www.ibsa.it

DeepIn

ENDOCRINOLOGIA

Numero 1, 2018

IBSA

Caring Innovation

Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China

Effetto dell'incremento dell'assunzione di iodio sulle patologie tiroidee in Cina

Gli autori

W. Teng, Z. Shan, X. Teng, H. Guan, Y. Li, D. Teng, Y. Jin, X. Yu, C. Fan, W. Chong, F. Yang, H. Dai, Y. Yu, J. Li, Y. Chen, D. Zhao, X. Shi, F. Hu, J. Mao, X. Gu, R. Yang, Y. Tong, W. Wang, T. Gao, C. Li

Pubblicato in *N Engl J Med* 2006 Jun 29;354(26):2783-93.

Per esclusivo uso interno

Background

L'introduzione in Cina del sale iodato, avvenuta nel 1996, ha comportato un **aumento dell'assunzione di iodio** (intake) in tutto il territorio.

I dati del Ministero della Salute cinese indicano che la mediana dell'escrezione urinaria di iodio (che rappresenta un surrogato dell'assunzione di iodio) è aumentata, passando da 165 mcg/L nel 1996 a 330 mcg/L nel 1997, stabilizzandosi a 306 mcg/L nel 1999.

In seguito all'istituzione di programmi di iodioprofilassi, l'intake di iodio in alcune popolazioni cinesi è divenuta più che adeguata (mediana dell'escrezione urinaria dello iodio 200-299 mcg/L) o eccessiva (> 300 mcg/L). Durante questo periodo è stato anche osservato un **incremento dei disordini tiroidei**.

Il progetto è nato nel 1999 come studio osservazionale di coorte* su tre diverse regioni con diversi livelli di assunzione di iodio.

* Studio di tipo epidemiologico condotto su individui esposti o meno a un fattore di rischio; serve a valutare nel tempo l'esito dell'esposizione, cioè la comparsa o meno della malattia, e la possibile relazione causa-effetto.

Per esclusivo uso interno

Obiettivo dello studio

Comprendere gli effetti dell'aumentato intake di iodio sulla salute della ghiandola tiroidea, verificando eventuali patologie indotte da un incremento dello iodio introdotto.

Per esclusivo uso interno

Disegno dello studio 1/2

- Selezione di tre comunità (coorti) rappresentative della popolazione cinese, con differenti livelli di introito di iodio:
  - **regione Panshan: leggera carenza di iodio** (escrezione urinaria mediana di iodio 84 mcg/L) dovuta a un consumo tradizionale di prodotti a basso contenuto di iodio (<3,4 mg/kg);
  - **regione Zhangwu: apporto iodico più che adeguato** (escrezione urinaria mediana di iodio 243 mcg/L) dopo l'introduzione del sale iodato nel 1996;
  - **regione Huanghua: eccessivo apporto nutrizionale di iodio** (escrezione urinaria mediana di iodio 651 mcg/L), dovuto principalmente all'elevato contenuto di iodio presente nell'acqua da bere (96-228 mcg/L).
- A **16.287 persone** >13 anni residenti nelle tre regioni da almeno dieci anni è stato somministrato un **questionario** riguardante: informazioni personali, status economico della famiglia, abitudini alimentari, tipo di sale utilizzato, quantità di sale ingerita quotidianamente, familiarità per le patologie tiroidee.

Per esclusivo uso interno

Disegno dello studio 2/2

- Alla prima fase dello studio (baseline, 1999) hanno partecipato 3.761 soggetti.
- Di questi, **3.018** (80,2%) hanno partecipato alla seconda fase (follow-up, 1999-2004).
- Sia al baseline che al follow-up tutti i soggetti sono stati sottoposti a:
  - palpazione ed ecografia tiroidea;
  - esame delle urine, con dosaggio dello iodio;
  - esame del sangue, con dosaggio dei livelli di TSH, anti-TPO, anti-Tg.

Nei soggetti con TSH <0,3 mUI/L oppure >4,8 mUI/L (valori utilizzati come riferimento) sono stati misurati anche fT3, fT4, anti-TSHR.

Criteri di esclusione

- Gravidanza
- Uso di contraccettivi orali

Per esclusivo uso interno

Materiali e metodi

Tabella 1. Criteri diagnostici utilizzati per caratterizzare le patologie tiroidee

Patologia tiroidea	Criteri diagnostici*
Ipotiroidismo franco	TSH >4,8 mUI/L, fT4 <10,3 pmol/L
Ipotiroidismo subclinico	TSH >4,8 mUI/L, fT4 nella norma
Tiroidite autoimmune	Anti-TPO >100 UI/ml con ipotiroidismo franco o subclinico
Tiroidite di Hashimoto	Con gozzo
Tiroidite atrofica	Senza gozzo
Valori autoanticorpi alti	Anti-TPO ≥50 UI/ml o anti-Tg ≥40 UI/ml
Ipertiroidismo franco	TSH <0,3 mUI/L; fT4 >24,5 pmol/L, fT3 >6,3 pmol/L, o entrambi
Ipertiroidismo subclinico	TSH <0,3 mUI/L, fT3 e fT4 nella norma
Morbo di Graves	Ipertiroidismo franco, gozzo diffuso o volume tiroideo normale a ecografia B-mode e anti-T-SHR >2 UI/L o anti-TPO >100 UI/ml
Gozzo	Volume tiroideo >19,4 ml (donne) o >25.6 ml (uomini)
Diffuso	Gozzo senza noduli
Nodulare	Gozzo con noduli con diametro >10 mm
Nodulo singolo	Nodulo singolo con diametro >5 mm, volume tiroideo nella norma
Noduli multipli	≥2 Noduli con diametro >5 mm, volume tiroideo nella norma

* Valori di riferimento: fT4=10,3-24,5 pmol/L; fT3=2,3-6,3 pmol/L; anti-TPO=7-50 UI/ml; anti-Tg=10-40 UI/ml; anti-T-SHR=≤2 UI/L. Per convertire i valori fT4 in ng/dl moltiplicare per 12.87.

Per esclusivo uso interno

Risultati 1/10

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e intake di iodio al baseline (1999)* e al follow-up (2004)

Caratteristiche	Panshan (leggera carenza di iodio)		Zhangwu (apporto di iodio più che adeguato)		Huanghua (eccessivo apporto di iodio)	
	1999 (N=1.103)	2004 (N=884)	1999 (N=1.584)	2004 (N=1.270)	1999 (N=1.074)	2004 (N=864)
Genere (M:F)	1:2,88	1:3,16	1:3,22	1:3,37	1:2,91	1:3,26
Età (anni)						
Media	36±13	42±12	39±13	45±12	37±13	42±12
Range	14-88	19-81	14-95	19-84	14-79	19-83
Escrezione urinaria di iodio (µg/L)						
Bambini**						
Mediana	84	88	243	214	651	634
Differenza interquartile	33-99	37-102	167-479	189-458	521-844	511-897
Coorte						
Mediana	103	97	375	350	615	635
Differenza interquartile	61-188	46-137	237-562	213-505	470-768	427-745
Iodio nell'acqua potabile (µg/L)						
Mediana	8.2	10.0	4.6	7,8	201,8	201,8
Differenza interquartile	1,4-17,0	8,1-12,4	2,4-13,9	6,6-10,0	174,7-260,5	167,6-205,7
Iodio nel sale (mg/kg)	<3,4	<3,4	54,5±3,6	45,6±5,9	23,3±5,6	25,0±10,0
Tg (ng/ml)						
Mediana	7.7	11.7	6.0	9.1	6.4	10.2
Differenza interquartile	4,4-13,4	6,6-21,6	3,3-10,7	4,8-17,2	3,6-11,4	5,9-20,4

* Per il 1999 dati di Yang *et al.*, 2002 e Li *et al.*, 2003. ** Valori ottenuti da 60 scolari di 8-10 anni.

Per esclusivo uso interno

Risultati 2/10

Soggetti

A eccezione dei diversi livelli di iodio introdotti con la dieta, le tre coorti sono molto omogene tra loro (tabella 2).

Anti-Tg

Poiché non sono stati riportati valori anti-Tg > 40 UI/mL, sono stati utilizzati solo i risultati di 3.335 soggetti al baseline e di 2.679 soggetti al follow-up. I livelli anticorpali differiscono significativamente nelle tre coorti, sia nel baseline che nel follow-up (tabella 2).

Per esclusivo uso interno

Risultati 3/10

Patologia tiroidea	Panshan	Zhangwu	Huanghua
	Numero di casi (%)		
Ipotiroidismo franco			
Prevalenza†	3 (0,3)	15 (0,9)	21 (2,0)
Incidenza	2 (0,2)	6 (0,5)	3 (0,3)
Ipotiroidismo subclinico			
Prevalenza†	10 (0,9)	46 (2,9)	65 (6,1)
Incidenza	2 (0,2)	33 (2,6)	25 (2,9)
Tiroidite autoimmune			
Prevalenza	5 (0,5)	27 (1,7)	30 (2,8)
Incidenza	2 (0,2)	13 (1,0)	11 (1,3)
Tiroidite di Hashimoto			
Prevalenza	4 (0,4)	16 (1,0)	16 (1,5)
Incidenza	0	4 (0,3)	4 (0,5)
Tiroidite atrofica			
Prevalenza	1 (0,1)	11 (0,7)	14 (1,3)
Incidenza	2 (0,2)	9 (0,7)	7 (0,8)
Ipertiroidismo franco			
Prevalenza‡	18 (1,6)	32 (2,0)	13 (1,2)
Incidenza	12 (1,4)	12 (0,9)	7 (0,8)
Ipertiroidismo subclinico			
Prevalenza‡	41 (3,7)	62 (3,9)	12 (1,1)
Incidenza	12 (1,4)	25 (2,0)	9 (1,0)
Morbo di Graves			
Prevalenza‡	15 (1,4)	20 (1,3)	12 (1,1)
Incidenza	7 (0,8)	7 (0,6)	5 (0,6)

Tabella 3. Prevalenza* e incidenza** cumulativa delle patologie tiroidee nelle tre regioni

* **Prevalenza**: numero di persone che presentano la malattia (casi esistenti) in una popolazione al tempo dell'osservazione.

** **Incidenza**: proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia (nuovi casi) in un determinato periodo di tempo.

(segue)

Per esclusivo uso interno

Risultati 4/10

Patologia tiroidea	Panshan	Zhangwu	Huanghua
	Numero di casi (%)		
Anti-TPO alto			
Prevalenza§	101 (9,2)	155 (9,8)	113 (10,5)
Incidenza	25 (2,8)	52 (4,1)	32 (3,7)
Anti-Tg alto			
Prevalenza§	99 (9,0)	142 (9,0)	101 (9,4)
Incidenza	29 (3,3)	49 (3,9)	44 (5,1)
Gozzo diffuso			
Prevalenza¶	159 (19,5)	205 (13,5)	54 (5,1)
Incidenza	48 (7,1)	53 (4,4)	57 (6,9)
Gozzo nodulare			
Prevalenza¶	30 (3,7)	52 (3,4)	26 (2,5)
Incidenza	34 (5,0)	29 (2,4)	7 (0,8)
Nodulo singolo			
Prevalenza¶	72 (8,8)	125 (8,3)	43 (4,1)
Incidenza	27 (4,0)	69 (5,7)	46 (5,6)
Noduli multipli			
Prevalenza¶	31 (3,8)	29 (1,9)	71 (6,7)
Incidenza	3 (0,4)	15 (1,2)	8 (1,0)

(continua)

La prevalenza è calcolata al baseline (1999); l'incidenza è cumulativa (1999-2004). Il numero totale dei casi su cui sono basate le percentuali di incidenza e prevalenza delle patologie tiroidee, eccetto gozzo e noduli, sono 1.103 e 884 per Panshan, 1.584 e 1.270 per Zhangwu e 1.074 e 864 per Huanghua. Per gozzo e noduli sono 815 e 678 per Panshan, 1.514 e 1.204 per Zhangwu e 1.056 e 826 per Huanghua.

† Prevalence data are from Shan *et al.*, 2001.
‡ Prevalence data are from Yang *et al.*, 2002.
§ Prevalence data are from Li *et al.*, 2002.
¶ Prevalence data are from Hu *et al.*, 2002.

Per esclusivo uso interno

Risultati 5/10

Ipotiroidismo

Al follow-up **11 soggetti** hanno ricevuto una diagnosi di **ipotiroidismo franco**, 7 dei quali (64%) per tiroidite autoimmune.

Inoltre, a **60 soggetti** è stata diagnosticata una **forma subclinica di ipotiroidismo**, 20 dei quali (33%) con elevati livelli di anti-TPO (≥50 UI/mL).

L'incidenza cumulativa dell'ipotiroidismo subclinico è significativamente più elevata nella regione Zhangwu (dove vi è un più che adeguato apporto iodico) **e nella regione Huanghua** (in cui si ha un eccessivo apporto nutrizionale di iodio).

Dei **121 soggetti** con diagnosi di **ipotiroidismo subclinico** al baseline, 100 (82,6%) hanno partecipato al follow-up e nessuno è stato messo in terapia con LT4.

Al follow-up, di questi 100 soggetti:

- 29 (29%) hanno mostrato un **ipotiroidismo subclinico persistente**: **42,9% nella regione Panshan** dove vi è una leggera carenza di iodio, 40,5% nella coorte di Zhangwu e 17,6% in quella di Huanghua;
- 5 hanno sviluppato un ipotiroidismo franco;
- 66 sono divenuti eutiroidei.

Per esclusivo uso interno

Risultati 6/10

L'analisi di regressione logistica* ha mostrato che valori di TSH >6 mUI/L, anti-TPO ≥50 UI/mL o anti-Tg ≥40 UI/mL e un aumento dell'intake di iodio (passaggio da assunzione leggermente carente a più che adeguata) sono **fattori di rischio per una forma persistente di ipotiroidismo subclinico**.

Un'analisi separata ha inoltre mostrato che valori di TSH >2 mUI/L, elevati livelli di anticorpi anti-tiroidei e il passaggio a un intake di iodio da leggermente carente a più che adeguata o a eccessivo costituiscono **fattori di rischio per un ipotiroidismo subclinico in quei soggetti che al basale mostravano una normale funzione tiroidea**.

* Metodologia impiegata per prevedere il valore di una variabile dipendente dicotomica (che assume cioè solo i valori 0 e 1, corrispondenti a successo o insuccesso) sulla base di un insieme di variabili esplicative, sia di tipo qualitativo che quantitativo.

Per esclusivo uso interno

Risultati 7/10

Tiroidite autoimmune e autoanticorpi tiroidei

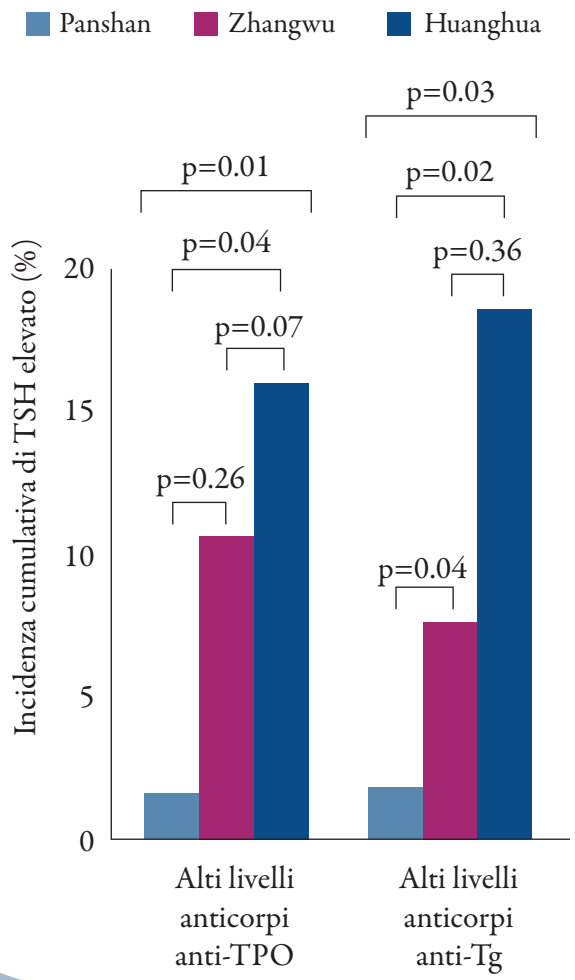
La prevalenza e l'incidenza cumulativa dell'autoimmunità tiroidea differiscono significativamente tra le coorti (tabella 3). In particolare, **l'incidenza cumulativa per la tiroidite autoimmune è significativamente più elevata nelle regioni dove vi è un più che adeguato (Zhangwu; 1,0%) o eccessivo apporto nutrizionale di iodio (Huanghua; 1,3%)**, mentre non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza cumulativa degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg nelle tre coorti.

La prevalenza della tiroidite di Hashimoto e della tiroidite atrofica differisce significativamente tra le tre coorti (tabella 3).

213 soggetti eutiroidei con elevati livelli di anti-TPO erano presenti nel baseline; di questi, 184 (86,4%) hanno partecipato al follow-up. Tra questi, 146 (79,3%) hanno mantenuto elevati livelli anticorpali (Panshan 83,9%; Zhangwu 84,9%; Huanghua 65,3%), con una **percentuale di eutiroidismo persistente significativamente più elevata nelle regioni Panshan e Zhangwu** (moderata carenza di iodio e più che adeguato apporto iodico, rispettivamente).

Per esclusivo uso interno

Risultati 8/10



L'incidenza cumulativa di livelli di TSH >4,8 mUI/L tra i soggetti eutiroidei con elevati livelli di anticorpi anti-TPO e anti-Tg **aumenta con l'incremento dell'intake di iodio in tutte le tre regioni.**

Ipertiroidismo

Non vi è differenza significativa fra le tre regioni nell'incidenza cumulativa di ipertiroidismo franco o morbo di Graves, mentre differisce la prevalenza della forma subclinica di ipertiroidismo (tabella 3).

Dei 115 soggetti con ipertiroidismo subclinico presenti al baseline, 92 hanno partecipato al follow-up e nessuno è stato trattato. Al follow-up il 5,4% ha sviluppato la forma conclamata, il 19,6% ha mantenuto la forma subclinica mentre il 71,7% è divenuto eutiroideo.

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che valori di TSH <0,3 mUI/L, livelli elevati di anticorpi anti-TPO e la presenza di gozzo sono fattori di rischio per l'ipertiroidismo franco.

Per esclusivo uso interno

Risultati 9/10

Gozzo

La prevalenza e l'incidenza cumulativa di **gozzo diffuso** differiscono significativamente nelle tre coorti, con un'incidenza più elevata nelle regioni Panshan e Huanghua (moderata carenza di iodio e eccessivo apporto nutrizionale di iodio, rispettivamente), mentre l'incidenza cumulativa di **gozzo nodulare** si riduce all'aumentare dell'intake di iodio.

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che il sesso femminile, una moderata carenza iodica o un eccessivo intake di iodio accompagnato da elevati livelli di anticorpi anti-tiroideo costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di gozzo nei soggetti normali.

Cancro della tiroide

Nessun caso di carcinoma tiroideo è stato descritto nella regioni Pansha e Zhangwu al baseline, mentre sono stati documentati 10 casi di carcinoma papillare nella regione Huanghua dove è presente un eccessivo apporto di iodio. Al follow-up sono stati diagnosticati 13 nuovi casi di carcinoma papillare nella stessa regione Huanghua.

Per esclusivo uso interno

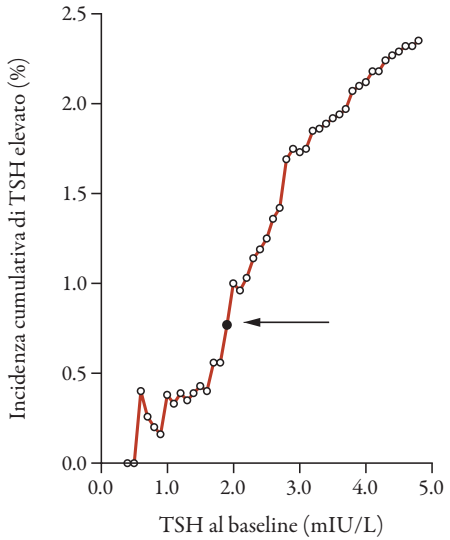
Risultati 10/10

Follow-up e valori di TSH

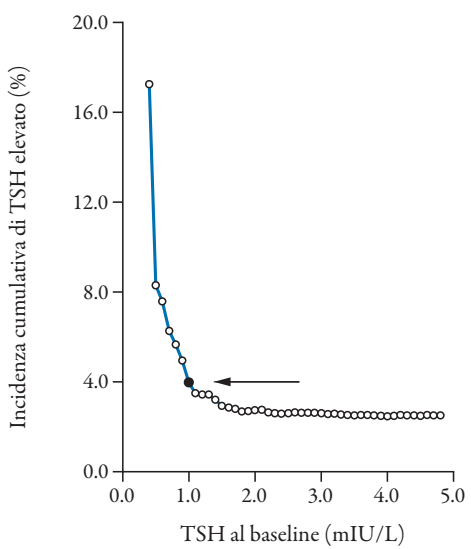
I dati di follow-up sono stati ottenuti da un totale di **2.727 soggetti** che al baseline avevano **livelli normali di TSH**.

Di questi, al **follow-up 68 (2,5%) mostrano valori di TSH <0,3 mUI/L** (20 soggetti con ipertiroidismo franco e 48 con la forma subclinica), **64 (2,3%) hanno livelli di TSH >4,8 mUI/L** (5 soggetti con ipotiroidismo franco e 59 con la forma subclinica).

A



B



La figura mostra l'incidenza cumulativa di livelli di TSH non a target rispetto al baseline:

- livelli di TSH >1,9 mUI/L al baseline sono associati a una maggiore incidenza di livelli sierici di TSH superiori al limite maggiore del range di normalità (TSH >4,8 mUI/L) dopo 5 anni;
- livelli di TSH <1 mUI/L al baseline sono associati a un'aumentata incidenza di livelli di TSH al di sotto del limite inferiore del range (TSH <0,3 mUI/L) al follow-up.

Quindi, i soggetti che al baseline hanno un TSH compreso tra 1 e 1,9 mUI/L sono esposti a una minore incidenza di alterazioni dei livelli di TSH nei 5 anni successivi.

Per esclusivo uso interno

Conclusioni

I risultati di questo studio suggeriscono un legame tra un aumento dell'intake di iodio e l'ipotiroidismo.

Non è stata osservata nessuna differenza significativa nell'incidenza cumulativa di ipotiroidismo franco nelle tre coorti, **mentre quella di ipotiroidismo subclinico è significativamente più elevata nella regione Zhangwu, ove è presente un più che adeguato apporto iodico**.

Livelli eccessivi o più che adeguati di apporto iodico possono incrementare l'incidenza e la prevalenza di tiroiditi autoimmuni.

Tra i soggetti che hanno elevati livelli di anticorpi anti-TPO o anti-Tg il tasso di progressione verso l'ipotiroidismo correla direttamente con l'intake di iodio.

Sebbene l'integrazione con lo iodio dovrebbe essere implementata per prevenire o trattare i disturbi dovuti alla carenza di questo elemento, è importante capirne i limiti: la supplementazione iodica non dovrebbe essere introdotta nelle regioni in cui è già presente un adeguato apporto iodico.

Per esclusivo uso interno

© Copyright 2018 by Percorsi Editoriali di Carocci editore