



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Perspectives in Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/permed](http://www.elsevier.com/locate/permed)



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

# Iodbedarf und Risiken und Nutzen einer Korrektur des Iodmangels in Populationen <sup>☆</sup>



Michael B. Zimmermann <sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Labor für Humanernährung, ETH Zürich, Schweiz

<sup>b</sup> Division of Human Nutrition, Wageningen University, Wageningen, Niederlande

Eingegangen am 4. Februar 2008; angenommen am 5. März 2008

## SCHLÜSSELWÖRTER

Iod;  
Struma;  
Schilddrüse;  
Kognition;  
Bedarf

**Zusammenfassung** Iodmangel hat aufgrund der sich daraus ergebenden unzureichenden Synthese von Schilddrüsenhormonen eine Vielzahl negativer Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung, die als Iodmangelkrankungen bezeichnet werden. Iodmangelkrankungen bilden immer noch die häufigste vermeidbare Ursache für mentale Beeinträchtigungen weltweit. Zur Beurteilung von Iodmangelkrankungen dienen Methoden wie die Messung der Iodkonzentration im Urin, des Thyreoglobulins, des Thyreotropins bei Neugeborenen sowie eine evtl. vorhandene Struma. In nahezu allen Ländern, in denen Iodmangel herrscht, ist die wirkungsvollste Strategie zur Kontrolle von Iodmangelkrankungen die Salziodierung, eine der kostengünstigsten Möglichkeiten, die ökonomische und soziale Entwicklung zu fördern. Ist eine Salziodierung nicht möglich, können Risikogruppen gezielt mit Iodsupplementen versorgt werden. Die Einführung von iodiertem Salz in Regionen mit chronischen Iodmangelkrankungen kann u. U. die Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen vorübergehend erhöhen; bei entsprechenden Programmen sollten daher sowohl Iodmangel als auch Iodexzess überwacht werden. Sicherlich sind noch weitere Daten zur Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen, die infolge von Unterschieden bei der Iodaufnahme entstehen, erforderlich. Im Allgemeinen fallen jedoch die vergleichsweise geringen, mit einem Iodexzess verbundenen Risiken gegenüber den beträchtlichen Risiken eines Iodmangels kaum ins Gewicht.

© 2013 Published by Elsevier GmbH. Cet article est publié en Open Access sous licence [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DOI von Original Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.03.001>.

<sup>☆</sup> Dieser Artikel wurde in Englisch als Invited Review im *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 22 (2008) 81–92 publiziert. Aus dem Englischen von: Cornelia Schmutzler. E-Mail-Adresse: [CABSchmutzler@aol.com](mailto:CABSchmutzler@aol.com)  
Deutsche Version online verfügbar seit: 4. Oktober 2013.

\* Labor für Humanernährung, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schmelzbergstrasse 7, LFV E19, CH-8092 Zürich, Schweiz.  
Tel.: +41 44 632 8657; fax: +41 44 632 1470.

E-Mail-Adresse: [michael.zimmermann@hest.ethz.ch](mailto:michael.zimmermann@hest.ethz.ch)

## Inhalt

Mangel .....	57
Diffuse Struma und toxische multinoduläre Struma .....	57
Neurokognitive Störungen .....	57
Epidemiologie .....	59
Untersuchung und Diagnose .....	60
Schilddrüsenvolumen .....	60
Iodkonzentration im Urin .....	60
Schilddrüsen-(Thyreoidea)-stimulierendes Hormon (TSH) .....	61
Thyreoglobulin .....	61
Behandlung und Prophylaxe .....	62
Iodierung von Salz .....	62
Iodsupplementierung .....	62
Überschuss und Toxizität .....	63
Schlussfolgerungen .....	65
Offenlegung von Interessenkonflikten .....	65

## Mangel

Iodmangel hat eine Vielzahl negativer Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung bei Mensch und Tier. Die daraus entstehenden gesundheitlichen Schäden werden als Iodmangelkrankungen bezeichnet (Tabelle 1) und gehören zu den wichtigsten und am weitesten verbreiteten Erkrankungen des Menschen [1,2]. Die Ursache ist die unzureichende Produktion von Schilddrüsenhormonen aufgrund des Fehlens von Iod.

### Diffuse Struma und toxische multinoduläre Struma

Die Vergrößerung der Schilddrüse (Struma oder „Kropf“) ist das klassische Anzeichen des Iodmangels. Dabei handelt es sich um eine physiologische Anpassung an chronischen Iodmangel. Wenn die Iodaufnahme zurückgeht, erhöht sich die Sekretion von Schilddrüsen-(Thyreoidea)-stimulierendem Hormon (TSH), um die Aufnahme des verfügbaren Iods zu maximieren. Zudem löst TSH eine Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüse aus. Anfangs sind Strumen durch ein diffuses, homogenes Wachstum gekennzeichnet, mit der Zeit jedoch bilden sich häufig Knoten. Viele Schilddrüsenknoten entstehen aufgrund einer somatischen Mutation und sind monoklonalen Ursprungs [3]; die Mutationen scheinen in Knoten, die unter wachstumsstimulierendem Einfluss stehen, wie er z. B. bei Iodmangel vorherrscht, häufiger aufzutreten. Unter Iodmangel sind toxische multinoduläre Strumen häufig, und sie werden v. a. bei Frauen im Alter von mehr als 50 Jahren beobachtet [4]. Große Strumen können kosmetisch unattraktiv sein, die Luftröhre und die Speiseröhre einengen oder verdrängen und die Kehlkopfnerven schädigen, was zu Heiserkeit führt. Chirurgische Eingriffe zur Verkleinerung von Strumen gehen mit beträchtlichen Risiken einher; u. a. kann es nach dem Entfernen von Schilddrüsengewebe zu Blutungen, Nervenschädigung und Hypothyreose kommen.

### Neurokognitive Störungen

Eine Struma ist zwar die augenfälligste Folge des Iodmangels, wesentlich schwerwiegender sind jedoch die

Auswirkungen des Iodmangels auf den Fetus. Maternales Thyroxin (T4) passiert die Plazenta, bevor in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche die fetale Schilddrüse ihre Funktion aufnimmt, und repräsentiert bei der Geburt immer noch 20 bis 40 % des im Nabelschnurblut gemessenen T4 [5]. Für die neuronale Migration und die Myelinisierung im fetalen Gehirn sind normale Schilddrüsenhormonspiegel erforderlich, und Iodmangel stört irreversibel die Entwicklung des Gehirns [6]. Schwerer Iodmangel während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für Totgeburten, Fehlgeburten und konnatale Anomalien [7–9]. Die Iodsupplementierung schwangerer Frauen in Regionen mit schwerem Iodmangel verringert die fetale und perinatale Mortalität und verbessert die motorischen und die kognitiven Leistungen der Nachkommenschaft [10,11].

Schwerer Iodmangel *in utero* führt zu einem Krankheitszustand, der durch schwerste mentale Retardierung in Kombination mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Kleinwuchs, Taubstummheit und spastischen Lähmungen gekennzeichnet ist und als Kretinismus bezeichnet wird [1,2]. Zwei verschiedene Formen des Kretinismus sind beschrieben worden, die neurologische und die myxödematöse; es können aber auch Mischformen auftreten. Der verbreitetere neurologische Kretinismus geht mit spezifischen neurologischen Defekten einher, u. a. spastischer Quadriplegie unter Aussparung der distalen Extremitäten. Die myxödematöse Form wird am häufigsten in Zentralafrika beobachtet, wobei der Hauptbefund schwere Hypothyreose mit Schilddrüsenatrophie und Fibrose ist. In Regionen mit schwerem Iodmangel können 5 bis 15% der Bevölkerung von Kretinismus betroffen sein. Die Iodprophylaxe hat in der vormals ioddefizienten Schweiz und anderen Ländern dazu geführt, dass es keinerlei neue Fälle von Kretinismus mehr gegeben hat; in einigen isolierten Regionen Westchinas tritt die Krankheit jedoch immer noch auf [12].

Zu den möglichen negativen Auswirkungen eines milden bis moderaten Iodmangels während der Schwangerschaft ist nichts Genaues bekannt. Maternale subklinische Hypothyreose (erhöhtes TSH im zweiten Trimester) und maternale Hypothyroxinämie (Konzentration des freien T4 < 10. Perzentil in der 12. Schwangerschaftswoche) sind mit einer Beeinträchtigung der mentalen und psychomotorischen Entwicklung der Nachkommen assoziiert [13,14]. Jedoch gingen

**Tabelle 1** Iodmangelerkrankungen, nach Altersgruppen aufgeschlüsselt [1,2,65].

Altersgruppen	Gesundheitliche Folgen des Iodmangels
Alle Altersgruppen	Struma, einschließlich toxischer Knotenstruma Häufigeres Auftreten von Hypothyreose bei moderatem bis schwerem Iodmangel; selteneres Auftreten von Hypothyreose bei mildem bis moderatem Iodmangel Erhöhte Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber Schädigung und Schilddrüsenkrebs durch radioaktive Iodisotope (z. B. infolge radioaktiven Fallouts)
Fötus	Fehlgeburten Totgeburten Konnatale Anomalien
Neugeborene	Erhöhte perinatale Sterblichkeit Erhöhte Kindersterblichkeit Endemischer Kretinismus
Kinder und Jugendliche	Beeinträchtigung der mentalen Funktionen Verzögerte körperliche Entwicklung
Erwachsene	Beeinträchtigung der mentalen Funktionen Iodinduzierte Hyperthyreose Insgesamt gesehen verursacht moderater bis schwerer Iodmangel in einer Population subtile, aber weit verbreitete gesundheitliche Störungen infolge von Hypothyreose, einschließlich geringerer Lernfähigkeit, Apathie und reduzierter Arbeitsproduktivität, wodurch die soziale und ökonomische Entwicklung beeinträchtigt wird

in diesen Studien die mütterlichen Schilddrüsenstörungen wahrscheinlich nicht auf einen Iodmangel zurück. In Europa sind mehrere randomisierte kontrollierte Studien zur Iodsupplementierung bei schwangeren Frauen mit mildem bis moderatem Iodmangel durchgeführt worden [15]. Iod reduzierte das Schilddrüsenvolumen sowohl bei der Mutter als auch beim Neugeborenen und erniedrigte in einigen Studien auch den maternalen TSH-Spiegel. Jedoch zeigte keine dieser Studien einen Effekt auf die Konzentration der Gesamt- oder freien Schilddrüsenhormone, wahrscheinlich der beste Surrogatmarker für eine gesunde fetale Entwicklung [16]. Außerdem wurden in keiner der Studien langfristige klinische Resultate wie z. B. maternale Struma, Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse oder die Entwicklung der Kinder untersucht.

Zwar stört Iodmangel *in utero* offensichtlich Wachstum und Gehirnentwicklung des Fetus, über die Auswirkungen eines postnatalen Iodmangels auf Wachstum und Kognition ist jedoch weniger bekannt. Querschnittsstudien an Kindern mit moderatem bis schwerem Iodmangel ergaben allgemein eine Beeinträchtigung der intellektuellen Funktionen sowie der feinmotorischen Fähigkeiten; anhand zweier Metaanalysen wurde abgeschätzt, dass bei Populationen mit chronischem Iodmangel der IQ um 12,5 bis 13,5 Punkte niedriger liegt [17,18]. Jedoch werden die Ergebnisse von Beobachtungsstudien oft durch andere Faktoren, die die kindliche Entwicklung beeinflussen, verfälscht; so konnte in diesen Studien zwischen den persistenten Schäden eines Iodmangels *in utero* und den Effekten des aktuellen Iodstatus nicht unterschieden werden. In einigen randomisierten Studien wurde der Einfluss einer Iodsupplementation auf die kognitive Leistung von Kindern untersucht; jedoch sind die Ergebnisse mehrdeutig, und ihre Interpretierbarkeit wird durch methodologische Probleme eingeschränkt [19]. In einer jüngeren Studie wurde 10 bis 12 Jahre alten albanischen Kindern mit moderatem Iodmangel 400 mg Iod in Form von jodiertem

Öl bzw. Placebo verabreicht; die Iodsupplementierung verbesserte im Vergleich mit dem Placebo signifikant die Verarbeitung von Informationen, die feinmotorischen Fähigkeiten und die visuelle Problemlösung. Also ist bei Kindern, die in einem Iodmangelgebiet geboren worden und aufgewachsen sind, die kognitive Beeinträchtigung durch Iodgabe zumindest teilweise reversibel [19].

Die Daten aus Querschnittsstudien zum Einfluss der Iodaufnahme auf das Wachstum bei Kindern sind uneinheitlich, wobei die meisten Untersuchungen schwach positive Korrelationen ergaben [20]. In fünf asiatischen Ländern wurde die Verfügbarkeit von jodiertem Salz in Haushalten mit einem, auf das Alter bezogen, höheren Körpergewicht und einem größeren Umfang des mittleren Oberarms bei Kindern korreliert [21]. Jedoch zeigten sich bei kontrollierten Interventionsstudien sowohl mit jodiertem Öl allein als auch mit Iod, das mit anderen Mikronährstoffen zusammen gegeben wurde, im allgemeinen keine Effekte auf das Wachstum bei Kindern [20]. Bei Kindern mit Iodmangel stehen gestörte Schilddrüsenfunktion und Struma in umgekehrter Korrelation mit den Konzentrationen von *Insulin-like Growth Factor* (IGF)-1 and *Insulin-like Growth Factor Binding Protein* (IGFBP)-3 [22]. Aktuelle kontrollierte Studien zeigten, dass Iodgabe die IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel erhöht und das Körperwachstum bei Kindern fördert [20].

Insgesamt gesehen verursacht Iodmangel subtile, aber weit verbreitete gesundheitliche Störungen in Populationen, einschließlich geringerer Lernfähigkeit, Apathie und reduzierter Arbeitsproduktivität, wodurch die soziale und ökonomische Entwicklung negativ beeinflusst wird. Da milder bis moderater Iodmangel bis zu 30% der Weltbevölkerung betrifft (siehe nächster Abschnitt) und die Kognition bei Kindern beeinträchtigen kann, wird Iodmangel als die häufigste vermeidbare Ursache für mentale Retardierung weltweit angesehen. Die *International Child Development Steering Group* hat Iodmangel als einen der vier Hauptrisikofaktoren

**Tabelle 2** Prävalenz des Iodmangels, angegeben in absoluten Zahlen (Millionen) und in Prozentwerten in der Gesamtbevölkerung (alle Altersgruppen) und bei Schulkindern (6 – 12 Jahre) im Jahr 2007 [25] sowie der Prozentsatz der Haushalte mit Zugang zu iodiertem Salz [67].

WHO-Regionen <sup>a</sup>	Population mit Iodkonzentration im Urin < 100 µg/L <sup>b</sup>		% Haushalte mit Zugang zu iodiertem Salz <sup>c</sup>
	Gesamtbevölkerung	Schulkinder	
Afrika	312,9 (41,5%)	57,7 (40,8%)	66,6
Nord- und Südamerika	98,6 (11,0%)	11,6 (10,6%)	86,8
Östliches Mittelmeer	259,3 (47,2%)	43,3 (48,8%)	47,3
Europa	459,7 (52,0%)	38,7 (52,4%)	49,2
Südostasien	503,6 (30,0%)	73,1 (30,3%)	61,0
Westpazifik	374,7 (21,2%)	41,6 (22,7%)	89,5
Gesamt	2000,0 (30,6%)	263,7 (31,5%)	70,0

<sup>a</sup> 193 WHO-Mitgliedsstaaten.

<sup>b</sup> Basierend auf Schätzungen zur Bevölkerungszahl für das Jahr 2006 (Vereinte Nationen, Bevölkerungsabteilung: *World Population Prospects: The 2004 Revision*).

<sup>c</sup> Diese Zahlen enthalten nicht die Daten für Nicht-UNICEF-Länder (z. B. die USA und Westeuropa).

für Entwicklungsstörungen bei Kindern identifiziert, bei denen die dringende Notwendigkeit einer Intervention besteht [23].

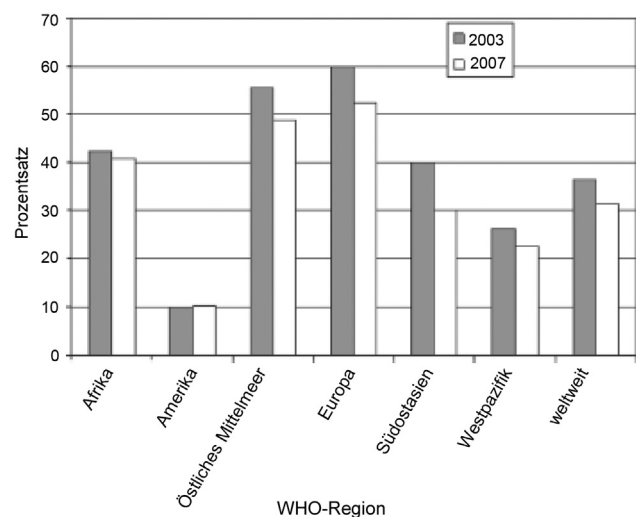
## Epidemiologie

Nur einige wenige Länder – die Schweiz, einige Skandinavische Länder, Australien, die USA und Kanada – waren vor 1990 optimal mit Iod versorgt. Seither ist die Zahl der Haushalte, in denen iodiertes Speisesalz verwendet wird, von < 20% auf > 70% angestiegen, was den Iodmangel dramatisch zurückgedrängt hat [24]. Diese Anstrengung ist von einer Koalition internationaler Organisationen, darunter ICCIDD, WHO, MI und UNICEF, die eng mit nationalen Komitees zur Beseitigung des Iodmangels sowie der Nahrungsmittelindustrie zusammenarbeiten, vorangetrieben worden. Diese informelle Partnerschaft wurde nach dem Weltkindergipfel 1990 ins Leben gerufen. Sie wird finanziell unterstützt durch Kiwanis International, die Gates-Stiftung und Hilfsprogramme verschiedener Länder.

Nach Schätzungen der WHO waren im Jahr 2007 fast zwei Milliarden Menschen nicht adäquat mit Iod versorgt, einschließlich eines Drittels aller Kinder im Schulalter [25] (Tabelle 2). Die niedrigste Prävalenz des Iodmangels findet sich in Nord- und Südamerika (10,6%), wo der Anteil der Haushalte, in denen iodiertes Speisesalz verwendet wird, weltweit am größten ist (≈ 90%). Europa, mit dem niedrigsten Prozentsatz an Haushalten, in denen iodiertes Speisesalz eingesetzt wird (≈ 25%), weist die höchste Prävalenz des Iodmangels auf (52,0%), und in vielen Ländern gibt es nur wenig schlagkräftige oder gar keine Programme gegen Iodmangel. In 47 Ländern ist Iodmangel immer noch ein öffentliches Gesundheitsproblem. Jedoch sind seit 2003 auch einige Erfolge zu verzeichnen: In 12 Ländern wurde ein optimaler Iodstatus erreicht, und der Prozentsatz der Schulkinder mit Risiko für einen Iodmangel ist um 5% gesunken (Abb. 1). Jedoch ist nun in 34 Ländern die Iodaufnahme mehr als adäquat oder exzessiv, ein Anstieg um 27 seit 2003 [25]. In Australien und den USA, zwei Ländern mit zuvor ausreichender Iodversorgung, nimmt die Iodaufnahme ab.

In Australien herrscht nun milder Iodmangel [26], und in den USA liegt die mediane Iodkonzentration im Urin (UI) bei 145 µg/L, ein Wert, der zwar noch adäquat ist, aber nur halb so hoch wie der Median von 321 µg/L aus den 1970er Jahren [27]. Diese Veränderungen unterstreichen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung des Iodstatus, um zu niedriger wie zu hoher Iodaufnahme gleichermaßen festzustellen.

Für diese von der WHO herausgegebenen Daten zur Prävalenz des Iodmangels gelten einige Einschränkungen. Zunächst einmal ist es problematisch, von einem populationsbezogenen Wert (Median der UI) auf die Anzahl der betroffenen Einzelpersonen zu extrapolieren. So würde z. B. ein Land, in dem Kinder eine mediane UI von 100 µg/L aufweisen, als ausreichend mit Iod versorgt gelten, obwohl gleichzeitig 50% der Kinder zu wenig Iod aufnehmen würden. Zweitens repräsentieren nationale Erhebungen nur 60% der in den WHO-Daten berücksichtigten Weltbevölkerung, und



**Abbildung 1** Veränderung der Prävalenz des Iodmangels bei Schulkindern (definiert als Iodkonzentration im Urin < 100 µg/L) in den WHO-Regionen und weltweit zwischen 2003 und 2007 (Daten aus [25]).

**Tabelle 3** Empfehlungen für die Iodaufnahme ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) nach Alter bzw. Bevölkerungsgruppe aufgeschlüsselt.

Alter oder Bevölkerungsgruppe <sup>a</sup>	US Institute of Medicine [34]	Alter oder Bevölkerungsgruppe <sup>b</sup>	Weltgesundheitsorganisation [1,51]
Kinder 0 – 12 Monate <sup>c</sup>	110 – 130	Kinder 0 – 5 Jahre	90
Kinder 1 – 8 Jahre	90	Kinder 6 – 12 Jahre	120
Kinder 9 – 13 Jahre	120		
Erwachsene $\geq$ 14 Jahre	150	Erwachsene > 12 Jahre	150
Schwangere	220	Schwangere	250
Stillende	290	Stillende	250

<sup>a</sup> Empfohlene Tagesdosis (RDA).

<sup>b</sup> Empfohlene Nährstoffaufnahme.

<sup>c</sup> Ausreichende Aufnahme.

in regionalen Daten wird das Ausmaß des Iodmangels möglicherweise unter- oder überschätzt [25]. Drittens gibt es aus nahezu allen Ländern zu wenig Daten, um die Prävalenz des Iodmangels bei schwangeren Frauen zu beurteilen.

## Untersuchung und Diagnose

Empfehlungen zur Iodaufnahme für verschiedene Altersgruppen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Im Allgemeinen werden vier Methoden empfohlen, um die Iodversorgung in Populationen zu untersuchen: die Konzentration von Iod im Urin (UI), die Häufigkeit von Strumen, TSH und Thyreoglobulin (Tg). Diese Werte sind komplementär in dem Sinn, dass die UI ein sensibler Indikator für die aktuelle Iodaufnahme (Tage) ist und Tg einen mittleren Zeitraum abdeckt (Wochen bis Monate), die Strumahäufigkeit dagegen die langfristige Iodversorgung (Monate bis Jahre) widerspiegelt.

## Schilddrüsenvolumen

Zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens stehen zwei Methoden zur Verfügung: die Untersuchung und das Abtasten des Halses sowie die Ultraschalluntersuchung (Sonographie) der Schilddrüse. Erhebungen zur Häufigkeit von Strumen werden üblicherweise bei Schulkindern durchgeführt. Beim Abtasten wird eine Schilddrüse als Struma eingestuft, wenn jeder Seitenlappen ein Volumen aufweist, das größer ist als das Daumenendglied der untersuchten Person. Im Klassifikationssystem der WHO [1] wird Grad 0 definiert als eine Schilddrüse, die nicht sichtbar oder zu tasten ist; Grad 1 umfasst Strumen, die zu tasten, aber bei normaler Haltung des Halses nicht sichtbar sind; und Grad 2 schließt Strumen ein, die bei normaler Haltung des Halses deutlich zu sehen sind. Das Abtasten von Strumen in Regionen mit mildem Iodmangel ist von geringer Sensitivität und Spezifität; in diesen Gebieten sollte die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens zur Einstufung von Strumen vorzugsweise durch Sonographie erfolgen [28]. Bei Untersuchungen vor Ort können tragbare Ultraschallgeräte eingesetzt werden, und Strumen können entsprechend den internationalen Referenzkriterien für ausreichend mit Iod versorgte Kinder nach Alter, Geschlecht und Körperoberfläche klassifiziert werden [29]. Die Struma-Gesamthäufigkeit wird unter Anwendung der folgenden Kriterien zur Definition des Schweregrades verwendet: < 5%: ausreichende Versorgung; 5,0 bis 19,9%:

milder Iodmangel; 20,0 bis 29,9%: moderater Iodmangel und > 30%: schwerer Iodmangel [1].

Obwohl das Schilddrüsenvolumen als Antwort auf eine höhere Iodaufnahme erwartungsgemäß abnimmt, stellen sich in Gebieten mit endemischer Struma möglicherweise auch Monate oder Jahre nach Beseitigung des Iodmangels keine normalen Schilddrüsenvolumina ein [30]. Während dieser Übergangsphase ist die Strumahäufigkeit schwierig zu interpretieren, da sie gleichzeitig die Vorgeschichte der Iodversorgung einer Population als auch deren aktuellen Status widerspiegelt. Ein nachhaltiges Salz-Iodierungsprogramm senkt die mittels Sonographie bestimmte Strumahäufigkeit bei Schulkindern auf < 5% [31], und dies zeigt an, dass der Iodmangel als bedeutendes Problem der öffentlichen Gesundheit beseitigt ist [1].

## Iodkonzentration im Urin

Da mehr als 90% des aufgenommenen Iods mit dem Urin ausgeschieden werden, ist die UI ein ausgezeichneter Indikator der aktuellen Iodaufnahme. Die meisten Methoden zur Messung der UI basieren auf der Sandell-Kolthoff-Reaktion, bei der Iodid in Gegenwart von arseniger Säure die Reduktion des gelben Ammoniumcer(IV)-sulfats zur farblosen Cer(III)-Form katalysiert. Die Iodausscheidung im Urin kann als Konzentrationswert ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ), im Verhältnis zur Kreatininausscheidung ( $\mu\text{g}$  Iod/g Kreatinin) oder als 24-Stunden-Ausscheidung ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) angegeben werden.

Da in Feldstudien aus praktischen Gründen keine 24-Stunden-Urinproben gesammelt werden können, kann die UI in Spontanurinproben einer repräsentativen Stichprobe der jeweiligen Zielbevölkerung bestimmt und als Median in  $\mu\text{g}/\text{L}$  ausgedrückt werden [1]. Variationen zwischen Einzelpersonen hinsichtlich der Flüssigkeitszufuhr gleichen sich bei einer großen Anzahl von Proben im Allgemeinen aus, so dass die mediane UI in Spontanurinproben gut mit der in 24-Stunden-Proben korreliert. Bei in Schulen durchgeführten nationalen Erhebungen zur Iodversorgung kann die mediane UI einer repräsentativen Auswahl von Spontanurinproben von  $\approx 1200$  Kindern (30 Probengruppen mit je 40 Kindern pro Gruppe) zur Bestimmung des Iodstatus einer Population herangezogen werden [1] (Tabelle 4). Die mediane UI wird jedoch häufig falsch interpretiert. Die Iodaufnahme Einzelner und damit die UI-Werte im Spontanurin variieren stark von Tag zu Tag [32], und es ist ein verbreiteter

**Tabelle 4** Epidemiologische Kriterien zur Beurteilung der Iodversorgung in einer Population, basierend auf der medianen Iodkonzentration und/oder dem Bereich der Iodkonzentration im Urin [1,51].

Mediane Iodkonzentration im Urin ( $\mu\text{g/L}$ )	Iodaufnahme	Iodstatus
<b>Schulkinder</b>		
< 20	Ungenügend	Schwerer Iodmangel
20 - 49	Ungenügend	Moderater Iodmangel
50 - 99	Ungenügend	Milder Iodmangel
100 - 199	Ausreichend	Optimal
200 - 299	Mehr als ausreichend	Risiko für iodinduzierte Hyperthyreose bei empfindlichen Gruppen
> 300	Exzessiv <sup>a</sup>	Risiko für Gesundheitsschäden (iodinduzierte Hyperthyreose, Autoimmunthyreoiditis)
<b>Schwangere Frauen</b>		
< 150	Ungenügend	
150 – 249	Ausreichend	
250 – 499	Mehr als ausreichend	
$\geq$ 500	Exzessiv	
<b>Stillende Frauen<sup>b</sup></b>		
< 100	Ungenügend	
$\geq$ 100	Ausreichend	
<b>Kinder &lt; 2 Jahre alt</b>		
< 100	Ungenügend	
$\geq$ 100	Ausreichend	

<sup>a</sup> Der Begriff „exzessiv“ bedeutet mehr als die zur Kontrolle des Iodmangels erforderliche Menge.

<sup>b</sup> Bei stillenden Frauen sind die Werte für die mediane Iodkonzentration im Urin niedriger als der Bedarf aufgrund des in die Muttermilch abgegebenen Iods.

Fehler, anzunehmen, dass alle Probanden mit einer UI von  $< 100 \mu\text{g/L}$  ioddefizient sind. Um die Iodaufnahme von Einzelpersonen zu bestimmen, sollten vorzugsweise 24-Stunden-Proben verwendet werden, obwohl diese schwierig zu erhalten sind. Eine Alternative ist es, die nach Alter und Geschlecht angepassten Iod:Kreatinin-Quotienten von Erwachsenen zu verwenden, doch auch hierbei gibt es Einschränkungen [33]. Kreatinin ist u. U. unzuverlässig bei der Bestimmung der täglichen Urinausscheidung anhand von Spontanurinproben, insbesondere bei unterernährten Probanden, deren Kreatininkonzentration niedrig liegt. Werte für die tägliche Iodaufnahme von Populationen können, wenn das mittlere 24-Stunden-Urinvolumen abgeschätzt und eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit des Iods von 92% angesetzt wird, unter Verwendung der folgenden Formel aus der UI extrapoliert werden: Iod im Urin ( $\mu\text{g/L}$ )  $\times$  0,0235  $\times$  Körpergewicht (kg) = tägliche Iodaufnahme [34]. Bei Verwendung dieser Formel entspricht eine mediane UI von  $100 \mu\text{g/L}$  ungefähr einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme von  $150 \mu\text{g}$ .

### Schilddrüsen-(Thyreoidea)-stimulierendes Hormon (TSH)

Da der Serum-TSH-Spiegel hauptsächlich durch den Spiegel an zirkulierendem Schilddrüsenhormon bestimmt wird, der seinerseits die Iodaufnahme widerspiegelt, kann TSH als Indikator für die Iodversorgung verwendet werden. Jedoch bleiben die Serum-TSH-Werte bei älteren Kindern und Erwachsenen, trotz einer leichten Erhöhung aufgrund

des Iodmangels, oft im normalen Bereich. TSH ist daher bei Erwachsenen ein vergleichsweise wenig sensibler Indikator für die Iodversorgung [1]. Im Gegensatz dazu ist TSH ein sensibler Indikator des Iodstatus bei Neugeborenen [35]. Verglichen mit der Schilddrüse von Erwachsenen enthält die Schilddrüse von Neugeborenen weniger Iod, weist aber einen rascheren Iodumsatz auf. Insbesondere bei schlechter Iodversorgung ist eine erhöhte TSH-Konzentration zur Aufrechterhaltung eines raschen Iodumsatzes erforderlich. Daher ist der Serum-TSH-Spiegel bei Kindern mit Iodmangel in den ersten Lebenswochen erhöht, was als transiente Neugeborenen-Hypothyreose bezeichnet wird. Ein häufigeres Auftreten der transienten Neugeborenen-Hypothyreose in Gebieten mit Iodmangel, wobei 43% der TSH-Werte bei Neugeborenen über dem Schwellenwert von  $5 \text{ mU/L}$  in 3 bis 4 Tage nach der Geburt entnommenem Vollblut lagen, wurde als Anzeichen für Iodmangel in der Bevölkerung angesehen [30,36]. In vielen Ländern wird die Bestimmung der TSH-Werte beim Routine-Screening von Neugeborenen zum Nachweis einer konnatalen Hypothyreose eingesetzt. Wenn dieses Verfahren schon eingeführt ist, kann es auch als sensibler Indikator für die Iodversorgung dienen [1]. TSH bei Neugeborenen ist ein wichtiger Messwert, weil er den Iodstatus während eines Zeitraums widerspiegelt, in dem das sich entwickelnde Gehirn besonders empfindlich auf Iodmangel reagiert.

### Thyreoglobulin

Thyreoglobulin (Tg) wird ausschließlich in der Schilddrüse synthetisiert und ist das bei weitem häufigste

intrathyreoidale Protein [37]. Bei ausreichender Iodversorgung werden nur kleine Mengen an Tg in den Blutkreislauf freigesetzt, so dass die Serumkonzentration des Tg normalerweise nicht größer als  $10 \mu\text{g/L}$  ist. In Regionen mit endemischer Struma steigt das Serum-Tg an infolge der größeren Schilddrüsen-Zellmasse und der Stimulation durch TSH. Serum-Tg korreliert gut mit dem Schweregrad des anhand der Ul gemessenen Iodmangels [38]. Tg lässt sich auch in durch Punktieren eines Fingers gewonnenen und getrockneten Blutropfen bestimmen [39,40], was die Probenahme und den Transport erleichtert. In prospektiven Studien wurde gezeigt, dass Tg ein sensibles Maß für den Iodstatus ist und die verbesserte Schilddrüsenfunktion nach einigen Monaten der Iodgabe widerspiegelt [39,40]. Inzwischen sind auch ein internationaler Referenzbereich und ein Referenzstandard verfügbar; das Referenzintervall bei ausreichend mit Iod versorgten Kindern reicht von 4 bis  $40 \mu\text{g/L}$  [40].

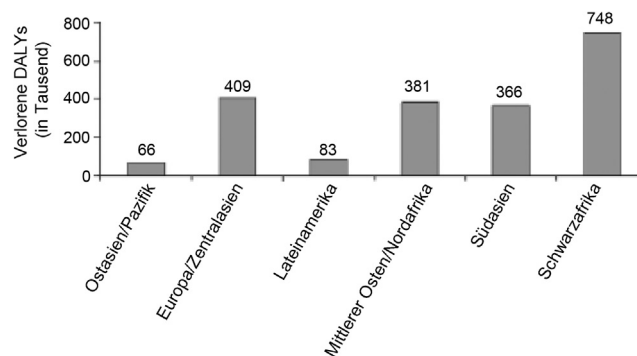
Im Gegensatz dazu sind Schilddrüsenhormonspiegel ungeeignete Indikatoren des Iodstatus. In Populationen mit Iodmangel steigt die T3-Konzentration an oder bleibt gleich, und die T4-Konzentration wird für gewöhnlich niedriger. Diese Veränderungen spielen sich jedoch oft innerhalb des Normalbereichs ab, und die Überschneidung mit ausreichend iodversorgten Populationen ist groß genug, die Schilddrüsenhormonspiegel zu einem insensitiven Maß für die Iodversorgung zu machen [1].

## Behandlung und Prophylaxe

### Iodierung von Salz

In nahezu allen von Iodmangel betroffenen Regionen ist die effektivste Maßnahme zur Kontrolle des Iodmangels die Iodierung von Salz [1]. Die Iodierung allen Salzes, das für den menschlichen Konsum (Nahrungsmittelindustrie und Haushalte) und für die Tierfütterung bestimmt ist, wird mit dem Begriff universelle Salziodierung (USI) bezeichnet. Dies wäre zwar der Idealzustand, doch selbst in Ländern mit erfolgreichen Programmen zur Salziodierung wird eine USI selten erreicht, da die Nahrungsmittelindustrie iodiertes Salz oft nur zögerlich verwendet und in vielen Ländern das bei der Viehzucht eingesetzte Salz nicht iodiert wird.

WHO/UNICEF/ICCIDD empfehlen, Iod bis zu einem Gehalt von 20 bis  $40 \text{ mg Iod/kg Salz}$  zuzugeben, abhängig vom jeweiligen lokalen Salzkonsum [1]. Iod kann dem Salz in Form von Kaliumiodid (KI) oder Kaliumiodat ( $\text{KIO}_3$ ) zugesetzt werden. Da  $\text{KIO}_3$  in Gegenwart von Unreinheiten im Salz oder Feuchtigkeit sowie in undichten Verpackungsmaterialien stabiler ist als KI [41,42], ist es die Form der Wahl für den Einsatz in tropischen Ländern oder in Ländern, in denen Salz von geringem Reinheitsgrad verwendet wird. Iod wird üblicherweise nach dem Trocknen des Salzes zugesetzt. Es werden zwei Verfahren benutzt: (1) Die nasse Methode, bei der eine  $\text{KIO}_3$ -Lösung mit gleichmäßiger Geschwindigkeit auf das auf einem Fließband transportierte Salz aufgetropft oder gesprüht wird; (2) die trockene Methode, bei der KI- oder  $\text{KIO}_3$ -Pulver über das trockene Salz verteilt wird. Im Idealfall sollte das iodiertere Salz in Beuteln aus Polyethylen von niedriger Dichte gelagert werden. Bei einer multinationalen Studie wurde gezeigt, dass Feuchtigkeit in Kombination mit



**Abbildung 2** Durch Behinderung/Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Iodmangel verlorene Lebensjahre (DALYs) (in Tausend) bei Kindern unter 5 Jahren, nach Regionen aufgeschlüsselt. Ein DALY wird berechnet als der derzeitige Wert der zukünftigen Jahre eines gesunden Lebens, die in einem bestimmten Jahr infolge von vorzeitigen Todesfällen oder von Behinderungen verloren gehen (Daten aus [44]).

undichter Verpackung nach 1 Jahr Lagerung in Beuteln aus Polyethylen von hoher Dichte zu Verlusten von bis zu 90% des Iods führt, im Vergleich zu 10 bis 15% bei Verwendung von Polyethylenbeuteln niedriger Dichte [42].

Die Salziodierung ist immer noch die kostengünstigste Maßnahme, Iod zu verabreichen und die kognitiven Leistungen bei von Iodmangel betroffenen Populationen zu verbessern [43]. Weltweit belaufen sich die Kosten für die Salziodierung schätzungsweise auf 0,02 bis 0,05 US\$ für jedes betroffene Kind; die Kosten für jeden abgewendeten Todesfall betragen 1000 US\$, und die Kosten für jedes durch Behinderung/Arbeitsunfähigkeit belastete Lebensjahr 34 bis 36 US\$ (Abb. 2) [44]. Anders ausgedrückt lagen in den Entwicklungsländern die jährlichen Verluste, die wohl dem Iodmangel zuzuschreiben waren, bei schätzungsweise 35,7 Milliarden US\$, verglichen mit geschätzten 0,5 Milliarden US\$ an jährlichen Aufwendungen für die Salziodierung. Dies ist ein Kosten-Nutzen-Verhältnis von 70:1 [45]. Die Weltbank [46] legt Regierungen ernsthaft nahe, in Mikronährstoff-Programme einschließlich der Salziodierung zu investieren, um die Entwicklung ihrer Länder zu fördern, und schlussfolgert, dass „wahrscheinlich keine andere Methode die Möglichkeit bietet, die Lebenssituation von Menschen in vergleichbarem Umfang mit so geringem Aufwand und in so kurzer Zeit zu verbessern.“

### Iodsupplementierung

In einigen Gebieten ist die Iodierung von Salz möglicherweise keine praktikable Maßnahme zur Kontrolle des Iodmangels, zumindest nicht auf kurze Sicht. Dies ist u. U. der Fall in abgelegenen Regionen mit eingeschränkter Kommunikation und zahlreichen, in kleinem Umfang tätigen Salzproduzenten. In solchen Regionen kann iodiertes Öl zur Supplementierung eingesetzt werden [1]. Iodiertes Öl wird durch Veresterung der ungesättigten Fettsäuren in Pflanzen- oder Keimölen hergestellt, wobei das Iod an die Doppelbindungen addiert wird. Es kann oral oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden [47]. Die intramuskuläre Injektion bietet eine verlängerte Wirkungsdauer,

**Tabelle 5** Empfehlungen für die Iodsupplementierung während der Schwangerschaft und bei Kindern in Regionen, in denen in < 90% der Haushalte iodiertes Salz verwendet wird und der mediane UI bei Schulkindern < 100 µg/L ist [51].

Frauen im gebärfähigen Alter	Eine einzelne jährliche orale Dosis von 400 mg Iod als iodiertes Öl oder Es sollte eine tägliche orale Dosis Iod als Kaliumiodid gegeben werden, so dass die gesamte Iodaufnahme der RNI <sup>a</sup> von 150 µg/Tag Iod entspricht
Schwangere oder stillende Frauen	Eine einzelne jährliche Dosis von 400 mg Iod als iodiertes Öl oder Es sollte eine tägliche orale Dosis Iod als Kaliumiodid gegeben werden, so dass die gesamte Iodaufnahme der RNI von 250 µg/Tag Iod entspricht Iodsupplemente sollen nicht Frauen verabreicht werden, die während ihrer aktuellen Schwangerschaft oder bis zu 3 Monate vor Beginn ihrer aktuellen Schwangerschaft schon iodiertes Öl erhalten haben
Kinder im Alter von 0 – 6 Monaten	Eine einzelne jährliche Dosis von 100 mg Iod als iodiertes Öl oder Es sollte eine tägliche orale Dosis Iod als Kaliumiodid gegeben werden, so dass die gesamte Iodaufnahme der RNI von 90 µg/Tag Iod entspricht Iodsupplemente sollten nur dann verabreicht werden, wenn die Mutter während der Schwangerschaft keine Supplemente erhielt oder wenn das Kind nicht gestillt wird
Kinder im Alter von 7 – 24 Monaten	Eine einzelne jährliche Dosis von 200 mg Iod als iodiertes Öl oder Es sollte eine tägliche orale Dosis Iod als Kaliumiodid gegeben werden, so dass die gesamte Iodaufnahme der RNI von 90 µg/Tag Iod entspricht

<sup>a</sup> *Recommended nutrient intake*, Empfohlene Nährstoffaufnahme.

die orale Verabreichung ist jedoch aufgrund der einfachen Durchführbarkeit weiter verbreitet. Die Dosen betragen üblicherweise 200 bis 400 mg Iod pro Jahr und werden v. a. gezielt Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangeren und Kindern verabreicht [10,11] (Tabelle 5). Verglichen mit der Supplementierung während eines späteren Zeitraums der Schwangerschaft oder nach der Geburt senkte im ersten und zweiten Semester verabreichtes iodiertes Öl die Prävalenz neurologischer Anomalien und führte zu besseren Ergebnissen bei Entwicklungstests in einem Alter von bis zu 7 Jahren [48]. Die Nachteile dieser Methode sind ungleichmäßige Iodkonzentrationen im Körper über die Zeit und die Notwendigkeit des direkten Kontakts mit den zu behandelnden Personen sowie die dadurch entstehenden erhöhten Kosten.

Iod kann auch als KI oder KIO<sub>3</sub> in Tropfen- oder Tablettenform verabreicht werden. Einzelne orale Dosen von Kaliumiodid monatlich (30 mg) oder alle zwei Wochen (8 mg) liefern eine für Schulkinder ausreichende Menge Iod [49]. Lugol'sche Lösung, die ≈ 6 mg Iod pro Tropfen enthält, und ähnliche Zubereitungen sind häufig als Antiseptikum in ländlichen Apotheken in Entwicklungsländern erhältlich und bieten eine einfache Möglichkeit, Iod vor Ort zu verabreichen. Ob die Supplementierung mit zusätzlichem Iod bei Frühgeborenen Morbidität und Mortalität vorbeugen kann, ist nicht gesichert [50]. In Ländern oder Regionen, in denen ein Salziodierungsprogramm ≥ 90% der Haushalte erreicht und ≥ 2 Jahre durchgeführt wurde und wo die mediane UI eine ausreichende Iodversorgung anzeigt (Tabelle 4),

brauchen schwangere und stillende Frauen keine Iodsupplementierung [51]. In Ländern mit Iodmangel oder in Regionen mit mangelhafter Verfügbarkeit von iodiertem Salz sollten schwangere und stillende Frauen sowie Kinder Supplemente entsprechend dem in Tabelle 5 dargestellten Schema einnehmen [51].

## Überschuss und Toxizität

Akute Vergiftung durch die Einnahme von mehreren Gramm Iod verursacht gastrointestinale Reizungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sowie kardiovaskuläre Symptome, Koma und Cyanose [52]. Die Einnahme großer Mengen Iod kann in sehr seltenen Fällen Iodermie auslösen, eine Hautreaktion, bei der akneähnliche Hautveränderungen, juckende Ausschläge und Urticaria auftreten [53]. In Gebieten mit ausreichender Iodversorgung sind gesunde Personen bemerkenswert tolerant gegenüber einer Iodaufnahme in Dosen von bis zu 1 mg pro Tag, da die Schilddrüse in der Lage ist, sich einem breiten Bereich der Iodzufuhr anzupassen, um die Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen zu regulieren [54]. Jedoch kann Iod in Milligrammdosen bei Personen mit geschädigter Schilddrüse Hyperthyreose auslösen, da die normalerweise erfolgende Down-Regulation des Iodtransports in die Schilddrüse nicht stattfindet. Personen mit Knotenstruma zeigen möglicherweise ebenfalls negative Reaktionen bei Aufnahme von Iodmengen bis zu 1 mg/Tag. Bei Kindern ist die chronische Aufnahme von ≥ 500 µg/Tag assoziiert mit



**Tabelle 6** Obere Grenzwerte für eine tolerable Iodaufnahme ( $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ).

Altersgruppe	Europäische Kommission/ Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss [56]	US Institute of Medicine [34]
1 – 3 Jahre	200	200
4 – 6 Jahre	250	300
7 – 10 Jahre	300	300
11 – 14 Jahre	450	300
15 – 17 Jahre	500	900
Erwachsene	600	1100
Schwangere Frauen	600	1100

einer vergrößerten Schilddrüse, einem frühen Anzeichen einer Schilddrüsenfehlfunktion [55]. Expertenkomitees in Europa [56] und den USA [34] haben obere Grenzwerte für eine tolerable Aufnahme von Iod empfohlen (Tabelle 6), weisen jedoch darauf hin, dass Personen mit chronischem Iodmangel u. U. auch schon bei der Aufnahme niedrigerer Dosen negative Reaktionen zeigen können. Die von WHO/UNICEF/ICCIDD empfohlenen medianen UI, welche bei der Überwachung von Populationen, die iodiertes Salz konsumieren, eine mehr als adäquate oder exzessive Aufnahme anzeigen, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Eine erhöhte Iodaufnahme bei Populationen mit chronischem Iodmangel kann iodinduzierte Hyperthyreose auslösen [57]. Dies wurde in der Eingangsphase verschiedener USI-Programme beobachtet, einschließlich eines Ausbruchs in Zimbabwe und der Demokratischen Republik Kongo aufgrund von übermäßig iodiertem Salz. Iodinduzierte Hyperthyreose betrifft v. a. ältere Erwachsene mit langjährig bestehender Knotenstruma, deren Iodaufnahme rasch gesteigert wird. Thyreozyten in Knoten verlieren oft ihre Regulierbarkeit durch TSH; wenn die Iodzufuhr plötzlich erhöht wird, erfolgt in diesen autonomen Knoten eine Überproduktion von Schilddrüsenhormonen [58]. Die Symptome einer iodinduzierten Hyperthyreose umfassen Gewichtsverlust, Tachykardie, Muskelschwäche und warme Haut ohne die für Morbus Basedow typische Ophthalmopathie. Sie ist nahezu immer vorübergehend, und ihre Inzidenz kehrt nach 1 bis 10 Jahren der Intervention zum Ausgangswert zurück. Eine iodinduzierte Hyperthyreose ist jedoch gefährlich, wenn sie vor dem Hintergrund einer bestehenden Herzerkrankung auftritt, und dann u. U. auch tödlich [57]. Die Prävention der iodinduzierten Hyperthyreose schließt eine sorgfältige Überwachung des Iodgehalts im Salz ein sowie die Schulung des medizinischen Personals vor Ort, iodinduzierte Hyperthyreose zu erkennen und zu behandeln.

Um die Auswirkungen der Iodaufnahme auf Schilddrüsenerkrankungen in China zu untersuchen [59,60], wurde eine 5-jährige, prospektive Erhebung auf kommunaler Ebene in drei ländlichen chinesischen Gemeinden durchgeführt, in denen entweder milder Iodmangel herrschte bzw. die Iodaufnahme mehr als adäquat (vorher milder Iodmangel, dann durch iodiertes Salz korrigiert) oder aus Quellen in der Umgebung exzessiv war; die medianen UI lagen bei 88, 214 bzw. 634  $\mu\text{g}/\text{L}$ . In den drei Gemeinden betrug die kumulative

Inzidenz der Hyperthyreose 1,4%, 0,9% bzw. 0,8%; der manifesten Hypothyreose 0,2%, 0,5% bzw. 0,3%; der subklinischen Hypothyreose 0,2%, 2,6% bzw. 2,9% und der Autoimmunerkrankung Hashimoto 0,2%, 1,0% bzw. 1,3%. Bei den meisten Personen traten die beiden letztgenannten Störungen nur vorübergehend auf. Bei euthyreoten Probanden mit Schilddrüsen-Autoantikörperspiegeln im Bereich der Basislinie war die Inzidenz erhöhter Serum-TSH-Werte bei Personen mit mehr als ausreichender oder exzessiver Iodaufnahme größer als bei Personen mit mildem Iodmangel. In allen drei Gemeinden waren TPOAb (OR = 4,2 (95% KI 1,7 – 8,8)) oder Strumen (OR = 3,1 (95% KI 1,4 – 6,8)) bei ursprünglich gesunden Teilnehmern mit einer Hyperthyreose assoziiert.

In Dänemark wurde die Verteilung von Schilddrüsenerkrankungen nach vorsichtiger Einführung von iodiertem Salz dokumentiert [61,62]. Neue Fälle manifester Hypothyreose wurden vor und während der ersten 7 Jahre nach Einführung eines nationalen Programms zur Salziodierung in zwei Regionen Dänemarks identifiziert, in denen zuvor moderater bzw. milder Iodmangel geherrscht hatte (Aalborg, mediane UI = 45  $\mu\text{g}/\text{L}$ , und Kopenhagen, mediane UI = 61  $\mu\text{g}/\text{L}$ ). Die Gesamt-Inzidenzrate für Hypothyreose stieg im Studienzeitraum geringfügig an: Ausgangswert 38,3/100.000 pro Jahr; nach Salziodierung 47,2/100.000 pro Jahr (RR verglichen mit dem Ausgangswert = 1,23; 95% KI = 1,07 – 1,42). Es bestand ein geographischer Unterschied, da Hypothyreose nur in dem Gebiet mit vorherigem moderatem Iodmangel häufiger auftrat. Diese Zunahme betraf Menschen in jungem und mittlerem Alter. Außerdem wurden in diesen beiden Regionen Dänemarks neue Fälle manifester Hyperthyreose vor und während der ersten 6 Jahre nach Beginn der Iodfortifikation identifiziert [62]. Die Gesamt-Inzidenzrate für Hyperthyreose stieg an [Ausgangswert 102,8/100.000 pro Jahr; nach Salziodierung 138,7/100.000 pro Jahr (P für den Trend < 0,001)]. Hyperthyreose trat in beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen häufiger auf. Im Gegensatz zur iodinduzierten Hyperthyreose, bei der vorwiegend ältere Menschen betroffen sind, wurden hier jedoch die meisten neuen Fälle unter jungen Menschen beobachtet – der Anstieg war bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren am deutlichsten – und hatten ihren Ursprung vermutlich in einer Autoimmunerkrankung. Die Autoren prognostizierten, dass weiteres Monitoring eine Abnahme der Anzahl älterer Menschen mit nodulärer Hyperthyreose zeigen wird.

Die Gesamt-Inzidenz differenzierter Schilddrüsenkarzinome in Populationen scheint von der Iodaufnahme nicht beeinflusst zu werden. Eine Studie in Dänemark zeigte, dass geringe Unterschiede bei der Iodaufnahme zwischen Regionen die Inzidenz für Schilddrüsenkarzinome oder die Verteilung der Subtypen nicht verändert [63]. Jedoch haben andere Studien ergeben, dass die Verteilung der Subtypen sehr wohl mit der Iodaufnahme in Zusammenhang steht. In Gebieten mit höherer Iodaufnahme scheinen weniger der aggressiven follikulären und anaplastischen, dafür aber mehr papilläre Karzinome aufzutreten [64]. Wenn in Bevölkerungen die Iodprophylaxe eingeführt wird, kann es zu einem Anstieg im Verhältnis von papillären zu follikulären Karzinomen kommen, und diese Verschiebung zugunsten weniger malignen Typen von Schilddrüsenkarzinomen ist ebenso wie eine geringere Strahlendosis für die Schilddrüse im Fall eines nuklearen Fallouts ein Vorteil der Korrektur eines milden bis moderaten Iodmangels [65].

## Schlussfolgerungen

Bedenken hinsichtlich einer Zunahme iodinduzierter Schilddrüsenerkrankungen verzögern oder beschränken weiterhin die Umsetzung einer Iodprophylaxe bei von Iodmangel betroffenen Populationen. Sind diese Bedenken berechtigt? Führt man sich die Vorteile im Vergleich zu den Risiken einer Iodprophylaxe vor Augen, dann ist klar, dass schwerer Iodmangel während der Schwangerschaft Hypothyreose, schlechten Outcome, Kretinismus und irreversible mentale Retardierung verursachen kann. Milder bis moderater Iodmangel *in utero* und während der Kindheit führt zu weniger gravierenden Lernschwächen, Wachstumsstörungen und diffuser Struma. Bei Erwachsenen scheint milder bis moderater Iodmangel mit dem häufigeren Auftreten aggressiverer Schilddrüsenkarzinom-Subtypen assoziiert zu sein und das Risiko für nicht-toxische und toxische Knotenstruma zu erhöhen.

Jedoch ist eine Steigerung der Iodaufnahme in Populationen mit Iodmangel nicht ohne Risiko. Milder Iodmangel kann mit einem geringeren Risiko für manifeste und subklinische Hypothyreose sowie für Autoimmunthyreoiditis verbunden sein. In China ist chronisch exzessive Iodaufnahme mit einem leichten Anstieg der subklinischen Hypothyreose und Autoimmunthyreoiditis, jedoch nicht der manifesten Hypo- oder Hyperthyreose, assoziiert. Im Gegensatz dazu hat die Korrektur eines milden bis moderaten Iodmangels in Dänemark zu einer leichten Zunahme der Hypo- und der Hyperthyreoserate geführt. Die verschiedenartigen Auswirkungen einer veränderten Iodaufnahme in diesen Studien sind wahrscheinlich auf Unterschiede hinsichtlich zugrunde liegender Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, der genetischen Suszeptibilität oder anderer variabler Umweltfaktoren zurückzuführen. Es ist auch möglich, dass ernährungsbedingte Determinanten der Schilddrüsenfunktion (z. B. Selen, Vitamin A, Eisen) in den untersuchten Populationen variieren. Weitere prospektive Daten aus anderen Ländern zur Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen, die durch Veränderung der Iodaufnahme ausgelöst werden, wären hilfreich. Ganz offensichtlich müssen in Programmen zur Iodprophylaxe Iodmangel wie Iodexzess gleichermaßen sorgfältig überwacht werden. Insgesamt überwiegen jedoch im Vergleich mit den relativ geringen Risiken eines Iodexzesses bei weitem die beträchtlichen Risiken des Iodmangels - Fehlgeburten, Struma und mentale Beeinträchtigungen [66] - die immer noch etwa ein Drittel der Weltbevölkerung betreffen [25,67].

## Offenlegung von Interessenkonflikten

Beim Autor besteht kein Interessenkonflikt.

## Literatur

- [1] World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 2nd edition. Geneva: WHO; 2007.
- [2] Delange F, Hetzel B. The iodine deficiency disorders. In: DeGroot LE, Hannemann G, editors. The thyroid and its diseases. Available at: [/http://www.thyroidmanager.org/S](http://www.thyroidmanager.org/S). Accessed January 18, 2008.
- [3] Kopp P, Kimura ET, Aeschimann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(1):134–9.
- [4] Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229:415–20.
- [5] Sack J. Thyroid function in pregnancy – maternal–fetal relationship in health and disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003;1(Suppl. 2):170–6.
- [6] Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151(Suppl. 3):U25–37.
- [7] Pharoah POD, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus with severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971;i:308–10.
- [8] Dillon JC, Milliez J. Reproductive failure in women living in iodine deficient areas of West Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:631–6.
- [9] Cobra C, Muhilal, Rusmil K, Rustama D, Djatnika, Suwardi SS, et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J Nutr* 1997;127:574–8.
- [10] Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739–44.
- [11] Connolly KJ, Pharoah PO, Hetzel BS. Fetal iodine deficiency and motor performance during childhood. *Lancet* 1979;2:1149–51.
- [12] Chen ZP. New cretins discovered in southern Xinjiang, China. *IDD Newslett* 2007;23(1):18.
- [13] Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149–55.
- [14] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
- [15] Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid* 2007;17:829–35.
- [16] Pop VJ, Vulmsa T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet* 2005;365(9471):1604–6.
- [17] Bleichrodt N, Garcia I, Rubio C, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Developmental disorders associated with severe iodine deficiency. In: Hetzel B, Dunn J, Stanbury J, editors. The prevention and control of iodine deficiency disorders. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 65–84.
- [18] Qian M, Wang D, Watkins WE. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:32–42.
- [19] Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:108–14.
- [20] Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, Mbhenyane X, Schoeman S, Biebinger R, et al. Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):437–42.
- [21] Mason JB, Deitchler M, Gilman A, Gillenwater K, Shuaib M, Hotchkiss D, et al. Iodine fortification is related to increased

- weight-for-age and birthweight in children in Asia. *Food Nutr Bull* 2002;23:292–308.
- [22] Wan Nazaimoon WM, Osman A, Wu LL, Khalid BA. Effects of iodine deficiency on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-3 levels and height attainment in malnourished children. *Clin Endocrinol* 1996;45:79–83.
- [23] Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid* 2002;12(10):915–24.
- [24] Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasser-man GA, Pollitt E, et al. International child development steering group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007;369(9556):145–57.
- [25] WHO Global Database on Iodine Deficiency. Available at: <http://www.who.int/whosis/databaseS>. Accessed January 14, 2008.
- [26] Li M, Eastman CJ, Waite KV, Ma G, Zacharin MR, Topliss DJ, et al. Are Australian children iodine deficient? Results of the Australian National Iodine Nutrition Study. *Med J Aust* 2006;184(4):165–9.
- [27] Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG. Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002. *Thyroid* 2005;15:692–9.
- [28] Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000;143(6):727–31.
- [29] Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a WHO/NHD Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 2004;79:231–7.
- [30] Zimmermann MB, Hess SY, Adou P, et al. Thyroid size and goiter prevalence after introduction of iodized salt: a 5-yr prospective study in schoolchildren in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2003;77:663–7.
- [31] Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improves iodine status in pregnant women and children: a 5-yr prospective national study. *Am J Clin Nutr* 2005;88:388–92.
- [32] Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 2007;26:1–6 [Epub].
- [33] Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Age- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:361–3.
- [34] Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA. 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; 2001.
- [35] Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51–61.
- [36] World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO; 1994.
- [37] Rousset BA, Dunn JT. Thyroid hormone synthesis and secretion. In: DeGroot LE, Hennemann G, editors. *The thyroid and its diseases*. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/S>. Accessed January 18, 2008.
- [38] Knudsen N, Bülow I, Jorgenson T, et al. Serum thyroglobulin – a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiologic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3599–603.
- [39] Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Development of a dried whole blood spot thyroglobulin assay and its evaluation as an indicator of thyroid status in goitrous children receiving iodized salt. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1453–8.
- [40] Zimmermann MB, de Benoist B, Corigliano S, Jooste PL, Molinari L, Moosa K, et al. Assessment of iodine status using dried blood spot thyroglobulin: development of reference material and establishment of an international reference range in iodine-sufficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4881–7.
- [41] Diosady LL, Alberti JO, Mannar MG, Stone TJ. Stability of iodine in iodized salt used for correction of iodine-deficiency disorders, I. *Food Nutr Bull* 1997;18:388–96.
- [42] Diosady LL, Alberti JO, Mannar MG, FitzGerald S. Stability of iodine in iodized salt used for correction of iodine-deficiency disorders, II. *Food Nutr Bull* 1998;19:240–50.
- [43] Engle PL, Black MM, Behrman JR, Cabral de Mello M, Gertler PJ, Kapiriri L, et al., International Child Development Steering Group. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007;369(9557):229–42.
- [44] Caulfield LE, Richard SA, Rivera JA, Musgrove P, Black RE. Stunting, wasting, and micronutrient deficiency disorders 2006. In: Dean T, Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claesson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P, editors. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 551–68.
- [45] Horton S. The economics of food fortification. *J Nutr* 2006;136(4):1068–71.
- [46] McGuire J, Galloway R. Enriching lives. Overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. Washington, DC: World Bank; 1994.
- [47] Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, Teichert HM, Wood WG, Dunn JT. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: optimal dosing and outcome indicator selection. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:20–4.
- [48] O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:76–81.
- [49] Todd CH, Dunn JT. Intermittent oral administration of potassium iodide solution for the correction of iodine deficiency. *Am J Clin Nutr* 1998;67(6):1279–83.
- [50] Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005253.
- [51] Prevention control of iodine deficiency in pregnant, lactating women, in children less than 2-years-old: conclusions, recommendations of the Technical Consultation. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. *Public Health Nutr* 2007; 10(12A):1606–11.
- [52] Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1571–81.
- [53] Parsad D, Saini R. Acneiform eruption with iodized salt. *Int J Dermatol* 1998;37:478.
- [54] Chow CC, Phillips DI, Lazarus JH, Parkes AB. Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable? *Clin Endocrinol* 1991;34:413–6.
- [55] Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:840–4.

- [56] European Commission HaCPD-GSCoF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper level of intake of iodine. Brussels: European Commission; 2002.
- [57] Delange F, de Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid* 1999;9:545–56.
- [58] Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, Bourdoux P, Ermans AM. Autonomy in endemic goiter. *Thyroid* 1998;8:107–13.
- [59] Yang F, Shan Z, Teng X, Li Y, Guan H, Chong W, et al. Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China. *Eur J Endocrinol* 2007;156(4):403–8.
- [60] Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006;354(26):2783–93.
- [61] Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3122–7.
- [62] Bülow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3830–4.
- [63] Sehestedt T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):229–33.
- [64] Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001;11(5):483–6.
- [65] Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid* 2000;10(11):951–63.
- [66] Utiger RD. Iodine nutrition – more is better. *N Engl J Med* 2006;354(26):2819–21.
- [67] UNICEF. The State of the World's Children 2007. Available at: [/www.unicef.org/nutrition/files/SOWCO6.Table2.pdf](http://www.unicef.org/nutrition/files/SOWCO6.Table2.pdf). Accessed January 18, 2008.