

Fisiopatologia della carenza iodica

Aldo PINCHERA, Teresa RAGO e Paolo VITTI

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia,
Medicina del Lavoro, Università degli Studi, Pisa*

Riassunto. - Il meccanismo attraverso cui la carenza iodica (CI) determina la formazione del gozzo è probabilmente un'iniziale riduzione degli ormoni tiroidei che porta ad un'aumentata stimolazione tireotropinica. Altri fattori di crescita, con l'azione permissiva del TSH, possono avere un ruolo nella patogenesi del gozzo. Il gozzo nella sua storia naturale evolve verso la nodularità e l'autonomia funzionale. Questo fenomeno è legato all'eterogeneità delle cellule follicolari: alcune, con elevato potenziale replicativo, sotto la spinta della CI evolvono verso la formazione di noduli iperfunzionanti. Recentemente, nel gozzo multinodulare sono state rilevate mutazioni del recettore del TSH. In una recente indagine epidemiologica è stato dimostrato che il gozzo nodulare aumenta con l'età, la prevalenza è circa 1% nei ragazzi e 23% negli adulti (56 e 75 anni). L'autonomia funzionale e l'ipertiroidismo sono più frequenti nel gruppo di età tra 36-75 anni. La CI grave è responsabile di cretinismo endemico. In Europa sono stati rilevati disturbi neurologici minori e deficit cognitivi in aree con moderata CI. L'esposizione ad una CI anche lieve, se presente durante la vita fetale e neonatale, produce un lieve danno neurologico. In conclusione, la CI è responsabile della formazione del gozzo e della sua evoluzione verso la nodularità e l'autonomia funzionale. La CI di grave entità è causa di cretinismo endemico, mentre deficit cognitivi e neuropsicologici minori sono tuttora osservabili nelle zone con CI moderata.

Parole chiave: iodio, gozzo, disordini da carenza iodica, cretinismo.

Summary (*Pathophysiology of iodine deficiency*). - The process of goitrogenesis is likely to be the consequence of an increased TSH stimulation linked to an initial reduction of circulating thyroid hormone caused by iodine deficiency (ID). Other growth factors associated to TSH may have a role in the pathogenesis of goiter. Natural history of goiter is the evolution towards nodularity and functional autonomy. This phenomenon is due to the heterogeneity of thyroid follicular cells, some of which, with an intrinsic elevated growth rate, under the stimulation of ID progress to nodule formation and hyperfunction. In multinodular goiter TSH receptor mutations activating adenylate cyclase-cAMP pathway were found. In a recent epidemiological survey it was shown that nodular goiter increased with the age, being about 1% in schoolchildren and 23% in the adults (56-75 years). Also nodular autonomy and hyperthyroidism were more frequent in the 36-75 year age group. Severe ID is also cause of endemic cretinism. In Europe minor neuropsychological impairments and cognitive deficits were described in areas of moderate ID. The exposure to a mild ID during fetal life causes minor neuropsychological damage. In conclusion, ID is responsible of goiter and its evolution towards nodularity and functional autonomy. Severe ID is also cause of endemic cretinism, while cognitive deficits and minor neuropsychological impairments were found in mild to moderate ID.

Key words: iodine, goiter, iodine deficiency disorders, cretinism.

Introduzione

La carenza nutrizionale di iodio e i disturbi ad essa correlati costituiscono tuttora uno dei problemi di salute pubblica a livello mondiale. Circa un miliardo di persone sono a rischio per lo sviluppo di malattie conseguenti alla carenza nutrizionale di iodio, oltre 200 milioni hanno il gozzo e 5-6 milioni sono affetti da cretinismo, che è la manifestazione più grave e irreversibile della carenza iodica. Benché questi disordini siano particolarmente rilevanti nei paesi in via di sviluppo con condizioni socio-sanitarie disagiate e apporto alimentare precario, anche in alcuni paesi europei sono presenti focolai di endemia [1-8].

Lo iodio è l'elemento principale per il metabolismo della tiroide. La fonte principale di iodio in natura è costituita dagli alimenti. Altre fonti di iodio sono rappresentate da numerose sostanze chimiche quali additivi, coloranti, farmaci. Quando lo iodio è carente nella dieta si hanno una serie di conseguenze a carico dell'organismo le cui manifestazioni differiscono in rapporto alla gravità della carenza iodica ed al periodo della vita in cui questa si realizza (Tab. 1).

Lo iodio assunto con gli alimenti viene assorbito rapidamente come ioduro dall'intestino tenue, passa in circolo e si distribuisce prevalentemente nel compartimento extracellulare. Lo iodio derivante dal metabolismo degli ormoni tiroidei e quello non utilizzato dalla

Tabella 1. - Disordini da carenza iodica

Feto	Aborto, natimortalità, mortalità perinatale, cretinismo infantile
Neonati	Gozzo
Bambini	Ipotiroidismo conclamato e subclinico
Adolescenti	Ritardo mentale e di accrescimento Defetti neuropsichici minori
Adulti	Gozzo e complicanze Ipotiroidismo Ritardo mentale Infertilità

Modificata da Hetzel *et al.* [5].

tiroide è eliminato nella quasi totalità attraverso il rene. Una minima parte di iodio viene invece escreta con le feci, il sudore e l'aria espirata. Lo iodio inorganico intratiroideo viene rapidamente ossidato dalla perossidasi tiroidea, si lega ai residui tirosinici della tireoglobulina per formare moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). La stessa perossidasi tiroidea catalizza le reazioni successive che portano alla sintesi degli ormoni tiroidei: la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3). La tiroxina viene sintetizzata esclusivamente all'interno della tiroide, mentre la triiodotironina circolante deriva per il 20% dalla tiroide e per l'80% dalla desiodazione periferica della T4 ad opera di una 5' desiodasi tipo I.

In condizioni fisiologiche il fabbisogno medio giornaliero di iodio nell'adulto è di almeno 150 µg, quantità superiori sono necessarie in gravidanza, nell'allattamento e nella pubertà, nell'infanzia è di 70-120 µg/die nel periodo neonatale di 40 µg/die. Quando l'apporto nutrizionale di iodio è insufficiente intervengono meccanismi che tendono a mantenere costante il pool intratiroideo dello iodio e come conseguenza determinano l'aumento di dimensione della tiroide (gozzo).

Il gozzo

Fisiopatologia

E' comune esperienza clinica che il gozzo, da una semplice iperplasia diffusa della tiroide, evolve verso la formazione di noduli che nel tempo tendono ad aumentare sia di numero che di dimensioni. Quale sia esattamente il processo che porta a questa evoluzione è oggi non completamente noto, ma il meccanismo principale attraverso il quale la carenza iodica porta alla formazione del gozzo è del tutto verosimilmente legato ad una iniziale riduzione della sintesi degli ormoni tiroidei; ciò induce a sua volta una maggior increzione di TSH. E' noto che il TSH è l'ormone che regola tutta la attività della cellula follicolare tiroidea. Dopo l'interazione con il suo recettore sulla superficie cellulare il TSH attiva il sistema adenilato ciclasi-cAMP. Il cAMP intracellulare

è il principale messaggero intracellulare che porta alla sintesi degli ormoni tiroidei, ma molti dati sperimentali indicano che è anche uno dei principali mediatori che portano all'aumento della sintesi di DNA ed alla replicazione della cellula follicolare [9]. Un'aumentata stimolazione ad opera del TSH corregge il deficit ormonale inizialmente senza determinare modificazioni anatomiche della tiroide. Permanendo la carenza iodica, il continuo stimolo esercitato dal TSH induce ipertrofia e iperplasia della ghiandola e l'eventuale evoluzione nodulare. Negli ultimi anni numerosi studi *in vitro* hanno accertato l'esistenza di altri fattori di crescita, prodotti localmente, che con l'azione permissiva del TSH, potrebbero avere un ruolo più diretto nella patogenesi del nodulo tiroideo. A questo proposito è stata anche dimostrata la presenza sulle cellule follicolari tiroidee di recettori per alcuni di questi fattori stimolanti la crescita (*epidermal growth factor* o EGF, *insulin-like growth factor* I e II o IGF). Questi fattori agiscono attraverso vie non cAMP dipendenti e possono dunque avere un effetto sinergico con il TSH [9].

Iniziato il processo di formazione dei noduli, spesso segue l'evoluzione verso l'autonomia e l'ipertiroidismo. La teoria che spiega questo tipo di evoluzione deriva dagli studi di Studer [10]: le cellule che formano i follicoli tiroidei sono eterogenee da un punto di vista funzionale. Alcuni cloni cellulari hanno un potenziale replicativo ed elevata capacità di metabolizzare lo iodio (aumento della captazione ed organificazione), altre hanno un metabolismo iodico più lento; le cellule del primo tipo in seguito a proliferazione (determinata da fattori esogeni o da fattori genetici) danno origine a noduli funzionanti e capaci di concentrare attivamente lo iodio alla tireoscintigrafia (noduli "caldi"). L'aumento di questi cloni cellulari può causare un'aumentata produzione ormonale che supera il fabbisogno dell'organismo e determina ipertiroidismo. L'ipertiroidismo nel gozzo nodulare si stabilisce lentamente nel tempo: può decorrere asintomatico per molti anni ed essere preceduto da una fase caratterizzata da ormoni tiroidei circolanti nei limiti della norma e TSH soppresso (ipertiroidismo subclinico).

Se la carenza iodica non viene corretta, l'evoluzione nodulare è un'eventualità molto frequente e si verifica quasi costantemente nella storia naturale del gozzo endemico. Osservazioni recenti hanno inoltre aiutato a chiarire i meccanismi molecolari attraverso cui questa autonomia si verifica. Il recettore del TSH può essere sede di mutazioni somatiche puntiformi che determinano una attivazione permanente della via adenilato ciclasi-cAMP anche in assenza di legame con l'ormone. Questo meccanismo è stato provato per l'adenoma tossico (neoplasia follicolare iperfunzionante). Recentemente mutazioni attivanti del recettore del TSH sono state rilevate anche in noduli iperfunzionanti nell'ambito del gozzo multinodulare, sia in noduli che avevano le caratteristiche tipiche dell'adenoma (presenza di capsula) che in quelli privi di capsula (noduli iperplastici) [11]. Que-

ste osservazioni suggeriscono che mutazioni del recettore del TSH possono essere alla base dello sviluppo di autonomia nel gozzo multinodulare.

L'esistenza di un rapporto tra carenza iodica, gozzo e cancro della tiroide è ancora oggetto di discussione. Alcuni studi sperimentati su animali di laboratorio, non confermati nell'uomo, suggeriscono che la dieta iodocarente può favorire l'insorgenza di una neoplasia tiroidea. Non sono state osservate differenze significative nella prevalenza del carcinoma tiroideo tra zone con sufficiente apporto iodico e aree iodocarenti. Tuttavia, in queste ultime sono più frequenti il carcinoma follicolare e più in generale gli istotipi con comportamento biologico più aggressivo. Infatti negli Stati Uniti è stato osservato che, mentre non è variata l'incidenza assoluta del cancro della tiroide dopo la attuazione della profilassi iodica sistematica (1921), si è avuta una progressiva riduzione dell'istotipo follicolare, biologicamente più aggressivo, rispetto al papillare (che ha oggi una frequenza 4-5 volte superiore rispetto a quella follicolare). Sono stati ipotizzati due possibili meccanismi attraverso i quali la carenza iodica può intervenire nella patogenesi del carcinoma tiroideo. Il primo è legato all'effetto del TSH che è un sicuro fattore di crescita per le cellule tiroidee e può quindi svolgere un ruolo permissivo nella replicazione di cellule che abbiano già alterazioni indotte da fattori esogeni (irradiazione X) o da mutazioni a livello di oncogeni. Il secondo meccanismo potrebbe essere legato ad un effetto diretto dello iodio che, indipendentemente dal TSH, è un fattore di regolazione di molte funzioni delle cellule tiroidee [12-14].

Osservazioni epidemiologiche

Il gozzo, definito endemico quando interessa più del 5% della popolazione di una data area geografica, è la manifestazione clinica più frequente della carenza nutrizionale di iodio. Una conferma dei meccanismi fisiopatologici sopra riportati deriva dai rilievi epidemiologici condotti in aree caratterizzate da carenza iodica. A tale proposito abbiamo condotto un'indagine epidemiologia che ha studiato tutta la popolazione residente in un paese in provincia di Potenza, caratterizzato da carenza iodica lieve/moderata (ioduria = 5,5 µg/dl come mediana). Sono stati studiati 1411 soggetti, nei quali è stata eseguita la palpazione, l'ecografia tiroidea, il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi, del TSH e degli anticorpi antitiroide. In questo studio è stato osservato che la prevalenza globale del gozzo aumenta progressivamente con l'età dal 16% nei ragazzi di età inferiore a 15 anni al 72,7% nelle classi di età tra 56-75 anni. Una osservazione interessante che conferma quanto sopra riportato è che la nodularità aumenta con l'aumentare dell'età. Questo dato presumibilmente è conseguente ad una esposizione ad una carenza iodica più grave nel passato, ma anche alla sua durata. Infatti la prevalenza del gozzo nodulare è circa 1% nei ragazzi e aumenta al 23,4% nel gruppo di età compreso tra 56 e 75 anni. La maggiore prevalenza di gozzo diffuso non tossico e gozzo nodulare è stata osservata nel gruppo di età tra 56-75 anni (Tab. 2). Un altro dato rilevato in questa indagine che conferma l'evoluzione nella storia naturale del gozzo è l'aumento dei casi di autonomia funzionale e di ipertiroidismo nelle classi di età più avanzate (Tab. 3).

Tabella 2. - Prevalenza di gozzo diffuso e nodulare in una popolazione iodocarente della Basilicata

Età anni	Soggetti n.	Gozzo		Gozzo diffuso		Gozzo nodulare	
		n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
1-14	419	66	16,0	65	15,5	1	0,5
15-35	387	153	39,5	127	32,8	26	6,7
36-55	344	241	70,0	169	49,1	72	20,9
56-75	209	152	72,7	103	49,3	49	23,4
> 75	52	28	53,8	17	32,7	11	21,1
Tot.	1411	640	45,3	481	34	159	11,5

Tabella 3. - Prevalenza di ipertiroidismo in una popolazione iodocarente della Basilicata

Età anni	Soggetti n.	Gozzo diffuso tossico		Gozzo nodulare tossico	
		n.	(%)	n.	(%)
1-14	419	-	-	-	-
15-35	387	2	0,5	-	-
36-75	553	6	1,0	10+9(*)	3,4
> 75	52	1	0,5	-	-
Tot.	1411	9	0,6	19	1,3

(*) soggetti con pregresso ipertiroidismo.

La prevalenza dell'autonomia funzionale aumenta progressivamente dallo 0,7% osservato nella popolazione giovanile al 15,5% nella popolazione di età superiore a 75 anni, senza differenza tra gozzo diffuso e gozzo nodulare. In un solo soggetto è stato osservato l'adenoma tossico. Questo è una dimostrazione del fatto che la prevalenza di nodulo tiroideo singolo e adenoma tossico è molto bassa e che altri fattori indipendenti dalla carenza iodica, come le mutazioni del recettore del TSH, contribuiscono allo sviluppo di queste lesioni tiroidee.

Disturbi neurologici da carenza iodica

Il gozzo è soltanto una delle manifestazioni morbide conseguenti al deficit nutrizionale di iodio. A seconda della gravità, della durata e del periodo di esposizione alla carenza possono prodursi danni a carico del sistema nervoso centrale e periferico [15, 16] per il cui sviluppo gli ormoni tiroidei sono essenziali [17, 18]. A tale riguardo studi sperimentali eseguiti sul ratto hanno permesso di valutare gli effetti degli ormoni tiroidei sul sistema nervoso e chiarire quello che avviene nell'uomo. La neurogenesi cerebrale inizia nella fase di gestazione in cui l'apporto di ormoni tiroidei al feto deriva tutto dalla madre e si completa dopo la nascita. La differenziazione neuronale, lo sviluppo dendritico e la formazione delle sinapsi, lo sviluppo cerebellare e la gliogenesi iniziano dopo il terzo mese di gestazione e si completano dopo la nascita. La mielinizzazione inizia nella fase perinatale. L'entità dei disturbi neurologici nell'uomo dipenderà dalla gravità della carenza iodica nei diversi periodi dello sviluppo del sistema nervoso.

Nelle aree con carenza iodica grave, oggi presente solo nei paesi a basso tenore economico, si manifestano casi di cretinismo endemico caratterizzato da alterazioni dello sviluppo somatico e mentale. Si distinguono due forme di cretinismo endemico con caratteristiche cliniche diverse: il cretinismo "neurologico" e quello "mixedematoso". Il cretinismo "neurologico" è la forma più frequente, si associa spesso a gozzo ed è caratterizzato da ritardo mentale, sordomutismo conseguente ad ipoacusia percettiva, paralisi spastica ed altri disturbi neurologici mentre la statura non differisce molto da quella della popolazione normale. Questa forma si accompagna a ipotiroidismo conclamato, solo nel 10% dei casi. Il cretinismo "mixedematoso", è caratterizzato da ipotiroidismo congenito, assenza di gozzo bassa statura e ritardo psicomotorio. Da rilevare che nelle stesse aree endemiche e nello stesso individuo possono coesistere entrambe le forme. Va sottolineato che le alterazioni sopra descritte riguardano zone colpite da grave carenza iodica. Nelle aree con carenza iodica moderata o lieve, quale è attualmente l'Italia, il cretinismo si osserva soltanto in soggetti di età superiore ai 40 anni, ad indicare che nel passato la carenza iodica era più grave di quella attuale. Oggi sono invece rilevabili solo disturbi neurologici minori e deficit cognitivi lievi.

In Europa varie sono state le segnalazioni di disturbi neurologici e cognitivi in aree caratterizzate da carenza iodica moderata. In Spagna [19], in un'area con ioduria < 40 µg/l si è osservata nei bambini di età compresa tra 6-12 anni un'alterazione di indici specifici del quoziente intellettivo quali la fluidità verbale, la velocità percettiva (Bender Gestalt test) e di ragionamento (*block design*) [20]. In Italia, caratterizzata attualmente da carenza iodica lieve o moderata, non sono stati documentati casi di cretinismo nella popolazione giovanile. Tuttavia, in un'area della Sicilia, con carenza iodica moderata, la presenza di lieve deficit cognitivo è stata documentata non solo in bambini con difetti neurosensoriali e neuromuscolari ma anche in soggetti apparentemente normali [21, 22]. In particolare in questo studio il 14% dei ragazzi in età scolare avevano disturbi neuromotori messi in evidenza con il test di Bender Gestalt. Disturbi dello sviluppo neuromuscolare e neurosensoriale che includevano alterazioni dell'andatura, dei riflessi del segno di Babinski, e difetti minori dell'udito erano osservati nel 18%. La valutazione della performance intellettuale valutata con la scala di Terman Merrill ha mostrato che il 95% di questi ragazzi con un test di Bender Gestalt subnormale aveva un quoziente intellettivo inferiore alla norma.

Studi recenti condotti in Toscana suggeriscono che anche l'esposizione ad una carenza iodica lieve durante la vita fetale e neonatale produce un lieve danno neurologico. Questa dimostrazione è stata ottenuta mediante uno studio condotto in una popolazione scolare di un paese della Toscana dove era presente una carenza iodica lieve/moderata successivamente corretta da una iodoprofilassi sistematica instaurata per una ordinanza del sindaco. Grazie alla iodoprofilassi la ioduria nel corso di un decennio era passata da 47 µg/l (nell'anno 1981) a 130 µg/l (nel 1991) e la prevalenza di gozzo nell'età scolare dal 60% nel 1981 al 8% nel 1991. In questo studio sono stati esaminati 2 gruppi di bambini nati prima e dopo l'attuazione della iodoprofilassi (1981). Entrambi i gruppi sono stati confrontati con gruppi di controllo della stessa età, ma nati in una zona con sufficiente apporto iodico. Il test utilizzato (velocità di risposta motoria agli stimoli visivi) indaga la percezione sensoriale dello stimolo, la sua trasformazione in codice nervoso e la trasmissione al sistema efferente. Nei bambini nati prima della iodoprofilassi i tempi di reazione erano rallentati mentre nei bambini nati dopo l'inizio della iodoprofilassi i tempi di reazione non erano diversi da quelli dei bambini di controllo. Questo dimostra che questi disturbi sono legati alla carenza iodica e non a fattori socio-economici e culturali e che l'esposizione alla carenza iodica in epoca fetale/neonatale provoca deficit neurologici clinicamente impercettibili che possono essere evitati introducendo il sale iodato nella alimentazione [23-26].

In conclusione, la carenza iodica è responsabile della formazione del gozzo e della sua evoluzione verso la nodularità e l'autonomia funzionale. La carenza iodica

di grave entità e causa di cretinismo endemico, mentre deficit neuropsicologici minori sono tuttora osservabili nelle zone con carenza iodica moderata o lieve.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern.* 1993. F. Delange, J.T. Dunn & D. Glinoe (Eds). Plenum Press, New York. p. 241.
2. DELANGE, F. & BURGI, H. 1989. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull. WHO* 67(3): 317-323.
3. DUNN, J.T. & VAN DER HAAR, F.A. 1990. *Practical guide to the correction of iodine deficiency.* International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, WHO, The Netherlands.
4. MORTARA, M. 1978. Storia e valutazione critica delle epidemie di gozzo. In: *Il gozzo.* L. Baschieri, A. Costa & A. Basile (Eds). Pozzi, Roma.
5. HETZEL, B.S., DUNN, J.T. & STANBURY, J.B. 1987. *The prevention and control of iodine deficiency disorders.* Elsevier, Amsterdam.
6. HETZEL, B.S. 1991. *Introducing the ICCIDD.* CSIRO, Adelaide (Australia).
7. LAMBERG, B.A. 1993. Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *Eur. J. Clin. Nutr.* 47: 1-8.
8. THILLY, C.H., VANDERPAS, J.B., BEVBE, N., NTAMBUE, K., CONTEMPRE, B., SWENNEN, B., MORENO-REYES, R., BOURDOUX, P. & DELANGE, F. 1992. Iodine deficiency, other trace elements, and goitrogenic factors in the etiopathogeny of iodine deficiency disorders (IDD). *Biol. Trace Element Res.* 32: 229-243.
9. DUMONT, J.E., LAMY, F., ROGER, P. & MAENHAUT, C. 1992. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol. Rev.* 72: 667-697.
10. STUDER, V. & STUDER, H. 1991. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: *Werner and Ingbar's. The thyroid.* Lippincott Company, Philadelphia. p. 1107-1113.
11. TONACCHERA, M., CHIOVATO, L., PINCHERA, A., AGRETTI, P., FIORE, E., CETANI, F., ROCCHI, R., VIACAVA, P., MICCOLI, P. & VITTI, P. 1998. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 492-498.
12. BELFIORE, A., LA ROSA, G., PADOVA, G., SAVA, L., IPPOLITO, O. & VIGNERI, R. 1987. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 60(12): 3096-3102.
13. SCHALLER, R.T. & STEVENSON, V. 1966. Development of carcinoma of the thyroid in iodine deficient mice. *Cancer* 19: 1063-1080.
14. AXELRAD, A.A. & LEBLOND, A.A. 1986. Induction of thyroid tumors in rats by a low iodine diet. *Cancer* 8: 339-367.
15. DELANGE, F. 1988. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 2(3): 637-652.
16. FISHER, D.A. 1987. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Ped. Clin. N. Am.* 34: 881-890.
17. PORTERFILEDN, S.P. & HENDRICH, C.E. 1993. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. *Endocr. Rev.* 14: 94-106.
18. XUE-YI, C., XIN-MIN, J., ZHI-HONG, D., RAKEMAN, M.A., MING-LI, Z., O'DONNELL, K., TAI, M., AMETTE, K., DELONG, N. & DELONG, R. 1993. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Engl. J. Med.* 331: 1739-1744.
19. FIERRO-BENITEZ, V.J., CAZAR, R., STANBURY, B., RODRIGUEZ, P., GARCES, F., FIERRO-RENOY, F. & ESTRELLA, E. 1986. Long term effect of correction of iodine deficiency on psychomotor and intellectual development. In: *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency.* J.T. Dunn, E.A. Pretell, C.H. Daza & F.E. Viteri (Eds). Pan American Health Organization, Washington, DC. p. 403.
20. BLEICHRODT, N., GARCIA, I., RUBIO, C., MORREALE DE ESCOBAR, G. & ESCOBAR DEL REY, F. 1987. Developmental disorders associated with severe iodine deficiency. In: *The prevention and control of iodine deficiency disorders.* B.S. Hetzel, J.T. Dunn & J.B. Stanbury (Eds). Elsevier, Amsterdam. p. 65-84.
21. VERMIGLIO, F., FINOCCHIARO, M.D., LO PRESTI, V.P., LA TORRE, N., NUCIFERA, M. & TRIMARCHI, F. 1989. Partial beneficial effects of the so called "silent iodine prophylaxis" on iodine deficiency disorders (IDD) in North-Eastern Sicily endemicia. *J. Endocrinol. Invest.* 12(2): 123-126.
22. VERMIGLIO, F., SIDOTI, M., FINOCCHIARO, M.D., BATTIATO, S., LO PRESTI, V.P., BENVENGA, S. & TRIMARCHI, F. 1990. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70(2): 379-384.
23. FENZI, G.F., GIUSTI, L.F., AGHINI-LOMBARDI, F., BARTALENA, I., MARCOCCI, C., SANTINI, F., BARGAGNA, S., BRIZZOLARI, D., FERRETTI, G., FALCIGLIA, G., MONTELEONE, M., MARCHESCHI, M. & PINCHERA, A. 1990. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 13: 427-431.
24. AGHINI-LOMBARDI, F., PINCHERA, A., ANTONANGELI, L., RAGO, T., FENZI, G.F., NANNI, P. & VITTI, P. 1993. Iodized salt prophylaxis of endemic goiter: an experience in Toscana (Italy). *Acta Endocrinol.* 129: 497-500.
25. AGHINI-LOMBARDI, F., PINCHERA, A., ANTONANGELI, L., RAGO, T., CHIOVATO, L., BARGAGNA, S., BERTUCCELLI, B., FERRETTI, G., SBRANA, B., MARCHESCHI, M. & VITTI, P. 1995. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J. Endocrinol. Invest.* 18: 57-62.
26. CHIOVATO, L., AGHINI-LOMBARDI, F., VITTI, P., FERRETTI, G., MARCHESCHI, M. & PINCHERA, A. 1994. The impact of iodine deficiency on neurological and cognitive development. The European experience. In: *The damaged brain of iodine deficiency.* J.B. Stanbury (Ed.). Cognizant Communication Co, New York. p. 293-298.