

Влияние избыточного потребления йода на развитие патологии щитовидной железы

Расширенный реферат статьи Sun X., Shan Z., Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders // Endocrinol Metab (Seoul), 2014 Sep, 29 (3), 240–7.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой

Йод — необходимый для синтеза тиреоидных гормонов микроэлемент. Его недостаток является наиболее частой предотвратимой причиной снижения когнитивных способностей. Всеобщее йодирование соли (ВЙС), проводимое во многих странах в течение более 25 лет, экономически выгодный и устойчивый путь ликвидации йододефицитных заболеваний. В настоящее время все больше внимания уделяется изучению связи между ВЙС и чрезмерным потреблением йода, которое может приводить к гипотиреозу и аутоиммунному тиреоидиту, особенно у пациентов с имеющимися заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), у пожилых и новорожденных. ВЙС было введено в Китае в 1996 г. Данный обзор рассматривает последствия чрезмерного потребления йода во всем мире и в Китае в частности.

Введение

Йод является не только основным компонентом тиреоидных гормонов, но и стимулятором роста тиреоцитов. Существует большое количество исследований, показывающих, что как недостаток, так и чрезмерное потребление йода может приводить к патологии ЩЖ. Более 25 лет ВЙС проводится во многих странах с целью предотвращения заболеваний, вызванных дефицитом йода. Однако существует опасность переизбытка йода при проведении ВЙС. Этот обзор рассматривает влияние избыточного потребления йода на возникновение патологии ЩЖ в Китае и других странах мира. До 1970 г. Китай относился к йододефицитному региону с населением в 370 млн человек. В 1979 г. была введена программа по дополнительному обеспечению йодом [1]. Национальное обследование в 1995 г., когда йодирование соли составляло 16,2 мг/кг, выявило медиану йодурии (ЙУ) 164,8 мкг/л, что соответствовало адекватному потреблению йода, но в то же время распространенность зоба была высокой 20,4 % [2].

С 1996 г. начала проводиться обязательная программа ВЙС; рекомендованный стандарт концен-

трации йода в соли промышленного производства был 50 мг/кг [3]. ВЙС привело к повышению медианы йодурии (МЙУ) у школьников в 1997 г. до 330 мкг/л и в 1999 г. до 306 мкг/л при наличии более высокой концентрации йода в соли, чем рекомендовано стандартами. По этой причине в 2002 г. национальные стандарты йодирования соли были пересмотрены с целью снижения концентрации с 50 до 35 ± 15 мг/кг при промышленном производстве, что способствовало снижению поступления йода. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила Китай как регион с избыточным потреблением йода [4], и в том же году китайская программа ВЙС была вновь пересмотрена с двумя ключевыми изменениями: во-первых, при промышленном производстве концентрация йода в соли была снижена с 20 до 30 мг/кг; во-вторых, правительство каждого региона было уполномочено установить местный стандарт йодирования соли ± 30 % от рекомендуемого уровня [3]. Таким образом, в китайской популяции наблюдается чрезмерное потребление йода в течение 6 лет и избыточное потребление йода в течение 11 лет с момента введения ВЙС.

Оценка потребления йода

Йодный статус популяции

Оценка йодного статуса в популяции старше 12 лет основывается на ЙУ школьников [5].

Йодный статус беременных и лактирующих женщин

В 2007 г. ВОЗ определила и нижний (250 мкг/с), и верхний (500 мкг/с) пределы потребления йода беременными и лактирующими женщинами. При оценке йодного статуса беременных и лактирующих женщин, основанной на ЙУ, выделяются следующие группы: с недостаточным, адекватным, избыточным и чрезмерным потреблением йода. ЙУ < 150 мкг/л во время беременности классифицируется как недостаток йода (у остальной популяции йододефицит устанавливается при ЙУ < 100 мкг/л) [6].

Гипертиреозидизм

После начала ВЙС в регионах со средним и тяжелым йодным дефицитом частота тиреотоксикоза значительно увеличилась. Ретроспективное исследование распространенности тиреотоксикоза в Зимбабве, представленное ВОЗ и Международному совету по кон-

тролю йододефицитных заболеваний, показало сходную частоту тиреотоксикоза (от 2,8 на 100 тыс. до 7,4 на 100 тыс. населения в год) [8] с таковой в Заире [9], что связано с избыточным потреблением йода. Другое мультицентровое ретроспективное исследование, включавшее более 400 тыс. участников, было проведено в 19 регионах в 1998 г. и показало, что случаи клинического и субклинического тиреотоксикоза увеличились до 36 и 64 % соответственно параллельно увеличению концентрации йода в соли с 10 до 20 мг/кг [10]. Например, в Ольборге (Дания), регионе с умеренным йодным дефицитом (МЙУ 53 мкг/л), после введения ВЙС (концентрация йода в соли 13 мг/кг) распространенность тиреотоксикоза ежегодно возрастала [11].

После начала йодирования хлеба в Тасмании частота тиреотоксикоза увеличилась с 0,018 до 0,059 %, и у 54 % пациентов выявлялись положительные стимулирующие антитела к щитовидной железе [12, 13]. Другое исследование, включавшее 494 участника, было проведено Solomon и коллегами [14]. Оно изучало связь между дополнительным приемом йода и частотой болезни Грейвса в течение 20 лет. Отмечено уменьшение ее распространенности за 10 лет: с 60–80 % в 1963 г. до 13–20 % в 1973 г.; затем — вновь увеличение до 50,6 % в 1987 г., что связано с дополнительным потреблением йода в течение сходного периода [14]. Однако в двух последующих исследованиях популяции Китая этой связи отмечено не было [15, 16].

Гипотиреозидизм

В 1997 г. Szabolcs с коллегами [17] исследовал влияние различных уровней йода на распространенность патологии щитовидной железы в Северной Венгрии (МЙУ 72 мкг/г креатинина), Словакии (МЙУ 100 мкг/г креатинина) и Восточной Венгрии (МЙУ 513 мкг/г креатинина). Было выявлено, что распространенность манифестного гипотиреоза увеличивалась параллельно увеличению потре-

нию йода и составляла 0,8, 1,5 и 7,6 %. Субклинический гипотиреоз выявлялся в 4,2, 10,4 и 23,9 %. Чаще всего в основе гипотиреоза лежал аутоиммунный тиреоидит [17]. В 1998 г. в Дании Laurberg с коллегами [18] показал, что в популяции пожилых жителей региона с высоким уровнем йодурии (МЙУ 150 мкг/л) отмечался более высокий сывороточный ТТГ, чем в регионе с низкой МЙУ (МЙУ 38 мкг/л). Два города в Дании были отнесены к регионам со средним и низким дефицитом йода: Ольборг (МЙУ 45 мкг/л) и Копенгаген (МЙУ 61 мкг/л). Несмотря на сходную МЙУ у жителей этих городов, распространенность манифестного гипотиреоза отличалась: 26,5 на 100 тыс. и 40,1 на 100 тыс. населения в год соответственно [19]. В течение 6 лет после введения ВЙС в Дании частота гипотиреоза увеличилась с 38,3 на 100 тыс. до 47,2 на 100 тыс. населения в год преимущественно в молодой и средней возрастной группе с умеренным йодным дефицитом [20]. В 1998 г. Reinhardt с коллегами [21] отметил, что при приеме 250 мкг йода ежедневно пациентами с тиреоидитом Хашимото (при этом МЙУ увеличилась с 72 мкг/г до 268 мкг/г креатинина) патология щитовидной железы выявлялась значимо чаще, чем в контрольной группе.

Для оценки влияния различных уровней потребления йода была изучена распространенность йодиндуцированной патологии щитовидной железы (ЙИПШЖ) в трех регионах Китая, отличавшихся по содержанию йода в питании (МЙУ 88, 214 и 634 мкг/л). Согласно критериям ВОЗ, эти регионы относились к регионам с легким дефицитом, избыточным и чрезмерным потреблением йода соответственно. Исходно был рандомизирован 3761 доброволец, и из них 3018 субъектов (80,2 %) включены в 5-летнее исследование. Кроме потребления йода, другие факторы, такие как возраст, пол, социально-экономический статус и оказываемая медпомощь, были сходны. Распространенность манифестного гипотиреоза составляла 0,3, 0,9

и 2 % соответственно, а общая заболеваемость — 0,2, 0,5 и 0,3 %. Субклинический гипотиреоз выявлялся в 0,9, 2,9 и 6,1 %, и общая заболеваемость была 0,2, 2,6 и 2,9 % [22]. Другое популяционное поперечное исследование в двух регионах Китая с различным потреблением йода, включавшее 3813 субъектов в Ронгксине (МЙУ 261 мкг/л) и Ченгшане (МЙУ 145 мкг/л), показало большую распространенность субклинического гипотиреоза среди жителей Ронгксина, чем Ченгшана [23].

Аутоиммунный тиреоидит

Накапливаются данные о связи возникновения аутоиммунного тиреоидита с потреблением йода. Анализ 3500 заключений тонкоигольных аспирационных биопсий в Польше между 1985 и 1999 г. показал, что частота цитологически подтвержденного хронического тиреоидита возросла с 1,5 в 1992 г. до 5,7 % в 1999 г. из-за введения программы ВЙС в 1997 г. [24]. Kahali с коллегами [25] провел двойное слепое исследование, оценивающее эффективность и переносимость низкой дозы йода у взрослых с эутиреоидным диффузным эндемическим зобом. Были рандомизированы 62 участника или в группу, принимавшую йод (0,2 мг/с), или в группу, принимавшую плацебо, в течение 12 месяцев. К концу исследования патология ЩЖ или антителеносительство выявлялись примерно у 10 % пациентов [25]. Сходные результаты были получены в детской популяции Греции и Шри-Ланки. После введения ВЙС распространенность аутоиммунного тиреоидита у детей в Греции возросла в 3 раза по сравнению с таковой 7-летней давности [26]. Положительные АТ ТГ у молодых женщин в Шри-Ланке определялись в 14,3 % (возраст 11 лет) и 69,7 % (возраст 16 лет) [27].

При изучении китайской популяции распространенность АИТ в трех регионах составляла 0,5, 1,7 и 2,8 %, и общая заболеваемость была 0,2, 1 и 1,3 % [22]. Начиная с 2002 г. оценивалось наличие свя-

зи между чрезмерным потреблением йода в послеродовом периоде и возникновением послеродового тиреоидита (ПТ). Среди 488 беременных женщин манифестный ПТ выявлялся в 7,2 % (35/488), субклинический — в 4,7 % (23/488). При сравнении частоты ПТ в 3 подгруппах, разделенных в соответствии с уровнем йодурии, распространенность ПТ в группе с высоким потреблением йода была значимо выше, чем в других группах. Среди беременных женщин с высоким потреблением йода отмечался более высокий риск развития ПТ, чем среди женщин с низким потреблением йода (отношение рисков (ОР) 2,92; 95 % ДИ 1,31–6,5) [29].

Зоб

Йод-индуцированный зоб был впервые описан в Хоккайдо, Япония, в 1966 г. Среди местного населения при имевшейся ЙУ 8–24 мг/с частота зоба составляла 6–12 % [28]. В 1987 г. Li с коллегами [29] выявил распространенность зоба у детей, живущих в китайской провинции Шэньси с высоким уровнем йода в воде (содержание йода 462,55 мкг/л), порядка 65 %, тогда как в контрольном регионе (содержание йода в воде 54 мкг/л) — только 15,4 %. Циммерманн с коллегами [30] отметил, что хроническое потребление детьми йода больше 500 мкг/с может способствовать увеличению объема щитовидной железы.

Узлы щитовидной железы

Не так давно в Китае были получены данные, оспаривающие утверждение, что йодирование соли может увеличивать риск узлообразования в ЩЖ. В проведенном исследовании распространенность солитарного узлового зоба составляла 8,8, 8,3 и 4,1 % в городах Паньшань (МЙУ 88 мкг/л), Чжанью (МЙУ 214 мкг/л) и Хуангхуа (МЙУ 634 мкг/л) соответственно, а распространенность многоузлового зоба — 3,8, 1,9 и 6,7 %. В изучаемых трех регионах общая заболеваемость одноузловым зобом была 4, 5,7 и 5,6 % и многоуз-

ловым зобом — 0,4, 1,2 и 1 % соответственно. Частота солитарного узлового и многоузлового зоба была сходна между мужчинами и женщинами [31]. В 2010 г. в Хаунгхау, Китай, проведено поперечное исследование, по результатам которого выявлен повышенный риск узлообразования в ЩЖ у пациентов с низкой концентрацией ЙУ (ОР 1,25, 95 % ДИ 1,07–1,45) по сравнению с пациентами, имевшими избыточную или чрезмерную концентрацию ЙУ [32].

Рак щитовидной железы

Рак ЩЖ является наиболее часто встречающейся эндокринной опухолью; ежегодная заболеваемость раком ЩЖ составляет 4–10 на 100 тыс. населения в год. Согласно ряду данных, увеличение частоты рака ЩЖ связано с избыточным потреблением йода. После введения программы ВЙС было отмечено увеличение частоты рака ЩЖ с 3,07 до 7,8 на 100 тыс. населения в год в Австралии в 1963 г. [33]. Однако в некоторых случаях общая заболеваемость раком ЩЖ не изменилась [34], но отмечено изменение типа рака после начала ВЙС. Harach и Williams [35] проанализировали случаи рака за 31-летний период. Частота рака ЩЖ увеличилась с 0,78 до 0,84 на 100 тыс. населения в год на фоне проведения ВЙС. Авторы предположили, что высокое потребление йода может приводить к увеличению частоты папиллярной карциномы [35]. ВЙС было начато в 1936 г. в Швеции и усовершенствовано в 1966 г., после чего отмечена высокая распространенность папиллярного рака в регионах с высоким уровнем потребления йода [36]. Исследование, анализирующее частоту рака ЩЖ до и после введения ВЙС, было проведено в Шеньяне, городе на севере Китая. Обследовались пациенты с патологией ЩЖ, которым проводилось оперативное вмешательство с 1 января 1992 по 31 декабря 2009 г. Распространенность папиллярного и медулярного рака увеличилась, в то время как фолликулярного рака снизилась, а недиффе-

ренцированного рака ЩЖ не изменилась после начала ВЙС. Выявляемость папиллярного рака ЩЖ или с узловым зобом, или с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом также возросла после введения ВЙС [37].

Медиана ЙУ у корейских пациентов (n = 540, 2012) составляла 267,6 мкг/л и была значимо выше в группе пожилых пациентов (383,9 мкг/л), чем в группе молодых (191,8 мкг/л). Как и во всем мире, в течение последних 10 лет в Южной Корее отмечается увеличение выявляемости рака ЩЖ: с 1,9 в 1996 до 27,0 в 2010 г. у мужчин и с 10,6 до 111,3 у женщин. Соотношение папиллярного рака увеличилось с 74,2 и 75,4 % в 1996 г. до 97,9 и 98,3 % в 2010 г. для мужчин и женщин соответственно. Рак ЩЖ является ведущим раком у женщин с 2003 г. и одним из 5 наиболее часто встречающихся видов рака у мужчин в Кванджу и Чхонан, Южная Корея [38].

Мета-анализ показал связь высокой концентрации ТТГ с повышенным риском рака ЩЖ [39]. В 2010 г. началось новое популяционное поперечное исследование в 10 центрах, включая 15 177 пациентов в Китае. Шесть из 10 центров относились к региону с адекватным потреблением йода и 4 центра — к региону с избыточным потреблением йода. Медиана ТТГ составляла 2,38 МЕ/л (референс 0,71–6,25). В Китае с 1999 по 2010 г. отмечено повышение уровня ТТГ в популяции: медиана ТТГ в 1999, 2007 и 2010 гг. составляла 1,22, 1,52 и 2,38 МЕ/л соответственно. Также увеличился референс уровня ТТГ с 0,3–4,8 МЕ/л до 0,71–6,25 МЕ/л. Предположительно эти изменения связаны с увеличением потребления йода. Также выявлено параллельное увеличение распространенности карциномы ЩЖ и ТТГ. ОР возникновения карциномы щитовидной железы при уровнях сывороточного ТТГ от 1,9 до 4,8 МЕ/л и более 4,8 МЕ/л по сравнению с уровнем сывороточного ТТГ 1,0–1,9 МЕ/л было 1,57 (95 % ДИ 1,03–2,4) и 5,7 (95 % ДИ 2,31–14,14) соответственно [40].

Чрезмерное потребление йода во время беременности

Верхний предел допустимого потребления йода у беременных четко не определен. Чрезмерное потребление йода во время беременности наблюдается в Сомали [41], Японии и других странах. ЩЖ плода не способна ускользнуть от эффекта Вольфа-Чайкофа до примерно 36-й недели беременности [42]. Более того, чрезмерное потребление йода матерью потенциально может приводить к врожденному гипотиреозу [43, 44]. Исследование беременных женщин Rebalgiato продемонстрировало повышение уровня ТТГ > 3 МЕ/л у женщин, дополнительно получавших более 200 мкг йода ежедневно, по сравнению с теми, кто получал менее 100 мкг/с (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,2–5,4). У беременных женщин из регионов с самой высокой медианой ЙУ и самым высоким дополнительным потреблением йода отмечены наименьшие уровни сывороточного свободного тироксина [45]. В настоящее время существует недостаточно исследований, оценивающих влияние на беременность чрезмерного потребления йода.

Заключение

Йод необходим для продукции тиреоидных гормонов. Хотя дополнительный прием йода способствует предотвращению возникновения и лечению йододефицитных заболеваний, потребление йода должно оставаться в безопасном диапазоне. Большинство случаев чрезмерного потребления йода не приводят к видимым фатальным последствиям, но могут нанести вред. Избыточное или чрезмерное поступление йода — потенциально возможный фактор риска возникновения гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, особенно в популяции пациентов с имеющимися заболеваниями ЩЖ, пожилых и новорожденных. Уровень ТТГ увеличивается в популяции Китая в результате чрезмерного потребления йода, что должно детально изучаться.

Литература

- Ma T, Guo J, Wang F. The epidemiology of iodine deficiency diseases in China // *Am J Clin Nutr* 1993; 57(2 Suppl): 264S–6S.
- Delange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs // *Thyroid* 2002; 12: 915–24.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. National guideline for food safety iodine concentration in table salt [Internet]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China; c2011 [cited 2013 Aug 8]. Available from: <http://wenku.baidu.com/view/7db4f3de6f1aff00bed51ea.html>.
- Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 382–7.
- International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders; UNICEF; World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
- WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation // *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606–11.
- Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism // *Thyroid* 2001; 11: 493–500.
- Todd CH, Allain T, Gomo ZA, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe // *Lancet* 1995; 346: 1563–4.
- Bourdoux PP, Ermans AM, Mukalay wa Mukalay A, Filetti S, Vigneri R. Iodine-induced thyrotoxicosis in Kivu, Zaire // *Lancet* 1996; 347: 552–3.
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Haydl H, Kohn H, König B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Peshl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990 // *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 367–74.
- Bulow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3830–4.
- Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC. Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodation of bread // *Lancet* 1970; 1: 500–2.
- Adams DD, Kennedy TH, Stewart JC, Utiger RD, Vidor GI. Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: measurements of thyroid-stimulating autoantibodies and thyrotropin // *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 221–8.
- Solomon BL, Evald JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? // *Ann Intern Med* 1987; 107: 510–2.
- Jin Y, Teng W, Fan B, Zhang Y, Yin C. Thyroid autoimmunity in members from multiplex families with Graves' disease and effect of iodine intake on its incidence // *Chin J Endocrinol Metab* 2001; 17: 79–83.
- Hou X, Li Y, Li J, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Shan Z, Teng W. Development of thyroid dysfunction and autoantibodies in Graves' multiplex families: an eight-year follow-up study in Chinese Han pedigrees // *Thyroid* 2011; 21: 1353–8.
- Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, Takats KI, Goth M, Kovacs L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilagyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 87–92.
- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark // *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 765–9.
- Bulow Pedersen I, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462–9.
- Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3122–7.
- Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners C, Reinwein D, Mann K. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency // *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 23–8.
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China // *N Engl J Med* 2006; 354: 2783–93.
- Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, Bai X, Li Y, Li N, Li Z, Wang S, Xing Q, Xue H, Zhu L, Hou X, Fan C, Teng W. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels // *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 943–50.

24. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results // *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 19–26.
25. Kahaly G, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4049–53.
26. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece // *Thyroid* 2003; 13: 485–9.
27. Premawardhana LD, Parkes AB, Smyth PP, Wijayarathne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls: is iodine the cause? // *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 185–8.
28. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. “Endemic coast goitre” in Hokkaido, Japan // *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965; 50: 161–76.
29. Li M, Liu DR, Qu CY, Zhang PY, Qian QD, Zhang CD, Jia QZ, Wang HX, Eastman CJ, Boyages SC, Jupp JJ, Maberly GF. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake // *Lancet* 1987; 2: 257–9.
30. 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.
31. Yu X, Fan C, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C, Teng W. A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China // *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 243–50.
32. Chen Z, Xu W, Huang Y, Jin X, Deng J, Zhu S, Liu H, Zhang S, Yu Y. Associations of noniodized salt and thyroid nodule among the Chinese population: a large cross-sectional study // *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 684–92.
33. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country // *Thyroid* 1997; 7: 733–41.
34. Sehested T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 229–33.
35. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 701–6.
36. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type // *Int J Cancer* 1996; 65: 13–9.
37. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, Liu Y. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization // *Med Sci Monit* 2013; 19: 49–53.
38. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea // *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1039–46.
39. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2682–92.
40. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, Teng W. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules // *Endocr J* 2012; 59: 973–80.
41. Kassim IA, Ruth LJ, Creeke PI, Gnat D, Abdalla F, Seal AJ. Excessive iodine intake during pregnancy in Somali refugees // *Matern Child Nutr* 2012; 8: 49–56.
42. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment // *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–30.
43. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion // *J Pediatr* 2012; 161: 760–2.
44. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake // *Thyroid* 2004; 14: 1077–83.
45. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedrerol M, Bolumar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramon R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy // *Epidemiology* 2010; 21: 62–9.