

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Štítná žláza u novorozence

Thyroid Gland in Newborn

Kateřina Krylová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Pediatrie

Hradec Králové

2019

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Pediatrie na Dětské klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Kateřina Krylová
Dětská klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta
Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10

Oponenti:
MUDr. Eva Al Taji, Ph.D.
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta
Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10

prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno
Černopolní 212/9
662 63 Brno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Pediatrie dne 6.6.2019 ve Výukovém centru Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy od 11,00 hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.
Předsedkyně komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Pediatrie
Garantka studijního programu

Obsah:

1. Souhrn	4
2. Summary	4
3. Úvod do problematiky štítné žlázy	5
Vliv mateřských tyreopatií na funkci štítné žlázy plodu	5
Fyziologické změny funkce štítné žlázy po porodu	6
Kongenitální hypotyreóza	6
Screening kongenitální hypotyreózy	6
Terapie kongenitální hypotyreózy	7
Diagnostika příčiny kongenitální hypotyreózy	8
Význam jódu pro plod a novorozence a jeho stanovení	8
Tyreoglobulin, jeho stanovení a význam v diagnostice KH	9
4.. Stanovení hladin tyreoglobulinu u donošených novorozenců 3.den života	10
Východiska a cíl studie	10
Soubor	10
Metody	11
Popisné výsledky	12
Výsledky stanovení hladiny tyreoglobulinu a jejího vztahu k dalším parametrům funkce štítné žlázy u matky a novorozence	13
Vztah jodurií novorozence a jódového stavu matky ve studii zaměřené na tyreoglobulin	15
Vztah jódového stavu a tyreoglobulinu u matek a plodu/novorozence	15
5. Jódový stav matek na konci fyziologických těhotenství a u donošených novorozenců	15
Východiska a cíl studie	15
Soubor	16
Metody	16
Popisné výsledky	17
Suplementace jódem a jodurie u matek a jejich donošených novorozenců	17
Porovnání jodurií těhotných a novorozenců matek bez suplementace a se suplementací jódem z obou provedených studií	18
Porovnání jodurií matek před porodem a po něm a novorozenců podle velikosti substituční dávky jódu	18
6. Diskuse	19
Zásobení jódem ve vyšetřované populaci ve studii stanovení tyreoglobulinu	19
Tyreoglobulin jako marker zásobení jódem v populaci matek a novorozenců	20
Tyreoglobulin jako marker přítomnosti tkáně štítné žlázy v případě kongenitální hypotyreózy	
Jódový stav novorozenců v populaci s mírným jódovým deficitem v závislosti na suplementaci jódem v těhotenství	22
Porovnání výsledků jodurií z obou provedených studií	23
7. Závěry	23
8. Literatura	24
9. Přehled publikační činnosti autorky	30

1. SOUHRN

Správná funkce štítné žlázy v průběhu těhotenství a u novorozence je podmínkou pro normální růst, vývoj a neurologický stav jedince během dětství a v dospělosti. Je ovlivněna zevními vlivy, zejména zásobením jódem a mateřskými tyreopatiemi, a anatomickým a funkčním vývojem vlastní štítné žlázy plodu. Štítná žláza se formuje od 3. do 12. gestačního týdne, hormony štítné žlázy jsou detekovatelné po 20. gestačním týdnu. V první polovině gravidity je plod plně závislý na hormonech matky, v celém prenatálním vývoji na jejím zásobení jódem.

Česká republika je řazena mezi země s dostatečným zásobením jódem, ale těhotné ženy zůstávají populační skupinou ohroženou jódovým deficitem. Jódový deficit v těhotenství a mateřské tyreopatie vedou k prohloubení postižení novorozenců s kongenitální hypotyreózou, a to i přes její včasnou léčbu. Fungující screening kongenitální hypotyreózy a časná léčba chrání postižené novorozence. Součástí diagnostiky je doplnění diagnózy kongenitální hypotyreózy o její příčinu. Na základě ultrazvukového a scintigrafického vyšetření štítné žlázy a stanovení TSH, volného tyroxinu, protilátek proti tyreoperoxidáze a proti tyreoglobulinu a hladiny tyreoglobulinu lze klinicky definovat příčinu v morfologické dysgeneze nebo poruše tvorby hormonů štítné žlázy. Zároveň lze ve výzkumu a ve vybraných klinických situacích indikovat cílená molekulárně genetická vyšetření. Zatímco zobrazovací vyšetření a funkční tyreoidální testy mají význam v etiologické diagnostice kongenitální hypotyreózy dobře definovaný, význam tyreoglobulinu je stále nejasný.

Předložená disertační práce přináší údaje z klinického výzkumu o zásobení jódem u těhotných a novorozenců, ze stanovení fyziologických hodnot tyreoglobulinu u donošených novorozenců a o roli tyreoglobulinu při hodnocení funkce štítné žlázy u novorozenců.

Klíčová slova: plod, novorozenec, hormony štítné žlázy, kongenitální hypotyreóza, jodurie, tyreoglobulin

2. SUMMARY

Normal thyroid gland function during pregnancy and in newborns is a basic condition for normal growth, development and neurologic status during childhood and adulthood. This function can be influenced by external factors (mainly iodine supplementation and maternal thyroid diseases) and by anatomic and functional development of the fetal thyroid gland. The thyroid gland begins to form from third to twelfth gestational week and fetal thyroid hormones are detectable after 12 weeks of gestation. The fetus is fully dependent on maternal thyroid hormones during the first half of pregnancy and on maternal iodine supplementation during the whole course of pregnancy.

The Czech Republic is considered a country with sufficient iodine supply in the general population although pregnant women are a population group in risk of iodine deficiency. Maternal thyroid diseases and iodine deficiency can lead to a more prominent disability in newborns with congenital hypothyroidism even when treated in time. The functional screening of congenital hypothyroidism and timely treatment is effective protection of affected newborns. One part of the management of these newborns is causal diagnosis of the congenital hypothyroidism. We are able to distinguish between the morphologic dysgenesis of the gland and thyroid hormones disorders using the ultrasound and scintigraphy examination findings and by comparing the levels of TSH, FT4, thyroglobulin, anti-thyroid peroxidase and anti thyroglobulin antibodies. A targeted molecular-genetic examination is indicated in research and in specific clinical cases. Thyroid imaging and functional tests have a well-

defined place in the diagnosis of congenital hypothyroidism but the thyroglobulin levels relevance is still being researched.

This thesis presents data from clinical research of iodine supply in pregnant women and their newborns. We also show normal thyroglobulin levels in healthy term newborns and their role in the thyroid gland function examination in newborns.

Key words: fetus, newborn, thyroid hormones, congenital hypothyroidism, urinary iodine concentration, thyroglobulin

3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Štítná žláza je endokrinní orgán umístěný v tyreoidální jamce. Její hormony tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3) jsou nezbytné pro metabolismus organismu a jeho růst. Ve fetálním období a do dvou let života dítěte je správná funkce štítné žlázy nezbytná pro vývoj centrálního nervového systému. Hormony štítné žlázy v tomto období ovlivňují buněčnou diferenciaci, migraci neuronů i gliálních buněk a myelinizaci CNS. Jmenované děje jsou místně a časově specifické. Mluví se o vývojových oknech pro jednotlivé oblasti mozku, v nichž je vývoj deficitem hormonů štítné žlázy nejvíce ovlivněn [1, 2]. V období fetálního vývoje je plod závislý na produkci hormonů štítné žlázy matkou. Vlastní produkce hormonů štítnou žlázou plodu začíná po 12. gestačním týdnu. Dostatečné zásobení plodu mateřskými hormony je ovlivněno deficitem jódu a/nebo onemocněním štítné žlázy u matky. Hladiny TSH a tyreoglobulinu stoupají od 20. do 36. gestačního týdne. Hladina tyreoglobulinu odpovídá velikosti funkční tkáně štítné žlázy [3]. Postupně stoupá hladina T4, ale plazmatické hodnoty T4 a T3 plodu jsou ve srovnání s postnatálními hladinami nízké. Tkáňové koncentrace T4 kontroluje zvýšená aktivita dejodáz tak, že plod predisponuje k inaktivaci hormonů štítné žlázy. Hladiny reverzního rT3 jsou vysoké [4, 5]. Tvorba hormonů štítné žlázy plodu a její samostatná regulace je plně funkční po 40. gestačním týdnu. Hypotyroxinémie přetrvává u předčasně narozených novorozenců.

Vliv mateřských tyreopatií na funkci štítné žlázy plodu

Mateřské tyreopatie jsou významným faktorem, který ovlivňuje plod a jeho štítnou žlázu, protože v první polovině těhotenství je plod plně závislý na hormonech matky. Hypotyreóza a tyreotoxikóza jsou navíc nejčastějšími endokrinopatiemi těhotných. Těhotenská tyreotoxikóza je vzácná (v České republice podle dat Límanové z r. 2011 pod 0,5 % těhotných) [6], ale pro plod závažná. Snížená funkce štítné žlázy (subklinická a manifestní hypotyreóza) je v České republice diagnostikovaná podle recentních údajů až u 7- 8 % těhotných [6]. Hladiny TSH gravidních jsou významně nižší než mimo těhotenství (posun doleva vlivem hCG). Hypofunkce štítné žlázy matky má vliv na těhotenství (zvýšená mateřská morbidita, hypertenze, sterilita, zamlklá těhotenství, spontánní potraty, abrupce placenty, předčasný porod), i na plod a dítě (intrauterinní růstová restrikce, poruchy neurologického vývoje). O dopadu hraničních hodnot TSH gravidních žen na neurologický vývoj plodu [7] se vedou diskuse a problematika není uzavřena. Při hypotyreóze léčené již před těhotenstvím se dávkování L-tyroxinu v těhotenství obvykle zvyšuje o 25-80 % s velkou interindividuální variabilitou. Pro léčbu subklinické hypotyreózy nejsou dostatečné EBM důkazy, ale spíše by měla být léčena (podle ATA)/ jistě by měla být léčena (podle ČES ČLS JEP). Pozitivita protilátek proti TPO je indikací k pravidelnému sledování funkce štítné žlázy v těhotenství, ale v případě současné subklinické hypotyreózy je důvodem k léčbě. Izolovaná hypotyroxinémie není indikací k léčbě L-tyroxinem, ale je nutný zvýšený příjem jódu těhotnou. Autoimunitní tyreoiditida těhotné s eufunkcí nebo hypofunkcí

může rovněž vést ke vzniku transientní hypertyreotropinémie u novorozence přenosem protilátek (protilátky proti TPO, proti receptoru pro TSH). Klinicky skutečnou pozitivitu screeningu kongenitální hypothyreózy způsobuje zřídka (méně než 2%).

Fyziologické změny funkce štítné žlázy po porodu

Po narození dochází k adaptaci novorozence na extrauterinní prostředí. Jde o komplex procesů, na kterých se hormony štítné žlázy významně podílí. Dynamické změny hladin TSH a fT4 odrážejí vzestup metabolických nároků u novorozence při adaptaci na zevní prostředí. U donošených novorozenců jsou detekovány maximální hladiny TSH 30 minut po porodu. Tento vrchol neodrážejí hladiny v pupečnickové krvi, ačkoliv perinatální komplikace pupečnickové TSH zvyšují. Přestože pupečnickové TSH reflektuje hlavně prenatální rovnováhu [8], je dostatečné pro identifikaci kongenitální hypothyreózy [9]. Císařský řez ani typ anestezie nevedou ke změnám v hladině TSH v 1. - 7. dni po porodu. TSH klesá a stabilizuje se po 48 hodinách života. Obvykle udávané fyziologické hodnoty TSH u donošených novorozenců ve věku 2 - 6 týdnů jsou hodnoty TSH pod 8 mIU/l. V té době začíná stoupat hladina volného T4 na hodnoty 10 - 35 pmol/l. Přes pokles hladiny fT4 během prvních 4 - 6 týdnů přetrvávají hladiny vyšší než u dospělých až do 6 měsíců po narození.

Kongenitální hypothyreóza

Hypofunkce štítné žlázy po narození je označována jako kongenitální hypothyreóza (KH) a je nejčastější vrozenou endokrinní poruchou. Bez ohledu na etiologii se KH vyskytuje u 1: 2500 - 4000 novorozenců. Většina případů KH je sporadických, dívky jsou postiženy dvakrát častěji. V případě postižení vlastní štítné žlázy tvoří morfologická dysgeneze 85 % případů a pouze 2 % případů dysgeneze mají familiární výskyt. Převažují poruchy kaudální migrace v mediální rovině do fossa thyroidea, hlavně linguální ektopie (> 60 %), ageneze štítné žlázy a její hypoplázie [10]. Přibližně 10 - 15 % příčin KH tvoří poruchy syntézy tyreoidálních hormonů, dys hormonogeneze [11]. Většina je dědičná autozomálně recesivně. Klinický obraz odpovídá abnormální funkci mutovaného genu. Centrální KH je vzácná. Je izolovaná nebo ve spojení s kongenitálním panhypopituitarismem. Nejčastější příčinou centrální KH je septooptická dysplázie [12]. KH v rámci malformačních syndromů je samostatnou skupinou, vyskytuje se v 5 - 16 % případů KH. Obvykle je spojena s dysgenézí štítné žlázy (geny pro tyreoidální transkripční faktory TTF-1, TTF-2, PAX8). Současně se vyskytující malformace postihují nejčastěji srdce, urogenitální systém a patro. KH způsobená nejasným mechanismem a charakterizovaná hlavně vzestupem TSH se vyskytuje u Downova syndromu, následovaná patologií funkce štítné žlázy až u 50 % nemocných v průběhu života.

Pro vyjádření závažnosti stavu se používají termíny nekompenzovaná a kompenzovaná KH. Nekompenzovaná KH znamená stav významného zvýšení TSH a současně nízké hladiny fT4 (< 15 pmol/l) [13]. Kompenzovaná hypothyreóza je stav mírného až středního zvýšení TSH s hladinou fT4 v referenčním rozmezí pro novorozence. Do skupiny kompenzované hypothyreózy patří i stav tzv. novorozenecké hypertyreotropinémie. KH je obvykle diagnostikována v novorozeneckém screeningu před rozvojem klinických příznaků. V případě klinického podezření je indikované laboratorní vyšetření i přes negativní/ nehlášený screening.

Screening kongenitální hypothyreózy

Kongenitální hypothyreóza je jednoznačným důvodem pro celoplošný screening novorozenců. Je možné ji jednoduše detekovat a včasnou terapií předejít jejím následkům - neurokognitivní dysfunkci a mentální retardaci. Většina novorozenců s KH je při narození asymptomatická a pozdní diagnostika vede k závažnému celoživotnímu postižení. Proto je novorozenecký screening KH jedním z nejvýznamnějších úspěchů prevetivní medicíny. Screening se provádí nejčastěji odběrem vzorku kapilární krve z patičky metodou tzv. suché kapky odebrané po 24. hodině života, obvykle 2. - 5. den po narození. Je standardizován s ohledem na dynamiku TSH po porodu a logistické možnosti systémů

screeningu jednotlivých zemí. Při časném propouštění novorozenců a časnějším odběru se zvyšuje riziko falešně pozitivního zvýšení TSH. U nedonošených a nemocných dětí se provádí rescreening za 14 dní [11]. Venózní odběr není doporučován, ale neznamená zkrácení výsledků. Existují i screeningové programy založené na vyšetření pupečnickové krve [9], ale jsou technicky složitější pro manipulaci se vzorky, než je to u metody suché kapky krve. V certifikovaných laboratořích novorozeneckého screeningu je pak vyšetřena hladina TSH, T4 nebo fT4. Screening TSH nezachytí centrální hypotyreózu, vyšetření tyroxinu nediodagnostikuje kompenzovanou hypotyreózu. V České republice byl po pilotním projektu mezi lety 1975 - 1985 zaveden celoplošný screening KH od roku 1985 paní profesorkou MUDr. Olgou Hníkovou, CSc. [14]. V letech 2002 – 2006 bylo zachyceno celkem 125 dětí s kongenitální hypotyreózou, tedy 1 případ na 3937 porodů. V ČR se stanoví TSH imunometricky v suché kapce krve, od roku 2009 mezi 48. a 72. hodinou po narození [15]. Klinický obraz zůstává indikací k vyšetření i při negativním výsledku novorozeneckého screeningu. Kromě kongenitální hypotyreózy může být screening falešně pozitivní i bez morfoloogického postižení štítné žlázy nebo bez geneticky dané poruchy hormonogeneze. Stává se tak u předčasně narozených novorozenců (převážně pod 34. gestační týden) a novorozenců léčených infúzí dopaminu nebo vysokými dávkami kortikoidů. V těchto případech se doplňuje standardní novorozenecký screening o tzv. rescreening s odběrem kapky krve mezi 8. a 14. dnem po narození [15]. Příčinou pozitivního screeningu KH je také blokáda funkce novorozenecké štítné žlázy přenesenými protilátkami při autoimunitní tyreoiditidě matky (rodinná anamnéza) a při léčbě tyreostatiky při Graves-Basedowově nemoci matky. Po vystavení matky nebo novorozence vysokému množství jódu v době screeningu (např. vyšetření s použitím jódového kontrastu, jódové dezinfekce při operativním porodu) blokuje nadbytek jódu funkci štítné žlázy. Pozitivní výsledek screeningu KH je možný i u závažného jódového deficitu matky [11].

Podle výsledků novorozeneckého screeningu je systém následné péče v ČR nastaven takto: hodnoty TSH pod 10 mIU/l jsou hodnoceny jako negativní, u výsledku mezi 10 - 15 mIU/l probíhá vnitřní kontrola ze stejné kartičky a při překročení cut-off hodnot 15 mIU/l je aktivovaný systém následné péče. Pokud je výsledek TSH do 20 mIU/l, dostávají rodiče dopis s doporučením kontrolního vyšetření u praktického dětského lékaře (PLDD), při hodnotách TSH mezi 20 a 30 mIU/l jsou kontaktováni rodiče novorozence i PLDD („recall“) k neodkladnému vyšetření funkčních testů štítné žlázy (žilní TSH a fT4). Hodnoty TSH nad 30 mIU/l jsou označovány jako „pravděpodobné“ a je aktivovaný celý systém PLDD - rodiče - nejbližší centrum pro léčbu KH. Centra stanoví metodický pokyn MZd ČR [15].

Terapie kongenitální hypotyreózy

Léčba KH je zahajována 10 – 15 μg L-tyroxinu/kg/den v jedné denní dávce [16] v den diagnózy. Některá zahraniční pracoviště používají alternativně pro novorozence nad 2500 g iniciační dávku 50 μg /den s následnou redukcí po 10 - 14 dnech na 37,5 μg /den a poté podle laboratorních výsledků k udržení hladin fT4 > 15 pmol/l a TSH < 5 mIU/l. Postup vede k rychlejší normalizaci fT4 i TSH. Jiná doporučení jsou opatrnější a používají iniciační dávku 10 μg /kg/den s tím, že další neurologický vývoj těchto dětí není odlišný od dětí iniciačně léčených vyšší dávkou. Při dlouhodobé léčbě KH by se mělo předcházet výkyvům hladin TSH [17]. Kazuistiky upozorňují na výskyt papilárních a folikulárních karcinomů štítné žlázy u nemocných s dyshormonogenezí (defekt TPO a Tg, Pendredův syndrom), pokud není léčba přiměřená a u nemocných se vyvine struma. Nejvíce případů je známých u mutace genu pro tyreoglobulin. Situaci komplikuje histologická podobnost žlázy s poruchou hormonogeneze s obrazem karcinomu štítné žlázy, včetně pseudoinvaze do cév. Jinak je riziko karcinomu u ektopických a dysgenetických strum shodné s výskytem malignit v nezměněné štítné žláze umístěné fyziologicky.

Diagnostika příčiny kongenitální hypotyreózy

Diagnostika příčiny KH je v současnosti považována za součást diagnostiky KH, nesmí ale vést k oddálení léčby. Kombinuje stanovení tyreoglobulinu, protilátek proti TPO a proti receptoru pro TSH, ultrazukové a scintigrafické vyšetření ^{99m}Tc pertechnetátem nebo ^{123}I . Informace z UZ a scintigrafie se navzájem doplňují. Ultrazvuk poskytuje morfologický, zatímco scintigrafie funkční nále. Patologicky perzistující tkáň ductus tyreoglossus může zkreslit hodnocení UZ vyšetření u pacientů s linguální ektopií, když imponuje jako abnormální tkáň štítné žlázy. Při scintigrafickém vyšetření však tkáň zobrazená UZ radioizotop nekumuluje [18]. Scintigrafie, pokud je využita, by měla být provedena před 5. dnem léčby před poklesem TSH. Někdy je používáno rentgenové vyšetření levého kolene k posouzení závažnosti hypotyreózy. Třetí oblastí je diagnostika přidružených stavů. Základním souborem vyšetření je UZ ledvin, srdce a vyšetření otoakustických emisí [15], v indikovaných případech pak genetické a širší endokrinologické vyšetření (parathormon). Tyreoglobulinu se věnuje samostatná část práce.

Význam jódu pro štítnou žlázu plodu a novorozence a jeho stanovení

Denní potřeba jódu u zdravých netěhotných žen činí přibližně 100 μg . V těhotenství se zvyšuje o 50 procent, aby pokryla požadavky mateřského organismu i plodu. Mateřské mléko obsahuje přibližně 150 $\mu\text{g/l}$, proto je nutné zajistit zvýšený příjem jódu i během kojení. WHO/ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) doporučuje denní příjem jódu 150 μg pro netěhotné a 250 μg pro těhotné a kojící ženy [19]. Jedná se o odhad dolní hranice nutričního přívodu jódu, který zabezpečí dostatečné množství jódu pro těhotnou i plod a matku s kojícím novorozencem. Tato doporučení reflektuje i Česká republika (ČR): doporučená suplementace jódem pro těhotné a kojící ženy ve formě multivitaminů nebo jodidových tablet je v dávce 100 $\mu\text{g}/\text{den}$. Těhotné a kojící ženy jsou považovány za rizikovou skupinu, i když je ČR jako celek řazena mezi země s dostatečným zásobením jódem. Je jasné, že jodace soli nestačí k pokrytí zvýšených potřeb v těhotenství, jak vyplývá i z výsledků studií v populaci těhotných žen v ČR i v dalších zemích. I přes uvedená zjištění zatím podle metaanalýzy Cochrane Databáze z roku 2017 není dostatek dat ke stanovení doporučení ohledně dávky a doby zahájení substituce jódem v graviditě. Argumentem pro substituci ale zůstávají závěry provedených výzkumů, které potvrzují, že pokud má matka jódový deficit, je plod v každé z fází svého vývoje citlivější k působení dalších faktorů ovlivňujících funkci a vývoj štítné žlázy a jeho neurologický vývoj [20]. Jódový deficit zároveň posunuje hladiny TSH novorozenců směrem k horní hranici normy. Těžký jódový deficit matky je příčinou nedostatečného přívodu a snížení tvorby zásob jódu plodu. Navíc „prvních 1000 dní“ života je dítě citlivější k nedostatku jódu a porucha funkce štítné žlázy se u něj může při nedostatečném zásobení jódem rozvinout i po narození [21].

Nejvýznamnějšími zdroji jódu v potravě jsou mléko a mléčné produkty, vejce, mořské ryby a jodizovaná sůl. Na nižší dodávce jódu v těhotenství se podílí doporučení omezit solení, existence nejodizovaných solí, specifické dietní zvyky (vegetariánství, veganství) a nedůsledná preskripce jodidu těhotným zvláště v posledním trimestru těhotenství, kdy jsou omezovány multivitaminy ve snaze zabránit hypertrofii plodu. Navíc existují i multivitaminové přípravky pro těhotné bez jodidu nebo s jeho omezeným množstvím. Více než 90 procent požitého jódu se rychle absorbuje v horní části tenkého střeva. Jeho vstřebání může být ovlivněno přítomností strumigenů a mikronutrienty (selen, železo) a rovněž hyperemézou těhotných. Deset až patnáct procent vstřebeného jódu je do 24 hodin uloženo ve štítné žláze, zbytek je vyloučen močí. Vzhledem k tomu, že je jód ukládán ve štítné žláze, může být jeho příjem stravou intermitentní [22]. Placenta slouží jako zásobárna jódu pro plod a může mírné výkyvy příjmu jódu matkou vyvažovat [23].

Ke stanovení příjmu jódu stravou je možné použít Dotazník frekvence příjmu jódu v potravě (FFQ), který je validovaný pro sledovanou populaci, nebo záznam kompletního jídelníčku za určité období

[24]. Dotazníky jsou vytvořeny k monitorování příjmu na jód bohatých potravin za určité uplynulé období (4-6 měsíců). Průměrný obsah jódu v jednotlivých potravinách je možné získat z dat národní databáze NutriDatabase.cz nebo z dalších národních databází jako hodnotu jódu v $\mu\text{g}/100\text{ g}$ nebo 100 ml dané potraviny. Velikost průměrných porcí je rovněž epidemiologicky sledována a uvedena v národních databázích. Závěry výzkumů z ČR ukazují, že medián příjmu jódu ve stravě se od 90. let do současnosti významně nemění a zůstává kolem $106\ \mu\text{g}/\text{den}$ [25].

Stanovení jódového deficitu/kompenzace jódového deficitu v populacích je dáno metodikou WHO. Pro zhodnocení zásobení jódem v populaci je doporučeno vyšetření skupiny školních dětí ve věku 6 – 12 let. Doporučené metody pro stanovení zásobení populace jódem jsou měření jodurie, hladiny TSH a tyreoglobulinu, nebo vyšetřením objemu štítné žlázy ultrazvukem. Metoda určující zásobení populace jódem musí být specifikovaná, záměna výsledků jednotlivých metod a jejich generalizování vede k nesprávným závěrům [26]. U těhotných a kojících žen se v současnosti k populačnímu vyšetření zásobení jódem používá stanovení mediánu jodurií, které reflektuje aktuální zásobení jódem, nebo stanovení hladin tyreoglobulinu, které odráží zásobení jódem v řádu měsíců. Za indikátor jódového stavu u novorozenců jsou považovány hodnoty mateřských a novorozeneckých jodurií [27]. U těhotných je referenční množství (epidemiologická norma) $150 - 249\ \mu\text{g}/\text{l}$ při 24hodinovém sběru moči. Rozlišuje se populace bez jódového deficitu, populace s mírným až středním deficitem (epidemiologická norma jodurie $50-149\ \mu\text{g}/\text{l}$) a populace s těžkým jódovým deficitem (jodurie $<50\ \mu\text{g}/\text{l}$). V populaci s mírným až středním deficitem jódu je vyšší výskyt novorozenců s kongenitální hypotyreózou [28]. U novorozenců jsou jako dostatečné zásobení jódem hodnoceny hodnoty jodurie nad $100\ \mu\text{g}/\text{l}$, vlastní normy však nemají. Pro stanovení jódového stavu u kojících žen je v posledních letech využíváno i stanovení obsahu jódu v mateřském mléce, které se zdá senzitivnější než stanovení jodurie. Hodnota vyšší než $100\ \mu\text{g}/\text{l}$ jódu v mateřském mléce odpovídá dostatečnému zásobení jódem jak pro matku, tak pro novorozence.

Tyreoglobulin, jeho stanovení a význam v diagnostice kongenitální hypotyreózy

Tyreoglobulin (Tg) je jodoglykoprotein štítné žlázy složený ze dvou řetězců, v homodimerické formě o molekulové hmotnosti $660\ \text{kDa}$. Gen kódující Tg je lokalizován na dlouhém raménku 8. chromozomu ($8q24.2-24.3$). Tg je zásobní molekulou pro T3 a T4 a je syntetizován ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Po syntéze je transportován a skladován v koloidu štítné žlázy. Tg je biochemicky výrazně variabilní, s různými epitopy [29], což ovlivňuje přesnost jeho stanovení. Plazmatický poločas Tg je kolem 65 hodin. V případě nedostatečného zásobení jódem se zvyšuje hladina Tg v krvi, která pozitivně koreluje s velikostí štítné žlázy. Tg je protein specifický pro štítnou žlázu a vzhledem ke své velké molekule nepřechází přes placentu. U novorozenců hladiny Tg klesají po prvním týdnu života. Jedním z faktorů ovlivňujících perinatální vyšší hladiny Tg je vzestup hladin TSH po porodu, přestože nebyl prokázán přímý vztah mezi Tg a TSH u novorozenců [30, 31]. Vysoké hladiny Tg u novorozenců mohou být dále důsledkem zvětšení štítné žlázy, přítomností stimulujících protilátek, sníženým odbouráváním Tg v játrech novorozence a nedostatečným nebo nadměrným zásobením jódem. Naopak nízké hladiny Tg mohou signalizovat nepřítomnost štítné žlázy v organismu novorozence nebo poruchu syntézy Tg. Zásobení jódem u matky během gravidity ovlivňuje hladinu hormonů štítné žlázy a tedy i hladinu Tg u novorozence, přímá závislost mezi stavem zásobení jódem u matky a hladinou Tg u novorozence ale nebyla jednoznačně prokázána [32]. Defekty genu pro tyreoglobulin vedou k dyshormonogenezi ve štítné žláze a následně ke kongenitální hypotyreóze. V současnosti je známo přes 40 mutací genu pro Tg, které mohou ovlivnit jeho syntézu a intracelulární transport do koloidu, většina z nich jsou dědičné autozomálně recesivně. Fenotypicky mají tyto poruchy velmi široké spektrum projevů, protože pokud se část molekul tyreoglobulinu do koloidu dostane i přes defekt v transportu a je zároveň dostatečné zásobení jódem, mohou být postižení jedinci i eutyroidní.

Vyšetření tyreoglobulinu je specifické pro diagnostiku poruch štítné žlázy, protože nebylo prokázáno, že by byl Tg syntetizován jinými orgány než štítnou žlázou. Rovněž nebyly zjištěny jiné Tg podobné molekuly, které by mohly zkříženě reagovat při vyšetření Tg [29]. Stanovení hladiny tyreoglobulinu je doplňujícím vyšetřením k určení etiologie kongenitální hypotyreózy. Je užíváno také ke stanovení zásobení jódem v populaci. Tg může být stanoven ze vzorku žilní krve, nebo ze suché kapky, výsledky vyšetření jsou srovnatelné [33]. Ke stanovení hladin Tg se používají nejčastěji imunometrická esej (IMA) a radioimunoesej (RIA). U dětí se používá stanovení hladiny Tg i pomocí fluoroimunoeseje (FIA) ze suché kapky krve.

Mitchell v r. 1995 upozornil na nedostatečnou znalost normálních hodnot Tg v prvním týdnu života [30] a tento problém nebyl dosud dořešen. Lokální referenční hodnoty byly stanoveny zatím pouze na malých vzorcích dětí různého stáří (Kanada, Argentina) [34, 35], rozdílné uváděné referenční hodnoty tyreoglobulinu v různých zemích jsou ovlivněny různým zásobením populací jódem. Referenční hodnoty Tg stanoveny dosud nebyly, k čemuž přispívá rozdílný systém péče o novorozence v jednotlivých zemích a s tím související obtíže při získání potřebných vzorků.

Pro zásobení jódem v populaci stanovila multicentrická studie hodnotu dostatečného zásobení jódem v populaci jako medián hodnot Tg $<13 \mu\text{g/l}$ a/ nebo $< 3 \%$ hodnot Tg $>40 \mu\text{g/l}$ u dětí [36]. Pro novorozence a těhotné zatím referenční hodnoty Tg pro dostatečné zásobení jódem stanoveny nebyly [37]. Stanovení hladiny Tg u těhotných v 16. gestačním týdnu se ale zdá být dobrým indikátorem zásobení jódem u matky před graviditou a v I. trimestru [38].

4. STANOVENÍ HLADIN TYREOGLOBULINU U DONOŠENÝCH NOVOROZENCŮ 3. DEN ŽIVOTA

Východiska a cíl studie

Znalost fyziologických hladin tyreoglobulinu v séru novorozenců v populaci matek s dostatečným zásobením jódem umožňuje posoudit hladinu tyreoglobulinu u dětí s kongenitální hypotyreózou a použít ji v etiologické diagnostice KH. Důvodem stanovení tyreoglobulinu v populaci bez jódového deficitu je, že tyreoglobulin plodu/novorozence je závislý na jódovém stavu matky a je současně markerem zásobení jódem v populaci.

Primárním cílem neintervencií kohortové studie bylo stanovení normálních hladin tyreoglobulinu v séru u donošených novorozenců 3. den života (72 hodin) u matek s deklarovaným dostatečným zásobením jódem v těhotenství v populaci žen z Královéhradeckého regionu. Sekundárními cíli bylo ověření mateřského a novorozeneckého jódového stavu u žen s deklarovanou substitucí jódem v těhotenství a stanovení vztahu mezi Tg a TSH/FT4.

Pro analýzu vzájemných vztahů jsme zvolili posouzení tří kompartmentů: matka – placenta – novorozenec. Mohli jsme tak zmapovat vzájemný vztah mezi zásobením mateřského organismu jódem, funkcí štítné žlázy matky, hladinami hormonů štítné žlázy v pupečnickové krvi a u novorozence a funkcí štítné žlázy u novorozence.

Soubor

Do studie byly zařazeny těhotné ženy, které porodily ve 37. až 41. gestačním týdnu, a jejich zdraví donošení novorozenci. V době přijetí do porodnice bylo celkem osloveno 65 těhotných žen, které splnily vstupní kritéria. Byly zdravé, starší 18 let, s jednočetnou nekomplikovanou graviditou. Vylučovacími kritérii byly: anamnéza onemocnění štítné žlázy v rodině, kouření, abusus návykových látek, inkompatibilita krevních skupin, komplikace gravidity - intrauterinní růstová restrikce, vrozené vady a chromozomální aberace, gestační nebo pregestační diabetes mellitus, gestační hypertenze, preeklampsie, známky hypoxie plodu během porodu, významné vaginální krvácení a operační porod.

Expozice antiseptikům s jódem během porodu byla dalším vylučovacím kritériem. Gestační stáří bylo u všech těhotných stanoveno prvotrimestrální biometrií plodu.

Novorozenci zařazení do studie byli narození mezi 38. gestačním týdnem + 0 dní a 41. gestačním týdnem + 6 dní, s porodní hmotností mezi 5. a 95. percentilem podle tabulek platných pro českou populaci. V době odběru vzorků 3. den po porodu byli všichni zařazení novorozenci plně kojení a prospívající na hmotnosti, zdraví, ikterus byl ve fyziologickém rozmezí.

Metody

Prospektivní observační neintervenciální kohortová studie byla provedena na Porodnické a gynekologické klinice a Dětské klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v lednu až březnu 2008 a následně v období srpen 2010 až prosinec 2012. Studie byla provedena ve spolupráci s Královskou nemocnicí pro nemocné děti ve skotském Glasgow (RHSC Yorkhill, Glasgow, Velká Británie) a navazovala na výzkum kongenitální hypotyreózy na uvedeném pracovišti.

Příjem jódu těhotnými v graviditě byl zjišťován podle příjmu potravin bohatých na jód (mléko, mléčné produkty, vejce, ryby), suplementace (jodidové tablety nebo multivitaminy) a pravidelnosti jejího užívání během gravidity, bez použití strukturovaného validovaného dotazníku [25], který v době studie nebyl k dispozici. Za dostatečné zásobení jódem bylo považováno matkami deklarované pravidelné užívání suplementace jódem ve formě multivitaminových preparátů nebo kalium jodidových tablet kromě běžného příjmu potravou.

Dále byly zaznamenány tyto doplňující údaje o rodičích: věk obou rodičů v době porodu, výška matky a její hmotnost před graviditou a před porodem. Ze socioekonomických údajů bylo zaznamenáváno místo bydliště (obec pod 5000, 5000 - 50000, nad 50000 obyvatel), vzdělání matky (základní, střední, s maturitou, vysokoškolské) a ekonomická úroveň rodiny podle vyjádření matky (příjem nízký, střední, vysoký). U novorozenců bylo zaznamenáváno pohlaví, gestační věk při narození, porodní hmotnost a délka, skóre podle Apgarové.

V den porodu byla matka na porodním sále ústně informována o studii a dala k ní předběžný souhlas. Za pobytu na novorozeneckém oddělení byla matka informována o studii podrobně a před definitivním zařazením do studie podepsala informovaný souhlas.

Na porodnici byl před porodem odebrán vzorek mateřské moči a po porodu vzorek pupečnickové krve. Oba vzorky byly zlikvidovány, pokud matka definitivně informovaný souhlas nedala. Pokud ano, byl 2.-3. den po porodu odebrán vzorek novorozenecké a mateřské moči a 3. den při splnění všech požadovaných kritérií vzorky mateřské a novorozenecké krve.

Během ošetřování matek a dětí nebyly používány desinfekční preparáty s jódem. Vzorek krve od novorozence byl získán žilním odběrem. Krev byla použita pro novorozenecké screeningové kartičky (české a skotské) a pro vyšetření hormonů štítné žlázy. Žilní vzorek pro novorozenecký screening ze suché kapky krve je v souladu s doporučením Evropské společnosti dětské endokrinologie (ESPE) alternativou k odběru z patičky. Množství krve odebrané novorozencům nepřesáhlo 3 ml.

Vzorky moči i krve byly zpracovány v Ústavu klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové. Vzorky moči od matky i novorozence byly zamrazeny na minus 20°C. Ze vzorků krve z pupečnicku, od matky a novorozence byla centrifugací oddělena plasma/sérum a následně zamrazeny na minus 20/ minus 70°C. Takto zpracované vzorky byly odeslány společně k další analýze do Ústavu klinické biochemie Royal Glasgow Infirmary a do Scottish Newborn Screening Laboratory, Institute of Medical Genetics, Yorkhill NHS Trust, Glasgow, Velká Británie.

Z plasmy/séra matky byly imunometrickou esejí stanoveny hladiny TSH a fT4 (ARCHITECT, Abbott) a protilátky proti tyreoglobulinu (anti Tg). Jodurie byla stanovena modifikovanou Sandell - Kolthoffovou reakcí (Urinary Iodine Assay Kit, Bioclone, Austrálie). Z pupečnickové plasmy/séra byly

stanoveny hladiny Tg a protilátek proti Tg (IMMULITE, Siemens), TSH a fT4. V novorozeneckých vzorcích krve byly stanoveny hladiny Tg, protilátek proti Tg a hladiny TSH a fT4, ve vzorcích novorozenecké moči byla jodurie určena stejnou metodou jako u mateřských vzorků.

Demografické a klinické charakteristiky byly porovnány neparametrickým Mann-Whitneyovým U testem na hladině významnosti $p < 0,05$, Kruskal-Wallisovým a mediánovým testem. K testování závislosti proměnných byla použita multivariační analýza rozptylu (MANOVA), analýza variance ANOVA, Wilksův lambda test a chí kvadrát test dobré shody, statistickým programem TIBCO (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). V popisné statistice souboru jsou data uváděna jako medián a minimum - maximum. Pro multivariační analýzu byla použita Pearsonova korelace. Pro analýzu všech trojic byla pro chybějící data použita data z podskupiny vyšetřené v letech 2010 – 2012.

Normální rozmezí hodnot: mateřské TSH 2,5 mIU/l v 1. trimestru a 3,0 mIU/l ve 2. – 3. trimestru gravidity odpovídají klinickým guidelines ESE z roku 2012. Skotský a český novorozenecký screening mají stejný čas odběru (48 – 72 hodin po narození) i hladinu cut off TSH 15 mIU/l (ev. ≥ 25 mIU/l do 7dní ze vzorku plné krve). Epidemiologická kritéria stavu zásobení jódem u těhotných podle hodnot jodurie jsou definována: nedostatečné $< 150 \mu\text{g/l}$, dostatečné 150 – 249 $\mu\text{g/l}$, vysoké 250 – 499 $\mu\text{g/l}$ a excesivní $> 500 \mu\text{g/l}$. Jódový deficit je definován podle hladin jodurie: mírný 50 – 99 $\mu\text{g/l}$, střední 20 – 49 $\mu\text{g/l}$ a závažný $< 20 \mu\text{g/l}$. U kojících matek je jako optimální hodnocena jodurie $> 100 \mu\text{g/l}$. Novorozenecké hodnoty jodurie 3. den po porodu jsou považovány za normální při hodnotách nad 100 $\mu\text{g/l}$. Referenční hodnoty tyreoglobulinu pro hodnocení zásobení jódem v populaci jsou při dobrém zásobení $< 13 \mu\text{g/l}$ a $< 3 \%$ vzorků s hodnotami $> 40 \mu\text{g/l}$ u školních dětí, pro novorozence ale referenční hodnoty nejsou stanoveny [37].

Studie byla schválena Etickou komisí Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové (20107 S38P). Všechny zařazené ženy podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii.

Popisné výsledky

Z celkem 65 žen oslovených do studie 16 matek nepodepsalo informovaný souhlas s odběrem krve u dítěte a u 20 trojic nebyly zpracovány všechny vzorky pro chybění některého ze vzorků. Nakonec bylo do studie zařazeno 29 kompletních trojic matka - placenta - novorozenec. Studie byla provedena ve 2 časových periodách. Čtrnáct párů bylo zařazeno v roce 2008 a 15 párů v období 2010 - 2012.

Popisné výsledky pro soubor jsou uvedeny jako medián a variační rozpětí (minimum-maximum): věk matek 32 (22 - 41) roků, hmotnost matek před graviditou 60 (52 - 96) kg, hmotnost matek před porodem 79 (62 - 115) kg, gestační věk novorozenců 39 (38 - 41) gestačních týdnů, porodní hmotnost novorozenců 3510 (2540 - 4420) g, porodní délka 51 (47 - 55) cm. V souboru bylo 13 chlapců a 16 dívek. Poporodní adaptace všech novorozenců byla nekomplikovaná. Novorozenecký ikterus dětí nepřesáhl fyziologické rozmezí.

U 29 žen byly vzorky kompletní pro stanovení mateřského fT4, mateřského tyreoglobulinu a mateřské jodurie v den porodu a 3. den po porodu. Vzorky byly kompletní pro vyšetření pupečnickové krve a stanovení fT4 a hladiny tyreoglobulinu z pupečnickové krve. Úplnost dat byla celkově a v období 2010 - 2012 pro stanovení mateřského TSH (0,9; 1,0), mateřských protilátek proti tyreoglobulinu (0,52; 1,0), pupečnickového TSH (0,93; 1,0) a novorozeneckého screeningu TSH (0,97; 0,93), novorozeneckého fT4 (0,72; 0,87), novorozeneckého tyreoglobulinu (0,79; 0,93) a novorozenecké jodurie 3. den po porodu (0,66; 1,0). Všechny matky v souboru užívaly jodidové tablety nebo těhotenské multivitaminové tablety, ale pouze 83 % těchto multivitaminových tablet obsahovalo jód. Těhotenské multivitaminové tablety podle obsahu jódu: 0 μg Elevit Pronatal, Basico

tabs Nahrin; 75 µg Calibrium Mami, Pregnum Walmark; 100 µg Kalium Jodid; 150 µg Gravital, GS Mamavit, Femibion, CEM-M Mimi; 200 µg Centrum Materna.

Výsledky stanovení hladiny tyreoglobulinu a jejího vztahu k dalším parametrům funkce štítné žlázy u matky a novorozence

Tabulka 1 uvádí souhrn laboratorních výsledků.

Souhrn výsledků sledovaných parametrů u matek

Hodnoty mateřského TSH nepřekročily referenční mez 3 mIU/l kromě 2 případů (7,58 a 9,2 mIU/l). Tyto matky měly ostatní hodnoty v mezích normy, a proto byly související výsledky z pupečnickové krve a od jejich novorozenců ponechány k analýze. Hladiny protilátek proti tyreoglobulinu byly pod mezí detekce, pouze v jednom případě byly na dolní hranici normy: 26,2 IU/ml. Průměrná hodnota tyreoglobulinu u matek 3. den po porodu byla 30,36 µg/l; 23 matek (79,3 %) mělo hladinu tyreoglobulinu <40 µg/l a 9 matek (31 %) <13 µg/l. Z celkových 29 hodnot tyreoglobulinu bylo šest mezi 30-50 µg/l, 3 hodnoty byly v rozmezí 50 -100 µg/l a dvě hodnoty byly >100 µg/l. U posledních jmenovaných 2 matek s hladinou tyreoglobulinu >100 µg/l byly hodnoty TSH 1,7 a 7,58 mIU/l, fT4 12,3 a 14,7 pmol/l. U jedné matky s hodnotou TSH 9,2 mIU/l byla hladina tyreoglobulinu 40 µg/l a fT4 15,9 pmol/l.

Souhrn výsledků sledovaných parametrů v pupečnickové krvi

Hodnoty TSH a fT4 byly u všech novorozenců v pupečnickové krvi v mezích normy. 7 novorozenců (26 %) mělo hodnotu TSH >10 mIU/l. Medián a průměr hodnot tyreoglobulinu byly 66,1 a 55,0 µg/l, žádná hodnota neklesla pod 13 µg/l, 5 novorozenců (17,2 %) mělo hladinu tyreoglobulinu <40 µg/l a 6 novorozenců (20,7 %) >100 µg/l.

Souhrn výsledků sledovaných parametrů u novorozenců

Hladina TSH byla statisticky významně nižší ($p=0,0004$) u novorozenců než z pupečnickové krve a hladina tyreoglobulinu u novorozenců byla statisticky významně vyšší ($p=0,000005$). Hodnoty tyreoglobulinu byly v rozmezí 62,5 a 403 µg/l, z toho bylo 15 hodnot (68,2 %) mezi 60 a 150 µg/l a 7 hodnot (31,8 %) >150 µg/l; interkvartilové rozmezí: 91,3 – 148 µg/l. Volný T4 byl statisticky významně vyšší ($p=0,0005$) u novorozenců, než v pupečnickové krvi. Medián hodnot novorozenecké jodurie 202,7 (6,0 – 499,3) µg/l byl vyšší než hodnota jodurie u matek před porodem - 133,4 (6,3 – 350,8) µg/l, ale ne statisticky významně ($p=0,25$).

Souhrn výsledků pro tyreoglobulin

Hodnoty tyreoglobulinu u matek a u novorozenců 3. den po porodu a z pupečnickové krve: u matek byly hodnoty Tg ve 31,0 % pod hodnotou 40 µg/l. V pupečnickové krvi byly hodnoty Tg pod 40 µg/l pouze u 17,2 % a u novorozenců 3. den po narození u žádného.

Tabulka 1. Souhrn laboratorních výsledků.

	průměr	medián	Minimu	maximu	1. kvartil	3. kvartil	Směrodatná odchylna
Těhotné ženy – matky							
TSH [mIU/l]	2,15	1,69	0,69	9,2	1,30	2,01	1,88
fT4 [pmol/l]	13,04	13,10	10,30	15,90	12,50	13,90	1,33
Tg [μg/l]	30,36	18,40	1,20	122,00	10,60	35,90	30,26
Jodurie den 0 [μg/l]	138,46	133,36	6,27	350,77	63,34	208,54	88,43
Jodurie den 3 [μg/l]	68,15	52,37	13,39	172,00	30,75	103,58	48,31
Pupečníková krev – plod na konci gravidity							
TSH [mIU/l]	8,02	7,36	1,70	14,70	5,90	10,00	3,06
fT4 [pmol/l]	14,83	14,60	10,50	18,70	14,10	15,60	1,88
Tg [μg/l]	66,10	55,00	11,30	127,00	41,40	96,50	35,04
Novorozenec – 3. den po porodu							
TSH [mIU/l]	2,53	2,53	0,74	4,52	2,39	2,73	0,85
fT4 [pmol/l]	28,33	29,11	21,82	38,80	25,50	30,00	3,50
Tg [μg/l]	133,50	111,90	62,50	403,00	91,30	148,00	69,32
Jodurie den 3 [μg/l]	202,73	183,37	6,01	499,25	100,21	278,09	125,71

Multivariační analýza

Multivariační analýzou nebyly zjištěny významné rozdíly mezi hodnotami matek a novorozenců u podskupin vyšetřených v roce 2008 a 2010 - 2012 v jódové suplementaci, jodurii, TSH, tyreoglobulinu a fT4. Při analýze mateřského kompartmentu jsou hodnoty mateřského tyreoglobulinu přímo závislé na hodnotách mateřského TSH. V kompartmentech pupečníková krev a novorozenec, které odrážejí aktuální rovnováhu mezi matkou a plodem v době porodu, mateřské fT4 nepřímo úměrně ovlivňuje TSH v pupečníkové krvi (plodu). Tomu odpovídá i vztah mateřského tyreoglobulinu a fT4 v pupečníkové krvi. Při porodu dochází k vzestupu TSH v pupečníkové krvi a vyšším hodnotám TSH odpovídají vyšší hodnoty fT4 v pupečníkové krvi. U novorozence se hodnoty tyreoglobulinu statisticky významně neliší při vyšetření v době porodu z pupečníkové krve a 3. den po porodu. Vyšší příjem jódu matkou vede k vyšším hodnotám tyreoglobulinu v pupečníkové krvi a u novorozence, ale neovlivňuje hodnoty jodurie matky v den porodu a 3. den po porodu, ani hodnotu jodurie u novorozence.

Vztah jodurií novorozence a jódového stavu matky ve studii zaměřené na tyreoglobulin

Příjem jódu z potravy u vyšetřovaných těhotných žen nebyl ovlivněn vegetariánskou, veganskou ani jinou speciální dietou odlišnou od běžné stravy v Královéhradeckém regionu. V dotaznících při zařazování do studie byl vyloučený zvýšený obsah strumigenů. Všechny těhotné užívaly jodid nebo multivitaminové tablety pro těhotné. Pět matek (17 %) uvedlo, že užívaly multivitaminové tablety pro těhotné bez obsahu jódu.

Medián jodurií u matek v den porodu na konci fyziologické gravidity mezi 38. a 41. gestačním týdnem (Den 0) byl u skupiny 29 matek vyšetřovaných mezi lety 2008 a 2012 na hranici mezinárodně doporučených hodnot, přestože matky užívaly jódovou suplementaci. Z posledního vzorku moči před porodem byl medián hodnot jodurie 133,46 µg/l. Třetí den po porodu je u matek patrný významný pokles jodurie na medián 52,37 µg/l. Třicet pět procent hodnot všech mateřských jodurií bylo pod dolní hranicí normy.

Mateřské jodurie v den porodu a třetí den po porodu i novorozenecké jodurie byly variabilní. Novorozenecké jodurie byly vyšší (medián; minimum-maximum: 202,73; 6,01 – 499,25 µg/l) v porovnání s joduriami matek před porodem (medián 133,36; 6,27 – 350,77 µg/l), ale statistická významnost nebyla v našem souboru prokázána ($p=0,24803$). Pro jednoznačný průkaz statistické významnosti by bylo třeba vyšetřit minimálně 98 trojic vzorků. MANOVA test neprokázal statistickou významnost vlivu suplementace jódem při dávkách <50, 51 - 100, 101 - 150, 151 - 200 a >200 µg/den, $p=0,9854$; $p=0,6604$ a $0,7517$ pro mateřské jodurie v den porodu, 3. den po porodu a jodurie u novorozenců. Ostatní sledované proměnné neměly na hodnoty mateřské a novorozenecké jodurie vliv: vzdělání matky $p=0,1862$ pro obě jodurie; příjem rodiny $p=0,1254$ pro mateřské jodurie Den 0 a $p=0,2762$ pro novorozenecké jodurie; místo bydliště $p=0,9790$ pro mateřské jodurie a $p=0,7648$ novorozenecké jodurie.

Vztah jódového stavu a tyreoglobulinu u matek a plodu/novorozence

Suplementace jódem přímo ovlivňuje hodnoty tyreoglobulinu v pupečnickové krvi, což dále přímo odráží i hodnoty tyreoglobulinu u novorozence. Na druhé straně má jódová suplementace nepřímý úměrný vztah k hodnotám TSH u matky a následně k hodnotám tyreoglobulinu u matky. Při vyšší suplementaci jódem jsou proto nižší hodnoty TSH a tyreoglobulinu u matek, ale vyšší hodnoty tyreoglobulinu v pupečnickové krvi a u novorozence. Jodurie u matek Den 0 a Den 3 ani jodurie u novorozence nemají vztah k dalším sledovaným parametrům. Výjimkou je přímý vztah mateřské jodurie Den 3 k hladině TSH matky.

Analýza kompartmentu plod/novorozenec ve vztahu tyreoglobulinu a TSH: hladina tyreoglobulinu se postupně mění během přechodu z intra do extrauterinního života a kopíruje s mírným zpožděním postnatální vzestup hladin TSH – jak hladiny TSH klesají, hladiny tyreoglobulinu začínají Den 3 stoupat.

5. JÓDOVÝ STAV MATEK NA KONCI FYZIOLOGICKÝCH TĚHOTENSTVÍ A U DONOŠENÝCH NOVOROZENCŮ

Východiska a cíl studie

S eradikací závažného jódového deficitu se výzkum ve světě zaměřuje na neuropsychický vývoj dětí narozených matkám s mírným jódovým deficitem [39]. Intervenční kontrolované studie prokázaly, že suplementace jodidem v době těhotenství zlepšuje jódový stav matky i plodu [40, 41]. Těhotné ženy

ale zůstávají subpopulací rizikovou pro mírný jódový deficit. Znamé také je, že vyšší jodurie matek a novorozenců vede k lepšímu kognitivnímu vývoji v dětství [39].

Provedli jsme kohortovou observační neintervenční studii zjišťující jódový stav těhotných/matek a jejich donošených zdravých novorozenců v populaci s uspokojivým jódovým stavem. Cílem bylo stanovit hodnoty mateřské a novorozenecké jodurie v závislosti na deklarovaném užívání jódové suplementace matkami během gravidity, a to časně, než jodurii novorozenců ovlivní kojení. Sekundárním cílem bylo na základě získaných dat zmapovat placentární kompenzační mechanismy v populaci s mírným jódovým deficitem v době těhotenství.

Soubor

K účasti ve studii byly pozvány ženy starší 18 let, s jednočetnou nekomplikovanou graviditou. Zařazeny byly těhotné ženy, které porodily ve 38. až 41. gestačním týdnu, a jejich zdraví donošení novorozenci. Vylučovacími kritérii byl císařský řez a/ nebo komplikace gravidity - intrauterinní růstová restrikce, přítomnost vrozené nebo genetické vady, gestační nebo pregestační diabetes mellitus, gestační hypertenze, preeklampsie, onemocnění štítné žlázy, známky hypoxie plodu nebo významné vaginální krvácení. Gestační stáří bylo stanoveno u všech žen prvotrimestrální biometrií plodu. Ženy byly dotázány na užívání jódové suplementace během gravidity. Všichni novorozenci byli hospitalizováni minimálně 72 hodin po porodu podle doporučení Ministerstva zdravotnictví ČR, byli plně kojeni a třetí den začali prospívat na hmotnosti. Během těchto tří dnů hospitalizace matky neužívaly žádnou jódovou suplementaci.

Metody

Prospektivní neintervenční kohortová studie byla provedena na Porodnické a gynekologické klinice a Dětské klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v období prosinec 2012 až březen 2013.

„Deklarované užívání jódu“ znamená, že těhotné udávaly suplementační užívání tablet kalium jodidu nebo multivitaminových tablet v době celého těhotenství, tedy včetně třetího trimestru. Matky a jejich novorozenci byli rozděleni do skupin podle uvedené suplementace jódu během gravidity (s a bez suplementace). Skupina matek, které užívaly jódovou suplementaci, byla dále rozdělena do tří podskupin podle užívané denní dávky jódu (200, 150 a 50 µg/den).

Během ošetřování matek a dětí nebyly používány desinfekční preparáty s jódem. Jodurie byla stanovena ze vzorků moči matek před porodem a ranní moči 3. den po porodu, novorozencům pak ze vzorku ranní moči 3. den po porodu. Vzorky byly zmrazeny na -20°C a jodurie byla následně najednou stanovena v Endokrinologickém ústavu v Praze modifikovanou Sandell-Kolthoffovou reakcí kolorimetrickým průkazem po alkalickém tavení s brucinem [42]. Hladina TSH byla vyšetřena novorozencům imunofluoroanalýzou (IFA) v rámci povinného screeningu ze suché kapky krve odebrané ve věku 48–72 hodin, v Laboratoři neonatálního screeningu, Klinika dětí a dorostu, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha. K hodnocení jódového stavu byla užitá kritéria ICCIDD pro jodurii (tab. 2).

Tabulka 2. Hodnocení jódového stavu podle kritérií ICCIDD pro jodurii

Deficit jódu	< 50 µg/l závažný	50 - 99 µg/l střední	100 - 149 µg/l mírný
Normální zásoben	150 - 249 µg/l		
Vysoké zásoben	250 - 499 µg/l vysoké	> 500 µg/l excesivní	

Demografické a klinické parametry sledovaného souboru byly porovnány neparametricky pomocí Kruskal-Wallisova testu nebo parametricky t-testem a jsou uvedeny jako hodnoty mediánu a standardní odchylky. Pro zhodnocení kategorických proměnných byl použit Fisherův přesný test, výsledky jsou uvedeny v procentech. Normalita dat byla testována D'Agostino-Pearsonovým testem normality a Shapiro-Wilkovým testem. Vzhledem k tomu, že hodnoty jodurie nebyly normálně rozložené, byly použity neparametrické testy (Mann - Whitneyův U-test a Jonckheere-Tepstra test). Závislé proměnné jsou uvedeny jako průměr a směrodatná odchylka nebo medián a jako interkvartilové rozmezí (interquartile ratio, IQR). Výsledky byly považovány za významné na hladině $p < 0,05$. Všechny p- hodnoty byly získány z oboustranných testů a statistické analýzy byly provedeny s použitím Graph Pad Prism 6, pro Mac OS X (Graph Pad Software, San Diego, CA, Spojené státy) nebo SPSS verze 19.0 statistical package, pro Mac OS X (SPSS Inc., Chicago, IL, Spojené státy).

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové (201211 526P, 1. listopadu 2012). Všechny ženy podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii.

Popisné výsledky

Bylo osloveno celkem 55 žen s nekomplikovanou graviditou. U devíti z nich nebyly dostupné všechny párové vzorky. Devět matek nakonec rodilo císařským řezem s užitím jódové desinfekce. Ve studii tedy bylo analyzováno 37 matek a jejich zdravých novorozenců, z toho 19 chlapců a 18 holčiček.

Popisné výsledky pro soubor jsou uvedeny jako medián a variační rozpětí (minimum-maximum): věk matek byl 28,5 (22 - 41) roku, výšky 168 (155 - 182) cm, BMI matek před graviditou 24,9 (18,25 - 34,31) kg/m^2 , BMI matek před porodem 28,19 (21,09 - 39,21) kg/m^2 a hmotnostní přírůstek během gravidity 14,5 (3 - 25) kg, gestační věk novorozenců 39 (38 - 41) týdnů, porodní hmotnost 3360 (2710 - 4240) g a porodní délka 51,5 (47 - 54) cm. Hodnoty porodní hmotnosti a délky byly mezi 10. a 95. percentilem pro příslušný gestační týden. Poporodní adaptace všech novorozenců byla nekomplikovaná. Poměr chlapců a dívek byl 51 ku 49 procentům. Novorozenecký ikterus dětí nevybočil z fyziologického rozmezí.

Suplementace jódem a jodurie u matek a jejich donošených novorozenců

Jódovou suplementaci užívalo během gravidity 54 % matek (20/37). Jodurie matek, které užívaly pravidelně jódovou suplementaci, se v den porodu statisticky významně nelišila od jodurií matek, které suplementaci neužívaly. Hodnoty se suplementací: medián (interkvartilové rozmezí) 101,9 l (62,1 - 314,5) $\mu\text{g/l}$; bez suplementace: 81,2 (52,1 - 115,7) $\mu\text{g/l}$; $p=0,23$. Obdobně se statisticky významně nelišily jodurie matek 3. den po porodu: se suplementací: 55,1 (26,6 - 85,8) $\mu\text{g/l}$, bez suplementace: 61,8 (41,0 - 83,0) $\mu\text{g/l}$; $p=0,65$. Novorozenci matek, které užívaly jódovou suplementaci, měli vyšší hodnoty jodurie 3. den po porodu, než novorozenci matek, které jódovou suplementaci neužívaly: se suplementací: 102,9 (87,9 - 207,6) $\mu\text{g/l}$, bez suplementace: 87,8 (51,9 - 99,2) $\mu\text{g/l}$; $p=0,02$, statisticky významný rozdíl byl i při vztažení jodurií mezi novorozenci matek se substitucí a bez ní k pohlaví novorozenců ($p=0,04$).

Při srovnání podle dávky užívané jódové suplementace se hodnoty mateřských jodurií v den porodu nelišily. Při suplementaci 200 $\mu\text{g/den}$: medián (interkvartilové rozmezí) 188,4 (39,7 - 322,5) $\mu\text{g/l}$; při suplementaci 150 $\mu\text{g/den}$: 85,6 (51,2 - 101,9) $\mu\text{g/l}$; při suplementaci 50 $\mu\text{g/den}$: 334,6 $\mu\text{g/l}$ (109,6 - 355,3) $\mu\text{g/l}$; bez suplementace: medián 81,2 (52,1 - 115,7) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,51$. Rovněž 3. den po porodu se hodnoty mateřských jodurií neodlišovaly. Při suplementaci 200 $\mu\text{g/den}$: 49,2 (27,9 - 71,8) $\mu\text{g/l}$; při suplementaci 150 $\mu\text{g/den}$: 65,7 (14,4 - 104,1) $\mu\text{g/l}$; při suplementaci 50 $\mu\text{g/den}$: 48,7 $\mu\text{g/l}$ (25,7 - 78,3) $\mu\text{g/l}$; bez suplementace: 61,8 (41,0 - 83,0) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,63$.

Statisticky významný rozdíl byl zjištěn při srovnání hodnot novorozeneckých jodurií podle dávky užívané jódové suplementace matkou v graviditě a bez suplementace. Při suplementaci 200 µg/den: medián (interkvartilové rozmezí) 116,7 (80,1 – 224,4) µg/l; při suplementaci 150 µg/den: 95,2 (82,5 – 175,4) µg/l; při suplementaci 50 µg/den: 158,0 (110,1 – 228,1) µg/l; bez suplementace: 87,8 (51,9 – 99,2) µg/l; $p = 0,05$. Statisticky významný výsledek byl i při srovnání hodnot mateřské suplementace a novorozeneckých jodurií vztahený k pohlaví novorozenců ($p = 0,05$).

Porovnání jodurií těhotných a novorozenců matek bez suplementace a se suplementací jódem z obou provedených studií

Porovnání jodurií před porodem ve vztahu k referované suplementaci bylo možné u 66 z 84 těhotných žen, které byly zařazeny do studie tyreoglobulinu a do studie jodurií. Párové vzorky pro srovnání jodurií těhotných a jejich novorozenců byly od 56 párů (85 %). Suplementaci na konci těhotenství neužívalo 21 (32 %) ze zařazených žen. Ze 45 (68 %) těhotných se suplementací mělo optimální dávku 150 µg denně 37 % z nich (17/45). Žádná z těhotných žen neměla alternativní ani speciální výživu. Vzdělání, příjem ani velikost bydliště nemají vztah k jodurii těhotných nebo novorozenců ($p < 0,05$). Hodnoty jodurií souhrnně uvádí tabulka 3.

Tabulka 3. Jodurie těhotných před porodem, matek a jejich novorozenců 3. den po porodu v µg/l. SD= směrodatná odchylka.

		medián	průměr; SD	minimum – maximum
Těhotné	Celkem	100,0	134,8; 99,1	6,3 - 377,4
	jód +	107,8	138,8; 98,9	6,3 - 358,0
	jód -	88,0	126,2; 99,0	28,7 - 377,4
Novorozenci	Celkem	99,5	145,3; 101,4	6,0 - 499,3
	jód +	117,5	156,3; 105,3	6,0 - 499,3
	jód -	94,6	122,1; 88,4	28,2 - 381,4

Mediány jodurií těhotných jsou v pásmu mírného až středního jódového deficitu. Novorozenci matek, které užívaly suplementaci, mají medián jodurie >100 µg/l, medián jodurie novorozenců matek bez suplementace spadá do pásma mírného jódového deficitu. Statisticky významné rozdíly jodurií v závislosti na suplementaci jsme však neprokázali ($p_{\text{těhotné}} = 0,51$, $p_{\text{novorozenci}} = 0,25$). Novorozenci měli jodurie vyšší než jejich těhotné matky.

Výsledky neprokazují statisticky významný rozdíl, že těhotné se suplementací jódem mají v některém ze stejně dlouhých období v průběhu dne vyšší jodurii než ženy bez suplementace ($p=0,58$).

Porovnání jodurií matek před porodem a po něm a novorozenců podle velikosti substituční dávky jódu

Při srovnání jodurií z obou námi provedených studií různě velká referovaná pravidelně užívaná dávka jódu neovlivnila významně jodurii těhotných před porodem ($p=0,95$) ani novorozenců 3. den po porodu ($p=0,67$). Data neprokazují, že suplementace bez ohledu na dávku zvyšuje jodurii těhotných nad 150 µg/l ($p=0,43$) ani jodurii novorozenců nad 100 µg/l ($p=0,13$).

6. DISKUSE

Zásobení jódem ve vyšetřované populaci ve studii stanovení tyreoglobulinu

Oproti předpokladu nebyla skupina matek vyšetřena ve studii zaměřené na tyreoglobulin u donošených novorozenců dostatečně zásobená jódem i přes deklarované pravidelné užívání jódu; vyplývá to z analýzy jejich jodurií. Přes tyto nálezy je zásobení novorozenců jódem i v případě mírného deficitu jódu matky dostatečné. Zásobení novorozence je zajištěno aktivitou placentárních dejodáz (DIII, DII) a aktivním transportem jódu přes placentu pomocí natrium - jodidového symportéru a pendrinu [43] směrem k plodu. Jodurie novorozenců ve studii jsou v mezích fyziologických hodnot. Jak ukázala druhá studie uvedená v dizertační práci – studie jodurií a další epidemiologické studie v České republice z posledních let, populace těhotných žen v České republice stále není jódem dostatečně zásobena. Mírný deficit jódu u těhotných může vést k vyššímu výskytu kongenitální hypotyreózy [28] a nižším hodnotám IQ u dětí [39]. Je tedy nezbytné ve spolupráci s gynekology opakovaně zdůrazňovat nutnost dostatečného příjmu jódu v těhotenství a následně i v době kojení. Zavádějící může být existence multivitaminových preparátů pro těhotné, které jód neobsahují. Tuto informaci považujeme za klinicky důležitou pro správná doporučení těhotným, event. pro doplnění takových preparátů ještě tabletami kalium jodidu.

Tyreoglobulin jako marker zásobení jódem v populaci matek a novorozenců

Fyziologické hladiny tyreoglobulinu v séru donošených novorozenců v jednoznačně daném postnatálním věku mohou být použity při hodnocení individuálních hladin tyreoglobulinu u novorozenců s kongenitální hypotyreózou a/současně v populacích s různým zásobením jódem. Těhotné ženy v našem souboru měly stabilní chování v příjmu jódu ze stravy a suplementaci jódem v graviditě po celé sledované pětileté období. Protože jsme stanovili mateřskou jodurii z jednorázového vzorku, je nejspolehlivější srovnání s podobně koncipovanými studii, které sledovaly populace žen před porodem [26]. Námi zjištěné výsledky – medián mateřské jodurie 133,36 $\mu\text{g/l}$ – by měl být dostatečným podkladem pro normativní studii ke stanovení fyziologických hodnot tyreoglobulinu ve skupině donošených novorozenců 3. den po porodu, v subpopulaci těhotných s náležitým jódovým stavem. Sledovaná skupina v našem souboru se liší od běžné populace těhotných žen v České republice. Z recentních studií je známé, že těhotné bez jódové suplementace jsou v ČR v pásmu mírného až středního jódového deficitu [44, 45] s odpovídajícími negativními vlivy na plody.

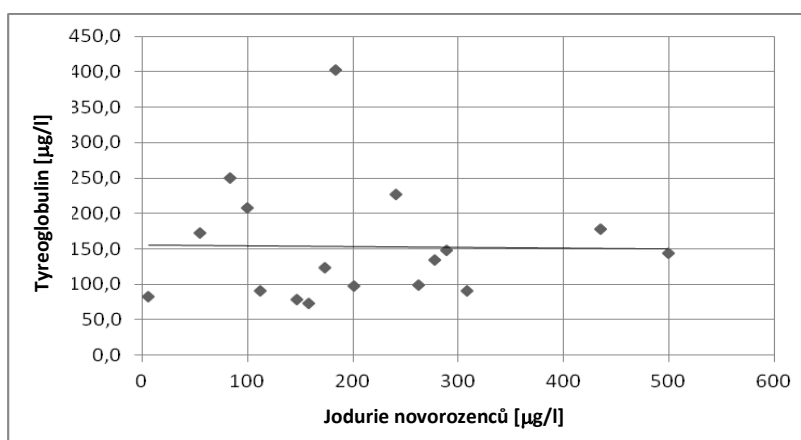
Rozptyl hodnot mateřské jodurie v den porodu ukazuje velký vliv aktuálního příjmu jódu v potravě a/nebo v suplementaci na jodurii v nejbližším vzorku moči. Na druhé straně pouze 31,0 % hodnot mateřského tyreoglobulinu 3. den po porodu bylo pod 13 $\mu\text{g/l}$ a 20,7 % přesáhlo 40 $\mu\text{g/l}$. Hodnoty tyreoglobulinu novorozenců do 72. hodiny po porodu nejsou dosud známé. Nesoulad mezi hodnotami tyreoglobulinu a jodurie u matek v den porodu může být ovlivněn v námi provedené studii časem odběru vzorků. Mateřská moč byla vyšetřena před porodem, krev pro stanovení tyreoglobulinu až 3. den po porodu. Pouze jedna observační studie porovnávala hladinu tyreoglobulinu před porodem u matek s a bez jódové suplementace [46]. V této studii Andersen se spolupracovníky (2013) zjistili, že jódová suplementace snižuje hladiny tyreoglobulinu z 24,4 – 40,2 $\mu\text{g/l}$ na 12,6 – 17,0 $\mu\text{g/l}$. Současně hladiny tyreoglobulinu v pupečnickové krvi byly vyšší než hladiny u matky: 52,4 – 80,2 $\mu\text{g/l}$ u matek bez jódové suplementace a 32,1 – 35,4 $\mu\text{g/l}$ u matek s užívanou jódovou suplementací. Naše výsledky s mediánem/průměrem hodnot tyreoglobulinu v pupečnickové krvi 55,0/66,1 $\mu\text{g/l}$ odpovídají uvedeným hodnotám. Pokud vezmeme v úvahu metodiku vyšetření a referenční limit 55 $\mu\text{g/l}$ pro tyreoglobulin v naší studii, můžeme říci, že matky v našem souboru deklarovanou jódovou suplementaci užívaly, ale nepravidelně.

Naše výsledky dále ukazují, že jodurie matky nebo novorozence nemůžeme spojovat s jinou určitou hodnotou jodurie ani s hodnotami hormonů štítné žlázy při porovnání tří kompartmentů – matka –

placenta – novorozenec, a/ nebo s tyreoglobulinem v pupečnickové krvi nebo u novorozence. Prokázali jsme však, že jódová suplementace má přímý vztah k hladině tyreoglobulinu v pupečnickové krvi a u novorozence. Medián jodurie novorozenců 183,37 $\mu\text{g/l}$ téměř dvakrát převyšuje doporučenou hodnotu 100 $\mu\text{g/l}$. Přes velký rozptyl hodnot jodurie u matek a novorozenců je aktivní placentární transport ve prospěch plodu přítomný. Tento mechanismus je příkladem přirozeného adaptačního mechanismu v případech normálního zásobení jódem a při mírném deficitu jódu v populaci. V případě těžkého deficitu jódu již ale tento mechanismus není účinný [39]. Mateřské jodurie 3. den po porodu jsou velmi nízké. Tyto nálezy jsou ale ovlivněny změnami renální clearance jódu po porodu, předchozím aktivním transportem jódu směrem k plodu, přerušením užívání jódové suplementace a vychytáváním jódu mléčnou žlázou u kojících matek.

Dynamická rovnováha mezi příjmem jódu, mateřskou a fetální regulací hormonů štítné žlázy, vzestupem TSH a individuálním placentárním transportem jódu a hormonů zůstává nejdiskutabilnější fyziologickou proměnnou při srovnání tří kompartmentů. V naší studii jsme potvrdili přímou závislost mezi zásobením jódem a fetálními/novorozeneckými hodnotami tyreoglobulinu přesto, že mateřské hodnoty TSH jsou nepřímo závislé na deklarovaném příjmu jódu v případě pozitivní jódové bilance u (téměř) pravidelné jódové suplementace. Závislost mezi novorozeneckým tyreoglobulinem a novorozeneckou jodurií 3. den po porodu nebyla prokázána, ale výsledky jsou ovlivněny malým počtem vyšetřených vzorků (graf 1). Data demonstrují aktivní přesun jódu ve prospěch plodu. Podle multivariační analýzy je fetální tyreoglobulin na konci gravidity regulován fetálním TSH, které je závislé na mateřském TSH.

Graf 1. Vztah mezi hodnotami novorozenecké jodurie a tyreoglobulinu 3. den po porodu. Hladiny tyreoglobulinu nejsou vyšší při jodurii <100 $\mu\text{g/l}$.



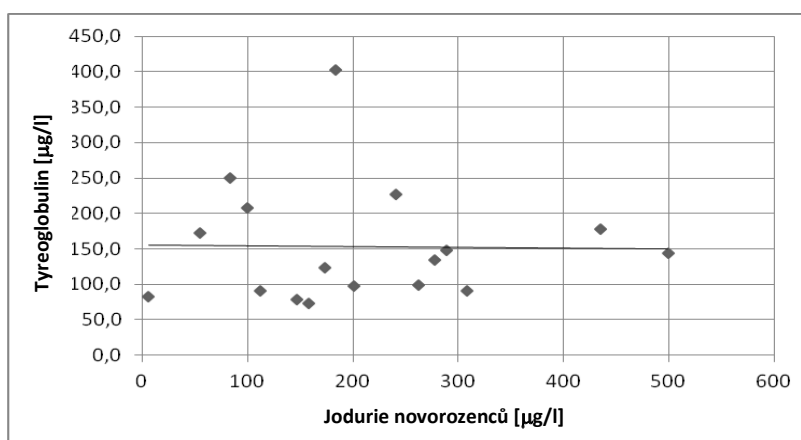
Tyreoglobulin jako marker přítomnosti tkáně štítné žlázy v případě kongenitální hypotyreózy

Hledání referenčních hodnot tyreoglobulinu v případě kongenitální hypotyreózy je ovlivněno nálezy jak pozitivními, tak negativními v případě atyreózy/aplázie a ektopie štítné žlázy. Muir a spolupracovníci vznesli v roce 1988 otázku, zda vyšetření tyreoglobulinu a ultrazvuk štítné žlázy mohou nahradit scintigrafické vyšetření [47]. Jejich otázka nebyla dosud uspokojivě zodpovězena. Ve studii provedené Muirem byly hladiny tyreoglobulinu nízké v případech atyreózy ve srovnání s hladinami u případů strumy nebo ektopie štítné žlázy (5,2 vs. 98,4 vs. 39,9 $\mu\text{g/l}$), s výraznými překryvy hodnot mezi jednotlivými skupinami. Nálezy ultrazvukového vyšetření byly hodnoceny bez znalosti nálezů scintigrafického vyšetření. Struma a normální štítná žláza byly ultrazvukem dobře popsány, ale 13 případů linguální ektopie nebylo ultrazvukem zachyceno. Navíc 4 ze 12 případů linguální ektopie bylo později popsáno jako normální nález. Autoři své nálezy uzavřeli tak, že

placenta – novorozenec, a/ nebo s tyreoglobulinem v pupečnickové krvi nebo u novorozence. Prokázali jsme však, že jódová suplementace má přímý vztah k hladině tyreoglobulinu v pupečnickové krvi a u novorozence. Medián jodurie novorozenců 183,37 $\mu\text{g/l}$ téměř dvakrát převyšuje doporučenou hodnotu 100 $\mu\text{g/l}$. Přes velký rozptyl hodnot jodurie u matek a novorozenců je aktivní placentární transport ve prospěch plodu přítomný. Tento mechanismus je příkladem přirozeného adaptačního mechanismu v případech normálního zásobení jódem a při mírném deficitu jódu v populaci. V případě těžkého deficitu jódu již ale tento mechanismus není účinný [39]. Mateřské jodurie 3. den po porodu jsou velmi nízké. Tyto nálezy jsou ale ovlivněny změnami renální clearance jódu po porodu, předchozím aktivním transportem jódu směrem k plodu, přerušením užívání jódové suplementace a vychytáváním jódu mléčnou žlázou u kojících matek.

Dynamická rovnováha mezi příjmem jódu, mateřskou a fetální regulací hormonů štítné žlázy, vzestupem TSH a individuálním placentárním transportem jódu a hormonů zůstává nejdiskutabilnější fyziologickou proměnnou při srovnání tří kompartmentů. V naší studii jsme potvrdili přímou závislost mezi zásobením jódem a fetálními/novorozeneckými hodnotami tyreoglobulinu přesto, že mateřské hodnoty TSH jsou nepřímo závislé na deklarovaném příjmu jódu v případě pozitivní jódové bilance u (téměř) pravidelné jódové suplementace. Závislost mezi novorozeneckým tyreoglobulinem a novorozeneckou jodurií 3. den po porodu nebyla prokázána, ale výsledky jsou ovlivněny malým počtem vyšetřených vzorků (graf 1). Data demonstrují aktivní přesun jódu ve prospěch plodu. Podle multivariační analýzy je fetální tyreoglobulin na konci gravidity regulován fetálním TSH, které je závislé na mateřském TSH.

Graf 1. Vztah mezi hodnotami novorozenecké jodurie a tyreoglobulinu 3. den po porodu. Hladiny tyreoglobulinu nejsou vyšší při jodurii <100 $\mu\text{g/l}$.



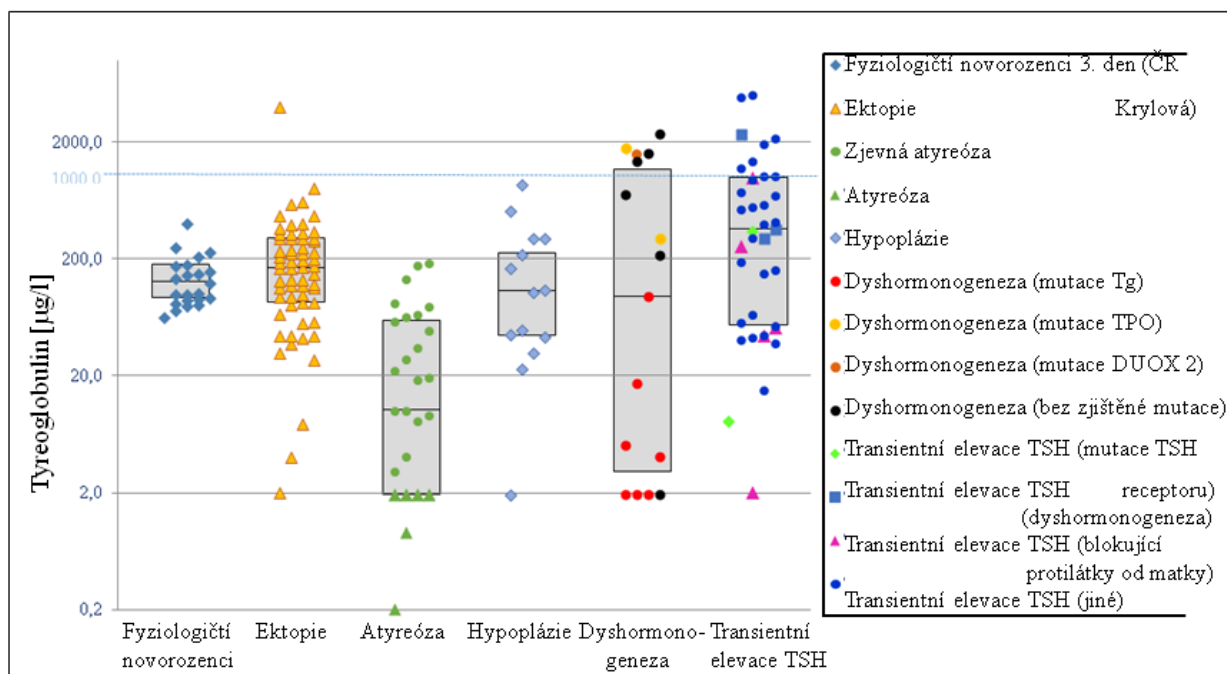
Tyreoglobulin jako marker přítomnosti tkáně štítné žlázy v případě kongenitální hypotyreózy

Hledání referenčních hodnot tyreoglobulinu v případě kongenitální hypotyreózy je ovlivněno nálezy jak pozitivními, tak negativními v případě atyreózy/aplázie a ektopie štítné žlázy. Muir a spolupracovníci vznesli v roce 1988 otázku, zda vyšetření tyreoglobulinu a ultrazvuk štítné žlázy mohou nahradit scintigrafické vyšetření [47]. Jejich otázka nebyla dosud uspokojivě zodpovězena. Ve studii provedené Muirem byly hladiny tyreoglobulinu nízké v případech atyreózy ve srovnání s hladinami u případů strumy nebo ektopie štítné žlázy (5,2 vs. 98,4 vs. 39,9 $\mu\text{g/l}$), s výraznými překryvy hodnot mezi jednotlivými skupinami. Nálezy ultrazvukového vyšetření byly hodnoceny bez znalosti nálezů scintigrafického vyšetření. Struma a normální štítná žláza byly ultrazvukem dobře popsány, ale 13 případů linguální ektopie nebylo ultrazvukem zachyceno. Navíc 4 ze 12 případů linguální ektopie bylo později popsáno jako normální nález. Autoři své nálezy uzavřeli tak, že

kombinace ultrazvukového vyšetření a stanovení hladiny tyreoglobulinu nemohou nahradit scintigrafické vyšetření. Mitchell se spolupracovníky [30] zkoumali, zda vyšetření samotné hladiny tyreoglobulinu může nahradit vyšetření scintigrafií. Zjistili, že 50 procent novorozenců s atyreózou nebo ektopií štítné žlázy mělo hladiny tyreoglobulinu mimo normální rozmezí. Zároveň 50 procent pacientů s negativním scintigrafickým vyšetřením mělo hladinu tyreoglobulinu v normálním rozmezí. Na rozdíl od Muira uzavřel svou studii Mitchell s tím, že tyreoglobulin je citlivějším markerem přítomnosti tkáně štítné žlázy než scintigrafie. Tyto rozpory trvají, ačkoliv byly diagnostické algoritmy upraveny [48]. Tyreoglobulin má stále svá omezení, jako je chybění novorozeneckých referenčních hodnot a překrývání hodnot u různých případech kongenitální hypotyreózy.

Námi stanovené hladiny tyreoglobulinu u zdravých donošených novorozenců z populace s dostatečným zásobením jódem jsou 64,0 – 380,0 µg/l (5. - 95. percentil) a mohou pomoci při diagnostice KH. Z výsledků analýzy tyreoglobulinu u dětí s pozitivním screeningem kongenitální hypotyreózy zachycených v období 2004 - 2013 ve skotském Glasgow vyplývá, že specificita tyreoglobulinu pro diferenciální diagnostiku KH je nízká. Při srovnání s námi zjištěnými hodnotami u fyziologických donošených novorozenců jsou přesto hodnoty tyreoglobulinu u atyreózy ve většině případů nedetekovatelné a velmi nízké u případů dys hormonogeneze při mutacích genu pro tyreoglobulin. Nízké hodnoty tyreoglobulinu nacházíme u většiny případů hypoplázie štítné žlázy, spíše zvýšené hodnoty jsou u ektopie a vysoké u dalších forem dys hormonogeneze (graf 2) [podle 49].

Graf 2: Hladiny tyreoglobulinu u zdravých novorozenců 3.den života a u různých případech pozitivního screeningu kongenitální hypotyreózy [49]



Lze tedy shrnout, že dostatečné zásobení jódem při jódové suplementaci je pro stanovení dolní referenční meze tyreoglobulinu důležitější, než vyšetření jodurie ať od matky, nebo od novorozence. Zatím nebyly stanoveny normální hodnoty pro tyreoglobulin z pupečnickové krve, ani u novorozenců bez ohledu na zásobení jódem v populaci. Případy kongenitální hypotyreózy jsou navíc velmi odlišné od běžné populace novorozenců. Stanovení hladiny tyreoglobulinu u jednotlivých novorozenců při vyšetření stavu zásobení populace jódem nemůže pomoci rozlišit normální hodnoty od abnormálních a určit eventuální další postup vyšetření u konkrétního novorozence. Z tohoto důvodu dosud používané čtyři modalita vyšetření u případů kongenitální hypotyreózy - stanovení hladin hormonů štítné žlázy,

hladiny tyreoglobulinu, dopplerovské ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a ^{99m}Tc scintigrafie - zůstávají stále standardem při vyšetřování etiologie kongenitální hypotyreózy. Neinvasivní vyšetření by měla předcházet vyšetření scintigrafickému. Scintigrafie by měla být použita zejména v případech pozitivního vyšetření tyreoglobulinu a negativního dopplerovského vyšetření tkáně štítné žlázy a pro štítnou žlázu in situ.

Jódový stav novorozenců v populaci s mírným jódovým deficitem v závislosti na suplementaci jódem v těhotenství

Hlavními zdroji jódu v potravě jsou sůl, mořské ryby a mléčné výrobky [22]. Stabilní obsah jódu v soli je deklarován národním programem jodace soli, ale v ostatních potravinách se může množství jódu měnit. Úroveň jodace soli v České republice je přiměřená pro běžnou populaci k prevenci jódového deficitu, ale je sama o sobě nedostatečná při zvýšené potřebě jódu v graviditě a během kojení [50, 51]. Proto je důležité dodržovat doporučení Meziřesortní komise pro kontrolu jódového deficitu a podávat jódovou suplementaci těhotným a kojícím ženám. Osobní názory, compliance v užívání multivitaminových tablet a změny v dietě (omezení solení a konzumace mléčných výrobků) mohou ovlivnit reálný příjem jódu v graviditě [22, 52]. Navíc některé multivitaminové preparáty pro těhotné obsahují malé dávky jódu, nebo jej neobsahují vůbec. Z klinického pohledu je složité prokázat pravidelné užívání multivitaminových nebo jodidových tablet u těhotných. V našem souboru pouze 54 % matek uvedlo pravidelné užívání jódové suplementace během celé gravidity. Podle předpokladu se denní dávka jódové suplementace u jednotlivých matek lišila podle typu užívaných multivitaminových nebo jodidových tablet.

Již dříve bylo stanoveno, že dávce jódu 200 – 250 μg na den pro těhotné po dobu celé gravidity odpovídají hodnoty jodurie 135 – 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ [20]. Naše výsledky odpovídají těmto předpokladům: u žen s jódovou suplementací 200 $\mu\text{g}/\text{den}$ během gravidity měly jodurie v den porodu medián 188,4 $\mu\text{g}/\text{l}$. Je známo, že hodnoty mateřských jodurií klesají po porodu, protože se glomerulární filtrace jódu snižuje a jód je mobilizován pro mléčnou žlázu. Rozdíly v hodnotách jodurií ale mohou být ovlivněny i změnami v příjmu tekutin, změnami v příjmu jódu a různou individuální potřebou jódu. Tyto změny jsou vidět v naší studii: matky 3. den po porodu mají nižší hodnoty jodurií, než v den porodu ($p = 0.0004$). Není zatím jasné, zda těhotné ženy profitují z užívání pravidelné jódové suplementace v graviditě, jak dokládají nejednotné závěry doposud publikovaných studií. Dvě ze tří studií zabývajících se tímto tématem, nezjistily žádné rozdíly při užívání suplementace a bez ní. Jedna studie z Rakouska ale zjistila vyšší hodnoty mateřských jodurií, pokud matky užívaly jódovou suplementaci [53]. V naší studii jsme žádné rozdíly v hodnotách jodurií nezjistili ani u matek v den porodu, ani 3. den po porodu.

Z literatury je známo, že hodnoty jodurií u novorozenců jsou vyšší než hodnoty mateřské před porodem a po něm [54]. Existují adaptační mechanismy v placentě a následně v mléčné žláze, které jsou schopné udržet dostatečné zásobení potomka jódem i v případě mírného až středního deficitu jódu u matky. Hlavní roli v tomto procesu hraje aktivní transport jódu a jeho zásoba v placentě a mléčné žláze [55]. Naše nálezy odpovídají těmto předpokladům. Hodnoty jodurií u novorozenců byly statisticky významně vyšší než hodnoty mateřské 3. den po porodu ($p < 0.0001$), ale ne statisticky významně vyšší než mateřské hodnoty v den porodu ($p = 0.71$). Podle odborné literatury podávání jódové suplementace u těhotných žen s nízkými hodnotami jodurie vede ke zvýšení hodnot jodurií u novorozenců [54]. To je v souladu s našimi výsledky: hodnoty jodurií u novorozenců matek s deklarovaným pravidelným užíváním jódové suplementace v graviditě byly vyšší než hodnoty novorozeneckých jodurií ve skupině bez jódové suplementace. Tyto výsledky jsou klinicky důležité, protože novorozenci jasně profitují z jódové suplementace užívané matkou v průběhu gravidity. Těhotným ženám by tedy měla být jódová suplementace v graviditě doporučována.

Porovnání výsledků jodurií z obou provedených studií

Výsledky vyšetření jodurií těhotných žen v peripartálním období potvrzují předchozí zjištění [55] v České republice. Subpopulace těhotných nejspíše nesplňuje kritéria vyřešeného jódového stavu a je v pásmu mírného deficitu. V souladu s výsledky studie jodurií [44] lze říci, že suplementace preparáty jódu k běžné stravě těhotných zůstává odůvodněná. V prezentovaném souboru těhotných z obou studií jsme zjistili statisticky nevýznamnou tendenci ke splnění arbitrární hranice pro jodurii mezi novorozenci žen se suplementací jódem proti novorozencům žen bez suplementace ($p = 0,25$).

Vztah jodurie těhotných před porodem a referovaného příjmu jódu je mnohavrstevný. Nepravidelné užívání suplementace ženami, které ji ve výzkumu uvádějí jako pravidelnou, může být vysvětlením pro chybní rozdíl mezi joduriemi při srovnání hodnot s ženami bez suplementace. Suplementace podaná před odběrem stejný den zvyšuje hodnoty jodurie k doporučené hodnotě 150 $\mu\text{g/l}$, zatímco při vynechání během 2 dní klesá jodurie na hodnoty jedinců bez suplementace [56]. Jódem bohatá strava ovlivňuje jodurii v nejbližším vzorku moči. Proti uvedenému stojí v našich studiích hodnoty jodurie novorozenců. Novorozenci žen se substitucí splňují WHO/ICCIDD kritéria pro dostatečné zásobení jódem, tj. jodurie $>100 \mu\text{g/den}$. Je tedy pravděpodobné, že i nepravidelná substituce zlepšuje jódový stav těhotných i novorozenců a je tedy lepší než substituce žádná.

Podstatou objektivního hodnocení jódového stavu pomocí jodurie je kvůli cirkadiánnímu kolísání vylučování jódu odběr náležitého počtu vzorků. Nejnižší hodnoty jodurie bývají ráno, nejvyšší v odpoledních hodinách. Devadesát procent potravy přijatého jódu se vyloučí ledvinami s maximem po 4 - 5 hodinách [56]. Ve studii jsme u těhotných užívajících suplementaci srovnali jodurie mezi 6.-10., 10.-14., 14.-18. a 18.-22. hodinou. Předpokládáme, že většina žen užívá léky ráno. Nepodařilo se prokázat, že by bylo zastoupení jodurií $>150 \mu\text{g/l}$ častější v korespondující části dne než v obdobích, kdy užívání léků není běžné. V těhotenství do změn jodurie vstupuje také vyšší renální clearance jódu [57].

Ze srovnání jodurií těhotných žen a novorozenců vyplývá, že existují kompenzační placentární mechanismy, které jsou schopné při mírném až středním jódovém deficitu přesunout jód ve prospěch plodu. Jejich účinnost se nejspíše mění a je ovlivněná celkovou situací těhotné a plodu. Suplementace jódem však vždy zlepšuje jódový stav těhotné i novorozence. Ponechaný mírný až střední jódový deficit v těhotenství může vést k nižším skóre verbálního IQ, přesnosti čtení a schopnosti číst u osmi a devítiletých dětí ve srovnání s dětmi těhotných s jodurií $> 150 \mu\text{g/l}$ [39].

7. ZÁVĚRY

Štítná žláza je se svými hormony nezbytná pro normální vývoj plodu a novorozence. Vývoj štítné žlázy plodu je ovlivněn nedostatkem jódu a hormonů štítné žlázy těhotné. Je tedy potřebné se zaměřit na poruchy štítné žlázy v těhotenství, přestože zatím plošný screening v České republice není doporučen. Podobně je nezbytné řešit jódový stav v těhotenství. Tuto tezi podporují i výsledky epidemiologických studií z posledních let, které ukazují, že i mírný deficit jódu u těhotných je rizikovým faktorem pro otěhotnění, aborty a u novorozenců pro vyšší výskyt kongenitální hypotyreózy a nižší hodnoty IQ dětí v takto zatížené populaci [28, 39].

Dobře fungující novorozenecký screening kongenitální hypotyreózy selektuje nemocné novorozence a umožňuje včasnou intervenci. Časně zahájená substituční terapie brání nevratnému poškození mentálního vývoje u těchto dětí. Pokud jde o transientní hypertyreotropinémie novorozence, není zatím jednoznačně prokázán benefit substituce, stejně jako v případě poruchy funkce štítné žlázy u dětí nedonošených.

Pro diagnostiku etiologie kongenitální hypotyreózy je kromě ultrazvukového a scintigrafického vyšetření štítné žlázy důležité také vyšetření biochemické, včetně stanovení hladiny tyreoglobulinu jako markeru přítomnosti štítné žlázy v organismu. Znalost fyziologických hodnot tyreoglobulinu spolu se zhodnocením výsledků dalších pomocných vyšetření přispívá k diagnostice příčiny KH u novorozenců s pozitivním výsledkem screeningu na KH. Námi stanovené hladiny tyreoglobulinu v séru u zdravých donošených novorozenců z populace s dostatečným zásobením jódem jsou 64,0 – 380,0 µg/l (5. - 95. percentil). Jak prokazují závěry výzkumu ze skotského registru novorozenců s KH je specifická tyreoglobulinu pro diferenciální diagnostiku KH nízká, ale u případů s nejasnými výsledky dalších vyšetření může k diagnóze KH přispět. V naší studii jsme potvrdili přímou závislost mezi zásobením jódem a novorozeneckými hodnotami tyreoglobulinu.

V zemích s vyřešeným jódovým stavem [58] existují skupiny populace s mírným až středním jódovým deficitem a v případě těhotných s nejistým zdravotním vlivem na potomstvo [59]. Proto zůstávají mezinárodní doporučení suplementace jódem pro rizikové skupiny imperativem a odborné společnosti by měly jejich dodržování podporovat včetně propagování náležitých doporučení pro veřejnost. Uvedená data obhajují pozici a aktivity Meziresortní komise pro řešení jódového deficitu v ČR vůči odborným společnostem, výrobcům potravin a veřejnosti a zároveň alokaci prostředků pro náležitý screening a celopopulační intervence. Cílem je, aby při metodologicky správných pravidelných epidemiologických šetřeních jódového stavu včetně těhotných byly zjišťovány hodnoty jodurií odpovídající mezinárodním standardům. Podle našich výsledků ze studie jodurií je i populace těhotných žen v České republice stále rizikovou skupinou s ohledem na deficit jódu. Jódová suplementace během gravidity ovlivňuje hodnoty novorozeneckých jodurií, ale ne hodnoty jodurií mateřských. Těhotným a kojícím matkám má být doporučována pravidelná jódová suplementace po celou dobu gravidity a kojení.

8. LITERATURA

1. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol* 2000;16:1-8.
2. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16:809–818.
3. Brown RS, Shalhoub V, Coulter S, et al. Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology* 2000;141:340-345.
4. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, et al. *Practical endocrinology and diabetes in children*. John Wiley & Sons 2006; 256 s. ISBN- 13: 978-1-4051-2233-7. ISBN- 10: 1-4051-2233-1.
5. Ogilvy - Stuart A, Midgley P. *Practical neonatal endocrinology*. Cambridge University Press 2006; 218 s. ISBN 978-0-521-83849-8.
6. Límanová Z., Springer D. Současné zkušenosti s vyšetřováním tyreopatií v graviditě - výsledky pilotního projektu. *Čas Lék Čes* 2011;150:389-393.
7. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.
8. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioglu Y, et al. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:120-124.
9. Freire C, Ramos R, Amaya E, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol* 2010;163:901–909.
10. Neumann D., Krylová K., E. Al Taji, Límanová Z., Dejmek P., Horáček J. Klinické souvislosti vývoje štítné žlázy a jeho poruch u plodu a novorozence (2.část). *Čes-Slov Pediatr* 2013;68:331-341.
11. AAP, ATA. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290–2303.
12. Nebesio TD, McKenna MP, Michael P, et al. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr* 2010;156:990-993.
13. Braverman L.E., Cooper D.S.: *Thyroid*. Werner and Ingbar's 2013. ISBN 9781451120639.
14. Hnikova O, Kracmar P, Zelenka Z, et al. Screening of congenital hypothyroidism in newborns in Bohemia and Moravia. *Endocrinol Exp* 1989;23:117-123.
15. Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky* 2009; částka 6:7-14.

16. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:273-274.
17. Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risk of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809-814.
18. Jones J, Attaie M, Maroo S, et al. Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan - a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 2010;40:725-731.
19. Zimmermann MB. The impact of iodised salt or iodine supplementation on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Pub Health Nutr* 2007;10:1584-1595.
20. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effect of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668S-672S.
21. Stinca S, Andersson M, Herter-Aeberli I, Chabaa L, Cherkaoui M, et al. Moderate-to-severe iodine deficiency in the „first 1000 days“ causes more thyroid hypofunction in infants than in pregnant and lactating women. *J Nutr* 2017;147(4):589-595.
22. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev* 2012;70:553-570.
23. Burns R, O’Herlihy C, Smyth PP. The placenta as a compensatory iodine storage organ. *Thyroid* 2011;21(5):541-546.
24. Combet E, Lean MEJ. Validation of a short food frequency questionnaire specific for iodine in UK females of childbearing age. *J Hum Nutr Diet* 2014;27(6):599-605.
25. Bienertová-Vašků J, Grulichová M, Mikeš O, Zlámel F, Pruša T, et al. Estimated dietary iodine intake as a predictor of placental size: evidence from the ELSPAC study. *Nutr Metab* 2018;15:5.
26. Laurberg P, Andersen S, Bjarnadottir RI, et al. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants—complex physiology with a risk of misinterpretation. *Pub Health Nutr* 2007;10(12A):1547–1552.
27. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2012;26 Suppl.1:108–117.
28. Sullivan KM. Increase in congenital hypothyroidism due to inadequate iodine nutrition? *Mol Genet Metab* 2008;93:485-487.
29. van de Graaf SAR, Ris-Stalpers C, Pawls E, et al. Up to date with human thyroglobulin. *J Endocrinol* 2001;170:307-321.
30. Mitchell ML, Hermos, RJ. Measurement of thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clinical Endocrinology* 1995;42:523-527.

31. Sack J, Kaiserman I, Eidlitz-Markus T. The importance of thyroglobulin levels in monitoring the treatment of congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1995;44(1):23-28.
32. Nøhr SB, Lanurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85(2):623-627.
33. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Development of a dried whole blood spot thyroglobulin assay and its evaluation as an indicator of thyroid status in goitrous children receiving iodized salt. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1453-1458.
34. Djemli A, Van Vlijet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004;37:328-330.
35. Sobrero G, Muñoz L, Bazzara L, Martin S, Silvaro L et al. Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population. *Thyroid* 2007;17:1049-1054.
36. 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 mcg/L: A UNICEF/ICCIDD Study Group Report. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1271–1280.
37. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid* 2014;24(8):1195-209.
38. Katko M, Gazso AA, Hircsu I, Bhattoa HP, Molnar Z, et al. Thyroglobulin level at week 16 of pregnancy is superior to urinary iodine concentration in revealing preconceptual and first trimester iodine supply. *Matern Child Nutr* 2018;14:e12470.
39. 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;382:331–337.
40. Liesenkötter KP, 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.
41. Glinoe D, Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppel V. A randomized trial for treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effect. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80:258-269.
42. Bílek R, Bednář J, Zamrazil V. Spectrophotometric determination of urinary iodine by the Sandell-Kolthoff reaction subsequent to dry alkaline ashing. Results from the Czech Republic in the period 1994–2002. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:573–580.
43. Li H, Patel J, Mortimer RH, Richard K. Ontogenic changes in human placental sodium iodide symporter expression. *Placenta* 2012;33:946-948.

44. Krylová K, Bilek R, Kulička J, et al. Urinary iodine concentrations in mothers and their term newborns in country with sufficient iodine supply. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2633-2639.
45. Jiskra J, Fait T, Bilek R, et al. Mild iodine deficiency in women after spontaneous abortions living in an iodine-sufficient area of Czech Republic: prevalence and impact on reproductive health. *Clin Endocrinol* 2014;80:452–458.
46. Andersen SL, Nohr SB, Vvu CS, Olsen J, Pedersen KM, Laurberg P. Thyroglobulin in smoking mothers and their newborns at delivery suggest autoregulation of placental iodide transport overcoming thiocyanate inhibition. *Eur J Endocrinol* 2013;168:723-731.
47. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142:214-216.
48. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, et al. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocrine Journal* 2010;57(7): 587-593.
49. Khalali W, Neumann D, Krylová K, Jones J, Smith K et al. Patterns of serum thyroglobulin in infants referred with high TSH on newborn screening compared with iodine sufficient healthy controls. Poster P1-P255. 57. Meeting of ESPE 2018. *Horm Res Paediatr* 2018;90:577.
50. Zamrazil V, Cerovska J, Bilek R, et al. Evaluation of results of iodine prophylaxis in Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2007;146:262–266.
51. Nazeri P, Mirmiran P, Shiva N, et al. Iodine nutrition status in lactating mothers residing in countries with mandatory and voluntary iodine fortification programs: an updated systematic review. *Thyroid* 2015;25:611–620.
52. Bath SC, Walter A, Taylor A, et al. 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.
53. Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Austria. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:349–354.
54. Smyth PPA, Smith DF, Sheehan S, et al. Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine secretion. *Thyroid* 2007;17:219-222.
55. Burns R, O’Herlihy C, Smyth PP. The placenta as a compensatory iodine storage organ. *Thyroid* 2011;21(5):541-546.
56. Andersen SL, Sorensen LK, Krejbjerg A, et al. Challenges in the evaluation of urinary iodine status in pregnancy: the importance of iodine supplement intake and time of sampling. *Eur Thyroid J* 2014; 3:179–188.

57. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:588–595.
58. WHO, UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: a joint statement by WHO and UNICEF. Geneva, World Health Organization; 2007 ([http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHO Statement IDD pregnancy.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHO%20Statement%20IDD%20pregnancy.pdf)).
59. Alexander ER, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389.

9. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORKY

(MUDr. K.Krylová, dříve Kynkorová)

Původní vědecké publikace v časopise s impact faktorem:

Krylova K., Bílek R., Kulička J., Dejmek P., Bayer M., Kacerovský M., Neumann D. Urinary Iodine Concentrations in Mothers and Their Term Newborns in Country with Sufficient Iodine Supply. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 28: 1-7. Article ID: IJMF 1260114 (IF 1,826).

Původní vědecké publikace v recenzovaných časopisech:

Neumann D., **Krylová K.**, Kulička J., Jahodová Berková A., Bílek R., Kacerovský M., Bayer M. Jódový stav těhotných před porodem. Čes.-slov.Pediat. 2018; 73(2): 79-83.

Kynkorová K., Skalská H., Pařízková E., Šimáková E. Vývoj mortality u dětí s porodní hmotností do 1500g na JIP Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové – pětiletá retrospektivní studie. Lék.Zpr. LFUK Hradec Králové, 2004; 49(1-2): 43-50.

Kynkorová K., Skalská H., Pařízková E., Krátká L., Liláková D., Urmínský J. Retinopatie u dětí s porodní hmotností do 1500g – pětiletá retrospektivní studie. Čes.-slov.Pediat. 2004; 59(10): 508-512.

Liláková D., Hejzmanová D., **Krylová K.** Celkový stav dětí ošetřených pro retinopatii nedonošených v letech 2007 – 2009. Čes.Slov.Oftalmol. 2010; 66(4): 176-178.

Přehledové články v recenzovaných časopisech:

Kynkorová K. Poznatky o časně morbiditě u rizikových novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností. Lék.Zpr. LFUK Hradec Králové, 2000; 45(7-8): 213-219.

Krylová K., Neumann C., Al Taji E., Límanová Z., Dejmek P., Horáček J. Vliv jodového stavu a mateřských tyreopatií na vývoj štítné žlázy u plodu a novorozence (1. část). Čes.-slov.Pediat. 2013; 68(4): 260- 265.

Neumann D., **Krylová K.**, Al Taji E., Límanová Z., Dejmek P., Horáček J. Klinické souvislosti vývoje štítné žlázy a jeho poruch u plodu a novorozence (2. část). Čes.-slov.Pediat. 2013; 68(5): 331-341.

Přednášky

29.6.2012 21st Meeting of ES-PCR, Budapešť: **Krylová K.**, Neumann D., Bayer M. Thyroglobulin Reference Levels in Healthy Term Newborns.

5.10.2012 X. Pediatrický sjezd v Liberci: **Krylová K.**, Neumann D., Dejmek P., Bayer M. Placentární transport jódu a nezávislá funkce štítné žlázy plodu v populaci s mírným jódovým deficitem.

12.10.2013 XXXVI. Endokrinologické dny v Plzni: **Krylová K.**, Neumann D., Bílek R., Bayer M. Jodurie matek a jejich donošených novorozenců.

20.6.2014 23rd Meeting of ES-PCR, Maribor, Slovinsko: **Krylová K.**, Neumann D., Bayer M., Bílek R. Urinary Iodine Levels in Mothers and Their Term Newborns.

24.- 25.4.2015 Východočeské perinatologické dny v Deštném v O.h.: **Krylová K.**, Neumann D., Bílek R., Bayer M. Jodurie matek a jejich donošených novorozenců.

21.4.2017 Východočeské perinatologické dny Deštné v O.h.: **Krylová K.** Dítě diabetické matky

25.11.2018 Hradecké pediatrické dny: Liláková D., **Krylová K.** Oční vady u nedonošených dětí

8.3.2018 Konference o jódu, SZÚ Praha: **Krylová K.**, Neumann D., a kol. Jodurie těhotných a jejich donošených novorozenců

Posterová sdělení

7.-8.11.2013 XXIX. Neonatologické dny v Ústí n.L.: **Krylová K.**, Neumann D., Bílek R., Bayer M. Jodurie matek a jejich donošených novorozenců.

18.-20.9.2014 53rd Annual Meeting for the European Society for Paediatric Endocrinology, Dublin, Irsko

Abstrakt: **Krylová K.**, Bílek R., Bayer M., Dejmek P., Nemann D. Urinary Iodine Levels in Mothers and Their Term Newborns. *Horm Res Paediatr* 2014;82:170. (IF 1,573)

7.-9.10.2015 XXXI. Neonatologické dny ve Zlíně: **Krylová K.**, Zemánková J. Dlouhodobé sledování vývoje u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností

27.- 29.9.2018 56th Annual Meeting for the European Society for Paediatric Endocrinology, Atény, Řecko

Abstrakt: Khalali W., Neumann D., **Krylová K.** et al. Normative Thyroglobulin Levels in Late Pregnancy Cord Blood and Day 3 Newborns. *Horm Res Paediatr* 2018;90:577. (IF 2,103)