

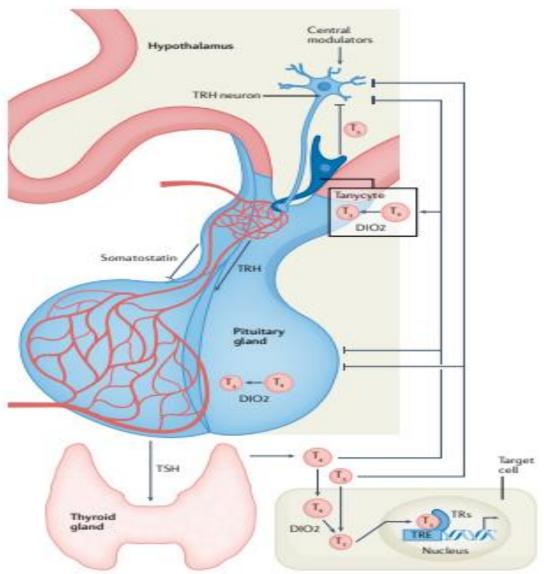
پیشگیری از بیماری های تیروئید

دكتر فريدون عزيزي

استاد ممتاز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

وبینار روز جهانی تیروئید پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم ۱۹ خرداد ۱۴۰۳

Regulation of thyroid function



Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Nat Rev Dis Primers 2022; 8: 30

موضوعات مطرح شده در رابطه با پیشگیری از بیماریهای تیروئید

پیشگیری ابتدایی و اولیه

- ۱. اصلاح کمبود ید
- ٢. قطع مصرف دخانيات
- ۳. ارتباط مصرف الکل و پرکاری تیروئید

پیشگیری ثانویه

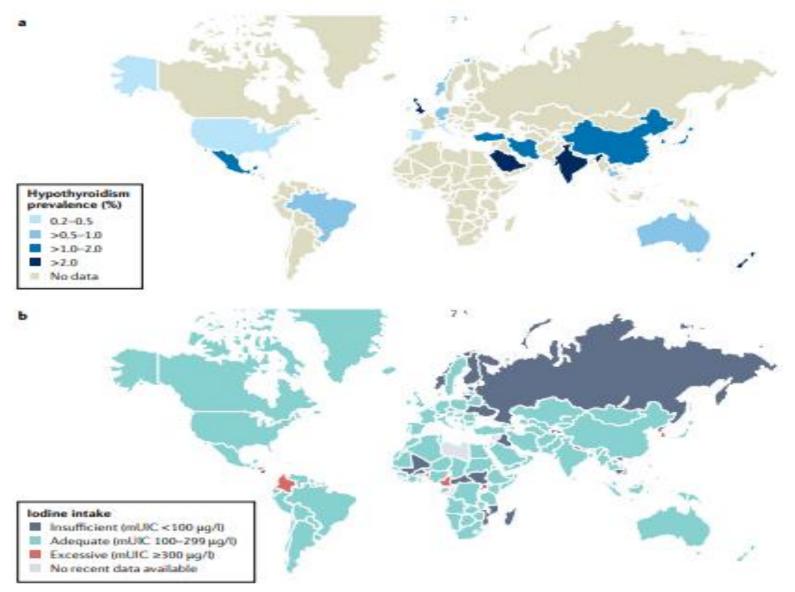
- ۱. کمکاری مادرزادی تیروئید
- ٢. اختلالات زيرباليني تيروئيد
- ۳. تشخیص سرطان تیروئید با اولتراسونوگرافی
 - ۴. غربالگری تیروئید گرهدار با کالسی تونین
 - ۵. غربالگری با RET
 - ۶. غربالگری تیروئید در حاملگی
 - ٧. افتالموپاتي گريوز

پیشگیری ثالثیه

- ۸. بیماریهای یاتروژنیک
- ٩. حاملگي و اختلالات تيروئيد
- ۱۰. توقف بیماری با مراقبتهای مطلوب

شيوع بیماری های تيروئيد چگونه است؟

Global prevalence of overt hypothyroidism and iodine status



Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Nat Rev Dis Primers 2022; 8: 30

Primordial prevention

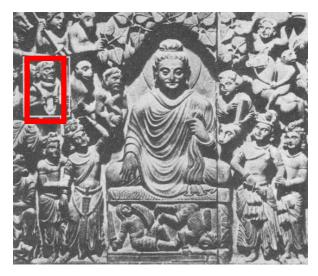
Includes actions and measures that inhibit the emergence of risk factors in the form of environmental, economic, social, and behavioral conditions and cultural patterns of living.

Elimination or reduction of risk factors prior to the onset of disease, which removes the possibility that the disease will ever occur.

Primordial and primary preventions of thyroid disease

- 1. Correction of iodine deficiency
 - Whole population in iodine deficient regions
 - Pregnant and lactating women in iodine sufficient areas?
- 2. Tobacco smoking sessation
 - ➤ Graves, Graves' eye disease and ATD (?)
 - Thyroid nodules?
- 3. Alcohol and Graves

Goiter has been known since the days of Lord Buddha and before



Earliest evidence of goiter: 3000 BC

Cretinism, Tip of the Iceberg



1% - 10% Cretinism

5% - 30% Some brain damage

30% - 70% Loss of energy due to hypothyroidism





Importance of iodine and thyroid hormones in brain development

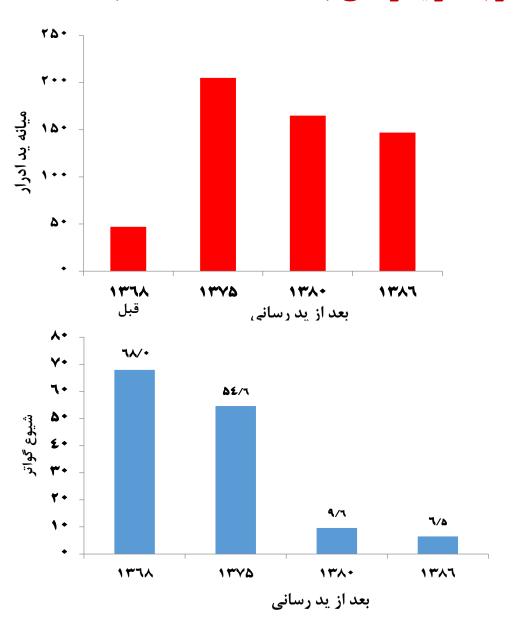
- 50,000 brain cells produced/second in developing fetal brain
- 100 billion brain cells in adult
- One million billion connections between these brain cells: Determine IQ



برنامه یدرسانی در کشور

- ۱۳۶۷: تشکیل کمیته کشوری برای کنترل بیماری های ناشی از کمبود ید
 - ۱۳۶۸: اولین بررسی کشوری شیوع گواتر
 - ۱۳۶۹: شروع تولید نمک یددار و توزیع آن
 - ۷۳-۷۳۰: ادغام برنامه پدرسانی در شبکه بهداشتی درمانی
 - ۱۳۷۳: قانون همگانی شدن تولید نمک یددار برای خانوارها
 - ۱۳۷۵: دومین پایش ملی
 - ۱۳۸۱: سومین پایش ملی
- ۱۳۸۲: شناسایی کشور "عاری از کمبود ید" توسط سازمان جهانی بهداشتی
 - ۱۳۸۶: چهار پایش ملی
 - ۱۳۹۳: پنجمین پایش ملی
 - ۱۳۹۴: اولین بررسی ملی زنان باردار کشور
 - ۱۳۹۶: بررسی ملی زنان باردار کشور پس از مکمل یاری ید

میانه ید ادرار و شیوع گواتر در دانش آموزان در چهار بررسی کشوری قبل (۱۳۶۸) و بعد از ید رسانی (۱۳۷۵، ۱۳۸۰، ۱۳۸۶)



تاثیر حذف کمبود ید در سلامت جامعه ایرانی

پیشگیری از بروز گواتر در بیش از ۳۰ میلیون متولدین ۳۰ سال اخیر

افزایش ۹۰٬۰۰۰،۰۰۰ ضریب هوشی در کودکان و نوجوانان

پیشگیری از هزاران اعمال جراحی گواتر در بزرگسالان

❖ صرفه جویی ۲۰،۰۰۰،۰۰۰ ریال (۲۰،۰۰۰،۰۰۰ یورو)

در هزینه های بهداشتی درمانی

افزایش نیاز به ید در بارداری

•افزایش اندازه تیروئید در بارداری در مناطقی که کمبود ید دارند حدود ۲۰-۴۰ درصد و در مناطق با تغذیه کافی ید، حدود ۱۰ درصد گزارش شده است.

•به دلیل افزایش نیاز، تولید تیروکسین (T_4) و ترییدوتیرونین (T_3) تا ۵۰ درصد افزایش می یابد.

•نیاز به دریافت ید روزانه نیز یک و نیم برابر شده، از ۱۵۰ میکروگرم به حدود ۲۵۰ میکروگرم در روز افزایش می یابد.

•در زن باردار مبتلا به کمبود ید درجات مختلفی از کمکاری تیروئید در خود او و در جنین ظاهر میشود.

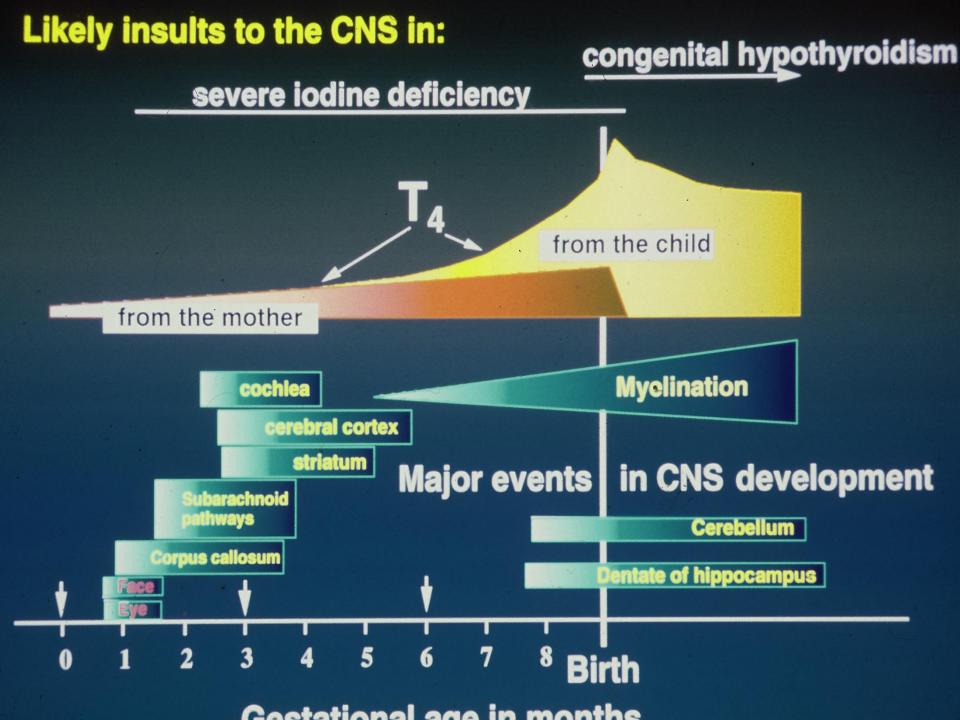
راهنمای تشخیص و درمان بیماریهای تیروئید در بارداری و پس از زایمان. تهیه شده توسط انجمن غدد درونریز و متابولیسم ایران، انجمن زنان و زایمان ایران، انجمن پریناتولوژی ایران، انجمن آسیبشناسی ایران و انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص جنین ایران، تهران ۱۳۹۵.

Iodine Requirement in Pregnancy (µg/day)

During pregnancy

Basal	150
40-50 % increased T4 requirements	50-100
transfer of T4 and I from mother to fetus	50
Increased renal clearance of I	50
Total requirement	250-300

Delange: Int.J. Endocrinol. Metab. 2: 1, 2004



آیا میزان ید موجود در

نمک یددار

در دوران بارداری کفایت می کند؟

How much iodine we get from iodized salt? (numbers in red are daily iodine intake)*

Daily salt intake	Amount of iodine in table salt		
(gm)	20 ppm	30 ppm	40 ppm
2	40	60	80
4	80	120	160
6	120	180	240

^{*} Daily requirement of pregnant women: 200-300 μg/day

Recommendation 6 & 8

Women who are planning pregnancy or currently pregnant, should supplement their diet with a daily oral supplement that contains 150 µg of iodine in the form of potassium iodide. This is optimally started 3 months in advance of planned pregnancy.

There is no need to initiate iodine supplementation in pregnant women who are being treated for hyperthyroidism or who are taking LT4.

Iodine Supplementation in Pregnancy

Before conception & First trimester:

Folic Acid + Iodine 150 μg

Second and third trimesters:

Multivitamins + Iodine 150 μg

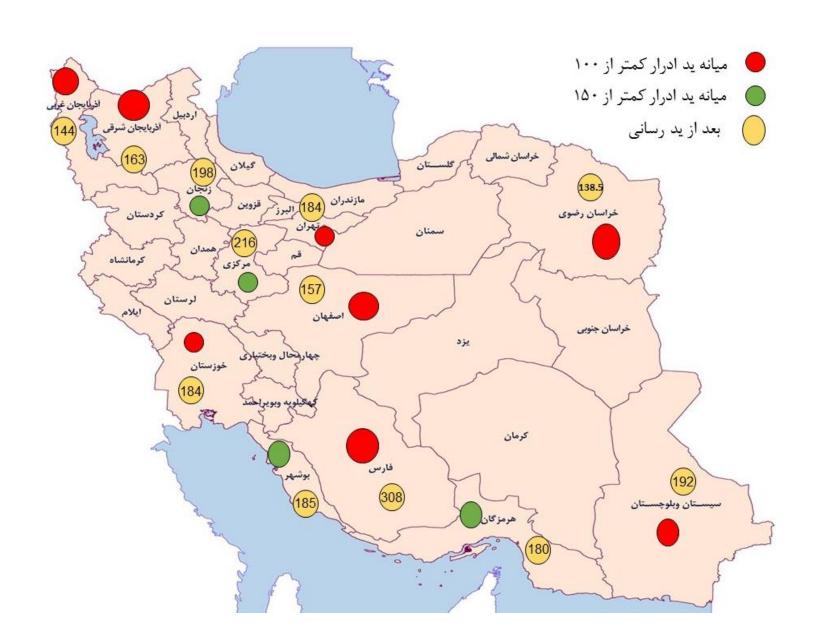
or Folic Acid + Iodine 150 μg

راهنمای تشخیص و درمان بیماریهای تیروئید در بارداری و پس از زایمان

- انجمن متخصصین غدد درون ریز و متابولیسم ایران
- انجمن علمی متخصصین زنان و مامایی و نازایی ایران
 - انجمن آسیب شناسی ایران
- انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران

1494

تغییرات ید ادرار در زنان باردار ۱۲ استان کشور قبل و پس از ید رسانی



Tobacco Smoking and Thyroid

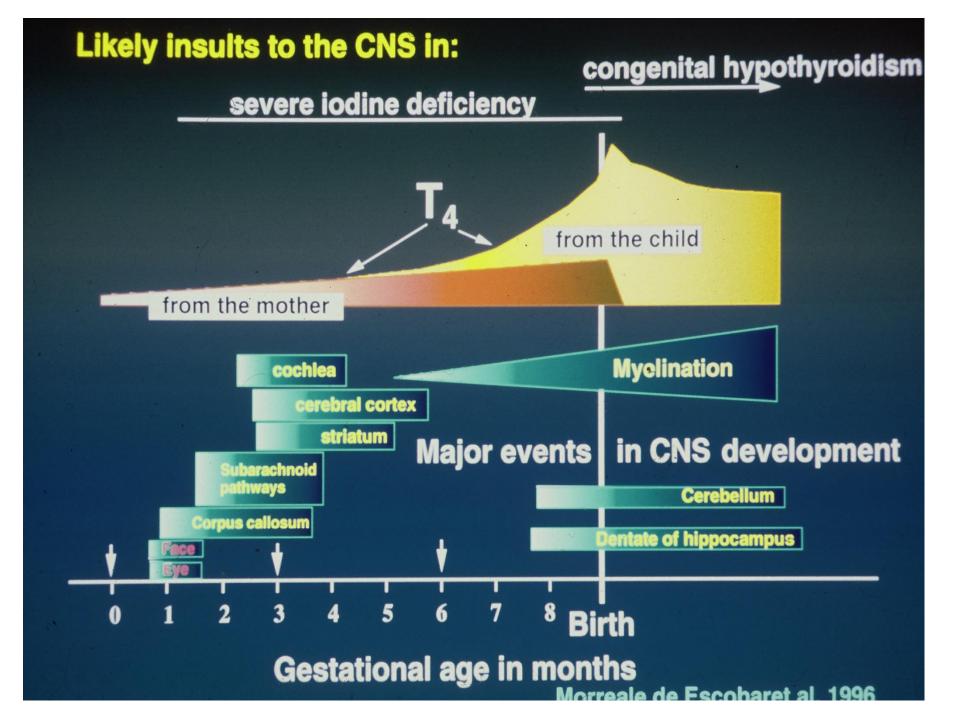
- Worsens ID: Competitive inhibitory effect of thiocyanate on NIS
- Increases risk of Graves: Affects autoimmunity
- **Role in orbitopathy**
- **Conflicting results on hypothyroidism**
- **Lower prevalence of circulating thyroid antibodies**
- Smoking cessation
 - Appearance of serum thyroid antibodies
 - Transient rise of overt hypothyroidism

Thyroid disrupting chemicals, their source, mechanisms of thyroid disruption and implications on the host

Thyroid disruptor	Source	Mechanism of thyroid disruption	Implication
Pthalates	Plastic containers and plastic feeding tubes	Induce hyperactivity of iodine transporter.	Hyperthyroidism
Thiocynates	Cabbage	Inhibit iodine uptake into thyroid by inhibiting sodium-iodide	Hypothyroidism
Nitrates	Green leafy vegetables	transporter. Antagonize thyroid peroxidase too.	
Perchlorates	Nitrate based fertilizers		
Soy isoflavones	Naturally occurring in soyabean and soy products	Block thyroid peroxidase enzyme	Hypothyroidism
Benzophenone	Sunscreen containing cosmetics		
Polychlorinated biphenyls (PCBs) include-	coolants of capacitors and transformers.	PCBs have multiple mechanisms of action as follows-	Hypothyroidism or hyperthyroidism
Hexachlorobenzene		Competitive binding to thyroid hormone binding prealbumin.	
Flame retardants, DDT	Pesticides and herbicides.	Enhanced hepatic metabolis m.	Affects fetal brain
		3. Altered binding of thyroid hormone to its receptor.	development.[1]
		4. Inhibition of constitutive activity of TSH receptor.	
Acetachlor	Pesticides	Increased hepatic metabolism of thyroid hormones.	Hypothyroidism
Amitriole	Fungicide	Reduces peripheral conversion of T4 to T3 by inhibiting deiodinase	Hypothyroidism

Secondary prevention of thyroid disease

- (1) Congenital hypothyroidism
- (2) Subclinical hypothyroidism
- (3) Subclinical hyperthyroidism
- (4) Ultrasonographic detection of thyroid cancer
 - a. Nodules
 - b. Lymph nodes
 - c. Siblings
- (5) Calcitonin screening in nodular thyroid for MTC
- (6) RET analysis
- (7) Screening in pregnancy
- (8) Graves' orbitopathy

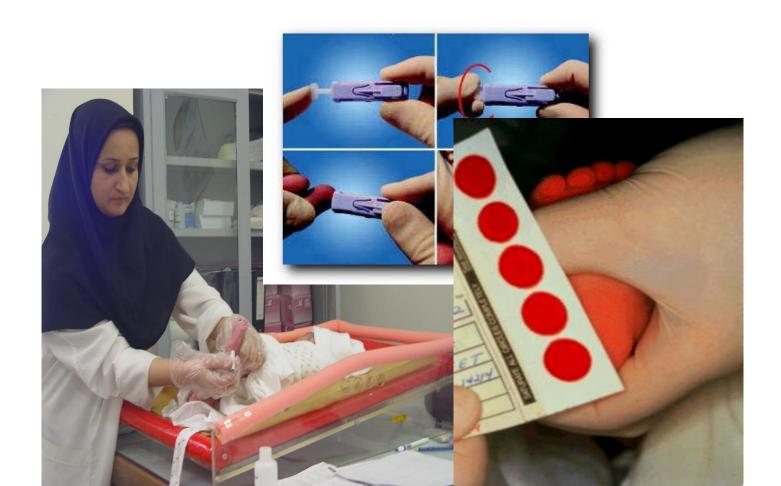


تاریخچه غربالگری CH در ایران

اولین اقدام برای غربالگری کمکاری مادرزادی نوزادان در سال ۱۳۶۶ توسط دفتر تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت ولی به دلیل فراوانی میزان فراخوان (به علت کمبود ید در کشور) این مطالعه پس از دو سال متوقف شد. با رفع کمبود ید در کشور، مرکز تحقیقات غدد درونریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با همکاری سازمان انرژی اتمی ایران و آژانس بینالمللی انرژی اتمی مجدداً برنامه غربالگری کمکاری مادرزادی تیروئید را از سال ۱۳۷۶ در بعضی از بیمارستانهای شهر تهران و سپس شبکه دماوند اجرا کرد .

تاریخچه برنامه

- طراحی برنامه: سال ۱۳۸۲
- اجرای آزمایشی (پایلوت) در ۳ استان: سال ۱۳۸۳
 - ادغام در سیستم سلامت کشور: مهر ماه ۱۳۸۴



Transitions from euthyroidism to hypothyroidism or hyperthyroidism

	Serum TSH	Serum FT4	Serum FT3	
Overt hyperthyroidism	\	1	1	
T3-toxicosis	\	N	↑	
Subclinical hyperthyroidism	\	N	N	
Euthyroidism		N	N	
Subclinical hypothyroidism	1	N	N	
Mild hypothyroidism	↑	\downarrow	N	
Overt hypothyroidism	1	\downarrow	\	

Subclinical thyroid dysfunction definitions

Subclinical hypothyroidism

= increased serum TSH but normal serum FT4

Subclinical hyperthyroidism

= decreased serum TSH but normal serum FT4 and FT3

Benefit of T4 treatment of subclinical hypothyroidism: a meta-analysis

- ❖ 12 randomized clinical trials comparing T4 with placebo or nothing 350 subjects, duration 6-14 months
- **❖** No improvement of survival or cardiovascular morbidity
- **❖** No improvement of quality-of-life or symptoms
- **❖** Some improvement of lipids and left ventricular function

National societies position on screening for thyroid disease

Society, year	Recommendation
ATA, 2012	Specific groups for screening including adults at age
	35 years and every 5 years thereafter
ETA, 2013	None
USPSTF, 2015 and updated 2019	Not recommended
Canadian TFPHC	Not recommended
LATS, 2013	Not recommended
SEMDSA, 2015	Not recommended
UK NSC, 2021	Not recommended

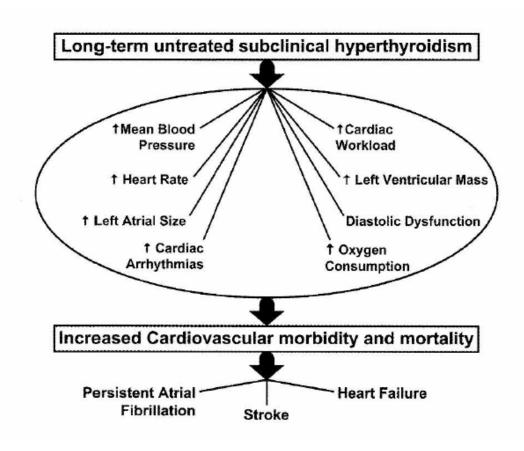
Prevalence of Subclinical Hyperthyroidism

❖The prevalence of endogenous SHyper varies considerably, between 0.6 and 16%, depending on diagnostic criteria and the age and sex of the population studied, the TSH assay used, and iodine intake.

❖The prevalence of SHyper was 0.7% with a cutoff TSH value of <0.1 mIU/l, and 1.8% with a cutoff TSH value of <0.4 mIU/l.

❖SHyper is a relatively frequent condition in iodine-deficient regions, its prevalence being as high as 15% in subjects >70 years.

Potential cardiovascular risk of long-term subclinical hyperthyroidism



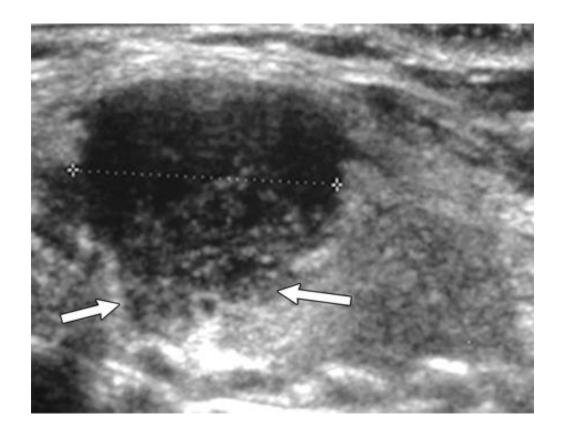
Recommendations for the Management of Subclinical hyperthyroidism (adapted from 2016 ATA and 2011 AACE guidelines)

Aged <65 y	TSH 0.1-0.4 mIU/L (Mild SCHyper)	TSH <0.1 mIU/L (Severe SCHyper)
Asymptomatic	Monitor	Consider treating
Asymptomatic with risk factors	Consider treating	Consider treating
Symptomatic	Consider treating	Treat
$Aged \ge 65 y$		
Asymptomatic	Consider treating	Treat
Asymptomatic with risk factors	Consider treating	Treat
Symptomatic	Consider treating	Treat

Tsai K et al. Endocr Pract 2021; 27: 254-260

گره های تیروئید مشکل بالینی شایعی هستند که با وجود یک یا چند گره در تیروئید مشخص می شوند. ندول های قابل لمس تیروئید در مطالعه ویکهام در ۸/۰ درصد زنان و ۵/۳ درصد مردان و در مطالعه فراهمینگهام در ۱/۵ درصد مردان و ۶/۴ درصد زنان ۳۰-۵۹ ساله گزارش شده است. در مطالعه تیروئید تهران سال ۱۳۷۹ شیوع گره های تیروئید در مردان ۳ درصد، در زنان ۸/۳ درصد و در کل ۵/۹ درصد بود.

Papillary Carcinoma



Poorly defined tumor with marked hypoechogenicity and irregular margins and without a hypoechoic halo

Incidence of thyroid cancer by ultrasonographic screening in selected populations

Ref.	Subjects	Subjects	Pathologic confirmed cancer (%)	Pathologic confirmed cancer (%)	Pathologic confirmed cancer (%)
56	Kim	Graves' disease	245	2.9	3.0
57	Park	Breast cancer	685	1.0	1.9
58	Choi	Subjects for checkup	7491	1.1	0.6
59	Brander	General population	253	0.4	0.0
60	Yun	General population	1041	2.6	1.2

Azizi F et al. 2018; 43(2): 124-140

PTC: Screening of relatives

Ultrasonography screening of first-degree relatives (siblings) of patients with apparently sporadic metacentric PTC

- The age for first ultrasound and the follow-up of subjects with an initially negative examination remain undefined.
- The criteria for indication of FNAC and surgery (in cases of nondiagnostic cytology) need to be better defined

Calcitonin Screening

- 1. Highly sensitive tool for the presurgical diagnosis of MTC, far more sensitive than cytology.
- 2. Allows earlier diagnosis of MTC than the classical approach
- 3. Two recent independent reports—one from Europe and the other from the U.S.— suggested that CT screening is actually cost-effective

Screening for thyroid

dysfunction in

Pregnancy

چرا غربالگری تیروئید برای بارداری انجام شود؟

شاخص های انجام روش های غربالگری

مشخصات جمعیت	مشخصات بيماري	مشخصات آزمون
۱- شیوع بیماری قابل توجه باشد	۱- عوارض و مرگ و میر بیماری قابل توجه باشد.	۱- حساسیت و اختصاصیت خوبی دارد.
 ۲- امکان همکاری جمعیت برای آزمون های بعدی و درمان بیماری موجود باشد. 	۲- درمان موثر و قابل قبولی موجود باشد.	۲- کم خطر و کم عارضه است.
	۳- مرحله قبل از بروز بیماری وجود داشته باشد که در آن بتوان بیماری را شناخت.	۳– ارزان است.
		٤- آزمون تاييد كننده موجود و عملي است.

آیا کم کاری زیر بالینی

(Subclinical hypothyroidism)

اختلالی در پیامدهای بارداری

ایجاد می کند؟

پاسخ به این سئوال مورد مناقشه است؟

غربالگری برای اختلالات تیروئید؟

در همه زنان که قصد بارداری دارند و یا باردار شده اند.
 (غربالگری عام)

• فقط در زنان با عوامل خطر

(غربالگری هدفمند)

Targeted screening risk factors

- 1. A history of hypothyroidism/hyperthyroidism or current symptoms/signs of thyroid dysfunction
- 2. Known thyroid antibody positivity or presence of a goiter
- 3. History of head or neck radiation or prior thyroid surgery
- 4. Age >30 years
- 5. Type 1 diabetes or other autoimmune disorders
- 6. History of pregnancy loss, preterm delivery, or infertility
- 7. Multiple prior pregnancies (≥ 2)
- 8. Family history of autoimmune thyroid disease or thyroid dysfunction
- 9. Morbid obesity (BMI \geq 40 kg/m²)
- 10. Use of amiodarone or lithium, or recent administration of iodinated radiologic contrast
- 11. Residing in an area of known moderate to severe iodine insufficiency

اولین تست غربالگری تیروئید در حاملگی

The first-line screening test used to

assess thyroid status in patients in

measurement of the TSH level

Recommendation 26

Pregnancy-specific TSH reference range:

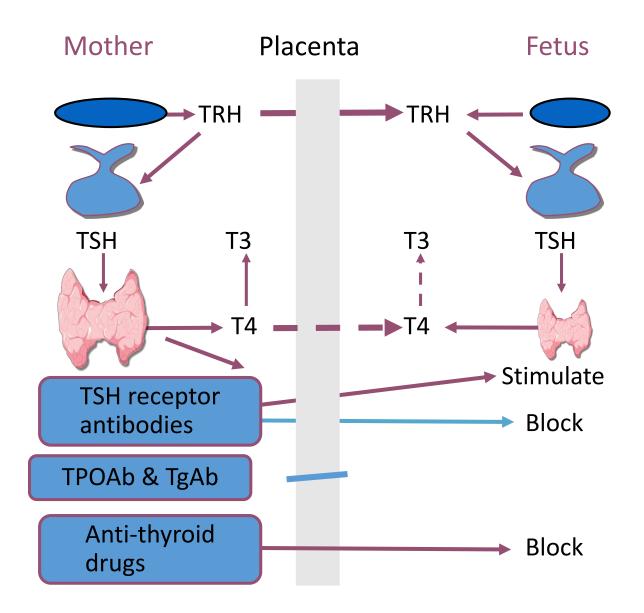
- ***** When available, population and trimester-specific reference ranges for serum TSH during pregnancy
- **❖** If internal or transferable pregnancy-specific TSH reference ranges are not available, an upper reference limit

of 4.0 mU/l may be used.

Indications for treatment with levothyroxine during pregnancy

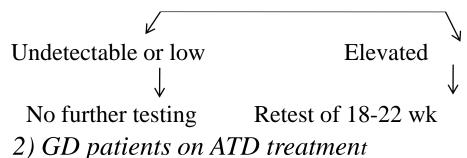
TPOAb	Serum TSH mU/L	LT4 therapy
Positive		
	>10	Strongly recommended
	4-10	Recommended
	2.5-4	May be considered
	<2.5	Not recommended
Negative		
	>10	Strongly recommended
	4-10	Recommended
	2.5-4	Should not be used
	<2.5	Not recommended

Velasco U & Taylor P. Europ J Endocrinol, 2018 Alexander EK, et al. Thyroid 2017 January 6 Cooper DS, et al. N Engl J Med 2017; 376; 876



TSH receptor antibody (TRAb) testing in hyperthyroidism

Early pregnancy: 1) Past hitory of GD treated with radioiodine or surgery



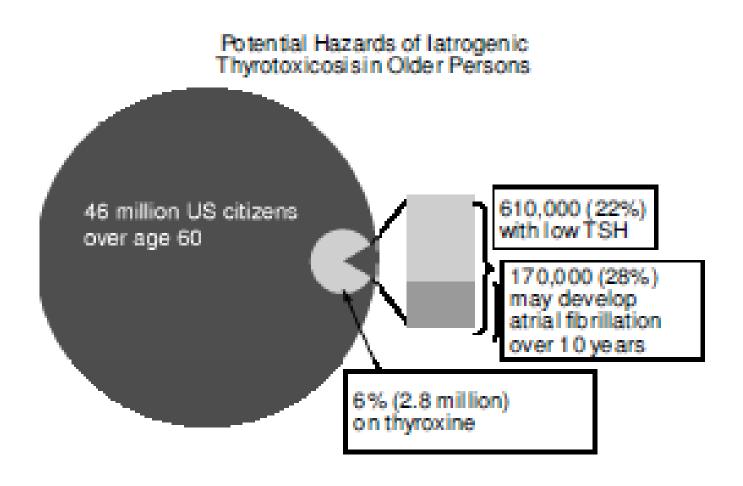
Midpregnancy: Continous ATD therapy: TRAb at 18-22 WK

Third trimester: Elveated TRAb at 18-22 wk and GD patients on ATD: TRAb at 30-34 wk

Tertiary prevention of thyroid disease

- 1. Avoidance of iatrogenic disease
 - > Thyroid hormone overdose
- 2. Pregnancy and thyroid dysfunction
- 3. Care of present disease to detect progression

Illustration of impact of thyroxine usage and drugrelated subclinical hyperthyroidism on the development of atrial fibrillation in individuals over age 60



Tertiary prevention

- Avoiding iatrogenic disease, such as thyroid hormone overdose.
- •From epidemiologic data it can be calculated that approximately 100,00 elderly individuals in Iran have iatrogenic hyperthyroidism from thyroid hormone overdose, putting them at risk for atrial fibrillation and osteoporosis.

Cardiovascular safety

❖ ♠ All-cause mortality is increased

Brandt F et al, Thyroid 2013; 23: 408-13.

Boelaert K, Maisonneuve P, Torlinska B, Franklyn JA. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):1869e1882.

♦ ↑ Risk of mortality and substantial cardiovascular morbidity in uncorrected hyperthyroidism

Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. J Clinical Endocrin Metab 2017;102(7):2301-9.

♦ All-cause mortality increases in patients with regimens not resulting in hypothyroidism

Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Thyroid 2019;29(3):332-40.

❖ Early and effective control of the disease is associated with better-improved survival

Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(4):278e287.

Does levothyroxine monotherapy mimic the effects of endogenous thyroid hormones?



Levothyroxine replacement

- •Impairment in psychological well-being
- •Lower resting energy expenditure
- •Lower serum T3:T4 ratio
- •Lower serum TSH
- •Substantial risk of having suppressed serum TSH levels
- Higher body mass index
- •Higher LDL, lower HDL

- **Long-term** antithyroid drug therapy for both Graves' disease and toxic adenoma / toxic multinodular goiter is preferred by most patients.
- *This preference may reflect publications during the last decade that suggest serious side effects from ATD occur predominately during the first 6-9 months of therapy.
- **Or** it may reflect patient preference to avoid radioiodine or permanent hypothyroidism.

Save thyroid, do not ablate

low dose MMI treatment may be prescribed effectively, even throughout the patients' life for those with Graves' hyperthyroidism who do not desire ablation treatment. Low cost, safe and effective drugs are prescribed as lifelong therapy for some specific diseases, such as epilepsy, inflammatory bowel disease and hypothyroidism and MMI may be added to the list of lifelong drugs for control of Graves' hyperthyroidism.

نتيجه گيري

- پیشگیری از بیماری های تیروئید نقش مهمی در ارتقا سلامت جامعه ایفا می کند.
- پیشگیری اولیه و ثانویه در مورد تغذیه مناسب ید و غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید مورد تایید بوده هزینه بهرهوری بالائی دارند.
- سایر موارد پیشگیری های ثانویه و ثالثیه به صورت انتخابی و موردی دارای اهمیت بسزائی در کاهش عوارض و مرگ و میر از بیماری های تیروئید می باشد.

