



Universidad de Oviedo

Tesis doctoral:

“Estado nutricional de yodo en gestantes
del Área Sanitaria IV de Asturias”

Silvia González Martínez

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

2023



Universidad de Oviedo

Tesis doctoral:

“Estado nutricional de yodo en gestantes
del Área Sanitaria IV de Asturias”

Silvia González Martínez

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

2023



Universidad de Oviedo



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTADO NUTRICIONAL DE YODO EN GESTANTES DEL ÁREA SANITARIA IV DE ASTURIAS	Inglés: NUTRITIONAL IODINE STATUS IN PREGNANT WOMEN FROM HEALTH AREA IV OF ASTURIAS
2.- Autor	
Nombre: SILVIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Introducción:

El yodo es un micronutriente esencial para el correcto funcionamiento de la glándula tiroidea. Asturias es una región con una nutrición adecuada de yodo. En el año 2015 se modificó la recomendación de suplementación universal con yodo en las gestantes por una suplementación individualizada.

Objetivos:

- Conocer la nutrición de yodo de las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias.
- Analizar los parámetros de función tiroidea materna y neonatal y la influencia de la ingesta de yodo sobre la yoduria y la función tiroidea.

Materiales y métodos:

Estudio realizado entre mayo-junio de 2017 en 318 gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias. Se realizó un cuestionario sobre consumo de sal yodada, productos lácteos y suplementos yodados. En las gestantes se recogieron muestras para la concentración urinaria de yodo (CUI), la función y autoinmunidad tiroidea (AT) en el 1º y 2º trimestre de gestación. En los recién nacidos determinó la TSH neonatal (TSHn).

Resultados:

El 51,1% utilizaba sal yodada, el 48,9% consumía ≥ 2 raciones diarias de lácteos y el 87,1 % tomaban suplemento yodado.

La CUI fue 171,5 $\mu\text{g/L}$ y 191 $\mu\text{g/L}$ en 1º y 2º trimestre. El consumo de sal yodada presentó efecto protector frente a CUI $< 150 \mu\text{g/L}$ en 1º (0,40 [0,24-0,68], $p=0,001$) y 2º trimestre (0,35 [0,20-0,63], $p=0,001$).

La TSH más baja se encuentra entre las gestantes con AT negativa que consumen sal yodada ($2,08 \pm 0,89$ vs. $2,56 \pm 1,02$ mUI/L, $p=0,025$), mientras que el consumo de suplementos yodados se relacionó con valores más elevados de TSH en gestantes con AT positiva ($2,97 \pm 1,25$ vs. $1,16 \pm 0,41$ mUI/L, $p=0,002$).

Un 7,8% de neonatos presentó TSHn > 5 mUI/L.

Conclusiones:

1. El estado de nutrición de yodo de las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias es óptimo.
2. El consumo habitual de sal yodada es suficiente para alcanzar la yodosuficiencia en nuestras gestantes, asociándose con cifras más bajas de TSH en gestantes con AT negativa.
3. La prevalencia de TSH neonatal > 5 mUI/L es superior al 3% que recomienda la OMS.

RESUMEN (en inglés)

--



Introduction:

Iodine is an essential micronutrient for correct thyroid function. Asturias is a region with adequate iodine nutrition. In 2015 recommendation of universal iodine supplementation in pregnant woman were modified to individualised supplementation.

Objectives:

- Assess iodine nutrition of pregnant women in Health Area IV of Asturias.
- Analyse the parameters of maternal and neonatal thyroid función and the influence of iodine intake on ioduria and thyroid function.

Materials and methods:

Study conducted between May-June 2017 in 318 pregnant women in Health Area IV of Asturias. They completed an questionnaire about consumption of iodised salt, dairy products and iodised supplements. Samples were collected for analysis of urinary iodine concentration (UIC), thyroid function and autoimmunity (TA) in the 1^o and 2^o trimestre of gestation. Neonatal TSH (nTSH) was analysed from newborns.

Results:

There were 51.1% using iodised salt, 48.9% consuming ≥ 2 daily servings of dairy products and 87.1% taking iodised supplements.

UIC was 171.5 $\mu\text{g/L}$ and 191 $\mu\text{g/L}$ in the 1^o and 2^o trimester. Iodised salt consumption showed a protective effect against UIC $< 150 \mu\text{g/L}$ in 1^o (0.40 [0.24-0.68], $p=0.001$) and 2^o trimester (0.35 [0.20-0.63], $p=0.001$).

TSH levels in the 2^o trimestre were lower in pregnant women with negative TA who consumed iodised salt (2.08 ± 0.89 vs. 2.56 ± 1.02 mIU/L, $p=0.025$), since consumption of iodised supplements was associated with higher TSH values in pregnant women with positive TA (2.97 ± 1.25 vs. 1.16 ± 0.41 mIU/L, $p=0.002$).

A 7.8% of neonates presented nTSH > 5 mIU/L.

Conclusions:

1. The iodine nutritional status of pregnant women in Health Area IV of Asturias is optimal.
2. Regular consumption of iodised salt is sufficient to achieve iodine sufficiency in our pregnant women, associated with lower levels of TSH in pregnant woman with negative TA.
3. The prevalence of nTSH > 5 mIU/L is higher than the 3% recommended by WHO.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA.

*“La nutrición adecuada de yodo debería
ser un derecho de todos los niños”*

James P. Grant. Director Ejecutivo del Fondo de
las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a los doctores Elías Delgado y Edelmiro Menéndez por ser mis mentores y depositar su confianza en mí para desarrollar este proyecto de investigación, por sus recomendaciones y sus ánimos.

En segundo lugar, quiero reconocer la labor de todos mis predecesores en el estudio de la nutrición de yodo en nuestra región, que han hecho que Asturias sea un ejemplo de cómo se puede erradicar el déficit de yodo.

Quiero destacar el trabajo de los servicios de Bioquímica Clínica y Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Central de Asturias, en particular a los doctores Eduardo Martínez, Noelia Avello y Ana Isabel Escudero por su participación desinteresada en este estudio.

Quiero agradecer de manera especial la labor de las matronas de los Centros de Salud del Área Sanitaria IV de Asturias, sin las que este proyecto nunca se hubiera podido llevar a cabo.

Finalmente, mi último y más sincero agradecimiento es para todas las mujeres que participaron en el estudio.

A mis abuelos, Belarmino y Julia, Fermín y Salvadora, por su ejemplo,
las partidas a la escoba y los bocadillos de Nocilla.

A mis padres, Miguel y Magdalena, y mi hermana Raquel por su
apoyo incondicional y ser siempre puerto seguro.

A Raúl por las aventuras pasadas y las futuras.

Índice

Índice

Introducción.....	17
1. Yodo.....	18
2. Déficit de yodo	32
3. Exceso de yodo	44
4. Situación de la nutrición de yodo	48
Justificación.....	54
Objetivos	57
Publicaciones	60
1. Publicación	61
2. Publicación	76
3. Publicación	87
4. Informe con el factor de impacto de las publicaciones	97
Discusión	100
1. Estado nutricional de yodo	101
2. Función tiroidea materna y neonatal	108
3. TSH neonatal como marcador de nutrición de yodo materna	115
4. Reflexión final	117
Conclusiones	119
Abreviaturas.....	123
Bibliografía	126

Introducción

1. Yodo

El yodo es un elemento químico que pertenece al grupo de los halógenos y que ocupa el número 53 de la tabla periódica de los elementos.

En el año 3600 a.C. en China se documentó la disminución del tamaño de la glándula tiroidea tras la ingesta de algas y esponjas marinas quemadas¹. Sin embargo, el descubrimiento del yodo y su relación con la glándula tiroidea no se produjo hasta el siglo XIX. En 1811, mientras producía salitre para la pólvora del ejército de Napoleón, el químico francés Bernard Courtois observó un inusual vapor púrpura procedente de las cenizas de algas tratadas con ácido sulfúrico. Posteriormente, Joseph Louis Gay-Lussac identificó ese vapor como un nuevo elemento, el yodo (de la palabra griega *ioeides*, traducida como *de color violeta*)¹. En 1852, Adolphe Chatin publicó la hipótesis de la deficiencia de yodo en la población asociada al bocio endémico². Finalmente, en 1896, Eugen Baumann, informó del descubrimiento de yodo en el interior de la glándula tiroidea³.

1.1. Importancia del yodo

El yodo es un micronutriente esencial para el correcto funcionamiento de la glándula tiroidea, dado que es imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas (HT): tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), que contienen respectivamente cuatro y tres átomos de yodo⁴. Las principales funciones de las hormonas tiroideas se relacionan con el desarrollo del sistema nervioso central, la audición y la visión, el crecimiento corporal, la regulación del metabolismo energético basal y contribuyen al desarrollo puberal y la función reproductora⁵.

Además, el yodo es uno de los antioxidantes más antiguos del planeta, debido a su capacidad de eliminar especies reactivas de oxígeno⁶, y posee una fuerte actividad bactericida, antiviral y antifúngica^{7,8}. Por último, recientemente, se ha demostrado que el yodo posee efectos antineoplásicos en el cáncer de mama y en líneas celulares derivadas del melanoma humano y del cáncer de pulmón⁹⁻¹¹.

1.2. Fuentes de yodo

El yodo es un elemento presente en la corteza terrestre, pero con una distribución desigual. Los efectos de la glaciación, las inundaciones y la erosión del suelo han desplazado el yodo del terreno hacia las zonas costeras y los océanos^{12,13}. El yoduro contenido en el agua de mar se oxida convirtiéndose en yodo elemental, que se volatiliza en la atmósfera y se devuelve al suelo con la lluvia, completando el ciclo (figura 1). Se estima que cada año 400000 toneladas de yodo se evaporan de esta forma de los océanos¹⁴. Sin embargo, el ciclo del yodo en muchas regiones es lento e incompleto, lo que hace que los suelos y el agua potable sean deficientes en yodo. Por este motivo, también los cultivos en estos suelos tienen un bajo contenido de yodo, y los seres humanos y los animales que se alimentan de ellos presentan déficit de yodo⁴.



Figura 1. Ciclo del yodo. Reproducido de Iodine Global Network¹⁵.

El ser humano precisa de pequeñas cantidades de yodo (15-20 mg) para mantener su homeostasis. El contenido de yodo del aire atmosférico, del agua de consumo o, incluso, de la sal marina, suele ser bajo y apenas contribuye a su ingesta. Por esta razón, el aporte de yodo se realiza casi exclusivamente a través de los alimentos, cuyo contenido es muy variable y dependerá del tipo de alimento, su lugar de origen y la estación del año de su producción. Los alimentos con mayor contenido de yodo son el pescado, el marisco y las plantas marinas^{4,16}. En la tabla 1 se muestra el contenido en yodo de algunos alimentos.

Alimento	Yodo ($\mu\text{g}/100 \text{ gr producto}$)
Mújol	330
Pez lija	260
Gamba	210
Salmonete	190
Bacalao	170
Chirla	160
Berberechos	160
Almeja	160
Bogavante	140
Mejillón	140
Cangrejo	106,3
Carpa	96,8
Langostino	90
Camarón	90
Chipirón	64
Calamar	64
Pulpo	64
Percebe	58
Caballa	51
Boquerón	45
Nécora	40
Centollo	40
Salmón	37
Acelgas	35
Atún en aceite vegetal	34,2
Canónigos	33,5
Sardina	33,4
Lenguado	30
Merluza	27

Tabla 1. Cantidad de yodo contenido por cada 100 gr de alimento. Adaptado de la Base de Datos BEDCA¹⁷.

1.3. Fisiología del yodo

El yodo se puede ingerir en forma de yoduro (I), yodato (IO_3) o en combinación orgánica¹⁸. Durante el proceso de digestión, gran parte del yodo contenido en los alimentos se reduce a yoduro favoreciendo su absorción intestinal a través del simportador de sodio-

yoduro (NIS), presente en la membrana de los enterocitos del duodeno, yeyuno e íleon^{19,20}. Más del 90% de la absorción del yodo se produce en el duodeno²¹. Tras su absorción, el yoduro pasa al torrente sanguíneo, donde se une a proteínas séricas o permanece libre y se distribuye por diferentes órganos como la glándula tiroidea, las glándulas mamarias y salivales o la mucosa gástrica²⁰.

El yoduro libre que circula por el torrente sanguíneo, junto con el liberado de la desyodación de T4 y T3 en los tejidos periféricos es filtrado por el riñón. En condiciones de ingesta de yodo adecuada, el aclaramiento renal habitual es de 10-25 ml/min, principalmente a través de la filtración glomerular, mientras que el yodo eliminado por las heces es mínimo.

El tiroides capta el yoduro circulante mediante el transportador NIS localizado en la membrana basolateral de las células foliculares (figura 2). Este transportador está sometido a una estrecha regulación según el aporte dietético de yodo: en condiciones de ingesta adecuada, menos del 10% del yodo absorbido en el intestino es captado por el tiroides²², mientras que en caso de ingesta insuficiente el tiroides puede captar más del 80% del yodo ingerido²³. La glándula tiroidea puede almacenar entre 5-20 mg de yodo en el coloide, que corresponde al 70-80% del total del yodo²⁴.

En la superficie apical de la célula folicular se encuentran varios transportadores, como PENDRIN, ANO1 y CFTR, que trasladan el yoduro al coloide²⁵. Posteriormente, la peroxidasa tiroidea oxida el yoduro a radicales de yodo y lo incorpora dentro de las moléculas de tiroglobulina (Tg) formando las tirosinas (monoyodotirosina y diyodotirosina) (figura 2). El acoplamiento de las tirosinas por la peroxidasa da lugar a la T4 y T3. La Tg unida a las HT se reintroduce en la célula folicular por micropinocitosis y mediante su proteólisis se liberan las HT. La Tg se almacena en el interior del folículo y las tirosinas no acopladas se desyodan por acción de DEHAL1, participando así en el reciclaje intratiroideo del yoduro. Finalmente, las HT pasan al torrente sanguíneo, principalmente gracias al transportador MCT8^{26,27}, y circulan libres o unidas a proteínas plasmáticas como la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la transtiretina y la albúmina. La biosíntesis y liberación de HT a la circulación está controlado por el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) a través de la hormona estimulante del tiroides (TSH) mediante un circuito de retroalimentación negativo²⁸.

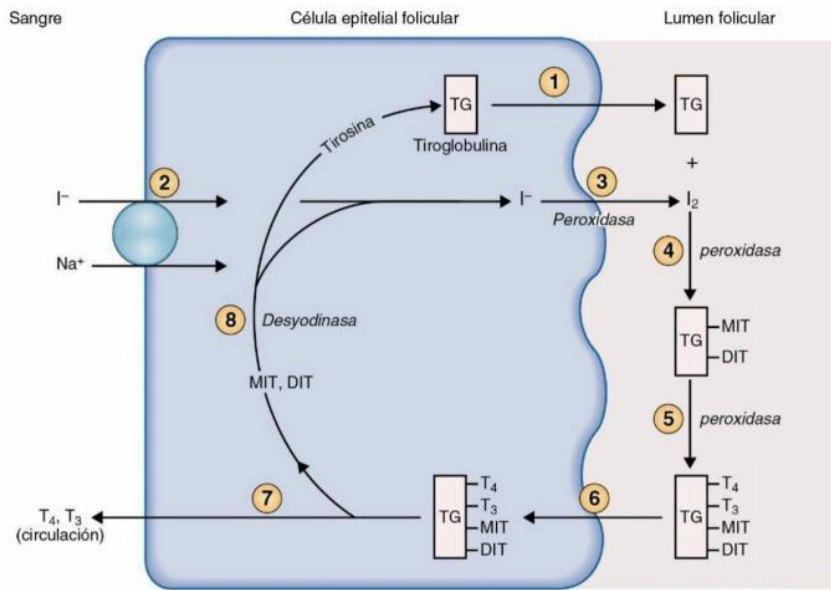


Figura 2. Metabolismo del yodo en el tiroides. Abreviaturas: DIT, diyodotirosina; I^- , yoduro; MIT, monoyodotirosina; TG, tiroglobulina.

1.3.1. Situaciones especiales:

a) Gestación

Durante el embarazo se producen diferentes cambios fisiológicos sobre la función tiroidea materna para hacer frente al incremento de las necesidades de HT que impone el desarrollo embrionario y la transferencia de dichas hormonas al embrión²⁹.

Tras la fecundación del óvulo, se produce un aumento de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). La subunidad β de esta hormona tiene un efecto estimulador del receptor de la TSH debido a su homología estructural. Esto va a condicionar una disminución de la TSH basal en el primer trimestre de la gestación y un aumento en la producción de HT, especialmente de T_4 , cuya producción se ve incrementada entorno al 50%^{30,31}.

Por otro lado, debido a los altos niveles de estrógenos, se produce un aumento de la síntesis de TBG y una menor degradación hepática, llegando a doblar sus niveles durante la gestación. Como consecuencia, las concentraciones de T_4 y T_3 unidas a proteínas

aumentan, con niveles de HT libres estables³² salvo por un pico transitorio de T4 libre (T4L) en el primer trimestre de gestación, debido a las altas concentraciones de hCG.

Por último, durante la gestación también se producen cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. El más relevante es el aumento de la actividad de la desyodasa III placentaria, que contribuye a la degradación de las HT³¹.

Las necesidades de yodo se incrementan durante la gestación. Por un lado, el aumento de la producción de HT requiere de mayor disponibilidad de yodo en los depósitos intratiroideos maternos. Por otro lado, en la gestación se produce un aumento del filtrado glomerular que se traduce en un incremento del aclaramiento renal de yodo³³. Por último, el paso transplacentario de yodo al feto supone unos mayores requerimientos de yodo en la madre, observando una elevada expresión de NIS desde la semana 8ª-10ª de gestación²⁷. Esta sobreexpresión de NIS ayuda a la acumulación de yodo en el feto para prevenir su déficit, e incluso, para contribuir a la homeostasis redox por sus propiedades antioxidantes, así como a la prevención de infecciones microbianas²⁷.

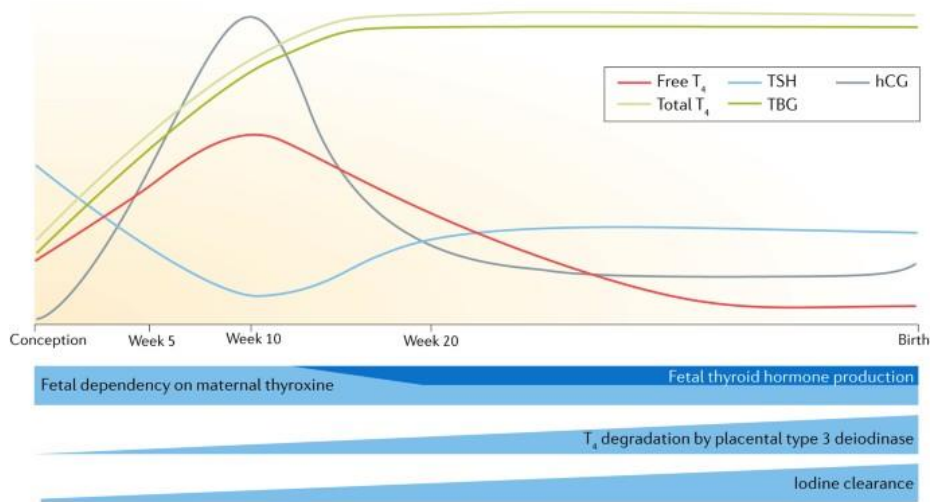


Figura 3. Cambios en la función tiroidea materna durante la gestación. Adaptado de Korevaar et al³⁴.

b) Etapa fetal

El tiroides fetal se origina a partir de una eversion de la faringe anterior que emigra en la semana 7 de gestación hasta su localización final en la región anterior del cuello. A partir de la semana 10-12, la glándula tiroidea comienza a captar yodo y en la semana 13-14 se inicia la síntesis de T4 (figura 4)³⁵. En la semana 20 de gestación se activa el eje HHT, apareciendo la TSH hipofisaria, que estimula la síntesis de T4, aunque el circuito de retroalimentación negativo es aún inmaduro y no funciona correctamente³⁶. Desde ese momento, se produce un incremento progresivo de la TSH fetal, que alcanza su pico máximo a los 30-60 minutos del nacimiento, con niveles de 60-100 mUI/L, para descender de forma brusca en las siguientes 48 horas y estabilizarse entre el 3º-5º día de nacimiento^{37,38}. Este incremento en la TSH fetal se traduce en un aumento de HT fetales, que alcanzan su pico a las 24 horas tras el parto, seguido de un descenso gradual hasta alcanzar concentraciones estables entre el 5º-7º día del nacimiento³⁹.

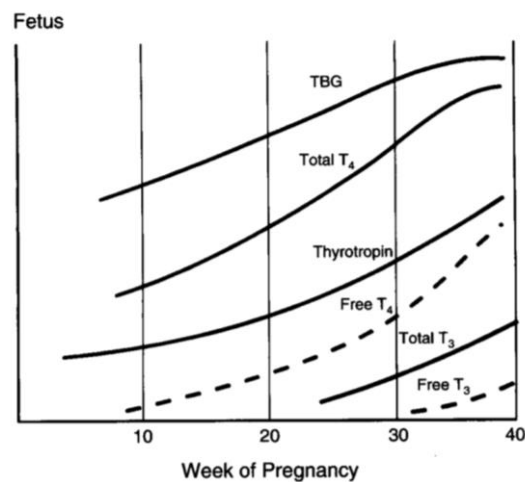


Figura 4. Niveles de hormonas tiroideas fetales durante la gestación. Adaptada de Epstein et al³⁶.

A pesar del desarrollo del tiroides fetal, la transferencia de HT maternas constituye la primera fuente de HT en el feto. El aporte de HT maternas se produce durante toda la gestación, siendo imprescindible en las primeras semanas cuando se inicia el desarrollo del sistema nervioso central del niño, aunque al nacimiento todavía el 30% de la T4 en el feto corresponde a T4 materna⁴⁰. Los niveles de HT alcanzados en el feto vienen

determinados por la cantidad de hormonas maternas transferidas, la cantidad de HT sintetizadas en el tiroides fetal y por la actividad de las desyodasas, especialmente las desyodasas II y III que se localizan en la placenta y en el feto (sistema nervioso central, piel, riñones y pulmones)⁴¹.

La disponibilidad de yodo en el feto dependerá únicamente del estado de nutrición de yodo de la gestante.

1.4. Recomendaciones de ingesta de yodo

Las necesidades de yodo varían según la etapa de la vida⁴. La ingesta diaria de yodo recomendada por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (posteriormente conocido como Iodine Global Network -IGN-) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los distintos grupos de edad se recoge en la tabla 2.

Etapa de la vida	Ingesta de yodo diaria ($\mu\text{g}/\text{día}$)
0-6 años	90
6-12 años	120
> 12 años y adultos	150
Embarazo y lactancia	250

Tabla 2. Recomendaciones de ingesta de yodo. Adaptada de OMS⁴².

Durante el embarazo los requerimientos de yodo se ven aumentados con el consiguiente incremento de la ingesta diaria recomendada. Este aumento en las necesidades de yodo se va a mantener durante la lactancia para garantizar el aporte adecuado en los recién nacidos con lactancia materna exclusiva⁴³.

1.5. Medición del estado de nutrición de yodo

La medición del estado de nutrición de yodo en la población se puede realizar a través de parámetros clínicos o bioquímicos. La mayoría de los estudios para evaluar la nutrición

de yodo de una población se realizan en escolares (≥ 6 años), cuyos datos son representativos de la población adulta, con la excepción de la población gestante⁴⁴.

1.5.1. Volumen tiroideo

El tamaño de la glándula tiroidea responde de forma inversa al estado de nutrición de yodo. La medición del volumen tiroideo se puede realizar mediante la inspección y palpación de la glándula tiroidea o mediante ecografía cervical. Una prevalencia de bocio en población escolar $< 5\%$ es indicativa de yodosuficiencia⁴⁵.

1.5.2. TSH neonatal (TSHn)

La determinación de la TSH en sangre del recién nacido se emplea desde hace más de cinco décadas para el cribado del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, la TSHn también es un buen marcador del estado nutricional de yodo en la población general, debido al alto recambio que se produce en el tiroides neonatal, haciendo que este sea más sensible al déficit de yodo⁴⁶.

De acuerdo con la OMS, una prevalencia mayor del 3% de neonatos con TSHn > 5 mUI/L es indicativo de déficit de yodo⁴². La severidad del déficit de yodo en la población vendrá definida por la proporción de neonatos con TSHn > 5 mUI/L (tabla 3).

Severidad déficit de yodo	TSHn > 5 mUI/L (%)
Leve	3-19,9
Moderado	20-39,9
Severo	> 40

Tabla 3. Criterios de severidad déficit de yodo según los resultados de TSHn⁴⁵.

La OMS recomienda la determinación de la TSHn a partir de una muestra de sangre total impregnada en papel y especifica que la obtención de la muestra debe realizarse entre el 3º-4º día de vida del neonato⁴², para evitar captar el aumento fisiológico de la TSHn que se produce tras el parto.

Sin embargo, además de la nutrición materna de yodo, existen otros factores que pueden influir sobre la TSH neonatal como son el tipo de ensayo de laboratorio o la exposición a antisépticos con alto contenido de yodo durante el parto⁴⁷. Por otro lado, múltiples estudios señalan la necesidad de reevaluar el punto de corte empleado para la definición de déficit de yodo⁴⁷. En varias regiones con población gestante yododeficiente se ha detectado una baja proporción de neonatos con TSHn > 5 mUI/L⁴⁸.

1.5.3. Tiroglobulina

La Tg es una glicoproteína sintetizada en la célula folicular tiroidea y secretada al coloide para su posterior yodación y formación de las tirocinas. Cuando la ingesta de yodo es suficiente, la glándula libera pequeñas cantidades de Tg a la circulación, siendo la mediana de la Tg sérica inferior a 10 µg/L⁴⁹.

En situaciones de déficit de yodo, debido a la estimulación de la TSH sobre la glándula tiroidea y a la hiperplasia de la glándula, los niveles plasmáticos de Tg se elevan. Sin embargo, en situaciones de exceso de yodo también se ha demostrado un aumento de los niveles de Tg en plasma. Por esta razón, la Tg es un buen marcador de déficit y exceso de yodo en la población, siguiendo una asociación en U con la concentración urinaria de yodo (CUI), como se ha demostrado en escolares⁵⁰, gestantes⁵¹⁻⁵³ e infantes⁵⁴.

Se sugiere que la Tg es más representativa de la ingesta crónica de yodo⁵⁵, pero dada la alta variabilidad intradía, no es un buen marcador individual de nutrición de yodo⁵⁶, siendo de utilidad en estudios poblacionales. Además, la Tg se puede medir en muestra seca de sangre total, lo que facilita su recogida y transporte en los trabajos de campo, siendo de utilidad en estudios poblacionales⁵⁷.

1.5.4. Yodo urinario

La excreción de yodo por la orina refleja la ingesta reciente de yodo. En individuos con una nutrición de yodo adecuada, aproximadamente el 92% del yodo se absorbe en el intestino delgado y más del 90% de ese yodo se excreta por la orina en las siguientes 24-48h⁴⁴. Por este motivo, la medición del yodo urinario nos va a permitir estimar la ingesta

de yodo reciente, siendo el método más empleado para valorar el estado de nutrición de yodo de la población⁴².

a) Concentración urinaria de yodo o yoduria (CUI)

La CUI en una muestra de orina al azar es el marcador recomendado por la OMS para analizar el estado de nutrición de yodo de una población, así como para evaluar las intervenciones que se realizan en ella⁴². La yoduria presenta un ritmo circadiano, con una concentración menor entre las 8.00-11.00h, que se incrementa entre las 12.00-00.00h y presenta picos en su concentración a las 4-5h de las ingestas⁵⁸. Además, la yoduria tiene una variabilidad diaria de hasta el 20% según la ingesta de yodo y el estado de hidratación⁵⁹, por lo que la CUI no se debe emplear como marcador individual de nutrición de yodo. Sin embargo, a nivel poblacional, estas variaciones inter e intraindividuales se igualan con un tamaño muestral apropiado. Dado que la CUI es un parámetro que no sigue una distribución normal, se expresa como mediana de CUI, en $\mu\text{g/L}$.

La medición de la CUI nos permite extrapolar la ingesta de yodo aplicando la fórmula del Instituto de Medicina Americano (IOM) de $\text{CUI} \times 0,0235 \times \text{peso (kg)}$ o alternativamente usando la fórmula de $\text{CUI} \times 0,92 \times 1,5$ basada en la media de excreción renal de yodo del 92% y el volumen urinario medio de 1,5 litros/día⁶⁰. Aplicando estas fórmulas se obtiene la excreción urinaria total de yodo, una medida aproximada de la ingesta de yodo en la población.

La OMS emplea la mediana de la CUI para clasificar a la población según su estado de nutrición de yodo. Los puntos de corte que propone la OMS en los diferentes grupos de población se expresan en la tabla 4.

b) Excreción urinaria de yodo (EUI)

La EUI se puede obtener mediante una muestra de orina de 24h o se puede estimar mediante la relación yodo/creatinina.

Mediana CUI ($\mu\text{g/L}$)	Ingesta yodo	Nutrición de yodo
Escolares		
< 20	Insuficiente	Deficiencia grave
20-49	Insuficiente	Deficiencia moderada
50-99	Insuficiente	Deficiente leve
100-199	Adecuada	Óptimo
200-299	Por encima de requerimientos	Ligero riesgo de ingesta superior a la adecuada
≥ 300	Excesiva	Riesgo de efectos adversos para la salud
Embarazo		
< 150	Insuficiente	
150-249	Adecuada	
250-499	Por encima de requerimientos	
≥ 500	Excesiva	
Lactancia		
< 100	Insuficiente	
≥ 100	Adecuada	

Tabla 4. Criterios epidemiológicos para evaluar el estado de nutrición de yodo basados en la mediana de la CUI en población escolar y en mujeres gestantes y lactantes.

La medición de yodo en orina de 24 horas nos permite conocer la EUI de un individuo. Es una técnica más fiable y reproducible que la CUI para medir el estado de nutrición de yodo individual, dado que tiene en cuenta el estado de hidratación del individuo. Sin embargo, en estudios poblacionales es un método más engorroso y complejo, por la dificultad en la obtención de la muestra, y más caro, dado que requiere de más medios para la recogida y transporte de las muestras⁴.

Una alternativa a este método es la estimación de la EUI mediante el uso del ratio yodo/creatinina expresado como CUI $\mu\text{g/g}$ creatinina o CUI $\mu\text{g/creatinina día}$. La estimación de la EUI utilizando la creatinina tiene como ventaja que elimina las fluctuaciones relacionadas con el estado de hidratación⁶¹ sin incrementar la complejidad de la técnica ni los costes.

Cuando se compara el ratio yodo/creatinina con la EUI en orina de 24h se observa este cociente es más preciso cuando se ajusta por edad y sexo, especialmente cuando se requieren estimaciones individuales de la excreción de yodo en 24 horas o se estudian cohortes de grupos seleccionados. Para ello se emplea la siguiente fórmula: CUI ($\mu\text{g/L}$)/[creatinina (g/L)/excreción creatinina esperada (g/día)]⁶². La excreción de creatinina esperada en orina de 24 horas se basa en los datos obtenidos en un amplio estudio de población belga⁶³. La excreción urinaria de creatinina de 24h para los hombres fue de 1,74 g (25-49 años), 1,63 g (50-59 años), 1,47 g (60-69 años) y 1,39 g (>70 años) según la edad. En el caso de las mujeres, los valores fueron de 1,23 g (25-49 años), 1,15 g (50-59 años), 1,07 g (60-69 años) y 1,00 g (>70 años)⁶³.

Sin embargo, a pesar del ajuste por edad y sexo, la excreción de creatinina varía también por otros factores como el índice de masa corporal, la etnia y, sobre todo, la ingesta proteica^{62,64}. En poblaciones con un bajo contenido de proteínas en la dieta, el uso del ratio yodo/creatinina conduce a una sobreestimación de la ingesta de yodo, como se observó en algunos estudios realizados en África⁶⁵.

En la población gestante, el uso del ratio yodo/creatinina puede tener más valor. En Li et al⁶⁶ se observó que este ratio refleja mejor la EIU en orina de 24h que la CUI. En el caso de mujeres gestantes, no disponemos de la excreción de creatinina estimada en 24h, por lo que en los estudios habitualmente se emplea el valor de 1,23 g que se corresponde a mujeres entre 25-49 años⁶⁷. También se ha observado una buena correlación entre el ratio yodo/creatinina y la Tg tanto en los tres trimestres de gestación como en el postparto⁶⁸.

1.5.5. Concentración salival de yodo (CSI)

La determinación de yodo en saliva puede ser una alternativa al yodo urinario. Las glándulas salivales expresan NIS, PENDRIN, ANO1, CFTR y otros transportadores que introducen yodo en el interior de la glándula^{69,70}. Por esta razón, estudios previos demuestran una relación entre la ingesta de yodo y la CSI⁷¹. También se ha demostrado una buena correlación entre el yodo salival y el yodo urinario, tanto en adultos⁷² como

en escolares⁷⁰, siendo esa correlación mayor cuando se corrige por proteínas o urea en saliva, de forma que se reduce la variabilidad intraindividual⁷².

La principal ventaja de la determinación de yodo en saliva es su facilidad para la obtención de la muestra, siendo un método sencillo y rápido. La principal desventaja es que se trata de un método en investigación, por lo que se necesitan más estudios para su uso en la práctica diaria. Guo et al⁷³ recomiendan la obtención de la muestra a partir de las 14.00h por su mayor correlación con la ingesta de yodo diaria, con un punto de corte en escolares de CSI < 105 µg/L para definir déficit de yodo⁷⁰. Además, Guo et al⁷³ refieren una menor variabilidad de la CSI frente a la EUI, necesitando 14 muestras de saliva para determinar el estatus de nutrición de yodo a nivel individual y 45 muestras a nivel poblacional con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 20%⁷³, valores similares a los observados en otros estudios realizados con muestras aleatorias de orina^{74,75}.

2. Déficit de yodo

2.1. Fisiopatología tiroidea

Ante una situación de déficit de yodo la glándula tiroidea dispone de varios mecanismos de autorregulación con el objetivo de intentar mantener la producción de HT⁷⁶. Estos mecanismos son:

- Estimulación de la glándula tiroidea por aumento de la TSH. Aparece en situaciones de déficit crónico de yodo, en las que hay un descenso de la reserva tiroidea de hormonas, y da lugar a un aumento del número y tamaño de las células foliculares, dando lugar a un incremento del volumen de la glándula tiroidea. Además, la estimulación de la TSH aumenta la expresión de NIS, aumentando el aclaramiento tiroideo de yodo.
- Síntesis y secreción preferencial de T3, mientras los niveles de T4 suelen estar disminuidos. Este mecanismo permite el ahorro de una molécula de yodo y da lugar a una hormona cuatro veces más activa que la T4.
- Desyodación periférica de T4 a T3. La T4 a nivel periférico se convierte en T3 o T3 reversa (un metabolito inactivo). En situaciones de déficit de yodo hay una conversión preferente de T4 hacia T3.

2.2. Trastornos por déficit de yodo (IDD)

El término “Trastornos por déficit de yodo” hace referencia a todos los problemas de salud derivados del déficit de yodo en la población y que pueden ser evitados asegurando un adecuado aporte de yodo en la dieta⁴². Estos efectos adversos dependerán de la gravedad del déficit de yodo y, sobre todo, de la edad del sujeto afecto (tabla 5), siendo en las primeras etapas de la vida cuando se produce la manifestación más grave: el retraso mental irreversible. En 1990 se estimó que el 28,9% de la población estaba expuesta al déficit de yodo, con más de 11 millones de personas en el mundo afectas por cretinismo, la forma más extrema de retraso mental, y 43 millones presentaban algún

tipo de discapacidad intelectual⁴⁵. En la actualidad el déficit de yodo sigue siendo la primera causa en el mundo de retraso mental prevenible⁴.

Etapa vital	Consecuencias
Todas las edades	Bocio Hipotiroidismo Mayor susceptibilidad del tiroides en caso de accidente nuclear
Feto	Abortos Nacidos muertos Anomalías congénitas Aumento de mortalidad perinatal
Recién nacido	Cretinismo endémico Aumento de mortalidad infantil
Niño y adolescente	Deterioro de la función mental Retraso en el desarrollo físico
Adultos	Deterioro de la función mental Bocio nodular tóxico; hipertiroidismo Reducción de la productividad laboral

Tabla 5. Los IDD y sus consecuencias para la salud por grupos de edad⁷⁷.

La nutrición de yodo es un factor determinante en el desarrollo de trastornos de la glándula tiroidea⁷⁸. La manifestación más frecuente del déficit de yodo es la presencia de bocio, que aparece como parte de la respuesta compensatoria del tiroides. El riesgo de disfunción tiroidea depende del grado y la duración de la deficiencia de yodo²⁴. En caso de déficit severo se observa un aumento de la Tg y la TSH, dando lugar a una situación de hipotiroidismo subclínico (Figura 5). Si el déficit de yodo persiste en el tiempo, se produce una disminución en la síntesis y niveles de hormonas periféricas, manifestada en forma de hipotiroidismo clínico⁷⁷. Por último, el déficit de yodo también se relaciona con un aumento del riesgo de autoinmunidad tiroidea y, por tanto, mayor riesgo de desarrollar patologías como la tiroiditis crónica de Hashimoto⁷⁹.

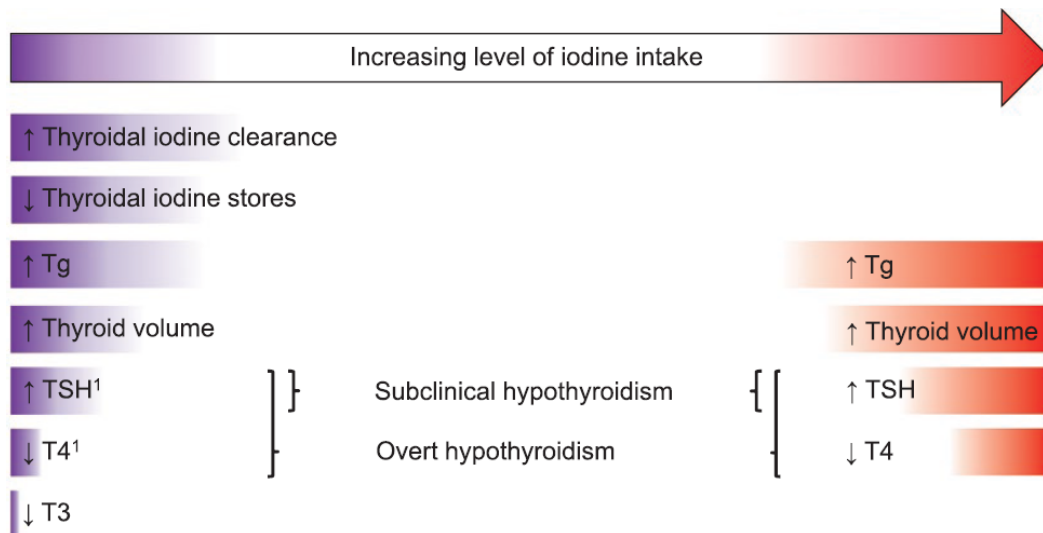


Figura 5. Disfunción tiroidea en individuos con ingesta de yodo deficiente y excesiva²⁴.

2.2.1. Déficit de yodo en la gestación

Las gestantes son más susceptibles al déficit de yodo que el resto de la población; por un lado, por el aumento de las necesidades de yodo que se produce en esta etapa, y, por otro, por las consecuencias que el déficit de yodo puede acarrear sobre la gestación y el feto⁴.

En caso de déficit de yodo durante la gestación, el tiroides pondrá en marcha los mecanismos de autorregulación, siendo frecuente la aparición de hipotiroxinemia, que se caracteriza por una disminución de los niveles de T4 con TSH normal y un cociente T3/T4 elevado. Cuando el déficit de yodo es severo y mantenido en el tiempo, la gestante puede desarrollar hipotiroidismo clínico, que se asocia a mayor riesgo de infertilidad con mayor tasa de abortos y muerte fetal⁸⁰, riesgo de parto pretérmino⁴² o estados hipertensivos del embarazo⁸¹, así como mayor riesgo de anomalías congénitas y morbilidad y mortalidad perinatal⁴⁵.

Por último, también se ha asociado el déficit de yodo en la gestación con mayor riesgo de autoinmunidad tiroidea⁸².

2.2.2. Déficit de yodo en el feto

El déficit de yodo fetal es el resultado del déficit de yodo materno, que suele asociar hipotiroxinemia materna⁷⁸. Como consecuencia, el eje tiroideo fetal ya maduro a partir de la segunda mitad de la gestación responde estimulando su propio tiroides mediante la secreción de la TSH, dando lugar a la aparición de bocio fetal en el intento de mantener los niveles de T4 normales⁸³.

El aporte insuficiente de hormonas tiroideas durante el desarrollo del sistema nervioso central da lugar a alteraciones neurocognitivas⁸⁴; se describe que cualquier grado de yododeficiencia es dañina para el cerebro en desarrollo del feto y neonato⁸⁵. Si el déficit de yodo es severo se produce un cuadro clínico caracterizado por retraso mental grave junto con diferentes grados de talla baja, sordomudez, trastornos de la marcha y espasticidad conocido con el nombre de cretinismo⁸⁶.

En el caso de déficit de yodo leve-moderado, los potenciales efectos adversos no están claros⁸⁷. En dos estudios observacionales llevados a cabo en Australia⁸⁸ y Reino Unido⁸⁹ se observó una relación entre el déficit leve de yodo materno y menor desarrollo cognitivo e intelectual en la descendencia. En un metaanálisis en el que se analizaron los datos de tres estudios europeos de cohortes prospectivos, se observó una relación entre una nutrición de yodo materna deficiente y un menor coeficiente intelectual verbal en la descendencia⁹⁰.

Sin embargo, en los últimos años se han publicado dos metaanálisis en población gestante con déficit de yodo leve-moderado suplementada durante la gestación^{91,92}. Ambos concluyen que la administración de suplementos de yodo durante la gestación puede mejorar el estado de nutrición de las mujeres y su descendencia, pero no hay evidencia de mejora en el crecimiento o el neurodesarrollo de los recién nacidos de madres suplementadas con yodo.

2.2.3. Déficit de yodo en la etapa neonatal

La primera causa de disfunción tiroidea en el neonato es el déficit de yodo, que se asocia a mayor mortalidad, retraso en el crecimiento y defectos psicomotores. Al nacimiento el

cerebro humano solo ha alcanzado un tercio de su tamaño y hasta el segundo año de vida experimenta un rápido desarrollo⁹³, para el que precisa un adecuado aporte de hormonas tiroideas.

Por otro lado, en numerosas regiones se ha comprobado como la corrección del déficit de yodo en neonatos se traduce en un descenso de la mortalidad neonatal⁹⁴⁻⁹⁶.

2.2.4. Déficit de yodo en la infancia

El déficit de yodo en la infancia también se relaciona con alteraciones en el neurodesarrollo. Pero, a diferencia de lo ocurrido en el etapa fetal y neonatal, durante la infancia la corrección del déficit de yodo se vincula con mejoría de los parámetros de desarrollo psicomotor^{97,98}.

También se ha comprobado que la administración de yodo en poblaciones yododeficientes supone un aumento del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 y su proteína transportadora IGFBP3, mejorando los parámetros relacionados con el crecimiento en la población infantil⁹⁹.

2.2.5. Déficit de yodo en el adulto

La principal consecuencia del déficit de yodo en el adulto es el desarrollo de bocio. En regiones con déficit leve-moderado de yodo es frecuente que se mantenga el eutiroidismo a expensas del estímulo crónico sobre el tiroides, lo que puede dar lugar a bocio. Sin embargo, el déficit de yodo puede producir hipotiroidismo, e incluso, hipertiroidismo por bocio nodular tóxico¹⁰⁰, especialmente tras la introducción de programas de yodoprofilaxis.

El papel de la ingesta de yodo en el cáncer de tiroides es controvertido. La incidencia global de cáncer de tiroides está aumentando a nivel global. Este incremento en la incidencia no parece estar influido por el estado de nutrición de yodo de la población, pero sí puede cambiar la distribución de los subtipos de cáncer¹⁰¹: la corrección del déficit de yodo ha mostrado un incremento en el cáncer de tiroides papilar con una reducción

de los tipos anaplásico o folicular. Por lo tanto, al reducir los subtipos de cáncer de tiroides más agresivos, los programas de profilaxis con yodo pueden contribuir a la disminución de la mortalidad por cáncer de tiroides¹⁰².

2.3. Medidas de yodoprofilaxis

El déficit de yodo es un problema de salud pública y, por esta razón, es importante que las medidas que se lleven a cabo para corregirlo sean a nivel comunitario. Lograr una nutrición suficiente de yodo en la población eliminaría la necesidad de suplementación, por ejemplo, en la gestación.

2.3.1. Sal yodada

Desde el año 1993 se recomienda la yodación universal de la sal como estrategia comunitaria para eliminar y prevenir los IDD. El término “universal” hace referencia a que esta medida debe afectar a todo tipo de sal: la de consumo humano y animal y la que se utiliza para la preparación de los alimentos. Esta estrategia es coste-efectiva y se ha implementado en la mayoría de los países¹⁰³, dado que se trata de un método técnicamente fácil, barato y que puede llegar a cualquier hogar del mundo⁴⁵. El aumento progresivo del uso de sal yodada en las últimas décadas ha sido la medida que más ha contribuido para mejorar la nutrición de yodo a nivel mundial¹⁰³. La OMS recomienda el uso de sal yodada en >90% de los hogares para garantizar un adecuado estado de nutrición de yodo a nivel poblacional⁴².

La cantidad recomendada de yodo en la sal varían entre 20-40 mg de yodo/kg de sal, pudiendo encontrarse en forma de yoduro o yodato de potasio⁴². La cantidad óptima de yodo contenido en la sal se debe calcular según el consumo habitual de sal en la población, la cantidad de yodo consumido de otras fuentes, las pérdidas de yodo entre la producción y el consumo y el estado nutricional de yodo previo a la implantación de esta estrategia.

Es importante tener en cuenta que la cantidad de yodo en la sal no permanece inalterable. El yodo se sublima con facilidad, por lo que solo permanece en el paquete

entre 3-5 meses y precisa un embalaje resistente al agua. Por otro lado, únicamente se puede yodar la sal fina en paquetes de no más de 1 kg¹⁰⁴. Sin embargo, el cocinado de la sal yodada solo provoca pequeñas pérdidas¹⁰⁵.

La legislación sobre el uso de la sal yodada es muy irregular según cada país; desde países en los que la yodación de la sal de uso alimentario es obligatoria, hasta regiones en las que solo es obligado en algunos alimentos fortificados, como el pan, y otros territorios en los que el uso de sal yodada es voluntario (figura 6)¹⁰⁶. En España el consumo de sal yodada es voluntario. Desde el año 1983 se recoge en el Real Decreto 1424/1983 del 27 de Abril el reglamento técnico-sanitario para la obtención, circulación y venta de sal y salmueras comestibles, aprobando su comercialización¹⁰⁷. En el decreto se indica que el contenido de yodo en la sal debe ser de 60 mg/kg, concentración superior a la de otros países europeos. Esto permite que un bajo consumo de sal yodada (2 gr al día) sea suficiente para cubrir las necesidades de yodo de la mayoría de la población¹⁰⁸.

No existe contraindicación para el uso de sal yodada en pacientes con alergia a contrastes yodados ni en gestantes con enfermedad de Graves-Basedow en remisión. Únicamente no se recomienda el consumo de sal yodada a pacientes que vayan a realizar un rastreo con I¹³¹ o que se encuentren en situación de hipertiroidismo.

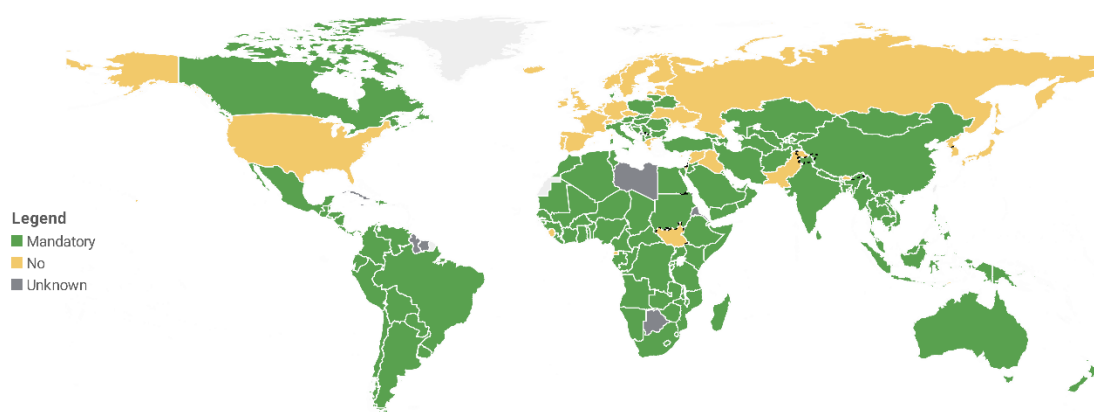


Figura 6. Regulación del uso de sal yodada en el mundo¹⁰⁶. En verde se recogen los países con consumo obligatorio de sal yodada, en amarillo los países con consumo voluntario y en gris aquellos de los que no se disponen de datos.

En aquellas regiones en las que la yodoprofilaxis con sal yodada no es posible se emplean otras opciones de yodoprofilaxis a nivel comunitario como la administración de aceite yodado (Lipiodol) oral o intramuscular^{109,110} o de soluciones de yodo como el Lugol, o bien la yodación del agua de consumo, que además esteriliza el agua. Actualmente se están estudiando métodos alternativos de enriquecimiento de yodo en los alimentos, bebidas o condimentos¹¹¹.

2.3.2. Alimentos ricos en yodo

Los alimentos con alto contenido en yodo se encuentran recogidos en la tabla 1. Habitualmente los productos de origen animal, vegetales terrestres y frutas son alimentos con bajo contenido en yodo¹¹². Esto se debe a que la mayoría de los terrenos y las aguas terrestres superficiales son pobres en yodo soluble, por lo que los vegetales que crecen en esos terrenos y los animales que se alimentan de ellos están expuestos al déficit de yodo, provocando efectos adversos sobre su salud que merman la productividad avícola y ganadera.

Por esta razón, la alimentación de los animales de las granjas necesita ser suplementada con yodo, empleando para ello piensos yodados o bloques de sal yodada. Gracias a ello, se produce un aumento de la cantidad de yodo en los alimentos de origen animal, especialmente en los huevos y leche, donde hay una mayor concentración de este micronutriente^{113,114}. Además, el uso de antisépticos con altas cantidades de yodo para la higiene de las ubres de las vacas y limpieza de los contenedores y equipos de ordeño también contribuye a la yodación de la leche. Con estas prácticas no solo se mejora la salud y productividad de las aves y del ganado, sino que se pone a disposición de los consumidores nuevos alimentos ricos en yodo¹¹⁵.

La leche y productos lácteos de vacas suplementadas se han convertido en una de las principales fuentes de yodo en la dieta, dada la alta cantidad y frecuencia de su consumo^{116,117}. El aporte de yodo a través de estos alimentos se traduce en una mejora de las yodurias¹¹⁸⁻¹²⁰, siendo una de las causas que más ha contribuido a la corrección del déficit de yodo en los últimos años¹²¹. En el estudio de Arrizabalaga et al¹³ se calcula que

un vaso de leche de 200-250 ml aporta de media unos 50 µg de yodo, por lo que su consumo ayuda de forma considerable a una correcta nutrición de yodo en la población.

Por esta razón, se propuso que la leche fuera una alternativa a la yodación de la sal en regiones con bajo consumo. Sin embargo, hay distintos factores que pueden influir en el contenido de yodo de la leche y que no garantizan un aporte estable. En primer lugar, numerosos estudios demuestran que la concentración de yodo en los lácteos es muy variable, fundamentalmente por los cambios en las fuentes de alimentación de los animales durante el año y la cantidad de yodo aportada por los piensos y suplementos yodados^{13,122}. Por otro lado, cambios en los hábitos de higiene de las ubres pueden reducir el aporte de yodo. El ejemplo lo encontramos en Australia, donde se redujo de forma brusca la mediana de yoduria de la población tras el cambio a antisépticos no yodados para el procesamiento de la leche¹²³. Por último, debemos contemplar los cambios en los hábitos alimentarios de la población, donde destaca un descenso marcado en el consumo de lácteos tanto en población adulta como infantil¹²⁴⁻¹²⁶. Por estas razones, aunque el consumo de lácteos es clave para prevenir los IDD, no puede sustituir a la sal yodada como estrategia de yodoprofilaxis¹⁰⁸.

2.3.3. Suplementos yodados

El uso de suplementos yodados es una medida individual de corrección de la deficiencia de yodo. Desde el año 2007, la OMS recomienda la suplementación con yodo en mujeres en edad fértil o durante la gestación y lactancia en regiones con déficit de yodo por una baja cobertura de sal yodada¹²⁷. Sin embargo, desde otros organismos nacionales e internacionales la recomendación en gestantes es de suplementación universal, independiente del estado de nutrición de yodo de la población o del uso de sal yodada¹²⁸⁻¹³⁰. La administración habitual es en forma de yoduro de potasio o yodato de potasio, con una dosis recomendada de 150 µg diarios¹²⁸⁻¹³⁰.

Los beneficios de la suplementación con yodo están bien documentados en regiones con déficit severo de yodo, mientras que en regiones con déficit leve-moderado la evidencia es insuficiente^{91,92}.

El momento del inicio de la suplementación durante la gestación parecer ser crítico, siendo ideal el consumo de los suplementos de forma preconcepcional, al menos tres meses antes de la gestación⁷⁸. Esto se debe a que ya en las primeras semanas de gestación se produce la proliferación y migración neuronal en el feto para lo que son imprescindibles unos niveles adecuados de T4 materna y unos depósitos de yodo intratiroideo repletos¹³¹.

a) Suplementación con yodo universal o individualizada

En 2007 se publica el controvertido documento de consenso de la OMS sobre la prevención del déficit de yodo en niños y gestantes. En ese documento se indica que las gestantes de países o regiones con una adecuada ingesta de yodo no precisan suplementación; deben continuar únicamente con la ingesta de sal yodada (tabla 6)¹²⁷. En contraposición, la American Thyroid Association, la Endocrine Society y la European Thyroid Association, mantienen su recomendación de suplementación universal¹²⁸⁻¹³⁰.

Situación de la yodación de la sal en el país o en la región	Enfoque para proporcionar yodo adicional a las mujeres embarazadas
Categoría 1 Consumo de sal yodada > 90% de los hogares Mediana de CUI en escolares $\geq 100 \mu\text{g/L}$	Continuar con la yodación universal de la sal
Categoría 2 Consumo de sal yodada entre 20-90% de los hogares Mediana de CUI en escolares entre 21-99 $\mu\text{g/L}$	Suplementación yodada individualizada
Categoría 3 Consumo de sal yodada < 20% de los hogares Mediana de CUI en escolares $\leq 20 \mu\text{g/L}$	Suplementación yodada individualizada

Tabla 6. Recomendaciones de la OMS para el control del déficit de yodo en gestantes^{127,132}.

En España, en el año 2012 se realiza un taller sobre “Suplementación con yodo y ácido fólico durante el embarazo y la lactancia”¹³³. En este taller una de las recomendaciones finales es que si la ingesta de yodo a través de la sal yodada y los productos lácteos es adecuada “la suplementación universal con comprimidos de IK durante la gestación y la lactancia materna en estos momentos no está justificada en España”. Como respuesta a estas recomendaciones, el Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) publica un documento de toma de posición en el que se aconseja mantener la suplementación yodada universal¹³⁴.

En Asturias, tras comprobarse un adecuado estado de nutrición en gestantes de la región, en enero del 2015 se publica un informe técnico de la Consejería de Salud del Gobierno del Principado de Asturias en el que se recomienda individualizar la suplementación farmacológica de yodo durante el embarazo y lactancia según la ingesta dietética de yodo¹³⁵.

Finalmente, en marzo del 2022 se publica el documento de consenso de la SEEN y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo¹³⁶. Sobre los suplementos yodados se refiere que “están recomendados cuando no existen garantías de una ingesta de yodo adecuada”, abogando así por una suplementación individualizada de yodo en España. La ingesta de yodo recomendada en una gestante es de 250 µg/día. Para cubrir estas necesidades deben consumir 2 gramos de sal yodada al día y 3 raciones diarias de leche o derivados¹³⁶, siendo necesario el uso de sal yodada en los 2 años previos a la gestación para presentar una adecuada repleción de los depósitos^{137,138}.

2.4. Monitorización del impacto de los programas de yodoprofilaxis

La monitorización de la nutrición de yodo en la población es esencial para mantener la yodosuficiencia¹³⁹. En algunos países con programas inicialmente exitosos el déficit de yodo ha reaparecido después de abandonar un programa de seguimiento regular.

Los indicadores empleados en la monitorización y evaluación de los programas de control de la IDD incluyen tanto indicadores para supervisar y evaluar el proceso de yodación de

la sal, como indicadores para supervisar el impacto de la yodación de la sal en las poblaciones^{42,78}. Se considera que el déficit de yodo ha sido erradicado de una región cuando se cumplan los siguientes criterios⁴²:

- Consumo de sal yodada en > 90% de los hogares
- Mediana de CUI $\geq 100 \mu\text{g/L}$ y < 20% de las muestras con CUI < $50 \mu\text{g/L}$
- Cumplimiento de al menos 8 de los 10 indicadores del programa:
 - Oficina responsable del gobierno para la eliminación del déficit de yodo, multidisciplinar y conformada por expertos de diferentes áreas.
 - Comité político dedicado a la yodación universal de la sal y la eliminación del déficit de yodo.
 - Nombramiento de un responsable para el desarrollo del programa para la eliminación del déficit de yodo.
 - Legislación y regulación del consumo de sal yodada.
 - Evaluación periódica del déficit de yodo con acceso a laboratorios que realicen medición de CUI y control de la sal yodada.
 - Programa de educación pública y concienciación social de la importancia del déficit de yodo y del consumo de sal yodada.
 - Registro de datos relativos al consumo de sal yodada en los hogares y del contenido de yodo en la sal.
 - Medición periódica de CUI a escolares con toma de muestras especialmente en áreas de riesgo.
 - Cooperación con la industria salinera en el mantenimiento del control de calidad.
 - Base de datos que recoja los resultados de forma regular, particularmente los referentes al consumo de sal yodada, CUI y, si se dispone, TSH neonatal.

3. Exceso de yodo

El exceso de yodo también se relaciona con trastornos de la glándula tiroidea⁷⁸. La ingesta máxima tolerable de yodo en población general oscila en torno a 600 $\mu\text{g}/\text{día}$, según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)¹⁴⁰, 1100 $\mu\text{g}/\text{día}$, según el IOM⁶⁰ y los 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ según la OMS, que refiere que la ingesta de 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ es segura para la mayoría de la población¹⁴¹. En 2020 se ha propuesto una ingesta máxima de yodo durante la lactancia de 600 μg de yodo al día¹⁴².

La ingesta excesiva de yodo no se alcanza habitualmente con el consumo de sal yodada o de suplementos yodados, pero sí puede adquirirse a través de la ingesta frecuente de algas o el uso de medicaciones, como la amiodarona, o antisépticos o contrastes yodados.

3.1. Fisiopatología tiroidea

El tiroides sano es un órgano muy flexible y capaz de adaptarse a situaciones de déficit o exceso de yodo. En caso de un aporte excesivo la respuesta de la glándula tiroidea dependerá de la ingesta habitual de yodo y de si la exposición es aguda o crónica^{47,143}. El exceso de yodo puede causar bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo inducido por yodo, o aumento de la autoinmunidad tiroidea (figura 5)^{24,47}.

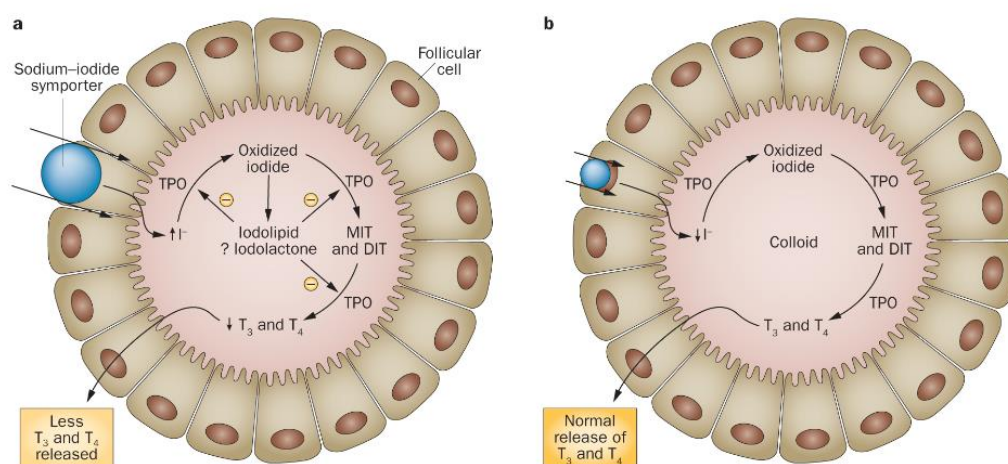


Figura 7. El efecto Wolff-Chaikoff¹⁴³. A) Mecanismo propuesto para el efecto de Wolff-Chaikoff. B) Mecanismo por el cual se produce la adaptación al efecto Wolff-Chaikoff.

El exceso agudo de yodo puede provocar una disminución transitoria de la producción de hormonas tiroideas, fenómeno conocido como efecto Wolff-Chaikoff¹⁴⁴ (figura 7). Este mecanismo se debe a una reducción en la síntesis hipofisaria de TSH, lo que da lugar a un descenso en la expresión de NIS en las células tiroideas y con ella una disminución en la captación tiroidea de yodo, la síntesis y yodación de Tg y la producción de T3 y T4. Tras la adaptación, la glándula escapa de este bloqueo y reanuda la síntesis de hormonas tiroideas manteniéndose la normofunción. En adultos con patología tiroidea^{35,145} o que habitan en regiones con déficit de yodo⁴⁷ se puede producir un fallo en ese escape del efecto de Wolff-Chaikoff, transitorio o permanente, que puede desencadenar en una disfunción tiroidea, fundamentalmente bocio e hipotiroidismo.

3.2. Trastornos por exceso de yodo.

Los principales trastornos tiroideos en relación con el exceso de yodo son:

- Bocio. El aumento de la glándula tiroidea se produce cuando hay una ingesta de yodo crónicamente elevada debido al fallo en el “escape” del efecto de Wolff-Chaikoff o por la estimulación de los anticuerpos antitiroideos^{146,147}.
- Hipotiroidismo inducido por yodo. En regiones con ingesta de yodo crónicamente elevada hay una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico o clínico¹⁴⁸, debido al aumento de la autoinmunidad y a la inhibición de la síntesis hormonal por el efecto de Wolff-Chaikoff¹⁴³. Los individuos más vulnerables son aquellos con tiroiditis autoinmune, historia previa de tratamiento con yodo radioactivo, tiroidectomía subtotal o tiroiditis subaguda, o tratamientos con algunas medicaciones como el litio¹⁴³.
- Hipertiroidismo inducido por yodo. También conocido como fenómeno de Job-Basedow, el hipertiroidismo inducido por yodo es la principal complicación de los programas de yodoprofilaxis, describiéndose en la mayoría de los programas de suplementación^{149,150}, especialmente cuando se superponen varias medidas a un mismo tiempo o hay un aporte excesivo de yodo en regiones con déficit

severo^{151,152}. El hipertiroidismo inducido por yodo es poco frecuente cuando los programas de yodoprofilaxis se ejecutan de forma adecuada¹⁵³, aunque no puede evitarse por completo incluso cuando el enriquecimiento sólo proporciona cantidades fisiológicas de yodo. En un estudio longitudinal realizado en Suiza, la incidencia de hipertiroidismo aumentó transitoriamente un 27% tras un programa de yodoprofilaxis con el que se aumentó el aporte diario de yodo de 90 µg a 150 µg¹⁵⁴.

El motivo por el que se origina el hipertiroidismo después de la fortificación con yodo es debido a un crecimiento autónomo multifocal de células que adquirieron mutaciones de activación del receptor de la TSH como resultado de la deficiencia de yodo¹⁵⁵, por lo que se podría considerar un IDD. Los individuos más susceptibles son los que viven en regiones con déficit moderado a severo de yodo, con bocio multinodular o con autoinmunidad tiroidea.

- Autoinmunidad tiroidea. La ingesta excesiva de yodo es uno de los principales factores de riesgo para el agravamiento o la inducción de una tiroiditis autoinmune¹⁵⁶, con un incremento de la prevalencia de anticuerpos antitiroideos y tiroiditis e incluso hipotiroidismo tras programas de yodoprofilaxis^{148,157,158}. La prevalencia de estas alteraciones disminuye tras la eliminación del exceso de yodo¹⁵⁹. Los posibles mecanismos implicados en la tiroiditis inducida por el yodo en modelos animales incluyen el desencadenamiento de la reactividad autoinmune tiroidea mediante el aumento de la inmunogenicidad de la tiroglobulina; y/o la lesión celular por los radicales libres⁷⁸.

Las medidas de yodoprofilaxis para la corrección del déficit de yodo en la población se han relacionado con mayor riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo y autoinmunidad tiroidea. Sin embargo, los beneficios de corregir el déficit de yodo superan los riesgos⁷⁷.

3.2.1. Trastornos por exceso de yodo durante la gestación

En caso de una ingesta excesiva de yodo en la gestación las principales consecuencias se producirán en el feto. El tiroides fetal no es suficientemente maduro como para escapar del efecto inhibitorio de Wolff-Chaikoff hasta la semana 36 de gestación^{143,160}, por lo que en caso de ingesta excesiva de yodo en la madre o uso de antisépticos yodados durante el parto se produce una situación de hipotiroidismo en el feto que puede mantenerse tras el parto¹⁶⁰. Si el hipotiroidismo se produce a partir del tercer trimestre de gestación, el eje HHT responde con un aumento de la síntesis de TSH fetal³⁶, que mantenido de forma crónica dará lugar a un bocio fetal, con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias al nacimiento¹⁶¹.

Además, la ingesta excesiva de yodo en la gestante puede causar hipotiroidismo materno o hipotiroxinemia aislada^{52,162}, así como mayor riesgo de tiroiditis postparto. En diversos estudios se relaciona también el exceso de yodo materno con alteraciones en el desarrollo cognitivo de la descendencia^{163,164} y menor crecimiento fetal¹⁶⁵.

4. Situación de la nutrición de yodo

En el año 1986, la OMS estimaba que unos 1600 millones de habitantes estaban en riesgo de padecer las consecuencias neurológicas del déficit de yodo. Gracias a los programas de yodoprofilaxis, fundamentalmente a través de la yodación universal de la sal, se ha incrementado el número de países con un adecuado estado nutricional de yodo, de forma que, si en el año 1990 había 110 países en situación de déficit de yodo, esa cifra se redujo a 54 en el año 2003¹⁶⁶. La última actualización de la IGN, realizada en mayo de 2021, refiere que 118 países presentan una nutrición de yodo óptima, con solo 21 regiones en situación de déficit de yodo, aunque todavía hay 42 países de los que no disponemos de datos (figura 8)⁷.

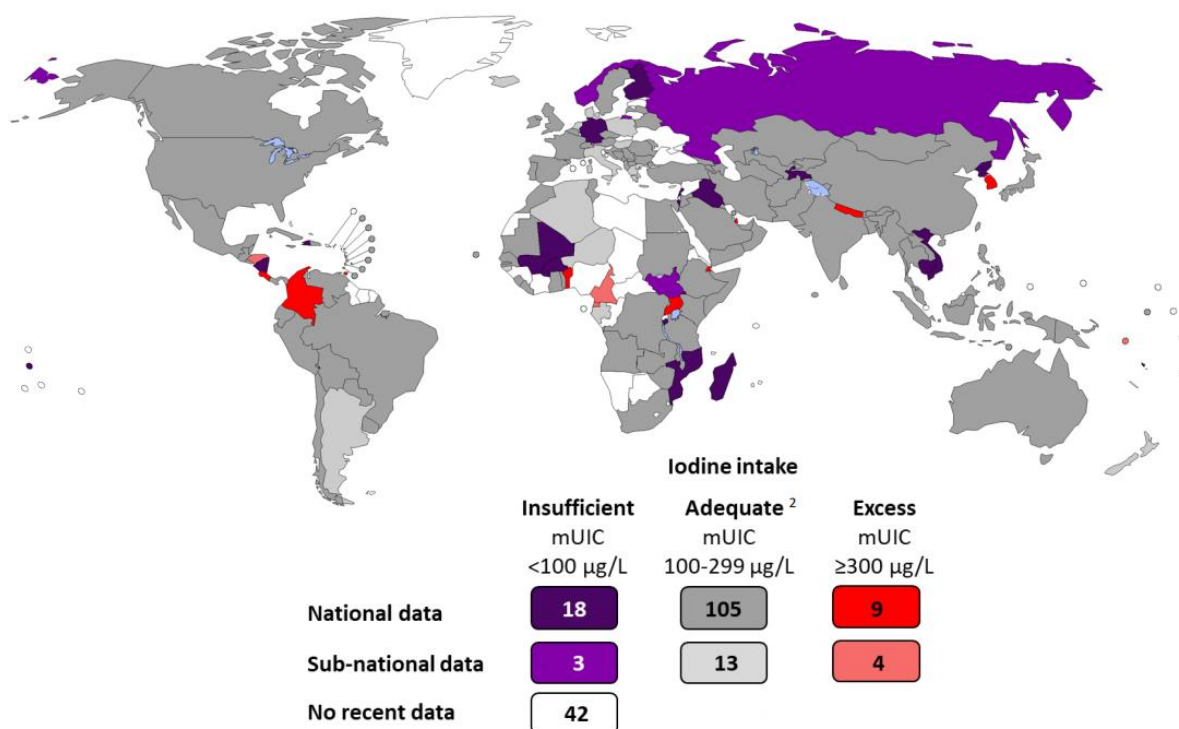


Figura 8. Mapa mundial de nutrición de yodo en población general basada en la CUI de escolares actualizado el 7 de mayo de 2021¹⁰⁹.

En el caso de las gestantes, los datos son más preocupantes. En primer lugar, se observa que hay una menor monitorización del estado de nutrición de yodo en este grupo

poblacional. Los últimos datos publicados por la OMS se corresponden al año 2017 y en ellos se observa que hay 112 países en los que no hay datos de la nutrición de yodo en gestantes entre los años 2002-2017. Por otro lado, de los 72 países que evaluaron a su población gestante, solo 33 presentaban yodosuficiencia (figura 9).

Si analizamos la situación de las gestantes en Europa, en el año 2015 se confirma que solo en 10 países europeos presentan una adecuada nutrición de yodo, frente a 21 países con ingestas deficientes y 23 de los que no hay datos disponibles¹⁶⁷.

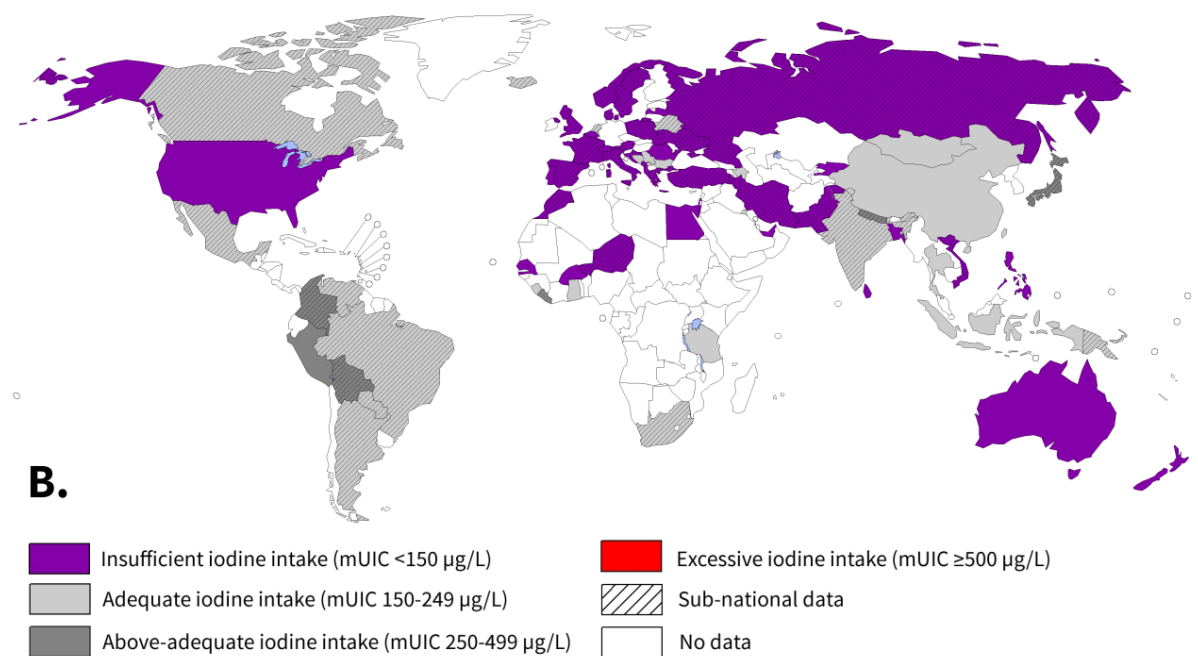


Figura 9. Mapa mundial de nutrición de yodo en población gestante (2017)¹⁶⁸.

4.1. Nutrición de yodo en España

Clásicamente, España, como otros países europeos, ha sido una región con una nutrición de yodo deficitaria. A inicios del siglo XX, el Dr. Gregorio Marañón viajó a Las Hurdes, Cáceres, dando a conocer la importancia del déficit de yodo en España. Otra figura de interés es el Dr. Ortiz de Landázuri, que realizó sus estudios de intervención con sal yodada en la región de las Alpujarras, Granada.

En los años 80 del siglo XX, los Drs. Francisco Escobar y Gabriela Morreale son los precursores del estudio del bocio y del déficit de yodo en España. En 1983 recogen y publican la recopilación de estudios en población pediátrica realizados en todo el país, en los que se destaca una endemia de bocio grado I-II con yodurias inferiores a 100 µg/L¹⁶⁹. En respuesta a estos resultados, se publica el Real Decreto para la producción de sal yodada en España.

Desde entonces hasta la actualidad se han realizado múltiples estudios para evaluar el estado de nutrición de yodo en diferentes Comunidades Autónomas, en los que se confirma una mejora progresiva de la nutrición de yodo en población general. Gracias a estos estudios, en 2004 la OMS declara que España es una región con una nutrición de yodo óptima, aunque observando todavía una baja penetrancia del consumo de sal yodada y un alto porcentaje de la población con yodurias insuficientes.

Hasta la fecha se han realizado dos grandes estudios a nivel nacional. El primero de ellos es el estudio Di@bet.es efectuado en población adulta entre 2009-2010¹⁷⁰. En dicho estudio se observa una mediana de CUI de 117,2 µg/L, demostrando que el consumo de sal yodada y leche se relaciona con yodurias más elevadas. El segundo estudio nacional es el estudio TiroKid realizado en población escolar entre los años 2010-2011 en el que se muestra una mediana de CUI de 173 µg/L¹⁷¹.

4.2. Nutrición de yodo en Asturias

Asturias era una región endémica en déficit de yodo. En 1932 el Dr. Carrasco Cadenas, discípulo del Dr. Marañón, elabora el primer estudio epidemiológico en Asturias en el que se demuestra la endemia de bocio. En el año 1977, los Drs. Cadórniga y Casal llevan a cabo un nuevo estudio en la comarca de Caso, en la que se muestra una prevalencia de bocio visible en el 24.6% de los escolares. Entre 1982-1983 se realiza el primer estudio epidemiológico sobre nutrición de yodo en Asturias. En él se demuestra una ingesta insuficiente de yodo, con una mediana de CUI de 63,5 µg/L y un 21% de bocio en la población escolar¹⁷².

A consecuencia de estos resultados, se pone en marcha un programa de Salud Pública para la promoción del uso de sal yodada y se hace obligatorio el uso de la sal yodada en

todos los comedores escolares de la región. En los siguientes años se realizan numerosos estudios de monitorización, siendo en el año 2000 cuando se anuncia la erradicación de la deficiencia de yodo en la región, con una mediana de CUI de 147 $\mu\text{g/L}$ ¹⁷³. El último estudio realizado en la región en población escolar fue llevado a cabo entre los años 2009-2010, con una mediana de CUI de 180,7 $\mu\text{g/L}$, demostrando yodurias más elevadas en los niños que consumen sal yodada y productos lácteos¹⁷⁴.

4.3. Nutrición de yodo en gestantes en España

El primer estudio de nutrición de yodo en gestantes en España lo realiza el Dr. Donnay en 1995 en Cuenca, confirmando una situación de déficit de yodo en cien mujeres en el tercer trimestre de gestación. Entre 1996-1998, los Drs. Escobar y Morreale estudian a 419 gestantes demostrando déficit de yodo en todos los trimestres de gestación, con mejoría de la yoduria con la suplementación con 300 μg de yodo al día¹⁷⁵.

A pesar de que no se dispone de estudios realizados a nivel nacional en población gestante, en el año 2004 se concluye que el 50% de la población gestante del país es deficitaria de yodo¹⁷⁶. Por ello, en 2005 las Autoridades Sanitarias aprueban la comercialización de suplementos de yoduro potásico en España.

Desde entonces se han realizado múltiples estudios en población gestante, en los que se observa un aumento de las yodurias, aunque los resultados son muy irregulares según las regiones (tabla 7).

4.4. Nutrición de yodo en gestantes en Asturias

En el año 2002 se realiza el primer estudio en gestantes de Asturias, demostrando un déficit de yodo severo en más del 50% de las mujeres. Se confirma que las gestantes que consumen sal yodada presentan yodurias más elevadas que aquellas que no la consumen (140 frente a 104 $\mu\text{g/L}$).

En el 2013 se realiza un nuevo control, observando una mediana de la yoduria en el primer trimestre de gestación de 197 $\mu\text{g/L}$ ¹⁷⁷. Se demuestra que las gestantes que

consumen sal yodada, lácteos o suplementos yodados presentan yodurias más elevadas y, además, se confirma que las gestantes que consumen sal yodada, sin suplemento yodado, presentan una adecuada nutrición de yodo.

En base a estos resultados, en enero del 2015 se cambia la estrategia de suplementación con yodo a una medida individualizada según la ingesta dietética de yodo¹³⁵.

Estudio	Año	Región	Mediana CUI (µg/L)
Jaén et al, 2008 ¹⁷⁸	2004-2005	Toledo	135
Peris et al, 2009 ¹⁷⁹	2006	Valencia	100
Ruiz et al, 2009 ¹⁸⁰	2006-2007	Palencia	92
Murcia et al, 2010 ¹⁸¹	2003-2008	Valencia	134
		Guipúzcoa	168
		Sabadell	94
Torres et al, 2017 ¹⁸²	2008-2009	Cataluña	172
González et al, 2011 ¹⁸³	2010	Burgos	117
		Ávila	130
		Ponferrada	118
Santiago et al, 2011 ¹⁸⁴	2010	Jaén	110
Lombardo et al, 2013 ¹⁸⁵	2011-2012	El Bierzo	118
Menéndez et al, 2014 ¹⁷⁷	2013	Asturias	197
Álvarez et al, 2019 ¹⁸⁶	2014-2015	Huesca	146
		Zaragoza	
Murillo et al, 2020	2014-2015	Valencia	57
Ollero et al, 2020	2014-2016	Pamplona	242

Tabla 7. Últimos estudios publicados en España sobre nutrición de yodo en población gestante.

Justificación

Justificación

En el año 2000 se confirma en Asturias un adecuado estado nutricional de yodo en la población general, siendo en el año 2013 cuando se demuestra la yodosuficiencia en población gestante. Sin embargo, la OMS recomienda la monitorización periódica de la nutrición de yodo en la población general y gestante al menos cada 3 años. Dado que el último estudio realizado en población gestante en el Área Sanitaria IV de Asturias es el realizado en 2013, es necesario realizar un nuevo control para evaluar el estado de nutrición de yodo de las gestantes de la región.

Por otro lado, tras los resultados del estudio del 2013 se modifica desde la Consejería de Salud del Gobierno del Principado de Asturias el protocolo de actuación sobre la suplementación con yodo, pasando de una suplementación universal a individualizada. Por este motivo es fundamental reevaluar la nutrición de yodo de las gestantes de la región y analizar el grado de implantación de dicho protocolo.

Objetivos

Objetivos

1. Objetivo principal

- Conocer el estado nutricional de yodo de las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias en el primer trimestre de gestación.

2. Objetivos secundarios

- Evaluar el estado nutricional de yodo de las gestantes del área en el segundo trimestre de gestación y su comparación con el estudio previo realizado en gestantes de la región.
- Monitorizar los parámetros de función tiroidea materna, en el primer y segundo trimestre de gestación, y comparar con estudio previo.
- Conocer los hábitos de ingesta de yodo de la población gestante de la región y valorar posibles cambios en los hábitos de consumo.
- Analizar la influencia de la ingesta de sal yodada, productos lácteos y suplementos de yodo sobre la yoduria y la función tiroidea de las gestantes.
- Estudiar el grado de implantación de la recomendación de la Consejería de Sanidad sobre la suplementación de yodo individualizada.
- Establecer la prevalencia de TSH neonatal > 5 mUI/L. Identificar la relación entre la TSH neonatal y la ingesta materna, la yoduria y la función tiroidea maternas.



Publicaciones

1. Publicación

González-Martínez S, Riestra-Fernández M, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Nutritional iodine status in pregnant women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised salt is enough. *Nutrients*. 2021;13(6):1816
doi:10.3390/nu13061816

Article

Nutritional Iodine Status in Pregnant Women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised Salt Is Enough

Silvia González-Martínez ^{1,2,*}, María Riestra-Fernández ^{2,3}, Eduardo Martínez-Morillo ⁴, Noelia Avello-Llano ⁴, Elías Delgado-Álvarez ^{1,2,5,†}  and Edelmiro Luis Menéndez-Torre ^{1,2,5,†} 

¹ Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), 33011 Oviedo, Spain; eliasdelga@gmail.com (E.D.-Á.); edelangot@gmail.com (E.L.M.-T.)

² Endocrinology, Nutrition, Diabetes and Obesity Research Group (ENDO), Health Research Institute of Principado de Asturias (ISPA), 33011 Oviedo, Spain; mriestra.fernandez@gmail.com

³ Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Universitario de Cabueñes, 33203 Gijón, Spain

⁴ Clinical Biochemistry Service, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), 33011 Oviedo, Spain; edumartinezmorillo@gmail.com (E.M.-M.); noelia.avello@sespa.es (N.A.-L.)

⁵ Faculty of Medicine, University of Oviedo, 33011 Oviedo, Spain

* Correspondence: silvia@endohuca.com

† These authors contributed equally to this work.



Citation: González-Martínez, S.; Riestra-Fernández, M.; Martínez-Morillo, E.; Avello-Llano, N.; Delgado-Álvarez, E.; Menéndez-Torre, E.L. Nutritional Iodine Status in Pregnant Women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised Salt Is Enough. *Nutrients* **2021**, *13*, 1816. <https://doi.org/10.3390/nu13061816>

Academic Editors: Caterina Mian and Lutz Schomburg

Received: 8 April 2021

Accepted: 25 May 2021

Published: 27 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Iodine deficiency during pregnancy may have adverse effects on the neurodevelopment of the foetus. Recent studies of pregnant women in Asturias (Spain) indicate that nutritional iodine levels are sufficient. The objective of this study was to confirm the appropriate nutritional iodine status and to analyse the influence of the ingestion of iodine on maternal urinary iodine concentration (UIC) and thyroid function. Methods: An observational study was carried out between May and June 2017 on women in the first trimester of pregnancy from Health Area IV in Asturias. The women completed a questionnaire related to their consumption of iodine and samples were taken to analyse UIC and thyroid function. Results: Three hundred and eighteen pregnant women were involved. Of these, 51.10% used iodised salt, 48.90% consumed ≥ 2 servings of dairy products daily and 87.08% took iodine supplements. The median UIC was 171.5 $\mu\text{g/L}$ (116–265 $\mu\text{g/L}$) and 60.41% of women had UIC ≥ 150 $\mu\text{g/L}$. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that iodised salt had a protective effect on UIC < 150 $\mu\text{g/L}$ (odds ratio (OR) 0.404 (0.237–0.683), $p = 0.001$), but not iodine supplements (OR 0.512 (0.240–1.085), $p = 0.080$). The average level of thyroid stimulating hormone (TSH) was 2.26 ± 0.94 mIU/L; 68.40% of pregnant women taking iodine supplements had TSH < 2.5 mIU/L compared to 30.00% of those who were not taking supplements ($p = 0.031$). Conclusions: The pregnant women in our health area are maintaining appropriate nutritional iodine levels. The consumption of iodised salt protects against iodine deficiency; thus, iodine supplements should be taken on an individualised basis.

Keywords: iodine; iodine nutrition state; pregnancy; urinary iodine concentration; thyroid function; iodised salt; iodine supplements

1. Introduction

Micronutrient iodine is essential for the correct functioning of the thyroid gland. Thyroid hormones are responsible for a range of functions, from basal metabolism and heart rate to bone growth and development of the central nervous system [1,2]. During gestation, severe iodine deficiency is related to both maternal and foetal hypothyroidism as well as serious neurological defects in the child [3–5]. Based on observational studies, it has also been suggested that slight to moderate deficit, even if normal maternal thyroid function is maintained, may be associated with neurodevelopmental alterations in the child, which range from reduced IQ scores to varying levels of impairment in executive functioning and language or reading abilities [6–9].

The World Health Organization (WHO) estimated in 2007 that two billion people have insufficient iodine intake [10], making it a large-scale public health problem and the primary cause of preventable neurological damage. The principal strategy for tackling iodine deficit is iodine fortification of table salt [11], a measure that has been shown to be successful and cost-effective [12].

The most commonly used method to establish the iodine nutrition situation in the general population is measuring urinary iodine concentration (UIC), or ioduria, in the school population [13]. However, results from school children cannot be extrapolated to pregnant women. This is because of the higher iodine requirements during pregnancy due to increased renal clearance, the de-iodinising action on the placenta, increased maternal thyroxin synthesis and transfer of iodine to the foetus [14–16]. For this reason, pregnant women should increase their daily ingestion of iodine to 250 µg [17]. Thus, to ensure this population has sufficient iodine levels, various national and international scientific entities recommend universal pharmacological iodine supplements for pregnant women [18–20].

In 2007, however, the WHO published a controversial consensus document that indicated that for pregnant women in countries or regions with adequate iodine ingestion, defined as a median UIC > 100 µg/L for more than 2 years and the use of iodised salt in >90% of homes, there was no need for supplementation: pregnant women were protected simply by the ingestion of iodised salt [21].

Since 2004, Spain has been among the countries where nutritional iodine status is considered sufficient in the general population. Studies of pregnant women, however, demonstrate that there are disparities between the different autonomous regions and an increased prevalence of iodine deficiency [22–24].

Despite this finding, in 2012 a workshop was carried out in Spain on “Iodine and folic acid supplementation during pregnancy and breastfeeding” [25]. One of the final recommendations of the workshop was that if the ingestion of iodine through iodised salt and dairy products was adequate “universal supplementation with potassium iodide during pregnancy and breastfeeding is not justified currently in Spain”.

In Asturias (Spain), in 1982 a Public Health Campaign was put in place to promote the use of iodised salt. Thanks to this, studies are available that demonstrate that optimal iodine nutrition has been the norm since 1992, and as a result, the eradication of iodine deficiency in the region was announced in 2000 [26]. The most recent review of nutritional iodine status was conducted in 2010; the results show the median UIC of the school population to be 180.7 µg/L and that in women of child-bearing age to be 170.6 µg/L [27].

The first study of pregnant women in Asturias was carried out in 2014, when it was found that the median UIC was 197 µg/L [28]. The study highlighted the fact that women who consumed iodised salt but do not take iodine supplements had a median UIC of 190 µg/L, thereby confirming the notion that appropriate nutritional iodine status can be achieved without pharmacological supplementation. Owing to these results, in January 2015 a technical report from the Regional Health Department of Asturias was published that recommended that prescribing iodine supplements for pregnant or breastfeeding women should be made on an individualised basis [29]. The use of supplements for women habitually using iodised salt and consuming 3 servings of dairy products a day was not recommended.

The objective of this study was to ascertain the nutritional iodine status of pregnant women in our health area. In addition, the influence of the ingestion of iodised salt and dairy products as well as the taking of iodine supplements on ioduria and thyroid function were also analysed. Finally, the degree to which the new recommendations from the Regional Health Department have been implemented was assessed.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

We conducted a descriptive and analytical observational prospective study of women in the first trimester of pregnancy. Recruitment to the study was carried out among all

women attending the first of their antenatal visits to the midwife in the Health Centre in Health Area IV in Asturias between May and June 2017.

The following exclusion criteria were applied: multiple gestation, diagnosis of thyroid illness before the pregnancy, treatment within the last three months with thyroid hormone or any product containing high iodine levels.

The study was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of Principado de Asturias. All participants signed an informed consent form.

2.2. Iodine Consumption Questionnaire

On their first visit to the midwife, participants completed a questionnaire to evaluate their ingestion of iodine. The questionnaire asked about the following:

1. Habitual consumption of iodised salt (yes/no/not known).
2. Consumption of dairy products: number of glasses of milk (1 glass = 200 mL), yoghurts consumed per day and daily consumption of cheese (yes/no). One serving of dairy product was taken as a glass of milk, 2 yoghurts or 80 g of soft or 40 g of hard cheese.
3. Consumption of iodine supplements (yes/no) and date when iodine supplementation began.

Sufficient nutritional ingestion of iodine was considered to be the habitual use of iodised salt and ≥ 3 servings of dairy products consumed daily.

2.3. Urinary Iodine Concentration and Thyroid Function

In order to establish nutritional iodine status, random urine samples were taken. The UIC was determined via inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) using an ICP-MS 7700x instrument (from Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). The method showed good linearity between 10 and 450 $\mu\text{g/L}$ ($R^2 > 0.99$), with an intra-laboratory imprecision of $\leq 2.9\%$ and a total error of $\leq 7.3\%$.

At the same time, a blood sample was taken to determine levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and thyroid autoimmunity (antiperoxidase antibodies, TPOAb, and antithyroglobulin antibodies, TgAb). The analyses were made through electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). These determined the levels of TSH (reference range (RR) in the first trimester in the Oviedo area as: 0.20–4.5 mIU/L and coefficient of variance (CV): 0.8–2.9%; FT4 (RR: 0.99–1.86 ng/dL and CV: 1.8–3.2%); TPOAb (RR: < 34 UI/mL); and TgAb (RR: < 18 UI/mL).

2.4. Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed to ascertain the distribution and relative and absolute frequencies for qualitative variables, and position and dispersion measurements for the quantitative variables (average and standard deviation (SD) and median and interquartile range (IQR) according to normality criteria).

The differences in numerical variables between two groups were evaluated through Student t-tests. The relationships between qualitative variables were analysed using a Pearson's chi-squared test. Two multivariate binary logistic regression models were used to assess the factors that could influence the UIC levels below 150 $\mu\text{g/L}$.

The data from this work are registered at ACCESS-SQL 2010. The statistical analysis was carried out using the R program (R Development Core Team), version 3.6.0. A significance level of 0.05 was used throughout.

3. Results

Data was collected from 332 pregnant women but data from 14 subjects was discounted because it met one or more of the exclusion criteria. As such, final analyses were based on data from 318 pregnant women with an average age of 34.10 ± 5.45 years. The average gestation age at the time of the data collection was 7.19 ± 2 weeks.

3.1. Iodine Consumption Questionnaire

The iodine consumption questionnaire was completed correctly by 274 women. Data on the use of iodine supplementation was available for 300 women through the questionnaire responses and clinical records.

A total of 51.10% ($n = 140$) of the women habitually used iodised salt, although 7.66% did not know what type of salt they consumed.

In terms of the consumption of dairy products, 48.90% ($n = 134$) of the women consumed two or more servings a day, while 21.17% ($n = 58$) consumed 3 or more. Average consumption was 1.88 ± 1.13 servings a day.

Finally, 87.08% ($n = 263$) of the pregnant women studied took iodine supplements, with 14.57% having started in the preconception period and 78.12% starting before week 13 of their pregnancy. The average dose of iodine supplementation was 206.80 ± 24.15 $\mu\text{g}/\text{day}$.

Combining the data, 29.08% of the women consumed both iodised salt and two or more servings of dairy products and only 10.80% ($n = 27$) met the recommended nutritional iodine ingestion target.

No age differences were observed in relation to the consumption of iodised salt, dairy products or the taking of iodine supplements.

3.2. Urinary Iodine Concentration

Data on UIC was available for 316 of the pregnant women in the study. Median UIC was 171.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ (116–265 $\mu\text{g}/\text{L}$), with 60.41% ($n = 191$) having a UIC of 150 $\mu\text{g}/\text{L}$ or higher. The distribution of ioduria is shown in Figure 1.

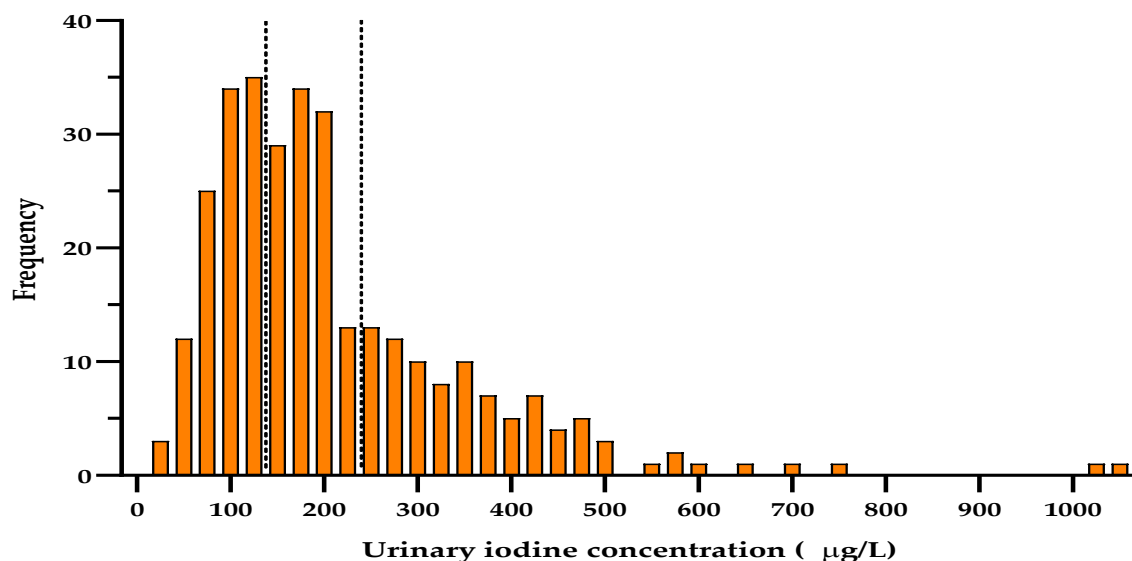


Figure 1. Histogram showing number of woman with different levels of urinary concentration of iodine ($\mu\text{g}/\text{L}$). The dotted lines indicate the recommended range of adequate urinary iodine concentration in pregnant women.

The consumption of iodised salt was significantly related to higher UIC ($p = 0.016$), while there were no differences in terms of the consumption of dairy products (Table 1). The use of iodine supplements was also significantly related to higher ioduria ($p = 0.027$) (Table 1) although there were no differences in relation to when the women began to take supplements ($p = 0.279$).

Table 1. Results of iodine consumption questionnaire showing number of women with iodine sufficiency (UIC ≥ 150 $\mu\text{g/L}$) or insufficiency (UIC < 150 $\mu\text{g/L}$) as well as median urinary iodine concentration for each group.

		UIC ≥ 150 $\mu\text{g/L}$	UIC < 150 $\mu\text{g/L}$	<i>p</i>	UIC ($\mu\text{g/L}$) ^a	<i>p</i>
Iodised salt	No	55 (48.7%)	58 (51.3%)	0.001	147 (102–206)	0.016
	Yes	97 (69.3%)	43 (30.7%)		191.5 (131.5–285)	
Dairy Products ^b	<2 servings	78 (56.1%)	61 (43.9%)	0.269	168 (96–258)	0.48
	≥ 2 servings	84 (62.7%)	50 (37.3%)		172 (122.25–255.75)	
Iodine supplements	No	21 (53.9%)	18 (46.1%)	0.455	158.5 (113–199.5)	0.027
	Yes	157 (60.1%)	104 (39.9%)		172.5 (116–285.75)	

^a UIC expressed as median and IQR. ^b Servings/day.

The relationship between iodine sufficiency or insufficiency (respectively, ≥ 150 $\mu\text{g/L}$ and < 150 $\mu\text{g/L}$) was analysed with respect to the questionnaire data. The consumption of iodised salt was associated with UIC ≥ 150 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0.001$), although no association was found between UIC and either consumption of dairy products or the taking of iodine supplements (Table 1).

No differences in ioduria were found between pregnant women with sufficient nutritional ingestion of iodine and those who did not meet the recommended levels (median UIC of 168 $\mu\text{g/L}$ and 173.5 $\mu\text{g/L}$ respectively). Women who had sufficient nutritional iodine ingestion but did not take supplements ($n = 12$) had an average UIC of 153 $\mu\text{g/L}$ (119–173.25 $\mu\text{g/L}$).

Finally, two multivariate binary logistic regression models were applied using UIC < 150 $\mu\text{g/L}$ as the dependent variable and variables from the questionnaire related to iodine ingestion as the independent variables (Table 2). In model 1, the consumption of iodised salt had a certain protective effect in terms of iodine insufficiency (odds ratio (OR) 0.424 (0.251–0.710), $p = 0.001$), whereas neither dairy product consumption nor iodine supplementation showed any preventative effect. In model 2, once again the consumption of iodised salt demonstrated a protective affect (OR 0.404 [0.237–0.683], $p = 0.001$) while drinking milk approached statistical significance (OR 0.519 [0.266–1.007], $p = 0.053$). As in model 1, no effect was found for iodine supplements.

Table 2. Multivariate binary logistic regression analysis to determine the effect of the ingestion of iodine as protection against iodine insufficiency (UIC < 150 $\mu\text{g/L}$).

		B	OR	95% CI ^d	<i>p</i>
Model 1					
Iodised salt	No	Ref.			
	Yes	−0.857	0.424	0.251–0.710	0.001
Dairy products	<2 serving	Ref.			
	≥ 2 serving	−0.264	0.768	0.439–1.337	0.353
Iodine supplement	No	Ref.			
	Yes	−0.576	0.562	0.259–1.217	0.142
Model 2					
Iodised salt	No	Ref.			
	Yes	−0.905	0.404	0.237–0.683	0.001
Glasses of milk ^a	0 servings	Ref.			
	≥ 1 servings	−0.655	0.519	0.266–1.007	0.053
Yoghurts ^b	0 yoghurts	Ref.			
	≥ 1 yoghurts	−0.193	0.824	0.467–1.461	0.506
Cheese ^c	No	Ref.			
	Yes	−0.257	0.784	0.404–1.486	0.462
Iodine supplement	No	Ref.			
	Yes	−0.670	0.512	0.240–1.085	0.080

Results of multivariate binary logistic regression analysis. The dependent variable was UIC < 150 $\mu\text{g/L}$.
^a glasses/day. ^b yoghurts/day. ^c daily consumption of cheese. ^d confidence interval.

3.3. Thyroid Function

Thyroid function was determined for 316 women and thyroid autoimmunity was analysed in 152 cases.

For the analysis of average TSH, 39 patients were excluded due to them presenting positive thyroid autoimmunity. In addition, those patients with TSH levels compatible with either hypothyroidism or hyperthyroidism were also excluded, irrespective of their thyroid autoimmunity status. The total number of patients analysed was therefore 96. Average TSH was 2.26 ± 0.94 mIU/L and average FT4 was 1.17 ± 0.13 ng/dL.

The relationship between iodine ingestion and thyroid function is shown in Figure 2. No statistically significant relationship was found between thyroid function and consumption of either iodised salt or dairy products. Women taking iodine supplements did, however, show lower TSH levels than those who did not (2.17 ± 0.92 vs. 2.77 ± 1.01 mIU/L), values which approached significance ($p = 0.059$). Of the women taking iodine supplements, 68.40% had levels of TSH < 2.5 mIU/L compared to only 30.00% of those who did not take supplements ($p = 0.031$) (Table 3). No link was observed between TSH level and the consumption of either iodised salt or dairy products, and neither were differences in FT4 found with respect to iodine ingestion.

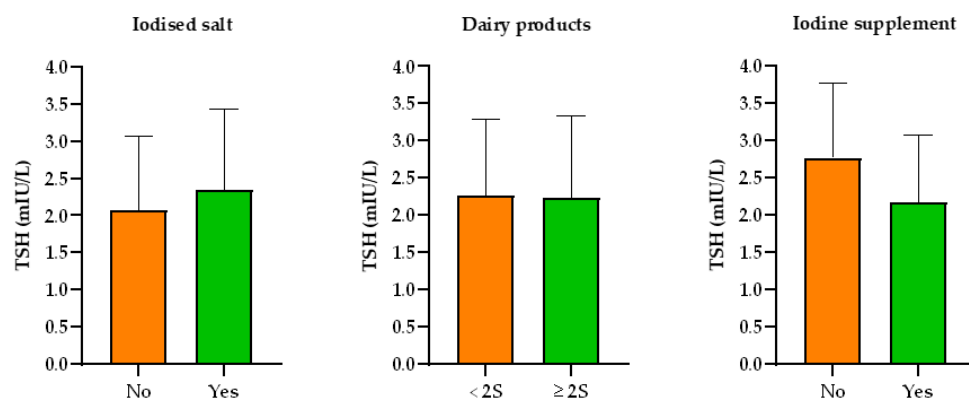


Figure 2. Source of iodine consumption in relation to thyroid function data, the latter is expressed as mean (coloured bars) and SD (whiskers). No statistically significant relationship was found in any scenario. <2S: less than two servings a day; ≥2S: two or more servings a day.

Table 3. Iodine consumption data and TSH values.

		TSH ≥ 2.5 mIU/L	TSH < 2.5 mIU/L	<i>p</i>
Iodised salt	No	10 (26.3%)	28 (73.7%)	0.13
	Yes	19 (42.2%)	26 (57.8%)	
Dairy products	<2 servings	16 (35.6%)	29 (64.4%)	0.806
	≥ 2 servings	16 (38.1%)	26 (61.9%)	
Iodine supplement	No	7 (70.0%)	3 (30.0%)	0.031
	Yes	25 (31.6%)	54 (68.4%)	

No relationship was found between UIC and thyroid function. The highest values of TSH (average TSH being 3.44 mIU/L) were, however, found in the group of women with UIC > 500 $\mu\text{g/L}$, although this group comprised only four women.

4. Discussion

The iodine nutrition of pregnant women in Health Area IV of Asturias can be seen to be sufficient. However, if the data is compared to that of a study carried out on the same population in 2013 [28], it can be seen that the average UIC has dropped (from 197 to 171.5 $\mu\text{g/L}$). This situation is similar, though on a smaller scale, to what has been observed

in other countries, where in recent years pregnant women have gone from being iodine sufficient to presenting with insufficient iodine states [30–32].

The principal measure taken to eradicate iodine deficiency is the universal addition of iodine to salt. In our study it was observed that the use of iodised salt has increased from 46.82% [28] to 51.10%, although this remains considerably less than the 69.30% found in the same region by other authors in 2010 [33]. This percentage of iodised salt consumption in Asturian homes, as has been documented in other regions [22–24,34,35], is far below the target of over 90% set by the WHO and the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders [36]. However, it is important to take into account that the consumption of iodised salt usually begins before the onset of pregnancy; in Spain it has been shown that more than 85% of pregnant women who consume iodised salt have been doing so for at least a year before becoming pregnant [35].

A second and unexpected source of iodine in the diet is through products of animal origin. The addition of iodine to animal feed and the use of iodine supplements in poultry and livestock rearing, as well as the use of products with a high iodine content to clean dairy cows' udders have resulted in increased iodine levels in foodstuffs of animal origin, especially dairy products and eggs. The incidental contribution of iodine through these foodstuffs translates into an increase in the amount ingested and an improvement in people's iodine levels [37–39]. Indeed, this has been one of the principal contributions to correcting iodine deficiency in recent years and is considered an "accidental triumph for public health" [40,41].

Pregnant women are recommended to consume 2–3 servings of dairy products a day in order to meet their daily iodine requirements [29,42]; one glass of milk is considered to provide 50 µg of iodine, the equivalent of 20% of the recommended intake for pregnant women [43]. In the study Di@bet.es [44] carried out at the national level in Spain between 2009 and 2010, 67.9% of the general population were found to consume two or more servings of dairy products a day, which increased to 79% in the northern part of the country. However, various authors have highlighted a change in eating habits with respect to dairy products, with a marked decline in their consumption [45–47]. Our study corroborates this tendency in that only 48.91% of the pregnant women in the study ate two or more servings of dairy products a day compared to 70% in 2013 [28] or 79% in a study of the school-age population in 2010 [27]. The same reduction has also been observed in other studies carried out at the national level [22,23].

To guarantee optimal iodine nutrition during pregnancy, pharmacological supplements are recommended [18–20]. In our study, 87.07% of the pregnant women involved were taking supplements (compared to 47% in 2013 [28]). The situation in other regions of Spain is very variable, as was demonstrated in the INMA study conducted between 2003–2008 [48], which described a 97.7% rate of supplementation in Guipúzcoa compared to only 9.4% in Sabadell, although it is also true that the use of iodine supplements has increased across the whole of Spain in recent years [23,24,35].

In our study, both iodised salt and iodine supplements were associated with significant increases in iodine levels. However, in the logistic regression analysis, only iodised salt demonstrated a protective effect against iodine insufficiency regardless of iodine supplementation and consumption of dairy products, which also approached statistical significance. This would explain why despite an increase in the ingestion of iodine supplements in our region in recent years, median UIC has decreased: the drop in the quantity of dairy products being consumed could well be responsible for the reduced iodine levels seen in our area, as is the case in other countries [45–47].

Maternal hypothyroidism, whether or not it is the result of iodine deficiency, is linked to increased risk of obstetric complications [49,50] as well as with neurological development disorders in the child [51,52]. For this reason, in spite of principal Endocrinology societies around the world not recommending the universal screening of thyroid function in pregnant women [18,19], the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) do advise that it is carried out [53]. The pregnant women in our study had an average TSH level of

2.26 mIU/L, a figure similar to that obtained in 2013 (average TSH of 2.13 mIU/L) [28], although both are higher than results in other recent studies carried out in Spain [24,54]. In a study in Huelva (Andalusia, southern Spain) [54], average TSH in the first trimester was found to be 1.67 mIU/L (NV: 0.246–4.678 mIU/L). Although in this study the iodine status of the pregnant women was not established, we have been able to access data published in one of the Health Areas in that province [55], which describes iodine insufficiency in the population of pregnant women. The situation was similar in a study carried out in Valencia (east coast of Spain) [24], where average TSH was 1.90 mIU/L (NV: 0.128–4.455 mIU/L) in a population of pregnant women with iodine deficiency. One explanation for these differences in our results may lie in the gestational age at the time when samples were taken. There is a drop in TSH levels in the first trimester due to the thyrotrophic effect of chorionic gonadotropin (HCG). This decrease is strongest in week 8 of gestation, coinciding with the peak of HCG [56]. In our study, gestational age was between 4 and 13 weeks, the average being 7.19 weeks. In the Huelva and Valencia studies, samples were taken before the 12th week of gestation, although no average gestational age was reported. It is possible that in both these cases, the average gestational age could be higher than in our study, which would explain the differences in TSH levels.

The effect of iodine supplements on maternal thyroid function and its repercussions on the neurodevelopment of the child in areas of mild to moderate iodine deficiency is a controversial topic. There is little evidence available since there have been few controlled studies and the results of available studies, many of which are observational, are contradictory. In our study those pregnant women who were taking iodine supplements were more likely to have TSH < 2.5 mIU/L than those who were not. These results support the hypothesis that iodine supplementation has a beneficial effect, as has already been demonstrated in other publications [57–59]. However, other studies have found supplements to have a neutral effect on maternal thyroid function [60–64] or even to be linked to increases in TSH [28,65,66]. With respect to the effects of iodine supplementation on the foetus, some non-randomised intervention studies have suggested links with improvements in the neurological development of the child [58,67,68]. A review by Taylor [69] found a slight beneficial effect in terms of the cognitive functioning of schoolchildren who were given iodine supplements, although he also explains that the impact of maternal supplements on the neurodevelopment of the foetus remains unknown due to the lack of controlled intervention studies. In the most recent studies, not only have improvements in cognitive functioning not been observed [7,64,66,70–72], but a relationship between the use of iodine supplements and worse scores on psychomotor development scales has been identified [65,73]. These results could perhaps be explained by the temporary shock to the thyroid gland as a result of the increase in iodine levels when treatment with supplements begins [74], for which reason it is recommended to start supplementation prior to conception. Two systematic reviews of randomised control trials both concluded that there was no evidence of any beneficial effect on maternal thyroid function or cognitive functioning of the child related to the use of iodine supplements, including when supplementation started preconception or periconception [75,76]. As a result, currently there is no evidence that the use of iodine supplements confers any clinical benefit in areas with mild to moderate levels of iodine deficiency [21,77,78].

In Asturias, since 2014, pharmacological iodine supplementation has been prescribed on an individual basis according to nutritional iodine intake, although this measure has not yet had the hoped-for impact since only 10.8% of pregnant women ($n = 27$) in this study had an adequate nutritional ingestion of iodine. Of these 27 women, only 12 were not taking iodine supplements, although this group did have appropriate median levels of UIC. The sample is too small to draw firm conclusions, but these results go some way to supporting the continuance of the current recommendations of the Health Department in our region.

The two main obstacles to implementing these recommendations are: the low levels of consumption of iodised salt and dairy products as well as the variability in the amount

of iodine present in dairy products, which depends on multiple factors such as their geographic origin, how they are processed and the season of the year in which they are produced [79,80]. These problems can be overcome by the universal addition of iodine to salt, campaigns promoting the consumption of dairy products and controls on the quantities of iodine being given to livestock. These measures require political commitment to Public Health Programmes aimed at combating iodine deficiency as well as changes to existing legislation, such as the periodic testing of iodine levels in the general population and in at-risk populations, in addition to collaboration between scientific organisations and national, regional and local government institutions as was proposed by SEEN [81].

The principal limitation of our study is related to the questionnaire about iodine ingestion due to the high number of unusable responses (13.8%) and because the data on the consumption of iodine and dairy products was provided by the pregnant women themselves. In addition, consumption of other foodstuffs such as eggs and fish could have been added to the questionnaire.

5. Conclusions

Pregnant women in our Health Area have an adequate nutritional iodine status. The consumption of iodised salt is an effective preventative measure against iodine deficiency regardless of iodine supplementation and does not affect maternal thyroid function. The consumption of dairy products also contributes to obtaining optimal nutritional iodine status, but we need to promote their increased consumption, including in preconception medical consultations. The use of iodine supplements, despite being linked to higher iodine levels, has not, in our study, been shown to be responsible for iodine sufficiency in the pregnant women studied. Given the results obtained here, the policy of prescribing pharmacological iodine supplements on the basis of individual responses to a dietary questionnaire will continue.

Author Contributions: Conceptualisation, S.G.-M. and E.L.M.-T.; methodology, S.G.-M. and E.L.M.-T.; formal analysis, S.G.-M.; data curation, S.G.-M.; writing—original draft preparation, S.G.-M.; writing—review and editing, S.G.-M., M.R.-F., E.M.-M., N.A.-L., E.D.-Á. and E.L.M.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Hospital Universitario Central de Asturias (protocol code 50/17) on 28 March 2017.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data available on reasonable request from the authors.

Acknowledgments: We wish to thank the midwives who collaborated in the data collection and the pregnant women for participating as volunteers.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zimmermann, M.B. The Role of Iodine in Human Growth and Development. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2011**, *22*, 645–652. [[CrossRef](#)]
2. De Escobar, G.M.; Obregón, M.J.; del Rey, F.E. Maternal Thyroid Hormones Early in Pregnancy and Fetal Brain Development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *18*, 225–248. [[CrossRef](#)]
3. Pharoah, P.O.D.; Buttfield, I.H.; Hetzel, B.S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* **1971**, *297*, 308–310. [[CrossRef](#)]
4. Delong, G.; Robbins, J.C. *Iodine and the Brain*; Plenum Press: New York, NY, USA, 1989.
5. De Escobar, G.M.; Obregón, M.J.; del Rey, F.E. Iodine Deficiency and Brain Development in the First Half of Pregnancy. *Public Health Nutr.* **2007**, *10*, 1554–1570. [[CrossRef](#)]
6. Bath, S.C.; Steer, C.D.; Golding, J.; Emmett, P.; Rayman, M.P. Effect of Inadequate Iodine Status in UK Pregnant Women on Cognitive Outcomes in Their Children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* **2013**, *382*, 331–337. [[CrossRef](#)]

7. Murcia, M.; Espada, M.; Julvez, J.; Llop, S.; Lopez-Espinosa, M.-J.; Vioque, J.; Basterrechea, M.; Riaño, I.; González, L.; Alvarez-Pedrerol, M.; et al. Iodine Intake from Supplements and Diet during Pregnancy and Child Cognitive and Motor Development: The INMA Mother and Child Cohort Study. *J. Epidemiol. Commun. Health* **2018**, *72*, 216–222. [[CrossRef](#)]
8. Hynes, K.L.; Otahal, P.; Hay, I.; Burgess, J.R. Mild Iodine Deficiency During Pregnancy Is Associated with Reduced Educational Outcomes in the Offspring: 9-Year Follow-up of the Gestational Iodine Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 1954–1962. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Markhus, M.; Dahl, L.; Moe, V.; Abel, M.; Brantsæter, A.; Øyen, J.; Meltzer, H.; Stormark, K.; Graff, I.; Smith, L.; et al. Maternal Iodine Status Is Associated with Offspring Language Skills in Infancy and Toddlerhood. *Nutrients* **2018**, *10*, 1270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. De Benoist, B.; McLean, E.; Andersson, M.; Rogers, L. Iodine Deficiency in 2007: Global Progress since 2003. *Food Nutr. Bull.* **2008**, *29*, 195–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. World Health Organization (WHO); United Nations Children’s Fund (UNICEF); International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCID). Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715> (accessed on 15 December 2020).
12. Zimmermann, M.B.; Jooste, P.L.; Pandav, C.S. Iodine-Deficiency Disorders. *Lancet* **2008**, *372*, 1251–1262. [[CrossRef](#)]
13. Pearce, E.N.; Caldwell, K.L. Urinary Iodine, Thyroid Function, and Thyroglobulin as Biomarkers of Iodine Status. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *104*, 898S–901S. [[CrossRef](#)]
14. Glinoe, D.; Nayer, P.D.; Bourdoux, P.; Lemone, M.; Robyn, C.; Steirteghem, A.V.; Kinthaert, J.; Lejeune, B. Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1990**, *71*, 276–287. [[CrossRef](#)]
15. Glinoe, D. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocr. Rev.* **1997**, *18*, 404–433. [[CrossRef](#)]
16. Trumpff, C.; De Schepper, J.; Tafforeau, J.; Van Oyen, H.; Vanderfaeillie, J.; Vandevijvere, S. Mild Iodine Deficiency in Pregnancy in Europe and Its Consequences for Cognitive and Psychomotor Development of Children: A Review. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2013**, *27*, 174–183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Andersson, M.; De Benoist, B.; Delange, F. Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Public Health Problem. Available online: www.who.int/nutrition/publications/VMNIS_Iodine_deficiency_in_Europe.pdf (accessed on 20 December 2020).
18. De Groot, L.; Abalovich, M.; Alexander, E.K.; Amino, N.; Barbour, L.; Cobin, R.H.; Eastman, C.J.; Lazarus, J.H.; Luton, D.; Mandel, S.J.; et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2012**, *97*, 2543–2565. [[CrossRef](#)]
19. Alexander, E.K.; Pearce, E.N.; Brent, G.A.; Brown, R.S.; Chen, H.; Dosiou, C.; Grobman, W.A.; Laurberg, P.; Lazarus, J.H.; Mandel, S.J.; et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* **2017**, *27*, 315–389. [[CrossRef](#)]
20. Donnay, S.; Arena, J.; Lucas, A.; Velasco, I.; Ares, S. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol. Nutr.* **2014**, *61*, 27–34. [[CrossRef](#)]
21. 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*, 1606–1611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. The IODEGEST Study Group; Torres, M.T.; Francés, L.; Vila, L.; Manresa, J.M.; Falguera, G.; Prieto, G.; Casamitjana, R.; Toran, P. Iodine Nutritional Status of Women in Their First Trimester of Pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth* **2017**, *17*, 249. [[CrossRef](#)]
23. Ollero, M.D.; Martínez, J.P.; Pineda, J.; Toni, M.; Espada, M.; Anda, E. Change over time in the iodine nutritional status of pregnant women from the Pamplona healthcare region. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2020**, *67*, 643–649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Murillo-Llorente, M.T.; Fajardo-Montañana, C.; Pérez-Bermejo, M. Reference Values of Thyroid Hormones during the First Trimester of Pregnancy in Valencian Community (Spain) and Their Relationship with Iodine Intake. *Nutrients* **2020**, *12*, 1433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Suplementación con Yodo y Ácido Fólico Durante el Embarazo y la Lactancia. Resumen y Recomendaciones del Taller Llevado a Cabo en Bilbao el 30 de Octubre de 2012. Available online: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Taller_yodo_embarazo_lactancia.pdf (accessed on 20 December 2020).
26. Delgado, E.; Díaz-Cadorniga, F.J.; Tartón, T.; Bobis, M.L.; Valdés, M.M.; Méndez, A. Eradication of Iodine Deficiency Disorders in Asturias (Spain): 18 Years of Iodized Salt Prophylaxis. *Endocrinol. Nutr.* **2004**, *51*, 492–496. [[CrossRef](#)]
27. Riestra, M. Situación Actual de la Nutrición de Yodo en Asturias Tras 28 Años de Yodoprofilaxis con Sal. Ph.D. Thesis, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain, 2017.
28. Menéndez Torre, E.; Delgado Alvarez, E.; Rabal Artal, A.; Suárez Gutiérrez, L.; Rodríguez Caballero, M.G.; Ares Blanco, J.; Díaz Naya, L.; Fernández Fernández, J.C. Iodine nutrition in pregnant women from Oviedo area. Is iodine supplementation necessary? *Endocrinol. Nutr.* **2014**, *61*, 404–409. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

29. Escudero Gomis, A.I.; Eyaralar Riera, B.; Mosquera Tenreiro, C.; Menéndez Torre, E.L.; Arbesú Fernández, E.; Riaño Galán, I.; García González, M.C.; Caicoya Gómez-Morán, M. Recomendaciones Acerca de la Nutrición Con Yodo en la Etapa Preconcepcional, el Embarazo y la Lactancia. Available online: <https://www.astursalud.es/documents/31867/228148/In-forme+nutrici%C3%B3n+con+yodo+en+embarazo+090115.pdf/7f57a964-8b37-6990-a2fa-0282065d11c7> (accessed on 20 December 2020).
30. Travers, C.A.; Guttikonda, K.; Norton, C.A.; Lewis, P.R.; Mollart, L.J.; Wiley, V.; Wilcken, B.; Eastman, C.J.; Boyages, S.C. Iodine Status in Pregnant Women and Their Newborns: Are Our Babies at Risk of Iodine Deficiency? *Med. J. Aust.* **2006**, *184*, 617–620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Bath, S.C.; Rayman, M.P. Iodine Deficiency in the UK: An Overlooked Cause of Impaired Neurodevelopment? *Proc. Nutr. Soc.* **2013**, *72*, 226–235. [[CrossRef](#)]
32. Panth, P.; Guerin, G.; DiMarco, N.M. A Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA. *Biol. Trace Elem. Res.* **2019**, *188*, 208–220. [[CrossRef](#)]
33. Riestra Fernández, M.; Menéndez Torre, E.; Díaz Cadórniga, F.; Fernández Fernández, J.C.; Delgado Álvarez, E. Iodine nutritional status in Asturian schoolchildren. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2017**, *64*, 491–497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Tamarit Encarnación, A.; Vallada Regalado, E.; Clérigues Bonet, V.; Olaso González, G.; Moreno Gálvez, A.; Gandía Balaguer, A. Frequency of the consumption of iodized salt in valencian children of school age studied. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* **2017**, 65–68. [[CrossRef](#)]
35. Donnay, S.; Fajardo, C.; Fernández-García, J.C.; Torres, T.; Bandrés, O.; Domínguez, J.R.; Menéndez, E.; Serrano, J.; Torrejón, S.; López, I.; et al. Diagnosis, Treatment, and Management of Gestational Hypothyroidism. The TIROGEST Study. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2020**, *67*, 36–42. [[CrossRef](#)]
36. World Health Organization (WHO). Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1 (accessed on 1 December 2020).
37. Lee, S.M.; Lewis, J.; Buss, D.H.; Holcombe, G.D.; Lawrance, P.R. Iodine in British Foods and Diets. *Br. J. Nutr.* **1994**, *72*, 435–446. [[CrossRef](#)]
38. Rasmussen, L.B.; Ovesen, L.; Bülow, I.; Jørgensen, T.; Knudsen, N.; Laurberg, P.; Perrild, H. Dietary Iodine Intake and Urinary Iodine Excretion in a Danish Population: Effect of Geography, Supplements and Food Choice. *Br. J. Nutr.* **2002**, *87*, 61–69. [[CrossRef](#)]
39. Girelli, M.E.; Coin, P.; Mian, C.; Nacamulli, D.; Zambonin, L.; Piccolo, M.; Vianello-Dri, A.; Gottardo, F.; Busnardo, B. Milk Represents an Important Source of Iodine in Schoolchildren of the Veneto Region, Italy. *J. Endocrinol. Investig.* **2004**, *27*, 709–713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Phillips, D.I. Iodine, Milk, and the Elimination of Endemic Goitre in Britain: The Story of an Accidental Public Health Triumph. *J. Epidemiol. Commun. Health* **1997**, *51*, 391–393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Donnay, S.; Vila, L. Task force on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close, but not there yet. *Endocrinol. Nutr.* **2012**, *59*, 471–473. [[CrossRef](#)]
42. Bath, S.C.; Walter, A.; Taylor, A.; Wright, J.; Rayman, M.P. Iodine Deficiency in Pregnant Women Living in the South East of the UK: The Influence of Diet and Nutritional Supplements on Iodine Status. *Br. J. Nutr.* **2014**, *111*, 1622–1631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Arrizabalaga, J.J.; Jalón, M.; Espada, M.; Cañas, M.; Latorre, P.M. Iodine concentration in ultra-high temperature pasteurized cow's milk. Applications in clinical practice and in community nutrition. *Med. Clin.* **2015**, *145*, 55–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Lago-Sampedro, A.; García-Escobar, E.; Rubio-Martín, E.; Pascual-Aguirre, N.; Valdés, S.; Soriguer, F.; Goday, A.; Calle-Pascual, A.; Castell, C.; Menéndez, E.; et al. Dairy Product Consumption and Metabolic Diseases in the Di@bet.Es Study. *Nutrients* **2019**, *11*, 262. [[CrossRef](#)]
45. Adalsteinsdottir, S.; Tryggvadottir, E.A.; Hrolfsdottir, L.; Halldorsson, T.I.; Birgisdottir, B.E.; Hreidarsdottir, I.T.; Hardardottir, H.; Arohonka, P.; Erlund, I.; Gunnarsdottir, I. Insufficient Iodine Status in Pregnant Women as a Consequence of Dietary Changes. *Food Nutr. Res.* **2020**, *64*. [[CrossRef](#)]
46. McMullan, P.; Hamill, L.; Doolan, K.; Hunter, A.; McCance, D.; Patterson, C.; Smyth, P.; Woodside, J.V.; Mullan, K. Iodine Deficiency among Pregnant Women Living in Northern Ireland. *Clin. Endocrinol.* **2019**, *91*, 639–645. [[CrossRef](#)]
47. Censi, S.; Watutantrige-Fernando, S.; Groccia, G.; Manso, J.; Plebani, M.; Faggian, D.; Mion, M.M.; Venturini, R.; Andrisani, A.; Casaro, A.; et al. The Effects of Iodine Supplementation in Pregnancy on Iodine Status, Thyroglobulin Levels and Thyroid Function Parameters: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial in a Mild-to-Moderate Iodine Deficiency Area. *Nutrients* **2019**, *11*, 2639. [[CrossRef](#)]
48. Castilla, A.M.; Murcia, M.; Arrizabalaga, J.J.; Espada, M.; Julvez, J.; Basterrechea, M.; Alvarez-Pedrerol, M.; Estarlich, M.; Moreno, E.; Guxens, M.; et al. Comparison of Urinary Iodine Levels in Women of Childbearing Age during and after Pregnancy. *Eur. J. Nutr.* **2018**, *57*, 1807–1816. [[CrossRef](#)]
49. Korevaar, T.I.M.; Schalekamp-Timmermans, S.; de Rijke, Y.B.; Visser, W.E.; Visser, W.; de Muinck Keizer-Schrama, S.M.P.F.; Hofman, A.; Ross, H.A.; Hooijkaas, H.; Tiemeier, H.; et al. Hypothyroxinemia and TPO-Antibody Positivity Are Risk Factors for Premature Delivery: The Generation R Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 4382–4390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Sitoris, G.; Veltri, F.; Kleynen, P.; Cogan, A.; Belhomme, J.; Rozenberg, S.; Pepersack, T.; Poppe, K. The Impact of Thyroid Disorders on Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. *Thyroid* **2020**, *30*, 106–115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

51. Haddow, J.E.; Palomaki, G.E.; Allan, W.C.; Williams, J.R.; Knight, G.J.; Gagnon, J.; O’Heir, C.E.; Mitchell, M.L.; Hermos, R.J.; Waisbren, S.E.; et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 549–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Jansen, T.A.; Korevaar, T.I.M.; Mulder, T.A.; White, T.; Muetzel, R.L.; Peeters, R.P.; Tiemeier, H. Maternal Thyroid Function during Pregnancy and Child Brain Morphology: A Time Window-Specific Analysis of a Prospective Cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2019**, *7*, 629–637. [[CrossRef](#)]
53. Vila, L.; Velasco, I.; González, S.; Morales, F.; Sánchez, E.; Laila, J.M.; Martínez-Astorquiza, T.; Puig-Domingo, M. Detection of Thyroid Dysfunction in Pregnant Women: Universal Screening Is Justified. *Endocrinol. Nutr.* **2012**, *59*, 547–560. [[CrossRef](#)]
54. Ortega Carpio, A.; Vázquez Rico, I.; Castaño López, M.A.; Duarte González, L.; Montilla Álvaro, M.; Ruiz Reina, A. Thyrotropin reference ranges during pregnancy in the province of Huelva, Spain. *Semergen* **2018**, *44*, 372–379. [[CrossRef](#)]
55. Arrobas Velilla, T.; González Rodríguez, C.; Barco Sánchez, A.; Castaño López, M.; Perea-Carrasco, R.; Pascual Salvador, E.; Limón Padilla, J. Deficiencia Nutricional de Yodo En Gestantes Pertenecientes al Distrito Sanitario Sierra de Huelva-Andévalo, Sur de España. *Rev. Investig. Clin.* **2011**, *63*, 467–474.
56. Glinoe, D. Maternal Thyroid Function in Pregnancy. *J. Endocrinol. Investig.* **1993**, *16*, 374–378. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Pedersen, K.M.; Laurberg, P.; Iversen, E.; Knudsen, P.R.; Gregersen, H.E.; Rasmussen, O.S.; Larsen, K.R.; Eriksen, G.M.; Johannessen, P.L. Amelioration of Some Pregnancy-Associated Variations in Thyroid Function by Iodine Supplementation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**, *77*, 1078–1083. [[CrossRef](#)]
58. Glinoe, D.; De Nayer, P.; Delange, F.; Lemone, M.; Toppet, V.; Spehl, M.; Grün, J.P.; Kinthaert, J.; Lejeune, B. A Randomized Trial for the Treatment of Mild Iodine Deficiency during Pregnancy: Maternal and Neonatal Effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, *80*, 258–269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Nøhr, S.B.; Jørgensen, A.; Pedersen, K.M.; Laurberg, P. Postpartum Thyroid Dysfunction in Pregnant Thyroid Peroxidase Antibody-Positive Women Living in an Area with Mild to Moderate Iodine Deficiency: Is Iodine Supplementation Safe? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *85*, 3191–3198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Censi, S.; Manso, J.; Barollo, S.; Mondin, A.; Bertazza, L.; De Marchi, M.; Mian, C. Food and Nutrition Hygiene Services (SIAN), on behalf of the Changing Dietary Habits in Veneto Region over Two Decades: Still a Long Road to Go to Reach an Iodine-Sufficient Status. *Nutrients* **2020**, *12*, 2399. [[CrossRef](#)]
61. Romano, R.; Jannini, E.A.; Pepe, M.; Grimaldi, A.; Olivieri, M.; Spennati, P.; Cappa, F.; D’Armiento, M. The Effects of Iodoprophylaxis on Thyroid Size during Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1991**, *164*, 482–485. [[CrossRef](#)]
62. Antonangeli, L.; Maccherini, D.; Cavaliere, R.; Di Giulio, C.; Reinhardt, B.; Pinchera, A.; Aghini-Lombardi, F. Comparison of Two Different Doses of Iodide in the Prevention of Gestational Goiter in Marginal Iodine Deficiency: A Longitudinal Study. *Eur. J. Endocrinol.* **2002**, *147*, 29–34. [[CrossRef](#)]
63. Liesenkötter, K.P.; Göpel, W.; Bogner, U.; Stach, B.; Grüters, A. Earliest Prevention of Endemic Goiter by Iodine Supplementation during Pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* **1996**, *134*, 443–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Santiago, P.; Velasco, I.; Muela, J.A.; Sánchez, B.; Martínez, J.; Rodríguez, A.; Berrio, M.; Gutierrez-Repiso, C.; Carreira, M.; Moreno, A.; et al. Infant Neurocognitive Development Is Independent of the Use of Iodised Salt or Iodine Supplements given during Pregnancy. *Br. J. Nutr.* **2013**, *110*, 831–839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Murcia, M.; Rebagliato, M.; Iniguez, C.; Lopez-Espinosa, M.-J.; Estarlich, M.; Plaza, B.; Barona-Vilar, C.; Espada, M.; Vioque, J.; Ballester, F. Effect of Iodine Supplementation During Pregnancy on Infant Neurodevelopment at 1 Year of Age. *Am. J. Epidemiol.* **2011**, *173*, 804–812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Verhagen, N.J.E.; Gowachirapant, S.; Winichagoon, P.; Andersson, M.; Melse-Boonstra, A.; Zimmermann, M.B. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 572984. [[CrossRef](#)]
67. Velasco, I.; Carreira, M.; Santiago, P.; Muela, J.A.; García-Fuentes, E.; Sánchez-Muñoz, B.; Garriga, M.J.; González-Fernández, M.C.; Rodríguez, A.; Caballero, F.F.; et al. Effect of Iodine Prophylaxis during Pregnancy on Neurocognitive Development of Children during the First Two Years of Life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 3234–3241. [[CrossRef](#)]
68. Berbel, P.; Mestre, J.L.; Santamaría, A.; Palazón, I.; Franco, A.; Graells, M.; González-Torga, A.; de Escobar, G.M. Delayed Neurobehavioral Development in Children Born to Pregnant Women with Mild Hypothyroxinemia During the First Month of Gestation: The Importance of Early Iodine Supplementation. *Thyroid* **2009**, *19*, 511–519. [[CrossRef](#)]
69. Taylor, P.N.; Okosieme, O.E.; Dayan, C.M.; Lazarus, J.H. Therapy of Endocrine Disease: Impact of Iodine Supplementation in Mild-to-Moderate Iodine Deficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Endocrinol.* **2014**, *170*, R1–R15. [[CrossRef](#)]
70. Rebagliato, M.; Murcia, M.; Alvarez-Pedrerol, M.; Espada, M.; Fernandez-Somoano, A.; Lertxundi, N.; Navarrete-Munoz, E.-M.; Forns, J.; Aranbarri, A.; Llop, S.; et al. Iodine Supplementation during Pregnancy and Infant Neuropsychological Development: INMA Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* **2013**, *177*, 944–953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Gowachirapant, S.; Jaiswal, N.; Melse-Boonstra, A.; Galetti, V.; Stinca, S.; Mackenzie, I.; Thomas, S.; Thomas, T.; Winichagoon, P.; Srinivasan, K.; et al. Effect of Iodine Supplementation in Pregnant Women on Child Neurodevelopment: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2017**, *5*, 853–863. [[CrossRef](#)]
72. Nazeri, P.; Shariat, M.; Azizi, F. Effects of Iodine Supplementation during Pregnancy on Pregnant Women and Their Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials over the Past 3 Decades. *Eur. J. Endocrinol.* **2021**, *184*, 91–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

73. Abel, M.; Ystrom, E.; Caspersen, I.; Meltzer, H.; Aase, H.; Torheim, L.; Askeland, R.; Reichborn-Kjennerud, T.; Brantsæter, A. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients* **2017**, *9*, 1239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Moleti, M.; Di Bella, B.; Giorgianni, G.; Mancuso, A.; De Vivo, A.; Alibrandi, A.; Trimarchi, F.; Vermiglio, F. Maternal Thyroid Function in Different Conditions of Iodine Nutrition in Pregnant Women Exposed to Mild-Moderate Iodine Deficiency: An Observational Study: Iodine Nutrition in Pregnancy. *Clin. Endocrinol.* **2011**, *74*, 762–768. [[CrossRef](#)]
75. Zhou, S.J.; Anderson, A.J.; Gibson, R.A.; Makrides, M. Effect of Iodine Supplementation in Pregnancy on Child Development and Other Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *98*, 1241–1254. [[CrossRef](#)]
76. De-Regil, L.M.; Harding, K.B.; Peña-Rosas, J.P.; Webster, A.C. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. In *Cochrane Database System Reviews*; The Cochrane Collaboration, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2015; p. CD011761.
77. Dineva, M.; Fishpool, H.; Rayman, M.P.; Mendis, J.; Bath, S.C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Iodine Supplementation on Thyroid Function and Child Neurodevelopment in Mildly-to-Moderately Iodine-Deficient Pregnant Women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *112*, 389–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Abel, M.H.; Brandlistuen, R.E.; Caspersen, I.H.; Aase, H.; Torheim, L.E.; Meltzer, H.M.; Brantsæter, A.L. Language Delay and Poorer School Performance in Children of Mothers with Inadequate Iodine Intake in Pregnancy: Results from Follow-up at 8 Years in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur. J. Nutr.* **2019**, *58*, 3047–3058. [[CrossRef](#)]
79. Payling, L.M.; Juniper, D.T.; Drake, C.; Rymer, C.; Givens, D.I. Effect of Milk Type and Processing on Iodine Concentration of Organic and Conventional Winter Milk at Retail: Implications for Nutrition. *Food Chem.* **2015**, *178*, 327–330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Arrizabalaga, J.J.; Jalón, M.; Espada, M.; Cañas, M.; Latorre, P.M. Iodine contents in conventional ultra-high temperature (UHT) processed cow milk: Changes over the year and regional differences. Implications for epidemiological studies on iodine nutritional status. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2020**, *67*, 383–393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Vila, L.; Lucas, A.; Donnay, S.; de la Vieja, A.; Wengrovicz, S.; Santiago, P.; Bandrés, O.; Velasco, I.; Garcia-Fuentes, E.; Ares, S.; et al. The nutrition of iodine in Spain. Needs for the future. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2020**, *67*, 61–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

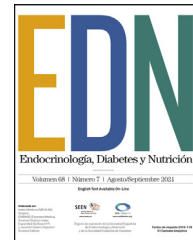
2. Publicación

González-Martínez S, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Escudero-Gomis AI, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Iodine status in pregnant women in northern Spain. Effect of iodised salt and iodine supplements on thyroid function. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022 doi: 10.1016/j.endinu.2022.11.002



Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL ARTICLE

Iodine status in pregnant women in northern Spain. Effect of iodised salt and iodine supplements on thyroid function

Silvia González-Martínez^{a,b,*}, Eduardo Martínez-Morillo^c, Noelia Avello-Llano^c,
Ana Isabel Escudero-Gomis^d, Elías Delgado-Álvarez^{a,b,e,1},
Edelmiro Luis Menéndez-Torre^{a,b,e,1}

^a Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) [Central University Hospital of Asturias], Oviedo, Spain

^b Endocrinology, Nutrition, Diabetes and Obesity (ENDO) Research Group, Instituto de Investigación Sanitario del Principado de Asturias (ISPA) [Health Research Institute of the Principality of Asturias], Spain

^c Department of Clinical Biochemistry, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Spain

^d Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Spain

^e Faculty of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain

Received 9 August 2022; accepted 7 November 2022

KEYWORDS

Nutritional iodine status;
Thyroid function;
Iodised salt;
Iodine supplements;
Pregnancy

Abstract

Introduction: Iodine deficiency is linked to thyroid dysfunction, particularly in pregnant women. The objective of this study was to ascertain the iodine levels of women in the second trimester of pregnancy, analysing the influence of iodine ingestion on urinary iodine concentration (UIC) and maternal thyroid function.

Methods: A prospective observational study of pregnant women from Health Area IV of Asturias (northern Spain) recruited before 13 weeks of gestation between May and June 2017. A questionnaire on iodine intake was completed at the first visit, and urine and serum samples were collected at baseline and again during the second trimester. UIC, thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) obtained in the second trimester of gestation were analysed and related to iodine intake. Thyroid autoimmunity was also analysed in half of the pregnant women at baseline.

Results: A total of 241 pregnant women were studied. Of these, 56.7% used iodised salt, 46.7% consumed ≥ 2 servings of dairy products daily and 88.1% took iodine supplements. Median UIC was 191 $\mu\text{g}/\text{l}$ (135.3–294 $\mu\text{g}/\text{l}$), with 68.1% of the women having UIC $\geq 150 \mu\text{g}/\text{l}$. Only iodised salt consumption provided protection against iodine deficiency (odds ratio 0.35 [0.20–0.63],

* Corresponding author.

E-mail address: Silvia311289@gmail.com (S. González-Martínez).

¹ The authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.11.002>

2530-0164/© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: S. González-Martínez, E. Martínez-Morillo, N. Avello-Llano et al., Iodine status in pregnant women in northern Spain. Effect of iodised salt and iodine supplements on thyroid function, Endocrinología, Diabetes y Nutrición, <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.11.002>

$p=0.001$). In women with no autoimmune thyroid disease ($n=88$), mean levels of TSH were lower in those that consumed iodised salt than in those that did not (respectively, 2.08 ± 0.89 mIU/l vs. 2.56 ± 1.02 mIU/l, $p=0.025$). In women with autoimmune thyroid disease ($n=30$), mean levels of TSH were higher in those that took iodine supplements than in those that did not (respectively, 2.97 ± 1.25 mIU/l vs. 1.16 ± 0.41 mIU/l, $p=0.002$).

Conclusions: The pregnant women studied from Health Area IV in Asturias maintain adequate nutritional iodine status in the second trimester of gestation. In our sample, only the consumption of iodised salt was associated with adequate iodine nutrition, without affecting maternal thyroid function. Most of the women used iodine supplements, which was linked to higher levels of TSH in pregnant women with autoimmune thyroid disease.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Estado nutricional de yodo;
Función tiroidea;
Sal yodada;
Suplemento yodado;
Embarazo

Estado de nutrición de yodo en gestantes del norte de España. Efecto de la sal yodada y los suplementos yodados sobre la función tiroidea

Resumen

Introducción: La deficiencia de yodo se relaciona con disfunción tiroidea, especialmente en las gestantes. El objetivo del estudio fue conocer los niveles de yodo de las mujeres en el segundo trimestre de gestación, analizando la influencia de la ingesta de yodo sobre la concentración urinaria de yodo (*urinary iodine concentration* [UIC]) y la función tiroidea materna.

Métodos: Estudio observacional prospectivo realizado en gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias (norte de España) reclutadas antes de la semana 13 de gestación entre mayo y junio de 2017. Se completó un cuestionario sobre la ingesta de yodo en la primera visita y se recogieron muestras de orina y de suero al inicio del embarazo y durante el segundo trimestre. Se analizaron la UIC, la hormona estimulante del tiroides (*thyroid stimulating hormone* [TSH]) y la tiroxina libre (FT4) obtenidas en el segundo trimestre de gestación y se relacionaron con la ingesta de yodo. También se analizó la autoinmunidad tiroidea en la mitad de las gestantes al inicio del embarazo.

Resultados: Se estudiaron un total de 241 mujeres embarazadas. De ellas, el 56,7% utilizaban sal yodada, el 46,7% consumían ≥ 2 raciones de productos lácteos al día y el 88,1% tomaban suplementos yodados. La mediana de UIC fue de $191 \mu\text{g/l}$ ($135,3\text{-}294 \mu\text{g/l}$), y el 68,1% de las mujeres tenían una UIC $\geq 150 \mu\text{g/l}$. Solo el consumo de sal yodada proporcionó protección contra la deficiencia de yodo (odds ratio: 0,35 [IC 95%: 0,20-0,63], $p=0,001$). En las mujeres sin enfermedad tiroidea autoinmune ($n=88$) la TSH media fue más baja en las que consumían sal yodada frente a las que no la consumían (respectivamente, $2,08 \pm 0,89$ mIU/l frente a $2,56 \pm 1,02$ mIU/l, $p=0,025$). En las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune ($n=30$) la TSH media fue mayor en las que tomaron suplementos de yodo frente a las que no lo hicieron (respectivamente, $2,97 \pm 1,25$ mIU/l frente a $1,16 \pm 0,41$ mIU/l, $p=0,002$).

Conclusiones: Las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias mantienen un adecuado estado nutricional de yodo en el segundo trimestre de la gestación. En nuestra muestra solo el consumo de sal yodada se relacionó con una adecuada nutrición de yodo, sin afectar a la función tiroidea materna. La mayoría de las mujeres utilizaron suplementos de yodo, lo que se relacionó con niveles más altos de TSH en gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Iodine is an essential micronutrient for the formation of the thyroid hormones. This element is only acquired through the diet and iodine deficiency is associated with a group of adverse effects, known as iodine deficiency disorder (IDD), which include goitre, thyroid hormone changes and increased incidence of miscarriage, perinatal mortality and congenital abnormalities.¹

Pregnant women constitute one of the most vulnerable groups due to their need for increased ingestion of iodine and because of the serious consequences that iodine deficiency may have on the foetus, principally disorders related to growth and neurodevelopment.² Indeed, this is the biggest cause of preventable neurological damage in the world.

The most important measure for avoiding iodine deficiency in the general population is the universal addition

of iodine to salt.³ It is estimated that 88% of the world population use iodised salt, resulting in the populations of 118 of 152 countries studied having adequate nutritional iodine status. However, many of these countries have studies in the pregnant population that show iodine deficiency and, in many others, there are no studies available.⁴ Since the use of iodised salt is not universal (used in over 90% of homes) and iodine sufficiency has not been achieved in the general population, the World Health Organization (WHO) and multiple scientific societies, such as the American Thyroid Association (ATA), the Endocrine Society and the European Thyroid Association, recommend the use of iodine supplements for pregnant women.

The use of such supplements has proved to be an effective measure in reducing the incidence of IDD, particularly in areas with a severe deficit of iodine. That said, their generalised use can lead to iodine excess, which has been linked to deterioration in thyroid function. Excessive ingestion of iodine temporarily inhibits the synthesis of thyroid hormones as a result of a mechanism known as the Wolff-Chaikoff effect.⁵ In healthy individuals, the thyroid 'escapes' from this effect and recovers normal function after a few days. However, in individuals with thyroid disorders, especially Hashimoto thyroiditis, there is a fault in this 'escape' system which may set in motion iodine-induced hypothyroidism.⁶ An increased tendency to maternal hypothyroidism and hypothyroxinaemia in pregnant women has been reported, even when ingestion of iodine is only slightly above the required levels.⁷ In addition, the foetal thyroid may also be affected by an excess of iodine since it is not mature enough to have a fully developed Wolff-Chaikoff effect escape mechanism until the 36th week of gestation.⁸

Asturias (in northern Spain) is a region without iodine deficiency in the general population since 2000, and adequate iodine nutritional status in pregnant women in Health Area IV of Asturias was demonstrated in 2014. Based on these results, a technical report from the Regional Health Department of Asturias was published in 2015 that recommended the prescription of individualised iodine supplementation in pregnant women, according to iodine intake. Thus, if pregnant women have a regular intake of iodised salt and consume three or more servings of dairy products per day, iodine supplementation is not indicated. Otherwise, the midwife indicates the supplementation from the first visit. Data from the 2017 update have been published, which indicates an optimal nutritional status of iodine in the pregnant population in the first trimester of gestation.⁹

The aim of this study was to find out whether pregnant women in Health Area IV maintain adequate nutritional iodine levels in their second trimester. The influence of iodine ingestion on UIC and maternal thyroid function, as well as the relationship between them, was also investigated. Finally, an additional objective of the study was to compare the results of ioduria and thyroid function in the first and second trimester of gestation.

Materials and methods

Study population

A prospective, observational, descriptive and analytical study was conducted in pregnant women. Recruitment was carried out among all the pregnant women that attended their initial visit to a midwife between May and June 2017 at their health centre in Health Area IV, the central region of Asturias, with a population of over 330,000 inhabitants.

The inclusion criteria for the study were: pregnant women over 18 years old, gestation of less than 13 weeks and signed informed consent. The following exclusion criteria were applied: multiple gestation, diagnosis of thyroid dysfunction before the pregnancy, treatment within the last three months with thyroid hormones or any product containing high iodine levels. Pregnant women with levels of thyroid stimulating hormone (TSH) greater than 4.5 mIU/l during the first trimester were diagnosed with gestational hypothyroidism, according to the normal values calculated for our health area, and were excluded from this study. A flow diagram is included in Fig. 1.

The study was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of the Principality of Asturias. All participants signed informed consent forms.

Variables studied

On the women's first visit to the midwife they completed a questionnaire to evaluate their ingestion of iodine which included questions related to their habitual consumption of iodised salt and dairy products (daily servings of milk, yoghurt and cheese), as well as whether they took iodine supplements.

UIC, TSH and free thyroxine (FT4) levels were measured in the first trimester and again in the second trimester. To determine UIC, a random urine sample was collected and submitted to inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) using an ICP-MS 7700x system (from Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Good linearity was achieved between 10 and 450 $\mu\text{g/l}$ ($R^2 > 0.99$), with an intra-laboratory imprecision of $\leq 2.9\%$ and a total error of $\leq 7.3\%$.

At the same time, a blood sample was taken to determine levels of TSH, FT4 and thyroid autoimmunity (antiperoxidase antibodies [TPOAb] and anti-thyroglobulin antibodies [TgAb]). These variables were analysed with electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The coefficient of variation of TSH was 0.8–2.9% and that for FT4 was 1.8–3.2%. For the second trimester, the reference interval for TSH in Health Area IV was 0.80–5.80 mIU/l and that for FT4 was 0.70–1.20 ng/dl. The assessment of thyroid autoimmunity was performed only in the first trimester of gestation. The presence of positive TPOAb (≥ 34 IU/ml) and/or TgAb (≥ 18 IU/ml) without thyroid dysfunction was termed "autoimmune thyroid disease".

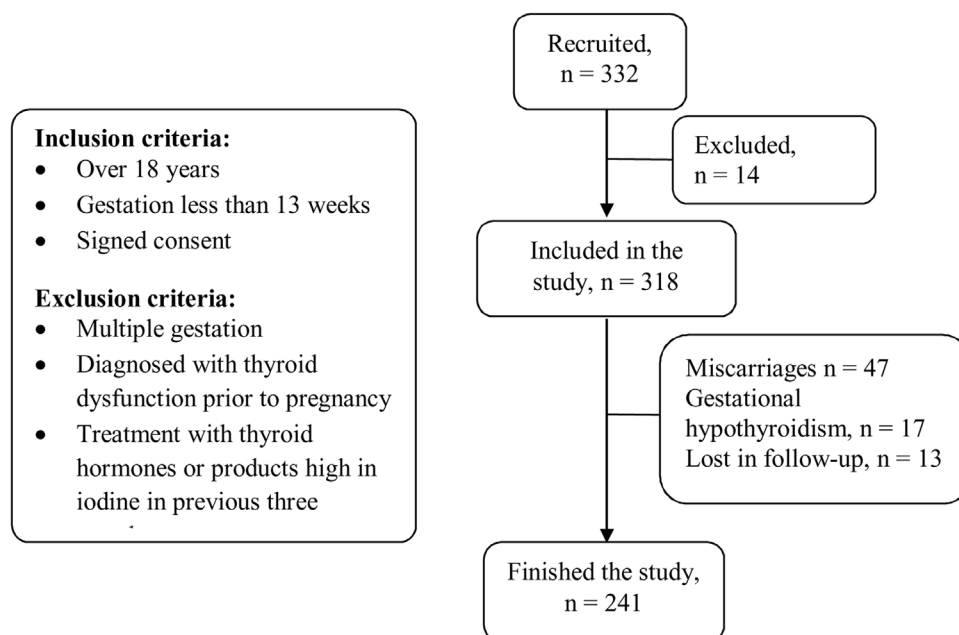


Figure 1 Flow diagram showing the inclusion and exclusion criteria for participation in the study.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed to obtain relative and absolute frequencies for qualitative variables, and position and dispersion measurements for quantitative variables. The differences between numerical variables were examined using the Student's *t*-test or Wilcoxon test for independent samples, depending on whether or not the hypothesis of equality was verified. In the case of groups of three or more variables, either an ANOVA or a Kruskal–Wallis test was used, depending on whether the hypothesis of normality and/or homoscedasticity was met. The relationship between two qualitative variables was evaluated by Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test, and a McNemar test was applied in cases of paired proportions. To assess which variables of iodine intake could be protective factors against iodine deficiency, a multivariate binary logistic regression model was developed to predict UIC levels below 150 µg/l. The independent variables used were habitual consumption of iodised salt and dairy products (daily servings of milk, yoghurt and cheese), and use of iodine supplements.

The data were registered in ACCESS-SQL 2010 and the statistical analysis was conducted using the program R (R Development Core Team), version 3.6.0, applying a level of significance of 0.05.

Results

Of the 332 pregnant women recruited to the study, 14 were rejected on the basis of one or more of the exclusion criteria. Loss of subjects during the study was the result of miscarriage ($n=47$), diagnosis of gestational hypothyroidism detected in the first trimester of pregnancy ($n=17$), or because the patient did not comply with the follow-up regimen ($n=13$). A total of 241 pregnant women finished the

study (Fig. 1). The average age was 34.1 ± 5.1 years and the average gestational age was 25.5 ± 2.6 weeks.

A total of 56.7% of the women habitually used iodised salt. In terms of the consumption of dairy products, 46.7% of the women consumed two or more servings a day, with an average consumption of 1.82 ± 0.95 servings a day. Finally, 88.1% of the pregnant women studied took iodine supplements.

Urinary iodine concentration

Median UIC in the second trimester of pregnancy was 191 µg/l (interquartile range [IR]: 135.3–294 µg/l). The distribution of ioduria is shown in Fig. 2. A comparison of these results with those obtained in the first trimester of gestation, showed a significant increase in UIC in the second trimester ($p=0.02$).

In 68.1% of cases, the women had a UIC of 150 µg/l or above. In 31.9%, deficient ioduria was recorded (67.6% with mild deficiency), while levels were adequate in 36.6%. In a further 27.6%, ioduria was evaluated as 'more than adequate', and in 3.9% as 'excessive'.

The relationship between ingestion of iodine and UIC was examined through both univariate and multivariate analysis, summarised in Table 1. In the univariate analysis, the consumption of iodised salt was associated with UIC ≥ 150 µg/l ($p < 0.001$). The consumption of at least one glass of milk a day was associated with UIC ≥ 150 µg/l ($p=0.041$), although other dairy products and iodine supplements were not. In the multivariate binary logistic regression analysis, UIC < 150 µg/l was used as a dependent variable. The items on the iodine consumption questionnaire were considered as independent variables. In this analysis, the consumption of iodised salt was linked to a protection against iodine insufficiency (odds ratio [OR] 0.35 [0.20–0.63], $p=0.001$). This

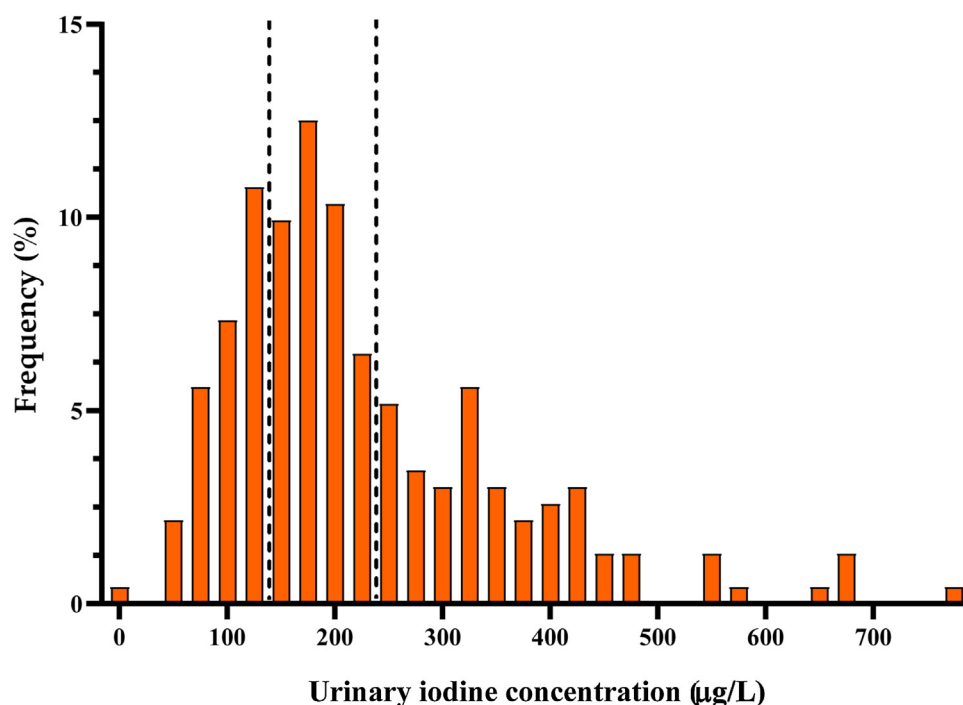


Figure 2 Histogram of urinary iodine concentration ($\mu\text{g/l}$) in the second trimester of pregnancy. The dotted lines indicate the upper and lower limits of adequate iodine level. UIC: urinary iodine concentration.

Table 1 Relationship between UIC and nutritional intake of iodine. Univariate analysis and multivariate binary logistic regression were carried out using UIC $<150 \mu\text{g/l}$ as a dependent variable.

	<i>n</i>	Univariate analysis					Multivariate analysis		
		UIC $\geq 150 \mu\text{g/l}$ (%)	UIC $<150 \mu\text{g/l}$ (%)	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
<i>Iodised salt</i>									
No	88	49.4	50.6	-	-	-	-	-	-
Yes	124	73.4	26.6	0.35	0.20-0.63	<0.001	0.35	0.20-0.63	0.001
<i>Milk^a</i>									
0 servings	54	50.0	50.0	-	-	-	-	-	-
≥ 1 serving	187	65.9	34.1	0.52	0.27-0.97	0.041	0.56	0.27-1.14	0.107
<i>Yoghurts^b</i>									
0 yoghurts	84	55.0	45.0	-	-	-	-	-	-
≥ 1 yoghurt	152	66.4	33.6	0.62	0.35-1.08	0.088	0.80	0.43-1.52	0.493
<i>Cheese^c</i>									
No	189	61.4	38.6	-	-	-	-	-	-
Yes	52	66.7	33.3	0.80	0.40-1.54	0.504	0.77	0.36-1.55	0.468
<i>Iodine supplements</i>									
No	29	60.9	39.1	-	-	-	-	-	-
Yes	212	63.1	36.9	0.91	0.38-2.28	0.835	0.58	0.21-1.60	0.284

UIC: urinary iodine concentration; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a Glasses/day.

^b Yoghurts/day.

^c Daily consumption of cheese.

Table 2 Results of thyroid function tests by autoimmune thyroid disease status and according to nutritional intake of iodine.

	No autoimmune thyroid disease			Autoimmune thyroid disease		
	<i>n</i>	TSH (mIU/l)	<i>p</i>	<i>n</i>	TSH (mIU/l)	<i>p</i>
<i>Iodised salt</i>						
No	34	2.56 ± 1.02	0.025	10	2.75 ± 0.96	0.169
Yes	50	2.08 ± 0.89		15	2.81 ± 1.61	
<i>Servings of dairy products</i>						
<3 servings	63	2.24 ± 0.86	0.216	21	2.84 ± 1.33	0.496
≥3 servings	23	2.52 ± 1.38		8	2.47 ± 1.34	
<i>Iodine supplements</i>						
No	9	2.23 ± 1.73	0.931	9	1.16 ± 0.41	0.002
Yes	76	2.29 ± 0.89		20	2.97 ± 1.25	

TSH: thyroid stimulating hormone.

protective effect was not seen for either the consumption of milk and dairy products or the use of iodine supplements.

Thyroid function

Data relating to thyroid function and thyroid autoimmunity was collected from 118 pregnant women.

There were 88 women with no autoimmune thyroid disease, their average TSH being 2.29 ± 0.96 mIU/l and average FT4 0.97 ± 0.12 ng/dl. A comparison of these results with those obtained in the first trimester, showed no difference in levels of TSH ($p=0.66$) and a decrease in levels of FT4 in the second trimester ($p<0.01$). For 64.8% of these women, TSH levels were <2.5 mIU/l. In the group of 30 women with autoimmune thyroid disease, average TSH was 2.76 ± 1.30 mIU/l, and average FT4 was 0.99 ± 0.17 ng/dl (no statistically significant difference between the first and second trimesters). Of these women, 40.0% had TSH levels <2.5 mIU/l.

The relationship between maternal thyroid function and nutritional iodine intake was analysed with no statistically significant differences. In a second approach, the analysis was carried out separately for those women with and without autoimmune thyroid disease (Table 2). Those pregnant women without autoimmune thyroid disease that consumed iodised salt had levels of TSH below those that did not (2.08 ± 0.89 mIU/l vs. 2.56 ± 1.02 mIU/l, $p=0.025$), and there was no difference depending on servings of dairy products or the use of iodine supplements. With respect to women with autoimmune thyroid disease, there was no difference in terms of consumption of iodised salt or dairy products, but those who were taking iodine supplements had higher levels of TSH than those who did not (2.97 ± 1.25 mIU/l vs. 1.16 ± 0.41 mIU/l, $p=0.002$). Of the women with autoimmune thyroid disease taking iodine supplements, 77.8% had levels of TSH ≥ 2.5 mIU/l. No association was observed between FT4 and iodine intake.

Finally, the relationship between thyroid function and UIC was examined after dividing the results according to thyroid autoimmunity status, with no statistical differences found.

Discussion

The pregnant women in our health area were found to have adequate nutritional iodine status in the second trimester of gestation, even with a mild increase in ioduria compared to the first trimester results, with a median UIC of $171.5 \mu\text{g/l}$.⁹ In studies of populations not taking iodine supplements, a decrease in ioduria is observed as the pregnancy progresses, probably related to the increasing iodine requirements of the foetus over time, but also to increased maternal renal clearance, the de-iodinising action of the placenta and increased maternal thyroxine synthesis. In a cross-sectional study conducted in China among 2378 iodine-sufficient pregnant women who were not given iodine supplements,¹⁰ analysis of their UIC showed that, although their iodine sufficiency was maintained in each trimester, there was a progressive decrease in ioduria. This reduction in UIC has been described in both iodine-deficient¹¹ and iodine-sufficient¹² populations of pregnant women. Meanwhile, in a randomised controlled trial conducted in Sweden among 200 pregnant women assigned (1:1) to daily intake of a multivitamin tablet with or without $150 \mu\text{g}$ of iodine,¹³ ioduria and estimated urinary iodine excretion (eUIE) were insufficient in both groups at the start of the trial. Ioduria increased in the intervention group in the second trimester, without reaching iodine sufficiency, and was maintained in the third trimester, while a progressive decrease in ioduria was observed in the control group. However, when analysing eUIE, the intervention group reached iodine sufficiency in the second and third trimester, while in the control group eUIE decreased. In our study, 87.1% of the pregnant women were taking iodine supplements,⁹ which could explain why the UIC levels increased in the second trimester of pregnancy. Furthermore, an increased consumption of iodised salt and dairy products may have occurred during pregnancy, with a resultant increase in UIC levels.

The univariate analysis of the relationship between the UIC and ingestion of iodine demonstrated that the consumption of iodised salt and milk was associated with UIC $\geq 150 \mu\text{g/l}$. However, in the multivariate analysis of the data, only the use of iodised salt provided a protective effect against iodine deficiency in our sample of pregnant women. These results are similar to those obtained in the

first trimester,⁹ in line with previously published works,^{14,15} which demonstrate that consumption of iodised salt is sufficient to achieve adequate iodine intake in the pregnant population, despite the fact that its consumption in Spain is still low. According to the TIROGEST study, consumption of iodised salt in Spanish pregnant women did not reach 50% of households.¹⁶ On the other hand, our results highlight that the use of iodine supplements, especially if not used in the preconception period, may not be enough to guarantee an adequate nutritional iodine status, as has been shown in other studies.¹⁷

In our cohort of pregnant women, TSH remained stable in both the first and second trimester of gestation, with a decrease in FT4 levels in the second trimester only in pregnant women with no autoimmune thyroid disease. The results in the literature are mixed. Corcino et al.¹⁸ described an increase in TSH and a decrease in FT4 in the third trimester, which they related to the decrease in ioduria despite the participants in their study being iodine sufficient. These same results were also observed in a study in India, although in an iodine deficient population.¹¹ However, in the Swedish study,¹² there were no significant differences in thyroid function, both TSH and FT4, between trimesters, and not even between the treated and the control groups. Censi et al.¹⁹ found that women receiving iodine supplementation had a decrease in TSH in the third trimester of pregnancy compared to the control group, even though their ioduria decreased to iodine deficiency in the third trimester, but no difference in FT4 was found between the iodine supplemented group and the control group. Recent systematic reviews on the use of iodine supplementation in pregnant women found inconsistent effects on thyroid function.^{20,21}

In our study, the analysis of thyroid function with respect to ingestion of iodine in women without autoimmune thyroid disease revealed that pregnant women who consume iodised salt have levels of TSH below those of pregnant women who do not, an effect not observed in relation to iodine supplements. This can perhaps be explained by the fact that the majority of pregnant women in Spain who consume iodised salt do so for more than a year before getting pregnant.¹⁶ Pre-conception consumption of iodised salt guarantees that intrathyroidal iodine stores are full before pregnancy, thus ensuring better adaptation to the increase in iodine requirements during gestation.²⁰ In contrast, when there is a tendency for women to start taking iodine supplements following conception,⁹ such women have higher levels of TSH than those who begin to consume iodised salt in the pre-conception period.²²

On the other hand, the analysis of the thyroid function of pregnant women with autoimmune thyroid disease who take iodine supplements showed that they have higher levels of TSH in the second trimester of gestation than those who do not take supplements, results that were also observed in the first trimester.²³ This may, once again, be related to the post-conception use of an iodine supplement and its greater risk of failing to 'escape' the Wolff-Chaikoff effect, especially in patients who are more susceptible, such as those with autoimmune thyroid disease.⁶

To achieve adequate iodine nutrition in the pregnant women population, the WHO recommends daily ingestion of 250 µg of iodine per day²⁴ and the US Institute of Medicine (IOM) recommends 220 µg.²⁵ That said, no safe maximum

limit for the consumption of iodine has been established for pregnant women; the WHO recommends not taking more than 500 µg of iodine a day, while the IOM raises the upper limit to 1100 µg. A Chinese observational study of 7190 women in the first trimester of pregnancy,²⁶ published in 2015, found the lowest levels of TSH to be associated with UIC of between 150 and 250 µg/l, while the highest were found in the group with UIC of over 250 µg/l, suggesting that "more than adequate" ioduria may have repercussions on thyroid function. A review by Farebrother et al.²⁷ concluded that the incidence of thyroid dysfunction with respect to iodine ingestion followed a U-shaped pattern. It is necessary to know what the maximum limit for iodine ingestion in the general population is because an excess ingestion has not only been related to thyroid dysfunction, but also to increased blood pressure, greater risk of metabolic syndromes and alterations in lipid and glucose metabolism,²⁸ Furthermore, UIC ≥ 400 µg/l was found to be associated with an increase in mortality in the general population.²⁹

On the basis of our results and previous studies,²⁶ we suggest that the excess of iodine associated with iodine supplementation in pregnant women with autoimmune thyroid disease may be associated with an increase in maternal TSH, thereby increasing the risk of gestational hypothyroidism. Indeed, 77.8% of the pregnant women in our study who had autoimmune thyroid disease and were taking iodine supplements had levels of TSH >2.5 mIU/l, so treatment with levothyroxine could be considered, according to the ATA recommendations.³⁰

The principal limitation of our study is its sample size, which allowed us to examine our principal objectives but did not enable us to achieve statistically significant results with respect to the relationship between UIC and thyroid function. Another limitation of our study is that the iodine intake questionnaire was completed during the first visit to the midwife but was not repeated in conjunction with the second UIC and thyroid function follow-up. In addition, a high proportion of the pregnant women in our study were taking iodine supplements, which makes it difficult to draw solid conclusions about the influence of the ingestion of iodine on UIC and thyroid function, although this is partly corrected by the multivariate binary logistic regression analysis carried out. Finally, our research is an observational study, so there may be confounding factors that could compromise the obtained results.

Conclusions

The pregnant women studied from Health Area IV in Asturias maintain adequate nutritional iodine status in the second trimester of gestation, with increasing ioduria and stable TSH with decreasing levels of FT4. In our sample of pregnant women, only the consumption of iodised salt was associated with adequate iodine nutrition, without affecting maternal thyroid function. Most women used iodine supplements, linked to higher levels of TSH in pregnant women with autoimmune thyroid disease.

Funding

This research received no external funding.

Authors' contributions

Silvia González-Martínez conceptualisation, data curation, formal analysis, investigation, visualisation and writing of original draft, and its review and editing. Eduardo Martínez-Morillo data curation, resources, supervision and writing, review and editing. Noelia Avello-Llano data curation, resources, supervision and writing, review and editing. Ana Isabel Escudero-Gomis conceptualisation, methodology, supervision and writing, review and editing. Elías Delgado-Álvarez conceptualisation, methodology, supervision and writing, review and editing. Edelmiro Luis Menéndez-Torre conceptualisation, data curation, methodology, project administration, supervision and writing, review and editing.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

We wish to thank the midwives who collaborated in the data collection and the pregnant women for participating as volunteers.

References

1. Hetzel B. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;322:1126–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90636-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90636-0).
2. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:918S–23S, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.110429>.
3. 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, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980007361004>.
4. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:R13–21, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-21-0171>.
5. Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*. 1949;45:504–13, <http://dx.doi.org/10.1210/endo-45-5-504>.
6. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:136–42, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.251>.
7. Abel MH, Korevaar TIM, Erlund I, Villanger GD, Caspersen IH, Arohonka P, et al. Iodine intake is associated with thyroid function in mild to moderately iodine deficient pregnant women. *Thyroid*. 2018;28:1359–71, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0305>.
8. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012;161:760–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.057>.
9. González-Martínez S, Riestra-Fernández M, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Nutritional iodine status in pregnant women from Health

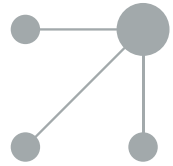
Area IV in Asturias (Spain): iodised salt is enough. *Nutrients*. 2021;13:1816, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13061816>.

10. Guo W, Wang W, Jin Y, Chen W, Chen L, Lin L, et al. Trimester-specific thyroid function in pregnant women with different iodine statuses. *Ann Nutr Metab*. 2020;76:165–74, <http://dx.doi.org/10.1159/000506276>.
11. Menon KC, Skeaff SA, Thomson CD, Gray AR, Ferguson EL, Zodpey S, et al. The effect of maternal iodine status on infant outcomes in an iodine-deficient Indian population. *Thyroid*. 2011;21:1373–80, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0130>.
12. Fuse Y, Ohashi T, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Shishiba Y, Irie M. Iodine status of pregnant and postpartum Japanese women: effect of iodine intake on maternal and neonatal thyroid function in an iodine-sufficient area. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3846–54, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2180>.
13. Manousou S, Eggertsen R, Hulthén L, Nyström HF. A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. *Eur J Nutr*. 2021;60:3411–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-021-02515-1>.
14. Zimmermann MB. The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutr*. 2007;10:1584–95, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980007360965>.
15. The IODEGEST Study Group, Torres MT, Francés L, Vila L, Manresa MJ, Falguera G, et al. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17:249, <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1423-4>.
16. Donnay S, Fajardo C, Fernández-García JC, Torres T, Bandrés O, Domínguez JR, et al. Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67:36–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.008>.
17. Cannas A, Rayman MP, Kolokotroni O, Bath SC. Iodine status of pregnant women from the Republic of Cyprus. *Br J Nutr*. 2022;3:1–25, <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114522000617>.
18. Corcino CM, Barbara TMBL, Saraiva DA, de Moraes NA, Schtscherbyna A, Gertrudes LN, et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public Health Nutr*. 2019;22:1232–40, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980019000399>.
19. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D, et al. The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area. *Nutrients*. 2019;11:2639, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11112639>.
20. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:389–412, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqaa071>.
21. Nazeri P, Shariat M, Azizi F. Effects of iodine supplementation during pregnancy on pregnant women and their offspring: a systematic review and meta-analysis of trials over the past 3 decades. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:91–106, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-0927>.
22. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study: iodine nutrition in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2011;74:762–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04007.x>.
23. González-Martínez S, Avello-Llano N, Escudero-Gomis AI, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Influencia del consumo

- de sal yodada y suplemento yodado sobre la función tiroidea en gestantes yodosuficientes. 62 Congreso Sociedad Española Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:1–21.
24. World Health Organization (WHO). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1 [Internet].
 25. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academies Press; 2001.
 26. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1630–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3704>.
 27. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1446:44–65, <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14041>.
 28. Jin M, Zhang Z, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, et al. U-shaped associations between urinary iodine concentration and the prevalence of metabolic disorders: a cross-sectional study. *Thyroid.* 2020;30:1053–65, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2019.0516>.
 29. Inoue K, Leung AM, Sugiyama T, Tsujimoto T, Makita N, Nangaku M, et al. Urinary iodine concentration and mortality among U.S. adults. *Thyroid.* 2018;28:913–20, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0034>.
 30. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76–94, <http://dx.doi.org/10.1159/000362597>.

3. Publicación

González-Martínez S, Prieto-García B, Escudero-Gomis AI, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Neonatal TSH as a marker of iodine nutrition status. Effect of maternal ioduria and thyroid function on neonatal TSH. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 11(22):S2341-2879
doi:10.1016/j.anpede.2022.09.008



ORIGINAL ARTICLE

Neonatal TSH as a marker of iodine nutrition status. Effect of maternal ioduria and thyroid function on neonatal TSH



Silvia González Martínez^{a,b,*}, Belén Prieto García^c, Ana Isabel Escudero Gomis^d, Elías Delgado Álvarez^{a,b,e}, Edelmiro Luis Menéndez Torre^{a,b,e}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

^b Grupo de investigación en Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad (ENDO), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Spain

^c Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

^d Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

^e Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain

Received 14 December 2021; accepted 12 March 2022

Available online 11 October 2022

KEYWORDS

Neonatal TSH;
Urinary iodine concentration;
Thyroid function;
Gestational weight;
Gestation

Abstract

Introduction: Neonatal thyroid stimulating hormone (nTSH) is a marker of iodine nutrition status in the population. The WHO considers a prevalence of less than 3% of nTSH levels greater than 5 mIU/L in samples obtained within 72h from birth indicative of iodine sufficiency. The aim of this study was to determine the prevalence of nTSH levels greater than 5 mIU/L in an iodine-sufficient population and its association with maternal, neonatal and obstetric factors. **Materials and methods:** A total of 243 pregnant women were recruited between May and June 2017 in our health area. A questionnaire of iodine intake was administered, in addition to determination of ioduria, thyroid function and autoimmunity in the first trimester of gestation. We analysed nTSH levels in samples collected between 48 and 72h post birth and other obstetric and neonatal factors.

Results: The mean nTSH level (standard deviation) was 2.43 (1.68 mIU/L), with 7.8% of neonates having levels greater than 5 mIU/L. The highest nTSH levels corresponded to neonates of mothers with insufficient ioduria ($P = 0.021$) or TSH levels greater than 2.5 mIU/L, in both the case of negative ($P = 0.049$) and positive ($P = 0.006$) thyroid autoimmunity results. Maternal ioduria less than 150 $\mu\text{g/L}$ was a risk factor for nTSH levels greater than 5 mIU/L (3.70 [1.06–14.60]; $P = 0.046$), while a neonatal weight of 2500 g or greater was a protective factor (0.14 [0.02–1.00]; $P = 0.038$).

* Corresponding author.

E-mail address: silvia@endohuca.com (S. González Martínez).

Conclusions: The prevalence of nTSH levels greater than 5 mIU/L in our health area was high based on the WHO recommendations. Maternal iodine deficiency was associated with a higher risk of nTSH levels greater than 5 mIU/L. Given that nTSH is currently measured before 72h post birth, we need new cut-off points to keep on using nTSH as a marker of iodine nutritional status.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

TSH neonatal;
Concentración
urinaria de yodo;
Función tiroidea;
Peso gestacional;
Gestación

TSH neonatal como marcador del estado de nutrición de yodo. Influencia de la yoduria y la función tiroidea maternas sobre la TSH neonatal

Resumen

Introducción: La TSH neonatal (TSHn) es un marcador de nutrición de yodo en la población. La OMS relaciona una prevalencia <3% de TSHn >5 mUI/L, obtenidas a partir de las 72h del nacimiento, con un adecuado estado nutricional de yodo. El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de TSHn >5 mUI/L en una población yodosuficiente y su relación con factores maternos, neonatales y obstétricos.

Materiales y métodos: Se reclutaron 243 gestantes entre mayo y junio de 2017 en nuestra área sanitaria. Se realizó un cuestionario sobre consumo de yodo y determinación de yoduria, función y autoinmunidad tiroideas en el primer trimestre de gestación. Se analizó la TSHn entre 48–72h del nacimiento, así como otros factores obstétricos y neonatales.

Resultados: La TSHn media fue $2,43 \pm 1,68$ mUI/L, con 7,8% de neonatos con TSHn >5 mUI/L. La TSHn más elevada pertenecía a los neonatos de madres con yodurias insuficientes ($p = 0,021$) o con TSH > 2.5 mUI/L, tanto en autoinmunidad tiroidea negativa ($p = 0,049$) como positiva ($p = 0,006$). La yoduria materna <150 $\mu\text{g/L}$ fue un factor de riesgo de TSHn >5 mUI/L (3,70 [1,06-14,60], $p = 0,046$), mientras el peso neonatal ≥ 2500 gr fue un factor protector (0,14 [0,02-1,00], $p = 0,038$).

Conclusiones: La prevalencia de TSHn >5 mUI/L en nuestra área sanitaria fue elevada, según las recomendaciones de la OMS. Se asoció el déficit de yodo materno con mayor riesgo de TSHn >5 mUI/L. Dado que en la actualidad la determinación de la TSHn se realiza antes de las 72h del nacimiento, precisamos de nuevos puntos de corte para continuar empleando la TSHn como marcador de nutrición de yodo.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Iodine is an essential trace element for the synthesis of thyroid hormones. In adults, iodine deficiency is associated with thyroid dysfunction and goitre, and in pregnant women, with increases in the frequency of miscarriage, perinatal mortality and congenital anomalies in the offspring¹, which in turn is associated with abnormal growth and neurodevelopment². Iodine deficiency continues to be the leading cause of preventable neurologic impairment³. The World Health Organization (WHO) recommends universal salt iodization and the use of iodine supplements in at-risk groups, in addition to periodic performance of surveys to monitor iodine status at the population level⁴.

Measurement of the urinary iodine concentration (UIC) in school-age children is the most widely used method to assess population iodine status⁵. However, other markers are also available, such as neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) levels^{4,6,7}, the prevalence of goitre in school-age

children⁶ or thyroglobulin serum levels⁸.

Neonatal TSH levels are used to screen congenital hypothyroidism in newborns, but is also a good marker of iodine intake and status, as the low concentration of iodine in the neonatal thyroid gland requires higher rates of iodine turnover, so that TSH levels increase if the iodine supply is low^{3,4}. Based on the recommendations of the WHO, a prevalence of less than 3% of neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L is indicative of iodine sufficiency in a population⁴. However, numerous obstetric and neonatal factors can influence neonatal TSH levels besides maternal iodine status^{9,10}.

The main aim of our study was to determine the prevalence of neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L in our catchment area. A secondary objective was to assess the impact of maternal iodine intake, UIC and thyroid on neonatal TSH levels. Lastly, we analysed other obstetric and neonatal factors that could be associated with neonatal TSH levels.

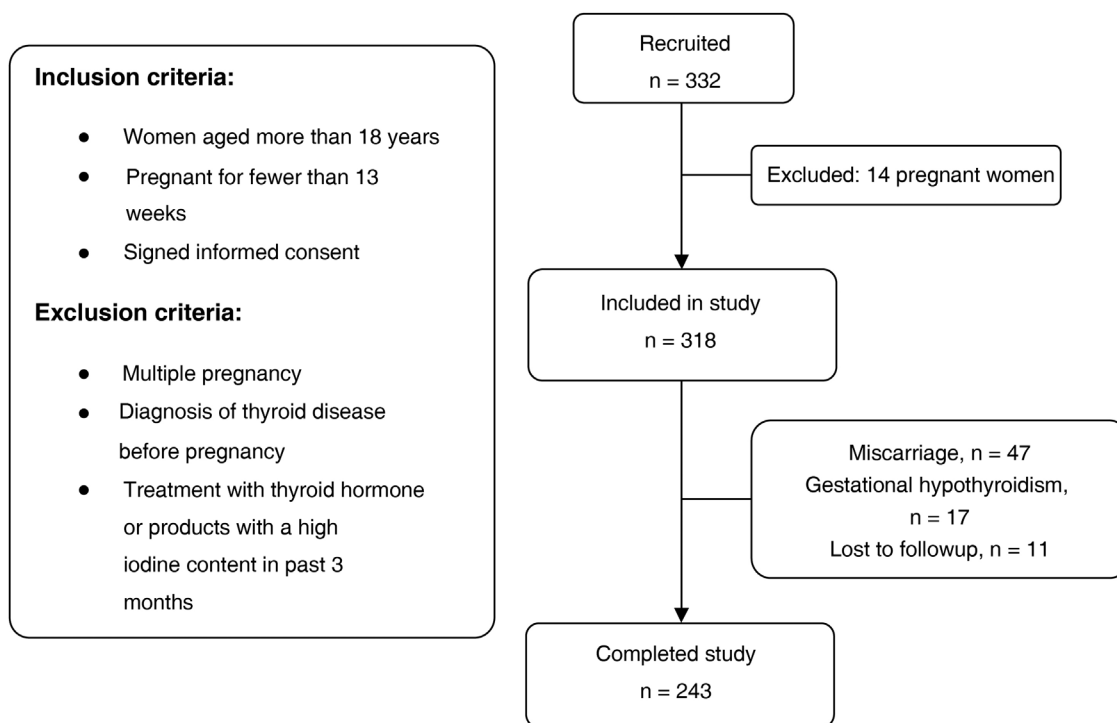


Figure 1 Flow chart of the study and inclusion and exclusion criteria.

Material and methods

Study population

We conducted a longitudinal, observational, descriptive and analytic study in pregnant women and neonates in the hospital's catchment area, with a population of 330,560 inhabitants. Overall, iodine status in this region is adequate, both in the general population¹¹ and in pregnant women¹².

Participants were selected out of the total of pregnant women who attended the initial visit with the midwife between May and June 2017. The applied inclusion and exclusion criteria can be seen in the flow chart of the study (Fig. 1).

The study was approved by the Regional Research Ethics Committee. All participants signed the informed consent form.

Study variables

In the first visit with the midwife, a questionnaire was administered to assess iodine intake, collecting information on the regular consumption of iodized salt (yes/no) and dairy products (daily servings of milk, yoghurt and cheese), and use of iodine supplementation (yes/no). The results of the iodine intake survey were published by González et al.¹².

Urinary iodine concentration, thyroid function and antithyroid-antibody tests were performed in the first trimester of gestation, the results of which were published by González et al.¹², and we also collected neonatal TSH levels.

The maternal UIC was measured in a random urine sample by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) with an Agilent 7700× spectrometer (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA.). This method exhibited an adequate linearity between 10 and 450 µg/L ($R^2 > 0.99$), with an intralaboratory imprecision of 2.9% or less and a total analytical error of 7.3% or less.

In the same visit, the mother underwent collection of a blood sample for measurement of TSH levels and anti-thyroid antibody testing (thyroid peroxidase antibodies [TPOAb] and thyroglobulin antibodies [TgAb]). The measurements were made by electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The coefficient of variation (CV) for TSH values ranged from 0.8% to 2.9%. In our catchment area, the normal range for TSH levels was 0.20–4.50 mIU/L. The normal range for autoantibodies was less than 34 UI/mL for TPOAb and less than 18 UI/mL for TgAb.

Newborns underwent heel lancing, preferably between 48 and 72h post birth, for collection of capillary blood collected in a Whatman® 903 paper card (dried blood spot) in the framework of the congenital hypothyroidism screening programme. Neonatal TSH was measured by dissociation-enhanced lanthanide fluorescent immunoassay (DELFI) in the clinical biochemistry laboratory of our hospital. We considered neonatal TSH levels of less than 10 mIU/L normal. If the value was between 10 and 20 mIU/L, a second measurement was made, and in the case of a TSH level greater than 20 mIU/L, the patient was referred to the neonatal unit.

Lastly, we collected data on the birth weight and gestational age of the newborn, mode of delivery (uncomplicated [not requiring intervention by physician/midwife], operative vaginal delivery or caesarean section), reason for

operative vaginal or caesarean delivery, presence of non-reassuring foetal status (NRFS) and 1-min Apgar score (Apgar-1). The presence of NRFS was determined by the obstetrician if there were any signs or symptoms suggestive of hypoxic metabolic acidosis, including severe clinical conditions and abnormalities in the different diagnostic methods used to assess foetal wellbeing, such as cardiotocography, pulse oximetry, pH measurement or Doppler ultrasound.

Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis, calculating absolute and relative frequency distributions for qualitative variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. We assessed differences in numerical variables by means of the Student *t*-test or Wilcoxon test for independent samples based on whether the homogeneity of variance assumption was met. To compare three or more variables, we used analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test, based on whether the normality and homoscedasticity assumptions were met. We assessed the association between two variables by means of the χ^2 test or Fisher exact test based on the expected counts. We used the McNemar test in the case of paired proportions. We fitted 2 multivariate binary logistic regression models to predict neonatal levels of TSH greater than 5 mIU/L, calculating odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CIs) and *P* values for the Wald test.

We entered the data in an ACCESS-SQL 2010 database. The statistical analysis was performed with the software R (R Development Core Team), version 36.0. We defined statistical significance as a *P* value of 0.05.

Results

We selected 332 pregnant women, of who 14 were not eligible because they met 1 or more of the exclusion criteria. Other patients did not complete the study due to miscarriage ($n = 47$), diagnosis of gestational hypothyroidism ($n = 17$) or being lost to follow-up ($n = 11$). Ultimately, we collected data for 243 mother-child dyads.

Out of all neonates, 124 were male. The mean gestational age was 39.8 weeks (standard deviation [SD], 1.6), and 13 infants were born preterm (<37 weeks of gestation). The mean birth weight was 3260 ± 517.5 g, and 16 neonates had birth weights of less than 2500 g.

Neonatal TSH levels

Neonatal TSH levels were measured in samples collected between 48 and 72h post birth in 90.4% of newborns (95th percentile [P95], 72h).

The mean neonatal TSH level was 2.43 mIU/L (SD, 1.68). The 5th to 95th percentile range was 0.60–6.60 mIU/L, while the first to 99th percentile range was 0.25–8.60 mIU/L. All newborns had TSH levels in the normal range, and 7.8% had levels greater than 5 mIU/L. Fig. 2 presents the distribution of neonatal TSH levels.

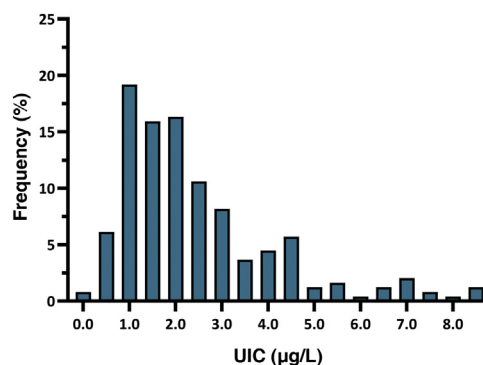


Figure 2 Histogram of the distribution of neonatal TSH levels.

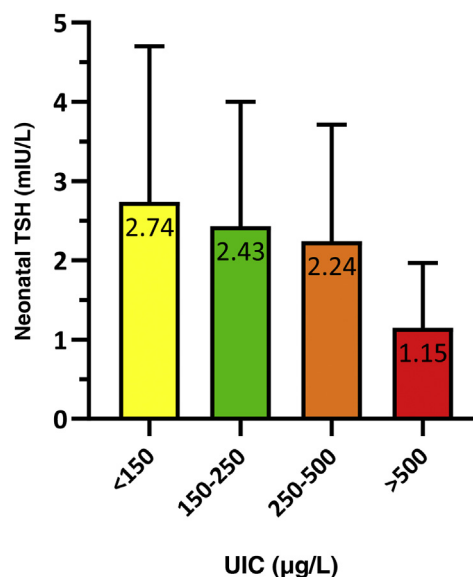


Figure 3 Association between neonatal TSH levels and maternal UIC. The bars show the mean neonatal TSH level (shown at top of bar) and the error bars show the standard deviation.

We analysed neonatal TSH values based on the timing of sample collection. The mean TSH value in samples collected within 48h of birth was 3.36 mIU/L (SD, 1.83 mIU/L), significantly higher compared to samples collected between 48 and 72h (mean, 2.44 mIU/L; SD, 1.69) or 72h post birth (1.79 mIU/L; SD, 1.80 mIU/L) ($P = 0.020$).

Maternal factors: iodine intake, ioduria and thyroid function

We analysed the association between iodine intake (iodized salt, dairy products and iodine supplements) and neonatal TSH levels, and found no statistically significant differences.

To analyse the association between neonatal TSH and maternal UIC in the first trimester of gestation, we grouped newborns based on whether their mothers had an insufficient (<150 $\mu\text{g/L}$), adequate (150–250 $\mu\text{g/L}$), greater than adequate (250–500 $\mu\text{g/L}$) or excessive (>500 $\mu\text{g/L}$) concentration of iodine in urine. The results were statistically significant ($P = 0.021$) and are presented in Fig. 3.

Table 1 Association between maternal and neonatal TSH levels expressed as mean and standard deviation.

	Maternal TSH (mIU/L)	<i>n</i>	Neonatal TSH (mIU/L)	<i>P</i>
Negative thyroid autoantibodies	<2.50	56	2.05 ± 1.33	0.049
	≥2.50	36	2.78 ± 1.92	
Positive thyroid autoantibodies	<2.50	20	1.47 ± 1.44	0.006
	≥2.50	16	2.73 ± 1.47	

We calculated the proportion of infants with neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L based on the maternal UIC, and found statistically significant differences ($p = 0.014$). The proportion of infants with TSH values greater than 5 mIU/L was 11.9% in the insufficient maternal UIC group compared to 8.3% in the adequate maternal UIC group. All infants born to mothers with an UIC greater than 250 $\mu\text{g/L}$ had neonatal TSH values of less than 5 mIU/L.

The analysis of the association of neonatal TSH values and maternal thyroid function was limited to the cases for which antithyroid-antibody test results were available ($n = 128$). [Table 1](#) summarises these results. We found that the mean neonatal TSH level was significantly lower in infants born to mothers with TSH values of less than 2.50 mIU/L, independently of thyroid autoantibody status, although the differences were more marked in the subset with mothers who tested positive for thyroid autoantibodies. All infants born to mothers with TSH levels of less than 2.50 and negative thyroid autoantibody test results had neonatal TSH levels of 5 mIU/L or less.

Obstetric and neonatal factors

Type of delivery

Fifty-six percent of infants were born by uncomplicated vaginal delivery, 28.4% by caesarean delivery and 15.6% by operative vaginal delivery. The mean neonatal TSH level was 2.04 mIU/L (SD, 1.52) in the uncomplicated delivery group, 3.04 mIU/L (SD, 1.79) in the caesarean delivery group and 2.88 mIU/L (SD, 1.72) in the operative vaginal delivery group ($P < 0.001$).

In the uncomplicated delivery group, 4.4% of infants had neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L, compared to 7.9% in the caesarean delivery group and 14.5% in the operative vaginal delivery group ($P = 0.039$).

Birth weight and gestational age

We compared neonatal TSH levels in infants with birthweights of less than 2500 g and infants with birthweights of 2500 g and greater, and found no significant differences (mean \pm SD, 2.73 \pm 2.71 mIU/L vs 2.41 \pm 1.59 mIU/L; $P = 0.345$).

We also compared neonatal TSH levels in infants born before and after 37 weeks' gestation, and also found no significant differences (mean \pm SD, 3.34 \pm 3.17 mIU/L vs 2.40 \pm 1.60 mIU/L; $P = 0.224$).

Probability of nonreassuring foetal status

Nonreassuring foetal status was documented in 24.7% of newborns. The proportion of NRFS was 31.2% in infants with birthweights of less than 2500 g compared to 19.8% in those

with birthweights of 2500 g or greater. Also, NRFS occurred in 23.1% of infants born before 37 weeks compared to 24.8% of those born at 37 weeks or after. Nonreassuring foetal status was the most frequent reason for caesarean delivery (41.5% of total cases) and operative vaginal delivery (64.2% of total cases).

We compared neonatal TSH levels in infants with a history of NRFS to neonatal TSH levels in infants born by caesarean section or instrumental delivery without NRFS and infants born by uncomplicated vaginal delivery. The mean neonatal TSH values in these groups were 3.22 mIU/L (SD, 1.84), 2.67 mIU/L (SD, 1.75) and 2.02 mIU/L (SD, 1.52), respectively ($P < 0.001$). Fifteen percent of infants born by caesarean section or operative vaginal delivery due to NRFS had neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L compared to 10.4% of infants born by caesarean section or operative vaginal delivery without NRFS and 4.3% of infants with an uncomplicated vaginal birth ($P = 0.026$).

1-min APGAR

The 1-min Apgar score was less than 9 points in 20.2% of the infants. The neonatal TSH levels in these patients were greater compared to those with 1-min Apgar scores of 9 or more points (mean \pm SD, 2.80 \pm 1.84 mIU/L vs 2.34 \pm 1.63 mIU/L), although the difference was not statistically significant ($P = .087$). Of the infants with 1-min Apgar scores of less than 9 points, 16.3% had neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L compared to 5.7% of infants with 1-min Apgar scores of 9 points or greater ($P = .031$). The mean 1-min Apgar score in newborns with neonatal TSH levels of 5 mIU/L or lower was greater compared to newborns with TSH levels greater than 5 mIU/L (mean \pm SD, 8.80 \pm 0.91 points vs 7.84 \pm 1.74 points; $P = 0.002$).

Multivariate analysis

We conducted a univariate analysis and fitted 2 multivariate binary logistic regression models ([Table 2](#)). The dependent variable in both models was a neonatal TSH level greater than 5 mIU/L. In Model 1, the included variables were maternal UIC, thyroid function and iodine intake. This initial analysis showed that a maternal UIC greater than 150 $\mu\text{g/L}$ was a risk factor for a neonatal TSH level greater than 5 mIU/L (OR, 3.27; 95% CI, 1.03–11.55; $P = 0.049$). In Model 2, in addition to these variables, we included the mode of delivery, birth weight, gestational age, presence of NRFS and 1-min Apgar score. In this model, a maternal UIC greater than 150 $\mu\text{g/L}$ remained a risk factor for a neonatal TSH level greater than 5 mIU/L (OR, 3.70; 95% CI, 1.06–14.60; $P = 0.046$), while a birthweight of 2500 g or greater was a protective factor (OR, 0.14; 95% CI, 0.02–1.00; $P = 0.038$).

Table 2 Univariate and multivariate binary logistic regression analysis with neonatal TSH greater than 5 mIU/L as the dependent variable.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Model 1						
<i>Iodized salt</i>						
No	–	–	–	–	–	–
Yes	0.83	0.29–2.44	0.723	1.30	0.42–4.25	0.655
<i>Dairy products</i>						
<2 servings	–	–	–	–	–	–
≥2 servings	0.86	0.30–2.38	0.767	0.80	0.22–2.62	0.718
<i>Iodine supplement</i>						
No	–	–	–	–	–	–
Yes	0.92	0.24–6.05	0.913	0.76	0.15–5.66	0.758
<i>UIC (μg/L)</i>						
≥150	–	–	–	–	–	–
<150	3.06	1.18–8.53	0.024	3.27	1.03–11.55	0.049
<i>TSH (mIU/L)</i>						
<2.50	–	–	–	–	–	–
≥2.50	0.90	0.31–2.37	0.835	1.00	0.26–3.29	0.995
Model 2						
<i>Iodized salt</i>						
No	–	–	–	–	–	–
Yes	0.83	0.29–2.44	.723	1.48	0.42–5.58	0.548
<i>Dairy products</i>						
<2 servings	–	–	–	–	–	–
≥2 servings	0.86	0.30–2.38	0.767	0.76	0.19–2.82	0.690
<i>Iodine supplement</i>						
No	–	–	–	–	–	–
Yes	0.92	0.24–6.05	0.913	1.05	0.16–10.09	0.961
<i>UIC (μg/L)</i>						
≥150	–	–	–	–	–	–
<150	3.06	1.18–8.53	0.024	3.70	1.06–14.60	0.046
<i>TSH (mIU/L)</i>						
<2.50	–	–	–	–	–	–
≥2.50	0.90	0.31–2.37	0.835	0.77	0.17–2.88	0.715
<i>Delivery</i>						
Uncomplicated	–	–	–	–	–	–
Caesarean	1.86	0.38–7.42	0.398	1.87	0.21–12.21	0.527
Operative vaginal	3.67	1.30–11.24	0.016	3.76	0.78–18.43	0.093
<i>Peso neonatal (g)</i>						
<2500	–	–	–	–	–	–
≥2500	0.33	0.09–1.54	0.107	0.14	0.02–1.0	0.038
<i>Gestational age (weeks)</i>						
<37	–	–	–	–	–	–
≥37	0.44	0.11–3.00	0.312	2.14	0.19–60.45	0.584
<i>NRFS</i>						
No	–	–	–	–	–	–
Yes	2.03	0.72–5.33	0.158	0.47	0.09–2.16	0.340
<i>1-min Apgar (points)</i>						
<9	–	–	–	–	–	–
≥9	0.31	0.12–0.84	0.018	0.28	0.07–1.04	0.054

CI, confidence interval; UIC, urinary iodine concentration; NRFS, nonreassuring foetal status; OR, odds ratio; TSH, thyroid stimulating hormone.

A 1-min Apgar score of less than 9 points behaved as a protective factor against neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L, with a *P* value that neared the threshold of significance.

Discussion

In our study, the mean neonatal TSH level was 2.43 mIU/L, and none of the newborns had TSH levels greater than 10

mIU/L. The proportion of newborns with TSH values greater than 5 mIU/L was 7.8%. The WHO has proposed that a frequency of 3% or greater of neonatal TSH levels over 5 mIU/L is indicative of iodine insufficiency in the population⁴, a criterion that has since been validated by Zimmermann et al.⁷. However, pregnant women in our study exhibited an adequate iodine status¹² and the general population in our area is also iodine sufficient¹¹.

The main factor that may explain a high prevalence of neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L in an iodine-sufficient population is the time elapsed from birth to collection of the blood sample. The foetal thyroid starts to synthesise hormones from 18 to 20 weeks of gestation². From that point, TSH levels increase progressively, peaking 30–60 min post birth at values of up to 60–100 mIU/L, followed by a marked drop in the next 48 h and eventual stabilization by 3–5 days post birth^{13,14}. The WHO recommends measurement of neonatal TSH levels in dried blood spots with collection of sample from 72h post birth⁴. However, in our study, as is the case of many other recent ones, samples were collected in the framework of newborn screening for congenital hypothyroidism between 48 and 72h post birth. Our findings corroborate that neonatal TSH levels continue to decline past 72h post birth.

Measuring neonatal TSH levels is the most sensitive method to identify congenital hypothyroidism¹⁵, but these values may be affected by several factors^{9,10}. One is the maternal iodine status. The foetal thyroid is very sensitive to iodine deficiency, but also to its excess. When iodine levels are excessive, the foetal thyroid is not sufficiently mature to escape the inhibitory Wolff-Chaikoff effect until 36 weeks' gestation^{16,17}. This is reflected by multiple studies in which excessive iodine intake in the mother was found to be associated with congenital hypothyroidism^{17,18} or the use of iodine-containing antiseptics during childbirth was found to induce transient hypothyroidism in neonates¹⁹.

In our study, we did not find a significant association between neonatal TSH levels and maternal iodine intake, but we found an association with the maternal UIC in the first trimester of the pregnancy. The offspring of mothers with sufficient UICs did not have neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L and, overall, neonatal TSH levels were higher the lower the maternal UIC. Both multivariate models showed that maternal iodine deficiency is a risk factor for neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L, corroborating the association between maternal iodine status and neonatal TSH levels. The results of previous studies have been heterogeneous, with some confirming^{20,21} and others finding no evidence^{22,23} of this association.

Another factor that may have an impact on neonatal TSH levels is maternal thyroid function^{22,24}. In our study, we found that infants born to mothers with TSH levels of less than 2.50 mIU/L had significantly lower neonatal TSH levels compared to infants born to mothers with TSH levels above that threshold, with more marked differences in the case of mothers who were positive for thyroid autoantibodies. In addition, all infants born to mothers with TSH levels under TSH <2.5 mIU/L and negative for thyroid autoantibodies had neonatal TSH levels of 5 mIU/L or less.

In addition to being influenced by the iodine status or thyroid function of the mother, neonatal TSH levels may be affected by multiple maternal, neonatal or obstetric factors

resulting in foetal stress^{14,25}. The mode of delivery, preterm birth or low birth weight for gestational age are some of these factors.

Caesarean delivery is associated with lower neonatal TSH levels compared to operative or uncomplicated vaginal delivery^{14,26}. These differences can be explained by the increased catecholamine levels associated with vaginal delivery^{9,14}. Still, there have also been studies that have not found any differences based on the mode of delivery^{22,27} and others in which the highest neonatal TSH levels were found in infants delivered by caesarean section^{28,29}. In our study, infants delivered by caesarean section had the highest neonatal TSH levels, although the multivariate analysis did not find an association between mode of delivery and neonatal TSH levels.

Congenital hypothyroidism is more frequent in preterm or low birth weight newborns due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary axis³⁰. Preterm infants may experience transient hypothyroxinaemia in the first weeks of life, with a delayed postnatal TSH peak that usually takes place 2–6 weeks post birth^{2,31}. Low birth weight is also an independent factor that may influence neonatal TSH levels^{28,32}. In our study, a birth weight greater than 2500 g was associated with a lower probability of neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L, although we did not find an association with gestational age.

Lastly, we analysed 2 factors that are direct indicators of foetal stress, such as nonreassuring foetal status and the 1-min Apgar score. Neither of these factors was significantly associated with TSH levels in our study, but Korevaar et al.²⁴ found that factors related to foetal stress, such as respiratory distress, were associated with transient abnormalities in neonatal thyroid function. Along the same lines, other studies have found an association between foetal distress³³ or low Apgar scores³⁴ and abnormal thyroid function in the neonatal period.

The main limitation of our study was the sample size which, while large enough to assess the primary outcomes, was too small to yield statistically significant results in some of the analyses. Another limitation was the retrospective data collection, as there could have been confounding factors at play that were not taken into account and interfered with the results.

In conclusion, the prevalence of neonatal levels of TSH greater than 5 mIU/L in our catchment area was high based on the recommendations of the WHO, in spite of being a population with an adequate iodine status. Neonatal TSH levels are a good marker of iodine nutritional status, as demonstrated by their correlation with maternal urinary iodine concentrations in the first trimester of gestation, and maternal iodine deficiency was associated with an increased risk of neonatal TSH levels greater than 5 mIU/L. However, since neonatal TSH levels are currently measured within 72h of birth in the context of screening for congenital hypothyroidism, new cut-off points need to be established to continue using this parameter as a marker of iodine status, which requires performance of additional studies.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Hetzel B. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;322:1126–9.
2. Zdraveska N, Kocova M. Thyroid function and dysfunction in preterm infants—Challenges in evaluation, diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol*. 2021;95:556–70.
3. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009;30:376–408.
4. WHO. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO; 2007. p. 1–107.
5. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:898S–901S.
6. WHO, UNICEF, ICCIDD [Accessed 01 December 2021]. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>, 1994.
7. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:388–92.
8. Nazeri P, Shab-Bidar S, Pearce EN, Shariat M. Thyroglobulin concentration and maternal iodine status during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30:767–79.
9. Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid*. 2008;18:67–76.
10. Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:63–75.
11. Riestra Fernández M, Menéndez Torre E, Díaz Cadórniga F, Fernández Fernández JC, Delgado Álvarez E. Estado nutricional de yodo en la población escolar asturiana. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:491–7.
12. González-Martínez S, Riestra-Fernández M, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Nutritional iodine status in pregnant women from health area IV in Asturias (Spain): Iodised salt is enough. *Nutrients*. 2021;13:1816.
13. Bird JA, Spencer JA, Mould T, Symonds ME. Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74:132–4.
14. Ramezani Tehrani F, Nazarpour S. Delivery factors and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34:821–33.
15. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31:387–419.
16. Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*. 1949;45:504–13.
17. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012;161:760–2.
18. Chen W, Sang Z, Tan L, Zhang S, Dong F, Chu Z, et al. Neonatal thyroid function born to mothers living with long-term excessive iodine intake from drinking water. *Clin Endocrinol*. 2015;83:399–404.
19. Valizadeh M, Moezzi F, Khavassi Z, Movahedinia M, Mazloomzadeh S, Mehran L. Influence of topical iodine-containing antiseptics used during delivery on recall rate of congenital hypothyroidism screening program. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:973–8.
20. Burns R, Mayne PD, O’Herlihy C, Smith DF, Higgins M, Staines A, et al. Can neonatal TSH screening reflect trends in population iodine intake? *Thyroid*. 2008;18:883–8.
21. Velasco I, Martín J, Gallego M, Gutiérrez-Repiso C, Santiago P, López-Siguero JP, et al. Maternal–fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid*. 2013;23:1619–26.
22. Zhang Y, Du C, Wang W, Chen W, Shao P, Wang C, et al. Effect of maternal and neonatal factors on neonatal thyroid stimulating hormone: Results from a population-based prospective cohort study in China. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;49:151–6.
23. Schiller T, Agmon A, Ostrovsky V, Shefer G, Knobler H, Zornitzki T. Moderate iodine deficiency is common in pregnancy but does not alter maternal and neonatal thyroid function tests. *Front Endocrinol*. 2020;11:523319.
24. Korevaar TIM, Chaker L, Jaddoe VWV, Visser TJ, Medici M, Peeters RP. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:206–13.
25. Lee SY. Perinatal factors associated with neonatal thyroid-stimulating hormone in normal newborns. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:206–11.
26. Fan P, Luo Z-C, Tang N, Wang W, Liu Z, Zhang J, et al. Advanced maternal age, mode of delivery, and thyroid hormone levels in Chinese newborns. *Front Endocrinol*. 2020;10:913.
27. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Tafforeau J, Van Oyen H, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res*. 2015;35:975–81.
28. Wang Y, He Y, Zhuang L, Li X, Chen T, Chen L, et al. Effect of maternal and neonatal factors on neonatal thyroid screening results. *Clin Lab*. 2018;64:1445–50.
29. McElduff A, McElduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6361–3.
30. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu S-Y, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2824–31.
31. LaFranchi SH. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. *Front Endocrinol*. 2021;12:666207.
32. Di Dalmazi G, Carlucci MA, Semeraro D, Giuliani C, Napolitano G, Caturegli P, et al. A detailed analysis of the factors influencing neonatal TSH: results from a 6-year congenital hypothyroidism screening program. *Front Endocrinol*. 2020;11:456.
33. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid*. 2010;20:189–94.
34. Lakshminarayana S, Sadanandan N, Mehaboob A, Gopaliah L. Effect of maternal and neonatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone. *Indian J Endocr Metab*. 2016;20:317–23.

4. Informe con el factor de impacto de las publicaciones

1. Publicación

González-Martínez S, Riestra-Fernández M, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Nutritional iodine status in pregnant women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised salt is enough. *Nutrients*. 2021;13(6):1816 doi:10.3390/nu13061816

La revista *Nutrients* está incluida en la base de datos “ISI Web of Science”. Esta revista se encuentra dentro de las categorías *Food Science* (puesto 34 de 338 -Q1) y *Nutrition and Dietetics* (puesto 20 de 127 -Q1), presentando un factor de impacto de 6,706 (2021).

2. Publicación

González-Martínez S, Martínez-Morillo E, Avello-Llano N, Escudero-Gomis AI, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Iodine status in pregnant women in northern Spain. Effect of iodised salt and iodine supplements on thyroid function. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022 doi: 10.1016/j.endinu.2022.11.002

La revista *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* está incluida en la base de datos “ISI Web of Science”. Esta revista se encuentra dentro de las categorías *Endocrinology, Diabetes and Metabolism* (puesto 163 de 227 -Q3), *Nutrition and Dietetics* (puesto 89 de 127 -Q3) y *Endocrinology* (puesto 105 de 122 -Q4), presentando un factor de impacto de 1,833 (2021).

3. Publicación

González-Martínez S, Prieto-García B, Escudero-Gomis AI, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre EL. Neonatal TSH as a marker of iodine nutrition status. Effect of maternal ioduria and thyroid function on neonatal TSH. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 11 (22):S2341-2879 doi:10.1016/j.anpede.2022.09.008

La revista *Anales de Pediatría* está incluida en la base de datos “ISI Web of Science”. Esta revista se encuentra dentro de la categoría *Pediatrics, Perinatology and Child Health* (puesto 175 de 294 -Q3), presentando un factor de impacto de 2,377 (2021).

Discusión

1. Estado nutricional de yodo

El estado de nutrición de yodo de las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias es óptimo. Sin embargo, cuando comparamos nuestros resultados con estudios previos realizados en gestantes de la región, se constata un descenso en la mediana de la CUI. Esta situación es similar a la registrada en otros países donde en los últimos años la nutrición de yodo de la población general y gestante ha pasado de estados de yodosuficiencia a la deficiencia de yodo¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Durante la gestación los requerimientos de yodo de la madre se incrementan de forma progresiva, lo que se traduce en un descenso de la CUI, especialmente en las gestantes que no consumen suplementos yodados. Un ejemplo de este comportamiento lo encontramos en el estudio de Guo et al¹⁹⁰, en el que se incluyen 2378 gestantes de una región yodosuficiente no suplementadas con yodo. Al analizar la CUI se observa que, a pesar de que se mantiene la suficiencia de yodo en todos los trimestres, se produce un descenso progresivo de la yoduria. Este patrón se observa tanto en poblaciones yodosuficientes¹⁹¹ como con déficit de yodo¹⁹².

En nuestro estudio la yoduria se mantiene adecuada tanto en el primer como en el segundo trimestre de gestación, presentando un leve incremento en la CUI en el segundo trimestre. En Manousou et al⁶⁷ se muestran los resultados de un ensayo controlado randomizado realizado en 200 gestantes suecas yododeficientes asignadas 1:1 a ingesta de multivitamínico sin yodo o con 150 µg de yodo. Los resultados por trimestres muestran una disminución progresiva de la yoduria y la EUI en el grupo control, mientras que en el grupo de intervención ambos parámetros se incrementan en el segundo trimestre y se mantienen en el tercero; en el caso de la yoduria sin alcanzar yodosuficiencia, mientras que la EUI llega a lograr valores óptimos. Resultados similares se observan en Verhagen et al¹⁹³, estudio controlado randomizado, donde se demuestra un aumento de la yoduria en el segundo y tercer trimestre de gestación en el grupo suplementado, mientras la yoduria se mantiene estable en el grupo control. En nuestro estudio, el 87,1% de las gestantes consumen suplementos de yodo, lo que podría explicar el incremento en los niveles de CUI en el segundo trimestre de gestación.

1.1 Cuestionario de consumo de yodo

1.1.1. Sal yodada

La OMS recomienda la yodación universal de la sal y aconseja un consumo de sal yodada en más del 90% de los hogares para asegurar un adecuado estado de nutrición de yodo en la población general y en la población gestante⁴². Sin embargo, dado que en España el consumo de sal yodada es voluntario y no se han realizado campañas a nivel estatal para promocionarlo, la utilización de la sal yodada es inferior a la recomendada por la OMS y el patrón de consumo es muy irregular según las comunidades.

El consumo de sal yodada en las gestantes de nuestro estudio se incrementa con respecto al control previo¹⁷⁷, pasando del 46,8% en 2013 al 51,1% en 2017, aunque estas cifras están muy alejadas del 69,3% detectado en el estudio realizado en escolares de la región en 2010¹⁷⁴. Estos resultados son similares a los obtenidos en los estudios nacionales en población adulta e infantil, en los que se muestran un consumo de sal yodada del 44% y del 69%, respectivamente^{170,171}.

El consumo de sal yodada en población gestante de otras regiones es muy variable con porcentajes que van del 35,7% observado en Cataluña¹⁸², al 49% en Valencia¹⁹⁴ o al 70,5% detectado en Pamplona¹⁹⁵. Sin embargo, cabe destacar que más del 85% de las gestantes que consumen sal yodada en España lo realiza al menos desde un año antes de la gestación¹⁹⁶, lo que favorece que los depósitos intratiroideos de yodo se encuentren repletos en el momento de la concepción.

1.1.2. Productos lácteos

Una segunda e inesperada fuente de yodo en la dieta son los productos de origen animal. El aporte incidental de yodo a través de estos alimentos se traduce en una mejora en la nutrición de yodo de la población¹¹⁸⁻¹²⁰, considerándose un “accidental triunfo de la salud pública”¹²¹. La principal fuente alimentaria en la población española, exceptuando la sal yodada, es la leche, seguida de los mariscos y pescados¹⁹⁷.

En las gestantes se recomienda un consumo de 2 a 3 raciones de productos lácteos al día para ayudar a cubrir sus necesidades diarias de yodo^{135,136,198}. El estudio Di@bet¹⁹⁹ realizado a nivel nacional entre 2009 y 2010 señala que el 67,9% de la población general consumía dos o más raciones de productos lácteos al día, porcentaje que aumentaba hasta el 79% en la zona norte del país. En nuestro estudio sólo el 48,9% de las gestantes consumen dos o más raciones diarias de productos lácteos, frente al 70% observado en el estudio de 2013¹⁷⁷ y el 79% del estudio en población escolar¹⁷⁴. Este descenso en el consumo de productos lácteos corrobora un cambio en los hábitos alimentarios en nuestra región, que también se ha recogido en otras comunidades^{182,195} y en otros países desarrollados^{68,125,126}.

1.1.3. Suplementos yodados

Según la OMS, el uso de suplementos yodados en las gestantes se debe limitar a aquellas regiones con una baja cobertura de sal yodada para garantizar una óptima nutrición de yodo en la madre y el feto¹²⁷. A pesar de confirmarse un adecuado estado nutricional de yodo en la región, dado el bajo consumo de sal yodada de nuestra población, se recomienda el uso de los suplementos yodados en gestantes con una ingesta insuficiente de yodo¹³⁵.

El uso de suplementos yodados en nuestro estudio es del 87,1%, una cifra muy superior al 47% del estudio previo en gestantes¹⁷⁷. Nuevamente, con respecto a otras comunidades, el uso de suplemento yodado es muy irregular, con un 46,8% de gestantes en Cataluña¹⁸², un 70,5% en Valencia¹⁹⁴ o un 98,5% en Pamplona¹⁹⁵.

En nuestro estudio solo el 14,6% de las gestantes usaban el suplemento de forma preconcepcional y el 21,9% comenzaron su uso a partir de la semana 13 de gestación, resultados similares a los presentados en el estudio TIROGEST¹⁹⁶ en el que solo el 10,7% de las gestantes estaban suplementadas antes de la gestación y el 31,3% lo hacían a partir de la semana 13.

1.2. Relación entre la yoduria y la ingesta de yodo

1.2.1. Sal yodada

En nuestro estudio analizamos la relación entre la ingesta de yodo y la yoduria en el primer y segundo trimestre de gestación. Los resultados en el primer trimestre de gestación muestran un aumento significativo en los valores de CUI en las mujeres que consumen sal y suplementos yodados. Sin embargo, solo el consumo de sal yodada demuestra un efecto protector contra el déficit de yodo. Los resultados en el segundo trimestre de gestación muestran un aumento de las yodurias asociado al consumo de sal yodada y productos lácteos, pero otra vez solo el consumo de sal yodada demuestra un efecto protector frente al déficit de yodo.

Es indudable que el consumo de sal yodada mejora la nutrición de yodo de la población general y gestante. Más controversia existe sobre si el consumo de sal yodada es suficiente para garantizar una nutrición de yodo óptima, especialmente en las gestantes. En 2018, Dold et al²⁰⁰ aseguraban que la fortificación de la sal con yodo a 25 mg/kg era suficiente para cubrir los requerimientos de toda la población, incluida la gestante, siempre que hubiera una alta cobertura en los hogares; sin embargo, en la revisión de la literatura disponemos de numerosos estudios en los que esta afirmación no se cumple^{182,186,194,201-205}. Un ejemplo de ello es el estudio de Yu et al²⁰¹ donde analizan la yoduria de gestantes de una región de China con una cobertura de sal yodada del 85,2%, con resultados compatibles con déficit leve de yodo. En Wang et al²⁰² se estudia la nutrición de yodo en gestantes de otra región de China con un consumo de sal yodada superior al 90% de los hogares. Las gestantes que consumen sal yodada presentan una mediana de CUI de 151,9 µg/L, pero el 49,5% de las mujeres muestran una CUI inferior a 150 µg/L.

Los resultados de nuestro estudio confirman, no solo una mejora en la nutrición de yodo en las gestantes que consumen sal yodada, sino que este consumo es suficiente para evitar el déficit de yodo en la gestación tanto en el primer como en el segundo trimestre. Estos resultados son compatibles con estudios recientes realizados en población gestante^{200,206,207}, lactante²⁰⁸ y escolar²⁰⁹. Un motivo que explica la disparidad entre unos y otros estudios lo encontramos en Andersson et al²⁰⁵ donde se analiza la nutrición de

yodo en gestantes suizas. En dicho estudio se observa como el aumento de la fortificación de la sal yodada no se traduce en un aumento de la CUI en las gestantes, permaneciendo en una situación de déficit de yodo. La explicación a estos resultados la encuentran en los cambios en los hábitos dietéticos de su población, con un mayor consumo de alimentos producidos o cocinados fuera del hogar, constituyendo estos alimentos la primera fuente de sal consumida en Europa y Estados Unidos en la actualidad²¹⁰. Dado que en la mayoría de los países europeos y Estados Unidos el uso de la sal yodada es voluntario, la nutrición de yodo de estas poblaciones dependerá del tipo de sal empleada en la industria alimentaria, señalando Andersson que “la yodación universal de la sal, es decir, la yodación de toda la sal de uso alimentario sigue siendo la mejor opción, aunque su aplicación sea un reto”.

1.2.2. Productos lácteos

En nuestro estudio el consumo de productos lácteos se asocia a un aumento de las yodurias, aunque sin alcanzar significación estadística para demostrar efecto protector frente al déficit de yodo ($p=0.053$). Sin embargo, su importancia en el mantenimiento de una nutrición de yodo adecuada está ampliamente demostrada^{120,211-214}. En Melero et al²¹⁵ se evidencia un menor riesgo de déficit de yodo en las gestantes que consumen productos lácteos. Adalsteinsdottir et al¹²⁶ demuestran como un mayor consumo de productos lácteos en gestantes se relaciona con yodurias más elevadas. Y en el estudio de Torres et al¹⁸² se concluye que el consumo de leche por sí sola es suficiente para mantener una adecuada nutrición de yodo.

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en el 2013, se observa un mayor consumo de sal y suplementos yodados, con un descenso en la utilización de productos lácteos. De estos resultados deducimos que este menor consumo de lácteos ha sido el responsable en el descenso de la yoduria observado en nuestro estudio. Esta misma situación, aunque a mayor escala, se observa en varios países europeos, en los que el menor consumo de lácteos está ocasionando nuevamente situaciones de déficit de yodo entre su población²¹⁶. Dos ejemplos los encontramos en Islandia y Noruega, países tradicionalmente con ingestas adecuadas de yodo gracias a un alto consumo de lácteos

y pescados. En los últimos años se han publicado trabajos en ambos países en los que se refleja una situación de déficit de yodo entre sus gestantes atribuible a una disminución del consumo de productos lácteos^{126,217}.

Finalmente, debemos tener en cuenta que el descenso en el consumo de productos lácteos se achaca en parte a un aumento en el consumo de las llamadas “alternativas vegetales”. Estos productos de origen vegetal han suscitado mucho interés en los últimos años y sus ventas en el mercado se han incrementado de forma exponencial, especialmente entre las mujeres jóvenes²¹⁸. Sin embargo, las alternativas vegetales tienen un bajo contenido en yodo y, como se demuestra en Nicol et al²¹⁸, la mayoría no están fortificadas. Solo el 28% de las leches vegetales y el 6% de los yogures vegetales disponibles en el mercado en Reino Unido están fortificados con yodo, en comparación con el 88% de leches vegetales y 73% de yogures vegetales fortificados con calcio²¹⁸. En consecuencia, los consumidores de alternativas vegetales presentan un mayor riesgo de déficit de yodo; como se observa en Dineva et al²¹⁹ en los usuarios de leches vegetales se aprecia una nutrición de yodo deficiente mientras que los usuarios de leche convencional de vaca mantienen la yodosuficiencia.

1.2.3. Suplementos yodados

El consumo de suplementos yodados ayuda a mantener una adecuada nutrición de yodo, con cifras de CUI más elevadas en las gestantes que los consumen²²⁰. Son muchos los estudios que relacionan el uso de los suplementos con un efecto protector sobre el déficit de yodo^{182,195,214,221,222}. Sin embargo, en nuestro estudio a pesar de que el uso del suplemento yodado se asocia con yodurias más elevadas en el primer trimestre de gestación, no se puede confirmar en el segundo trimestre ni se demuestra un efecto protector frente al déficit de yodo. Estos resultados son acordes a los observados en otros estudios en los que, a pesar de una mejora en la nutrición de yodo materna, el uso del suplemento yodado no fue capaz de garantizar la yodosuficiencia^{68,194,223–225}.

1.2.4. Ingesta diaria recomendada de yodo en la gestación

En las gestantes se recomienda una ingesta diaria de 250 µg de yodo, que se pueden cubrir mediante el consumo de 2 gramos diarios de sal yodada y 3 raciones de productos lácteos al día. En nuestro estudio el número de mujeres que cumplen esta recomendación es bajo, pero se confirma la yodosuficiencia. En Torres et al¹⁸² se evaluó la variable “ingesta de sal yodada más consumo de lácteos” siendo un factor protector frente al déficit de yodo, con un efecto similar al de los suplementos yodados.

Desde el año 2015, en Asturias únicamente se recomienda el uso del suplemento yodado en las gestantes cuando no hay garantías de una ingesta de yodo adecuada¹³⁵. En base a nuestros resultados, que confirman una adecuada nutrición de yodo en la región y en aquellas gestantes que siguen la recomendación de consumo de sal yodada y 3 raciones diarias de productos lácteos, se ha decidido mantener el protocolo de suplementación yodada individualizada. Esta recomendación ha sido recientemente adoptada también por la SEEN¹³⁶.

2. Función tiroidea materna y neonatal

Las hormonas tiroideas juegan un papel determinante en la evolución de la gestación y el desarrollo fetal, de forma que las alteraciones en la función tiroidea materna sean o no a consecuencia del déficit de yodo, se relacionan con mayor riesgo de complicaciones obstétricas y trastornos del desarrollo neurológico del niño²²⁶⁻²²⁹.

En nuestro estudio analizamos la función tiroidea materna en el primer y segundo trimestre de gestación, así como la TSH neonatal de la descendencia. Para el análisis de la TSH media se decidió excluir aquellas gestantes que presentaban autoinmunidad tiroidea positiva o que no disponían de datos de autoinmunidad. La media de TSH para el primer trimestre es de 2,26 mIU/L, cifra similar a la obtenida en el estudio del 2013¹⁷⁷. Sin embargo, estos valores son superiores a los observados en estudios de otras comunidades. En Ortega et al²³⁰ se analiza la función tiroidea de gestantes eutiroideas de Huelva, una región que presenta déficit de yodo²³¹. En sus resultados se obtuvo una TSH media en el primer trimestre de 1,67 mUI/L (valores de normalidad [VN]: 0,246-4,678 mUI/L). Estos resultados son similares a los obtenidos en Álvarez et al¹⁸⁶ en las regiones de Huesca y Zaragoza. En este estudio no solo se atendió al estado de autoinmunidad tiroidea, sino también a la nutrición de yodo de la gestante, y se analizaron las muestras por dos métodos de laboratorio diferentes. La mediana de CUI fue de 146 µg/L y la media de TSH en el primer trimestre de gestación para gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa y yoduria adecuada fue de 1,73 mUI/L (VN: 0,20-3,97 mUI/L) y 1,54 mUI/L (VN: 0,24-3,38 mUI/L) según el método de laboratorio BECKMAN y SIEMENS, respectivamente. Curiosamente estos valores eran ligeramente superiores cuando el análisis se realizaba sin considerar el estado de yodación de la gestante. El estudio más reciente publicado es el realizado por Murillo et al¹⁹⁴ en gestantes de Valencia. En este estudio se observó una situación de déficit de yodo moderado con una TSH media en el primer trimestre de 1,90 mUI/L (VN: 0,128-4,455 mUI/L).

Una explicación a la diferencia entre los resultados de los estudios en la región y los presentados en otras comunidades podría ser la edad gestacional en la que se tomaron las muestras. Sabemos que en el primer trimestre de gestación se produce un descenso en los niveles de TSH debido al efecto tirotrópico de la hCG, siendo este descenso más

acusado a partir de la semana 8 de gestación, coincidiendo con el pico de hCG³³. En nuestro estudio, la edad gestacional media es de 7,19 semanas. En los artículos presentados no se especifica la edad gestacional media, pero los criterios de inclusión para Ortega et al²³⁰ fueron gestantes de ≤ 12 semanas, en Alvarez et al¹⁸⁶ de 8-12 semanas y en Murillo et al¹⁹⁴ de 6-12 semanas de gestación. Sospechamos que la edad gestacional en estos estudios fue mayor que la nuestra, por lo que la determinación de la función tiroidea se habría realizado tras el pico de hCG, y podría justificar unos valores más bajos de TSH.

Nuestros resultados de la función tiroidea en el segundo trimestre de gestación nos muestran una TSH estable, con una disminución de los niveles de T4L en el segundo trimestre sólo observada en las gestantes sin enfermedad tiroidea autoinmune. Los resultados en la literatura a este respecto son dispares. En el estudio de Álvarez et al¹⁸⁶ se produce un aumento de TSH en el segundo y tercer trimestre de gestación, asociado a un descenso de la T4L. Resultados semejantes se observan en Corcino et al²³², que relacionaron con el descenso de la yoduria en el tercer trimestre de gestación, a pesar de que las participantes mantenían la yodosuficiencia. Se han publicado datos similares en regiones yodosuficientes¹⁹¹ o con déficit de yodo^{192,233}. Sin embargo, en los ensayos randomizados de Manousou⁶⁷ y Verhagen¹⁹³, ambos con gestantes yododeficientes al inicio del estudio, no se observaron diferencias en la función tiroidea a lo largo de la gestación, ni en el grupo control ni en el grupo tratado con suplementos yodados. Por último, en Censi et al⁶⁸ se compararon los resultados de gestantes suplementadas con yodo frente a un grupo control. Tras un aumento inicial de la TSH en ambos grupos, en el tercer trimestre se observaba un descenso de la TSH en el grupo suplementado con respecto al grupo control, aunque sin diferencias en la T4L.

Finalmente, también analizamos la función tiroidea de la descendencia. Para ello se recogió una muestra de sangre capilar del talón del neonato, con un 95% de las muestras extraídas antes de las 72 horas de vida del recién nacido, como marca el protocolo de cribado del hipotiroidismo congénito de nuestra región. En nuestro estudio la TSHn media es de 2,43 mUI/L, sin detectarse casos de TSHn > 10 mUI/L, que requerirían de más estudios para descartar patología tiroidea en el neonato.

Con respecto a la TSHn, la literatura disponible es limitada y sus resultados son dispares. En el estudio nacional belga de Vandevijvere et al⁴⁸ refieren cifras TSHn media entre 1,0-1,9 mUI/, valores inesperadamente bajos teniendo en cuenta que su población presenta déficit leve de yodo. En el estudio realizado en Shanghai, una región con nutrición adecuada de yodo, se observa una TSHn media de 4,27 mUI/L²³⁴. Y en el estudio de Bashir et al²³⁵ realizado en Nigeria se observa una TSHn media de 3,74 mUI/L en una región con una nutrición de yodo óptima.

2.1 Relación entre la función tiroidea y la ingesta de yodo

El análisis de la relación entre la función tiroidea materna y la ingesta de yodo se realizó con los resultados del primer y segundo trimestre de gestación. En este primer análisis no se observó asociación entre la función tiroidea y la ingesta de yodo. En un segundo paso se realizó ese análisis dividiendo a las gestantes según su estado de autoinmunidad tiroidea. Los resultados más relevantes de este segundo análisis se expresan en la tabla 8.

		TSH 1º T (mUI/L)	<i>p</i>	TSH 2º T (mUI/L)	<i>p</i>
Autoinmunidad tiroidea negativa	Sal yodada				
	No	2,07 ± 1,00	0,170	2,56 ± 1,02	0,025
	Sí	2,35 ± 0,89		2,08 ± 0,89	
	Suplemento yodado				
	No	2,77 ± 1,01	0,059	2,23 ± 1,73	0,931
	Sí	2,17 ± 0,92		2,29 ± 0,89	
Autoinmunidad tiroidea positiva	Sal yodada				
	No	2,43 ± 1,09	0,407	2,75 ± 0,96	0 169
	Sí	2,09 ± 0,86		2,81 ± 1,61	
	Suplemento yodado				
	No	1,46 ± 0,75	0,033	1,16 ± 0,41	0,002
	Sí	2,49 ± 0,97		2,97 ± 1,25	

Tabla 8. Resultados de la relación entre la función tiroidea materna y la ingesta de yodo en el primer y segundo trimestre de gestación²³⁶. Los resultados se expresan en media y desviación estándar.

El consumo de sal yodada se relaciona con un descenso de la media de TSH materna en el segundo trimestre, aunque solo en las gestantes que presentan autoinmunidad tiroidea negativa, sin diferencias en las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva. En Refaat et al²²¹ se confirmó el efecto protector del consumo de sal yodada frente a los trastornos tiroideos durante la gestación, con menor riesgo de hipotiroidismo clínico y subclínico e hipotiroxinemia materna. Igualmente, el estudio de Moleti et al¹³⁷ demostró que el consumo de sal yodada al menos dos años antes de la gestación se asociaba con cifras más bajas de TSH y menores tasas de hipotiroidismo gestacional que su consumo aislado durante la gestación. Se dedujo de estos resultados que el consumo prolongado de sal yodada permitía una mejor reserva de yodo intratiroideo para emplear durante la gestación.

En relación con los suplementos yodados, en nuestro estudio no hay diferencias en la función tiroidea de las gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa. Sin embargo, en las gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva el uso de suplementos se relaciona con cifras más elevadas de TSH en el primer y segundo trimestre de gestación, sin diferencias en las cifras de T4L.

El efecto de los suplementos de yodo sobre la función tiroidea materna es una cuestión controvertida debido a la multitud de estudios con resultados desiguales. La suplementación durante la gestación en regiones con déficit de yodo se ha relacionado con una menor incidencia de disfunción tiroidea^{221,237}. En Næss et al²³⁸ se observa un descenso de la TSH y un aumento de las hormonas periféricas en las gestantes que consumen suplementos, pero solo en aquellas que lo hacen de forma preconcepcional. En el lado opuesto, los estudios de Abel et al¹⁶² y Verhagen et al¹⁹³ relacionan el uso del suplemento con un descenso en los niveles de T4L y Moleti et al²³⁹ describieron valores de TSH más elevados en las gestantes que consumían suplementos yodados en comparación con las que utilizaban la sal yodada al menos dos años antes de la concepción. En esta línea, en Katko et al²⁴⁰ se demostró un incremento de la TSH en gestantes que consumían suplementos en comparación con las que no los usaban, pero dicho aumento era menor si el suplemento se había iniciado al menos cuatro semanas antes de la gestación. Por último, en dos estudios controlados con placebo en gestantes

eutiroideas se observó un efecto neutro del suplemento yodado sobre la función tiroidea^{67,68}. Esta disparidad de resultados se refleja en la revisión de Nazeri et al⁹², donde refiere efectos inconsistentes del efecto del suplemento sobre la función tiroidea materna, mientras que en el metaanálisis de Dineva et al²¹⁹ se señala un efecto neutro del uso del suplemento yodado sobre la TSH y T4L maternas.

Al contrario que ocurre con la sal yodada, cuyo consumo suele ser preconcepcional, el uso de suplementos yodados habitualmente se inicia durante la gestación¹⁹⁶. Este retraso en la toma del suplemento puede generar dos problemas. En primer lugar, aunque el uso del suplemento es improbable que ocasione una situación de exceso de yodo materno, es posible que el incremento súbito de la ingesta de yodo al inicio de la suplementación de lugar al efecto de Wolff-Chaikoff, con una disminución transitoria de la producción de hormonas tiroideas que habitualmente se resuelve en unos días¹⁴⁴. Sin embargo, en gestantes con patología tiroidea, especialmente tiroiditis de Hashimoto, se puede producir un fallo en el escape del efecto de Wolff-Chaikoff¹⁴³, lo que se traduce en valores más elevados de TSH, habiéndose descrito mayor riesgo de hipotiroidismo o hipotiroxinemia materna incluso con pequeños incrementos en la ingesta de yodo¹⁶². Sospechamos que esta es la razón por el cual las gestantes de nuestro estudio con autoinmunidad tiroidea positiva y que consumen suplementos yodados presentan valores más elevados de TSH.

En segundo lugar, el uso postconcepcional del suplemento yodado ocasiona que durante las primeras semanas de gestación el tiroides solo disponga del yodo acumulado de forma pregestacional en los depósitos intratiroides. Señalan Eastman et al¹³¹ que “la reserva total de yodo en el tiroides es el parámetro más importante para el mantenimiento de la secreción óptima de hormonas tiroideas durante la gestación, más que la ingesta nutricional diaria”, por lo que el uso postconcepcional del suplemento yodado se podría traducir en una producción insuficiente de hormonas tiroideas maternas. Teniendo en cuenta que la T4 materna es imprescindible para el desarrollo del sistema nervioso central del feto, que cualquier grado de yododeficiencia es dañina para su desarrollo neurológico⁸⁵ y que este desarrollo ya se origina desde las primeras semanas de gestación^{84,241}, la suplementación con yodo tras confirmar la gestación es demasiado tarde^{91,222,242}. Se sospecha que este es uno de los motivos por los que el uso de

suplementos yodados en regiones con déficit leve-moderado de yodo, a pesar de mejorar la nutrición en las gestantes, no ha demostrado beneficios en el desarrollo neurológico en su descendencia^{91,92}. Berbel et al²⁴² demostraron que el uso del suplemento yodado desde las semanas 4-6 de gestación se asociaba con puntuaciones más elevadas en los tests de neurodesarrollo de la descendencia que cuando su uso era a partir de la 12-14 semana de gestación. En este sentido destaca también el estudio de Levie et al⁹⁰, en el que solo se observó beneficio en el desarrollo psicomotor de los niños cuando el suplemento se había iniciado antes de la semana 14 de gestación.

Con respecto al tiroides fetal, sabemos que es un órgano muy sensible al exceso de yodo²⁴³. Por este motivo se ha asociado la ingesta excesiva de yodo en la madre o el uso de antisépticos yodados durante el parto con hipotiroidismo neonatal^{244,245}. En nuestro estudio no hemos encontrado una relación entre la TSH neonatal y la ingesta de yodo, así como con el uso de suplementos yodados. Otros ensayos randomizados tampoco describen un impacto de los suplementos yodados sobre la TSH neonatal^{67,68,246}.

2.2 Relación entre la función tiroidea y la yoduria

En nuestro estudio no se confirma una relación entre la función tiroidea materna y la yoduria, aunque sí se observa una tendencia, tanto en el primer como en el segundo trimestre de gestación, a cifras más elevadas de TSH en gestantes con yodurias superiores a 250 µg/L, especialmente en las mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva.

La recomendación actual de ingesta máxima tolerable de yodo en la gestación es muy variable, desde los 600 µg/día de la EFSA¹⁴⁰ a los 1100 µg/día del IOM⁶⁰. Estos valores se basan en una interpretación de tres estudios farmacocinéticos de dosis-respuesta de corta duración que evaluaban los efectos de la exposición al yodo en adultos eutiroideos⁴⁷. En estos estudios las pruebas de la función tiroidea se mantuvieron dentro de los rangos normales a pesar de la exposición de hasta 4500 µg de yodo al día. A partir de estos estudios se propuso un nivel mínimo de efectos adversos de 1700-1800 µg/día, que, aplicando un factor de incertidumbre para compensar la falta de precisión y exactitud de los resultados, permite calcular el nivel de ingesta máxima tolerable. La EFSA aplicó un factor de incertidumbre de 3, alcanzando un nivel máximo de 600 µg/día,

mientras que el IOM aplicó un factor de 1,5, situando el nivel máximo tolerable en 1100 $\mu\text{g}/\text{día}$ ⁴⁷.

Sin embargo, los estudios recientes aportan datos que cuestionan estas recomendaciones de ingesta máxima tolerable. La revisión de Farebrother et al⁴⁷ refiere una relación entre la función tiroidea y la ingesta de yodo que sigue un patrón en U, con una mayor incidencia de trastornos tiroideos tanto con el déficit como con el exceso de yodo. Este patrón se observa también en varios estudios. En 2015, Shi et al⁵² publicaron los resultados de un estudio observacional chino en el que participaron 7190 gestantes en el primer trimestre de una región yodosuficiente. Los datos de función tiroidea mostraron que las cifras más bajas de TSH se asociaban a yodurias entre 150-250 $\mu\text{g}/\text{L}$, mientras que los valores de TSH más elevados pertenecían al grupo con CUI > 250 $\mu\text{g}/\text{L}$, lo que sugiere que una yoduria "más que adecuada" puede tener repercusiones negativas sobre la función tiroidea de la gestante. Recientemente Chen et al²⁴⁷ publicaron los datos de gestantes de dos regiones de China, una yodosuficiente y otra deficitaria. En dicho estudio se demostró una menor incidencia de disfunción tiroidea entre las gestantes de la región con déficit de yodo cuando presentaba una CUI entre 100-150 $\mu\text{g}/\text{L}$.

Por último, nuestros resultados muestran una relación inversa entre la función tiroidea neonatal y la yoduria materna del primer trimestre de gestación. Los resultados en la literatura son dispares²⁴⁸⁻²⁵¹, aunque en el metaanálisis de Nazeri et al²⁵² se confirma esta relación entre la TSHn y el estado de nutrición de yodo materna.

3. TSH neonatal como marcador de nutrición de yodo materna

La OMS contempla la medición de la TSH neonatal como un marcador de nutrición de yodo en la población general. Una prevalencia mayor del 3% de neonatos con TSHn > 5 mUI/L es indicativo de déficit de yodo⁴², como se validó en 2005 en Zimmermann et al²⁵³.

En nuestra población la proporción de neonatos con TSH mayor de 5 mUI/L es del 7,8%, a pesar de haberse confirmado la yodosuficiencia tanto en población gestante como en población general¹⁷⁴. Esta alta prevalencia de TSHn elevada se puede justificar por el tiempo de vida del neonato en el momento de la toma de la muestra. La OMS recomienda la obtención de la muestra entre el 3º-4º día de vida del neonato⁴², para evitar captar el aumento fisiológico de la TSH que se produce tras el parto. La TSH neonatal alcanza su pico máximo a los 30-60 minutos del nacimiento, desciende en las siguientes 48 horas y se estabiliza entre el 3º-5º día de nacimiento^{37,38}. Sin embargo, en nuestro estudio las muestras se recogieron dentro del cribado del hipotiroidismo congénito, entre las 48-72 horas de vida del recién nacido. Para confirmar esta teoría, analizamos la media de TSHn según las horas de vida del neonato en el momento de la extracción confirmando una descenso progresivo de los valores de TSHn.

Para que la TSHn se pueda emplear como marcador de nutrición de yodo es imprescindible que se demuestre una relación entre la función tiroidea del recién nacido y la yoduria materna. En nuestro estudio se observa dicha relación: todos los nacidos de madres con yodosuficiencia presentan cifras de TSHn menores de 5 mUI/L y a mayor yoduria materna menores son las cifras de TSHn de su descendencia. Además, en el análisis de regresión logística multivariante se confirma que el déficit de yodo materno es un factor de riesgo para presentar una TSHn > 5 mUI/L.

Sin embargo, sabemos que la TSHn puede modificarse por múltiples factores maternos, neonatales y obstétricos. Entre estos factores se encuentra la función tiroidea materna. En nuestro estudio se observa que los nacidos de madres con TSH < 2,5 mUI/L presentan cifras más bajas de TSHn que los nacidos de madres con TSH ≥ 2,5 mUI/L. Sin embargo, en el análisis multivariante no se demuestra que la función tiroidea materna sea un factor de riesgo de TSHn elevada.

Otros factores que pueden afectar a la función tiroidea del recién nacido son aquellos relacionados con el tipo de parto, la edad gestacional y el peso al nacimiento. En nuestra población el peso neonatal superior a 2500 gramos se relaciona con un menor riesgo de TSHn elevada. En otros estudios también se ha relacionado el peso neonatal con la función tiroidea^{48,248,254}, de forma que un bajo peso se considera un criterio de exclusión de algunos estudios²⁵⁵. En nuestra población no se observa diferencias en función del tipo de parto o la edad gestacional, aunque sabemos que la prematuridad es un factor de riesgo de hipotiroidismo congénito y se relaciona con mayor riesgo de hipotiroxinemia transitoria en las primeras semanas de vida^{39,256,257}. Se analizaron otros factores que pueden influir sobre la TSHn como son el riesgo de pérdida de bienestar fetal y la puntuación en el test de Apgar, siendo esta última próxima a la significación estadística ($p= 0,054$).

En definitiva, nuestros resultados muestran que la TSH neonatal depende del peso del recién nacido y de la yoduria materna, sin otros factores que hayan demostrado aumentar el riesgo de TSHn elevada, por lo que confirman que la TSH neonatal es un buen marcador de nutrición de yodo en la población gestante. Teniendo en cuenta la recomendación de realizar un cribado de hipotiroidismo congénito universal y que este se debe realizar entre las 24-72 horas desde el nacimiento del niño, nuestra propuesta es, como ya se sugiere en otros estudios^{47,48}, que se reevalúe el punto de corte empleado para la definición de déficit de yodo teniendo en cuenta que la extracción de la muestra se haría entre el 1º-3º día de vida del recién nacido.

4. Reflexión final

El consumo de sal yodada en nuestra región y, en general, en España es bajo, muy alejado aún de la recomendación de más del 90% de los hogares que aconseja la OMS. Gracias al aporte de yodo incidental a través de los alimentos, especialmente los lácteos, se ha conseguido alcanzar niveles de nutrición de yodo óptimos en la población general, aunque con una distribución irregular entre comunidades. Si tenemos en cuenta la caída en el consumo de los productos lácteos y su sustitución por alternativas vegetales, habitualmente pobres en yodo, es posible que nuestro país vuelva a una situación de déficit de yodo, como ya han sufrido otros países europeos.

La fortificación universal de la sal de consumo, tanto la utilizada por la población como por la industria alimentaria, pondría fin a un problema de salud pública como son los trastornos por déficit de yodo y las consecuencias que acarrear. Sin embargo, dado que actualmente el consumo de sal yodada en España es voluntario, desde las instituciones y sociedades científicas debemos fomentar el uso de la sal yodada, especialmente en los hogares con mujeres en edad fértil y niños.

El uso de suplementos yodados en la gestación puede prevenir el déficit de yodo, sin embargo, su uso en regiones con déficit leve-moderado no ha demostrado efectos sobre el desarrollo neurológico del niño, probablemente debido al uso tardío de estos suplementos. Nuevamente, se deben hacer campañas para promover una nutrición óptima de yodo de mujeres en edad fértil, aconsejando el uso de suplementos yodados cuando no se alcance la cantidad diaria recomendada de yodo, siendo imprescindible que su uso sea preconcepcional.

Desde las instituciones se deben realizar programas de Salud Pública para la prevención del déficit de yodo y campañas periódicas y mantenidas en el tiempo para informar a la población y promover el uso de sal yodada, así como el consumo de lácteos y suplementos yodados, en caso necesario. Se ha demostrado que una población informada, consume más sal yodada y suplementos, mejorando así su nutrición de yodo^{258,259}.

Conclusiones

Conclusiones

1. El estado de nutrición de yodo de las gestantes del Área Sanitaria IV de Asturias es óptimo, con una yoduria adecuada en el primer y segundo trimestre de gestación. Tras el cambio del protocolo a una suplementación individualizada, se mantiene la yodosuficiencia en las gestantes de nuestra región, aunque aún hay una baja implantación de esta medida.

2. El consumo de sal yodada y suplementos yodados se ha incrementado con respecto al estudio previo, alcanzando cifras del 51,1% y 87,1%, respectivamente; mientras que el consumo de lácteos ha descendido, con un 48,9% de gestantes que consumen dos o más raciones diarias de productos lácteos.

3. El consumo habitual de sal yodada ha demostrado ser suficiente para alcanzar la yodosuficiencia en nuestras gestantes. El consumo de lácteos y suplementos yodados también contribuyen a mejorar su nutrición de yodo.

4. En nuestro estudio la función tiroidea se mantiene estable en el primer y segundo trimestre y es similar a la observada en el estudio previo. No se observa una relación entre la función tiroidea materna y la yoduria.

5. Los resultados de la función tiroidea según la ingesta de yodo demuestran que el uso de sal yodada en gestantes con autoinmunidad tiroidea negativa se relaciona con cifras más bajas de TSH materna, probablemente debido a una mayor repleción de los depósitos intratiroideos de yodo. En cambio, el uso de suplementos yodados en gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva se asocia con cifras de TSH más elevadas, en posible relación con el uso tardío de los suplementos yodados y al fallo en el escape del efecto de Wolff-Chaikoff.

6. La prevalencia de TSH neonatal > 5 mUI/L es superior al 3% que recomienda la OMS. El principal motivo que justifica este resultado es la toma de la muestra entre las 24-72 horas de vida del recién nacido.

7. La TSH neonatal ha demostrado ser un buen marcador de nutrición de yodo en nuestra población de gestantes, siendo el déficit de yodo materno un factor de riesgo para presentar TSH neonatal > 5 mUI/L.

8. Dado que actualmente se realiza la determinación de la TSH neonatal a todos los recién nacidos dentro del programa de cribado del hipotiroidismo congénito y que dicho cribado se tiene que efectuar entre el 1º-3º día de vida del neonato, creemos necesario reevaluar el punto de corte recomendado por la OMS para definir el déficit de yodo en la población.

Abreviaturas

Abreviaturas

CSI: Concentración salival de yodo

CUI: concentración urinaria de yodo

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

EUI: Excreción urinaria de yodo

hCG: hormona gonadotropina coriónica humana

HT: hormonas tiroideas

HHT: (eje) hipotálamo-hipófiso-tiroideo

IDD: Trastornos por déficit de yodo (iodine deficiency disorders)

IGN: Iodine Global Network

IOM: Instituto de Medicina

NIS: simportador de sodio-yoduro (Na/I simporter)

OMS: Organización Mundial de la Salud

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

T3: triyodotironina

T4: tiroxina

T4L: T4 libre

TBG: globulina fijadora de tiroxina

Tg: tiroglobulina

TSH: hormona estimulante del tiroides

TSHn: TSH neonatal

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

VN: valor de normalidad

Bibliografía

Bibliografía

1. Rosenfeld L. Discovery and Early Uses of Iodine. *J Chem Educ.* 2000;77(8):984-987. doi:10.1021/ED077P984
2. Chatin A. Recherches sur l'iode des eaux douces; de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. *C R Acad Sci Paris.* 1851;31:280-283.
3. Baumann E. Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. *ZPhys Chem.* Published online 1896:319-330.
4. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. doi:10.1210/er.2009-0011
5. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-145. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2017.02.012
6. Venturi S, Venturi M. Iodide, thyroid and stomach carcinogenesis: evolutionary story of a primitive antioxidant? *Eur J Endocrinol.* 1999;140(4):371-372. doi:10.1530/EJE.0.1400371
7. Fischer AJ, Lennemann NJ, Krishnamurthy S, et al. Enhancement of respiratory mucosal antiviral defenses by the oxidation of iodide. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(4):874-881. doi:10.1165/RCMB.2010-0329OC
8. Huang YY, Choi H, Kushida Y, Bhayana B, Wang Y, Hamblin MR. Broad-spectrum antimicrobial effects of photocatalysis using titanium dioxide nanoparticles are strongly potentiated by addition of potassium iodide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5445-5453. doi:10.1128/AAC.00980-16
9. Rösner H, Möller W, Groebner S, Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2159-2162. doi:10.3892/OL.2016.4811
10. Lee HS, Jang HJ, Lo EM, et al. Povidone-iodine results in rapid killing of thymic epithelial tumour cells through cellular fixation†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(3):353-359. doi:10.1093/ICVTS/IVY248

11. Cuenca-Micó O, Aceves C. Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3613. doi:10.3390/NU12123613
12. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients*. 2012;4(11):1740-1746. doi:10.3390/NU4111740
13. Arrizabalaga JJ, Jalón M, Espada M, Cañas M, Latorre PM. Iodine contents in conventional ultra-high temperature (UHT) processed cow milk: Changes over the year and regional differences. Implications for epidemiological studies on iodine nutritional status. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(6):383-393. doi:10.1016/j.endinu.2019.08.005
14. Hetzel B, Maberly G. Iodine. In: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, ed. *Academic Press INC*. Vol 2. 5th ed. ; 1986:139-208.
15. Iodine Global Network (IGN) - 4. Where do we get iodine from? Accessed December 23, 2021. <https://www.ign.org/4-where-do-we-get-iodine-from.htm>
16. Murray CW, Egan SK, Kim H, Beru N, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008;18(6):571-580. doi:10.1038/SJ.JES.7500648
17. Base de Datos BEDCA. Accessed December 23, 2021. <https://www.bedca.net/bdpub/index.php>
18. Murray IPC, Spiro MJ, Stanbury JB. The metabolism of iodine in the thyroid gland. *J Chronic Dis*. 1961;14(5):473-483. doi:10.1016/0021-9681(61)90013-3
19. Albert A, Keating F. Metabolic studies with I131 labeled thyroid compounds; comparison of the distribution and fate of radioactive d-1-thyroxine after oral and intravenous administration in the human. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949;9(12):1406-1421. doi:10.1210/JCEM-9-12-1406
20. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, de la Vieja A. The complex regulation of NIS expression and activity in thyroid and extrathyroidal tissues. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(10):T141-T165. doi:10.1530/ERC-21-0217

21. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:261-289. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-022516-034125
22. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi:10.1016/S0140-6736(08)61005-3
23. Iqbal A, Rehman A. Thyroid Uptake and Scan. In: StatPearls, ed. *Treasure Island, FL, USA, 2020*. Accessed December 24, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310438/>
24. Andersson M, Braegger CP. The Role of Iodine for Thyroid Function in Lactating Women and Infants. *Endocr Rev*. Published online November 17, 2021. doi:10.1210/ENDREV/BNAB029
25. Kopp P, Pesce L, Solis-S JC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(7):260-268. doi:10.1016/J.TEM.2008.07.001
26. Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, et al. Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(12):4469. doi:10.3390/nu13124469
27. de La Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(4):R225-R245. doi:10.1530/ERC-17-0515
28. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6. doi:10.3389/FENDO.2015.00177
29. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10(12A):1554-1570. doi:10.1017/S1368980007360928
30. Glinioer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10(12A):1542-1546. doi:10.1017/S1368980007360886

31. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011;97(1):137-148. doi:10.1093/BMB/LDQ039
32. Feely J. The physiology of thyroid function in pregnancy. *Postgrad Med J.* 1979;55(643):336-339. doi:10.1136/PGMJ.55.643.336
33. Glinoer D. Maternal thyroid function in pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(5):374-378. doi:10.1007/BF03348861
34. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nature Reviews Endocrinology* 2017 13:10. 2017;13(10):610-622. doi:10.1038/nrendo.2017.93
35. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2-3):137-140. doi:10.1016/J.JTEMB.2012.03.004
36. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072-1078. doi:10.1056/NEJM199410203311608
37. Bird JA, Spencer JAD, Mould T, Symonds ME. Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(2). doi:10.1136/FN.74.2.F132
38. Ramezani Tehrani F, Nazarpour S. Delivery factors and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(7):821-833. doi:10.1515/JPEM-2020-0740
39. LaFranchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(June):1-9. doi:10.3389/fendo.2021.666207
40. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(1):16-31. doi:10.1097/00003081-199703000-00005
41. de Escobar GM, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225-248. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012

42. World Health Organization (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>
43. Dror DK, Allen LH. Iodine in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2018;9(1):347S-357S. doi:10.1093/ADVANCES/NMY020
44. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev.* 2012;70(10):553-570.
45. World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, United Nations Children's Fund (UNICEF) (1994). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>. 2.
46. Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):63-75. doi:10.1016/j.beem.2009.08.007
47. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1446(1):44-65. doi:10.1111/nyas.14041
48. Vandevijvere S, Coucke W, Vanderpas J, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in Belgium: a useful indicator for detecting mild iodine deficiency? *PLoS One.* 2012;7(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0047770
49. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(4):841-863.
50. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1271-1280. doi:10.1210/JC.2012-3952

51. Stinca S, Andersson M, Weibel S, et al. Dried Blood Spot Thyroglobulin as a Biomarker of Iodine Status in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):23-32. doi:10.1210/JC.2016-2829
52. Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: A cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1630-1638. doi:10.1210/jc.2014-3704
53. Nazeri P, Shab-Bidar S, Pearce EN, Shariat M. Thyroglobulin Concentration and Maternal Iodine Status During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2020;30(5):767-779. doi:10.1089/THY.2019.0712
54. Farebrother J, Zimmermann MB, Assey V, et al. Thyroglobulin Is Markedly Elevated in 6- to 24-Month-Old Infants at Both Low and High Iodine Intakes and Suggests a Narrow Optimal Iodine Intake Range. *Thyroid.* 2019;29(2):268-277. doi:10.1089/thy.2018.0321
55. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):475-481. doi:10.1530/EJE-09-0262
56. Andersen S, Noahsen P, Westergaard L, Laurberg P. Reliability of thyroglobulin in serum compared with urinary iodine when assessing individual and population iodine nutrition status. *Br J Nutr.* 2017;117(3):441-449. doi:10.1017/S0007114517000162
57. Zimmermann MB, de Benoist B, Corigliano S, 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):4881-4887. doi:10.1210/JC.2006-1370
58. Als C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1367-1369. doi:10.1210/JCEM.85.4.6496

59. Charlton KE, Batterham MJ, Buchanan LM, Mackerras D. Intraindividual variation in urinary iodine concentrations: effect of adjustment on population distribution using two and three repeated spot urine collections. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003799. doi:10.1136/BMJOPEN-2013-003799
60. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press; 2001. doi:10.17226/10026
61. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid*. 2009;19(11):1281-1286. doi:10.1089/THY.2009.0094
62. 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(4):361-363. doi:10.1038/sj.ejcn.1600935
63. Kesteloot H, Joossens JV. On the determinants of the creatinine clearance: a population study. *J Hum Hypertens*. 1996;10(4):245-249.
64. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Hollowell JG. Urine iodine measurements, creatinine adjustment, and thyroid deficiency in an adult United States population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1019-1022. doi:10.1210/JC.2006-2156
65. Bourdoux P. Evaluation of the iodine intake: problems of the iodine/creatinine ratio--comparison with iodine excretion and daily fluctuations of iodine concentration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(3):S17-20. doi:10.1055/S-0029-1212039
66. Li C, Peng S, Zhang X, et al. The Urine Iodine to Creatinine as an Optimal Index of Iodine During Pregnancy in an Iodine Adequate Area in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1290-1298. doi:10.1210/JC.2015-3519

67. Manousou S, Eggertsen R, Hulthén L, Filipsson Nyström H. A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. *Eur J Nutr.* 2021;60(6):3411-3422. doi:10.1007/s00394-021-02515-1
68. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, et al. The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: Results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area. *Nutrients.* 2019;11(11):2639. doi:10.3390/nu11112639
69. de La Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(4):R225-R245. doi:10.1530/ERC-17-0515
70. Guo W, Pan Z, Zhang Y, et al. Saliva Iodine Concentration in Children and Its Association with Iodine Status and Thyroid Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):E3451-E3459. doi:10.1210/CLINEM/DGAA471
71. Vought RL, London WT. Effect of dietary iodine on serum inorganic and salivary iodine. *Metabolism.* 1965;14(6):699-707. doi:10.1016/0026-0495(65)90053-3
72. Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *J Nutr.* 2021;151(12):3671-3677. doi:10.1093/jn/nxab303
73. Guo W, Dong S, Jin Y, et al. Evaluation of variation of saliva iodine and recommendations for sample size and sampling time: Implications for assessing iodine nutritional status. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3559-3566. doi:10.1016/J.CLNU.2020.12.010
74. 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.* 2008;99(4):813-818. doi:10.1017/S0007114507842292
75. König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably

- estimate individual iodine status in women. *J Nutr.* 2011;141(11):2049-2054.
doi:10.3945/JN.111.144071
76. Vanderpas J. Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:293-322. doi:10.1146/ANNUREV.NUTR.26.010506.103810
77. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):286-295. doi:10.1016/S2213-8587(14)70225-6
78. Eastman CJ, Zimmermann MB. *The Iodine Deficiency Disorders.* MDText.com, Inc; 2000.
79. Teng D, Yang W, Shi X, et al. An Inverse Relationship Between Iodine Intake and Thyroid Antibodies: A National Cross-Sectional Survey in Mainland China. *Thyroid.* 2020;30(11):1656-1665. doi:10.1089/THY.2020.0037
80. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(6):645-652. doi:10.1016/j.semcdb.2011.07.009
81. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):35-39. doi:10.1080/14767050400028642
82. Chen X, Wu C, Wang Z, et al. Iodine nutrition status and thyroid autoimmunity during pregnancy: a cross-sectional study of 4635 pregnant women. *Nutr J.* 2022;21(1):7. doi:10.1186/S12937-022-00760-6
83. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-433. doi:10.1210/EDRV.18.3.0300
84. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):25-37.
doi:10.1530/EJE.0.151U025
85. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):22-28. doi:10.1210/JC.2011-1772

86. Delange F. The role of iodine in brain development. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(1):75-79. doi:10.1017/S0029665100000094
87. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr.* 2016;104 Suppl 3:918S-923S. doi:10.3945/AJCN.115.110429
88. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1954-1962. doi:10.1210/JC.2012-4249
89. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013;382(9889):331-337. doi:10.1016/S0140-6736(13)60436-5
90. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5957-5967. doi:10.1210/JC.2018-02559
91. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):389-412. doi:10.1093/ajcn/nqaa071
92. Nazeri P, Shariat M, Azizi F. Effects of iodine supplementation during pregnancy on pregnant women and their offspring: A systematic review and meta-analysis of trials over the past 3 decades. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):91-106. doi:10.1530/EJE-20-0927
93. Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics.* 1974;53(1):2-6. doi:10.1542/peds.53.1.2

94. Pharoah POD, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Int J Epidemiol.* 1987;16(1):68-73. doi:10.1093/IJE/16.1.68
95. Cobra C, Muhilal, Rusmil K, et al. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J Nutr.* 1997;127(4):574-578. doi:10.1093/JN/127.4.574
96. DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet.* 1997;350(9080):771-773. doi:10.1016/S0140-6736(96)12365-5
97. Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KMD, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1264-1271. doi:10.3945/AJCN.2009.28145
98. 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(1):108-114. doi:10.1093/AJCN/83.1.108
99. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, 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):437-442. doi:10.1210/JC.2006-1901
100. Ermans AM, Dumont JE, Bastenie PA. Thyroid function in a goiter endemic. Impairment of hormone synthesis and secretion in the goitrous gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963;23:539-549.
101. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015;8(1):8. doi:10.1186/S13044-015-0020-8
102. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid.* 2001;11(5):483-486. doi:10.1089/105072501300176435

103. Zimmermann MB, Andersson M. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):R13-R21. doi:10.1530/EJE-21-0171
104. World Health Organization., Nutrition Unit. (1996). Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Accessed August 20, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63322>
105. Chavasit V, Malaivongse P, Judprasong K. Study on Stability of Iodine in Iodated Salt by Use of Different Cooking Model Conditions. *J Food Compost Anal*. 2002;15(3):265-276. doi:10.1006/JFCA.2002.1054
106. Global Fortification Data Exchange | GFDx – Providing actionable food fortification data all in one place. Accessed August 17, 2022. <https://fortificationdata.org/>
107. Presidencia de Gobierno. Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. Accessed August 20, 2022. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1983/04/27/1424>
108. Vila L, Lucas A, Donnay S, et al. Iodine nutrition status in Spain Needs for the future. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(1):61-69. doi:10.1016/j.endinu.2019.02.009
109. The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children (SAC). Accessed August 23, 2022. https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_MAP_2021_SAC_-_7_May_2021.pdf
110. 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(1):20-24. doi:10.1210/JCEM.79.1.8027227

111. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K, et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD010734. doi:10.1002/14651858.CD010734.PUB2
112. Leung AM, LaMar A, He X, Braverman LE, Pearce EN. Iodine status and thyroid function of Boston-area vegetarians and vegans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1303-7. doi:10.1210/JC.2011-0256
113. European Food Safety Authority Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. Opinion of the Scientific Panel on additives and products or substances used in animal feed (FEEDAP) on the use of iodine in feedingstuffs. *EFSA Journal.* 2005;3(2). doi:10.2903/J.EFSA.2005.168
114. Flachowsky G, Halle I, Schultz AS, Wagner H, Dänicke S. Long term study on the effects of iodine sources and levels without and with rapeseed cake in the diet on the performance and the iodine transfer into body tissues and eggs of laying hens of two breeds. *Landbauforsch Appl Agric Forestry Res.* 2017;67(3-4):129-140. doi:10.3220/LBF1508828060000
115. Schöne F, Spörl K, Leiterer M. Iodine in the feed of cows and in the milk with a view to the consumer's iodine supply. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;39:202-209. doi:10.1016/J.JTEMB.2016.10.004
116. Arrizabalaga JJ, Jalón M, Espada M, Cañas M, Latorre PM. Iodine concentration in ultra-high temperature pasteurized cow's milk. Applications in clinical practice and in community nutrition. *Med Clin (Barc).* 2015;145(2):55-61. doi:10.1016/j.medcli.2014.04.027
117. van der Reijden OL, Zimmermann MB, Galetti V. Iodine in dairy milk: Sources, concentrations and importance to human health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(4):385-395. doi:10.1016/J.BEEM.2017.10.004
118. Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, et al. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a Danish population: effect of geography, supplements and food choice. *Br J Nutr.* 2002;87(1):61-69. doi:10.1079/bjn2001474

119. Girelli ME, Coin P, Mian C, et al. Milk represents an important source of iodine in schoolchildren of the Veneto region, Italy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(8):709-713. doi:10.1007/BF03347510
120. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, et al. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr*. 2011;30(1):44-48. doi:10.1016/j.clnu.2010.07.001
121. Phillips DIW. Iodine, milk, and the elimination of endemic goitre in Britain: The story of an accidental public health triumph. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(4):391-393. doi:10.1136/jech.51.4.391
122. van der Reijden OL, Galetti V, Hulmann M, et al. The main determinants of iodine in cows' milk in Switzerland are farm type, season and teat dipping. *Br J Nutr*. 2018;119(5):559-569. doi:10.1017/S0007114517003798
123. Li M, Waite K v., Ma G, Eastman CJ. Declining iodine content of milk and re-emergence of iodine deficiency in Australia. *Med J Aust*. 2006;184(6):307. doi:10.5694/J.1326-5377.2006.TB00248.X
124. Bath SC, Button S, Rayman MP. Iodine concentration of organic and conventional milk: implications for iodine intake. *Br J Nutr*. 2012;107(7):935-940. doi:10.1017/S0007114511003059
125. McMullan P, Hamill L, Doolan K, et al. Iodine deficiency among pregnant women living in Northern Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(5):639-645. doi:10.1111/cen.14065
126. Adalsteinsdottir S, Tryggvadottir EA, Harolfsdottir L, et al. Insufficient iodine status in pregnant women as consequence of dietary changes. *Food Nutr Res*. 2020;64:1-8. doi:10.29219/fnr.v64.3653
127. 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(12A):1606-1611. doi:10.1017/S1368980007361004

128. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
doi:10.1089/thy.2016.0457
129. de Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-2565. doi:10.1210/jc.2011-2803
130. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
doi:10.1159/000362597
131. Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal assessment and quantification of iodine nutrition in pregnancy and lactation: Laboratory and clinical methods, controversies and future directions. *Nutrients*. 2019;11(10):2378.
doi:10.3390/nu11102378
132. Andersen SL, Laurberg P. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):35-43.
doi:10.1159/000444254
133. Suplementación con Yodo y Ácido Fólico durante el embarazo y la lactancia. Resumen y recomendaciones del taller llevado a cabo en Bilbao el 30 de octubre de 2012.
https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Taller_yodo_embarazo_lactancia.pdf
134. Donnay S, Arena J, Lucas A, et al. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(1):27-34. doi:10.1016/j.endonu.2013.05.004

135. Escudero Gomis AI, Eyaralar Riera B, Mosquera Tenreiro C, et al. Recomendaciones acerca de la nutrición con yodo en la etapa preconcepcional, el embarazo y la lactancia. Published January 9, 2015. Accessed August 19, 2022. <https://www.astursalud.es/documents/31867/228148/Informe+nutrición+con+yodo+en+embarazo+090115.pdf/7f57a964-8b37-6990-a2fa-0282065d11c7>
136. Velasco I, Vila L, Goya M, et al. DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA DISFUNCION TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO (SEGO/SEEN) Marzo 2022. Accessed August 19, 2022. <https://www.seen.es/portal/noticias/noticia-documento-disfuncion-tiroidea-embarazo-sego-seen>
137. Moleti M, Presti VP lo, Campolo MC, et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2616-2621. doi:10.1210/jc.2008-0352
138. Santiago P, Velasco I, Muela JA, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British Journal of Nutrition.* 2013;110(5):831-839. doi:10.1017/S0007114512005880
139. Völzke H, Erlund I, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. How Do We Improve the Impact of Iodine Deficiency Disorders Prevention in Europe and Beyond? *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):193-200. doi:10.1159/000490347
140. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority. Published 2006. Accessed December 26, 2021. <http://www.efsa.eu.int>
141. WHO, FAO. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.* 2nd ed. (World Health Organization, ed.); 2004. Accessed December 26, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
142. Allen LH, Carriquiry AL, Murphy SP. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. *Adv Nutr.* 2020;11(3):469-483. doi:10.1093/ADVANCES/NMZ096

143. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):136-142. doi:10.1038/nrendo.2013.251
144. WOLFF J, CHAIKOFF IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinol*. 1949;45(5). doi:10.1210/endo-45-5-504
145. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5):501-510. doi:10.1089/105072501300176462
146. Mu L, Chengyi Q, Qidong Q, et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet*. 1987;2(8553):257-259. doi:10.1016/S0140-6736(87)90838-5
147. Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G. Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health*. 2011;90(10):1633-1635. doi:10.2105/AJPH.90.10.1633
148. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, 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):3122-3127. doi:10.1210/JC.2007-0732
149. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid*. 1998;8(1):83-100. doi:10.1089/THY.1998.8.83
150. Delange F, de Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*. 1999;9(6):545-556. doi:10.1089/THY.1999.9.545
151. Connolly RJ, Vidor GI, Stewart JC. Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodation of bread. *Lancet*. 1970;1(7645):500-502. doi:10.1016/S0140-6736(70)91582-5

152. Todd CH, Allain T, Gomo ZAR, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet*. 1995;346(8989):1563-1564. doi:10.1016/S0140-6736(95)92095-1
153. Azizi F, Hedayati M, Rahmani M, Sheikholeslam R, Allahverdian S, Salarkia N. Reappraisal of the risk of iodine-induced hyperthyroidism: an epidemiological population survey. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(1):23-29. doi:10.1007/BF03345525
154. Baltisberger BL, Minder CE, Burgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1995;132(5):546-549. doi:10.1530/EJE.0.1320546
155. Dremier S, Coppée F, Delange F, Vassart G, Dumont JE, van Sande J. Clinical review 84: Thyroid autonomy: mechanism and clinical effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4187-4193. doi:10.1210/JCEM.81.12.8954013
156. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(4):485-491. doi:10.1530/EJE.0.1430485
157. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):561-566. doi:10.1210/JCEM.84.2.5508
158. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499. doi:10.1210/JCEM.87.2.8182
159. Pearce EN, Gerber AR, Gootnick DB, et al. Effects of chronic iodine excess in a cohort of long-term American workers in West Africa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5499-5502. doi:10.1210/JC.2002-020692

160. van Welie N, Portela M, Dreyer K, et al. Iodine contrast prior to or during pregnancy and neonatal thyroid function: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):189-198. doi:10.1530/EJE-20-0627
161. de Vasconcellos Thomas J, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm Res.* 2009;72(6):344-347. doi:10.1159/000249162
162. Abel MH, Korevaar T, Erlund I, et al. Iodine intake is associated with thyroid function in mild- to moderately iodine deficient pregnant women. *Thyroid.* 2018;28(10):1359-1371. doi:10.1089/thy.2018.0305
163. Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, et al. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the Norwegian mother and child cohort study. *J Nutr.* 2017;147(7):1314-1324. doi:10.3945/jn.117.250456
164. Murcia M, Espada M, Julvez J, et al. Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: the INMA Mother and Child Cohort Study. *J Epidemiol Community Health (1978).* 2018;72(3):216-222. doi:10.1136/JECH-2017-209830
165. Chen R, Li Q, Cui W, et al. Maternal Iodine Insufficiency and Excess Are Associated with Adverse Effects on Fetal Growth: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *J Nutr.* 2018;148(11):1814-1820. doi:10.1093/jn/nxy182
166. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *B World Health Organ.* 2005;83(7):518-525. Accessed August 23, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175826/>
167. Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, Andersson M, Lazarus JH. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):672-674. doi:10.1016/S2213-8587(15)00263-6
168. Gizak M, Rogers L, Gorstein J, Zimmermann M, Andersson M. Global iodine status in school-age children, women of reproductive age, and pregnant women in

2017. Presented as a poster at Nutrition 2018, the American Society for Nutrition annual conference, on 9-12 June, 2018, Boston, MA, USA. Accessed August 23, 2022. https://www.ign.org/cm_data/251_Gizak_poster.pdf
169. Escobar del Rey F. Goitre and iodine deficiency in Spain. *Lancet*. 1985;2(8447):149-150.
170. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr*. 2012;31(6):882-888. doi:10.1016/j.clnu.2012.04.004
171. Vila L, Donnay S, Arena J, et al. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. *Br J Nutr*. 2016;115(9):1623-1631. doi:10.1017/S0007114516000660
172. Menéndez Torre E, Díaz Cadórniga FJ, Aranda Regules J, Boix Pallares P, Aller Granda J, Rabal Artal A. Estudio epidemiológico del bocio endémico en la población escolar asturiana. *Endocrinol*. 1987;34:29-34.
173. Delgado E, Díaz-Cadórniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés MM, Méndez A. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr*. 2004;51(9):492-496. doi:10.1016/S1575-0922(04)74655-0
174. Riestra Fernández M, Menéndez Torre E, Díaz Cadórniga F, Fernández Fernández JC, Delgado Álvarez E. Iodine nutritional status in Asturian schoolchildren. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(9):491-497. doi:10.1016/j.endinu.2017.06.003
175. Santiago J, Pastor J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Deficiencia de yodo y función tiroidea en la embarazada. *Endocrinol Nutr*. 1999;46:7.
176. Díaz-Cadórniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr*. 2004;51(1):2-13. doi:10.1016/S1575-0922(04)74574-X
177. Menéndez Torre E, Delgado Alvarez E, Rabal Artal A, et al. Nutrición de yodo en mujeres embarazadas del área de Oviedo. ¿Es necesaria la suplementación con yodo? *Endocrinol Nutr*. 2014;61(8):404-409. doi:10.1016/j.endonu.2014.02.005

178. Jaén Díaz JI, de Castro FL, García BC, Balduz FS, Marcos JS, Dal Gesso CM. Enfermedad tiroidea y estado de yodación en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(5):196-201. doi:10.1016/S1575-0922(08)70668-5
179. Peris Roig B, Calvo Rigual F, Tenias Burillo JM, Merchante Alfaro Á, Presencia Rubio G, Miralles Dolz F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(1):9-12. doi:10.1016/S1575-0922(09)70188-3
180. Ruiz AM, Martínez EG, Rodríguez MÁR, et al. Yododeficiencia en mujeres gestantes del Área Sanitaria de Palencia (España). *Endocrinol Nutr.* 2009;56(10):452-457. doi:10.1016/S1575-0922(09)73313-3
181. Murcia M, Rebagliato M, Espada M, et al. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(12):1094-1099. doi:10.1136/JECH.2009.092593
182. Torres MT, Francés L, Vila L, et al. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):249. doi:10.1186/s12884-017-1423-4
183. González Mateo MC, Fernández Fernández M, Valdazo Revenga V, García Menéndez L, Díez Hernández A, Rodríguez Rodríguez R. Assessment of iodine nutritional status and thyroxine levels in pregnant women from different geographic areas of the Castile and Leon. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(8):416-421. doi:10.1016/J.ENDONU.2011.05.014
184. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, et al. Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaén (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2011;58(2):62-67. doi:10.1016/J.ENDONU.2010.12.004
185. Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Reference values and variability study of thyroid hormones in pregnant women from El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(10):549-554. doi:10.1016/J.ENDONU.2013.04.007
186. Álvarez Ballano D, Bandrés Nivelá MO, Gracia Ruiz ML, et al. Thyroid hormone reference ranges in pregnant women using 2 different immunoassays: the

- importance of the method over universal single values, in line with international recommendations of 2017. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2019;46(1):21-27.
doi:10.1016/J.GINE.2017.09.001
187. Travers CA, Guttikonda K, Norton CA, et al. Iodine status in pregnant women and their newborns: are our babies at risk of iodine deficiency? *Med J Aust*. 2006;184(12):617-620. doi:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00417.x
188. Bath SC, Rayman MP. Iodine deficiency in the UK: An overlooked cause of impaired neurodevelopment? *Proc Nutr Soc*. 2013;72(2):226-235.
doi:10.1017/S0029665113001006
189. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. A Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):208-220.
doi:10.1007/s12011-018-1606-5
190. Guo W, Wang W, Jin Y, et al. Trimester-Specific Thyroid Function in Pregnant Women with Different Iodine Statuses. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):165-174.
doi:10.1159/000506276
191. Kusriani I, Farebrother J, Mulyantoro DK. Adequately iodized salt is an important strategy to prevent iodine insufficiency in pregnant women living in Central Java, Indonesia. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242575.
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0242575
192. Menon KC, Skeaff SA, Thomson CD, et al. The effect of maternal iodine status on infant outcomes in an iodine-deficient Indian population. *Thyroid*. 2011;21(12):1373-1380. doi:10.1089/thy.2011.0130
193. Verhagen NJE, Gowachirapant S, Winichagoon P, Andersson M, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572984. doi:10.3389/FENDO.2020.572984
194. Murillo-Llorente MT, Fajardo-Montañana C, Pérez-Bermejo M. Reference values of thyroid hormones during the first trimester of pregnancy in valencian

- community (Spain) and their relationship with iodine intake. *Nutrients*. 2020;12(5):1433. doi:10.3390/nu12051433
195. Ollero MD, Martínez JP, Pineda J, Toni M, Espada M, Anda E. Change over time in the iodine nutritional status of pregnant women from the Pamplona healthcare region. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(10):643-649. doi:10.1016/j.endinu.2019.12.006
196. Donnay S, Fajardo C, Fernández-García JC, et al. Diagnosis, treatment, and management of gestational hypothyroidism. The TIROGEST study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(1):36-42. doi:10.1016/j.endinu.2019.03.008
197. Muñoz Del Caz A, Aparicio A, Perea JM, Ortega RM, López-Sobaler AM, Madrid M. Iodine dietary sources in Spanish adult population. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2020;26(3):157-164.
198. Bath SC, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: The influence of diet and nutritional supplements on iodine status. *Br J Nutr*. 2014;111(9):1622-1631. doi:10.1017/S0007114513004030
199. Lago-Sampedro A, García-Escobar E, Rubio-Martín E, et al. Dairy product consumption and metabolic diseases in the Di@bet.es study. *Nutrients*. 2019;11(2):262. doi:10.3390/nu11020262
200. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: A cross-sectional multicenter study. *J Nutr*. 2018;148(4):587-598. doi:10.1093/jn/nxy015
201. Yu Z, Zheng C, Zheng W, et al. Mild-to-moderate iodine deficiency in a sample of pregnant women and salt iodine concentration from Zhejiang province, China. *Environ Geochem Health*. 2020;42(11):3811-3818. doi:10.1007/S10653-020-00640-0
202. Wang Z, Zhu W, Mo Z, et al. An Increase in Consuming Adequately Iodized Salt May Not Be Enough to Rectify Iodine Deficiency in Pregnancy in an Iodine-

- Sufficient Area of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(2):206.
doi:10.3390/IJERPH14020206
203. Cui Y, Wang Y, Hou C, et al. Iodine in household cooking salt no longer plays a crucial role in iodine status of residents in Tianjin, China. *Eur J Nutr*. 2022;61(5):2435-2449. doi:10.1007/S00394-021-02792-W
204. Köse Aktaş A, Gökçay Canpolat A, Aydın Ü, et al. Intensifying Iodine Deficiency Throughout Trimesters of Pregnancy in a Borderline Iodine-Sufficient Urban Area, Ankara, Turkey. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(6):2667-2672.
doi:10.1007/S12011-021-02903-Y
205. Andersson M, Hunziker S, Fingerhut R, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. Effectiveness of increased salt iodine concentration on iodine status: trend analysis of cross-sectional national studies in Switzerland. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):581-593. doi:10.1007/S00394-019-01927-4
206. Candido AC, Priore SE, Macedo M de S, Franceschini SDCC. Factors associated with the nutritional status of iodine in the maternal-infant group: a systematic review. *Cien Saude Colet*. 2021;26(4):1381-1390. doi:10.1590/1413-81232021264.13482019
207. Ollero MD, Martínez JP, Pineda J, Toni M, Espada M, Anda E. Change over time in the iodine nutritional status of pregnant women from the Pamplona healthcare region. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(10):643-649.
doi:10.1016/j.endinu.2019.12.006
208. Prpić M, Franceschi M, Vidranski V, et al. Iodine status and thyroid function in lactating woman and infants - a survey in the Zagreb Area, Croatia. *Acta Clin Croat*. 2021;60(2):259-267. doi:10.20471/ACC.2021.60.02.12
209. de Oliveira Campos R, Lima SCR, de Souza Braga Filho J, et al. Association of Salt Iodization and Urine Iodine Concentration in Schoolchildren from Public Schools in Northeast of Brazil. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(12):4423-4429.
doi:10.1007/S12011-020-02571-4

210. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):791-813. doi:10.1093/IJE/DYP139
211. Ferreira P, Pinheiro C, Matta Coelho C, et al. The association of milk and dairy consumption with iodine status in pregnant women in Oporto region. *Br J Nutr.* 2021;126(9):1314-1322. doi:10.1017/S000711452100009X
212. O’Kane SM, Pourshahidi LK, Mulhern MS, et al. Cow milk consumption increases iodine status in women of childbearing age in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2018;148(3):401-408. doi:10.1093/jn/nxx043
213. García Ascaso MT, Pérez PR, Alcol EC, et al. Nutritional status of iodine in children: When appropriateness relies on milk consumption and not adequate coverage of iodized salt in households. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;30:52-58. doi:10.1016/J.CLNESP.2019.02.007
214. Aakre I, Morseth MS, Dahl L, et al. Iodine status during pregnancy and at 6 weeks, 6, 12 and 18 months post-partum. *Matern Child Nutr.* 2021;17(1):e13050. doi:10.1111/mcn.13050
215. Melero V, Runkle I, de la Torre NG, et al. The Consumption of Food-Based Iodine in the Immediate Pre-Pregnancy Period in Madrid Is Insufficient. San Carlos and Pregnancy Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(12):4458. doi:10.3390/NU13124458
216. Bath SC, Verkaik-Kloosterman J, Sabatier M, et al. A systematic review of iodine intake in children, adults, and pregnant women in Europe—comparison against dietary recommendations and evaluation of dietary iodine sources. *Nutr Rev.* 2022;80(11):2154-2177. doi:10.1093/nutrit/nuac032
217. Brantsæter AL, Abel MH, Haugen M, Meltzer HM. Risk of suboptimal iodine intake in pregnant norwegian women. *Nutrients.* 2013;5(2):424-440. doi:10.3390/nu5020424
218. Nicol K, Thomas E, Nugent A, Woodside J, Hart K, Bath SC. Iodine fortification of plant-based dairy and fish alternatives - The effect of substitution on iodine

- intake based on a market survey in the UK. *Br J Nutr.* 2022;4:1-11.
doi:10.1017/S0007114522001052
219. Dineva M, Rayman MP, Bath SC. Iodine status of consumers of milk-alternative drinks v. cows' milk: data from the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2021;126(1):28-36. doi:10.1017/S0007114520003876
220. Matta Coelho C, Guimarães J, Bracchi I, et al. Noncompliance to iodine supplementation recommendation is a risk factor for iodine insufficiency in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(10):1865-1874. doi:10.1007/S40618-022-01813-7
221. Refaat B, Azzeh F. Factors Associated with Thyroid Disorders and Iodine Adequacy in Pregnant Saudi Women. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(5):1715-1728. doi:10.1007/s12011-020-02301-w
222. Young AE, Kemp JF, Uhlon C, et al. Improved first trimester maternal iodine status with preconception supplementation: The Women First Trial. *Matern Child Nutr.* 2021;17(4):13204. doi:10.1111/mcn.13204
223. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Mourri AB, van Oyen H, Moreno-Reyes R. Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey. *Br J Nutr.* 2013;109(12):2276-2284. doi:10.1017/S0007114512004473
224. Cannas A, Rayman MP, Kolokotroni O, Bath SC. Iodine status of pregnant women from the Republic of Cyprus. *Br J Nutr.* 2022;3:1-25.
doi:10.1017/S0007114522000617
225. Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Sørensen A, Vestergaard P, Andersen SL. Iodine status in Danish pregnant women after an increase in iodine fortification. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;4. doi:10.1111/CEN.14797
226. Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):629-637.
doi:10.1016/S2213-8587(19)30153-6

227. Sitoris G, Veltri F, Kleynen P, et al. The Impact of Thyroid Disorders on Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. *Thyroid*. 2020;30(1):106-115. doi:10.1089/thy.2019.0199
228. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):883-892. doi:10.1210/CLINEM/DGAA945
229. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:823710. doi:10.3389/FENDO.2022.823710
230. Ortega Carpio A, Vázquez Rico I, Castaño López MA, Duarte González L, Montilla Álvaro M, Ruiz Reina A. Thyrotropin reference ranges during pregnancy in the province of Huelva, Spain. *Semergen*. 2018;44(6):372-379. doi:10.1016/j.semerg.2017.08.008
231. Arrobas-Velilla T, González-Rodríguez C, Barco-Sánchez A, et al. Deficiencia nutricional de yodo en gestantes pertenecientes al distrito sanitario Sierra de Huelva-Andévalo, sur de España. *Rev Invest Clin*. 2011;63(5):467-474.
232. Corcino CM, Berbara TM, Saraiva DA, et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public Health Nutr*. 2019;22(7):1232-1240. doi:10.1017/S1368980019000399
233. Tian W, Yan W, Liu Y, Zhou F, Wang H, Sun W. The Status and Knowledge of Iodine among Pregnant Women in Shanghai. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(12):4489-4497. doi:10.1007/S12011-021-02587-4
234. Fan P, Luo ZC, Tang N, et al. Advanced Maternal Age, Mode of Delivery, and Thyroid Hormone Levels in Chinese Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:913. doi:10.3389/FENDO.2019.00913
235. Bashir MF, Elechi HA, Jarrett OO, et al. Cord Blood Thyroid Stimulating Hormone Values in Healthy Term Babies delivered at Abubakar Tafawa Balewa University

- Teaching Hospital Bauchi, Northeastern Nigeria. *West Afr J Med*. 2022;39(6):603-608.
236. González Martínez S, Avello Llano N, EscuderoGomis AI, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre EL. Influencia del consumo de sal yodada y suplemento yodado sobre la función tiroidea en gestantes yodosuficientes. 62 Congreso Sociedad Española Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutric*. 2021;68:1-21.
237. Delshad H, Raeisi A, Abdollahi Z, et al. Iodine supplementation for pregnant women: a cross-sectional national interventional study. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(10):2307-2314. doi:10.1007/s40618-021-01538-z
238. Næss S, Markhus MW, Strand TA, et al. Iodine nutrition and iodine supplement initiation in association with thyroid function in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant and postpartum women. *J Nutr*. 2021;151(10):3187-3196. doi:10.1093/jn/nxab224
239. Moleti M, di Bella B, Giorgianni G, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):762-768. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04007.x
240. Katko M, Gazso AA, Hircsu I, et al. Thyroglobulin level at week 16 of pregnancy is superior to urinary iodine concentration in revealing preconceptional and first trimester iodine supply. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1):12470. doi:10.1111/MCN.12470
241. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014;72(4):267-284. doi:10.1111/NURE.12102
242. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009;19(5):511-519. doi:10.1089/THY.2008.0341

243. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012;161(4):760-762. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.057
244. Chen W, Sang Z, Tan L, et al. Neonatal thyroid function born to mothers living with long-term excessive iodine intake from drinking water. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):399-404. doi:10.1111/CEN.12625
245. Valizadeh M, Moezzi F, Khavassi Z, Movahedinia M, Mazloomzadeh S, Mehran L. Influence of topical iodine-containing antiseptics used during delivery on recall rate of congenital hypothyroidism screening program. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(9):973-978. doi:10.1515/JPEM-2016-0164
246. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):853-863. doi:10.1016/S2213-8587(17)30332-7
247. Chen Y, Guo W, Pan Z, et al. Exploration of the optimal range of urinary iodine concentration in Chinese pregnant women in mildly iodine-deficient and -sufficient areas. *Eur J Nutr*. 2022;61(3):1221-1230. doi:10.1007/S00394-021-02693-Y
248. Zhang Y, Du C, Wang W, et al. Effect of maternal and neonatal factors on neonatal thyroid stimulating hormone: Results from a population-based prospective cohort study in China. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;49:151-156. doi:10.1016/J.JTEMB.2018.05.008
249. Schiller T, Agmon A, Ostrovsky V, Shefer G, Knobler H, Zornitzki T. Moderate Iodine Deficiency Is Common in Pregnancy but Does Not Alter Maternal and Neonatal Thyroid Function Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:523319. doi:10.3389/fendo.2020.523319
250. Vural M, Koc E, Evliyaoglu O, et al. Iodine status of Turkish pregnant women and their offspring: A national cross-sectional survey. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;63:126664. doi:10.1016/J.JTEMB.2020.126664

251. Sukkhajaiwaratkul D, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, et al. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy and lactation on iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone. *J Perinatol*. 2014;34(8):594-598. doi:10.1038/JP.2014.62
252. Nazeri P, Mirmiran P, Kabir A, Azizi F. Neonatal thyrotropin concentration and iodine nutrition status of mothers: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(6):1628-1638. doi:10.3945/ajcn.116.131953
253. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):388-392. doi:10.1093/AJCN.82.2.388
254. di Dalmazi G, Carlucci MA, Semeraro D, et al. A Detailed Analysis of the Factors Influencing Neonatal TSH: Results From a 6-Year Congenital Hypothyroidism Screening Program. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:456. doi:10.3389/FENDO.2020.00456
255. Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutr Res*. 2015;35(11):975-981. doi:10.1016/j.nutres.2015.09.002
256. Zdraveska N, Kocova M. Thyroid function and dysfunction in preterm infants—Challenges in evaluation, diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(4):556-570. doi:10.1111/cen.14481
257. Murphy N, Hume R, van Toor H, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2824-2831. doi:10.1210/JC.2003-030317
258. Pinheiro C, Moreira NX, Ferreira P, et al. Iodine knowledge is associated with iodine status in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort study. *Br J Nutr*. 2021;126(9):1331-1339. doi:10.1017/S0007114521000155

259. Wang Z, Wu Y, Shi Z, et al. Association of iodine-related knowledge, attitudes and behaviours with urinary iodine excretion in pregnant women with mild iodine deficiency. *J Hum Nutr Diet.* 2021;34(2):314-323. doi:10.1111/JHN.12837