

La carenza di iodio: alterazioni della funzione riproduttiva umana

M. NORDIO, P. SALMAGGI

I risultati di una indagine del 1998 hanno potuto documentare come oltre un terzo della popolazione mondiale viva in zone carenti di iodio. Rientrano in tale elenco anche Paesi "insospettabili", compresi quelli dell'Europa occidentale (1).

Ma perché lo iodio è così importante per l'organismo? La sua presenza è essenziale per una corretta produzione degli ormoni tiroidei, e la sua importanza deriva proprio da questo ruolo. Infatti, una corretta concentrazione ematica e tissutale di ormoni tiroidei è di fondamentale importanza per il buon funzionamento di tutto l'organismo.

Le molecole di ormoni tiroidei contengono ciascuna 3 o 4 atomi di iodio (T_3 e T_4 , rispettivamente) i quali vengono inseriti nella molecola di tireoglobulina durante il processo di sintesi. La più ovvia conseguenza del deficit di iodio è il gozzo. L'aumento di volume della ghiandola tiroidea è in realtà soltanto una risposta adattativa, mediata principalmente dal TSH, e corrisponde al tentativo dell'organismo di far fronte a una carenza produttiva di ormoni tiroidei (in questo caso dipendente dalla carenza di materie prime, come lo iodio). Così, il TSH stimola la tiroide a lavorare di più, ma quest'ultima non è in grado di soddisfare la richiesta e quindi si ipertrofia cercando di compensare la riduzione della produzione con un incremento volumetrico.

Se il deficit di iodio non è troppo grave e la risposta è sufficiente, la persona colpita non ha alcuna manifestazione clinica apparente, tranne un ingrossamento della tiroide. In passato, questa entità clinica è stata classificata come "gozzo endemico", e anche se riconosciuta come un importante problema di salute pubblica, ha ricevuto molta meno attenzione di altre pressanti esigenze, come ad esempio le malattie infettive. Era noto che il cretinismo fosse associato al gozzo endemico, ma l'esistenza di una progressione del ritardo mentale da lie-

ve a grave è stato ampiamente documentato negli ultimi decenni (2).

Il più recente termine "disordini da deficit di iodio" serve a sottolineare le molte altre conseguenze della carenza di iodio (3). Tra queste, le più gravi sono rappresentate dai danni alla funzione riproduttiva, dai danni per il feto in via di sviluppo e dai danni nel bambino, che costituiscono l'oggetto del presente lavoro. Altri Autori si sono occupati dell'argomento, esaminando in dettaglio i vari aspetti del problema, con particolare riguardo all'ipotiroidismo in gravidanza e alle sue conseguenze (4-6).

Necessità di iodio durante la gravidanza

Molteplici Organizzazioni Internazionali, compresa lo *United States Institute of Medicine (IOM)*, la *National Academy of Sciences*, l'*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)*, lo *United Nations Children's Fund (UNICEF)*, e l'*International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)* consigliano di utilizzare una dose giornaliera di 150 µg di iodio nelle donne adulte non in gravidanza (8, 9). Questa quantità è stabilita sulla base di studi che hanno valutato l'accumulo e il *turnover* di iodio, la dose di T_4 richiesta per mantenere lo stato di eutiroidismo, la velocità di degradazione del T_4 e la quantità di iodio necessaria per evitare il gozzo nella popolazione generale (10). Al contrario, le donne in gravidanza, per sopperire alle esigenze di iodio per il feto in via di sviluppo e per compensare le perdite di iodio, che aumentano a causa di una maggiore attività escretoria renale, hanno bisogno di una quantità superiore rispetto a tale necessità di base. Dati della letteratura indicano che la *clearance* renale di iodio aumenta durante la gravidanza e pertanto la concentrazione di iodio nelle urine risulta di circa il 60% più elevata, in donne provenienti da zone a lieve carenza iodica (11, 12). Secondo uno studio ormai storico, è stato calcolato che il fabbisogno giornaliero di iodio durante la gravidanza sia dell'ordine dei

160 µg/die (13). Diversi *reports* provenienti da studi di popolazione condotti in zone carenti di iodio in Europa, pur se ormai datati, indicano che l'assunzione giornaliera di iodio di circa 200 µg è in grado di ridurre considerevolmente la percentuale di insorgenza del gozzo durante la gravidanza (14, 15).

La più recente metodologia IOM definisce il Requisito Medio Stimato (*Estimated Average Requirement: EAR*), per una sostanza nutritiva, come il quantitativo che sarà sufficiente per il 50% della popolazione, e da questo calcola una Dose Giornaliera Raccomandata (*Recommended Daily Allowance: RDA*) aumentando il risultato di circa il 20-30%; l'EAR per lo iodio durante la gravidanza è, secondo alcuni studi, di 160 µg/die, e la RDA è di circa 220 µg/die (8).

Durante l'allattamento, la madre deve ottenere abbastanza iodio per la propria tiroide più che per la crescita del bambino. Calcolando che l'EAR per donne adulte non in gravidanza è di 95 µg/die e che la perdita media nel latte materno umano è circa 114 µg/die, dovremmo considerare che l'EAR di iodio durante l'allattamento dovrebbe essere di 209 µg/die e la Dose Giornaliera Raccomandata di 290 µg/die.

Il *report* dell'IOM include anche il calcolo di un Adeguato Apporto (*Adequate Intake: AI*) che viene impiegato quando non possono essere calcolati l'EAR e la RDA per gli altri gruppi di popolazione (8). L'AI è meno preciso e, pertanto, può raggiungere livelli più elevati rispetto a quelli che derivano dalla metodologia EAR/RDA, che si basa in gran parte su studi di equilibrio. L'IOM stima l'AI a 110 µg/die di iodio per i bambini di età 0-6 mesi e a 130 µg/die di iodio per quelli di età 7-12 mesi; la RDA è di 90 µg/die per i bambini di età compresa tra 1-8 anni, 120 µg/die per quelli compresi tra 9-13 anni, e 150 µg/die per le altre età. Questi valori corrispondono abbastanza strettamente a quelli raccomandati dalla WHO, dall'ICCIDD e dalle altre organizzazioni e fornisce un ragionevole obiettivo nel considerare l'introito nutritivo di iodio per la madre e per il figlio. Il bilancio positivo di iodio necessario al neonato e al giovane bambino, per ospitare il crescente aumento della tiroide, è raggiunto solo quando l'assunzione di iodio è di almeno 15 µg/kg/die nei neonati a termine, e di 30 µg/kg/die nei neonati pretermine (10). Ciò corrisponde ad un apporto di iodio circa 90 µg/die ed è corrispondente alla raccomandazione OMS/UNICEF/ICCIDD per neonati e bambini di età compresa tra 0-59 mesi (9).

Effetti della carenza di iodio nella madre

Le più ovvie conseguenze per la donna in stato di gravidanza, soprattutto se predisposta dalla nascita, possono essere: ipotiroidismo, elevati livelli sierici di TSH,

incremento del volume della tiroide (del 10-50%). Queste manifestazioni possono essere prevenute con un'adeguata supplementazione di iodio (14, 15). Poiché l'aumento della richiesta di iodio prosegue anche durante l'allattamento, la paziente in condizioni di carenza iodica può trovarsi di fronte a diversi anni di perdita eccessiva di iodio e di conseguenza all'instaurarsi del gozzo. Anche dopo il termine dell'allattamento e la diminuzione della richiesta di iodio, la tiroide può non ritornare alle sue precedenti dimensioni, con il rischio dell'insorgenza di distiroidismi, quali iper e/o ipotiroidismo e di gozzo multinodulare. In Paesi iodio-sufficienti come gli Stati Uniti, il gozzo è raramente riscontrato in gravidanza e non risulta essere correlato allo iodio.

La carenza di iodio pone ulteriori rischi alla funzione riproduttiva, fra questi l'ipotiroidismo, l'infertilità, e l'aumento del numero di aborti. L'ipotiroidismo può determinare anovulazione, ipertensione gestazionale, incremento del numero di aborti nel primo trimestre e di nati morti. La mancanza di iodio ha anche conseguenze culturali e socio-economiche per la madre. L'infertilità e gli aborti possono compromettere la qualità della sua vita e il suo ruolo nella famiglia e nella comunità. Se mette al mondo un figlio malato, molto probabilmente sarà responsabile della sua assistenza a lungo termine, deviando il suo tempo e le sue risorse per altre esigenze.

Effetti della carenza iodica materna sul feto e sul neonato

La carenza di iodio aumenta la mortalità neonatale. È necessario sottolineare questa affermazione in modo che il deficit di iodio possa essere considerato per quello che realmente è, e cioè uno di quei disordini in grado di portare a morte il bambino. Per questa ragione il problema della carenza di iodio diventa di una tale portata che il circuito di aiuti internazionali può focalizzare la propria attenzione anche su di esso e convogliare le risorse di cui dispone per aumentare la percentuale di sopravvivenza infantile, mediante programmi adeguati che consentano di ottenere una maggiore supplementazione di iodio. In questa sede riportiamo brevemente le evidenze provenienti da diversi studi.

Dati ottenuti da DeLong et al. aggiungendo KIO_3 all'acqua di irrigazione, in alcune zone della Cina occidentale, per diversi anni, hanno permesso di documentare come la percentuale di mortalità infantile nella popolazione dei 3 villaggi coinvolti nello studio si riducesse fino alla metà della media dei 5 anni precedenti (ad esempio, da 58,2 a 28,7 per 1.000 per un villaggio) (16). Globalmente, in confronto con i villaggi non trattati, la probabilità di morte neonatale, risultava ridotta di circa il 65%. Un'indagine riguardante una regione io-

dio-carente dell'Indonesia ha documentato che la mortalità nei neonati trattati a 6-10 settimane con olio iodato per via orale era solo la metà di quella di un gruppo di non trattati (17). In linea con quanto appena riportato, donne in gravidanza con una media di 28 settimane e residenti in Congo che avevano ricevuto olio iodato im, ottenevano una prole con un tasso di mortalità neonatale inferiore e un maggior peso alla nascita, rispetto al gruppo controllo non trattato (18). Un lungo intervallo di follow-up delle donne trattate con olio iodato im, in una zona iodio-carente di Papua Nuova Guinea, ha dimostrato che i figli hanno avuto una sopravvivenza significativamente maggiore di 15 anni rispetto a quelli non trattati del gruppo di controllo (19). Indagini provenienti da diversi altri Paesi, danno sostegno a queste conclusioni. Inoltre, esiste un gran numero di dati della letteratura, anche di molti decenni or sono che indica gli effetti negativi della carenza di iodio sulla riproduzione in animali da fattoria, soprattutto aborti e mortalità neonatale. È solo un esempio la «malattia dei peli di suino» da deficit di iodio che uccideva ogni anno un milione di suini in Montana nei primi decenni del XX secolo (20).

Gli studi epidemiologici nell'uomo non affrontano direttamente le cause di un aumento della mortalità. Indubbiamente, molti sono i fattori in gioco, ed inoltre questi sono accompagnati da altri problemi di salute e nutrizione, anch'essi dipendenti dal deficit di iodio. Le malattie infettive rappresentano in genere la causa immediata di morte infantile. La carenza di iodio, può alterare la risposta immunitaria e quindi diminuire ulteriormente la già non brillante risposta di difesa del bambino contro le infezioni (21). Inoltre, in caso di carenza, il peso alla nascita risulterà più basso e lo sviluppo successivo più rallentato. In ogni caso, qualunque sia il ruolo degli altri fattori, i dati disponibili dimostrano chiaramente che la correzione del deficit di iodio è necessaria per la sostanziale diminuzione della mortalità neonatale e infantile.

L'organo più vulnerabile in caso di deficit di iodio è il cervello in via di sviluppo in quanto lo iodio è di fondamentale importanza per la maturazione del sistema nervoso centrale, in particolare per la sua corretta mielinizzazione. DeLong et al. (22) hanno esaminato attentamente gli effetti della supplementazione di iodio nelle varie fasi della gravidanza. La correzione del deficit durante il secondo trimestre riduceva le anomalie neurologiche, determinava un aumento della circonferenza cranica e migliorava il quoziente di sviluppo in zone della Cina occidentale caratterizzate da un severo deficit di iodio. Una correzione più tardiva non migliorava in maniera significativa lo sviluppo neurologico, anche se si poteva evidenziare una tendenza verso l'incremento della circonferenza cranica ed un quoziente di sviluppo più alto rispetto agli individui non trattati. Gli effetti positivi sono

ovviamente dipendenti dalla migliorata capacità ormono-sintetica della tiroide in presenza di adeguate quantità di iodio, in termini di produzione di T_4 . I principali effetti del T_4 nel corso del secondo trimestre sono principalmente sulla somatogenesi, sulla differenziazione neuronale e sulla formazione dei processi neurali, particolarmente attivi per la corteccia cerebrale, la coclea e i gangli della base, mentre la crescita e la differenziazione del cervello sono più evidenti durante il terzo trimestre (22-24). In caso di carenza di iodio, il T_4 materno, che deve coprire le esigenze del feto durante il primo trimestre, prima che la tiroide fetale entri in funzione, è basso e pertanto il feto è esposto a livelli ematici di T_4 insufficienti per tutto il periodo gestazionale.

La condizione clinica più estrema è rappresentata dal cretinismo, definito come un ritardo mentale grave, associato a difetti quali ad esempio sordomutismo, spasticità e arresto della crescita. In tale condizione il deficit di iodio rappresenta il nesso di causalità. Storicamente, il cretinismo era stato fenotipicamente separato nel tipo neurologico e nel tipo mixedematoso, ma la divisione non è così rigida. Di solito, il tipo neurologico ha le caratteristiche di cui sopra, mentre quello mixedematoso presenta anche ipotiroidismo secondario ad un esaurimento della tiroide durante il terzo trimestre di gravidanza e agli inizi del periodo post-natale (2).

Il ritardo mentale da carenza di iodio non è limitato alla forma estrema di cretinismo, ma si estende su un ampio *continuum* di lievi sfumature intellettuali che devono essere attentamente esaminate e riconosciute il più precocemente possibile. Pertanto, tutti gli individui in cui sia possibile documentare o sospettare un deficit di iodio sono a rischio di danni cerebrali. Molti studi hanno confrontato le prestazioni sui test di intelligenza standardizzati dei bambini con deficit di iodio rispetto ai coetanei con sufficiente supplementazione di iodio. Una meta-analisi di 18 studi, che comprendono 2.214 soggetti, ha concluso che il deficit di iodio riduce la media del quoziente di intelligenza di 13,5 punti (25). In considerazione del numero di soggetti che vivono in aree iodio-carenti e considerando la loro vulnerabilità ai suoi effetti sul cervello in via di sviluppo, questi numeri indicano un problema sconcertante di salute pubblica. Questo, e la mortalità neonatale, piuttosto che il gozzo, sono diventati i principali motivi di urgenza a favore della correzione del deficit di iodio su vasta scala.

Lo *screening* per l'ipotiroidismo congenito offre un utile indice per valutare la correttezza della supplementazione di iodio con la dieta nella comunità e il livello di rischio del danno cerebrale del feto in via di sviluppo (26).

I neonati sono più sensibili dei bambini e degli adulti agli effetti della carenza di iodio perché hanno una riserva intratiroidea piuttosto limitata ed un *turnover* accelerato. La carenza di iodio, anche ad un livello che non

influenza la funzione della tiroide adulta, determina un incremento dei valori neonatali di TSH di più del 5% (il limite superiore della normale distribuzione nelle condizioni di iodio sufficienza), arrivando a superare anche il *cut-off* critico di 5 mUI/L. Tale incremento può determinare, da un lato l'aumento del numero dei neonati valutati per sospetto di ipotiroidismo congenito in aree di moderato a grave deficit di iodio, dall'altro l'aumento della frequenza di comparsa, anche se transitoria, di un ipotiroidismo conclamato. Gli effetti a lungo termine dell'ipotiroidismo transitorio neonatale non sono stabiliti, ma la possibilità di un danno cerebrale potenziale deve essere considerata e ogni sforzo deve essere compiuto per garantire un adeguato introito di iodio (27). Programmi di *screening* sono già in vigore nella maggior parte dei Paesi sviluppati e i risultati dovrebbero essere valutati a medio termine per rilevare i segnali della carenza di iodio.

Gli attuali sforzi per correggere il deficit di iodio

La storia del deficit di iodio offre un esempio istruttivo riguardante il trasferimento delle conoscenze mediche per il miglioramento della Salute Pubblica. È ormai da oltre un secolo che i medici sono a conoscenza del fatto che il gozzo endemico ed il cretinismo endemico siano associati ad un basso apporto di iodio con l'alimentazione. Per decenni, hanno riconosciuto che una gran parte della popolazione con deficit di iodio rischiava vari gradi di danni cerebrali, ma antecedentemente al 1980, il deficit di iodio aveva una bassa priorità tra le esigenze di Salute Pubblica dei Paesi in via di sviluppo, perché l'attenzione si era concentrata sul gozzo, piuttosto che sulle più micidiali conseguenze dell'ipotiroidismo. Nel 1985, è stato costituito l'*International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* con l'esplicito proposito di realizzare e sostenere un'adeguata e ottimale supplementazione di iodio in tutto il mondo. Si pose l'accento sul deficit di iodio e sui conseguenti danni alla funzione riproduttiva, piuttosto che solo sul gozzo e tale scelta ha catturato l'interesse dei ricercatori ed anche di Organizzazioni dedicate ai bambini, in particolare l'UNICEF, mentre la WHO era da tempo interessata e coinvolta nei programmi di valutazione e correzione del deficit di iodio. Insieme, questi tre organismi mondiali hanno lavorato in stretta collaborazione allo scopo di ottenere l'eliminazione globale del deficit di iodio. Lo sforzo ha subito una notevole accelerazione nel 1990, a seguito del Vertice Mondiale per i bambini impegnato a eliminare virtualmente tutto il deficit di iodio entro il 2000. Il sale iodato è stato il principale veicolo di tale ambizioso programma. Una review del 1999 riporta i seguenti dati: 1) 2,2 miliardi di persone (38% della popolazione mondiale) sono a rischio di carenza di iodio;

2) 130 dei 191 Paesi del mondo coinvolti presentati caratteristiche da deficit di iodio; 3) il 13% della popolazione mondiale (circa 740 milioni di persone) è affetto da gozzo; 4) 105 Paesi hanno presentato istanze nazionali di coordinamento per la lotta contro il deficit di iodio; 5) 102 Paesi hanno predisposto un piano d'azione; 6) 98 Paesi si sono dotati di una legislazione riguardante la supplementazione di sale iodato, 7) il 68% della popolazione a rischio, utilizza il sale iodato a livello domestico (1).

Conclusioni

La madre e il feto devono disporre di un adeguato apporto di iodio durante tutta la gravidanza. Uno *screening* per l'ipotiroidismo materno durante la gravidanza dovrebbe essere fortemente considerato, in particolare nelle zone di carenza iodica, anche se borderline (vedi Ref. 6 per algoritmo). Tuttavia la presenza e l'educazione all'impiego del sale iodato nella dieta delle comunità iodio-carenti non sempre protegge la funzione riproduttiva, soprattutto durante la gravidanza. Infatti, l'abitudine pratica medica consiglia una riduzione dell'assunzione di sale durante la gravidanza, proprio nel momento in cui la madre ha bisogno di più iodio, allo scopo di prevenire problemi di ritenzione idrica e di ipertensione gravidica. Inoltre, la sola supplementazione con il sale iodato non può essere sufficiente per garantire il corretto rifornimento di iodio nel bambino, con le probabili e ben note conseguenze sullo sviluppo cerebrale. Ciò in quanto è impossibile stabilire con precisione quanto iodio venga realmente introdotto nell'organismo attraverso il sale. In tal senso, quindi, risulta maggiormente utile una supplementazione in cui le quantità di iodio introdotte siano standardizzate e assolutamente certe, in modo da poter soddisfare gli standard prefissati come necessari ad evitare i rischi da carenza. A questo scopo esistono in commercio vari preparati contenenti iodio. Compresse di ioduro di potassio, da sole o come parte di preparati vitaminici prenatali, sono di solito la migliore alternativa perché forniscono un'adeguata razione giornaliera. L'olio iodato per via orale offre un'altra possibilità di scelta; la sua dose singola è più facile da somministrare, anche se non fornisce livelli ematici di iodio costanti (28). Gravidanze in zone di carenza iodica che non sono controllate in modo soddisfacente con sale iodato, devono sempre essere supplementate con iodio. Il modo migliore ovviamente, è quello di fornire un'adeguato introito di iodio prima del concepimento. Il sale iodato dovrebbe essere considerato come un mezzo per raggiungere un fine-nutrizionale adeguato di iodio, piuttosto che come un fine in sé. Allo stato attuale, considerando l'ampia diffusione del sale iodato e le valutazioni espresse sulla necessità di limitare l'uso del sale in gravidanza, possiamo

affermare che la supplementazione di 150 µg /die di iodio a tutte le donne in gravidanza e che allattano, rappresenti la dose giornaliera raccomandata, al fine di evitare quelle conseguenze materne, fetali e del neonato che abbiamo precedentemente esposto. Il follow-up dei soggetti è essenziale a causa del fatto che una attenzione insufficiente al monitoraggio può determinare un mancato raggiungimento degli obiettivi prefissati. Esempio di insuccesso sono quelli già citati di Guatemala, Messico e Thailandia (29). Anche in Australia e negli Stati Uniti, i dati recenti dimostrano marcate riduzioni della supplementazione di iodio nella popolazione degli ultimi de-

cenni. Alcuni altri Paesi tuttavia sembrano ricevere un eccesso di iodio con la dieta, probabilmente da uso improprio del sale iodato, rischiando ipertiroidismo iodio-indotto, malattie autoimmunitarie della tiroide, e addirittura una maggiore predisposizione per la comparsa di malattie tumorali della tiroide (30). Da quanto detto emerge l'assoluta necessità di regolare con attenzione ed efficacemente l'introduzione dello iodio con l'alimentazione e la supplementazione, essendo certi che l'impiego di integratori contenenti 150 µg di iodio sia un'arma estremamente utile e sicura per un approccio corretto al problema.

Bibliografia

1. WHO, UNICEF, and ICCIDD. *Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD)*. Geneva: WHO, 1999.
2. DELANGE F. *Endemic cretinism*. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott; 743–754, 2000.
3. HETZEL BS. 1983 Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. ii:1126–1129.
4. MCMICHAEL AJ, POTTER JD, HETZEL BS. *Iodine deficiency: thyroid function and reproductive failure*. In: Stanbury JB, Hetzel BS, eds. *Endemic goiter and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease*. New York: John Wiley; 445–460, 1980.
5. LAZARUS JH, KOKANDIA A. *Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change*. *Clin Endocrinol* 2000; 53:265–278.
6. GLINOER D, DELANGE F. *The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny*. *Thyroid* 2000; 10:871–887.
7. SMALLRIDGE RC, LADENSON PW. *Commentary: hypothyroidism in pregnancy-consequences to neonatal health*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2349–2353.
8. Panel on Micronutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2001 *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academy Press. In press.
9. WHO, UNICEF, and ICCIDD. *Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. Geneva: WHO, 2001.
10. DELANGE F. *Requirements of iodine in humans*. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, eds. *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. New York: Plenum Press; 5–16, 1993.
11. ABOUL-KHAIR SA, CROOKS J, TURNBULL AC, HYTTEN FE. *The physiological changes in thyroid function during pregnancy*. *Clin Sci* 1964; 27:195–207.
12. SMYTH PPA, HETHERTON AMT, SMITH DF, RADCLIFF M, O'HERLIHY C. *Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2840–2843.
13. DWORKIN HJ, JACQUEZ JA, BEIERWALTES WH. *Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:1329–1342.
14. GLINOER D, NAYER PD, DELANGE F, et al. *A randomized trial for the treatment of excessive thyroid stimulation in pregnancy: maternal and neonatal effects*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:258–269.
15. BERGHOUT A, WIERSINGA WM. *Thyroid size and thyroid function during pregnancy*. In: Stanbury JB, Delange F, Dunn JT, Pandav CS, eds. *Iodine in pregnancy*. Delhi: Oxford University Press; 35–53, 1998.
16. DELONG GR, LESLIE PW, WANG S-H, et al. *Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China*. *Lancet* 1997; 350:771–773.
17. COBRA C, MUHILAL, RUSMIL K, et al. *Infant survival is improved by oral iodine supplementation*. *J Nutr* 1997; 127:574–578.
18. THILLY CH, LAGASSE R, ROGER G, BOURDOUX P, ERMANS AM. *Impaired fetal and postnatal development and high perinatal death-rate in a severe iodine deficient area*. In: Stockigt JR, Nagataki S, Meldrum E, Barlow JW, Harding PE, eds. *Thyroid research VIII*. Canberra: Australian Academy of Science 1980; 20–23.
19. PHAROAH POD, CONNOLLY KJ. *Iodine deficiency in Papua, New Guinea*. In: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency*. New York: Cognizant Communication 1994; 299–305.
20. Iodine Educational Bureau. 1949 Hairless pig malady. *Iodine facts #382*. London: The Iodine Educational Bureau.
21. MARANI L, VENTURI S, MASALA R. *Role of iodine in delayed immune response*. *Isr J Med Sci* 1985; 21:864.
22. DELONG GR, XUE-YI C, XIN-MIN J, et al. *Iodine supplementation of a cross-section of iodine-deficient pregnant women: does the human fetal brain undergo metamorphosis?* In: Stanbury JB, Delange F, Dunn JT, Pandav CS, eds. *Iodine in pregnancy*. Delhi: Oxford University Press 1998; 55–78.
23. CHAN S, KILBY MD. *Thyroid hormone and central nervous system development*. *J Endocrinol* 2000; 165:1–8.
24. KOIBUCHI N, CHIN WW. *Thyroid hormone action and brain development*. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 4:123–128.
25. BLEICHRODT N, BORN MP. *A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development*. In: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency*. New York: Cognizant Communication 1994; 195–200.
26. 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.
27. CALACIURA F, MENDORLA G, DISTEFANO M, et al. *Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism*. *Clin endocrino* 1995; 43:473–477.
28. DELANGE FD. *Administration of iodized oil during pregnancy: a summary of the published evidence*. *Bull WHO* 1996; 74:101–108.
29. DUNN JT. *Complacency: the most dangerous enemy in the war against iodine deficiency*. *Thyroid* 2000; 10:681–683.
30. DELANGE F, DE BENOIST B, ALNWICK D, et al. *Risks of iodine-induced hyperthyroidism following correction of iodine deficiency by iodized salt*. *Thyroid* 1999; 9:545–556.