del sale iodato. In Italia risalgono agli anni settanta i primi provvedimenti con i quali è stato previsto l'arricchimento del sale alimentare con lo iodio. La scelta del sale come veicolo di iodio deriva dal fatto che il sale è utilizzato come ingrediente in quasi tutti gli alimenti, è di facile utilizzo ed è un prodotto economico quindi accessibile a tutti.

E' importante quindi continuare a promuovere la iodoprofilassi nel nostro Paese per poter apprezzare, in tempi ragionevoli, una riduzione della frequenza delle patologie legate alla carenza nutrizionale di iodio e dei relativi costi socio-sanitari stimati intorno ai 150 milioni di euro all'anno (22-28).

3. Iodoprofilassi e suo monitoraggio in Italia

La Legge n. 55 del 2005 in Italia, la Iodoprofilassi e l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI)

In Italia al fine di avviare una sistematica ed efficace prevenzione della carenza iodica mediante iodoprofilassi, nel 2005 viene promulgata la Legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" che prevede la presenza di sale arricchito di iodio (30 mg/kg) in tutti i punti vendita, lasciando su libera richiesta del consumatore la vendita di sale alimentare normale (22).

Prevedendo, inoltre, l'uso di sale iodato nella ristorazione collettiva e nella produzione degli alimenti a livello industriale. Il Ministero della Salute ha istituito presso la Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, un gruppo di lavoro che ha affrontato le problematiche legate alla iodoprofilassi nei diversi aspetti, dalla valutazione del consumo di sale iodato alla definizione del quadro epidemiologico delle patologie legate al deficit o all'eccesso di iodio. Con il supporto Ministero ha realizzato diverse iniziative tra cui la collaborazione con la grande distribuzione organizzata e i medici di famiglia.

Al fine di enfatizzare tali strumenti normativi il Ministero della Salute, con il Decreto del 29 marzo 2006, ha formalizzato le misure previste dalla Legge 55/2005 realizzando due loghi evocativi da apporre in etichetta (Figura 1).

Figura 1



Un logo è specifico per le confezioni di sale iodato e l'altro è specifico per le confezioni di quei prodotti alimentari preparati e/o conservati con l'uso del sale iodato come ingrediente.

Per richiamare ulteriormente l'interesse del consumatore alla scelta del sale iodato sono state realizzate negli anni locandine informative sui benefici del sale iodato da apporre sugli espositori di vendita (Figura 2)



**UN PIZZICO
DI SALUTE PER TUTTI?**

SÌ

**UN PIZZICO
DI SALE
IODATO!**

**Lo iodio aiuta a prevenire
molti disturbi della tiroide
ed è fondamentale per la crescita
dei bambini.**



Ministero della Salute

**Ricorda che il sale va usato con moderazione
e che molti prodotti alimentari lo contengono già**

Figura 2

Nella Tabella 4 il percorso delle norme che in Italia hanno portato all'emanazione della Legge 55/2055

Tabella 4

1972	Autorizzazione alla produzione di sale iodato e alla distribuzione su richiesta in aree endemiche
1977	Distribuzione (su richiesta) in tutto il territorio nazionale
Fine anni '70 – inizio anni '80	Provvedimenti amministrativi distrettuali in Alto Adige, Toscana e Sicilia
1990	Il contenuto di iodio nel sale passa da 15 a 30 mg/kg
1997	Avvio di campagna di educazione alimentare promossa dall'allora Ministero della Sanità
Legge n° 55 del 21 marzo 2005	Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica

A supporto dello strumento legislativo, e coerentemente con le linee guida internazionali (3) che indicano il monitoraggio della iodoprofilassi quale strumento necessario per garantirne il successo, l'Intesa Stato Regioni del 26 febbraio 2009 ha istituito, presso l'Istituto Superiore di Sanità, l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) (23-28). Questo rappresenta la struttura epidemiologica mediante la quale viene

effettuata la sorveglianza del programma nazionale di iodoprofilassi. L'OSNAMI ha il compito di programmare e coordinare le attività sul territorio finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi, e al monitoraggio di eventuali variazioni nella frequenza di patologie tiroidee nella popolazione, con particolare riguardo al gozzo, all'ipotiroidismo congenito e all'ipertiroidismo. Ulteriore compito è quello di pianificare interventi a sostegno di una campagna di informazione diretta non solo alla popolazione generale, ma anche a medici e personale sanitario. Periodicamente l'OSNAMI produce resoconti dell'attività per il Ministero della Salute, così da consentire scelte ed eventuali iniziative di politica sanitaria in merito alla prevenzione delle patologie da carenza iodica. Nel 2009, coerentemente con i compiti stabiliti dal sopra citato atto di intesa e in virtù di un finanziamento del Ministero della Salute nell'ambito della progettualità del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), l'OSNAMI ha iniziato la sua attività di monitoraggio realizzando un programma pilota in 3 Regioni (del Nord, Centro e Sud Italia) che ha consentito di verificare la fattibilità dell'azione di monitoraggio su larga scala e, attraverso l'analisi di indicatori standardizzati, ha consentito anche di stabilire lo stato nutrizionale della popolazione relativamente all'assunzione di iodio nei primi anni successivi all'introduzione della iodoprofilassi (19).

La valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi si basa sull'analisi di indicatori che consentono di verificare l'apporto nutrizionale di iodio della popolazione. Come indicato nella Tabella 5, gli indicatori utilizzati a tale scopo sono: il contenuto di iodio nelle confezioni di sale immesse in commercio, i dati di vendita del sale iodato, la determinazione

della ioduria in campioni della popolazione in età scolare reclutati in specifiche “aree sentinella” opportunamente individuate (29-31).

Tabella 5

Indicatori utilizzati per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia

Indicatori	Descrizione
Efficienza	Contenuto di iodio nel sale commercializzato, percentuali di vendita del sale iodato Valore mediano della ioduria nella popolazione scolare
Efficacia	Percentuale di gozzo nella popolazione scolare Percentuale di TSH neonatale >5,0 µU/mL Incidenza di ipotiroidismo congenito
Monitoraggio di nuovi casi di ipotiroidismo	Andamento delle prescrizioni di metimazolo

Relativamente alla valutazione del contenuto di iodio nel sale commercializzato, è importante ricordare che, oltre ai controlli di qualità eseguiti a livello di produzione, ad ulteriore tutela della salute dei consumatori è operativa sul territorio nazionale una fitta rete di controlli ufficiali delle ASL regionali che prevedono analisi di campioni di sale per uso alimentare in tutte le Regioni. Le analisi sono finalizzate alla valutazione della conformità alla normativa vigente del contenuto di iodio rilevato nei campioni raccolti sul territorio. La legge, infatti, prevede limiti di tolleranza compresi tra 24 e 42 mg di iodio per kg di sale. Laddove siano riscontrate non conformità alla legge, sono previste sanzioni pecuniarie a carico delle industrie produttrici. Anche nell’ambito delle attività di monitoraggio dell’OSNAMI sono previste analisi del contenuto di iodio in campioni di sale per uso alimentare prelevati presso la grande distribuzione.

Relativamente alla ioduria, è importante ricordare che la ioduria rappresenta un indicatore di recente apporto di iodio, in quanto circa il 92% dello iodio introdotto con l'alimentazione viene assorbito a livello intestinale e, in soggetti con adeguato apporto iodico, oltre il 90% viene escreto nelle urine nelle 24-48 ore successive (29-31). Pertanto, quanto minore è l'apporto nutrizionale di iodio tanto più ridotta sarà la ioduria. Inoltre, data l'ampia variabilità giornaliera del contenuto di iodio urinario, che è fortemente condizionato dall'assunzione di iodio con gli alimenti nelle 24 ore precedenti al campionamento, la ioduria misurata in campioni estemporanei non può essere utilizzata come indicatore di apporto di iodio a livello individuale ma solo in ampi studi epidemiologici per i quali il bias dovuto a tale variabilità diventa trascurabile.

Per quanto riguarda l'efficacia della iodoprofilassi, la valutazione degli effetti positivi della iodoprofilassi sulla popolazione, in termini di riduzione delle patologie correlate alla iodocarenza, viene effettuata attraverso l'analisi della prevalenza di gozzo in campioni della popolazione in età scolare reclutati in specifiche "aree sentinella", dell'andamento nel tempo dei valori di TSH (Thyroid Stimulating Hormone) neonatale, dell'incidenza di ipotiroidismo congenito a livello nazionale.

Un altro importante obiettivo dell'azione di monitoraggio dell'OSNAMI è quello di evitare l'esposizione della popolazione ad un eccesso di iodio che può provocare un aumento dell'incidenza di ipertiroidismo e di autoimmunità tiroidea (32-33). Relativamente a questo punto, l'azione di monitoraggio attualmente è focalizzata sulla sorveglianza dell'ipertiroidismo perché clinicamente più importante. Tale obiettivo è raggiunto attraverso

la sorveglianza prescrizioni di farmaci anti-tiroidei, quale misura indiretta dei nuovi casi di ipertiroidismo nella popolazione.

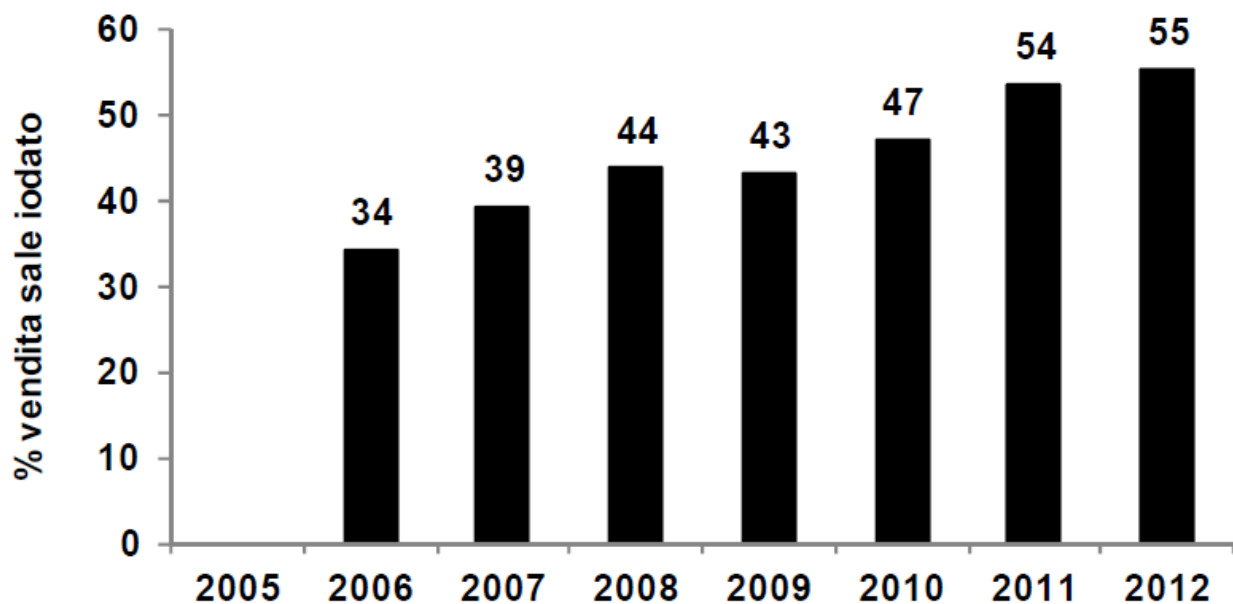
L'azione di sostegno alle campagne di informazione presso la popolazione sull'uso di sale iodato viene realizzata attraverso la cooperazione dell'OSNAMI con i medici del territorio e l'aggiornamento costante del sito web (www.iss.it/osnami) i cui contenuti sono destinati non solo agli operatori del sistema sanitario nazionale, ma anche a cittadini comuni che vogliono trovare informazioni semplici su carenza di iodio e iodoprofilassi nel nostro Paese. Inoltre è attiva una fattiva collaborazione con le varie associazioni di pazienti endocrini che operano sul territorio nazionale, le quali contribuiscono in maniera determinante al processo di educazione della popolazione sulla importanza della iodoprofilassi.

Efficienza della iodoprofilassi in Italia

La valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, si basa sull'analisi di indicatori che consentono di verificare l'adeguato apporto nutrizionale iodico della popolazione, quali il contenuto di iodio nelle confezioni di sale immesse in commercio, i dati di vendita di sale iodato, la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare reclutati in specifiche "aree sentinella" opportunamente individuate.

L'analisi ha dimostrato che l'incremento del consumo osservato nel periodo 2006-2012 è significativamente più ridotto rispetto all'incremento rilevato nel periodo 2000-2005 (8,5% vs 23,2%)(19).

Figura 3



Trend temporale delle percentuali di vendita del sale iodato in Italia nella grande distribuzione

I dati sopra esposti in Figura 3 indicano che, ad otto anni dall'approvazione della legge, solo la metà del sale per uso alimentare venduto è rappresentato da sale iodato e, in base all'analisi di specifici indicatori biologici, è confermato il persistere nel nostro Paese una condizione di carenza nutrizionale di iodio che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati (19).

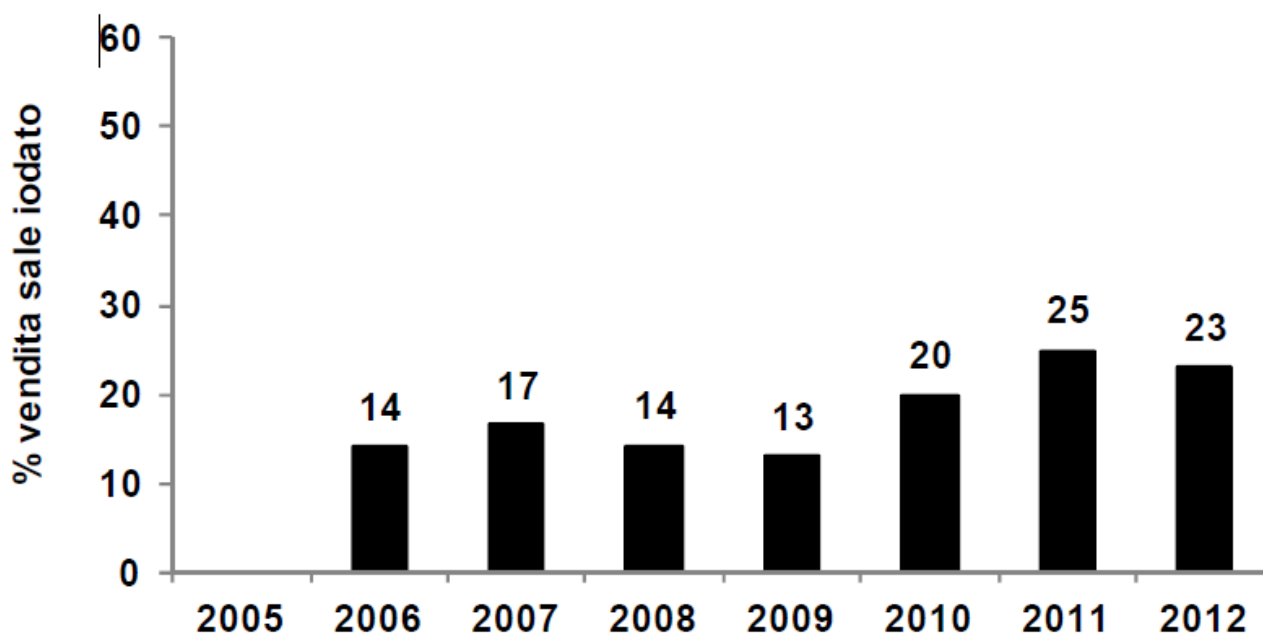
Per ciò che riguarda il contenuto di iodio nel sale commercializzato, l'azione di monitoraggio realizzata dall'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi (OSNAMI) in questi anni ha messo in evidenza che, su 160 campioni esaminati ad oggi e prelevati presso la grande distribuzione, il 99% è risultato conforme alle specifiche prescritte

dalla legge, ovvero ai limiti di tolleranza consentiti che prevedono un contenuto di iodio compreso tra 24 e 42 mg/kg di sale (23-25).

Tuttavia, i dati di vendita fino ad oggi raccolti, grazie alla collaborazione dei principali produttori e/o distributori di sale sul territorio nazionale, indicano chiaramente che poco più del 50% di tutto il sale venduto presso la grande distribuzione è sale iodato .

Inferiore è la percentuale di vendita di sale iodato (23%) nella ristorazione collettiva. Questo dato è piuttosto significativo dal momento che la ristorazione collettiva identifica mense scolastiche, mense aziendali, caserme... e nel nostro Paese si traduce in circa due miliardi di pasti all'anno (Figura 4).

Figura 4



Trend temporale delle percentuali di vendita del sale iodato in Italia nella ristorazione collettiva

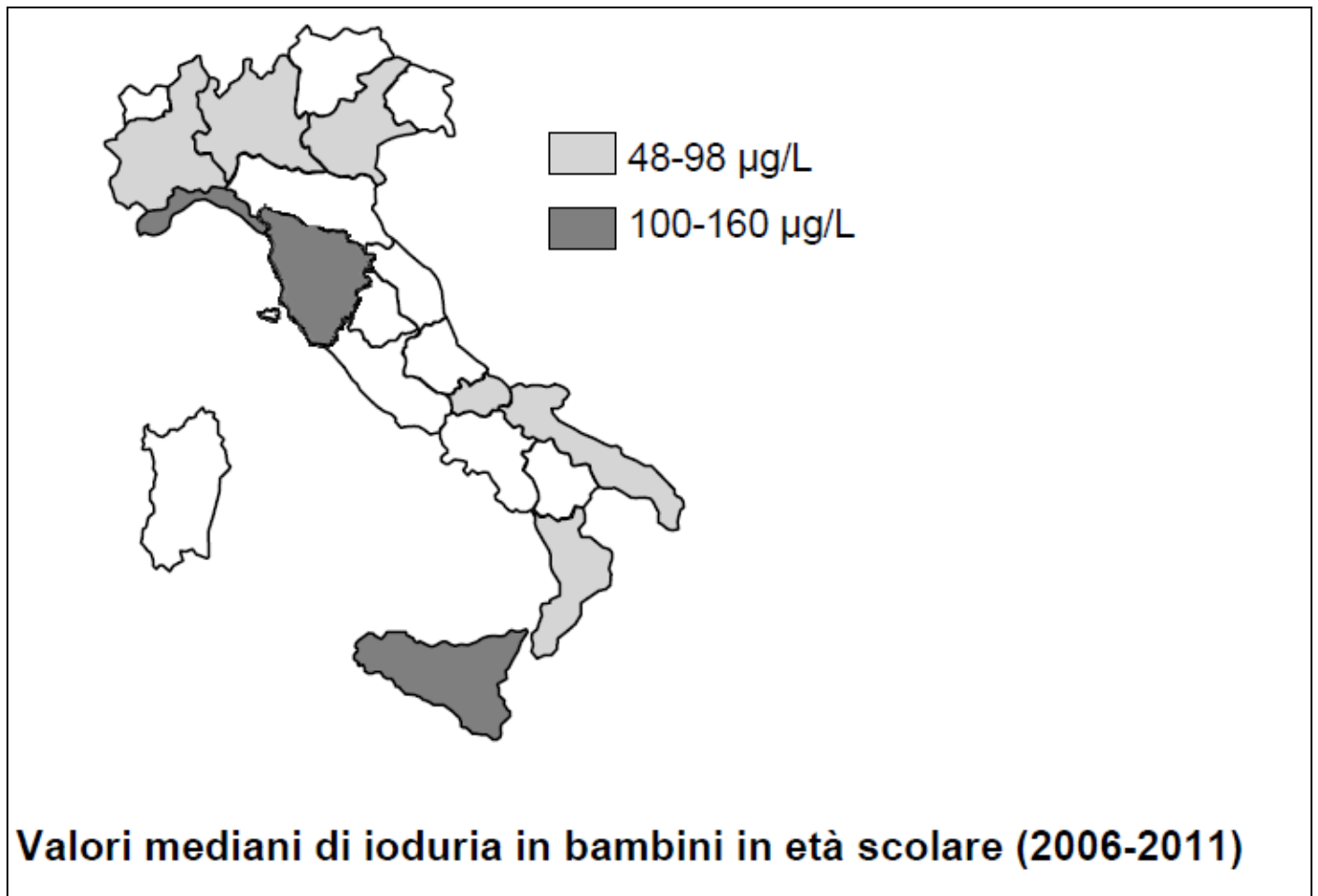
Ancor più critica è la situazione nell'industria agro-alimentare presso la quale la percentuale di vendita del sale iodato non supera il 7% di tutto il sale venduto.

Per quanto riguarda la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare reclutati in specifiche “aree sentinella” opportunamente individuate è stata quindi analizzata la concentrazione urinaria di iodio su campioni estemporanei di urine di bambini in età scolare (n. 4000) reclutati dagli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo successivamente all'introduzione della Legge n. 55/2005.

I dati raccolti negli ultimi anni hanno mostrato che in 6 delle 9 Regioni che hanno partecipato allo studio (Figura sottostante) i valori mediani di ioduria rilevati sono ancora al di sotto di 100 µg/L valore indicato dalla World Health Organization (WHO) quale soglia al di sotto della quale la popolazione esaminata viene identificata come iodocarente (3).

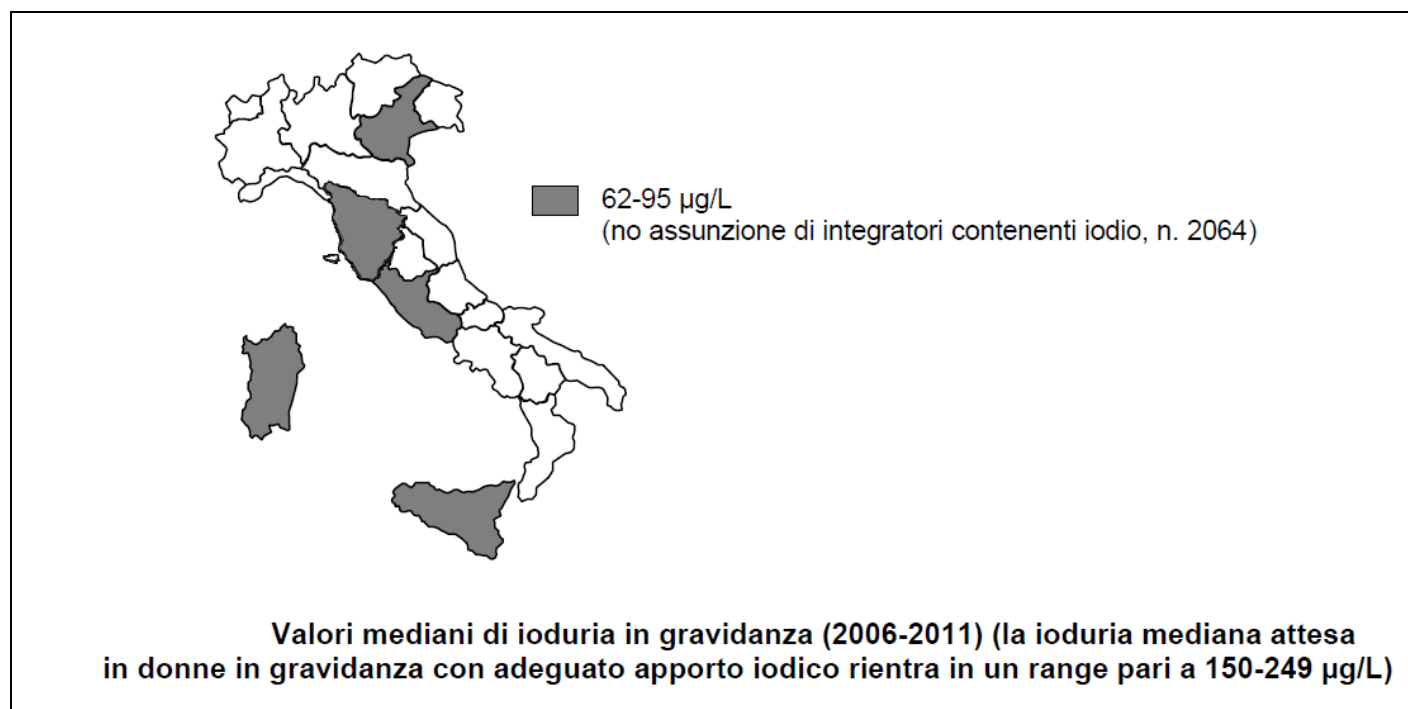
Differentemente, in 3 Regioni (Sicilia, Toscana, Liguria) sono stati rilevati valori mediani indicativi di uno stato di iodosufficienza (19). Figura 5.

Figura 5



Sebbene questo dato sia incoraggiante, è necessario sottolineare che queste indagini sono condotte in aree limitate. Pertanto, sarà importante osservare l'andamento dei valori di ioduria negli anni per confermare il superamento della carenza nutrizionale di iodio almeno in alcune parti del nostro Paese. Sempre in collaborazione con gli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo, in 5 Regioni è stato possibile effettuare la misura della ioduria in donne in gravidanza che non assumevano integratori contenenti iodio (n. 2064) (Figura 6).

Figura 6



I risultati ottenuti hanno dimostrato una condizione di insufficiente apporto iodico in tutte e 5 le Regioni, confermando l'importanza dell'integrazione iodica in gravidanza e durante l'allattamento, al fine di garantire il raggiungimento dell'aumentato fabbisogno iodico in queste fasi della vita (34).

Efficacia della iodoprofilassi in Italia

La valutazione degli effetti positivi della iodoprofilassi sulla popolazione, in termini di riduzione delle patologie correlate alla iodocarenza, viene effettuata attraverso l'analisi della prevalenza di gozzo in campioni della popolazione in età scolare, dell'andamento nel tempo

dei valori di TSH neonatale, dell'incidenza di ipotiroidismo congenito a livello nazionale. Un altro importante obiettivo dell'azione di monitoraggio dell'OSNAMI è quello di evitare l'esposizione della popolazione ad un eccesso di iodio che può provocare un aumento (generalmente transitorio) dell'incidenza di ipertiroidismo e di autoimmunità tiroidea (32-33). Relativamente a questo punto, l'azione di monitoraggio attualmente è focalizzata sulla sorveglianza dell'ipertiroidismo perché clinicamente più importante. Tale obiettivo è raggiunto attraverso la sorveglianza delle prescrizioni di farmaci anti-tiroidei, quale misura indiretta dei nuovi casi di ipertiroidismo nella popolazione. Per ciò che riguarda la frequenza di gozzo in età scolare, questa è stata stimata sugli stessi bambini per i quali è stata valutata la ioduria, grazie alla collaborazione degli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo.

Gli ultimi dati di monitoraggio relativi allo stato nutrizionale iodico della popolazione raccolti dall' OSNAMI in collaborazione con gli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo, riguardano studi condotti in 9 Regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Liguria, Toscana, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia) tra il 2007 ed il 2012 (19).

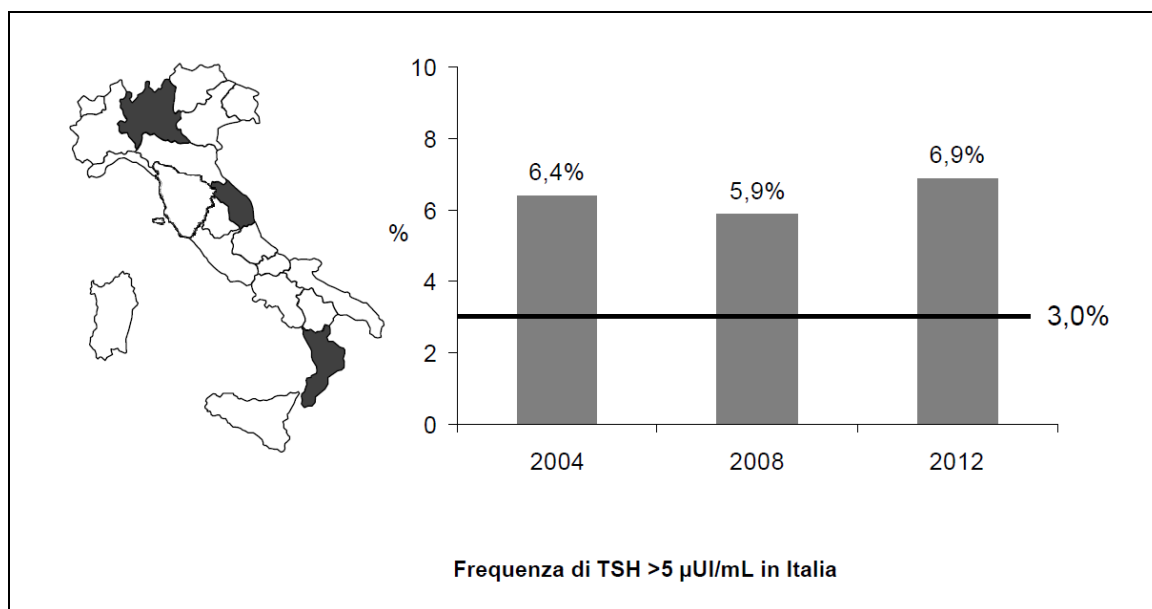
Da questi dati è emerso che solo Liguria, Toscana e Sicilia, risultavano iodosufficienti, per cui l'ISS ha deciso di continuare il monitoraggio in queste tre Regioni per poter verificare nel tempo l'andamento della iodosufficienza raggiunta e l'andamento della patologia tiroidea. Infatti, nel 2015/2016 è stato eseguito un nuovo screening in Liguria, Toscana e Sicilia a 10 anni dall'introduzione della legge 55/2015.

Nello prossimo capitolo, dove esporrò il lavoro del nostro gruppo, presenterò prima i risultati Liguri del 2007 e del 2015 e successivamente il confronto tra i risultati del 2015 delle tre Regioni indicate.

Coerentemente con le indicazioni del WHO (3) che indicano una percentuale di gozzo in età scolare del 5% quale valore soglia al di sopra del quale viene indicata una condizione di iodocarenza, i dati raccolti confermano il permanere di un insufficiente apporto nutrizionale di iodio nella popolazione scolare italiana. A tale proposito è importante ricordare che la prevalenza di gozzo è un indicatore di intake di iodio a lungo termine poiché, sebbene il volume tiroideo si riduca all'aumentare dell'apporto di iodio, è necessario che i bambini siano nati e cresciuti in condizioni di iodosufficienza perché la prevalenza di gozzo nella popolazione scolare possa raggiungere valori inferiori a 5% (34-36).

Inoltre l'OSNAMI, grazie alla collaborazione dei Centri di Screening di 3 Regioni rappresentative del Nord, Centro e Sud del Paese (Lombardia, Marche, Calabria), ha analizzato i dati relativi al TSH dei nati in queste Regioni tra il 2004 e il 2012 (n = 700.000). I risultati di questa analisi hanno confermato il permanere nel nostro Paese di una frequenza ancora superiore al 3% di valori di TSH >5,0 mU/L in tutte e 3 le Regioni (Figura 7) (19).

Figura 7



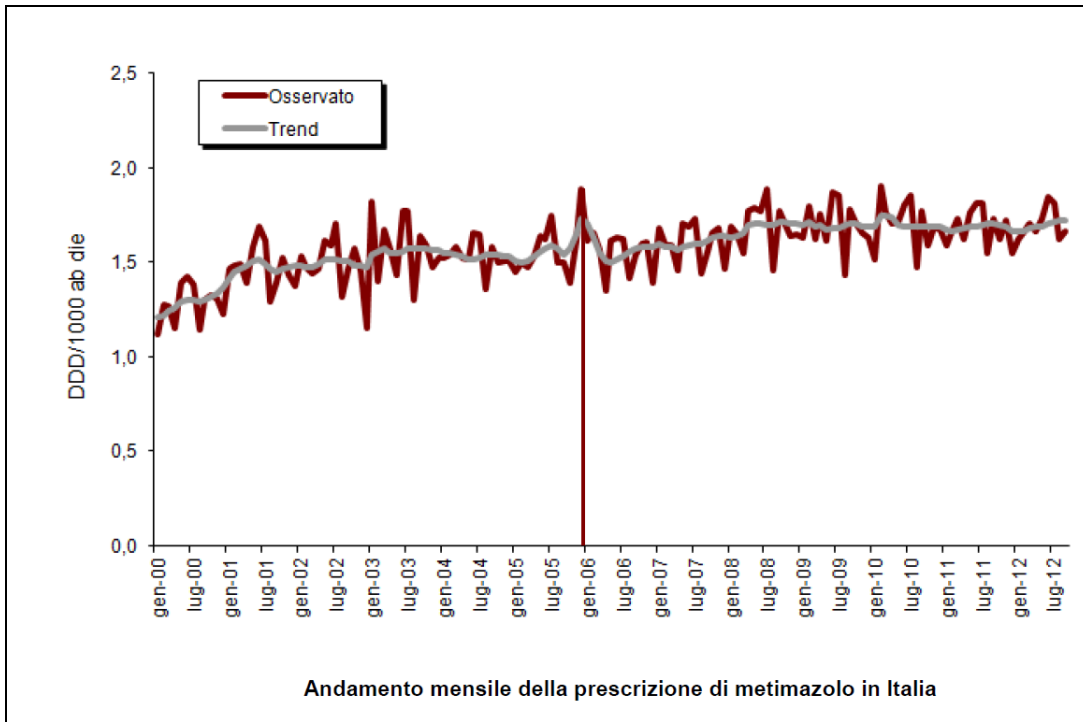
Infine, attraverso i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) analizzati dall'Istituto Superiore di Sanità, è stato possibile monitorare anche per il 2012 l'andamento delle prescrizioni di metimazolo in Italia (Figure 8 e 9) (19).

Figura 8

Prescrizione di metimazolo in Italia dal 2000 al 2012		
Anno	DDD/1000 ab die	Pezzi (x 1000 ab)
2000	1,28	9,3
2001	1,48	10,8
2002	1,48	10,8
2003	1,58	11,5
2004	1,54	11,2
2005	1,57	11,5
2006	1,55	11,3
2007	1,60	10,8
2008	1,69	12,4
2009	1,69	12,4
2010	1,70	12,4
2011	1,68	12,3
2012*	1,70	9,3

* Primi 9 mesi
 DDD = numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti

Figura 9



4. Scopo del Lavoro: monitoraggio in Liguria

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone nel nostro Paese e nel resto del mondo. Si stima, infatti, che circa il 29% della popolazione mondiale sia ancora esposta alla carenza di iodio, mentre in Italia circa il 12% della popolazione è affetta da gozzo (3). Le dimensioni epidemiologiche delle conseguenze della iodocarenza sono giustificate dal fatto che gli effetti negativi di questa carenza nutrizionale si possono verificare in tutte le fasi della vita. Lo iodio, infatti, è il costituente fondamentale degli ormoni tiroidei, i quali svolgono un ruolo determinante nelle fasi dello sviluppo e dell'accrescimento, come pure nel mantenimento dell'equilibrio metabolico dell'organismo adulto. Pertanto, la carenza iodica si traduce in quadri morbosi le cui manifestazioni variano in funzione del periodo della vita interessato da questo deficit, anche se gravidanza e infanzia rappresentano le fasi in cui gli effetti possono essere più gravi (3-9). Questo perché gli ormoni tiroidei sono indispensabili per un adeguato sviluppo del sistema nervoso centrale che inizia durante la vita fetale e continua fino ai primi anni di vita (12-14). La strategia raccomandata dalla World Health Organization a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio, strategia scelta anche dal nostro Paese. Infatti, l'emanazione nel marzo del 2005 della Legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio, prevedendo una serie di misure finalizzate a

promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale (22). A supporto dello strumento legislativo l'intesa Stato Regioni del 26 febbraio 2009 ha istituito l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI), il cui coordinamento è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità. L'OSNAMI rappresenta la struttura epidemiologica mediante la quale viene effettuata la sorveglianza su scala nazionale del programma di iodoprofilassi.

A seguito dell'approvazione della Legge 55/2005, è stato introdotto nel nostro Paese un programma nazionale di iodoprofilassi su base volontaria. I dati di monitoraggio attualmente disponibili, pur evidenziando un miglioramento dell'assunzione di iodio a livello di popolazione rispetto al passato, confermano il persistere in Italia di una carenza iodica che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati. L'ISS attraverso l'OSNAMI auspica che sia fatta costante attività di sorveglianza che, attraverso il periodico monitoraggio, consentirà di valutare nel corso degli anni il successo del programma di iodoprofilassi, sia in termini di efficienza che di efficacia (19). Inoltre, i dati raccolti nelle diverse Regioni italiane potranno essere un riferimento importante anche per quegli organismi internazionali deputati al controllo della carenza nutrizionale di iodio a livello mondiale (Organizzazione Mondiale della Sanità e International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders).

Gli ultimi dati di monitoraggio relativi allo stato nutrizionale iodico della popolazione raccolti dall'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI in collaborazione con gli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo, riguardano studi condotti in 9 Regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Liguria, Toscana,

Molise, Puglia, Calabria, Sicilia) tra il 2007 ed il 2012 (19). Da questi dati è emerso che solo Liguria, Toscana e Sicilia, risultavano iodosufficienti.

Nell'ottica della valutazione dell'efficacia della iodoprofilassi nel medio e lungo termine risultano particolarmente interessanti gli studi condotti su una stessa area geografica prima e qualche anno dopo l'introduzione locale della profilassi iodica.

Molte regioni italiane fino ad oggi non hanno a disposizione dati sulla prevalenza della carenza iodica e delle patologie ad essa correlate, e fino a qualche anno fa poteva essere annoverata anche la Liguria (39-66).

Le fonti più antiche a riguardo per la nostra Regione risalgono infatti al 1861, e si tratta del rapporto di un medico militare che rilevava in quell'anno di aver visitato 108 cretini provenienti da Genova e dai Comuni immediatamente prossimi.

Nel 1863 è stato riportato sempre nei registri militari che oltre l'1 per 1000 degli iscritti alla leva provenienti da Genova risultavano cretini. Uno studio degli anni '60 del '900, condotto in Piemonte, riporta la patologia tiroidea come estremamente frequente soprattutto nei soggetti provenienti dalle valli genovesi. All'inizio degli anni '70 la Liguria fu indagata nell'ambito di uno studio riguardante anche Piemonte e Lombardia dal quale risulta che il cretinismo, sebbene presentasse una incidenza ridotta rispetto al secolo passato, era ancora presente, soprattutto nelle zone montane (67,68,69).

Con il presente studio, condotto nel 2007 e nel 2015 in collaborazione con ISS ed OSNAMI, rispettivamente a 2 e a 10 anni dall'emanazione della Legge 55/2005 si è cercato di colmare questa lacuna nell'epidemiologia del gozzo e della carenza iodica facendo il punto della situazione a circa 140 anni di distanza dai primi dati disponibili a riguardo.

Lo scopo dello studio condotto in Liguria è valutare (attraverso dati già raccolti dal nostro gruppo nel 2007 e dati ottenuti da nuove indagini nel 2015) come si è evoluta la situazione dell'apporto iodico e l'epidemiologia del gozzo in Liguria dopo l'introduzione della legge sull'obbligo di distribuzione del sale iodato in tutti i punti vendita.

Per tale valutazione abbiamo seguito diversi approcci:

1. su un grande campione della popolazione scolastica della scuola media inferiore proveniente da due diverse zone della Liguria (area sentinella rurale/montana e area di controllo cittadina/marina attigua alla prima) abbiamo determinato lo iodio urinario su campioni spot e contemporaneamente somministrato agli alunni un questionario inerente il consumo di sale iodato. Inoltre nello stesso campione è stata valutata ecograficamente la frequenza del gozzo (aumento di volume e/o nodularità della tiroide) e dell'ipoecogenicità del parenchima tiroideo quale indicatore di autoimmunità tiroidea.

Tale campionamento è stato effettuato nei due anni immediatamente successivi all'entrata in vigore della legge n° 55/2005. Si è scelto di esaminare l'intera popolazione scolastica della scuola media inferiore di due aree circoscritte della regione: un'area montuosa, rurale che potremo definire "sentinella" ed un'area

costiera, cittadina, di “controllo” tra loro contigue ma ben differenziabili dal punto di vista geografico e socio-economico. Pertanto la nostra attenzione si è rivolta alla Valle Stura (comuni di Masone, Campo Ligure, Rossiglione e Mele) ed ai quartieri genovesi costieri di Voltri, Pegli e Prà.

Ad ulteriori otto anni di distanza dal primo campionamento (e 10 anni dall’emanazione della dalla legge 55/2005) abbiamo rivalutato gli stessi parametri su un altro campione di studenti delle stesse scuole liguri.

Inoltre, anche nel 2010 abbiamo voluto verificare l’andamento del consumo di sale iodato nella popolazione ligure di riferimento. Per cui abbiamo sottoposto il questionario utilizzato anche negli screening del 2007 e del 2015 alla popolazione di riferimento delle due zone raccogliendo pertanto i dati di consumo di sale iodato rispettivamente a 2, 5 e 10 anni dalla Legge 55/2005.

2. Altro obiettivo che ci siamo posti è stato quello di verificare la riproducibilità della determinazione della ioduria mediante confronto con due metodiche usate fin qui negli studi condotti nelle diverse regioni: spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) e metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.). La ioduria è stata misurata su urine del mattino raccolte da 100 alunni di scuole secondarie di primo grado della provincia di Genova tra Marzo-Maggio 2015 residenti in aree già monitorate nel 2007. I campioni sono stati analizzati tutti con due metodi, quello da noi stessi utilizzato nello screening del 2007, metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.), e quello utilizzato nello screening del 2015 sia in Liguria che Toscana e Sicilia,

metodo che si avvale della spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS).

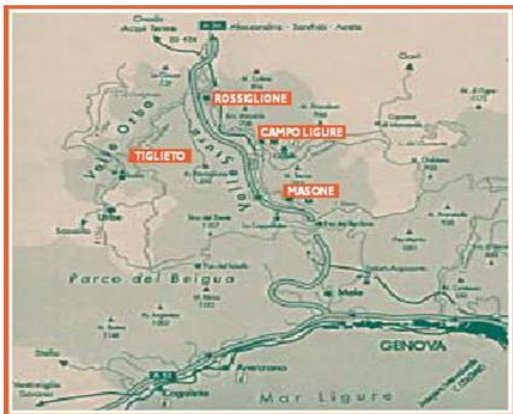
3. Terzo obiettivo, il confronto tra i nostri dati Liguri del 2015 in termini di carenza iodica, consumo di sale iodato, frequenza del gozzo e dell'ipoecogenicità, con i dati raccolti in altre due Regioni Italiane impegnate nel monitoraggio per conto dell'ISS e OSNAMI (Toscana e Sicilia).

5. Materiali e Metodi

Seguendo le indicazioni OMS per lo studio della prevalenza della carenza iodica (3) nell'anno scolastico 2007/2008 abbiamo scelto di coinvolgere nel progetto scolari dell'età della scuola media inferiore (range 11-16 anni): al termine dello screening abbiamo esaminato un totale di 1238 alunni, corrispondenti all'84% del totale della popolazione scolastica corrispondente nelle aree prescelte.

Nello specifico è stata scelta la Valle Stura come zona “sentinella” rurale e dell'entroterra (comuni di Masone, Campo Ligure, Rossiglione e Mele) e i quartieri genovesi di Voltri, Pegli e Prà come area costiera, cittadina che potremmo definire di “controllo”.

(Figure 10 e 11).



Area geografica interessata dallo studio

	Popolazione totale ^(a)	Popolazione scuola secondaria di I grado
Masone	3870	260
Campo Ligure	3080	
Rossiglione	2948	
Mele	2689	
Voltri	63027 nell'intero VII Municipio (Ponente), comprendente anche Crevari, Ca' Nuova, Palmaro,	354
Pegli	Castelluccio, Multedo	525
Prà		75

(a) dato ISTAT al 31/12/2008.

Caratteristiche demografiche della popolazione indagata

Figure 10 e 11

Ai soggetti è stato somministrato un questionario anamnestico (Figura 12), da compilare a casa, riguardante la familiarità per la patologia tiroidea, l'uso di sale iodato, di disinfettanti iodati e di acqua in bottiglia; di ciascun alunno sono stati registrati i dati antropometrici.

1) Hai parenti con malattie della tiroide?			
sì		no	
2) Se sì, quanti?			
1	2	3	>3
3) In famiglia usate sale iodato?			
sì		no	
4) Se sì da quanto tempo?			
<6 mesi	6 mesi-1 anno	>1 anno	
5) Usate disinfettanti iodati?			
sì		no	
6) Bevete acqua del rubinetto piuttosto che acqua in bottiglia?			
sì		no	

Figura 12. Fac-simile del questionario sottoposto agli studenti coinvolti ed alle loro famiglie

Tutti gli scolari sono stati sottoposti ad indagine ecografica tramite ecografo portatile ESAOTE MyLab25, sonda lineare da 6-18 Mhz (LA 435) applicando la formula

dell'elissoide per determinare il volume tiroideo sommando i volumi di entrambi i lobi più quello dell'istmo espressi in millilitri (mL), tutte le ecografie sono state eseguite da uno stesso operatore; inoltre sono stati prelevati oltre 970 campioni di urine spot al fine di effettuare la determinazione della ioduria.

I risultati ecografici sono stati suddivisi in quattro categorie: reperto normale, disomogeneità strutturale con ipoecogenicità, volume tiroideo superiore ai limiti WHO per l'età (gozzo volumetrico), presenza di noduli (gozzo nodulare); qualora in uno stesso soggetto coesistessero l'aumento di volume ed i noduli, è stata data priorità classificativa a questi ultimi (70). Tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto un referto riguardante l'esito dell'esame ecografico: coloro che rientrassero nella terza categoria e lo desiderassero hanno avuto la possibilità di essere ulteriormente controllati presso la nostra U.O. effettuando una visita, la ripetizione dell'esame ecografico e la verifica dei valori ormonali (47,71).

Per valutare la ioduria spot è stata adottata una variante del metodo di Sandell-Kolthoff (72). In questa procedura la stima del contenuto di iodio è possibile sfruttando la funzione di catalizzatore che lo ione ioduro (che è la forma chimica in cui si trova lo iodio urinario) ha nella reazione di riduzione del cerio ($\text{Ce}^{+4} \rightarrow \text{Ce}^{+3}$) che si accompagna all'ossidazione dell'arsenico ($\text{As}^{+3} \rightarrow \text{As}^{+4}$) in ambiente acido. Al fine di eliminare sostanze interferenti (quali ad esempio i tiocianati) i campioni vengono precedentemente sottoposti ad un trattamento di mineralizzazione della matrice organica con acido clorico, ossido di carbonio e ossido di azoto. Si tratta di una metodica di tipo colorimetrico: la reazione redox causa un viraggio di colore da giallo a trasparente, ed il tempo impiegato è proporzionale alla quantità di iodio presente in soluzione. Poiché la velocità di reazione è influenzata dalla temperatura alla

quale si effettua il dosaggio, esistono apposite curve di calibrazione che permettono di migliorare la precisione del test. Al fine di rendere più evidente lo shift di colore, inoltre, vengono usati dei coloranti che passano dall'azzurro, al violetto, all'arancio. Figura 13.

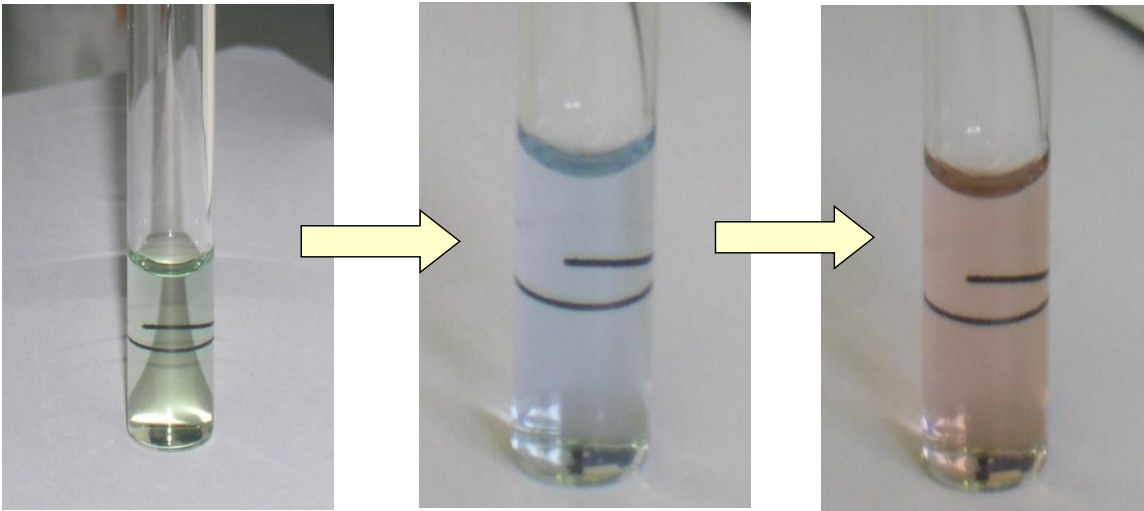


Figura 13: shift di colore nella reazione colorimetrica di dosaggio della ioduria

E' da tenere presente come la ioduria possa risultare inverosimilmente elevata per molti possibili contaminanti (Tabella 6).

Possibili fonti di contaminazione iodica

- multivitaminici (con iodio)
- espettoranti, soluzioni di Lugol, disinfettanti e lavande vaginali
- tintura di iodio
- dentifrici iodati, tinture per capelli
- cosmetici contenenti iodio e prodotti a base di alghe marine (prodotti dimagranti o creme anticellulite)
- mezzi di contrasto radiografici idrosolubili
- mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)
- amiodarone

Tabella 6: comuni contaminati iodati

Per l'analisi statistica sono stati impiegati, quando appropriato, il test di Fisher, il test chi-quadro con correzione di Yates, il test T di Student e l'analisi di regressione uni- e multivariata. A tale scopo è stato impiegato il pacchetto statistico SPSS.

Nel 2011 è stato sottoposto ai ragazzi tra gli 11 e i 13 anni delle due aree indagate nel 2007 un questionario per il monitoraggio dell'uso del sale iodato nelle famiglie.

Nel 2015 sono stati reclutati 535 bambini di età compresa tra i 11 e i 13 anni di cui 197 residenti nelle stesse aree interne rurali (aree sentinella) individuate nel 2007 e 338 nelle medesime aree urbane di riferimento già indagate nel precedente screening.

Per questa nuova indagine i criteri, i metodi e gli strumenti utilizzati sono stati gli stessi del 2007, con l'unica eccezione del metodo per la determinazione della ioduria per cui ci si è avvalsi della spettrometria di massa (ICP-MS) eseguita presso un unico laboratorio (Università di Pisa; Perkin Elmer Sciex model Elan DRC 61000).

6. Risultati

Screening Ligure del 2007

Nel 2007 in totale sono stati esaminati 313 scolari residenti in Valle Stura e 925 residenti nei quartieri costieri; le variabili demografiche ed antropometriche di questa popolazione sono descritte nella Tabella 7.

Sesso		
<i>Maschi</i>	623 (50.3%)	
<i>femmine</i>	614 (49.7%)	
Età (in anni)		
≤ 11	360 (29.6%)	
12	399 (32.8%)	
13	382 (31.4%)	
≥ 14	77 (6.3%)	
Area		
<i>Campo ligure</i>	59 (4.7%)	Entrotterra
<i>Masone</i>	125	313

	(10.1%)	(25.3%)
<i>Rossiglione</i>	65 (5.2%)	
<i>Mele</i>	64 (5.2%)	
<i>Voltri</i>	254 (20.5%)	Costa
<i>Pegli</i>	399 (32.2%)	925 (74.7%)
<i>Pra'</i>	272 (22.0%)	
Peso (kg)		
<i>Mean ± SD</i>	49.4 ± 11.3	
<i>range</i>	27.7 – 110.4	
Altezza (cm)		
<i>Mean ± SD</i>	157.1 ± 9.3	
<i>range</i>	130.2 – 186.4	
BMI		
<i>Mean ± SD</i>	19.9 ± 3.4	
<i>range</i>	11.8 – 37.8	

Tabella 7: caratteristiche dell'intera popolazione esaminata

Su 974 campioni di urine su cui è stata dosata la ioduria, 706 (73%) risultano >100 mcg/l.

La distribuzione dei valori di ioduria riscontrati appare sostanzialmente assimilabile ad una gaussiana (mediana 145,7 µg/L, media 159,9 ± 89,1 µg/L). Nonostante la popolazione nel complesso sia pienamente iodosufficiente, una modesta percentuale di soggetti presenta iodurie nel range configurante una iodocarenza lieve o moderata, mentre altri giovani presentano valori compatibili con assunzioni farmacologiche di composti iodati (Figura 14).

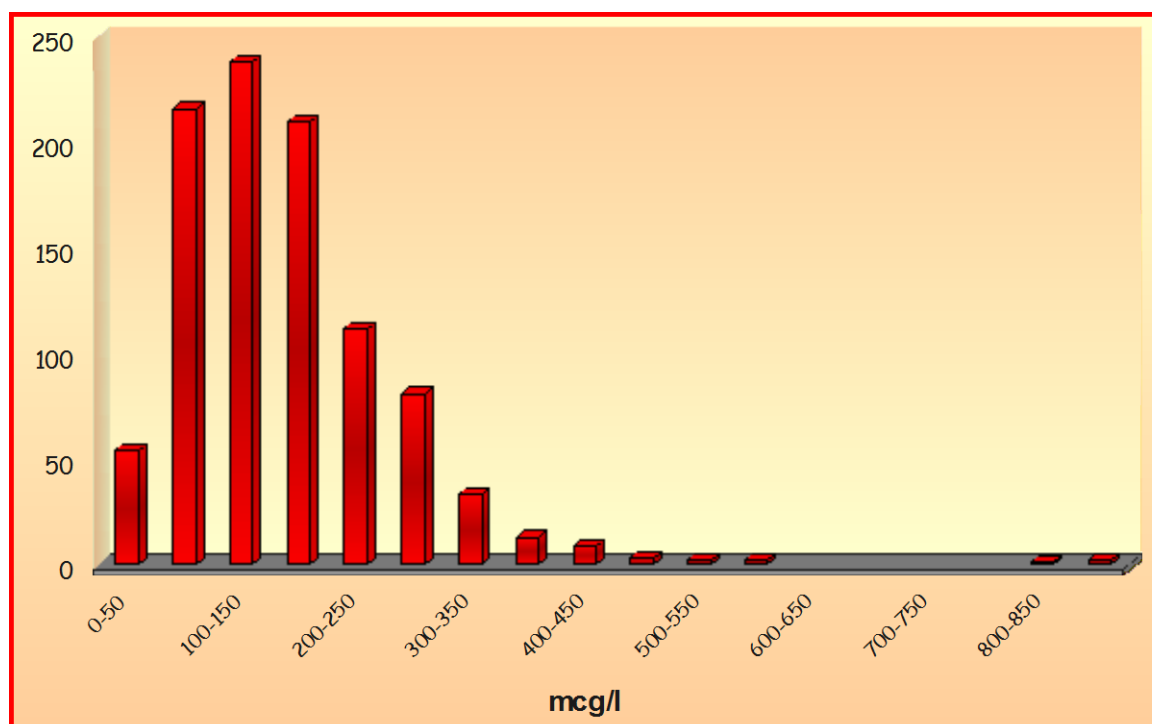


Figura 14:
totale dei
valori di
ioduria
riscontrati
nelle aree
studiate

La distribuzione dei valori riscontrati appare sostanzialmente assimilabile ad una gaussiana (mediana 145.7 mcg/l, media 159,9±89.1 mcg/l). Nonostante la popolazione nel complesso sia pienamente iodosufficiente, una modesta percentuale di soggetti presenta iodurie nel range configurante la iodocarenza lieve o moderata; d'altro canto, altri giovani presentano valori compatibili con assunzioni farmacologiche di composti iodati.

Al fine di avere un quadro più preciso della reale situazione territoriale abbiamo valutato separatamente le due aree interessate dallo studio. La figura 15 mostra, tramite istogrammi, la distribuzione dei campioni raccolti.

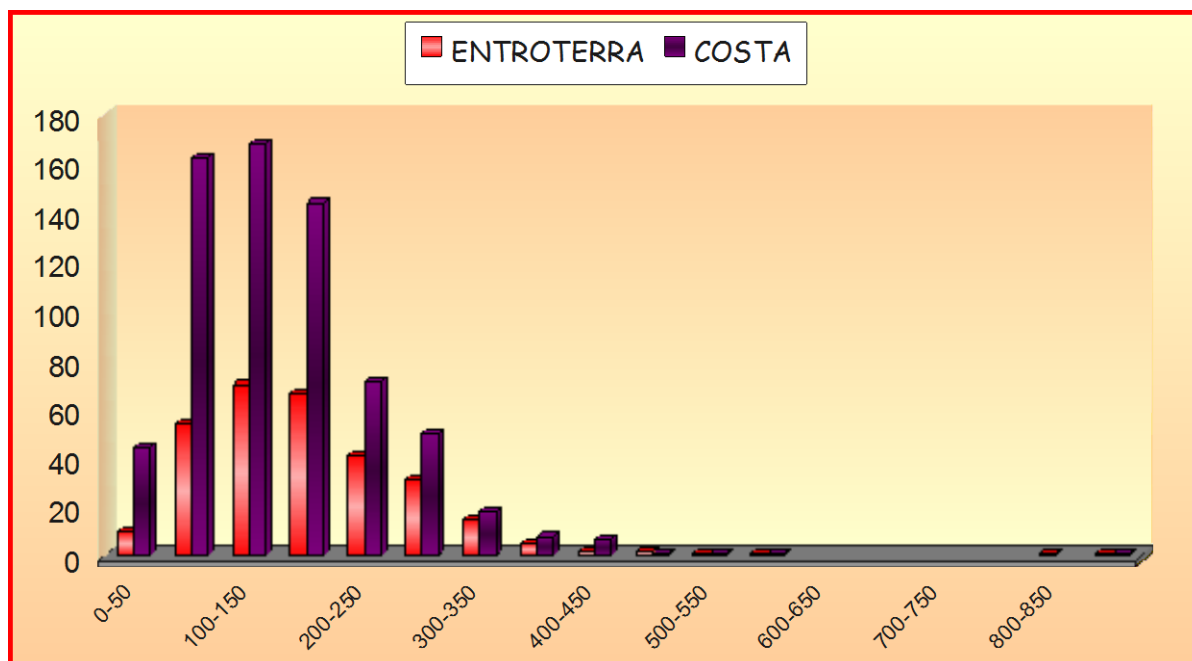


Fig. 15:
paragone
dei risultati
della ioduria
fra le due
aree
esaminate

La Tabella 8, invece, mostra il volume tiroideo medio riscontrato nell'intera popolazione e l'escrezione urinaria media di iodio. La iodosufficienza appare pienamente raggiunta a due anni dall'introduzione della Legge.

Volume tiroideo (ml)	
<i>Mean ± SD</i>	7.4 ± 2.8
<i>range</i>	0.0 – 37.4
Ioduria (mcg/L)	
<i>Mean ± SD</i>	159,9 ± 89.1
<i>range</i>	7.2 - 820.8

Tabella 8: volume tiroideo medio e ioduria media della popolazione studiata

Sempre nella stessa direzione si pone la Tabella 9, che confronta la familiarità ed il consumo di sale iodato riferiti tramite questionario, il volume tiroideo medio riscontrato all'esame ecografico, ed il riscontro di gozzo volumetrico (ossia di tiroide senza noduli ma di volume superiore rispetto all'atteso in base all'età ed al sesso del soggetto in esame (69)) o nodulare nelle due popolazioni. Come si può notare le differenze riscontrate appaiono significative,

confermando la sostanziale diversità delle due aree, che pure sono geograficamente adiacenti.

	Familiarità (almeno 1 familiare affetto)	Consumo sale iodato (da almeno 6 mesi)	Volume tiroideo medio (ml)	Gozzo volumetrico	Gozzo nodulare
Entroterra	55.59% *	46% *	8,07±3,26 **	7.35%	3.83%
Costa	47.78%	37.94%	7,15±2,64	5.51%	2.27%

* p<0.02; ** p<0.001

Tabella 9: differenze tra le due aree esaminate

L'escrezione iodica segue apparentemente il consumo di sale iodato: entrambi i valori, infatti, sono significativamente maggiori nell'entroterra rispetto alla costa; è comunque degno di nota il fatto che in ambo le località meno della metà delle famiglie affermi di usare sale iodato. Il volume tiroideo riscontrato risulta altresì maggiore nei giovani residenti nella zona montana.

La presenza di gozzo volumetrico o di noduli appare lievemente maggiore nell'entroterra, ma il dato non raggiunge valori di significatività statistica.

Nelle Figure 16 e 17 abbiamo evidenziato l'entità della iodocarenza lieve (<100 mcg/l) e moderata (<50 mcg/l) che persiste nelle due aree studiate. Come si può notare, nell'entroterra globalmente circa il 21% di soggetti presenta una ioduria <100 mcg/l, percentuale che sale fino al 31% quando andiamo ad esaminare i residenti nei quartieri genovesi costieri.

Figura 16: prevalenza della carenza iodica lieve e moderata nell'entroterra

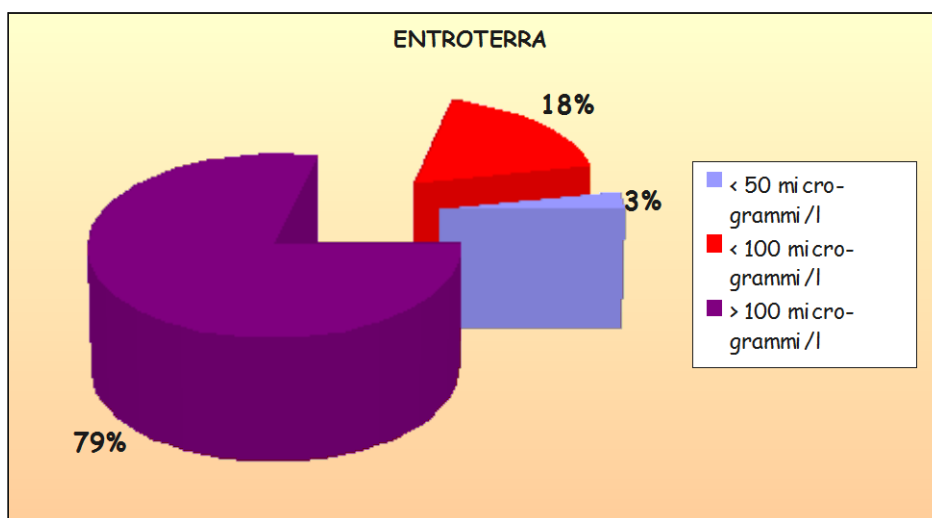
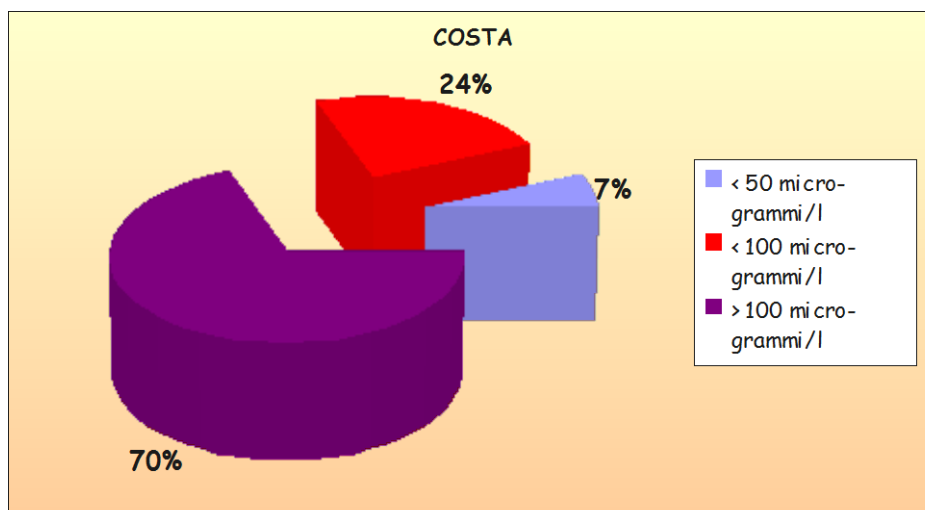


Figura 17: prevalenza della carenza iodica lieve e moderata nella costa



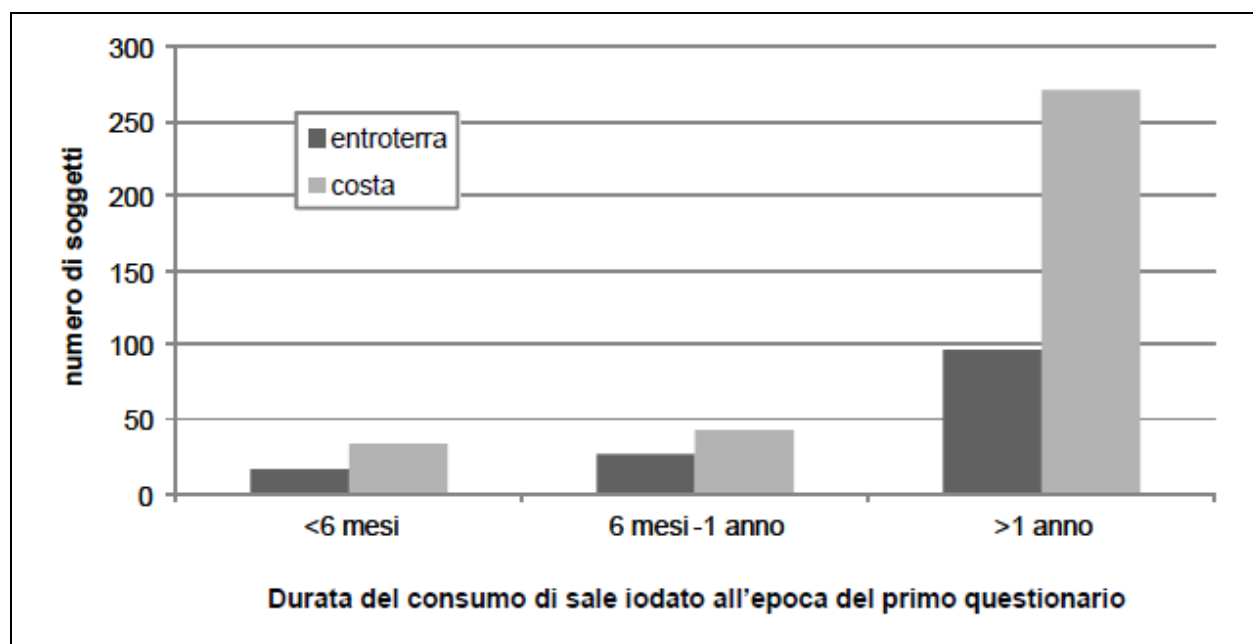
La Tabella 10 confronta la familiarità e il consumo di sale iodato riferiti tramite questionario, il volume tiroideo medio riscontrato all'esame ecografico, e il riscontro di gozzo volumetrico (ossia di tiroide senza noduli ma di volume superiore rispetto all'atteso in base all'età e al sesso) o nodulare nelle due popolazioni. Le differenze riscontrate appaiono significative, confermando la sostanziale diversità delle due aree, che pure sono geograficamente adiacenti.

Tabella 10

Differenze tra le due aree esaminate nello studio					
Area esaminata	Familiarità (almeno un familiare affetto)	Consumo di sale iodato (almeno 6 mesi)	Volume tiroideo medio (mL)	Gozzo	
				volumetrico	nodulare
Entroterra	55,59%*	46,00%*	8,07 ± 3,26**	7,35%	3,83%
Costa	47,78%	37,94%	7,15 ± 2,64	5,51%	2,27%

* p <0.02; ** p <0.001

Figura 18



L'escrezione iodica segue apparentemente il consumo di sale iodato: entrambi i valori, infatti, sono significativamente maggiori nell'entroterra rispetto alla costa ma in ambo le località meno della metà delle famiglie afferma di usare sale iodato: tra queste, la maggior parte lo ha adottato da almeno 1 anno (Figura 18)

La Tabella 11 mostra la relazione tra livello di ioduria e le altre variabili considerate tramite analisi univariata.

Come atteso il valore di ioduria riscontrato appare significativamente correlato al consumo di sale iodato, risultando in media circa 20 mcg/l maggiore nei soggetti che affermano di usarlo abitualmente da almeno 6 mesi. Nella stessa direzione va probabilmente il legame con la località di residenza, visto che, come precedentemente mostrato, il consumo di sale iodato risulta relativamente più comune nell'entroterra. Anche il sesso maschile risulta collegato ad una ioduria più alta, così come il consumo di acqua sorgiva, fenomeno minoritario in città ma più comune nell'entroterra. I soggetti che presentano noduli tiroidei sembrano avere iodurie inferiori rispetto ai compagni; la ioduria mediamente più alta è riscontrata nel gruppo di soggetti che presenta una tiroide volumetricamente normale ma ecograficamente disomogenea.

	N.	Mean ± SEM	P value
Uso sale iodato			
<i>No</i>	536	150.08 ± 3.58	< 0.001
<i>Sì</i>	385	172.73 ± 4.87	
Acqua in bottiglia			
<i>No</i>	307	169.72 ± 5.53	0.019
<i>Sì</i>	636	155.30 ± 3.33	
Sesso			
<i>Femmine</i>	469	148.87 ± 3.98	<0.001
<i>Maschi</i>	505	170.26 ± 4.03	
Residenza			
<i>Costa</i>	676	151.98 ± 3.22	< 0.001
<i>Entrotterra</i>	298	178.06 ± 5.67	
Diagnosi di Gozzo			
<i>Normale</i>	762	156.53 ± 2.98	0.005
<i>Disomogeneità</i>	126	185.98 ± 8.88	
<i>Gozzo volumetrico</i>	59	153.87 ± 17.58	
<i>Gozzo nodulare</i>	27	148.49 ± 15.07	

Tabella 11: livelli di ioduria associati a variabili significative (analisi univariata)

Nella tabella 12 è mostrata l'analisi di regressione multivariata delle variabili associate alla ioduria. Questo tipo di analisi conferma la stretta correlazione tra consumo di sale iodato e livelli di iodio urinari; mantengono livelli di significatività statistica la relazione positiva con il sesso maschile e con il luogo di residenza.

	N.	MR (95% CI)	P value
Uso sale iodato			
<i>No</i>	536	1.00	
<i>Sì</i>	385	1.19 (1.07-1.35)	< <i>0.001</i>
Sesso			
<i>Femmine</i>	469	1.00	
<i>Maschi</i>	505	1.18 (1.10-1.29)	< <i>0.001</i>
Residenza			
<i>Costa</i>	676	1.00	
<i>Entroterra</i>	298	1.23 (1.14-1.31)	< <i>0.001</i>

Tabella 12: analisi di regressione multivariata delle covarianti associate a ioduria

Nella Tabella 13 sono riportate tutte le analisi univariate relative ai potenziali fattori di rischio per il gozzo considerati nell'intera popolazione studiata. Le significatività statistiche sono evidenziate in tabella.

Fattore di rischio	n.	Volume tiroideo (<i>Mean±SD</i>)	Prevalenza di disomogeneità <i>cases (%)</i>	Gozzo Volumetrico <i>cases (%)</i>	Gozzo Nodulare <i>cases (%)</i>
Uso Sale iodato					
<i>No</i>	694	7,38±2,97	71 (11.4)	41 (6.9)	20 (3.5)
<i>Sì</i>	493	7,43±2,71	62 (13.9)	31 (7.5)	12 (3.0)
Uso Battericidi Iodati					
<i>No</i>	979	7,40±2,86	103 (11.6)	57 (6.8)	26 (3.2)
<i>Sì</i>	203	7,51±2,87	29 (16.4)	17 (10.3)	6 (3.9)
Uso di acqua in bottiglia					
<i>No</i>	350	7,56±2,57	53 (16.6)	53 (16.6)*	19 (6.7)
<i>Sì</i>	829	7,35±2,95	81 (10.9)	81 (10.9)	52 (7.3)
Familiarità					

(# familiari affetti)					
<i>nessuno</i>	616	7,35±2,92	72 (12.9)	34 (6.6)	9 (1.8)**
<i>1 parente</i>	331	7,38±2,71	34 (11.5)	18 (6.5)	10 (3.7)
<i>> 1 parente</i>	239	7,67±2,88	27 (13.4)	19 (9.8)	12 (6.5)
Residenza					
<i>Entroterra</i>	313	8,07±3,26** *	65 (23.6)***	22 (9.4)	12 (5.4)*
<i>Costa</i>	921	7,15±2,64	74 (9.0)	50 (6.3)	20 (2.6)
Sesso					
<i>Femmine</i>	604	7,73±2,97	69 (12.7)	36 (7.1)	23 (4.6)
<i>Maschi</i>	609	7,06±2,62** *	70 (12.6)	36 (6.9)	9 (1.8)*
Età (anni)					
<i>≤11</i>	360	6,43±2,22** *	51 (14.2)	22 (6.1)	9 (2.5)
<i>12</i>	399	7.33±2.58	38 (9.5)	28 (7.0)	10 (2.5)
<i>13</i>	381	8.31±2.97	40 (10.5)	20 (5.2)	12 (3.1)
<i>≥14</i>	77	8.93±2.53	10 (13.0)	4 (5.2)	2 (2.6)
Peso (kg)					
<i>< 49 Kg.</i>	591	6.52±2.54**	56 (10.0)**	16 (3.1)***	11 (2.1)*

		*			
≥ 48 Kg.	621	8.24±2.80	83 (15.5)	56 (11.0)	21 (4.4)
Altezza (cm)					
< 157 cm.	625	6.58±2.71**	72 (12.4)	27 (5.0)*	13 (2.5)
		*			
≥ 157 cm.	587	8.28±2.64	67 (13.0)	45 (9.1)	19 (4.1)
BMI					
< 19.228	607	6.89±2.61**	57 (9.9)**	16 (3.0)***	13 (2.5)
		*			
≥ 19.228	605	7.92±2.90	82 (15.7)	56 (11.3)	19 (4.1)
Ioduria (mcg/l)					
< 160 mcg/l	549	7,66 (2.72)	50 (10.2)***	38 (7.9)	19 (4.1)
≥ 160 mcg/l	425	7,48 (2.83)	76 (19.2)	21 (6.2)	8 (2.4)

* p< 0.05; ** p< 0.01; *** p<0.001

Tabella 13: fattori di rischio considerati (analisi univariata)

All'analisi di regressione multivariata (Tabella 14) risultano mantenere significatività statistica la relazione tra familiarità (più di un parente riferito come affetto) e gozzo nodulare, ma non gozzo volumetrico, la zona di residenza (costa o entroterra) con il volume tiroideo e la disomogeneità a volume normale, il sesso con volume ed il gozzo nodulare, e gli indici antropometrici con tutti i parametri tiroidei.

Fattori di rischio	n.	Volume tiroideo <i>OR (95% CI)</i>	Prevalenza di disomogeneità <i>OR (95% CI)</i>	Gozzo Volumetrico <i>OR (95% CI)</i>	Gozzo Nodulare <i>OR (95% CI)</i>
Familiari					
tà					
(# familiari affetti)					
<i>Nessuno</i>	616	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)
<i>1 parente</i>	331	1.02 (0.91-1.06)	0.81 (0.52-1.26)	0.98 (0.55-1.76)	2.19 (0.89-5.36)
<i>> 1 parente</i>	239	1.04 (0.998-1.09)	0.91 (0.81-2.61)	1.45 (0.81-2.61)	3.47 (1.43-8.42)
Residenza					
<i>Costa</i>	921	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)
<i>Entroterrina</i>	313	1.11 (1.07-1.16)	3.11 (2.13-4.53)	1.57 (0.93-2.63)	1.84 (0.88-3.86)

Sesso					
<i>Femmine</i>	604	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)	1.0 (-)
<i>Maschi</i>	609	0.91 (0.81- 0.98)	0.93 (0.65- 1.93)	0.90 (0.55- 1.06)	0.38 (0.17- 0.84)
Età <i>(anni)</i>	123 7	1.05 (0.86- .1.24)	0.83 (0.68- 1.02)	0.90 (0.55- 1.46)	1.01 (0.89- 1.48)
Peso (kg)	123 8	1.011 (1.007- 1.013)	1.05 (1.03- 1.07)	1.06 (1.04- 1.08)	1.03 (1.00- 1.07)
Altezza <i>(cm)</i>	123 8	1.015 (1.013- 1.017)	1.02 (1.00- 1.05)	1.05 (1.02- 1.08)	1.03 (0.99- 1.07)

Tabella 14: analisi di regressione multivariata dei fattori di rischio associati a gozzo

Ritenendo il dato generale sulla familiarità particolarmente interessante abbiamo deciso di valutare se esistesse una qualche differenza nel peso del dato tra le due sottopopolazioni. Nelle Tabelle 15 e 16 riportiamo un'analisi multivariata equivalente a quella della Tabella 14, ma esaminando separatamente entroterra e costa. Come si può notare il fattore di rischio conferito dalla familiarità per il gozzo nodulare nei soggetti provenienti dall'entroterra risulta notevolmente aumentato rispetto a quello risultante all'analisi globale (l'OR passa da 3 a 7); per converso, nella zona della costa, considerata a solo, la familiarità non risulta più essere un fattore di rischio significativo.

	Entroterra	Costa
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<i>Nessuno</i>	1.0 (-)	1.0 (-)
<i>1 parente</i>	2.96(0.51-17.03)	1.86 (0.63-5.43)
<i>>1 parente</i>	7.18 (1.34-38.49)	2.42 (0.79-7.41)

Tabella 15: analisi di regressione multivariata sui fattori di rischio per gozzo nodulare

	Entroterra	Costa
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<i>Nessuno</i>	1.0 (-)	1.0 (-)
<i>1 parente</i>	0.85(0.26-2.79)	1.15 (0.57-2.28)
<i>>1 parente</i>	1.33 (0.42-4.14)	1.50 (0.72-3.12)

Tabella 16: analisi di regressione multivariata dei fattori di rischio associati a gozzo volumetrico

Per valutare ulteriormente il possibile ruolo della familiarità come fattore di rischio per la presenza di gozzo (volume tiroideo aumentato e/o noduli) abbiamo valutato comparativamente in un campione ristretto di soggetti dell'entroterra con quadro tiroideo normale ed in 19/29 soggetti portatori di gozzo di cui era conosciuto il cognome di ambedue i genitori la prevalenza di cognomi di famiglie di origine autoctona. Il campione di controllo (tiroidi normali) è stato scelto tramite randomizzazione. Come si vede nella Tabella 17

cognomi autoctoni sono presenti nella grande maggioranza dei soggetti con gozzo ed in una minoranza dei soggetti con tiroide normale (differenza significativa).

	Cognome autoctono	Cognome non autoctono	Totale	P value
<i>Gozzi</i>	14	5	19	0,0173
<i>Controlli</i>	9	16	25	
<i>Totale</i>	23	21	44	

Tabella 17: associazione tra cognomi autoctoni dell'entroterra e gozzo

Screening Ligure del 2015

Nel 2015 sono stati esaminati 197 scolari residenti in Valle Stura e 338 residenti nei quartieri costieri per un totale di 535 ragazzi (stesse aree geografiche dello screening del 2007, Tabella 18).

Tabella 18.

aree studiate e numero di bambini in età scolare reclutati in Liguria e inclusi nello studio			
	Aree Sentinella	Aree di Controllo	TOTALE
Liguria	Campo Ligure, Masone, Mele, Rossiglione n=197	Genova (Prà, Prà2, Voltri An) n=338	n=535

Le variabili demografiche ed antropometriche di questa popolazione sono descritte nella Tabella 19.

Tabella 19

descrizione del campione.			
	LIGURIA		
	Totale (n=535)	Area sentinella (n=197)	Area urbana riferimento (n=338)
Età*	12,3±1,0 (12)	12,5±1,0 (12)	12,2±1,0 (12)
10-11	n=135; 25%	n=39; 20%	n=96; 28%
12-13	n=338; 63%	n=126; 64%	n=212; 63%
14-15	n=61; 11%	n=31; 16%	n=30; 9%
Sesso			
F	47%	53%	44%
M	53%	47%	57%
BMI*	20,0±3,4 (19,3)**	19,5±3,3 (18,8)	20,3±3,5 (19,8)**
sottopeso (<18,5 Kg/m ²)	n=201; 38%	n=82; 42%	n=119; 35%
normopeso(18,5-24,9 Kg/m ²)	n=288; 54%	n=106; 54%	n=182; 54%
sovrappeso/obeso (>=25 Kg/m ²)	n=45; 8%	n=9; 4%	n=36; 11%
Uso di sale iodato			
Si	60%	63%	58%
No	40%	37%	42%
% di soggetti che fa uso di sale iodato da:			
<6 mesi	2,8%	1%	3,8%
6 mesi – 1 anno	3,3%	2,5%	3,8%
>1 anno	52,0%	58,4%	48,2%

*media±DS (mediana)
**n=1 non ha BMI

Per quanto riguarda il consumo di sale iodato avvalendosi dei questionari circa il consumo di sale iodato raccolti rispettivamente nel 2007, nel 2011 e nel 2015 i dati raccolti permettono di confrontare negli anni e tra le due diverse zone l'andamento del consumo di sale iodato nella popolazione ligure di riferimento come indicato nella Tabella 20.

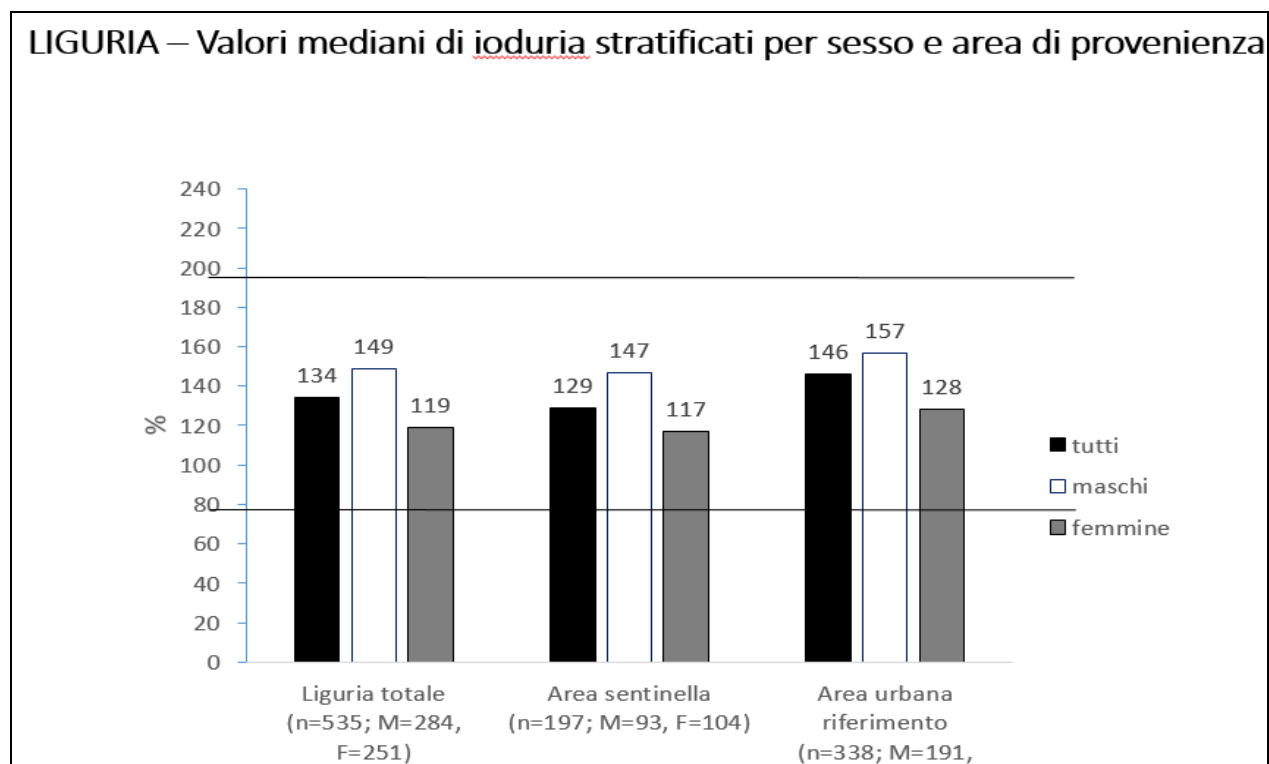
	2007	2011	2015
Valle Stura	46%	72%	64.2%
Costa	38%	56%	54.6%

Tabella 20

Si evidenzia come nel 2007 le percentuali fossero inferiori al 50% per entrambe le aree mentre negli screening del 2011 e del 2015 si possa dire che più del 50% delle famiglie usino sale iodato. La modesta inflessione del consumo tra il 2011 e il 2015 suggerisce che la campagna di informazione e la sensibilizzazione siano ancora da implementare per raggiungere più famiglie possibili.

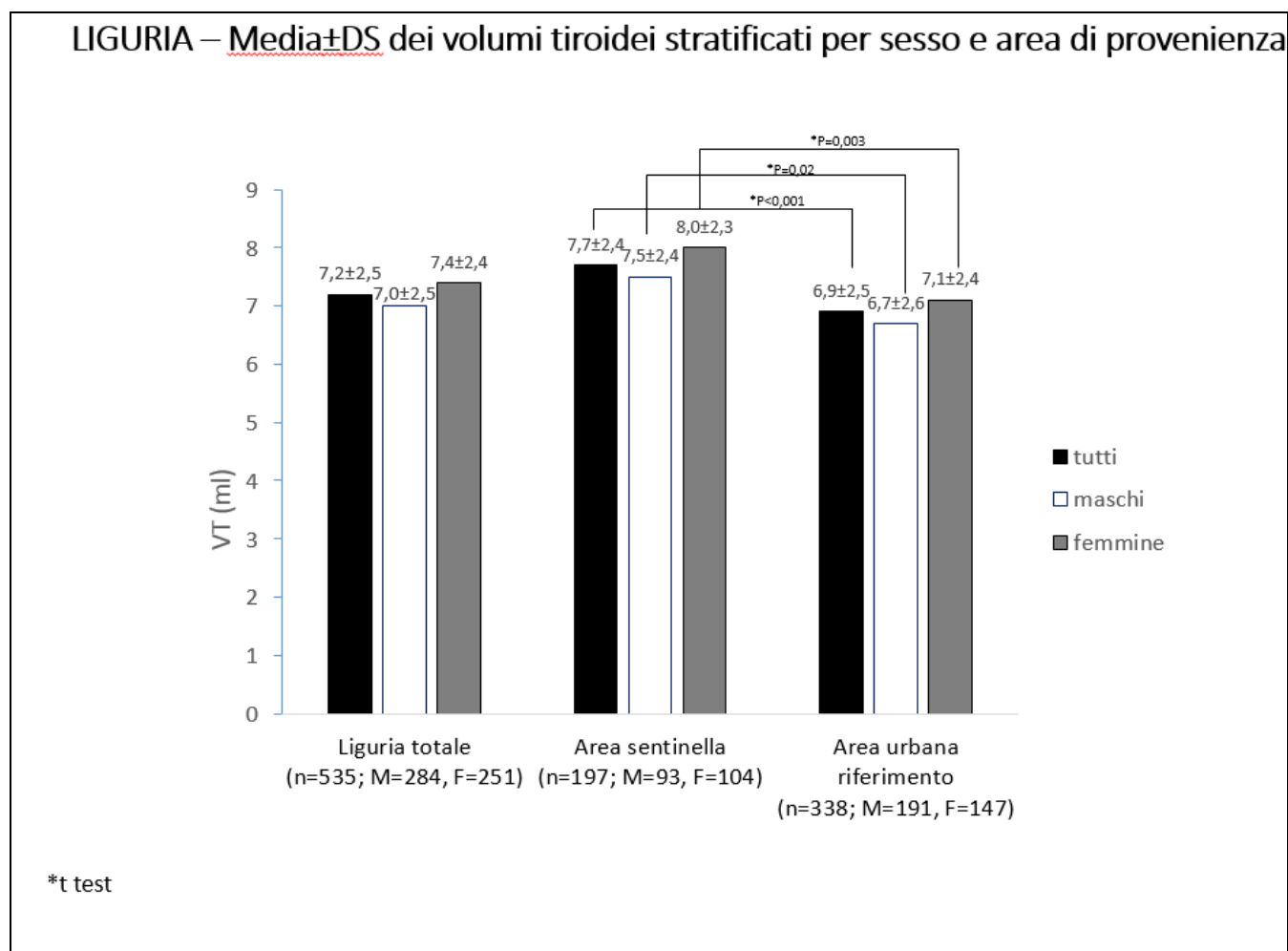
Potremmo quindi sintetizzare che il consumo di sale iodato è cresciuto inizialmente attestandosi poi su valori inferiori al desiderabile, confermando un trend nazionale.

Figura 19



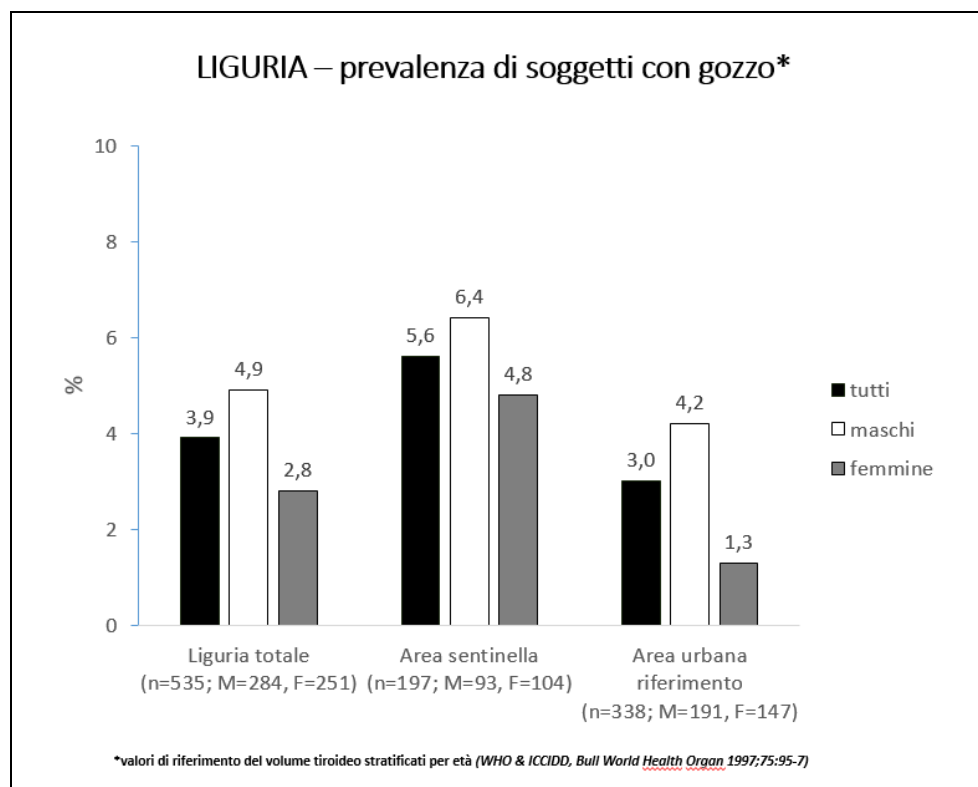
La popolazione nel complesso appare pienamente iodosufficiente con valori mediani di Ioduria maggiori di 100 mcg/L in tutte le popolazioni esaminate (totali e stratificate per aree e sesso, Figura 19).

Figura 20



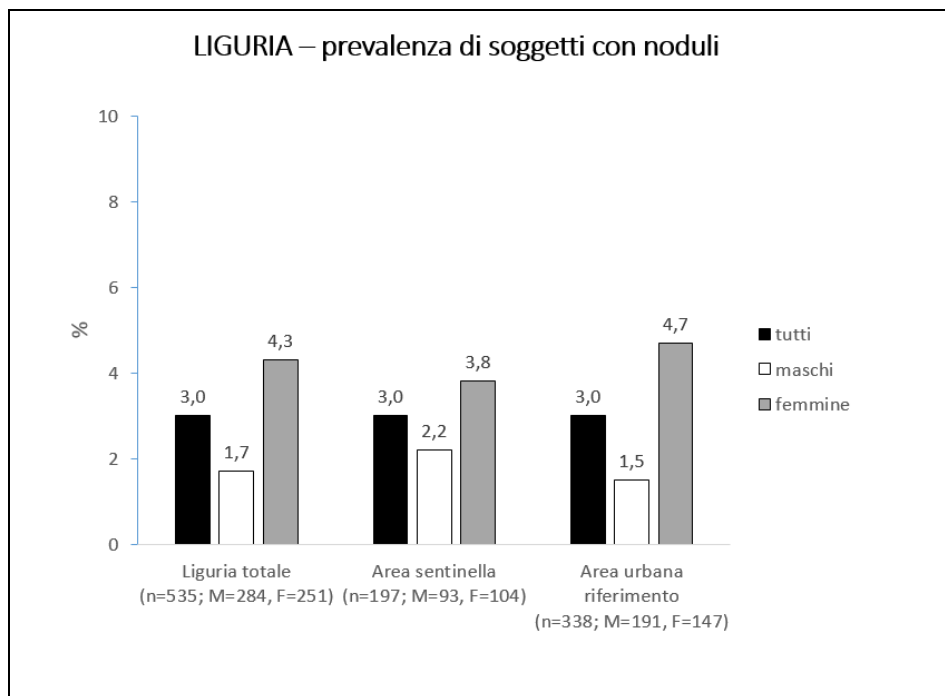
Il volume tiroideo riscontrato risulta maggiore nei giovani residenti nella zona sentinella/montana (Figura 20)

Figura 21



L'analisi della frequenza di gozzo (Figura 21), eseguita utilizzando i valori di riferimento del WHO stratificati per età (70), ha evidenziato in Liguria una frequenza del 3.9%: frequenza inferiore al valore soglia del 5% indicativo di endemia gozzigena. Permane un valore superiore al 5% nell'area sentinella sia a carico del totale dei ragazzi esaminati (pari a 5.6%) che dei maschi (6.4%).

Figura 22



I risultati incoraggianti circa la prevalenza dei soggetti con gozzo sono coerenti con il perdurare di un ottimale stato nutrizionale iodico della popolazione. Anche la frequenza di soggetti con noduli è risultata piuttosto incoraggiante (Figura 22)

L'aumento dell'apporto di Iodio è stato messo in relazione con un incremento degli anticorpi anti-tiroide in soggetti geneticamente predisposti (33).

Comunque la relazione tra aumentato apporto iodico e nuovi casi di tiroidite autoimmune non è ancora stato provato dal momento che non esiste alcun trial randomizzato che supporti la tesi di questa associazione.

Si sa comunque che l'ipoecogenicità ghiandolare spesso è segnale precoce di tiroidite autoimmune già evidenziabile ecograficamente prima che diventino dosabili gli auto-anticorpi tiroide specifici (33).

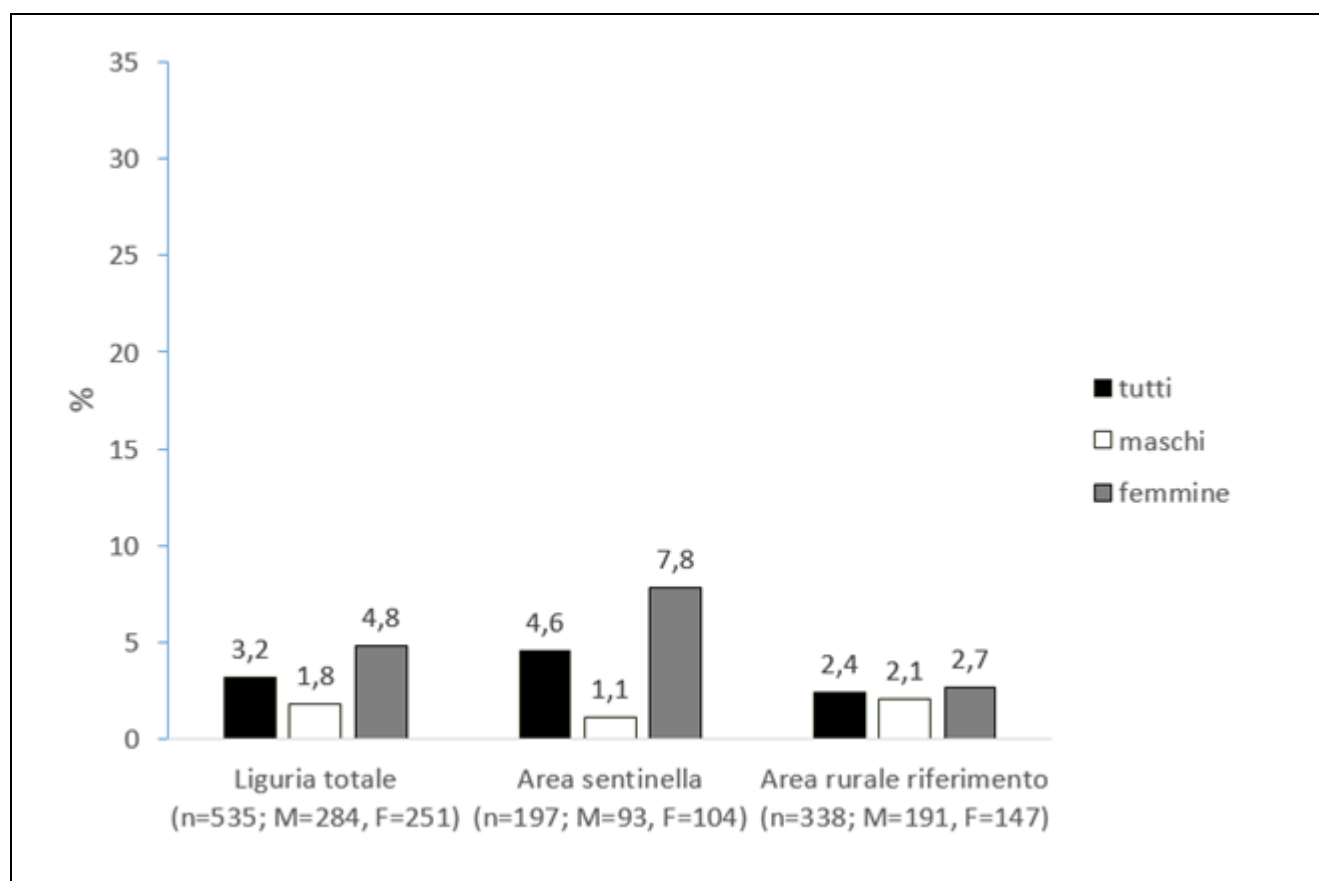
Dal momento che non esistono ancora dati che confermino se l'aumentato apporto di iodio nell'età scolare possa determinare un aumento nella prevalenza dell'autoimmunità tiroidea,

abbiamo determinato la prevalenza dell'ipoecogenicità tiroidea nella popolazione scolastica di riferimento al fine di avere dati che potrebbero essere utile in futuro nel prosieguo delle indagini sull'efficacia della iodoprofilassi in Italia.

Come si evince dalla Figura 23 l'ipoecogenicità nella popolazione scolare ligure appare bassa; unico dato da segnalare sono le femmine dell'area sentinella che raggiungono il 7.8%.

Figura 23

LIGURIA: Prevalenza di soggetti con ghiandola moderatamente e marcatamente ipoecogena.



Confronto tra i risultati del 2007 e del 2015

Si è provveduto poi al confronto dei dati 2007 e 2015 in Liguria. Come graficato nelle Figure , i valori di ioduria mediana si attestano sopra i 100 mcg/L in tutte e due le zone sia nel 2007 che nel 2015; la lieve inflessione dei valori nel 2015 rispetto allo screening precedente è coerente con il modesto calo nell'uso del sale iodato come registrato dai questionari per le famiglie (Tabella 21)

Tabella 21

<u>Consumo di sale iodato</u>	2007	2011	2015
Valle Stura	46%	72%	64.2%
Costa	38%	56%	54.6%

Figura 24: Valore mediano di ioduria nei bambini liguri

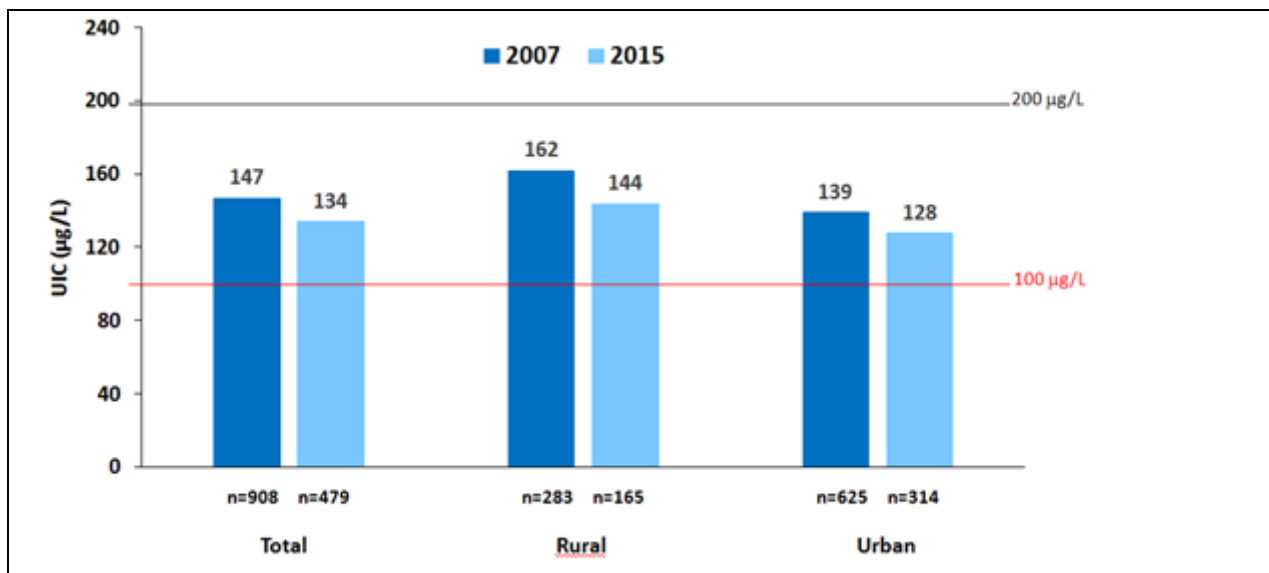


Figura 25: Valore mediano di ioduria nei bambini Liguri stratificati per sesso

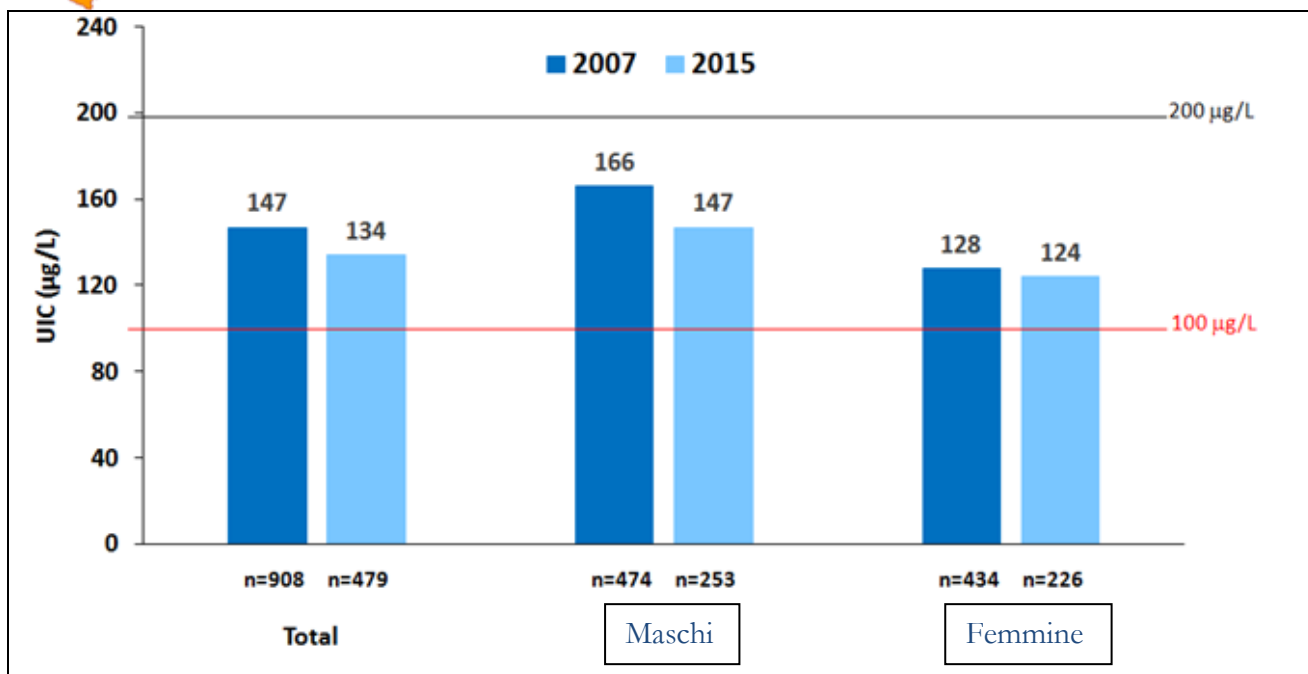
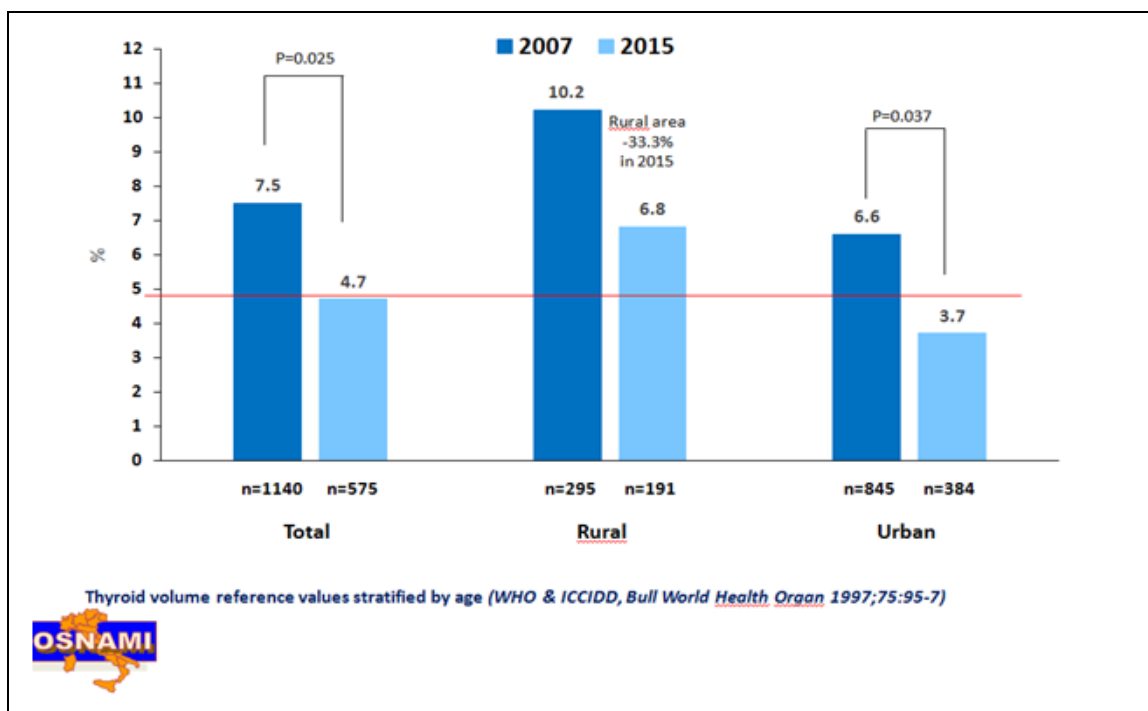


Figura 26: Prevalenza del Gozzo nei bambini liguri



Dalla Figura 26 soprastante è osservabile un trend in diminuzione della prevalenza di gozzo volumetrico sia nell'area sentinella che quella urbana di riferimento.

Anche stratificando i dati per sesso il trend permane anche se maggiormente evidente per le femmine (Figura 27).

Figura 27: prevalenza del Gozzo nei bambini liguri stratificati per sesso

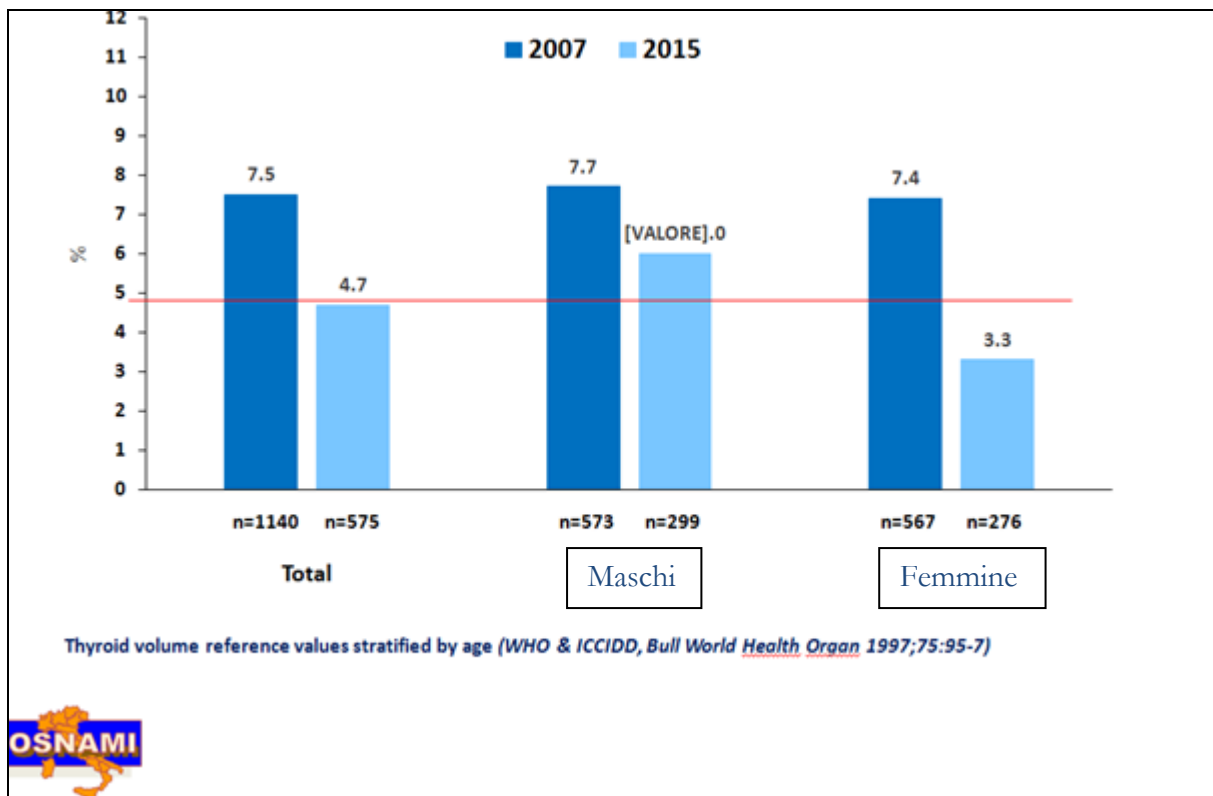


Figure 28: bambini liguri con ghiandola marcatamente o moderatamente ipoecogena

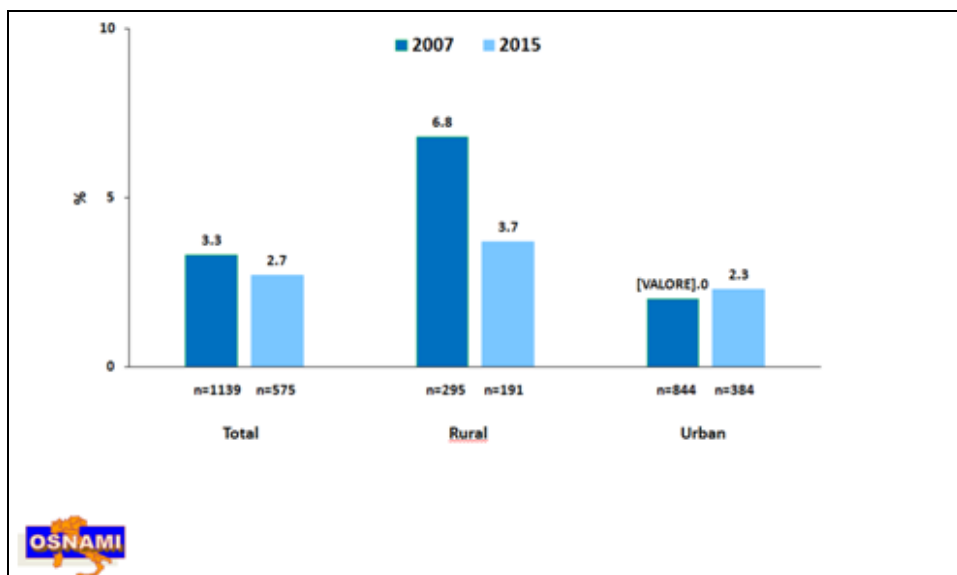
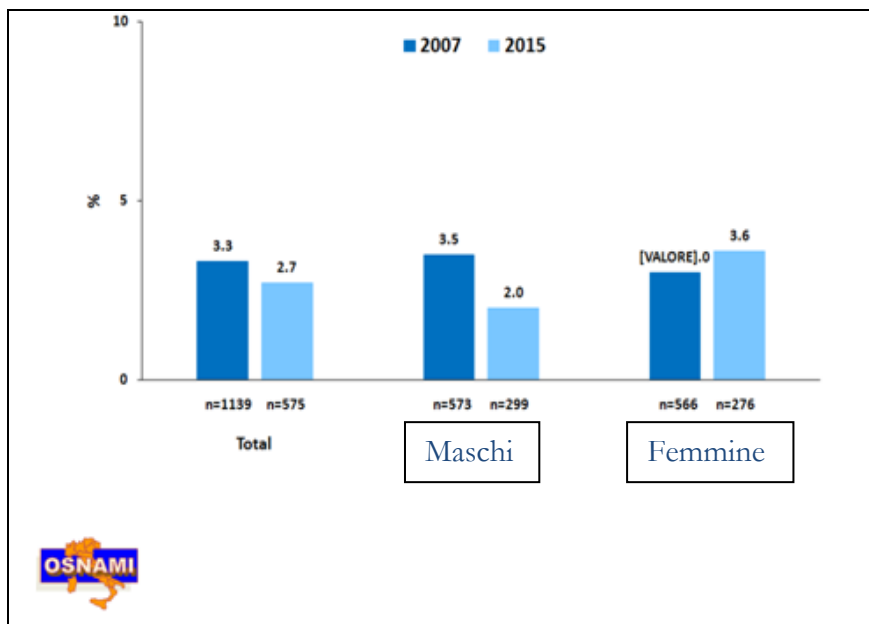


Figura 29: bambini liguri con ghiandola marcatamente o moderatamente ipoecogena stratificati per sesso



I dati sopra riportati in Figure 28 e 29 ci permettono di affermare che nonostante l'aumento di apporto iodico nella popolazione ligure negli ultimi anni, non si sta assistendo, almeno per il momento, ad un incremento delle ipoecogenicità ghiandolare nelle popolazioni esaminate.

Confronto con due metodiche per la determinazione della ioduria usate nelle diverse regioni: spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) e metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.)

Partendo dai dati disponibili sullo stato nutrizionale iodico della popolazione in Liguria nello screening del 2015, ci si è posti l'obiettivo di verificare la riproducibilità della determinazione della ioduria mediante confronto con due metodiche usate fin qui negli studi condotti nelle diverse regioni: spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS) e metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.) (72-82). La ioduria è stata misurata su urine del mattino raccolte da 100 alunni di scuole secondarie di primo grado della provincia di Genova tra Marzo-Maggio 2015 residenti in aree già monitorate nel 2007.

I campioni sono stati analizzati tutti con due metodi, quello da noi stessi utilizzato nello screening del 2007, metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.), e quello utilizzato nello screening del 2015 sia in Liguria che Toscana e Sicilia, metodo che si avvale della spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS).

Sotto nelle Tabelle 22 e 23 vengono riportati i dati riguardanti le due differenti metodiche:

Determinazione Ioduria mediante metodo chimico-colorimetrico di Sandell-Kolthoff Celltech®

In questa procedura la stima del contenuto di iodio è possibile sfruttando la funzione di catalizzatore che lo ione ioduro (che è la forma chimica in cui si trova lo iodio urinario) ha nella reazione di riduzione del cerio ($Ce^{+4} \rightarrow Ce^{+3}$) che si accompagna all'ossidazione dell'arsenico ($As^{+3} \rightarrow As^{+4}$) in ambiente acido. Al fine di eliminare sostanze interferenti (quali ad esempio i tiocianati) i campioni vengono precedentemente sottoposti ad un trattamento di mineralizzazione della matrice organica con acido clorico, ossido di carbonio e ossido di azoto. Si tratta di una metodica di tipo colorimetrico: la reazione redox causa un viraggio di colore da giallo a trasparente, ed il tempo impiegato è proporzionale alla quantità di iodio presente in soluzione. Poiché la velocità di reazione è influenzata dalla temperatura alla quale si effettua il dosaggio, esistono apposite curve di calibrazione che permettono di migliorare la precisione del test. Al fine di rendere più evidente lo shift di colore, inoltre, vengono usati dei coloranti che passano dall'azzurro, al violetto, all'arancio.

Determinazione ioduria mediante ICP-MS

Soluzione di DILUIZIONE

Tale soluzione è costituita da idrossido di tetrametilammonio (TMAH) 0.01%, Triton X-100 0.001% e 1-butanolo 1.5%.

Soluzione di I- per Calibratori e Quality Control (sol CC) - è stata preparata una soluzione di Ioduro Standard Sigma Aldrich (2000 mg/L)

Soluzione di Standard Interno (sol ISTD) - è stata preparata una soluzione di Tellurio (3030 µg/L)

Preparazione Curva Standard di riferimento.

Sono stati preparati otto punti della curva : CAL 0 ([I-] , CAL 1 ([I-], CAL 5 ([I-], CAL 10 ([I-], CAL 20 ([I-], CAL 50 ([I-], CAL 100 ([I-], CAL 200 ([I-]

Ad ogni dosaggio sono stati aggiunti i vari controlli di qualità del laboratorio, in più è stato aggiunto un controllo certificato.

Preparazione Campioni di Urina

Da ogni campione di urina sono stati prelevati 2 mL e diluiti (1:1) con la soluzione di DILUIZIONE, il campione è stato centrifugato a 6000 RCF per 10 minuti . Successivamente sono stati prelevati 2 mL di surnatante a cui è stato aggiunto, in una nuova Falcon, 1 mL di soluzione ISTD e portato a 10ml con la soluzione di DILUIZIONE (diluizione finale 10x). A questo punto i campioni sono stati dosati tramite ICP-MS.

Figura 30

Frequenze assolute dei valori di ioduria suddivisi per classi di concentrazione (mcg/L)

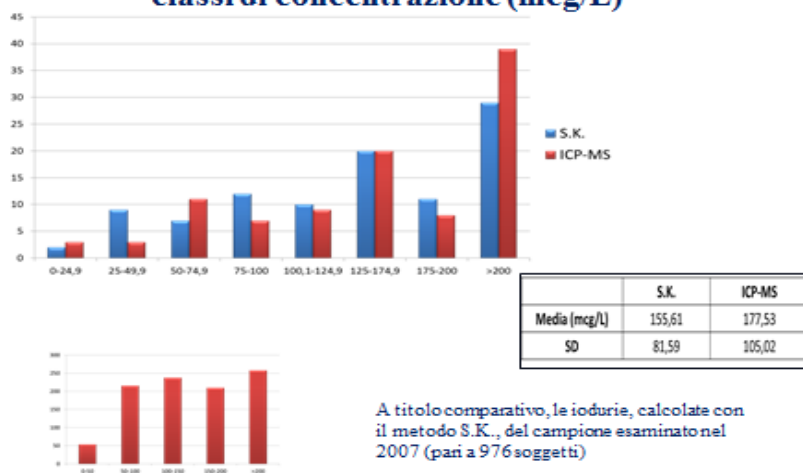
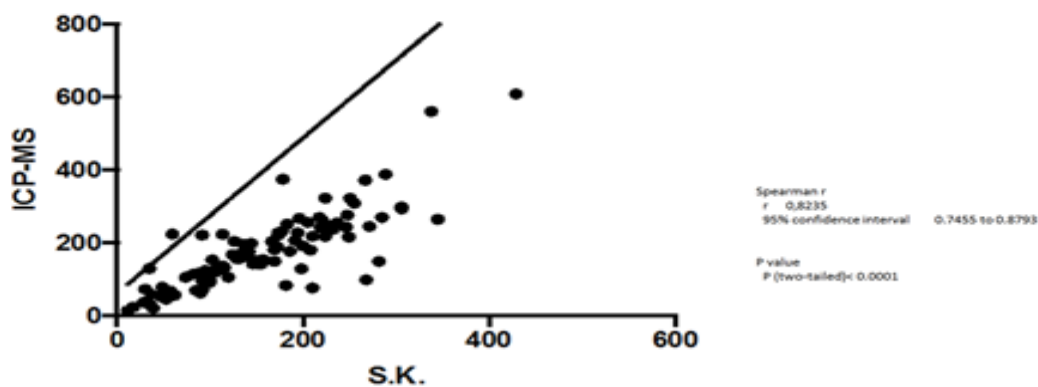


Figura 31

Correlazione tra i metodi



La correlazione tra i 2 metodi è risultata altamente significativa e le discrepanze rilevate riguardano 4 sottostime significative (iodocarenza vs. iodosufficienza) e 1 caso di sovrastima significativa di S.K. rispetto a ICP-MS

Figura 32

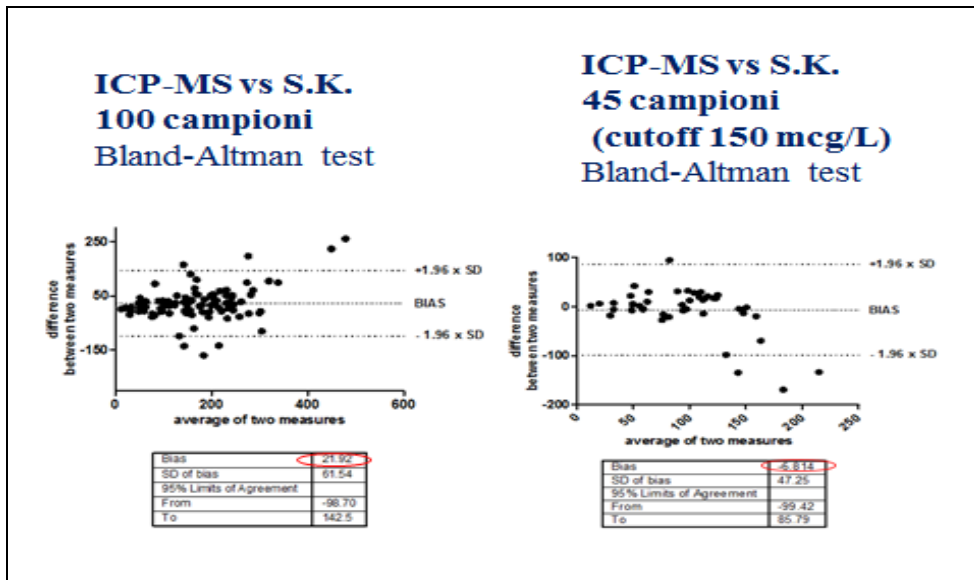
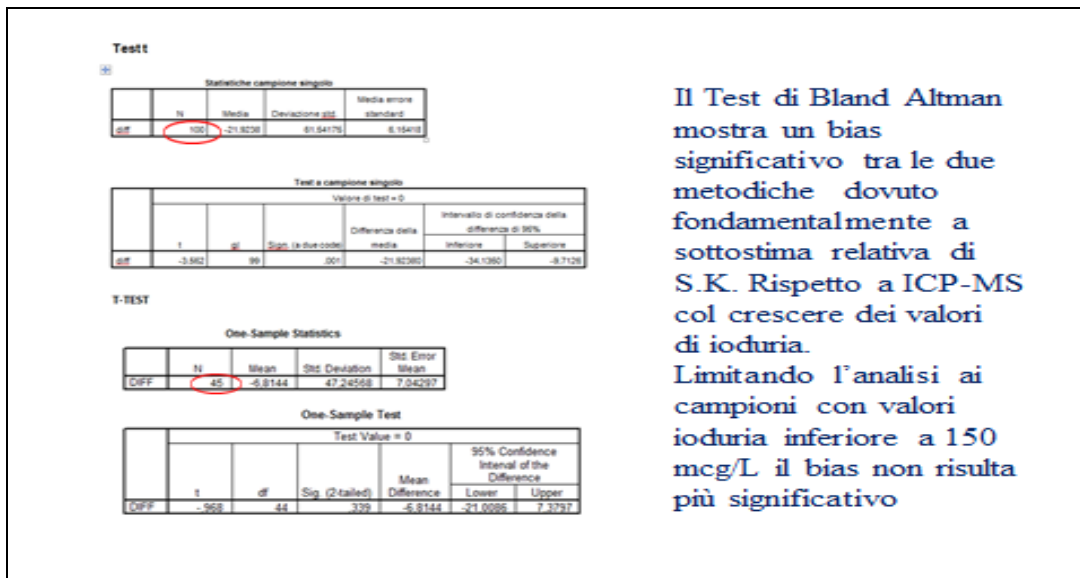


Figura 33



Il lavoro svolto ci permette di affermare che le due metodiche appaiono comparabili per valori di Ioduria inferiori a 150 mcg/L (Figure 30-32)

I casi fortemente discrepanti (iodosufficienza/iodocarenza) sono solo 5/100 (Figura 33).

Questo ci tranquillizza circa l'analisi comparativa dei dati ottenuti nelle regioni pilota nel survey 2015 (in cui è stata impiegata ICPM-SM in tutte le regioni esaminate) con il precedente monitoraggio eseguito in Liguria quando fu utilizzato il metodo chimico di Sandell-Kolthoff (S.K.).

Confronto tra i dati liguri e quelli di Toscana e Sicilia (19)

Poiché l'azione di monitoraggio nelle tre Regioni iodosufficienti (Liguria, Toscana, Sicilia) era stata condotta in aree limitate, e per verificare la sostenibilità di un adeguato apporto iodico in queste aree, nel 2015 sono stati reclutati 1586 bambini di età compresa tra i 11 e i 13 anni di cui 647 residenti in aree interne rurali (aree sentinella) e 939 in aree urbane di riferimento.

Tutti i bambini reclutati sono stati sottoposti a visita medica ed ecografia tiroidea e in tutti è stato raccolto un campione estemporaneo di urina per la determinazione della ioduria, che è stata eseguita in spettrometria di massa presso l'Università di Pisa. È stato inoltre somministrato un questionario per la raccolta delle informazioni sull'utilizzo del sale iodato. La descrizione del campione e la sintesi dei risultati ottenuti in questo studio sono riportati in Tabella 24.

Nelle tre Regioni i soggetti reclutati sono risultati confrontabili per età e sesso.

La Tabella 25 indica la provenienza dei bambini reclutati.

Tabella 24

	LIGURIA			TOSCANA			SICILIA		
	Totale (n=575)	Aree rurali (n=191)	Aree urbane riferimento (n=384)	Totale (n=481)	Aree rurali (n=248)	Aree urbane riferimento (n=233)	Totale (n=550)	Aree rurali (n=166)	Aree urbane riferimento (n=384)
Età*									
11	12.1±0.8 (12) n=162; 28.2%	12.2±0.8 (12) n=43; 22.5%	12.0±0.8 (12) n=119; 31.0%	12.3±0.8 (13) n=94; 19.5%	12.1±0.8 (12) n=57; 23%	12.5±0.8 (13) n=37; 15.9%	11.9±0.8 (12) n=192; 34.9%	11.9±0.8 (12) n=58; 34.9%	11.9±0.8 (12) n=134; 34.9%
12	n=205; 35.7%	n=71; 37.2%	n=134; 34.9%	n=136; 28.3%	n=97; 39.1%	n=39; 16.7%	n=201; 36.6%	n=65; 39.2%	n=136; 35.4%
13	n=208; 36.2%	n=77; 40.3%	n=131; 34.1%	n=251; 52.2%	n=94; 37.9%	n=157; 67.4%	n=157; 28.6%	n=43; 25.9%	n=114; 29.7%
Sesso									
F	n=276; 48%	n=106; 56%	n=170; 44%	n=239; 50%	n=115; 46%	n=124; 53%	n=246; 45%	n=76; 46%	n=170; 44%
M	n=299; 52%	n=85; 45%	n=214; 56%	n=242; 50%	n=133; 54%	n=109; 47%	n=304; 55%	n=90; 54%	n=214; 56%
BMI*									
sottopeso (<18.5 Kg/m ²)	20.1±3.6 (19.3) n=219; 38.1%	19.5±3.2 (18.9) n=78; 40.8%	20.4±3.7 (19.7) n=141; 36.7%	19.8±3.1 (19.6) n=170; 35.3%	19.5±3.4 (19.1) n=99; 39.9%	20.0±2.7 (19.8) n=71; 30.5%	21.7±4.4 (20.9) n=135; 24.5%	22.2±4.7 (21.4) n=41; 24.7%	21.4±4.3 (20.7) n=94; 24.5%
normopeso(18.5-24.9 Kg/m ²)	n=297; 51.7%	n=100; 52.4%	n=197; 51.3%	n=283; 58.8%	n=134; 54.0%	n=149; 63.9%	n=292; 53.1%	n=77; 46.4%	n=215; 56.0%
sovrapeso/obeso (>=25 Kg/m ²)	n=56; 9.7%	n=11; 5.8%	n=45; 11.7%	n=26; 5.4%	n=15; 6.0%	n=11; 4.7%	n=123; 22.4%	n=48; 28.9%	n=75; 19.5%
NR	n=3; 0.5%	n=2; 0.1%	n=1; 0.3%	n=2; 0.4%	/	n=2; 0.9%	/	/	/

Tabella 25

	Aree Sentinella	Aree di Controllo	TOTALE n.
Liguria	Campo Ligure, Masone, Mele, Rossiglione	Genova (Prà, Voltri)	
n.	197	338	535
Toscana	Bibbiena, Volterra	Arezzo, Pisa	
n.	294	235	529
Sicilia	Antillo, Savoca, Gaggi, Tortorici	Messina, S. Teresa di Riva, Giardini Naxos	
n.	156	366	522
TOTALE	647	939	1586
n.			

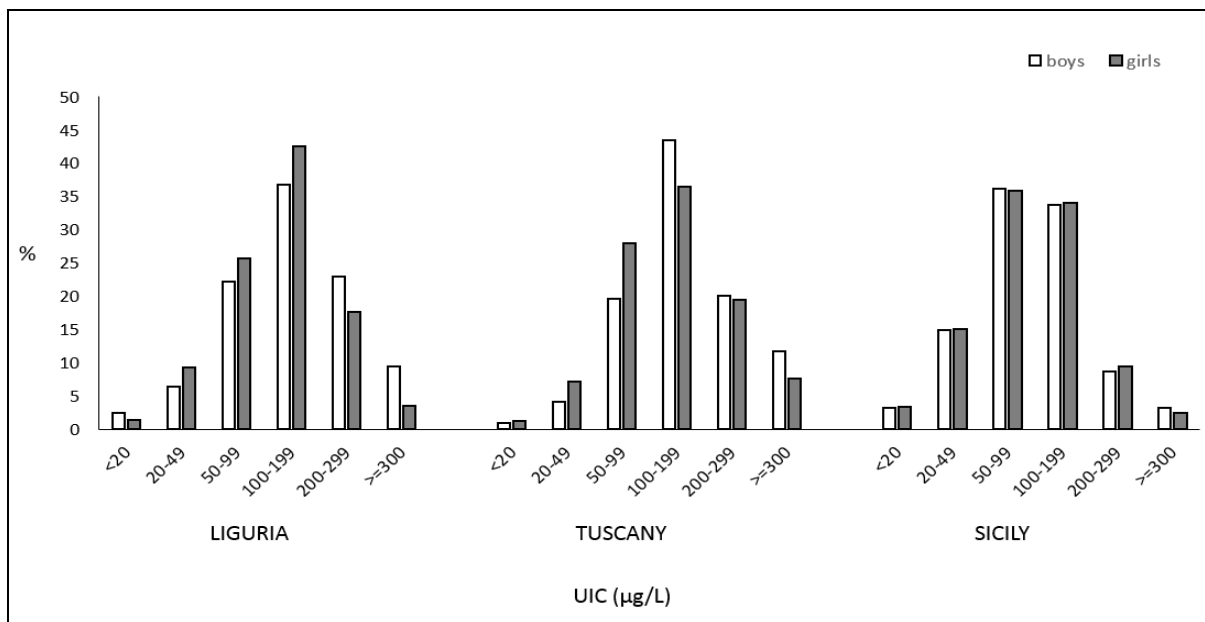
Per ciò che riguarda la frequenza dei soggetti che fa uso di sale iodato. Questa è risultata significativamente più ridotta in Sicilia (47%) rispetto alla Liguria (60%) e alla Toscana (77%).

L'analisi dei valori mediani della ioduria ha mostrato valori indicativi di iodosufficienza in Liguria (134 µg/L) e in Toscana (135 µg/L) dove, sia nelle aree sentinella che nelle aree urbane di riferimento, si sono osservati valori mediani contenuti nel range identificato dal WHO come indicativo di iodosufficienza (100-200 µg/L). Diversamente in Sicilia si sono osservati valori coerenti con una condizione di lieve iodocarenza (91 µg/L), anche in questo caso senza differenze significative tra aree urbane e aree rurali. (La Tabella 26 e la Figura 34 sottostanti riassumono i dati descritti anche con stratificazione in base a provenienza: aree rurali vs aree urbane di riferimento)

Tabella 26

	LIGURIA			TOSCANA			SICILIA		
	Totale (n=535)	Area rurale sentinella (n=197)	Area urbana riferimento (n=338)	Totale (n=529)	Area rurale sentinella (n=294)	Area urbana riferimento (n=235)	Totale (n=522)	Area rurale sentinella (n=156)	Area urbana riferimento (n=366)
Età media±DS (mediana)	12,3±1,0 (12)	12,5±1,0 (12)	12,2±1,0 (12)	12,4±0,9 (13)	12,3±1,0 (12)	12,5±0,8 (13)	12,4±0,9 (12,4)	12,5±0,8 (12,4)	12,4±0,9 (12,3)
Sesso									
F	47%	53%	44%	51%	49%	54%	43%	44%	43%
M	53%	47%	57%	49%	51%	46%	57%	56%	57%
Uso di sale iodato									
Si	60%	63%	58%	77%	79%	74%	47%	46%	48%
No	40%	37%	42%	23%	21%	25%	42%	46%	40%
Mancata risposta	-	-	-	-	-	1%	11%	8%	12%
Mediana Ioduria (mg/L)	134	129	146	135	133	135	91	92	89
% gozzo	3,9	5,6	3,0	1,1	1,7	0,4	2,5	3,2	2,2

Figura 34



L'analisi della frequenza di gozzo, eseguita utilizzando i valori di riferimento del WHO stratificati per età, ha evidenziato in tutte e tre le Regioni (Liguria 4.7%; Toscana 1.0%; Sicilia 2.9%) frequenze inferiori al valore soglia del 5% indicativo di endemia gozzigena (Figure 35 e 36).

Da sottolineare però il 6.8% di prevalenza di gozzo nell'area rurale Ligure.

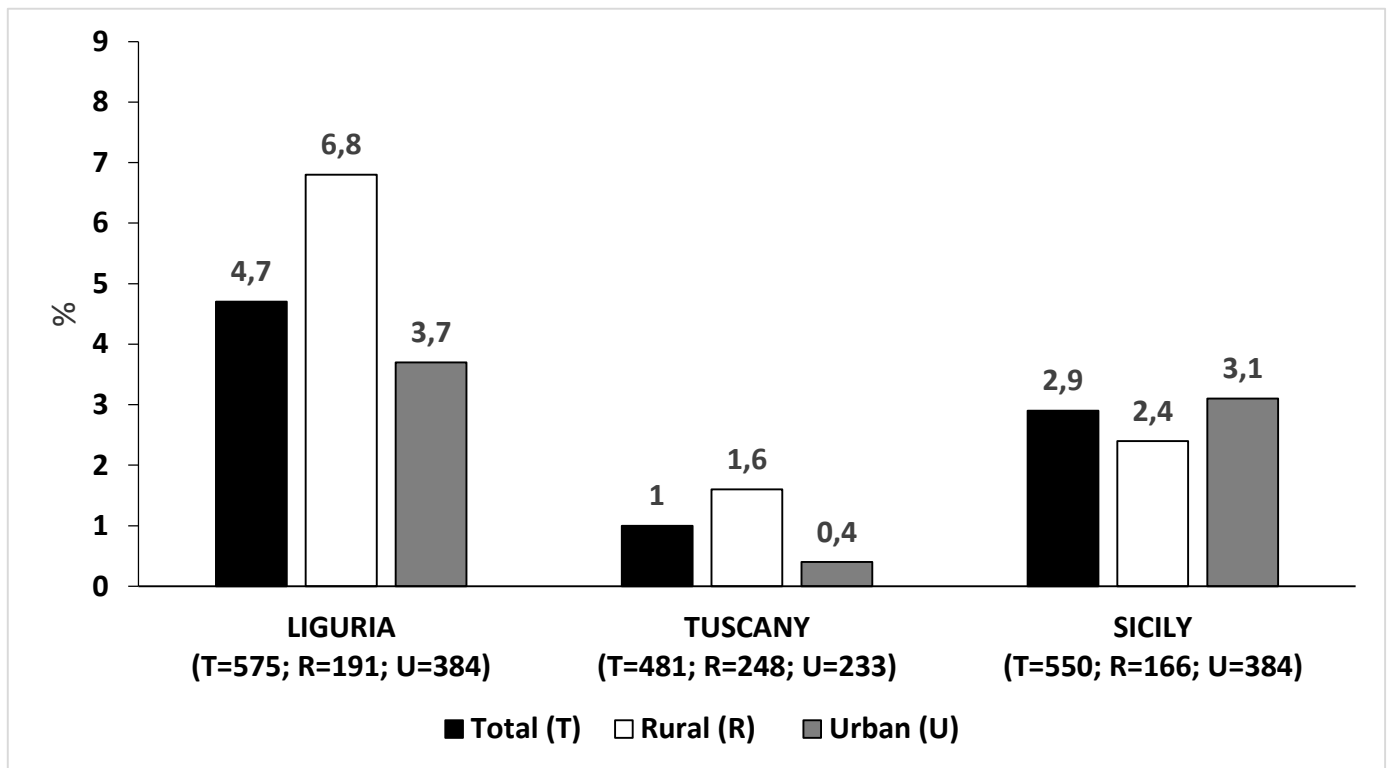


Figura 35: Frequenza del Gozzo nei bambini reclutati stratificati in base ad area di provenienza.

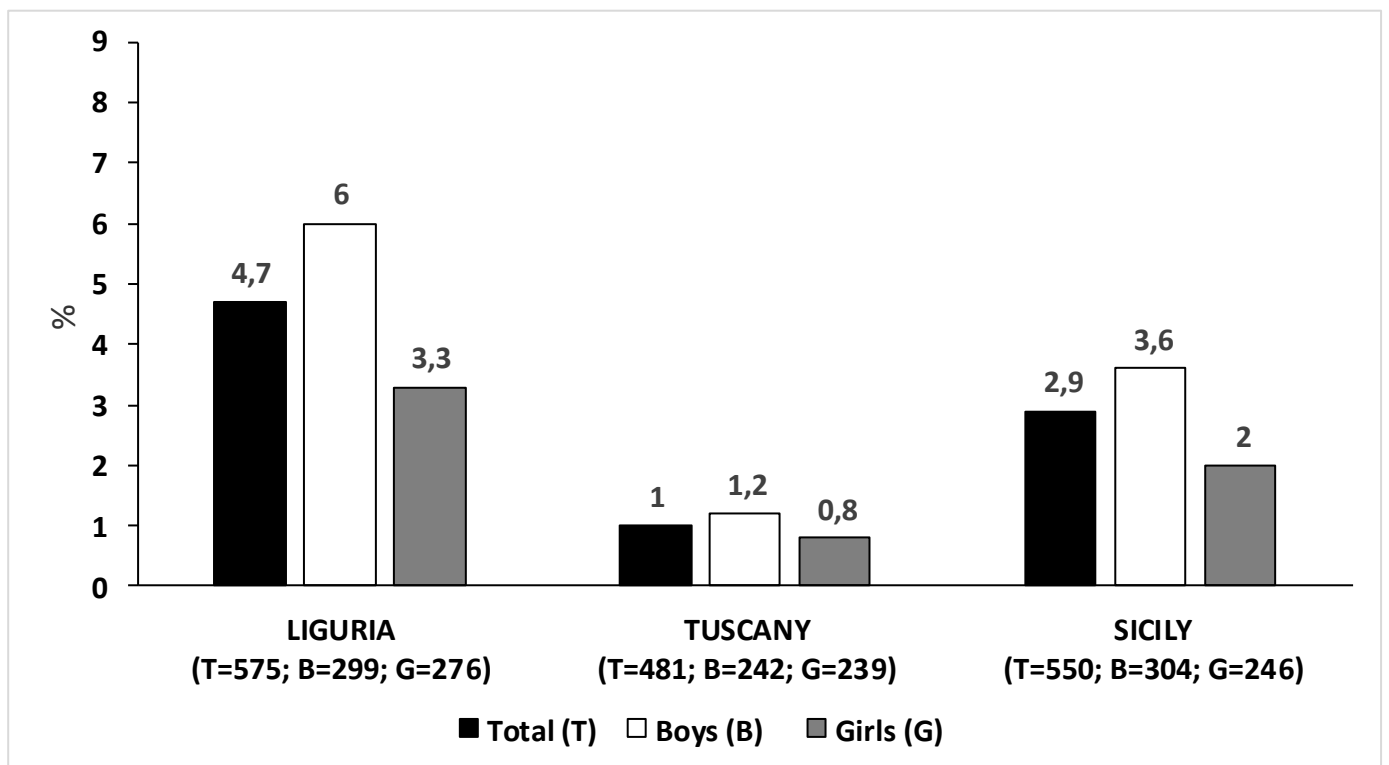


Figura 36: Frequenza del Gozzo nei bambini reclutati stratificati in base al sesso non evidenzia significative differenze tra i due sessi.

Tali risultati sono coerenti con il perdurare di un ottimale stato nutrizionale iodico della popolazione. Anche la frequenza di soggetti con noduli è risultata ridotta in tutte e tre le Regioni (Liguria=3.0%; Toscana=0.7%; Sicilia=1.2%).

L'aumento dell'apporto di Iodio è stato messo in relazione con un incremento degli anticorpi anti-tiroide in soggetti geneticamente predisposti (33).

Comunque la relazione tra aumentato apporto iodico e nuovi casi di tiroidite autoimmune non è ancora stato provato dal momento che non esiste alcun trial randomizzati che supporti la tesi di questa associazione.

Si sa comunque che l'ipoecogenicità ghiandolare spesso è segnale precoce di tiroidite autoimmune già evidenziabile ecograficamente prima che diventino dosabili gli auto-anticorpi tiroide specifici.

Dal momento che non esistono ancora dati che confermino se l'aumentato apporto di iodio nell'età scolare possa determinare un aumento nella prevalenza dell'autoimmunità tiroidea, è stata determinato la prevalenza dell'ipoecogenicità tiroidea nella popolazione scolastica di riferimento al fine di avere dati che potrebbero essere utile in futuro nel prosieguo delle indagini sull'efficacia della iodoprofilassi in Italia.

Come si evince dalla Tabella 27 sottostante l'ipoecogenicità nella popolazione scolare ligure e toscana appare significativamente più bassa rispetto alla prevalenza riscontrata in Sicilia e forse da mettere in relazione con una iodosufficienza raggiunta più recentemente in questa

Regione; a tal riguardo un aumento della prevalenza di autoimmunità tiroidea in Sicilia era già stato descritto in studi effettuati nella provincia di Messina a partire dal 2008 (83-85); è anche probabile che il BMI maggiore dei ragazzi riscontrato in Sicilia possa aver portato a sovrastimare il dato di ipoecogenicità.

Tabella 27

Prevalence of thyroid hypoechoogenicity			
	Rural Areas	Urban Areas	p-Value*
LIGURIA	3.7% (1.2% boys – 5.7% girls)	2.3% (2.3% boys – 2.4% girls)	P=0.36
TUSCANY	4% (6.0% boys – 1.7% girls)	5.6% (8.3% boys – 3.2% girls)	P=0.47
SICILY	26.5% (32.2% boys – 19.7% girls)	10.9% (11.7% boys – 10% girls)	P=0.007

* χ^2 test

Tabella 28

Multivariate logistic analysis for the association between BMI and thyroid goiter, hypoechoic pattern, and urinary iodine concentration in the recruited children.

	OR* _{adj}	95% CI	z	p-Value
		Thyroid goiter		
	1.18	1.12 – 1.25	5.80	0.000
		Thyroid hypoechoic pattern		
BMI	1.16	1.11 – 1.21	7.18	0.000
		Urinary Iodine Concentration		
	0.95	0.92 – 0.98	-3.66	0.000

*adjusted by age and sex

I risultati ottenuti hanno dimostrato la sostenibilità di una condizione di iodosufficienza in Liguria e Toscana, il netto miglioramento dello stato nutrizionale iodico in Sicilia, e soprattutto, la drastica riduzione della frequenza di gozzo in età scolare in tutte e tre le Regioni.

Inoltre, i benefici della iodoprofilassi sono risultati evidenti non solo nelle aree urbane di riferimento, ma anche nella aree rurali interne, suggerendo una maggiore omogeneità dello stato nutrizionale iodico sul territorio nazionale.

7. Discussione

Con questo lavoro ci siamo proposti di monitorare nel tempo lo stato di iodosufficienza e la frequenza del Gozzo in una popolazione scolare italiana a due e dieci anni dall'introduzione della Legge dello Stato focalizzata sulla profilassi iodica volontaria atta a prevenire le patologie causate dalla deficienza di iodio. Nessuna analisi simile è stata effettuata sulla popolazione da noi scelta prima dell'introduzione della Legge. Infatti, sebbene siano disponibili numerosi studi riguardanti l'area del nord-ovest italiano (Liguria inclusa), essi risalgono perlopiù agli anni '50 e '60 (ma la prima monografia scientifica italiana sull'argomento risale al 1943 (68,69)), ed erano pertanto condotti senza il supporto delle tecnologie attualmente disponibili. Ciononostante essi sono sufficienti per fornirci la certezza che si trattasse di aree iodocarenti, con la popolazione locale affetta da gozzo endemico e sovente da cretinismo.

Anche se non abbiamo un dato storico di valutazione dell'apporto iodico nelle due zone da noi esaminate precedente all'entrata in vigore della legge del 2005, possiamo però segnalare una valutazione della ioduria in un campione di donne in gravidanza afferenti ad un presidio ostetrico-ginecologico nel cui bacino di utenza sono comprese ambedue le zone campione da noi esaminate. Tale campione era stato raccolto al fine di uno studio prospettico sulla prevalenza delle tiroiditi post-partum (86): il periodo di raccolta dati era stato immediatamente precedente o pressoché contemporaneo all'entrata in vigore della Legge sopra citata. I risultati avevano dimostrato valori di ioduria mediamente inferiori a quelli rilevati poi nel nostro studio del 2007 (e, nello specifico della gravidanza, chiaramente

subottimali): inoltre nello stesso studio sulle gravide del 2005 era stato considerato un gruppo di controllo di liguri adulte non in gravidanza che aveva anch'esso dimostrato iodurie inferiori rispetto a quelle poi riscontrate nel presente screening del 2007.

La scelta delle due aree esaminate si è basata su criteri ben precisi: sebbene geograficamente adiacenti, l'entroterra della Valle Stura e la costa dei quartieri genovesi si differenziano storicamente sotto molti punti di vista. A un entroterra contadino, chiuso, con un'economia sostanzialmente rurale e di pastorizia si contrappone una costa con un'economia basata sulla pesca prima e sulle industrie e sul commercio in seguito, inglobata in tempi più o meno recenti nella città capoluogo.

In ogni caso nessuna delle zone esaminate è stata oggetto di campagne specifiche di informazione sulla iodocarenza al di fuori di quanto previsto dalla Legge del 2005 per l'intero territorio nazionale (disponibilità di sale iodato in tutti i punti vendita e indicazioni specifiche visibili). A questo proposito è però possibile che la consapevolezza della necessità di integrazione dietetica sia diversa nelle due zone: il pregiudizio sull' "aria di mare" ricca di iodio è ancora molto vivo nella costa, e d'altro canto i medici di medicina generale, ma anche le stesse famiglie, dell'entroterra sono consci di vivere in località ove gli anziani con grossi gozzi non erano così insoliti, pertanto è possibile che siano stati più pronti a recepire le direttive statali a riguardo aderendo in misura maggiore a quanto previsto dalla Legge.

Già a due anni dall'introduzione della profilassi volontaria su tutto il territorio appare raggiunta una iodosufficienza piena e generalizzata: la ioduria media, infatti, appare ben superiore a quel 100 mcg/l fissato dall'OMS come limite minimo di iodio nelle urine dei soggetti sani. Nonostante questo permangono "sacche", per quanto limitate, di iodocarenza

lieve e moderata, indicando che probabilmente il messaggio sull'uso di sale iodato non è stato adeguatamente recepito dall'intera popolazione.

Da questi dati emerge anche l'importanza e l'efficacia della profilassi iodica silente, visto che la sufficienza iodica è presente nonostante meno della metà delle famiglie coinvolte nello studio affermi di usare regolarmente il sale iodato da almeno 6 mesi.

Alla luce dei risultati di ioduria il dato su volume, morfologia e nodularità tiroidea è in apparenza quasi paradossale. La prevalenza di gozzo è infatti maggiore nelle aree ove la ioduria è più alta, quando ci si aspetterebbe il contrario. E' però da notare che la sufficienza iodica è stata verosimilmente raggiunta in epoca recentissima, e probabilmente all'epoca della nascita e dei primi anni di vita dei soggetti da noi studiati lo stato di carenza iodica era maggiore nell'entroterra, così come è riportato dai dati storici: probabilmente dunque questo dato non riflette ancora l'efficacia o meno della profilassi attraverso il sale iodato. Inoltre è possibile che oltre all'uso di sale iodato abbiano giocato un ruolo altri fattori come ad esempio diverse abitudini dietetiche tra le due zone esaminate con verosimilmente diverse assunzioni di prodotti ittici, latte-caseari e/o maggior consumo di prodotti autoctoni nell'entroterra. E' altresì possibile che oltre alla carenza iodica abbiano un certo peso nello sviluppo di patologia tiroidea altri fattori, al momento solo parzialmente noti.

In questo senso è rilevante il dato sull'importanza della familiarità, che appare significativa come fattore di rischio per sviluppare patologia nodulare tiroidea. Il dato globale è peraltro principalmente dovuto al riscontro avuto nell'entroterra, ove il suo peso relativo appare molto alto, nonostante il campione di soggetti ammonti soltanto circa ad un terzo rispetto ai soggetti esaminati sulla costa. Inoltre possiamo anche affermare che sebbene alcuni soggetti

presentassero noduli nel contesto di una tiroide globalmente aumentata di volume rispetto all'atteso, altri avevano tiroidi nodulari di volume perfettamente normale: pertanto le due variabili potrebbero essere almeno in parte indipendenti fra loro.

L'aumento dell'apporto di Iodio è stato messo in relazione con un incremento degli anticorpi anti-tiroide in soggetti geneticamente predisposti.

Comunque la relazione tra aumentato apporto iodico e nuovi casi di tiroidite autoimmune non è ancora stato provato dal momento che non esiste alcun trial randomizzati che supporti la tesi di questa associazione.

Si sa comunque che l'ipoecogenicità ghiandolare spesso è segnale precoce di tiroidite autoimmune già evidenziabile ecograficamente prima che diventino dosabili gli auto-anticorpi tiroide specifici (33).

Dal momento che non esistono ancora dati che confermino se l'aumentato apporto di iodio nell'età scolare possa determinare un aumento nella prevalenza dell'autoimmunità tiroidea, è stata determinato la prevalenza dell'ipoecogenicità tiroidea nella popolazione scolastica di riferimento al fine di avere dati che potrebbero essere utile in futuro nel prosieguo delle indagini sull'efficacia della iodoprofilassi in Italia.

Come si evince dai dati riportati nelle tre Regioni l'ipoecogenicità nella popolazione scolare ligure e toscana appare significativamente più bassa rispetto alla prevalenza riscontrata in Sicilia e forse da mettere in relazione con una iodosufficienza raggiunta più recentemente in questa Regione ed è probabile che il BMI maggiore dei ragazzi riscontrato in Sicilia possa aver portato a sovrastimare il dato di ipoecogenicità.

Inoltre in Liguria nonostante l'aumento e la stabilizzazione della iodosufficienza non stiamo registrando un aumento della prevalenza di ipoecogenicità.

Dal confronto dei dati del 2007 e del 2015 emerge un trend significativo in diminuzione della prevalenza di gozzo volumetrico sia nell'area sentinella che quella urbana di riferimento passando da una prevalenza totale del 7.5% nel 2007 al 4.7% nel 2015 ($p=0.025$); ancora più significativa la riduzione del Gozzo volumetrico nell'area sentinella, nei secoli scorsi zona nota per endemia gozzigena, dove si è passati da una prevalenza del 10.2% nel 2007 al 6.8% nel 2015 (19).

Al fine di quantificare al meglio il peso della familiarità nella patogenesi del gozzo e della nodularietà tiroidea, inoltre, potrebbero rivelarsi utili indagini atte a identificare possibili polimorfismi genetici maggiormente associati a gozzo presenti nella nostra popolazione dell'entroterra.

Il confronto tra Regioni italiane ci permette di affermare che a 12 anni dalla approvazione della legge 55/2005, che di fatto ha introdotto un programma nazionale di iodoprofilassi, come dichiara la dot.ssa Olivieri dell'ISS, lo stato nutrizionale iodico della popolazione italiana è sicuramente migliorato. Un risultato, frutto di tutto un lavoro di informazione portato avanti dalle Società e dalle Associazioni scientifiche. Tuttavia, la iodoprofilassi non è ancora a regime, visto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda una percentuale dell'80-85% affinché un programma di iodoprofilassi abbia successo. Il risultato più importante ottenuto in questi ultimi due anni è l'aver accertato che in Liguria, Toscana e Sicilia il gozzo in età scolare è stato sconfitto. Nelle nostre Regioni infatti, sono state rilevate frequenze di gozzo inferiori al 5%, valore soglia al di sopra del quale si parla di

endemia gozzigena. E' la prima volta che si può dire che, almeno in tre Regioni del nostro Paese, il gozzo nei bambini non è più una patologia endemica.

I dati indicano che dobbiamo insistere con la iodoprofilassi perché la condizione di iodosufficienza possa estendersi a tutte le Regioni italiane, riducendo in tal modo il rischio di patologie tiroidee e di deficit neurocognitivi connessi alla carenza nutrizionale di iodio. Promuovere la iodoprofilassi non sarà appannaggio quasi esclusivo degli endocrinologi ma anche di ginecologi, pediatri, medici di medicina generale e nutrizionisti, tutti fortemente motivati a diffondere il messaggio POCO SALE MA IODATO per prevenire contemporaneamente le patologie legate all'eccessivo consumo di sale, prime fra tutti le patologie cardiovascolari, e i disordini da carenza iodica.

Dai dati raccolti in Liguria, Toscana e Sicilia sopra esposti emerge l'importanza dell'azione di monitoraggio per la continua valutazione dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi, azione che si dovrà estendere a tutte le Regioni per avere un quadro completo e attuale dello stato nutrizionale iodico della popolazione italiana. L'implementazione dei programmi di monitoraggio incontra tuttavia difficoltà anche per carenza di programmi di investimento pubblico. L'obbligo di inserire iniziative in merito al controllo della iodoprofilassi e della prevenzione dei disordini da iodocarenza nei piani sanitari regionali, recentemente introdotto, costituisce indubbiamente un elemento normativo importante, cui si auspica faccia seguito un impegno economico adeguato. Infatti, la prosecuzione e l'estensione delle azioni di monitoraggio sarà strumento indispensabile per orientare le azioni

di prevenzione finalizzate alla riduzione della carenza nutrizionale di iodio e dei costi socio-sanitari ad essa connessi.

Dagli studi condotti è emerso che il consumo di sale iodato nelle tre Regioni studiate oscilla tra il 47% ed il 77% del consumo totale (19). Per un consolidamento dei risultati ottenuti è auspicabile un ulteriore significativo incremento. A tal fine l'aspetto informativo-educazionale è di fondamentale importanza: negli anni scorsi sono stati realizzati programmi di informazione a livello di scuola primaria, mentre programmi specifici di formazione degli insegnanti della scuola primaria e secondaria di primo grado sono attualmente in corso e si auspica che tali interventi contribuiscano a generalizzare l'uso del sale iodato. Risulta comunque indispensabile il contributo dell'endocrinologo e, in maniera più capillare, del medico di medicina generale, sempre più spesso chiamati a rispondere alla domanda "chi deve usare il sale iodato". La corretta risposta a questa domanda (tutta la popolazione) è indispensabile perché il sale iodato venga considerato un corretto supporto nutrizionale e non un oggetto di prescrizione sanitaria.

8. Bibliografia

1. Baumann F 1896 Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkorper. *Z Physiol Chem* 21:319–330
2. Marine D, Kimball OP 1917 The prevention of simple goiter in man. *J Lab Clin Med* 3:40–48
3. World Health Organization (2007) Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization.
4. DeGroot LJ 1966 Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 26:149–173
5. Stanbury JB, Brownell GL, Riggs DS, Perinetti H, Itoiz J, Del Castillo EB 1954 Endemic goiter. In: Stanbury JB, ed. *The adaptation of man to iodine deficiency*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1–209
6. Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD 1964 *Clinical aspects of iodine metabolism*. Oxford, UK: Blackwell Scientific
7. Weaver JC, Kamm ML, Dobson RL 1960 Excretion of radioiodine in human milk. *J Am Med Assoc* 173:872– 875
8. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. 2008. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 29:195-202
9. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):376-408.
10. McCarrison R 1908 Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit Valleys. *Lancet* 2:1275-1280

11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549 – 555
12. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL 1999 Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:149 –155
13. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;24(1):29-38.
14. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, Beckers C, Stubbe P 1986 Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neo-natal period in Europe. *Biol Neonate* 49:322–330
15. Nordenberg D, Sullivan K, Maberly G, Wiley V, Wilcken B, Bamforth F, Jenkins M, Hannon H, Adam B 1993 Congenital hypothyroid screening programs and the sensitive thyrotropin assay: strategies for the surveillance of iodine deficiency disorders In: Delange F, Dunn J, Glinoe D, eds. *Iodine deficiency in Europe: a continuing concern.* New York: Plenum Publishing; 211–217
16. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G 1991 High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves’ disease in the young in a high iodine intake area: comparative

surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 229:415– 420

17. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS 2008 The iodine deficiency disorders. *Lancet* 372:1251–1262
18. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S 2001 Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11:457–469
19. Olivieri A and Vitti P (2014) Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Rapporti ISTISAN 14/6.
20. European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006. Disponibile all'indirizzo <http://www.efsa.europa.eu/it/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>; ultima consultazione 10/02/2014.
21. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012. Disponibile all'indirizzo http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77985/1/9789241504836_eng.pdf; ultima consultazione 10/02/2014.
22. Italia. Legge 21 marzo 2005, n. 55. Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 91, 20 aprile 2005
23. Italia. Decreto Ministeriale n. 562 del 10 agosto 1995. Determinazione dello iodio aggiunto al sale alimentare. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 302 del 29 dicembre 1995.

24. UNI EN 15111. Prodotti alimentari - Determinazione di elementi in tracce - Determinazione di iodio mediante ICP-MS spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2007.
25. UNI EN CEI ISO/IEC 17025:2005. Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura. Milano: Ente Nazioanle Italiano di Unificazione; 2005.
26. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content in food groups. *J Food Comp Annal* 2005;18:461-71.
27. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, Le Donne C, Turrini A. The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005–06: main results in terms of food consumption *Public Health Nutr* 2009;12(12):2504-32.
28. Chavasit V, Malaivongse P, Judprasong K. Study on stability of iodine in iodated salt by use of different cooking model condition. *J Food Comp Anal* 2002;15:265-276.
29. Nath SK, Moinier B, Thuillier F et al Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:66-72.
30. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G et al. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products – results of balance studies in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:163-7.
31. Konig F, Andersson M, Hotz K, et al. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-h samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J Nutr* 2011;141:2049-2054.
32. Burgi H, Kohler M, Morselli B Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet* 1998;352:1034.

33. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1031-9.
34. WHO Secretariat. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007;10:1606-1661.
35. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Burhi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodine salt program markedly improve iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 388-392.
36. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev* 2012;70:553-570. 6.
37. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998;8:1185-1192
38. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007;10: 1571-1580.
39. Squatrito S, Delange F, Trimarchi F, Lisi E, Vigneri R. Endemic cretinism in Sicily. *J Endocrinol Invest.* 1981 Jul-Sep;4(3):295-302.
40. Sava L, Delange F, Belfiore A, Purrello F, Vigneri R. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Jul;59(1):90-5.

- 41.Sava L, Tomaselli L, Runello F, Belfiore A, Vigneri R. Serum thyroglobulin levels are elevated in newborns from iodine-deficient areas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Feb;62(2):429-32.
- 42.Squatrito S, Vigneri R, Runello F, Ermans AM, Polley RD, Ingbar SH. Prevention and treatment of endemic iodine-deficiency goiter by iodination of a municipal water supply. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Aug;63(2):368-75.
- 43.Roti E, Gardini E, D'Amato L, Salvi M, Robuschi G, Manfredi A, Dallara G, Pino S, Guazzi AM, Gnudi A, et al. Goiter size and thyroid function in an endemic goiter area in northern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Sep;63(3):558-63.
- 44.Vermiglio F, Finocchiaro MD, Lo Presti VP, La Torre N, Nucifora M, Trimarchi F. Partial beneficial effects of the so called "silent iodine prophylaxis" on iodine deficiency disorders (IDD) in northeastern Sicily endemia. *J Endocrinol Invest.* 1989 Feb;12(2):123-6.
- 45.Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Fenzi GF, Nanni P, Vitti P. Iodized salt prophylaxis of endemic goiter: an experience in Toscana (Italy). *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993 Dec;129(6):497-500.
- 46.Andò S, Maggiolini M, Di Carlo A, Diodato A, Bloise A, De Luca GP, Pezzi V, Sisci D, Mariano A, Macchia V. Endemic goiter in Calabria: etiopathogenesis and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 1994 May;17(5):329-33.
- 47.Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, Antonangeli L, Maccherini D, Nanni P, Loviselli A, Balestrieri A, Araneo G, et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in

- children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):600-3.
48. Martino E, Loviselli A, Velluzzi F, Murtas ML, Carta M, Lampis M, Murru R, Mastinu A, Arba ML, Sica V, et al. Endemic goiter and thyroid function in central-southern Sardinia. Report on an extensive epidemiological survey. *J Endocrinol Invest.* 1994 Sep;17(8):653-7.
49. Aghini Lombardi FA, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Bargagna S, Bertucelli B, Ferretti G, Sbrana B, Marcheschi M, et al. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J Endocrinol Invest.* 1995 Jan;18(1):57-62.
50. Frigato F, Cerisara D, De Vido D, Garola E, Girelli ME, Insolia C, Nacamulli D, Tatò L, Vianello Dri A, Busnardo B. Epidemiological survey of goiter and iodine deficiency in Veneto region. *J Endocrinol Invest.* 1996 Dec;19(11):734-8.
51. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, Vitti P. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Apr;82(4):1136-9.
52. Franzellin F. [Experience with iodine prophylaxis in the province of Bolzano]. *Ann Ist Super Sanita.* 1998;34(3):377-81.
53. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an

iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):561-6.

54. Lupoli G, Russo D, Fittipaldi MR, Vitale G, Napodano A, Pagliuca A, Nuzzo V, Fonderico F, Rampone E, Cascone E, Nasti A, Macchia V. Evaluation of goiter endemia by ultrasound in schoolchildren in Val Sarmento (Italy). *J Endocrinol Invest.* 1999 Jul-Aug;22(7):503-7.
55. Costante G, Grasso L, Schifino E, Marasco MF, Crocetti U, Capula C, Chiarella R, Ludovico O, Nocera M, Parlato G, Filetti S. Iodine deficiency in Calabria: characterization of endemic goiter and analysis of different indicators of iodine status region-wide. *J Endocrinol Invest.* 2002 Mar;25(3):201-7.
56. Fonzo D, Germano L, Gallone G, Migliardi M. Spot urinary iodine concentration as a measure of dietary iodine, evaluated in over 3800 young male subjects undergoing medical check-up preliminary to military enrolment in Piemonte and Aosta Valley (Italy). *J Endocrinol Invest.* 2003 Dec;26(12):1186-91.
57. Busnardo B, Nacamulli D, Frigato F, Vianello-Dri A, De Vido D, Mian C, Candiani F, Tomasella G, Zambonin L, Piccolo M, Girelli ME. Normal values for thyroid ultrasonography, goiter prevalence and urinary iodine concentration in schoolchildren of the Veneto Region, Italy. *J Endocrinol Invest.* 2003 Oct;26(10):991-6.
58. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Di Biase S, Calvanese E, Carbone D, Dorato M, Orio F Jr, Lupoli G, Lombardi G. Screening a coastal population in Southern Italy: iodine deficiency and prevalence of goitre, nutritional aspects and cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004 Feb;14(1):15-9.

59. Saggiorato E, Mussa A, Sacerdote C, Rossetto R, Arecco F, Origlia C, Germano L, Deandreis D, Orlandi F; Piemonte Goiter Study Committee. Thyroid volume and urinary iodine excretion in the schoolchild population of a Northwestern Italian sub-Alp metropolitan area. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jun;27(6):516-22.
60. Saggiorato E, Arecco F, Mussa A, Sacerdote C, Rossetto R, Origlia C, Germano L, Deandreis D, Orlandi F; Piedmont Goiter Study Committee. Goiter prevalence and urinary iodine status in urban and rural/mountain areas of Piedmont region. *J Endocrinol Invest.* 2006 Jan; 29(1):67-73.
61. Marino C, Martinelli M, Monacelli G, Stracci F, Stalteri D, Mastrandrea V, Puxeddu E, Santeusanio F. Evaluation of goiter using ultrasound criteria: a survey in a middle schoolchildren population of a mountain area in Central Italy. *J Endocrinol Invest.* 2006 Nov;29(10):869-75.
62. Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, Piccirilli F, Tommasi V, Cugini P, Ulisse S, Rossi Fanelli F, D'Armiento M. Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition.* 2008 May;24(5):458-61. Epub 2008 Mar 12.
63. Mian C, Vitaliano P, Pozza D, Barollo S, Pitton M, Callegari G, Di Gianantonio E, Casaro A, Nacamulli D, Busnardo B, Mantero F, Girelli ME. Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 May;70(5):776-80. Epub 2008 Sep 10.
64. Bonofiglio D, Catalano S, Perri A, Baldini MP, Marsico S, Tagarelli A, Conforti D, Guido R, Andò S. Beneficial effects of iodized salt prophylaxis on thyroid volume in an

iodine deficient area of southern Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jul;71(1):124-9. Epub 2008 Sep 24.

65. Mazzarella C, Terracciano D, Di Carlo A, Macchia PE, Consiglio E, Macchia V, Mariano A. Iodine status assessment in Campania (Italy) as determined by urinary iodine excretion. *Nutrition*. 2009 Sep;25(9):926-9.
66. Regalbuto C, Scollo G, Pandini G, Ferrigno R, Pezzino V. Effects of prophylaxis with iodised salt in an area of endemic goitre in north-eastern Sicily. *J Endocrinol Invest*. 2009 Dec 1.
67. Costa A., Ferro Luzzi G, Marocco F, Cottino F, Gianti S, Patrino G, Zoppetti G, Magro G, Buccini G, Balsamo A. An investigation on endemic goitre in some piedmontese valleys. 1967 *Panminerva Medica* vol.9(3)
68. Costa A. The clinical pattern of cretinism as seen in northern Italy. *Human development and the thyroid gland*. 1972
69. Mortara M, Epidemie gozzigene. Studio sugli episodi del Monferrato e dell'Alessandrino. (1943-45). Edizioni I.T.E.R. - Torino 1948
70. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (1997) Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull World Health Organ* 75(2):95-7
71. Massaro F, Vera L, Schiavo M, Lagasio C, Caputo M, Bagnasco M, Minuto F, Giusti M. Ultrasonography thyroid volume estimation in hyperthyroid patients treated with individual radioiodine dose *J Endocrinol Invest*. 2007 Apr;30(4): 318-22.

- 72.Sandell EB, Kolthoff IM. Microdetermination of iodine by catalytic method. *Mikrochem Acta* 1937; 1: 9-25.
- 73.Dun JT. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, WHO 1993.
- 74.Bordoux P. Measurement of iodine in the assessment of iodine deficiency. *Iodine Deficiency Disorders Newsletter* 1998; 4(1): 8-12.
- 75.Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993; 3: 119-123.
- 76.Unak P, Darcan S, Yurt F, Biber Z, Coker M. Determination of iodide amounts in urine and water by isotope dilution analysis. *Biol Trace Elem Res.* 1999 Winter; 71-72: 463-70.
- 77.Bier D, Rendl J, Ziemann M, Freystadt D, Reiners C. Methodological and analytical aspects of simple methods for measuring iodine in urine. Comparison with HPLC and Technicon Autoanalyzer II. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 Suppl 3: S27-31.
- 78.Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid urinary iodide test. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 Suppl 3: S12-6.
- 79.Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid urinary iodide test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar; 83(3):1007-1012.
- 80.Thomson CD, Smith TE, Butler KA, Packer MA, An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. *J Trace Elem Med Biol.* 1996 Dec; 10(4): 214-222.
- 81.Rendl J, Bier D, Reiners C. Methods for measuring iodine in urine and serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 Suppl 4: S34-41.

82. Fallouh S, Lejeune PJ, Barbaria J, Mallet B. Urinary iodide analysis: critical study of the digestion method. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004 Nov-Dec; 62(6): 695-700.
83. Benvenga S, Trimarchi F. Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-year experience. *Thyroid*. 2008 Apr;18(4):429-41
84. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Altavilla G, Calbo L, Rosanò A, Sindoni A, Trimarchi F, Benvenga S. Increased annual frequency of Hashimoto's thyroiditis between years 1988 and 2007 at a cytological unit of Sicily. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 Dec;71(6):525-34
85. Latina A, Gullo D, Trimarchi F, Benvenga S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PLoS One*. 2013;8(3): e55450.
86. Filippi U, Brizzolara R, Venuti D, Cesarone A, Maritati VA, Podestà M, Yung WF, Bottaro LC, Orselli A, Chiappori A, Schiavo M, Caputo M, Bonassi S, Bagnasco M. Prevalence of post-partum thyroiditis in Liguria (Italy): an observational study. *J Endocrinol Invest*. 2008 Dec;31(12):1063-8.

9. Ringraziamenti

Questo studio è frutto della collaborazione di molte persone, che negli anni si sono impegnate in equipe per raccogliere ed elaborare una notevole quantità di dati in Liguria, Toscana e Sicilia.

Ringrazio pertanto il professore Massimo Tonnacchera dell'Università di Pisa, il professore Concetto Regalbuto dell'Università di Catania e i loro collaboratori per la proficua collaborazione.

Un ringraziamento particolare va alla dott.ssa Antonella Olivieri dell'Istituto Superiore di Sanità che si è adoperata perché la raccolta dei dati, la loro elaborazione ed il loro confronto fossero possibili riuscendo a dar vita ad una banca dati inter-regionale che grazie a Lei, uscendo dalle rispettive Università, acquista ora un'utilità nazionale.

Grazie a tutti gli specializzandi in Endocrinologia dell'Università di Genova che negli anni si sono avvicinati negli aspetti pratici di raccolta dati dello screening ligure.

Certamente tutto questo non sarebbe stato possibile senza la preziosa collaborazione delle Direzioni Didattiche dei plessi scolastici interessati, che ci hanno permesso di entrare fisicamente nelle scuole coinvolte e fare gli esami in loco in orario scolastico, facilitando di non poco il raggiungimento del campione significativo.

Non ultimo, vorrei ricordare il compianto prof. Francesco Minuto che insieme al prof. Giusti e il mio relatore, prof. Bagnasco, aveva progettato lo screening Ligure dando vita al progetto di monitoraggio negli anni a venire.