

Efficacia e sicurezza della iodoprofilassi

Paolo VITTI, Teresa RAGO, Fabrizio AGHINI-LOMBARDI e Aldo PINCHERA

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

Riassunto. - La carenza iodica (CI) e i disturbi ad essa correlati sono presenti nei paesi in via di sviluppo, ma anche in Europa. La profilassi iodica previene il gozzo endemico e gli altri disordini da CI. L'uso di olio iodato ha ridotto la prevalenza di gozzo e dei casi di cretinismo endemico nei paesi africani. In America del Nord, in Svizzera e nei paesi scandinavi, l'incidenza del gozzo e dei disordini da CI si è drammaticamente ridotta dopo l'attuazione della iodoprofilassi. L'efficacia dell'uso del sale iodato è stata dimostrata in uno studio effettuato in Toscana nella popolazione scolare. Dopo la iodoprofilassi si è verificato un aumento dei valori della ioduria (1981: 47 ± 22 , 1991: 130 ± 73 µg/g di creatinina) ed una riduzione della prevalenza del gozzo (1981: 60%, 1991: 8,1%). Nella stessa popolazione sono state indagate le prestazioni psico-intellettive mediante i tempi di reazione a uno stimolo visivo ed è stato dimostrato che nei bambini nati prima della iodoprofilassi i tempi di reazione erano rallentati. La iodoprofilassi è priva di effetti collaterali ad eccezione di un transitorio incremento di casi di ipertiroïdismo indotto da iodio, descritto recentemente in alcuni paesi africani, ma irrilevante rispetto ai benefici. In conclusione, la iodoprofilassi ha determinato una riduzione della prevalenza del gozzo endemico e dei disordini neuropsichici. Pertanto è un metodo semplice, economico, efficace e privo di effetti collaterali che deve essere attuato in maniera sistematica al fine di debellare il gozzo endemico e gli altri disordini da carenza iodica.

Parole chiave: carenza iodica, tiroide, gozzo, disordini da carenza iodica, cretinismo, profilassi iodica.

Summary (Efficacy and safety of iodine prophylaxis). - Iodine deficiency and iodine deficiency disorders (IDD) are still present in developing countries as well as in some European areas. It is well known that iodine deficiency correction prevents endemic goiter and other IDD. Iodized oil has been shown to reduce goiter prevalence and cretinism in African countries. In countries where iodine prophylaxis is performed since many years (USA, Switzerland, Scandinavian countries) IDD are dramatically reduced. One example of the efficacy of iodine prophylaxis through iodized salt was reported in a Tuscan village where urinary iodine excretion increased from 47 µg/l in 1981 to 130 µg/l in 1991. Goiter prevalence in schoolchildren dropped from 60% in 1981 to 8,1% in 1991. In the same children neuropsychological performances were evaluated showing a reduction of motor response to perceptive stimuli assessed by measurement of reaction times in children born before the beginning of iodine prophylaxis. Iodine prophylaxis has no side effects, although a transitory increase of hyperthyroidism has been reported in the past and recently in African countries. A reevaluation by the experts of the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) has pointed out that this phenomenon is not relevant with respect to the efficacy of iodine prophylaxis. In conclusion, universal iodine prophylaxis prevents endemic goiter and other IDD, without side effects.

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

Introduzione

La principale causa del gozzo endemico è la carenza nutrizionale di iodio. Pertanto, la prevenzione del gozzo endemico e dei disordini da carenza iodica si basa principalmente sull'incremento dell'apporto di iodio alle popolazioni che vivono nell'area di endemia gozzigena [1-6]. Infatti, una serie di studi controllati dimostrano che in presenza di un apporto giornaliero di iodio di 100-150 µg/die si riduce la prevalenza del gozzo nella popolazione. E' ormai ampiamente riconosciuto che per essere efficace la iodoprofilassi deve essere estesa a tutta la popolazione e non a gruppi selezionati. I metodi di iodoprofilassi utilizzabili sono diversi e la scelta del metodo dipende da molteplici fattori, quali orografia del-

l'area iodocarente, fattori socio-economici della popolazione, grado di sviluppo dell'area geografica, cooperazione delle autorità sanitarie locali, capacità di risorse organizzative locali, capacità di diffusione del programma di profilassi. Tuttavia ogni metodo di iodoprofilassi deve garantire un apporto iodico adeguato, deve essere sicuro, pratico e a basso costo [7, 8].

Metodi di iodoprofilassi

Nei paesi a sviluppo industriale il sistema più semplice e meno costoso è quello di aggiungere lo iodio al sale da cucina in base ad una serie di considerazioni: 1) il sale viene consumato da tutti; 2) il suo uso non è limi-

tato da fattori economici in quanto è a basso costo; 3) il processo di aggiunta di iodio al sale è poco costoso ed efficace. I composti iodati utilizzati nella iodoprofilassi sono lo ioduro di potassio (KI), più economico e meno stabile e lo iodato di potassio (KIO₃), più stabile e resistente alla evaporazione. Altri metodi di iodoprofilassi comprendono l'aggiunta di iodio all'olio vegetale (Lipiodol, 1 ml contiene 480 mg di iodio). Somministrato per via intramuscolo o per via orale assicura una soddisfacente quantità di iodio per diversi mesi. L'olio iodato è utilizzato solo nelle aree del terzo mondo in cui il sottosviluppo e la mancanza di strutture sociali rendono difficile un controllo costante della popolazione. Lo iodio aggiunto direttamente all'acqua potabile rappresenta un metodo efficace di profilassi ed è in grado di correggere la carenza iodica. In questo caso lo iodio viene direttamente addizionato all'acqua sotto forma di I₂, KI o KIO₃, in quantità tali da garantire un introito giornaliero di 150 µg. Questo metodo, recentemente utilizzato in un paese della Sicilia, è difficilmente praticabile su larga scala per la difficoltà di attrezzare e quindi controllare attentamente tutte le fonti che distribuiscono acqua potabile [9]. L'utilizzazione dello iodio come conservante nell'industria alimentare ed in particolare nella panificazione, introdotta negli Stati Uniti sin dal 1921, ha prodotto un significativo incremento dell'apporto di iodio. L'aggiunta di iodato o di ioduro di potassio nella panificazione, a scopo profilattico, è stata attuata in Tasmania (1964) ed in Olanda (1968). I risultati delle indagini di controllo effettuate in Tasmania dopo la sua introduzione hanno indicato che questa modalità di iodoprofilassi, il cui costo è contenuto, è efficace. Tuttavia, il sempre minor consumo di pane nella alimentazione quotidiana, come osservato negli Stati Uniti ed in Olanda costituisce il limite di questa modalità di iodoprofilassi.

L'uso del sale iodato resta pertanto il sistema più diffuso e quello raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per i paesi industrializzati. La legislazione italiana prevede la produzione di sale addizionato con iodio (30 ppm), ma non la sua obbligatorietà. Di fatto quindi, solo una minima percentuale del sale usato nell'alimentazione è addizionato con iodio, per cui non è stata effettuata in Italia una iodoprofilassi sistematica.

Efficacia della iodoprofilassi

In regioni di grave endemia come i paesi africani è stato dimostrato che l'uso di olio iodato ha ridotto la prevalenza di gozzo e dei casi di cretinismo endemico. Nei paesi ad economia avanzata il metodo comunemente usato per correggere il deficit nutrizionale di iodio è l'uso di sale fortificato con iodio. Dove la iodoprofilassi è stata instaurata da tempo, come ad esempio nell'Ame-

rica del Nord, in Svizzera e nei paesi scandinavi, l'incidenza del gozzo e dei disordini da carenza iodica si è drammaticamente ridotta.

Un chiaro esempio dell'efficacia dell'uso del sale iodato è stato ottenuto in uno studio effettuato in un paese della alta Garfagnana, in Toscana [10, 11] dove è stata attuata una estesa iodoprofilassi, grazie alla sensibilizzazione al problema delle autorità locali. In un nostro studio sono stati esaminati 453 ragazzi in età scolare prima della iodoprofilassi (1981) e 399 dopo la iodoprofilassi (1991). Prima della iodoprofilassi la ioduria era 47 ± 22 µg/g di creatinina (media ± DS), indicando che questa area era a moderata carenza iodica. La prevalenza di gozzo era del 60%, nell'età compresa tra 10-14 anni. Dopo l'attuazione della iodoprofilassi (1991) la ioduria era 130 ± 73 µg/g di creatinina e la prevalenza del gozzo si riduceva all'8,1% (Fig. 1). Nella stessa popolazione è stato possibile studiare l'effetto della iodoprofilassi sulle prestazioni psico-intellettive [12-17]. In questo studio sono stati esaminati 2 gruppi di ragazzi uno nato prima dell'attuazione della iodoprofilassi e l'altro nato dopo. Entrambi i gruppi sono stati confrontati con ragazzi della stessa età, ma nati in una zona con sufficiente apporto iodico. Il test utilizzato (velocità di risposta motoria agli stimoli visivi) indica-

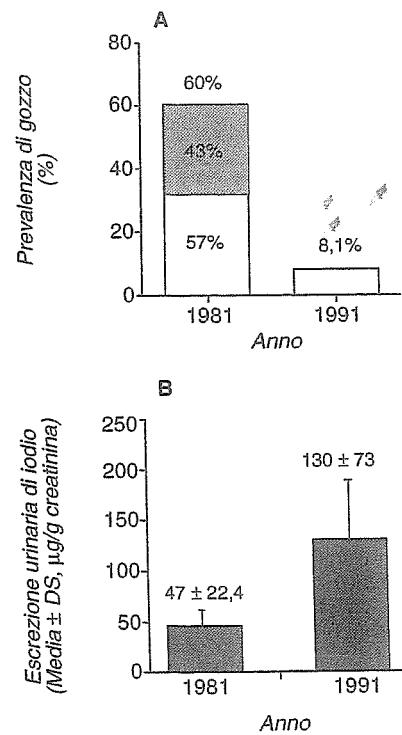


Fig. 1. - A: prevalenza di gozzo nella popolazione scolare nel 1981 e 1991; (□) gozzo 1A, (■) gozzo 1B-2. B: escrezione urinaria di iodio nella popolazione scolare nel 1981 e 1991. I risultati sono espressi come media ± DS in campioni estemporanei di urina. Modificata da Aghini-Lombardi *et al.* [11].

ga 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 (Fig. 2, 3). Questo dimostra che questi disturbi sono solo legati all'effetto della carenza iodica e non a fattori socio-economici e culturali e che l'esposizione alla carenza iodica in epoca fetale/neonatale provoca deficit neurolologici clinicamente impercettibili che possono essere evitati introducendo il sale iodato nella alimentazione.

Nella regione autonoma di Bolzano grazie all'interessamento di una commissione medico-amministrativa costituita appositamente nel 1977, è stato attuato un efficace programma di iodoprofilassi che ha determinato una riduzione della prevalenza del gozzo in pochi anni dal 22% al 2% [18].

Un altro studio che dimostra l'efficacia della iodoprofilassi sul sistema nervoso centrale, è stato condotto in un'area con carenza iodica severa della Cina [19]. Questo studio condotto nel periodo tra il 1990-94 comprendeva 689 ragazzi, (169 di età compresa tra 2-3 anni, 171 da 1-2 anni, 170 da 3 a 12 mesi e 179 neonati di età inferiore a 3 mesi) e 295 donne gravide (48 al primo trimestre, 99 al secondo trimestre, e 148 al terzo trimestre). Sia i ragazzi che le madri venivano trattati con olio iodato per via orale, 400 mg di iodio per gli adulti, 50 mg per i ragazzi sino a 12 mesi di età e 200 mg per quelli di età superiore. In 120 neonati le cui madri avevano ricevuto lo iodio nel primo e secondo trimestre di gravidanza la prevalenza di disturbi neurolologici lievi o gravi era del 2%; mentre negli altri 752 le cui madri avevano ricevuto lo iodio nel terzo trimestre o dopo la nascita era del 9%. La prevalenza di microce-

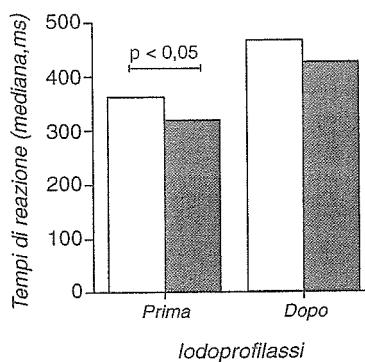


Fig. 2. - Tempi di reazione espressi in millisecondi (ms) nei ragazzi nati prima e dopo la iodoprofilassi in un'area iodocarente (□), comparati con i tempi di reazione di ragazzi di pari età nati in aree iodosufficienti (■). La differenza era statisticamente significativa ($p < 0.05$) nei ragazzi nati prima della iodoprofilassi. Modificata da Aghini-Lombardi *et al.* [12].

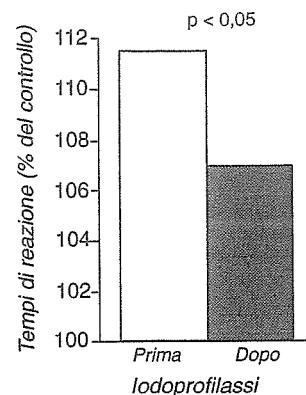


Fig. 3. - Tempi di reazione dei ragazzi nati in un'area iodocarente prima e dopo iodoprofilassi, paragonati ai ragazzi di pari età, nati in aree iodosufficienti. (%) del controllo. Modificata da Aghini-Lombardi *et al.* [12].

falia, valutata come circonferenza cranica al disotto di 3 deviazioni standard, diminuiva dal 27% nei ragazzi non trattati all'11% in quelli trattati e la media del quoziente di sviluppo a 2 anni di età era 90 ± 14 nei ragazzi trattati 75 ± 18 , in quelli non trattati. Questo studio dimostra che la deficienza iodica causa microcefalia e alterazioni dello sviluppo neurologico. E' quindi auspicabile iniziare il trattamento con iodio prima della gravidanza o comunque nei primi mesi al fine di proteggere il sistema cerebrale fetale dagli effetti della carenza iodica. Il trattamento alla fine della gravidanza o dopo la nascita può migliorare solo lievemente la crescita cerebrale e lo sviluppo raggiunto ma non migliora lo stato neurologico.

Sicurezza della iodoprofilassi

La iodoprofilassi è praticamente priva di effetti collaterali ad eccezione di un transitorio incremento di casi di ipertiroidismo indotto da iodio. I primi casi sono stati riportati in Tasmania [22] area di endemia gozzigena. In questa regione venne somministrato pane iodato nel 1966, dopo pochi mesi veniva osservato un incremento dell'incidenza di ipertiroidismo. L'incremento era di 3 volte nei primi 2 anni e successivamente di 2 volte. L'incremento dell'ipertiroidismo era stato osservato nei soggetti di età superiore a 50 anni con gozzo nodulare, in alcuni erano presenti anticorpi tireostimolanti o antitireoglobulina. Questo studio concludeva che la supplementazione con iodio in regioni con endemia gozzigena può rivelare l'ipertiroidismo in un piccolo numero di pazienti con gozzo nodulare autonomo o con ipertiroidismo autoimmune pre-clinico. Il fenomeno della tireotossicosi da iodio, descritto in passato, è stato recentemente rivalutato in seguito alla osservazione di un aumento di casi di ipertiroidismo in Zimbabwe, paese storicamente caratterizzato da caren-

za iodica moderata/grave [23, 24]. Con l'introduzione di iodio nel sale di 30-90 ppm negli anni 1991-95 si è verificato un incremento dei casi di ipertiroidismo (Tab. 1).

Tonglet *et al.* [25] hanno condotto un'indagine in Kivu, paese con una severa carenza iodica (ioduria mediana di 1,6 µg/dl). Dopo la iodoprofilassi con sale con contenuto di iodio pari a 30-90 ppm veniva osservato che di 190 soggetti con gozzo multinodulare, 14 sviluppavano ipertiroidismo (Tab. 2). Una possibile spiegazione di questo fenomeno è il rapido aumento dell'apporto iodico in una popolazione gravemente iodocarente. Questa ipotesi è confermata dalle osservazioni compiute in Svizzera [26], dove è stata attuata una iodoprofilassi graduale nel 1923 con un contenuto di iodio nel sale di 3,75 ppm, successivamente incrementato a 7,5 ppm e 15 ppm nel 1980. La ioduria è aumentata gradualmente negli anni da 20 µg/g di creatinina a 150 µg/g di creatinina. Nel 1980 si è osservato solo un transitorio incremento dei casi di ipertiroidismo nel primo anno, mentre negli anni successivi l'incidenza totale dell'ipertiroidismo diminuiva notevolmente. A riprova di questa osservazione, in uno studio effettuato da Ermans in Zaire [27] utilizzando piccole quantità (0,1 o 0,25 ml) di olio iodato per via intramuscolare non sono stati osservati casi di ipertiroidismo.

Al fine di chiarire la reale incidenza dei casi di ipertiroidismo conseguenti all'attuazione della iodoprofilassi la WHO e l'International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCID) hanno intrapreso uno studio pilota [28] in 7 paesi africani: Cameroun, Kenya, Nigeria, Tanzania, Zaire, Zambia e Zimbabwe, due dei quali erano sotto osservazione per il rilievo di episodi di tireotossicosi. In queste regioni, in cui la iodoprofilassi è stata instaurata in maniera graduale, è stata osservata una riduzione progressiva della prevalenza del gozzo e non è stato segnalato un incremento dei casi di ipertiroidismo. Sulla base di questi dati è stato stabilito che l'ipertiroidismo da iodio è legato al grado di endemia preesistente, ai livelli di iodazione del sale ed alla rapidità con cui la carenza iodica viene corretta. Questo fenomeno è stato dunque giudicato sicuramente non presente nei paesi europei e comunque irrilevante rispetto all'indiscussa efficacia della iodo-

Tabella 1. - Incidenza dell'ipertiroidismo in Zimbabwe

Anno	n. casi accertati	n. casi esaminati
1991	280	5660
1992	305	4437
1993	576	4705
1994	792	5239
1995	423	3161

Modificata da Todd *et al.* [23].

Tabella 2. - Incidenza dell'ipertiroidismo in Kivu (Zaire)
190 soggetti gozzuti (volume tiroideo > 60 ml) età media 35 anni (15-50)

	Media	n.	(%)
TSH (µU/l)	< 0,001	24/190	14,2
TT4 (µg/dl)	24,1	14/190	7,4
TT3 (ng/dl)	472	14/190	7,4
Ioduria (µg/l)	288		

Contenuto di iodio nel sale 90 ppm.
Modificata da Tonglet *et al.* [25].

profilassi. Pertanto le raccomandazioni della WHO e dell'ICCID sono quelle di attuare una iodoprofilassi universale, ma graduale soprattutto nei paesi con carenza iodica grave partendo da livelli di iodazione del sale di 10-20 ppm.

In conclusione la carenza nutrizionale di iodio e i disturbi ad essa correlati costituiscono tuttora uno dei problemi di salute pubblica a livello mondiale. La iodoprofilassi ha determinato una riduzione netta della prevalenza del gozzo endemico e dei disordini neuropsichici. È praticamente priva di effetti collaterali ad eccezione di un transitorio incremento di casi di ipertiroidismo. Pertanto, se attuata in maniera sistematica e graduale costituisce un metodo semplice, economico, efficace e privo di effetti collaterali che permette di debellare il gozzo endemico e gli altri disordini da carenza iodica.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

- DELANGE, F. 1988. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 2, 3: 637-652.
- Iodine deficiency in Europe. A continuing concern.* 1993. F. Delange, J.T. Dunn & D. Glinoer (Eds). Plenum Press, New York. p. 241.
- DELANGE, F. & BURGI, H. 1989. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull. WHO* 67(3): 317-323.
- HETZEL, B.S. *et al.* 1987. *The prevention and control of iodine deficiency disorders.* Elsevier, Amsterdam.
- HETZEL, B.S. 1991. *Introducing the ICCID.* CSIRO, Adelaide (Australia).
- LAMBERG, B.A. 1993. Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *Eur. J. Clin. Nutr.* 47: 1-8.
- DUNN, J.T. & VAN DER HAAR, F. 1990. *A practical guide to the correction of iodine deficiency.* International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, WHO, The Netherlands.
- DUNN, J.T., CRUTCHFIELD, H.E., GUTEKUNST, R. & DUNN, A. 1992. *Methods for measuring iodine in urine.*

- Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, and Department of Medicine University of Lubeck.
9. SQUATRITO, S., VIGNERI, F., RUNELLO, A., ERMANS, A.M., POLLEY, R.D. & INGBAR, S.H. 1986. Prevention and treatment of endemic iodine deficiency goiter by iodination of a municipal water supply. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **63**: 368-373.
 10. AGHINI-LOMBARDI, F., ANTONANGELI, L., VITTI, P. & PINCHERA, A. 1993. Status of iodine nutrition in Italy. In: *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn & D. Glinoer (Eds). Plenum Press, New York. p. 403-408.
 11. 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.
 12. AGHINI-LOMBARDI, F., PINCHERA, A., ANTONANGELI, L., RAGO, T., CHIOVATO, L., BARGAGNA, S., BERTUCCELLI, B., FERRETTI, G., SBRANA, B., MARCHESCI, M. & VITTI, M. 1995. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J. Endocrinol. Invest.* **18**: 57-62.
 13. CHIOVATO, L., AGHINI-LOMBARDI, F., VITTI, P., FERRETTI, G., MARCHESCI, 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.). Proceedings of the International Symposium. Philadelphia, May 4-5, 1993. Cognizant Communication Co, New York. p. 293-298.
 14. FENZI, G.F., AGHINI-LOMBARDI, F. et al. 1986. Epidemiological studies on endemic goiter and IDD in Tuscany, Italy. *IDD Newsletter* **2**: 8.
 15. FENZI, G.F., GIUSTI, L.F., AGHINI-LOMBARDI, F., BARTALENA, L., MARCOCCI, C., SANTINI, F., BARGAGNA, S., BRIZZOLARA, D., FERRETTI, G., FALCIGLIA, G., MONTELEONE, M., MARCHESINI, M. & PINCHERA, A. 1990. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* **13**: 427-443.
 16. 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). Elviesier, Amsterdam. p. 65-84.
 17. 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.
 18. PLATZER, S., FILL, H., RICCIABONA, G., GLATZL, J., SEIDL, J., CENDERELLI, G., MIGLIARDI, M., VARETTO, H. & COSTA, A. 1977. Endemic goitre in Alto Adige (Italy). *Acta Endocrinol.* **85**: 325-334.
 19. PORTERFILEDEN, S.P. & HENDRICH, C.E. 1993. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. *End. Rev.* **14**: 94-106.
 20. 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.
 21. XUE-YI, C., XIN-MIN, J., ZHI-HONG, D., RAKEM, 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.
 22. ADAMS, D.D., KENNEDY, T.H., STEWART, J.C., UTIGER, R.D. & VIDOR, G.J. 1974. Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: measurements of thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **41**(2): 221-228.
 23. TODD, C.H., ALLAIN, T., GOMO, ZAR HASLER, J.A., NDIWENI, M. & OKEN, E. 1995. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet* **346**: 1563-1564.
 24. CLUGSTON, G., BEAURY, M. & DELANGE, F. 1996. Iodine-induced thyrotoxicosis. *Lancet* **347**: 1051.
 25. TONGLET, R., BOURDOUX, P., MINGA, T. & ERMANS, A.M. 1992. Efficacy of low oral doses of iodized oil in the control of iodine deficiency in Zaire. *N. Engl. J. Med.* **326**(4): 236-241.
 26. BALTISBERGER, B.L., MINDER, C.E. & BURGI, H. 1995. Decreased of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocr.* **132**: 546-549.
 27. BOURDOUX, P., ERMANS, A.M., MUKALAY, A., FILETTI, S. & VIGNERI, R. 1996. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire. *Lancet* **347**: 347.
 28. WHO-ICCID-UNICEF. 1995. *Multicentre study to assess the impact of salt iodisation level on iodine status*. (WHO/Afro 1-8).