



I disordini da carenza nutrizionale di iodio in Europa: aggiornamento 2019

John H. Lazarus¹

Publicato online: 22 maggio 2020
© The Author(s) 2020

Sommario Il gozzo endemico in Europa è riconosciuto da diversi secoli e la carenza nutrizionale di iodio (IDD) è nota da più di 150 anni. L'impatto della IDD sullo sviluppo del sistema nervoso e particolarmente sul quoziente intellettivo (QI) e sul rendimento scolastico dei bambini è stato documentato negli ultimi 40 anni ma i Ministeri della Salute hanno dedicato scarsa attenzione al problema e, di conseguenza, il consumo di sale fortificato con iodio in Europa è molto variabile. L'Unione Europea ha finanziato un ulteriore progetto Horizon 2020 per valutare la discrepanza nelle misurazioni dello iodio, determinare il ruolo della tireoglobulina circolante quale marcatore di IDD in gravidanza e studiare lo stato di nutrizione iodica combinando i risultati di tre grandi studi di coorte in Spagna, Regno Unito e Paesi Bassi. In aggiunta è stato sviluppato un modello di coorte aperta “*state-transition*”, finalizzato a prevedere le conseguenze sanitarie ed economiche di un programma di prevenzione delle IDD. Tale analisi ha concluso per il positivo costo/beneficio dell'uso del sale fortificato con iodio quale misura preventiva contro l'IDD in una popolazione moderatamente iodo-deficiente, quale quella residente in Europa. È auspicabile che la dichiarazione di Cracovia possa sostenere future politiche di implementazione a livello dei Ministeri della Salute.

Proposto da Francesco Trimarchi.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (<https://doi.org/10.1007/s40619-020-00732-0>) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ J.H. Lazarus
lazarus@cardiff.ac.uk

¹ Regional Coordinator Iodine Global Network, West and Central Europe, Thyroid Research Group, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

Parole chiave Iodio · Europa · Tiroide · Monitoraggio nutrizione iodica · Politica profilassi iodica · Dichiarazione di Cracovia

Introduzione

Il gozzo in Europa è noto e documentato da diversi secoli. L'esistenza dello iodio, però, è stata scoperta solo all'inizio del XIX secolo e il suo ruolo nell'eziologia del gozzo endemico non è stato considerato fino alla fine dello stesso secolo. Nel secolo successivo le conoscenze sono progredite notevolmente grazie ai primi studi prospettici che hanno dimostrato gli effetti della somministrazione di iodio sulla riduzione del volume del gozzo e grazie alla comprensione del ruolo fisiologico dello iodio e del suo quotidiano fabbisogno nell'alimentazione umana. L'aver realizzato che la correzione della deficienza iodica potesse migliorare le funzioni cognitive ha stimolato studi sulla somministrazione di iodio prima del concepimento e durante la gravidanza nelle aree più gravemente interessate dalla carenza nutrizionale di iodio. A quel tempo non si sapeva che la tiroxina attraversasse la placenta e, conseguentemente, il miglioramento delle funzioni mentali fu attribuito allo iodio piuttosto che alla tiroxina. È ora chiaro che lo iodio è necessario alla sintesi materna di tiroxina prima che questa sia trasportata dalla placenta al feto. Recenti avanzamenti nella comprensione dell'azione ormonale tiroidea e dell'interazione di molte piccole popolazioni cellulari hanno arricchito le nostre conoscenze relative al trasporto degli ormoni tiroidei all'interno del cervello, quantunque molti dettagli non siano stati ancora chiariti.

Dal punto di vista pratico di tutela della salute pubblica, la nutrizione iodica in una popolazione può essere migliorata dalla disponibilità di sale fortificato con iodio in concentrazione appropriata.

L'attuazione di tale misura strategica è risultata in una riduzione dei paesi iodo-carenti nel mondo da 110 nel 1990 a 25 nel 2015. Al tempo stesso, la nutrizione iodica nei cinque-seicento milioni di abitanti l'Europa è ancora variabile e questa breve rassegna fornirà un aggiornamento relativo agli ultimi cinque anni.

Recenti progressi

La rete globale dello iodio (Iodine Global Network, IGN), unitamente a UNICEF, WHO e altre organizzazioni non governative, si è posta in prima linea nella ricerca di miglioramenti nella nutrizione iodica a livello mondiale negli ultimi 33 anni, sostenendo l'uso di sale iodato a livello nazionale.

Come sopra detto, questo ha avuto successo quantunque sopravvenuti problemi relativi alla qualità del sale e del monitoraggio rimangano ancora in piedi. L'ultima mappatura della nutrizione iodica del 2019 (https://www.ign.org/cm_data/Global_Scorecard_2019_SAC.pdf) indica che l'introito iodico è stato giudicato adeguato in 31 dei 41 paesi (o territori) europei. Sei paesi sono stati giudicati iodo-carenti. I dati sono basati sulla misura della mediana dell'escrezione iodica urinaria in bambini in età scolare. In 4 aree (per circa 0,5 milioni di abitanti) non ci sono dati disponibili e in 5 i rilevamenti risalgono a più di 15 anni fa.

Progetto Euthyroid

Nel 2015 un consorzio di paesi europei (la maggior parte membri della Unione Europea) hanno ottenuto un finanziamento Horizon 2020 per 3 milioni di euro per 3 anni. Titolo del progetto era *Verso l'eliminazione della carenza iodica e delle malattie tiroidee prevenibili in Europa*, in breve *Euthyroid*. È stato puntualizzato che sono diverse le ragioni che impediscono un'adeguata nutrizione iodica in Europa. Esse si basano sui seguenti fatti:

1. l'Europa è molto diversificata rispetto allo stato nutrizionale iodico, che varia da moderata o lieve deficienza fino alla sufficienza. I programmi di prevenzione delle IDD non sono all'ordine del giorno in tutta Europa e molti paesi non sono impegnati nel monitoraggio e nell'armonizzazione dei programmi di prevenzione. Queste importanti differenze risultano nella mancanza di un impegno per un approccio pan-europeo alla prevenzione delle IDD;
2. le strategie di prevenzione e monitoraggio in Europa sono molto frammentate: l'UE non ha una politica comune relativa alla prevenzione delle IDD. Alcuni paesi usano iodato o iodio nella prevenzione volontaria o obbligatoria, altri con deficienza iodica da lieve a moderata non hanno ancora un programma di prevenzione;

Tabella 1 Pacchetti di ricerca del Progetto *Euthyroid*

-
- Studi sugli esiti e costituzione di un registro europeo
 - Armonizzazione degli studi nazionali sulla tiroide e le IDD
 - Tireoglobulina quale marcatore delle IDD
 - Nutrizione iodica materna durante la gravidanza e sviluppo neuropsicologico del nato
 - Economia della salute, tecnologie per la salute e politica della salute
 - Diffusione dei risultati e gestione
-

3. esistono diversi sistemi di conservazione dei dati. L'approccio frammentato alla gestione degli IDD in Europa ha prodotto degli archivi nazionali i cui dati sono frequentemente poco paragonabili, difficilmente accessibili o incompatibili. *Euthyroid* ha lo scopo di armonizzare gli studi e generare dati confrontabili. Inoltre, il progetto produce un registro e prova a generare un database europeo con dati confrontabili e con l'osservazione delle influenze delle IDD sulla salute per consentire sofisticate analisi sull'esito della profilassi e sui costi/benefici;
4. È stato anche rilevato che il problema delle IDD non è adeguatamente percepito né dai ricercatori impegnati nella salute pubblica né dall'opinione pubblica generale. È stato anche considerato che è importante standardizzare i metodi di intervista, le misure di laboratorio e ecografiche e che i ricercatori nel campo della salute pubblica in Europa e relativamente a disordini diffusi dovrebbero essere meglio informati sull'importanza delle IDD sul piano individuale e della generalità della popolazione. La scarsa consapevolezza è risultata in una sottovalutazione delle conseguenze delle IDD che frequentemente si esprimono a livello individuale in modo molto lieve o addirittura non rilevato. Il progetto è stato strutturato in distinti pacchetti di lavoro (Tabella 1).

Risultati di Euthyroid

Dopo il completamento del progetto sono stati pubblicati diversi lavori. Itterman [1] ha dimostrato notevoli variazioni fra i risultati di laboratori di elevata qualità e lunga esperienza nella misura dello iodio. Le concentrazioni iodiche urinarie (UIC) sono state misurate il 303 campioni derivati dal *Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study* e da volontari della *University Medicine Greifswald* in quattro diversi laboratori in Germania. Le mediane di UIC sono risultate differenti nei quattro laboratori (ICP-MS: 77 µg/L; Lab1: 69 µg/L; Lab2: 73 µg/L; Lab3: 111 µg/L). Le curve di regressione lineare che associavano i livelli misurati nei Lab1-Lab3 con quelli di ICP-MS mostravano intercette significativamente diverse da 0 e pendenza significativamente diversa da 1. Tali dati indicavano che le misure di UIC negli studi di monitoraggio non sono

paragonabili, il che suggerisce una forte urgenza di standardizzazione. I risultati rafforzano questa raccomandazione e sostengono l'idea che la standardizzazione dei metodi sia preliminare a ogni richiesta di finanziamento europeo nel campo. Gli adulti e in particolare le gestanti sono a rischio di carenza iodica e una forte azione è necessaria. È inoltre necessaria una più uniforme legislazione relativa alla fortificazione del sale per assicurare una più frequente utilizzazione di sale iodato invece di quello non iodato. È necessario un ulteriore impegno per armonizzare gli studi sullo iodio e sulla sua misurazione per migliorare la qualità delle analisi inter-laboratori dei diversi paesi.

Volzke et al. [2] hanno documentato la costituzione di un database congiunto europeo che combina gli esiti basati sul registro e i dati di monitoraggio quali strumenti di armonizzazione delle metodologie di ricerca. Il gruppo conclude che gli studi di monitoraggio potrebbero essere ottimizzati grazie a procedure di standardizzazione centralizzate per migliorare la comparabilità dei risultati di vari studi. È stato anche evidenziato che nessuno studio sul consumo di iodio può sostituire la diretta valutazione degli esiti in termini di salute. In questa luce si raccomanda fortemente che la valutazione della salute in termini economici sia condotta in aree a lieve carenza iodica, comprendendo popolazioni da regioni con diverse caratteristiche ambientali, etniche e culturali.

La possibile utilità della misura della tireoglobulina circolante quale biomarcatore della deficienza iodica è stata esaminata in una popolazione di riferimento di donne gestanti [3] nella quale la mediana della Tg misurata su *Dried Blood Spot* (DBS) era 9,2 g/L, non significativamente diversa nei tre trimestri. I valori di riferimento erano compresi fra 0,3 e 43,5 g/L. In un range di introito iodico le concentrazioni di Tg disegnavano una U. Si concluse che una mediana di DBS-Tg pari a 10 g/L con < 3% di valori di 44 g/L erano indicativi di sufficienza iodica. Non si era rilevata necessità della contestuale misura dei TgAb per definire lo stato nutrizionale iodico.

Il Progetto ha consentito la valutazione di tre coorti di neonati in relazione allo stato nutrizionale iodico e lo sviluppo nervoso dei nati. Le coorti prese in esame erano la spagnola INMA [4], la ALSPAC, del Regno Unito [5], e la Generation R, dei Paesi Bassi [6]. In uno studio che esaminava somiglianze e differenze dell'alimentazione e di altri determinanti la nutrizione iodica nelle gestanti delle tre coorti europee [7], le determinanti dietetiche coorte-specifiche riflettevano probabilmente non solo le abitudini alimentari ma anche le politiche di supplementazione iodica: quindi gli interventi pubblici finalizzati a migliorare la nutrizione iodica debbono essere paese-specifici. Passando all'associazione dello stato iodico materno con il QI del bambino, Levie e collaboratori [8] hanno condotto una meta-analisi prospettica dei dati individuali dei partecipanti dalle tre coorti sopra citate che coinvolsero 6.180 coppie di madri

e bambino mediante la misura della concentrazione urinaria di iodio e creatinina in gravidanza e del QI dei nati. I risultati dimostrarono che lo sviluppo cerebrale fetale è vulnerabile alla deficienza iodica da lieve a moderata, specialmente nel primo trimestre.

Gli autori conclusero che la supplementazione iodica in donne con deficienza iodica da lieve a moderata debba essere iniziata non più tardi del primo trimestre.

In una meta-analisi delle stesse coorti finalizzata all'esame del QI e di tratti autistici, Levie et colleghi [9] hanno anche dimostrato che una ridotta FT4 è associata in modo consistente con il QI non verbale ma non hanno rilevato alcuna associazione con il QI verbale. L'ipotiroidismo materno era anche associata con un maggiore rischio di tratti autistici. Comunque, in uno studio ulteriore dello stesso gruppo [10] non è stata trovata alcuna evidenza di associazione fra la funzione tiroidea materna e il deficit di attenzione e disordine da iperattività (ADHD). La relazione fra questi aspetti dello sviluppo cerebrale e lo stato iodico materno non è stata valutata direttamente bensì per inferenza in relazione ai livelli ormonali tiroidei nella madre. Come gli stessi autori concludono, la relazione è complessa e richiede ulteriori ricerche.

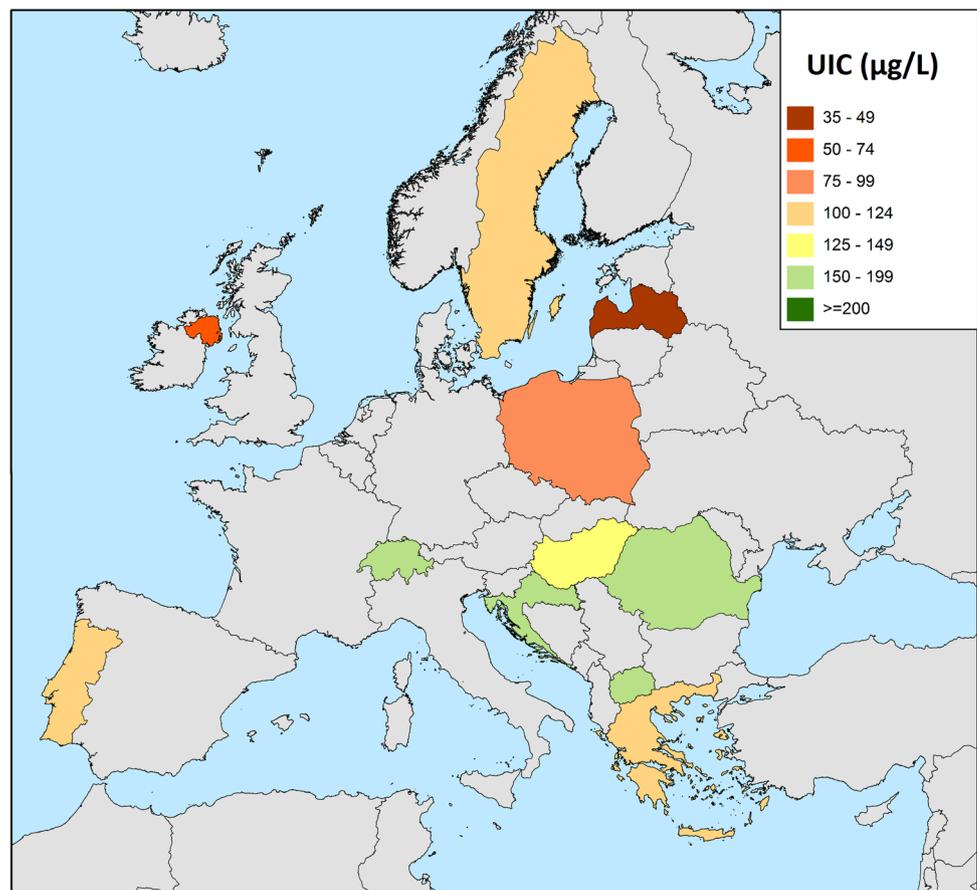
Rochau e colleghi [11] hanno sviluppato un modello di coorte aperto *state-transition* allo scopo di prevedere le conseguenze sanitarie ed economiche del programma di prevenzione delle IDD basato sulla fortificazione del sale con iodio. Il modello è stato sviluppato per un'ipotetica popolazione tedesca con carenza iodica moderata. I risultati hanno mostrato che la prevenzione delle IDD mediante sale fortificato con iodio è una misura economicamente sostenibile in una popolazione con moderato deficit iodico. L'analisi fornisce quindi chiare implicazioni politiche per l'Europa e per altre regioni del mondo.

Di recente, Itterman e collaboratori [12] hanno prodotto una mappa dell'Europa basandosi su recenti studi di monitoraggio. La Fig. 1 rappresenta la situazione relativa alla nutrizione iodica in gravidanza. Si può notare una grave carenza di dati per molti paesi europei e il numero dei paesi che documentano un'adeguata nutrizione iodica è molto limitato.

Per esempio, è diffusa l'opinione che la Scandinavia sia iodo-sufficiente ma dati recenti hanno invece dimostrato che le gestanti svedesi sono iodo-carenti [13].

Quantunque non si disponga di dati rappresentativi della realtà nazionale per molti paesi, per molti stati sono disponibili dati regionali e subnazionali. Ad esempio, diversi studi locali condotti nel Regno Unito hanno dimostrato carenza iodica in gravidanza. Lo studio *EUTHyroid* ha prodotto strumenti e infrastrutture utili a migliorare la qualità del monitoraggio e persegue una strategia di diffusione dei risultati per raggiungere i responsabili della politica sanitaria e l'opinione pubblica grazie alla stretta connessione stabilita

Fig. 1 Mappa standardizzata della mediana della concentrazione urinaria iodica (UIC) nelle donne gestanti in Europa; le aree in grigio indicano che non ci sono dati disponibili. La legenda in alto a destra riflette un introito iodico adeguato in gestanti con una UIC di 150–249 $\mu\text{g/L}$, come raccomandato dall'OMS



con i soggetti impegnati nel campo del monitoraggio e nella prevenzione delle IDD.

Attuale scenario della nutrizione iodica in Europa

Il progetto *EUthyroid* si è concluso con la Dichiarazione di Cracovia (*Krakow Declaration on Iodine*, 18 aprile 2018, <https://www.iodinedeclaration.eu>).

Tale dichiarazione, sottoscritta da un largo gruppo di esperti impegnati nel campo, ha suscitato un allarme sulla serietà di questo problema di salute pubblica e ha denunciato la mancanza di azione politica dedicata a valutare, controllare e prevenire le IDD. La dichiarazione chiama i politici, i responsabili della salute pubblica e gli studiosi a unire le proprie forze per assicurare che le strategie esistenti per la prevenzione delle IDD siano implementate in tutta Europa.

Fino ad oggi, circa 80 organizzazioni che vanno dalle associazioni di pazienti ai medici agli scienziati e all'industria, e più di 370 persone, hanno firmato il documento sollecitando la politica ad agire. Attualmente si sta lavorando con i funzionari dell'Unione Europea a Bruxelles e di singoli paesi per dare seguito ai contenuti della dichiarazione,

presentando il problema delle IDD alla Commissione e al Parlamento Europeo. In aggiunta, si auspica che siano continuati studi sul monitoraggio e sull'azione politica da intraprendere in Europa. Come sopra detto, molti paesi nel continente presentano vari gradi di carenza iodica da lieve a moderata. In una minoranza di essi si è raggiunta la iodo-sufficienza grazie alla profilassi con sale fortificato con iodio, come in molti paesi balcanici. Si deve comunque considerare che anche in paesi in cui la popolazione generale è iodo-sufficiente, questo non è vero in gravidanza o nella fase pre-concepimento. Considerando il fatto che la richiesta di iodio aumenta in gravidanza in modo sostanziale, una concentrazione iodica urinaria mediana di 150–249 $\mu\text{g/L}$ è quella che rivela un'adeguata nutrizione iodica della gestante. Due terzi dei paesi europei che hanno calcolato la nutrizione iodica in gravidanza hanno rilevato un apporto iodico inadeguato [14]. Non ci sono, al momento, dati comparabili ma i risultati di *EUthyroid* hanno puntato i riflettori sull'importanza di un'adeguata nutrizione iodica in gravidanza. Senza un'azione specifica e con l'attuale supplementazione iodica, calibrata sui 150 $\mu\text{g}/\text{die}$ non si potrà raggiungere il livello richiesto in gravidanza.

Solo in alcune gestanti un maggiore introito iodico potrebbe essere garantito in modo soddisfacente da latte vacci-

no assunto in quantità superiore e da pesce di mare, ma tale possibilità è limitata a una minoranza privilegiata.

Si auspica che il nuovo decennio veda chiare iniziative politiche che garantiscano un'adeguata nutrizione iodica alla popolazione d'Europa.

Conflitto di interesse L'autore John H. Lazarus dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Ittermann T, Johner S, Below H et al (2018) Interlaboratory variability of urinary iodine measurements. *Clin Chem Lab Med* 56:441–447
2. Völzke H, Caron P, Dahl L et al (2016) Ensuring effective prevention of iodine deficiency disorders. *Thyroid* 26:189–196
3. Stinca S, Andersson M, Weibel S et al (2017) Dried blood spot thyroglobulin as a biomarker of iodine status in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 102:23–32
4. Guxens M, Ballester F, Espada M et al (2012) Cohort profile: the INMA–Infancia y Medio Ambiente (environment and childhood) project. *Int J Epidemiol* 41:930–940
5. Boyd A, Golding J, Macleod J et al (2013) Cohort profile: the “children of the 90s” – the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol* 42:111–127
6. Kooijman MN, Kruithof CJ, van Duijn CM et al (2016) The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol* 31:243–264
7. Dineva M, Rayman MP, Levie D et al (2019) Similarities and differences of dietary and other determinants of iodine status in pregnant women from three European birth cohorts. *Eur J Nutr* 59(1):371–387
8. Levie D, Korevaar TI, Bath SC et al (2019) Association of maternal iodine status with child IQ: a meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab* 104:5957–5967
9. Levie D, Korevaar TI, Bath SC et al (2018) Thyroid function in early pregnancy, child IQ, and autistic traits: a meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab* 103:2967–2979
10. Levie D, Korevaar TI, Mulder TA et al (2019) Maternal thyroid function in early pregnancy and child attention-deficit hyperactivity disorder: an individual-participant meta-analysis. *Thyroid* 29:1316–1326
11. Rochau U, Rushaj V, Schaffner M et al (2020) Decision-analytic modelling studies in prevention and treatment of iodine deficiency disorders and thyroid disorders: a systematic overview. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0776>
12. Ittermann T, Albrecht D, Arohanka P et al (2020) Standardized map of iodine status in Europe. *Thyroid*, in press
13. Manousou S, Andersson M, Eggertsen R et al (2019) Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *Eur J Nutr*. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02102-5>
14. Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K et al (2015) Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:672–674