

## OSSERVATORIO REGIONALE LIGURIA

Marcello Bagnasco (a), Mara Schiavo (a), Elena Nazzari (a), Irene Bossert (a), Giampaola Pesce (a), Marta Panciroli (a), Diego Ferone (a), Antonio Dimida (b), Daniela Rotondi (c), Simona De Angelis (c)  
(a) *Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Genova*  
(b) *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*  
(c) *Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

### Introduzione

L'Osservatorio regionale della Liguria ha iniziato la sua attività nel 2006: in precedenza non erano state implementate attività di monitoraggio né erano disponibili dati sistematici sullo stato di nutrizione iodica e sulla prevalenza del gozzo, nonostante rapporti aneddotici (già dal XIX secolo) ed estensione di studi avviati nell'adiacente Piemonte avessero suggerito la presenza di significativa epidemia gozzigena almeno nelle zone dell'entroterra della regione (1).

Nel precedente Rapporto ISTISAN del 2014 (1) sono stati esposti i risultati del primo monitoraggio dello stato di nutrizione iodica e della prevalenza del gozzo in Liguria, svolto tra il 2007 e il 2008 in due aree, una costiera urbana nel ponente della città di Genova (circoscrizioni di Pegli/Prà/Voltri) e una dell'entroterra (Valle Stura, Comuni di Masone, Campoligure, Rossiglione)

Nel corso di tale sorveglianza sono stati sottoposti a determinazione della ioduria *spot* e a valutazione ecografica della tiroide 1234 alunni, pari all'84% della popolazione scolastica della scuola media inferiore (range di età 11-16 aa). I risultati, riportati in dettaglio nel precedente report, dimostravano già a partire dal 2007 una condizione di iodo-sufficienza, con iodurie mediane superiori a 100 µg/L, sia nell'area urbana che in quella rurale, anche se i consumi di sale arricchito di iodio risultavano inferiori al 50% (come rilevato con l'uso di appositi questionari somministrati). A fronte di questo risultato, si rilevavano ancora percentuali di gozzo significativa (chiaramente superiori alla soglia del 5% indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e di nodularità tiroidea), a indicare che la iodo-sufficienza era stata raggiunta in epoca verosimilmente recente.

A partire dal 2015 è stata implementata una nuova azione di monitoraggio nelle stesse aree e con le stesse modalità, al fine di verificare il mantenimento della condizione di iodo-sufficienza e l'andamento della prevalenza del gozzo. I risultati ottenuti sono l'oggetto del presente report.

### Soggetti e metodi

Nell'anno 2015 sono stati esaminati 191 scolari residenti in Valle Stura (Comuni di Masone, Campoligure, Rossiglione) e 384 residenti nei quartieri costieri del ponente di Genova (circoscrizioni di Pegli/Prà/Voltri), per un totale di 575 ragazzi.

A tutti i soggetti è stato somministrato l'identico questionario anamnestico usato nel *survey* precedente, da compilare a domicilio, con domande riguardanti l'uso del sale iodato e la familiarità nota per patologia tiroidea. Sono stati inoltre registrati i dati antropometrici. L'esame ecografico è stato eseguito mediante ecografo portatile ESAOTE Mylab 25 con sonda da 25 MHz.

Le ecografie sono state eseguite da due operatori esperti dopo *training* specifico e simultaneo (2): le caratteristiche ecografiche e le modalità di rilievo della volumetria sono state armonizzate con gli operatori degli Osservatori delle altre regioni italiane.

La determinazione della ioduria è stata effettuata in maniera duplice: su tutti i campioni mediante spettrometria di massa (*Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*, ICP-MS) (3), avvalendosi di determinazione centralizzata eseguita presso un unico laboratorio (Università di Pisa; apparecchiatura Perkin Elmer Sciex model Elan DRC 61000); su 100 campioni la determinazione è stata effettuata in parallelo con una variante del metodo di Sandel-Kolthoff (4) (Cell-Tech): tale metodica era stata impiegata per la determinazione della ioduria nel primo *survey* del 2007, e la doppia procedura è stata impiegata per verificare la comparabilità dei risultati.

Per l'analisi statistica sono stati impiegati, quando appropriato, il test di Fisher, il test  $\chi^2$  con correzione di Yates, il test T di Student, il test di Bland-Altman

Le variabili demografiche e antropometriche di questa popolazione sono descritte nella Tabella 1.

**Tabella 1. Caratteristiche demografiche del campione esaminato (Liguria 2015)**

Caratteristica	Totale (n=575)	Aree rurali (n=191)	Aree urbane riferimento (n=384)
<b>Età*</b>	<b>12,1±0,8 (12)</b>	<b>12,2±0,8 (12)</b>	<b>12,0±0,8 (12)</b>
11	n=162; 28,2%	n=43; 22,5%	n=119; 31,0%
12	n=205; 35,7%	n=71; 37,2%	n=134; 34,9%
13	n=208; 36,2%	n=77; 40,3%	n=131; 34,1%
<b>Sesso</b>			
F	n=276; 48%	n=106; 56%	n=170; 44%
M	n=299; 52%	n=85; 45%	n=214; 56%
<b>BMI*</b>	<b>20,1±3,6 (19,3)</b>	<b>19,5±3,2 (18,9)</b>	<b>20,4±3,7 (19,7)</b>
sottopeso (<18,5 Kg/m <sup>2</sup> )			
normopeso (18,5-24,9 Kg/m <sup>2</sup> )	n=219; 38,1%	n=78; 40,8%	n=141; 36,7%
sovrappeso/obeso (>=25 Kg/m <sup>2</sup> )	n=297; 51,7%	n=100; 52,4%	n=197; 51,3%
	n=56; 9,7%	n=11; 5,8%	n=45; 11,7%
	n=3; 0,5%	n=2; 0,1%	n=1; 0,3%
NR			
<b>Uso di sale iodato</b>			
Si	n=320; 55,7%	n=119; 62,3%	n=201; 52,3%
No	n=244; 42,4%	n=71; 37,2%	n=173; 45,1%
NR	n=11; 1,9%	n=1; 0,5%	n=10; 2,6%
<b>% di soggetti che fa uso di sale iodato da:</b>			
<6 mesi	n=16; 5,0%	n=2; 1,7%	n=14; 7,0%
6 mesi – 1 anno	n=21; 6,6%	n=6; 5,0%	n=16; 7,5%
>1 anno	n=276; 86,2%	n=110; 92,4%	n=166; 82,6%
NR	n=7; 2,2%	n=1; 0,8%	n=5; 2,5%

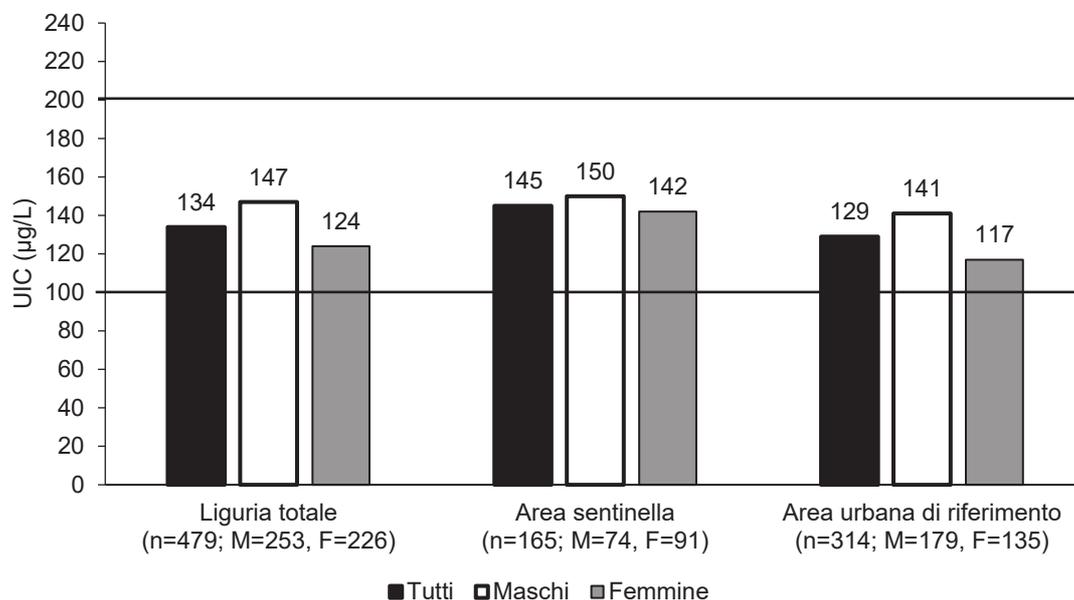
\*media±DS (mediana)

NR: nessuna risposta

## Risultati

Per quanto riguarda il consumo di sale iodato, dai dati raccolti avvalendosi dei questionari somministrati rispettivamente nel 2007, nel 2011 e nel 2015 si evidenzia come nel 2007 le percentuali fossero inferiori al 50% per entrambe le aree mentre nelle indagini del 2011 e del 2015 (Tabella 1) si possa dire che più del 50% delle famiglie usino sale iodato. Il consumo di sale iodato è quindi cresciuto, attestandosi tuttavia su valori ancora inferiori al desiderabile e confermando un trend nazionale.

Per quanto riguarda l'escrezione urinaria di iodio, i dati ottenuti hanno mostrato una condizione di piena iodo-sufficienza in tutto il campione preso in esame, come mostrato nella Figura 1: le iodurie mediane risultano ampiamente superiori a 100 µg/L sia nell'area sentinella che nell'area urbana di riferimento, senza differenze apprezzabili tra le due aree: la distribuzione dei valori è risultata approssimabile a gaussiana, come riscontrato nella precedente sorveglianza, con percentuali di soggetti con ioduria < 50 µg/L pari al 9,6%

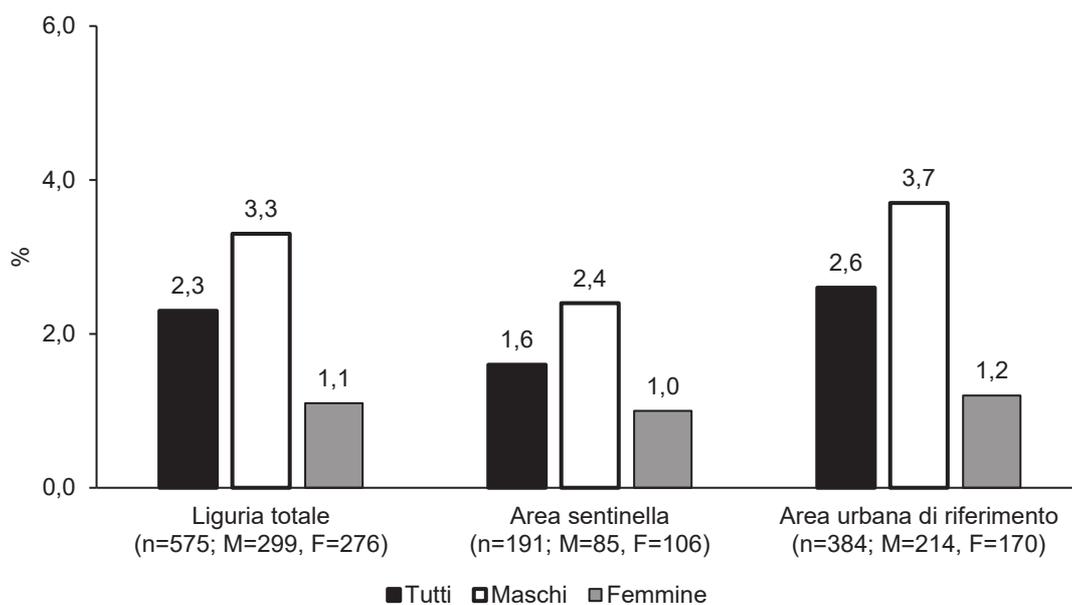


**Figura 1. Valori mediani di ioduria (UIC, µg/L) riscontrati nella sorveglianza 2015**

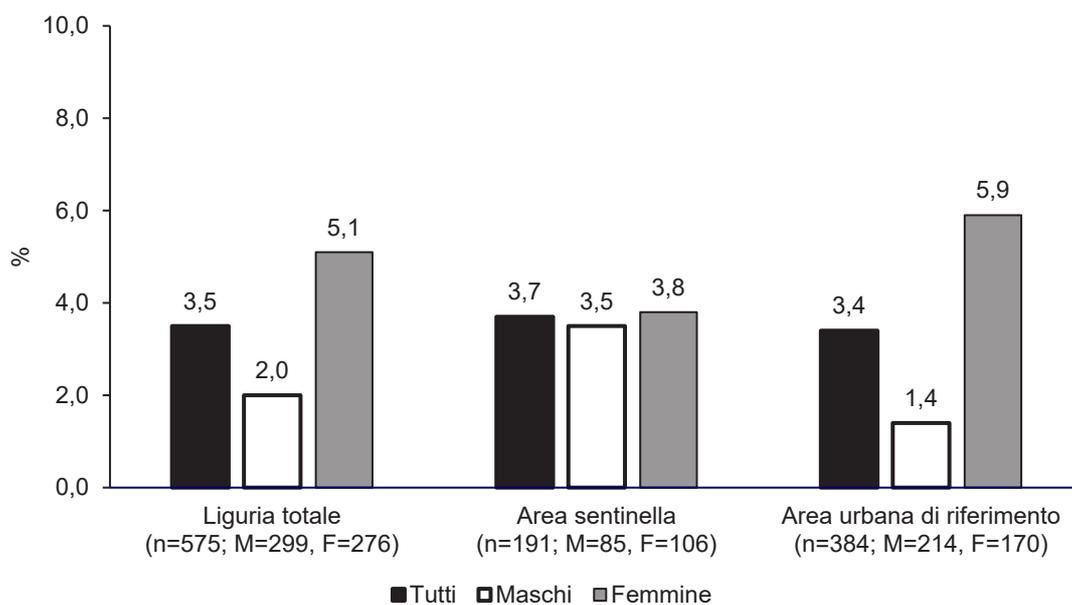
Considerando l'intero campione, il volume tiroideo è risultato di  $6,16 \pm 2,07$  mL ( $M \pm DS$ ). Il volume tiroideo è altresì risultato lievemente ma significativamente ( $P < 0,01$ ) superiore nell'area sentinella rispetto all'area urbana di riferimento ( $6,51 \pm 2,0$  vs.  $5,99 \pm 2,09$ ).

L'analisi della prevalenza di gozzo, eseguita utilizzando i valori volumetrici di riferimento della WHO stratificati per età (5), ha evidenziato un valore di 2,3%, inferiore al valore soglia del 5% indicativo di endemia gozzigena (Figura 2).

Nella Figura 3 sono riportate le percentuali di soggetti che hanno mostrato all'ecografia nodularità tiroidea: tali percentuali risultano contenute, e (a differenza di quanto riscontrato nella sorveglianza del 2007) non è stata riscontrata differenza tra area sentinella e area urbana di riferimento.



**Figura 2. Valori di prevalenza di gozzo riscontrati nella sorveglianza 2015**



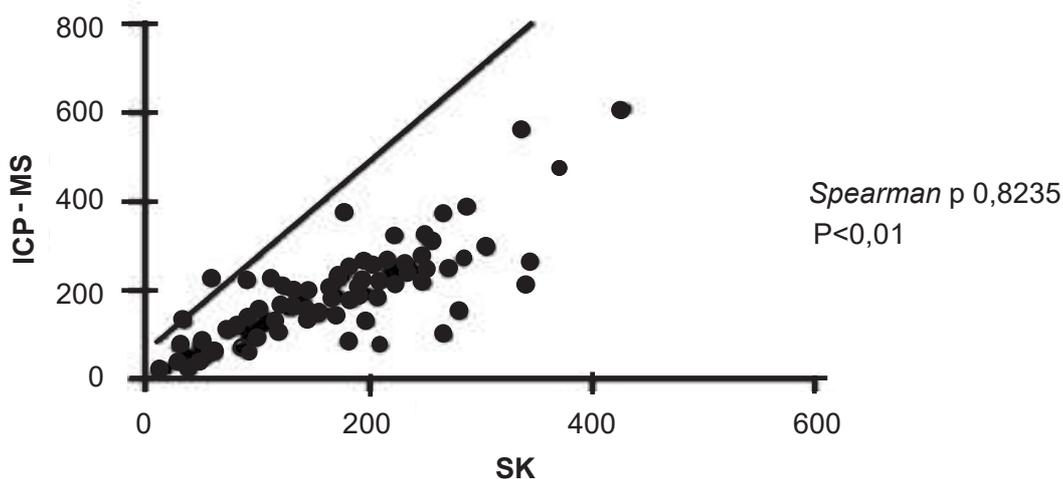
**Figura 3. Valori di prevalenza di nodularità tiroidea riscontrata nella sorveglianza 2015**

È poi stata valutata la percentuale di soggetti che presentavano un pattern ecografico moderatamente o marcatamente ipoecogeno (come tale quindi potenzialmente correlabile alla possibile presenza di infiltrazione linfocitaria, tipica della tiroidite autoimmune) (6). Tale

percentuale è risultata contenuta, globalmente pari al 3,3%, come atteso più elevata nel sesso femminile (4,8%) (v. anche successivamente).

Infine, disponendo dei dati della sorveglianza 2007 (1), ottenuti su campioni di analoghe caratteristiche nelle stesse aree, abbiamo provveduto all'analisi comparativa diretta dei due *set* di dati. A tale scopo abbiamo preso in considerazione solo i dati di età compresa tra gli 11 e i 13 anni, per mantenere un criterio di omogeneità (anche con i dati raccolti contemporaneamente alla seconda indagine in altre regioni italiane).

Un potenziale problema, a tale proposito, era rappresentato dal fatto che la determinazione della ioduria era stata effettuata nella prima sorveglianza in maniera autonoma nel nostro laboratorio con metodo chimico (come specificato nel paragrafo "Soggetti e metodi"), mentre è stata effettuata mediante ICP-MS in maniera centralizzata nell'attuale indagine. Per garantire la comparabilità dei dati, abbiamo effettuato la determinazione della ioduria su un *set* di 100 campioni con i due metodi, e valutato la comparabilità dei valori ottenuti. I risultati ottenuti hanno dimostrato che le due metodiche forniscono risultati del tutto comparabili per valori di ioduria inferiori a 150 µg/L. Infatti il test di Bland-Altman ha dimostrato un bias significativo (relativa sottostima del metodo chimico rispetto a ICP-MS) considerando la totalità dei valori, ma tale bias scompariva escludendo i valori al di sopra di 150 µg/L. La Figura 4 mostra la correlazione tra le due metodiche: i casi discrepanti (che determinavano classificazione errata iodo-sufficienza vs. iodo-carenza) sono stati solo 5/100.



**Figura 4. Correlazione tra metodo chimico (Sandell-Kolthoff, SK) e ICP-MS per la determinazione della ioduria**

Questi risultati ci hanno permesso di considerare comparabili i risultati della determinazione della ioduria nelle due sorveglianze per quanto riguarda la documentazione del mantenimento della iodo-sufficienza. Il confronto dei valori di ioduria è mostrato nella Figura 5: i valori ottenuti risultano sostanzialmente sovrapponibili.

Per ciò che riguarda il volume tiroideo, il confronto 2007 vs. 2015 ha evidenziato un decremento del volume tiroideo mediano pari a -5,7% (-5,3% area rurale, -4,4% area urbana).

Nella Figura 6 è riportato il confronto della presenza di pattern ecografico ipoecogeno nel controllo del 2007 e del 2015. Si nota chiaramente che non esiste alcun trend di incremento nella frequenza di tale pattern, sia esaminando i dati globali che stratificati per sesso.

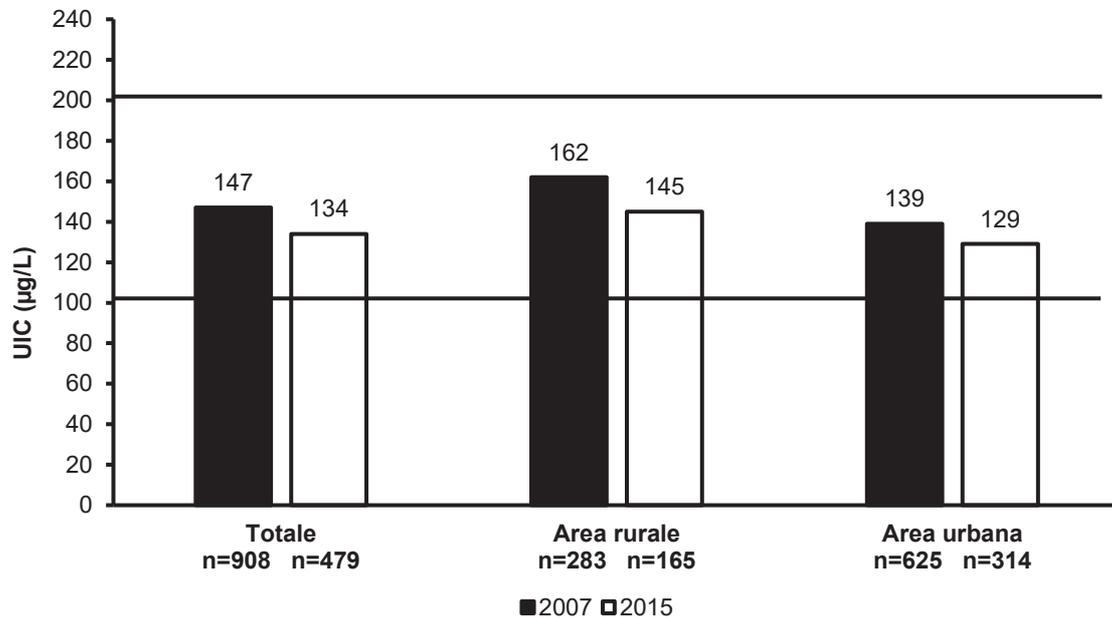


Figura 5. Valori mediани di ioduria (UIC, µg/L) riscontrati nel 2007 e nel 2015 nelle aree della Liguria studiate

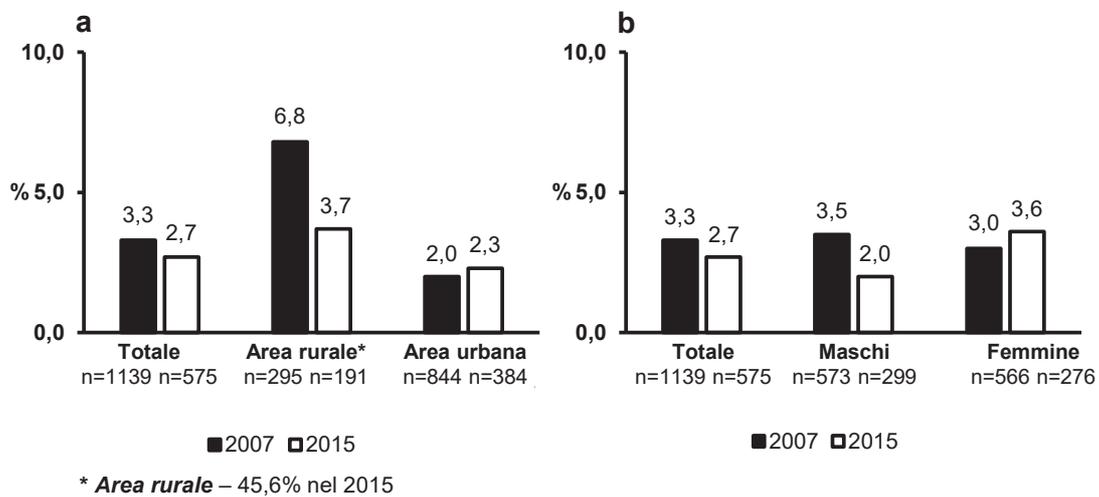


Figura 6. Prevalenza di pattern ecografico ipoecogeno (pannello a: globale; pannello b: stratificata per sesso) riscontrata nel 2007 e nel 2015 nelle aree della Liguria studiate

## Discussione

I risultati della seconda indagine effettuata in Liguria su campioni analoghi di popolazione scolare nelle stesse aree sentinella e urbana di riferimento conducono a formulare le seguenti considerazioni:

- 1) La condizione di iodo-sufficienza già evidenziata nel 2007, a 2 anni dall'entrata in vigore della Legge 55/2005, si mantiene stabilmente: il consumo di sale fortificato con iodio si è incrementato nel tempo, pur mantenendosi al di sotto dei livelli desiderabili: è comunque paragonabile, o di poco inferiore, a quanto riscontrato a livello nazionale. Non esistono differenze apprezzabili in termini di apporto iodico tra area sentinella e area urbana di riferimento.
- 2) La prevalenza del gozzo si è ridotta rispetto al 2007, ed è giunta nel 2015 a livelli al di sotto del valore soglia del 5%, indicativo di endemia gozzigena, a prova dell'efficacia preventiva di una corretta nutrizione iodica: nel 2007 la iodo-sufficienza era probabilmente stata raggiunta di recente, e gli effetti a lungo termine (riduzione del gozzo) si sono resi evidenti solo all'indagine successiva.
- 3) La valutazione comparativa di due metodiche per la determinazione della ioduria, una delle quali rappresenta a oggi il *gold standard* (ICP-MS), ha supportato l'equivalenza dei dati ottenuti ai fini della valutazione della iodo-sufficienza di popolazione: a tale studio ha fatto seguito un più ampio confronto tra tutte le metodiche usate nelle indagini condotte dalle diverse regioni (di cui si riferisce in altra parte di questo Rapporto), che ha permesso e permetterà valutazioni comparative dell'andamento della nutrizione iodica nel tempo nelle varie Regioni.
- 4) La disponibilità di due indagini a distanza di 8 anni nelle stesse zone e nelle stesse condizioni ha permesso di evidenziare come non si assista nel tempo a un incremento di prevalenza di pattern ecografico tiroideo moderatamente/marcatamente ipoecogeno, suggestivo di presenza di tiroidite autoimmune. L'effetto dell'apporto iodico sull'autoimmunità tiroidea è complesso, e certamente dose-dipendente (7): questo dato comunque non supporta l'ipotesi che l'implementazione di profilassi iodica fondamentalmente basata all'incentivazione dell'uso di sale iodato su base volontaria possa determinare un aumento dell'incidenza di patologia autoimmune tiroidea (specificatamente, di tiroidite autoimmune con possibile evoluzione in ipotiroidismo).

L'insieme dei dati, con particolare riferimento all'ultimo punto, può rivestire interesse nell'analisi degli effetti globali della iodoprofilassi nel nostro Paese.

## Bibliografia

1. Olivieri A, Vitti P. *Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2014. (Rapporti ISTISAN 14/6).
2. Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, Antonangeli L, Maccherini D, Nanni P, Loviselli A, Balestrieri A, Araneo G. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):600-3.
3. Bordeaux P. Measurement of iodine in the assessment of iodine deficiency. *IDD Newsletter* 1998;4(1):8-12.
4. Sandell EB, Kolthoff IM. Microdetermination of iodine by catalytic method. *Mikrochem Acta* 1937;1:9-25.

5. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (WHO & ICCIDD) Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull World Health Organ* 1997;75(2):95-7.
6. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001;24(10):763-9.
7. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources assessment and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1446(1):44-65.