



Doctoral Thesis

Interactions between Iodine and iron deficiencies

Author(s):

Hess, Sonja Yvonne

Publication Date:

2003

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004512255> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 15002

Interactions between Iodine and Iron Deficiencies

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by

Sonja Y. Hess
Dipl. Lm.-Ing. ETH

born August 13, 1973
citizen of Zurich ZH, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Richard F. Hurrell, examiner
Dr. Michael B. Zimmermann, co-examiner
Prof. Dr. François Delange, co-examiner

2003

Summary

Iodine and iron deficiencies are major public health problems in many developing countries. Both produce a spectrum of disorders, particularly in young children and pregnant women. In countries where iodine deficiency occurs, universal salt iodization (USI) is the recommended long-term strategy to eliminate iodine deficiency disorders (IDD). However, USI does not always completely resolve IDD. The reasons for this are not entirely clear. Deficiencies of iron, selenium, zinc and vitamin A may blunt thyroid metabolism and therefore reduce the effectiveness of USI. The main objective of this thesis was to investigate the interactions between iodine and iron deficiencies. The mechanism of the adverse effect of iron deficiency on thyroid metabolism in rats was investigated. A further objective was to investigate iodine nutrition and thyroid volume (Tvol) changes during iodine repletion with iodized salt, as little is known concerning the impact of iodized salt on changes in Tvol.

In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in western Côte d'Ivoire, goitrous iron-deficient children (n=166) consuming iodized salt were supplemented with iron (60 mg iron/day, 4 days/week for 16 weeks) or placebo. At 0, 1, 6, 12, and 20 weeks, indicators of iron and iodine status were measured. Iron supplementation improved significantly Tvol response to iodized salt. Goiter prevalence was 43% in the iron supplemented group compared to 62% in the placebo group ($P<0.02$). These results indicate that iron supplementation improves the efficacy of iodized salt in goitrous children with iron deficiency. They also suggest that a high prevalence of iron deficiency among children in areas of endemic goiter may reduce the effectiveness of iodine prophylaxis.

However, the mechanism by which iron influenced thyroid metabolism was not clear. We investigated the effect of iron deficiency anemia (IDA) on thyroid peroxidase (TPO) activity and thyroid hormone concentrations in rats, feeding iron-deficient diets containing 3, 7 and 11 μg iron/g diet. Because IDA reduces food intake, three control groups were pair-fed iron-sufficient diets (35 $\mu\text{g}/\text{g}$) to each of the iron-deficient groups and one control group consumed food ad libitum. After 4 weeks of feeding, hemoglobin, thyroxine and triiodothyronine concentrations were significantly lower in the iron-deficient groups compared to the pair-fed groups and the ad libitum control group. By multiple regression, IDA also significantly reduced TPO activity ($P<0.05$). Compared with the ad libitum controls, TPO activity per thyroid determined by the guaiacol assay was decreased by 56%, 45%, and 33% depending on the severity of IDA. These results indicate that iron deficiency sharply reduces TPO activity, and

suggest that decreased TPO activity contributes to the adverse effect of IDA on thyroid metabolism.

Two years after salt iodization in Côte d'Ivoire had been implemented, a cross-sectional study investigated if deficiencies in iron, selenium and vitamin A and/or a high consumption of cassava could explain the persisting high goiter rate of 74% in school children. In primary school children (n=1013), hemoglobin, plasma ferritin, transferrin receptor, erythrocyte zinc protoporphyrin, plasma selenium, plasma retinol, urinary iodine and thiocyanate, serum thyroxine and thyrotropin were measured and regression done to determine associations with increased Tvol by ultrasound. However, despite their high prevalence, neither vitamin A nor selenium deficiency nor urinary thiocyanate predicted goiter. Low plasma ferritin was the only iron status indicator significantly predicting goiter. However, other factors not identified in this study probably act in concert with iron depletion to blunt the thyroid response to iodine prophylaxis.

In a 5-year prospective study, measurements of Tvol by ultrasound, urinary iodine and thyroid hormone concentrations were done each year in rural villages of western Côte d'Ivoire. A significant age shift in the distribution of goiter prevalence was observed. Whereas more 5-9 years old children were goitrous compared to 10-14 year-olds before iodine repletion, goiter prevalence was significantly higher in the older children than in the younger children (52% vs. 19%) four years after the introduction of iodized salt. These results indicate that enlarged Tvol may not completely normalize after iodine repletion.

In parallel to the studies in Côte d'Ivoire, the Swiss iodization program was monitored in a representative national sample of school children. Our findings confirmed earlier reports suggesting that reference criteria at that time recommended by the World Health Organization and the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders were too high. This led to a workshop which resulted in new updated provisional reference values. The generation of new, truly international reference criteria for Tvol by ultrasound in school children is currently underway.

In conclusion, besides providing further information of the impact of salt iodization on thyroid metabolism, findings of this thesis showed that iron deficiency blunts the response of the thyroid to iodized salt and may reduce the effectiveness of USI. In addition, the studies pointed to reduced TPO activity in IDA as a contributory mechanism of the adverse effects of iron deficiency on thyroid metabolism.

Zusammenfassung

In vielen Entwicklungsländern sind Iod- und Eisenmangel bedeutende Gesundheitsrisiken. Beide verursachen eine Vielzahl von Gesundheitsproblemen, vor allem bei Kleinkindern und schwangeren Frauen. In Ländern mit Iodmangel empfiehlt sich die Iodierung von Salz als langfristig effizienteste Strategie, um Iodmangelerscheinungen zu verhindern. Trotzdem können durch Iodmangel verursachte Gesundheitsstörungen dadurch nicht immer vollständig behoben werden. Die Gründe dafür sind nicht eindeutig. Möglicherweise könnte der Mangel an Eisen, Selen, Zink und Vitamin A den Schilddrüsenstoffwechsel hemmen und dadurch die Wirksamkeit der Iodprophylaxe vermindern. Hauptziel dieser Dissertation war die Untersuchung der Interaktionen zwischen Iod- und Eisenmangel. Weiter wurde der Mechanismus der Hemmung des Schilddrüsenstoffwechsels infolge Eisenmangel in Ratten erforscht. Ferner wurde die Iodversorgung sowie die Veränderungen des Schilddrüsenvolumens während der Iodprophylaxe mit iodiertem Salz untersucht, da über die Auswirkungen von iodiertem Salz auf das Schilddrüsenvolumen (Tvol) nur sehr wenig bekannt ist.

Dazu wurde an der Elfenbeinküste eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 5- bis 14-jährigen Kindern ($n=166$) durchgeführt, die gleichzeitig eine Anämie und einen Kropf aufwiesen und täglich iodiertes Salz konsumierten. Der einen Hälfte der Kinder wurden Eisentabletten verabreicht (60 mg Eisen/Tag, 4 Tage/Woche während 16 Wochen), der anderen Hälfte Placebotabletten. Nach 0, 1, 6, 12 und 20 Wochen wurden Indikatoren des Eisen- und Iodstatus sowie das Tvol bestimmt. Durch die Eisensupplementierung wurde der Eisenstatus im Vergleich zur Placebo-Behandlung signifikant verbessert ($P<0.05$). Nach 20 Wochen betrug die Kropfprävalenz in der Eisen-Gruppe 43%, in der Placebo-Gruppe 62% ($P < 0.05$). Die Resultate zeigen, dass die Eisensupplementierung bei Kindern mit einem Kropf und Eisenmangel die Wirksamkeit von iodiertem Salz verbessert. Zusätzlich deuten sie darauf hin, dass eine hohe Prävalenz von Eisenmangel bei Kindern in Gebieten mit endemischem Kropf die Wirksamkeit einer Iodprophylaxe hemmen kann.

Der Wirkungsmechanismus von Eisenmangel auf den Schilddrüsenstoffwechsel ist allerdings noch unklar. Wir untersuchten den Einfluss von Eisenmangelanämie auf die Aktivität der Schilddrüsen-Peroxidase (TPO) und auf die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone in Ratten, denen Futter mit tiefem Eisengehalt (3, 7 und 11 μg Eisen/g) verabreicht wurde. Da Eisenmangelanämie die Nahrungsaufnahme reduziert, wurde pro Eisenmangel-Gruppe je eine Kontrollgruppen restriktiv mit der selben Futtermenge, aber ausreichender Eisenkonzentration (35 μg Eisen/g) gefüttert. Zusätzlich konsumierte eine Kontrollgruppe dieses Futter ad libitum. Nach 4-wöchiger Fütterungsperiode waren die Hämoglobin-, Thyroxin- und Triiodothyronin-konzentrationen in den Eisenmangel-Gruppen signifikant tiefer als in den restriktiv gefütterten Gruppen sowie der ad libitum-Kontrollgruppe. Gemäss multipler Regressionsanalyse verminderte Eisenmangelanämie zudem die TPO-Aktivität signifikant ($P<0.05$). Verglichen mit der ad libitum-Kontrollgruppe war die TPO-

Aktivität pro Schilddrüse, bestimmt mit der Guaiacolmethode, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Eisenmangelanämie um 56%, 45% und 33% reduziert. Diese Resultate weisen einerseits darauf hin, dass Eisenmangel die TPO-Aktivität stark senkt und andererseits, dass die reduzierte TPO-Aktivität zur Hemmung des Schilddrüsenstoffwechsels infolge Eisenmangelanämie beiträgt.

Zwei Jahre nachdem die Salziodierung an der Elfenbeinküste eingeführt wurde, untersuchten wir in einer Querschnittsstudie, ob Mangel an Eisen, Selen und Vitamin A oder ein hoher Konsum von Maniok die verbleibende hohe Kropfprävalenz von 74% in Schulkindern erklären könnte. In 5- bis 14-jährigen Kindern (n=1013) wurden Hämoglobin, Plasma-Ferritin, Transferrin-Rezeptor, Erythrozyten-Zinkprotoporphyrin, Plasma-Selen, Plasma-Retinol, Iod- und Thiocyanatkonzentrationen im Urin, Serum Thyroxin und Thyreotropin gemessen und mit Hilfe der Regressionsanalyse auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Tvol hin untersucht. Trotz ihrer hohen Prävalenz hatten weder Selen-, noch Vitamin A-Mangel, noch die Thiocyanatkonzentration im Urin einen signifikanten Einfluss auf die Kropfprävalenz. Einzig über tiefe Plasma-Ferritinkonzentrationen war es möglich, einen Kropf mit Signifikanz vorauszusagen. Vermutlich beeinflussen weitere, in dieser Studie nicht identifizierte Faktoren zusammen mit Eisenmangel den Schilddrüsenstoffwechsel und verhindern so die volle Wirkung der Iodprophylaxe.

In einer prospektiven Studie in abgelegenen Dörfern der Elfenbeinküste wurden jährlich während 5 Jahren das Tvol mit Ultraschall, die Iodausscheidung im Urin sowie die Schilddrüsenhormonkonzentrationen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die signifikante Abhängigkeit der Kropfprävalenz vom Alter der Kinder je nach Dauer der Iodprophylaxe unterschiedlich war. Während vor der Einführung von iodiertem Salz weniger 10- bis 14-jährige Kinder als 5- bis 9-jährige Kinder einen Kropf hatten, war die Kropfprävalenz 4 Jahre danach unter den älteren Kindern im Vergleich zu den Jüngeren signifikant höher (52% vs. 19%). Diese Resultate deuten darauf hin, dass Iodprophylaxe mit Salz ein vergrössertes Tvol möglicherweise nicht vollständig zum Normalzustand zu reduzieren vermag.

Parallel zu den Studien an der Elfenbeinküste wurde das Salziodierungsprogramm der Schweiz überprüft. Unsere Befunde bestätigen frühere Studien, die darauf hinwiesen, dass die damaligen Referenzwerte zu hoch waren, die von der Weltgesundheitsorganisation und dem International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders empfohlen wurden. Anlässlich eines daraufhin organisierten Workshops wurden neue provisorische Referenzwerte definiert. Neue, für Schulkindern gültige, internationale Referenzwerte für Tvol mit Ultraschall sind zur Zeit in Vorbereitung.

Zusammenfassend ausgedrückt hat diese Dissertation zusätzliche Informationen über die Wirkung von iodiertem Salz auf den Schilddrüsenstoffwechsel geliefert. Zudem konnte gezeigt werden, dass Eisenmangel den Schilddrüsenstoffwechsel hemmt und dadurch die Wirksamkeit von iodiertem Salz verringern kann. Schliesslich konnte die bei Eisenmangel reduzierte TPO-Aktivität in Eisenmangel als ein Faktor identifiziert werden, der zum Mechanismus der Hemmung des Schilddrüsenstoffwechsels bei Eisenmangelanämie beiträgt.