

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program
Pediatric

Štítná žláza u novorozence

Thyroid Gland in Newborn

MUDr. Kateřina Krylová

Školitel: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům. Požadavkem je, aby byla citována náležitým způsobem jako zdroj informací.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, 2019

Poděkování:

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Milanu Bayerovi, CSc., a všem spoluautorům článků za spolupráci. Zvláště bych chtěla poděkovat MUDr. Davidu Neumannovi, Ph.D. a doc. MUDr. Marianu Kacerovskému, Ph.D. za odborné rady při přípravě článku o jodurii těhotných, Mgr. Jiřímu Kuličkovi, Ph.D. za statistické zpracování dat a kolegům z Královské nemocnice pro nemocné děti ve skotském Glasgow za poskytnutí části dat. Velký dík patří všem sestřičkám novorozeneckého oddělení Dětské kliniky a porodním asistentkám Porodnicko-gynekologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za pomoc při sběru vzorků do studií.

Studie jodurií byla podpořena vnitřním grantem Fakultní nemocnice Hradec Králové MH CZ - DRO (UHHK, 00179906).

OBSAH:

- 1. Úvod**
Summary

TEORETICKÁ ČÁST

- 2. Funkce štítné žlázy u plodu a novorozence**
 - 2.1 Regulace a funkce žlázy u plodu
 - 2.2 Vliv mateřských tyreopatií na funkci štítné žlázy plodu
 - 2.3 Fyziologické změny funkce štítné žlázy po porodu
 - 2.4 Funkce štítné žlázy u novorozence
 - 2.5 Poruchy funkce štítné žlázy u novorozenců
- 3. Kongenitální hypotyreóza**
 - 3.1 Screening kongenitální hypotyreózy v zahraničí a České republice
 - 3.2 Systémy péče o novorozence s kongenitální hypotyreózou v zahraničí a České republice
 - 3.3 Terapie kongenitální hypotyreózy
 - 3.4 Diagnostika příčiny kongenitální hypotyreózy a její důvody
- 4. Význam jódu pro štítnou žlázu plodu a novorozence**
 - 4.1 Potřeba jódu v populaci těhotných a kojících žen
 - 4.2 Stanovení příjmu jódu v potravě
 - 4.3 Stanovení jódového stavu u těhotných a kojících žen a novorozenců
 - 4.4 Suplementace jódem v těhotenství v zahraničí a v České republice
- 5. Tyreoglobulin**
 - 5.1 Význam tyreoglobulinu ve funkci štítné žlázy
 - 5.2 Stanovení tyreoglobulinu a analytická přesnost
 - 5.3 Defekty tyreoglobulinu jako příčina kongenitální hypotyreózy
 - 5.4 Využití tyreoglobulinu v diagnostice kongenitální hypotyreózy

VÝZKUMNÁ ČÁST

6. Stanovení hladin tyreoglobulinu u donošených novorozenců 3. den života

- 6.1 Východiska a cíl studie
- 6.2 Soubor
- 6.3 Metody
- 6.4 Popisné výsledky
- 6.5 Výsledky stanovení hladiny tyreoglobulinu a jejího vztahu k dalším parametrům funkce štítné žlázy u matky a novorozence
- 6.6 Vztah jodurií novorozence a jódového stavu matky ve studii zaměřené na tyreoglobulin
- 6.7 Vztah jódového stavu a tyreoglobulinu u matek a plodu/novorozence

7. Jódový stav matek na konci fyziologických těhotenství a u donošených novorozenců

- 7.1 Východiska a cíl studie
- 7.2 Soubor
- 7.3 Metody
- 7.4 Popisné výsledky
- 7.5 Suplementace jódem a jodurie matek a jejich donošených novorozenců
- 7.6 Porovnání jodurií těhotných a novorozenců matek bez suplementace a se suplementací z obou provedených studií
- 7.7 Porovnání jodurií matek před porodem a po něm a novorozenců podle velikosti substituční dávky jódu

8. Diskuse

- 8.1 Tyreoglobulin v diagnostice příčiny kongenitální hypotyreózy
- 8.2 Jódový stav novorozenců v populaci s mírným jódovým deficitem v závislosti na suplementaci jódu v těhotenství
- 8.3 Porovnání jodurií těhotných a novorozenců z obou sledovaných souborů
- 8.4 Implikace pro Meziřesortní komisi pro řešení jódového deficitu (MKJD) v ČR

9. Závěr

10. Literatura

Seznam použitých zkratk:

AAP – Americká pediatriká společnost

APEG – Australsko-asijská skupina pro dětskou endokrinologii

ATA – Americká společnost pro štítnou žlázu

CNS – centrální nervový systém

ČES ČLS JEP – Česká endokrinologická společnost České lékařské společnosti J.E.Purkyně

EBM – medicína podložená důkazy

ESPE – Evropská společnost pro dětskou endokrinologii

FFQ – dotazník frekvence příjmu látek v potravě

g.t. – gestační týden

hCG – lidský choriový gonadotropin

ICCIDD – Mezinárodní společnost pro kontrolu poruch z deficitu jódu

IMA – imunometrická esej

KH – kongenitální hypotyreóza

MZd ČR – Ministerstvo zdravotnictví České republiky

NIS – natrium-jodidový symportér

RIA - radioimunoesej

T3 – trijodtyronin, fT3 – volný trijodtyronin

T4 – tyroxin, fT4 – volný tyroxin

TBG – tyroxin vážící globulin

Tg – tyreoglobulin

TR – tyreoidální receptor

TPO – tyreoperoxidáza

TRH – tyreoliberin

TSH – tyreostimulační hormon

TTF – tyreoidální transkripční faktor

UZ – ultrazvukové vyšetření

WHO – Světová zdravotnická organizace

1. ÚVOD

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 plodu jsou detekovatelné po 12. gestačním týdnu. V první polovině gravidity je plod plně závislý na hormonech matky a 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 morfoloické dysgenezi 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

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. The thyroid 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. Thyroid gland begins to form from third to twelfth gestational week and fetal thyroid hormones are detectable after 12 weeks of gestation. 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 more prominent disability in newborns with congenital hypothyroidism even when treated in time. The functioning 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 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 levels. The 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 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 term healthy newborns and their role in thyroid gland function examination in newborns.

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

TEORETICKÁ ČÁST

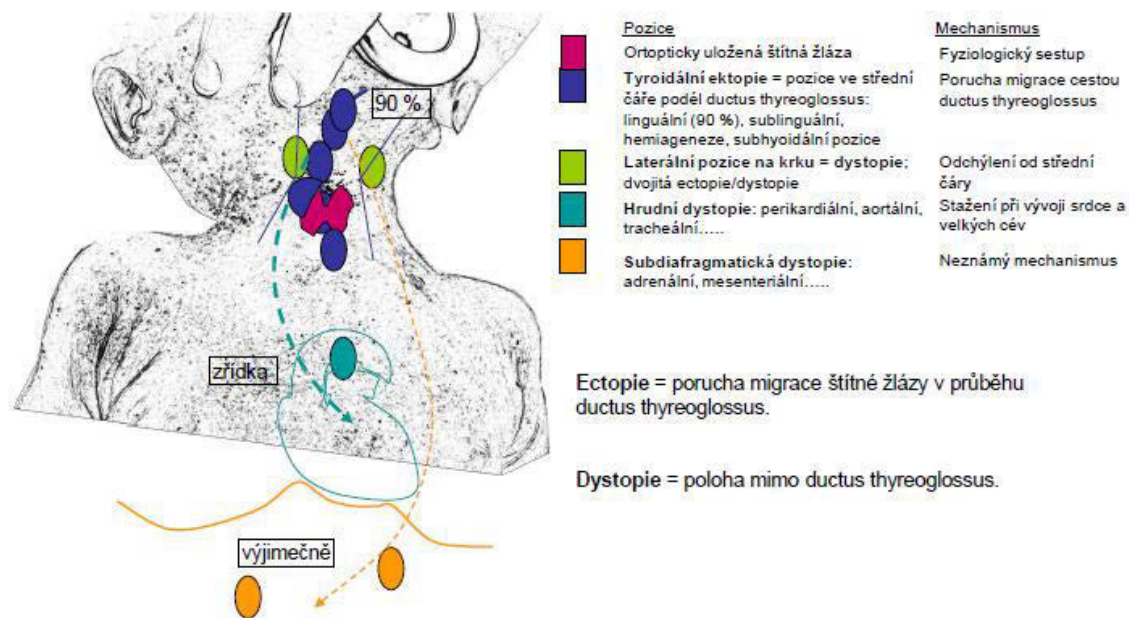
2. FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY U PLODU A NOVOROZENCE

2.1 Regulace a funkce štítné žlázy u plodu

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 u matky. 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.

Štítná žláza se formuje ve třetím gestačním týdnu, kdy se objevují disperzně folikulární buňky, které postupně vytvářejí pupen štítné žlázy. Ve 4. gestačním týdnu sestupuje formovaný pupen štítné žlázy podél *ductus thyreoglossus*, který v 5. gestačním týdnu zaniká. Jeho přetrvávající zbytky však mohou později vytvořit tyreoglosální cysty. Sestup do definitivní polohy před tracheou je dokončen v 6. gestačním týdnu. Anatomické formování na dva laloky probíhá v 10. – 12. gestačním týdnu. Zároveň štítná žláza splývá s ventrálními částmi čtvrtého žaberního oblouku (C-buňky ultimobranchiálních tělísek). Organogenezi kontrolují homeodoménové (Hox) geny a tyreoidální transkripční faktory TTF1 (nyní označovaný jako NKX 2.1), TTF2 (nyní FOXE1) a Pax8 [3, 4, 5]. Porucha anatomického vývoje štítné žlázy je označována jako dysgeneze. Nejčastější je porucha její kaudální migrace, obvykle v první fázi sestupu na úrovni kořene jazyka. Linguální ektopie štítné žlázy proto tvoří přibližně 2/3 stavů dysgeneze štítné žlázy [6] (obr. 1).

Obrázek 1. Poruchy anatomického vývoje štítné žlázy (se souhlasem autora) [7]



Plod je v první třetině těhotenství plně závislý na hormonech štítné žlázy matky. Placenta je volně prostupná pro jód a mateřský tyreoliberin (TRH), v menším množství pro T3 a T4. Tyreostimulační hormon (TSH) přes ni nepřechází (tab. 1). V 10. – 12. gestačním týdnu jsou u plodu detekovatelné folikuly obsahující fetální tyreoglobulin, T3 a T4. Současně je prokazatelný TSH plodu. Hladiny TSH a tyreoglobulinu stoupají od 20. do 36. gestačního týdne. Hladina tyreoglobulinu odpovídá velikosti funkční tkáně štítné žlázy [8]. Postupně stoupá hladina T4, ale plazmatické hodnoty T4 a T3 plodu jsou ve srovnání s postnatálními hladinami nízké. Tkáňové koncentrace T4 kontroluje zvýšená aktivita deiodáz tak, že plod predisponuje k inaktivaci hormonů štítné žlázy. Hladiny reverzního rT3 jsou vysoké [9, 10]. Tvorba hormonů štítné žlázy plodu a její samostatná regulace je plně funkční po 40. gestačním týdnu. Hypotyroxinémie přetrvává u předčasně narozených novorozenců.

Tabulka 1. Přestup hormonů přes placentu (podle [1])

Matka	Placenta	Plod
TRH	TRH + ACTH + hCG	TRH
↓		↓
TSH		TSH
↓		↓
T3		T3
T4	T4	

Produkce a uvolňování hormonů štítné žlázy matky jsou v těhotenství stimulovány současně s tyreostimulačním hormonem i lidským choriovým gonadotropinem (hCG) [9, 10], proto je těhotenské TSH nižší ve srovnání s negravidními ženami. Terapii žen s prekoncepčními tyreopatiemi v době těhotenství a po něm je tedy nutné upravit. TSH a hCG mají totiž spolu s luteinizačním a folikulostimulačním hormonem společnou alfa podjednotku, zatímco je navzájem odlišuje specifická podjednotka beta.

Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je tvorba vlastních hormonů štítné žlázy plodu řízena zpětnovazebně osou hypotalamus – hypofýza – štítná žláza plodu. Hypotalamický tripeptid tyreoliberin, který se vytváří v nukleus supraopticus a paraventricularis hypotalamu, stimuluje produkci tyreostimulačního hormonu v adenohypofýze. TSH se váže na specifické receptory (TSH-R) folikulárních buněk štítné žlázy. Aktivovaný receptor cestou G-proteinu stimuluje tvorbu a uvolňování T3 a T4 folikulárními buňkami. Folikulární buňky aktivně vychytávají jodid z oběhu cestou natrium jodidového symportéru a pomocí přenašeče pendrinu jej transportují do koloidu. Nutriční jódová karence je příčinou aktivace systému TSH – štítná žláza, zvětšení objemu štítné žlázy (struma) a karenční hypotyreózy. Při přestupu jodidu přes luminální membránu do koloidu dochází k jeho oxidaci na jód působením enzymu tyreoidální peroxidázy (TPO). Vzniklé molekuly jódu jsou procesem organifikace za

spolupůsobení TPO navázány do mono a diiodotyroninů (MIT, DIT) na specifickém zásobním jodoproteinu štítné žlázy tyreoglobulinu (Tg). Jedná se o velký glykoprotein obsahující neaktivní prekurzory MIT a DIT a jodotyronylové zbytky T3 a T4. Monojodotyroniny a diiodotyroniny jsou kondenzací spojovány do T3 a T4 obvykle v poměru 1:6. T3 a T4 jsou z koloidu folikulů štítné žlázy po stimulaci TSH uvolňovány do oběhu, kde jsou z 99,7 % vázané na plazmatické nosiče. Specifický tyroxin vázící globulin (TBG) přenáší 70 % jodotyroninů, dále se transportu účastní transtyrelin a albumin. Hladina TBG může být ovlivněna těhotenstvím a léčbou estrogény [11]. Zbytek hormonů (0,03 %) jsou volné, pro tkáň dostupné a účinné hormony (free - fT3, fT4). Volná frakce hormonů negativní zpětnou vazbou působí na hypotalamus a hypofýzu. Hormony štítné žlázy jsou z cirkulace vychytávány a aktivně transportovány do cílových tkání. Zde je volný tyroxin dejodizován tkáňovými dejodázami na aktivní formu triiodotyronin (přibližně 10 - 25 % T3 je dejodováno již ve štítné žláze [5]). Jednotlivé tkáňe mají své specifické typy dejodáz. Množství fT3 ve tkáni je závislé na aktivitě těchto dejodáz a tím je tkáňový účinek tyreoidálních hormonů kontrolován. Rozlišujeme tři typy dejodáz: DI – DIII. Jsou to specifické peroxidázy, které obsahují selenocystein a jejich funkce může být ovlivněna karencí selenu. Dejodázy DI a DII mění tyroxin na vlastní receptorový ligand triiodotyronin. DI se nachází převážně v játrech, ledvinách a štítné žláze a její aktivita se zvyšuje při hypertyreóze a snižuje při hypotyreóze. U plodu je aktivita DI nízká. DII je přítomná v CNS, hypofýze a hnědém tuku, její aktivita se snižuje u *sick euthyroid* syndromu. DIII mění tyroxin na neúčinný reverzní triiodotyronin (rT3) a inaktivuje T3. Je přítomna zvláště v CNS, kůži a střevě. Aktivita DIII se snižuje při hypotyreóze a deficitu jódu [11]. U plodu a novorozence je tyroxin hlavním aktivním hormonem v tkáních. Výjimku tvoří CNS, kde je aktivním hormonem fT3, který je lokálně konvertován z fT4 v gliálních buňkách působením DII [12].

Triiodotyronin a tyroxin působí v cílových buňkách přes specifické tyreoidální receptory (TR). Tyto receptory se nacházejí v buněčném jádře a mitochondriích. V genomu jsou dva geny pro receptory, TR alfa a TR beta, které kódují několik různých aktivujících a inaktivujících forem receptorů. Jednotlivé tkáňe exprimují své specifické receptory TR. Po navázání hormonů štítné žlázy na TR je v regulační části cílových genů DNA ovlivněna jejich transkripce, za současného působení dalších koaktivátorů a korepresorů [10].

Hormony štítné žlázy mají převážně anabolický efekt ve tkáních a jsou nezbytné pro normální růst. Pokud jsou koncentrace hormonů štítné žlázy v séru vysoké, převáží

katabolický efekt, zvyšuje se spotřeba kyslíku ve tkáních a glukoneogeneze, glykolýza a lipolýza [13]. Prenatálně a postnatálně T3 a T4 tedy ovlivňují růst a diferenciaci tkání, energetickou homeostázu a metabolismus účinkem na transkripci genů. Závažný nedostatek hormonů štítné žlázy vede k postižení růstu a vývinu dítěte.

2.2 Vliv mateřských tyreopatií na funkci štítné žlázy plodu

Mateřské tyreopatie jsou významným faktorem, který může ovlivnit štítnou žlázu plodu, protože v první polovině těhotenství je plod plně závislý na hormonech matky. Hypotyreóza a tyreotoxikóza jsou navíc nejčastějšími endokrinopatiemi těhotných žen. Těhotenská tyreotoxikóza je vzácná (v České republice podle dat Límanové z r. 2011 < 0,5 % těhotných) [14], 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 [14]. Hladiny TSH gravidních jsou významně nižší než mimo těhotenství (posun doleva vlivem hCG) a snížení TSH pod 0,1 mIU/l je nutné posuzovat opatrně s ohledem na vliv hCG a možnost tyreotoxikózy. Pro ČR stanovila Česká endokrinologická společnost (ČES ČLS JEP) doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství [15], která respektují evropské a české zvyklosti v přístupu ke gravidním ženám a upravují doporučenou referenční normu pro TSH v I. trimestru těhotenství na 0,062 - 3,67 mIU/l [16]; referenční hodnoty ale závisí na použité metodě vyšetření.

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) [17, 18, 19]. Hodnoty stanovené pro diagnostiku hypofunkce štítné žlázy se mohou lišit podle použitých kritérií v závislosti na délce gestace při vyšetření (TSH > 97,5. percentil vs. fT4 < 2,5. percentil). O dopadu hraničních hodnot TSH gravidních žen na neurologický vývoj plodu [20] se vedou diskuse a problematika není uzavřena. Izolovaná hypotyroxinémie těhotných je relativně častá, zvláště ve 2. polovině těhotenství. Výskyt protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO) zhoršuje možnost početí a průběh těhotenství, spontánní potraty jsou dvakrát častější [21]. Pětikrát se zvyšuje riziko přechodu do tyreoidální hypofunkce ženy v době těhotenství a mateřství [22]. Mezinárodní [21, 22] a národní doporučení [14, 23, 24] se shodují ve vhodnosti screeningu subklinické hypotyreózy těhotných žen. Základem je

stanovení TSH, anti TPO a fT4. O tom, zda screening má být cílený jen na ženy s rizikovými faktory nebo celoplošný, se stále diskutuje. Podle platného postupu Americké společnosti pro štítnou žlázu (ATA) [21] a ČES ČLS JEP je včasná prekoncepční léčba L-tyroxinem indikovaná u manifestní hypotyreózy (TSH > 2,5 mIU/l při fT4 pod referenční mezí; nebo TSH >10 mIU/l). Při hypotyreóze léčené již před těhotenstvím se dávkování L-tyroxinu v těhotenství obvykle zvyšuje o 25 - 80 % s velkou interindividuální variabilitou [21]. Pro léčbu subklinické hypotyreózy (TSH v těhotenství > 2,5 mIU/l při hodnotě fT4 v referenčním rozmezí) 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 hypotyreoxinémie (fT4 < 5. percentilem při normálním TSH) 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) [25]. Klinicky skutečnou pozitivitu screeningu kongenitální hypotyreózy způsobuje zřídka (< 2%) [8, 26].

2.3 Fyziologické změny funkce štítné žlázy po porodu

Po porodu jsou u donošených novorozenců 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 [27], je dostatečné pro identifikaci kongenitální hypotyreózy [28]. Ve screeningových programech založených na vyšetření pupečnickové krve, kde je stanovení TSH doplněno o stanovení fT4, má vysokou senzitivitu a specificitu bez falešně pozitivních a negativních záchytů [29]. Císařský řez ani typ anestezie nevedou ke změnám v hladině TSH v 1. – 7. dni po porodu [30]. 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, které přesahují běžné referenční meze pro dospělé 10 – 25 pmol/l. Přes pokles hladiny fT4 během prvních 4 – 6 týdnů přetrvávají hladiny vyšší než u dospělých až do 6 měsíců po narození [9, 31].

U předčasně narozených novorozenců je odpověď štítné žlázy na působení TSH ovlivněna nezralostí hypotalamo – hypofyzární osy. Hladina TSH po porodu nestoupá, minimum je detekovatelné za 72 hodin zároveň s minimální hladinou volného T4 a jejich hladiny následně pomalu stoupají během prvních dvou týdnů života. Hladina T4 je po narození nižší než u donošených novorozenců a koreluje s gestačním stářím a porodní hmotností [32]. Je však vyšší, než by se dalo předpokládat podle hladiny TSH. Zvažuje se, že část fT4 plodu je zajištěna transplacentárním přenosem mateřských hormonů [33]. Dalšími faktory, které mohou způsobit transientní hypotyroxinémii jsou expozice jódu u matky nebo novorozence při použití jódové dezinfekce a přenos protilátek proti TSH receptoru a proti tyreoidální peroxidáze od matky [34]. Na nízkých hladinách hormonů štítné žlázy se může spolupodílet i nedostatečný příjem jódu u nezralých novorozenců. Totální parenterální výživa neobsahuje téměř žádný jód a ani při enterální výživě nedonošeneckými fomulemi nebo fortifikovaným mateřským mlékem nedosáhneme doporučených 30 µg/den [35]. Při podávání totální parenterální výživy je u malých dětí doporučována substituce jódu, jeho podávání u nedonošených novorozenců ale zatím nebylo ověřeno více studiemi [36]. Je známý vztah mezi závažností syndromu dechové tísně novorozence, hypotenzí a hladinou fT4 při narození [35, 37]. Rovněž při těchto stavech nebyl prokázán přínos podávání tyroxinu.

Při znalosti vlivu hormonů štítné žlázy na vývoj CNS byl opakovaně studován vliv transientní hypotyroxinémie nedonošených na jejich neurologický vývoj. Turecká studie u dětí s porodní hmotností pod 1500g a gestačním věkem pod 32. týden neprokázala vztah mezi transientní hypotyroxinémií a neurologickým vývojem v 18 – 24 měsících života [38]. Skotská studie [39] rovněž nepotvrdila vliv transientní hypotyroxinémie u nedonošených novorozenců narozených před 34. gestačním týdnem na psychomotorický vývoj v 5 a půl letech věku. Naopak španělská studie [40] prokázala vliv nízkých novorozeneckých hladin fT4 na poruchy neurologického vývoje ve 4 letech věku. Japonská a americká studie u dětí s gestačním věkem pod 28. týden prokázaly snížení incidence dětské mozkové obrny u dětí suplementovaných tyroxinem. Sami autoři ale doporučují provedení větší randomizované studie před zavedením suplementace do běžné praxe [41, 42]. Opakovaně je tedy revokována otázka suplementace tyroxinem u nedonošených dětí; metaanalýza však nepotvrdila přínos suplementace na zlepšení mortality, morbidit a neurologického vývoje nedonošených [3].

2.4 Funkce štítné žlázy u novorozence

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, které byly popsány v předchozí kapitole, odrážejí vzestup metabolických nároků u novorozence při adaptaci na zevní prostředí. Hormony štítné žlázy se podílejí na termogenezi v hnědém tuku a za spoluúčasti kortizolu a katecholaminů na maturaci a nastavení postnatální funkce srdce, plic a homeostázy vnitřního prostředí. Postupně rovněž funkčně dozrávají intracelulární transportní mechanismy pro hormony štítné žlázy. Fyziologické hodnoty hormonů štítné žlázy u novorozence ve vztahu k věku uvádí tabulka 2. Referenční hodnoty velikosti štítné žlázy u novorozence v prvním týdnu života při vyšetření ultrazvukem uvádí tabulka 3 (podle [43]).

Tabulka 2. Fyziologické hodnoty hormonů štítné žlázy u novorozenců v závislosti na věku (podle [10]).

	Pupečnicková krev	1. den	2. den	1.-3. den	4.-10. den	7. den
TSH [mIU/l]		3,0 - 120	3,0 - 30			3,0 - 10
fT3 [pmol/l]				2,5 – 9,3	2,8 – 5,7	
fT4 [pmol/l]				16,7 – 48,3	13,7 – 28,0	
Tyreoglobulin [µg/l]	15 – 101			11 - 92	11 – 92	

Tabulka 3. Velikost štítné žlázy u novorozence v prvním týdnu života při měření ultrazvukem.

	Lalok	Medián (směrodatná odchylka)	Minimum - maximum
Délka [cm]	pravý	1,94 (0,24)	0,9 – 2,5
	levý	1,94 (0,24)	0,9 – 2,4
Šířka [cm]	pravý	0,87 (0,15)	0,5 – 1,4
	levý	0,89 (0,16)	0,6 – 1,4
Hloubka [cm]	pravý	0,97 (0,16)	0,6 – 2,0
	levý	0,95 (0,17)	0,7 – 1,9
Objem [ml]	pravý	0,81 (0,23)	0,3 – 1,7
	levý	0,82 (0,24)	0,4 – 1,7
Celkový objem [ml]		1,62 (0,41)	0,7 – 3,3

2.5 Poruchy funkce štítné žlázy u novorozenců

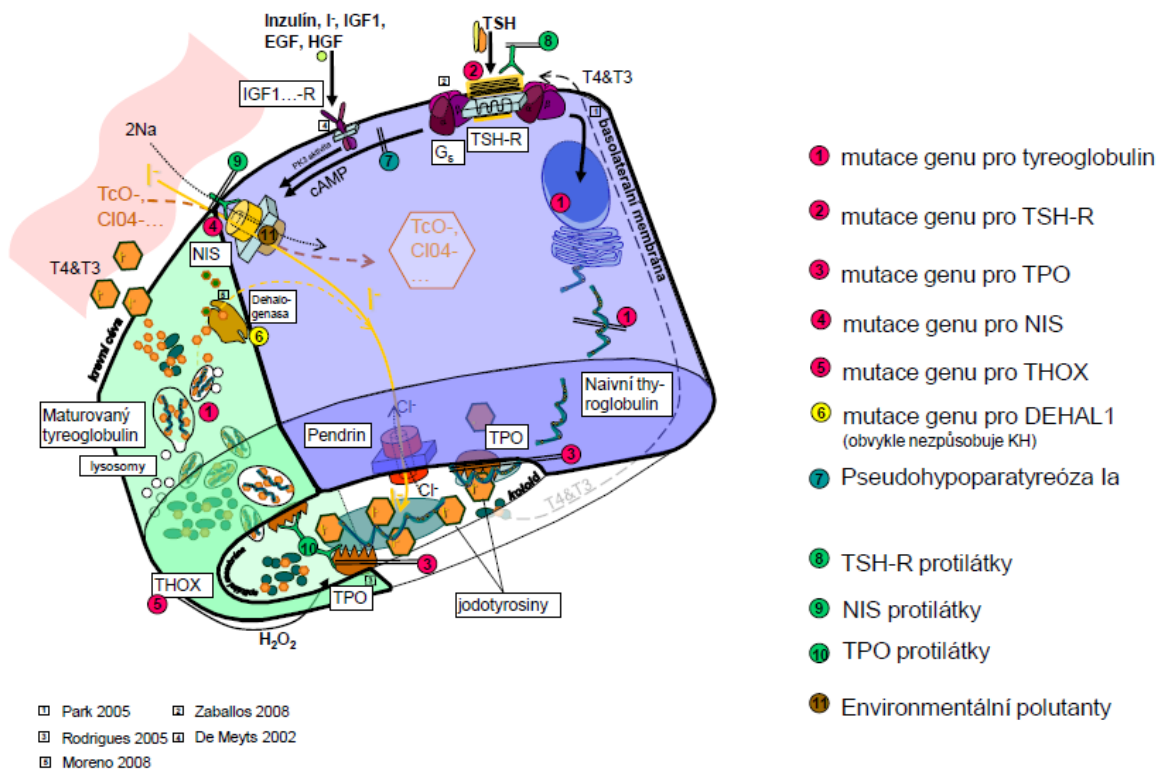
Hypofunkce štítné žlázy po narození je označována jako kongenitální hypotyreóza (KH) a je nejčastější vrozenou endokrinní poruchou. Vztah mezi hypotyreózou a mentální retardací u endemické strumy je znám od 16. století, kdy ho popsal Paracelsus. V roce 1850 Curling odhalil hypotyreózu u pacientů bez přítomnosti strumy. V r. 1897 Osler zjistil vyšší prevalenci neendemické strumy v Severní Americe a zahájil první pokusy s její léčbou extrakty z jehněčí štítné žlázy. Ve druhé polovině 20. století byly diagnostikovány příčiny kongenitální hypotyreózy a zavedeny pojmy dysgeneze a dyshormonogeneze. Novorozenecký screening byl zaveden do praxe v 70. letech 20. století, poprvé v kanadském Quebecu profesorem Dussaultem v r. 1972 [31, 44]. Po roce 1995 narůstají znalosti o molekulárně genetických příčinách kongenitální hypotyreózy [4, 45, 46]. Díky tomu se také mezi příbuznými dětmi s kongenitální hypotyreózou diagnostikují mírné poruchy vývoje štítné žlázy, které jsou asymptomatické [47] nebo mají projevy po novorozeneckém věku nebo až v dospělosti [48]. Některé jsou podmíněné okolnostmi, např. mírným jódovým deficitem [49],

jiné – mírné formy tyreoidální dyshormonogeneze - mohou být příčinou transientní novorozenecké hypertyreotropinémie [50]. 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 [7] (obr. 1). U symetrické i asymetrické hypoplázie i ageneze je potřeba myslet na autozomálně dominantní mutaci receptoru pro TSH [51]. Přibližně 10 – 15 % příčin KH tvoří poruchy syntézy tyreoidálních hormonů, dyshormonogeneze [52]. Většina je dědičná autozomálně recesivně [46]. V této skupině se vyskytují poruchy organifikace jódu (mutace genů pro tyreoperoxidázu, dejodázy, dehalogenázy, oxidázy - THOX) přibližně ve 37 % případů, poruchy genu pro tyreoglobulin ve 30 %, natrium-jodidového symportéru (NIS) ve 4 % a pendrinu ve 4 % případů [53] (obr. 2, tab. 4). Klinický obraz odpovídá abnormální funkci mutovaného genu. U mutací genu pro tyreoglobulin bývá objemná kongenitální nebo prenatálně zjištěná struma [54], u poruch TPO a THOX genů jsou objemy štítné žlázy i klinický obraz variabilní. U Pendredova syndromu (mutace genu pro pendrin) je KH se strumou a sensorineurální hluchotou po narození nebo může být porucha sluchu zjištěna v pozdějším věku. Pendrin je chloridový-jodidový výměnný transportér společný pro štítnou žlázu a řasinkový epitel labyrintu vnitřního ucha [55].

Tabulka 4. Etiologie kongenitální hypotyreózy (podle [9])

<i>Dysgeneze štítné žlázy</i>	Ageneze	
	Hypoplázie žlázy	
	Ektopie (nejčastěji sublinguální)	
<i>Defekty syntézy hormonů</i>	Deficit TRH a TSH	
	Defekt receptoru pro TSH	
	Defekt G-proteinu	
	Defekty v syntéze T4	
	<ul style="list-style-type: none"> • defekt transportu jodidu • defekt organifikace jódu • defekt peroxidázy • defekt tyreoglobulinu • deficit dejodázy 	
	Pendredův syndrom	
	<i>Onemocnění matky</i>	Transplacentární přenos protilátek proti TPO nebo protilátek blokujících TSH receptor
		Medikace matky (karbimazol)

Obrázek 2: Schéma příčin kongenitální hypotyreózy na tyreocyty (se souhlasem autora) [7] (podle [46, 48, 56, 57, 58])



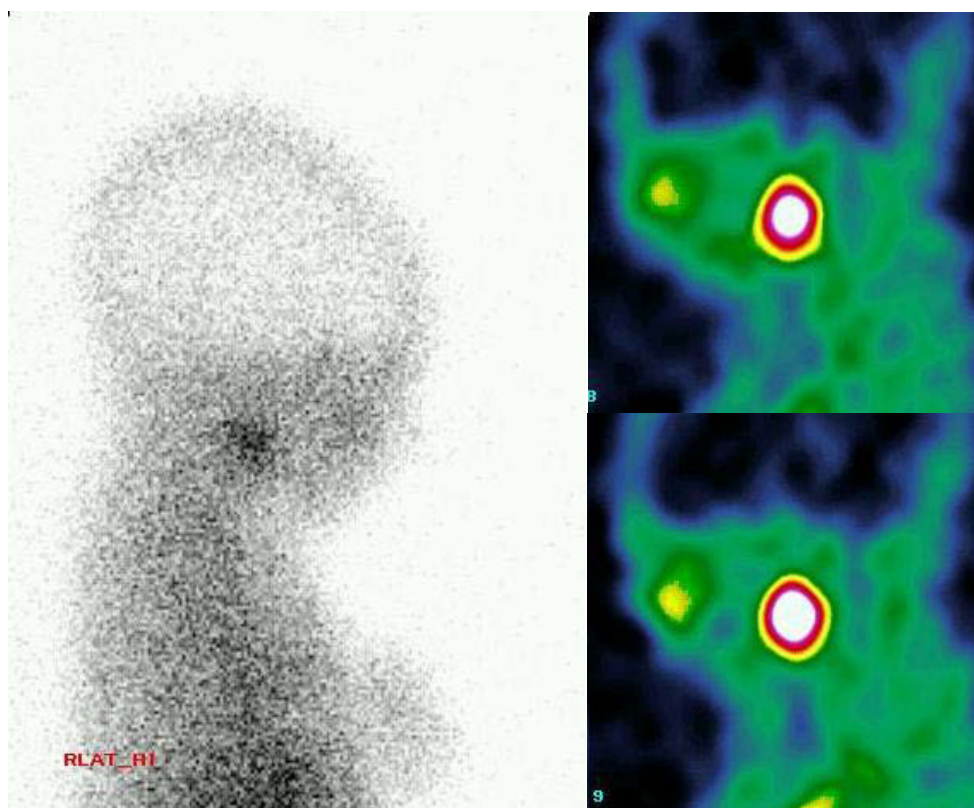
Centrální KH je vzácná. Je izolovaná nebo ve spojení s kongenitálním panhypopituitarismem. Nejčastější příčinou centrální KH je septooptická dysplázie [59]. KH v rámci malformačních syndromů je samostatnou skupinou, vyskytuje se v 5 - 16 % případů KH. Obvykle je spojena s dysgenezí štítné žlázy (geny 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 [60], následovaná patologií funkce štítné žlázy až u 50 % nemocných v průběhu života [61].

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) [5]. Kompenzovaná hypotyreóza je stav mírného až středního zvýšení TSH s hladinou fT4 v referenčním rozmezí pro novorozence. Do skupiny kompenzované hypotyreózy patří i stav tzv. novorozenecké hypertyreotropinémie. KH je obvykle diagnostikována v novorozeneckém screeningu před rozvojem klinických příznaků. V případě klinického podezření (tab. 5) je indikované laboratorní vyšetření i přes negativní/ nehlášený screening. Popsány jsou případy kongenitálních strum s eufunkcí nezachycených screeningem [62].

Tabulka 5. Klinické příznaky KH (podle [63])

Prolongovaný ikterus	33 – 59 %
Obtíže při krmení	16 – 35 %
Letargie	14 – 34 %
Umbilikální hernie	18 – 32 %
Makroglosie	12 – 25 %
Zácpa	10 – 18 %
Chladná kůže	10– 18 %
Hypotermie, hypotonie	3 %
Bez příznaků	16 – 33 %

Obrázek 3. Scintigrafické vyšetření štítné žlázy u novorozenců s pozitivním screeningem KH, linguální ektopie (se souhlasem autora) [64]



Předčasně narození novorozenci a novorozenci se závažným onemocněním (sepse, trauma, operace apod.) mohou reagovat adaptivní změnou funkce štítné žlázy – *nonthyroidal illness* syndromem („*sick euthyroid*“ syndromem). Mírné formy onemocnění vedou ke zvýšení hladin T4 a fT4, se vzrůstající závažností stavu pak stoupá reverzní T3 a klesá hladina T4 a T3 a jejich volných frakcí. Stav může vyústit až do sekundární centrální hypotyreózy. Perzistující nízké hladiny TSH, fT4 a fT3 jsou nepříznivým prognostickým znamením u závažně nemocných novorozenců [65]. Nejsou jednoznačné důkazy pro nebo proti substituční terapii. Substituovány by měly být nejspíše děti s protražovanými závažnými průběhy

základního onemocnění s prokázaným sick euthyroid syndromem [65]. Součástí syndromu je snížení aktivity dejdózy DII, takže by substituce měla být podávána ve formě trijodtyroninu.

3. KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA

3.1 Screening kongenitální hypotyreózy v zahraničí a v České republice

Kongenitální hypotyreóza 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 [52]. Venózní odběr není doporučován, ale neznamená zkreslení výsledků. Existují i screeningové programy založené na vyšetření pupečnickové krve [28], 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 [66], vyšetření tyroxinu nediodagnostikuje kompenzovanou hypotyreózu (normální hladina T4 nebo fT4 a zvýšené TSH) [67].

Screening novorozenců na kongenitální hypotyreózu byl poprvé proveden v r.1972 v kanadském Quebecu doktorem Dussaultem [44]. Zachytil 7 novorozenců s KH mezi 47000 vyšetřenými a po té na základě falešně pozitivních záchytů stanovil cut-off hodnoty pro další vyšetření TSH a fT4. Následně byl screening zahájen v některých státech USA a v Evropě a pro vyšetření byla použita RIA metoda stanovení T4. Screening probíhal souběžně se screeningem fenylketonurie. V r. 1976 Walfish publikoval studii, ve které prokázal vyšší senzitivitu a specificitu TSH z pupečnickové krve v porovnání se senzitivitou hladin T4 jak z pupečnickové krve, tak ze suché kapky [68].

V současné době používané screeningové programy v evropských zemích, Japonsku, Kanadě, Austrálii, Asii, Jižní Americe, Mexiku a části USA stanovují hladinu TSH ze suché

kapky imunometricky s následným stanovením T4 při pozitivním výsledku screeningu. Některá centra v USA stanovují T4 doplněné následně o stanovení TSH, ale tento postup je zatížen vyšším počtem falešně pozitivních výsledků [52, 69]. Několik zemí (např. Saudská Arábie, Finsko) používá pro screening KH stanovení TSH z pupečnickové krve.

V České republice byl po pilotním projektu mezi lety 1975 - 1985 zaveden celoplošný screening KH od roku 1985 profesorkou MUDr. Olgou Hníkovou, CSc. [70]. V letech 2002 – 2006 bylo zachyceno celkem 125 dětí s kongenitální hypotyreózou, tedy 1 případ na 3937 porodů [71]. V ČR se stanoví TSH imunometricky v suché kapce krve, od roku 2009 mezi 48. a 72. hodinou po narození [73].

Klinický obraz zůstává indikací k vyšetření i při negativním výsledku novorozeneckého screeningu (tab. 5). Kromě kongenitální hypotyreózy může být screening falešně pozitivní i bez morfologického 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 [72]. V těchto případech se doplňuje standardní novorozenecký screening o tzv. rescreening s odběrem kapky krve mezi 8. a 14. dnem po narození [73]. 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, jódová dezinfekce při operativním porodu [66]) blokuje nadbytek jódu funkci štítné žlázy. Tento jev je označován jako Wolff-Chaikoffův efekt a může způsobit falešný výsledek screeningu. Bývá výraznější u předčasně narozených novorozenců [75]. Pozitivní výsledek screeningu KH je možný i u závažného jódového deficitu matky [52,76].

3.2 Systémy péče o novorozence s kongenitální hypotyreózou v zahraniční a v České republice

Novorozenecký screening KH umožňuje stanovení diagnózy a zahájení léčby obvykle do 2 týdnů po narození. U screeningových programů založených na stanovení TSH jsou jako pozitivní obvykle brány hodnoty TSH nad 20 – 25 mIU/l. Pokud je cut-off hodnota nastavena na 15 mIU/l, je tzv. recall rate pro pozitivní výsledek screeningu kolem 0,05 %, tedy na každé dítě s KH budou vyšetřeny navíc 2 děti. Při propuštění z porodnice po 24 hodinách Americká

pediatrická akademie (AAP) doporučuje použít hodnoty cut-off TSH upravené podle stáří novorozence, aby se zamezilo falešně negativním výsledkům screeningu (referenční hodnoty mají specifikované jednotlivé certifikované laboratoře). Australsko-asijská skupina pro dětskou endokrinologii (APEG) ve svém doporučeném postupu neuvádí konkrétní hodnoty TSH, odkazuje na cut-off limity specifické pro každou laboratoř provádějící screening. Obecně ale doporučuje pro hraniční hodnoty provést rescreening a pro pozitivní hodnoty v 1. screeningu nebo perzistující elevaci hodnot i ve 2. screeningu okamžité vyšetření dítěte cestou registrujícího pediatra a bezodkladné zahájení léčby [77]. Evropská doporučení Evropské společnosti pro dětskou endokrinologii (ESPE) doporučují okamžité zahájení léčby při hodnotě TSH nad 40 mIU/l ze screeningu, u hodnot pod 40 mIU/l podle výsledků kontrolního žilního odběru TSH a fT4. Při hodnotách fT4 z konfirmačního žilního odběru pod dolní mezí pro daný věk je doporučeno zahájit léčbu bezodkladně, u hodnot žilního TSH nad 20 mIU/l i při normálních hodnotách fT4 je rovněž doporučeno léčbu zahájit. Pokud je hodnota TSH z venózního odběru mezi 6 a 20 mIU/l po 21 dnech života a hodnoty fT4 jsou v mezích normy, je možné počkat na výsledky doplňujících vyšetření, nebo léčbu zahájit s následným retestováním s odstupem [78].

U novorozeneckých screeningů založených na stanovení T4 jsou jako cut-off hodnoty obvykle stanoveny hodnoty celkového T4 pod 5. nebo 10. percentil. Pokud je brána jako cut-off hodnota T4 pod 20. percentil, je vyšší počet následných vyšetření, ale nejsou zachycena pouze 2 % dětí s KH. Tento typ screeningu zachytí i případy deficitu TBG, centrální hypotyreózy a transientní hypertyroxinémie. Recall rate je mezi 0,08 – 0,3 %, takže na 1 dítě s KH je vyšetřeno až dalších 12 dětí. Při pozitivním výsledku screeningu T4 je podle doporučeného postupu AAP následně ze stejné kartičky vyšetřena hladina TSH a při vysoké hladině TSH je kontaktován ošetřující lékař a dítě je bezodkladně klinicky vyšetřeno. Pokud je při nízkém fT4 hodnota TSH nad 40 mIU/l, je zahájena léčba. Jsou-li hodnoty TSH mezi 20 a 40 mIU/l, je proveden rescreening. Další vyšetření k určení etiologie KH jsou doplněna následně [52].

V zemích používajících stanovení TSH z pupečnickové krve je jako cut-off hodnota pro následné vyšetření hladina TSH 30 mIU/l, ale např. v Saudské Arábii je screening doplněn ještě o vyšetření TSH ze suché kapky krve odebrané 5. den života [79].

V České republice je systém péče podle výsledků novorozeneckého screeningu 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 návod MZd ČR [73].

Novorozenec musí být odeslán do centra bezodkladně. Kontrolní žilní odběr fT4 a TSH nesmí být odložen a výsledek by měl být znám v den vyšetření. Substituční léčba je zahajována neodkladně, v ČR obvykle při hospitalizaci. Vývoj dítěte a laboratorní výsledky sleduje specializovaný endokrinolog. Do tří měsíců je doplněno vyšetření sluchu metodou otoakustických emisí. Klíčovými body funkčního systému screeningu jsou pravidelně prováděné a do screeningové laboratoře pravidelně (každý pracovní den) odesílané vzorky kapilární krve novorozenců z porodnic a komunikace uvnitř systému screeningu. Laboratoře novorozeneckého screeningu informují jedenkrát ročně MZd ČR, systém má zpětnou vazbu ke každému zachycenému případu. Certifikované laboratoře pro screening KH jsou v Praze ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a ve Fakultní nemocnici Brno.

3.3 Terapie kongenitální hypotyreózy

Léčba KH je zahajována 10 – 15 μg L-tyroxinu/kg/den v jedné denní dávce [80] v den diagnózy. Některá zahraniční pracoviště používají alternativně pro novorozence nad 2500 g iniciální 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 [81]. Jiná doporučení jsou opatrnější a používají iniciální dávku 10 μg /kg/den s tím, že další neurologický vývoj těchto dětí není odlišný od dětí iniciálně léčených vyšší dávkou [77]. Při dlouhodobé léčbě KH by se mělo předcházet výkyvům hladin TSH [82]. 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 [83]. Situaci komplikuje histologická podobnost žlázy s poruchou hormonogeneze s obrazem karcinomu štítné žlázy, včetně pseudoinvaze do cév [84]. Jinak je riziko karcinomu u ektopických a dysgenetických strum shodné s výskytem malignit v nezměněné štítné žláze umístěné fyziologicky [85].

3.4 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, ultrazvukové a scintigrafické vyšetření ^{99m}Tc pertechnetátem nebo ^{123}I . ^{123}I je používán jen výjimečně hlavně vzhledem k obtížnější dosažitelnosti a stabilitě radioizotopu. Jednotlivá zobrazení se provádí podle zvyklostí země a pracoviště. Informace z UZ a scintigrafie se navzájem doplňují. Ultrazvuk poskytuje morfologický, zatímco scintigrafie funkční nálezy. UZ vyšetření je ovlivněno zkušeností vyšetřujícího [86]. 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 [86, 87] (obr. 3). Scintigrafie, pokud je využita, by měla být provedena před 5. dnem léčby před poklesem TSH [88]. V novorozeneckém věku je snadno proveditelná a je minimální zátěží. Scintigrafie není schopná rozlišit některé příčiny KH jako mírné formy dys hormonogeneze, přítomnost přenesených protilátek, prematuritu, exogenní disruptory, jódový deficit a jódový exces, tyreostatika užívaná pro léčbu matky a nezobrazí funkční parenchym štítné žlázy při defektu receptoru pro 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 [73], v indikovaných případech pak genetické a širší endokrinologické vyšetření (parathormon).

Tyreoglobulinu se věnuje samostatná část práce.

4. VÝZNAM JÓDU PRO ŠTÍTNOU ŽLÁZU PLODU A NOVOROZENCE

4.1 Potřeba jódu v populaci těhotných a kojících žen

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 [89].

Jedná se o odhad dolní hranice nutričního přívodu jódu, který zabezpečí dostatečné množství jódu pro těhotnou i plod a matku s kojeným novorozencem. Tato doporučení reflektují i doporučení v České republice (ČR). 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 [90]. Příjem jódu běžnou stravou je pro dosažení potřebných hodnot v graviditě nedostatečný a suplementace jódem je proto nezbytná. Situaci potvrzují i studie v dalších zemích s deklarovaným náležitým zásobením jódem. Část těhotných žen má jódový deficit v Austrálii [91], na Slovensku [92] nebo v Nizozemí [93]. V poslední době byly nízké hodnoty jodurií zjištěny u téměř jedné třetiny těhotných a kojících žen i v Japonsku, kde je běžná populace jódem zásobena vysoce [94]. U těhotných a kojících žen tedy zůstává riziko jódového deficitu, i když v běžné populaci je již deficit jódu ve většině vyspělých zemí světa vyřešen. Při substituci těhotných jódem je důraz na časný začátek před 10. týdnem těhotenství [21]. I přes uvedená zjištění zatím podle metaanalýzy Cochrane Databáze z roku 2017 [95] 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 [96, 97]. 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. Nejzávažnějším neurologickým a vývojovým projevem nedostatku jódu je kretenismus, s formou neurologickou (závažná mentální retardace, strabismus, hluchoněmost, spasticita), myxedematózní formou (méně závažná mentální retardace spolu s klinickým obrazem závažné vrozené hypotyreózy – porucha růstu, otoky, porucha vývoje obličejového skeletu, myxedematózní prosáknutí pokožky) a formou smíšenou [98]. 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 [99]. Zajištění potřebného příjmu jódu je součástí péče o těhotné a je plně v kompetenci gynekologů; k informovanosti žen mohou přispět i praktičtí lékaři. Pediatri, neonatologové a endokrinologové péči podporují a urgují, v zásadě však v praxi nemají možnost zásobení těhotných jódem ovlivnit, mimo ovlivnění veřejného mínění a náhledu jednotlivých žen. Některé gynekologické a endokrinologické ambulance v ČR nabízejí za úplatu screening funkce štítné žlázy matky na začátku těhotenství.

4.2 Stanovení příjmu jódu v potravě

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 (multivitaminové přípravky s jódem dostupné v ČR viz tab. 9).

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) [100] a rovněž hyperremezou těhotných. Deset až patnáct procent vstřebaného 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 [101]. Placenta slouží jako zásobárna jódu pro plod a může mírné výkyvy příjmu jódu matkou dorovnávat [102].

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 [103]. Ve světě byly validovány dotazníky specifické pro příjem jódu u populace žen v Dánsku [104] a v Austrálii [105] a pro těhotné ženy v Norsku [106]. Dotazníky jsou vytvořeny k monitorování příjmu na jód bohatých potravin za určité uplynulé období (4 - 6 měsíců). Potraviny bohaté na jód jsou rozděleny do několika kategorií (mléko, mořské ryby, sýry, jogurty, smetanové výrobky, vejce), u kterých se zjišťuje frekvence příjmu za den, za týden, za měsíc a velikost porcí, aby bylo možné spočítat množství přijatého jódu. Tabulka 6 shrnuje dostupné údaje o používaných dotaznících ke zjištění obsahu jódu v potravě [107, 104, 105].

Tabulka 6. Přehled používaných dotazníků FFQ na obsah jódu v potravě.

Autor	Počet položek	Způsob odpovídání	Obsahová struktura	Reliabilita	Komentář
Meltzer et al. (2008)	340	dvou až desetistupňové škály	<ol style="list-style-type: none"> 1. Potravinové doplňky 2. Velikost porcí jídla 3. Typy jídel 4. Dietní profil 5. Preferování organických potravin 6. Jídla kupovaná v rychlém občerstvení 7. Geneticky modifikované potraviny 8. Zakysané potraviny 9. Káva, čaj 10. Potraviny s vysokým rizikem kontaminace 11. Syrová versus vařená strava 12. Otevřené otázky 13. Změna stravovacích návyků v těhotenství 14. Položky zjišťující obtíže v těhotenství (nausea atd.) 	údaj chybí	dotazník byl použit u 40 786 těhotných žen v Norsku ¹
Rasmussen et al. (2001)	53	desetistupňová škála	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sendviče s rybami 2. Ryby k večeři 3. Typy nápojů 4. Potraviny bohaté na jód (sýr, vejce apod.) 	údaj chybí	dotazník byl použit u 4649 dánských žen ² ve věku 25-30 let a 60-65 let
Tan et al. (2013)	49	osmistupňová škála	Za položky dotazníku byly vybrány potraviny z australské studie o stravování australské populace a dále potraviny z databáze živin, která obsahuje údaje o obsahu jódu v místních potravinách.	údaj chybí	dotazník byl použit u 84 australských seniorů - mužů a žen ve věku 60-95 let

¹ Jód v µg/den: průměr 131, směrodatná odchylka 63, medián 121; 5. percentil 50, 95. percentil 247.

² Jód v µg/den: město Kodaň (n = 126) 129 (97 ± 171) podle dotazníku FFQ, ale 140 (103 ± 201) podle dietního záznamu; město Aalborg (n = 128) 107 (76 ± 142) podle dotazníku FFQ, ale 96 (68 ± 122) podle dietního záznamu.

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. Obsah jódu se ale u některých potravin v průběhu roku mění – např. u mléka se projevuje používání krmiv s obsahem jódu v zimním období. Velikost průměrných porcí je rovněž epidemiologicky sledována a uvedena v národních databázích [108]. Závěry výzkumů z ČR ukazují, že medián příjmu jódu ve stravě se od 90. let do současnosti významně nemění a zůstává kolem $106\ \mu\text{g}/\text{den}$ [90].

4.3 Stanovení jódového stavu u těhotných a kojících žen a novorozenců

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. Pokud tato data nejsou k dispozici, mají být použita data z vyšetření populačních skupin v následujícím pořadí: děti ve věku nejbližším školnímu věku, dospělí, celá populace daného státu, předškolní děti, jiné populační skupiny [109]. 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, protože záměna výsledků jednotlivých metod a jejich generalizování vede k nesprávným závěrům [110].

Stanovení jodurie se provádí ze 24hodinového sběru moči, kdy je udáván obsah jódu v 1 ml moči, nebo je jeho hodnota vztažena na hodnotu kreatininu v moči. Praktičtější možností je stanovení jodurie z jednorázového vzorku, které je ale zatíženo diurnálními změnami (až trojnásobné rozdíly hodnot) a rozdíly mezi jednotlivými dny [111]. ICCIDD proto k vyloučení diurnální variability doporučuje vždy vyšetření vzorku ranní moči, aby metodika epidemiologických šetření byla standardizována. Pro reprezentativní populační výsledky při vyšetření jodurie ze vzorku moči je nutné vyšetřit minimálně 500 vzorků [112]. Zimmermann doporučuje pro národní hodnocení zásobení populace jódem vyšetření alespoň 1200 vzorků od školních dětí (ve 30 administrativních celcích po 40 dětech) [113]. Pro stanovení jódového stavu u jedince je nutné vyšetřit 10 vzorků moči na jodurii v průběhu dne [114].

Další možností pro populační sledování stavu zásobení jódem je měření objemu štítné žlázy pomocí ultrazvuku, které odráží zásobení jódem v řádu několika let. WHO uvádí horní hranici normy při tomto měření 18 ml u žen a 22 ml u mužů. Naměřené hodnoty mohou být

ovlivněny věkem a BMI sledovaných osob, proto se někdy uvádí hodnoty objemu vztažené na tělesnou plochu.

Hodnoty TSH jsou rovněž ovlivněny zásobením jódem, při jeho nedostatku hladiny TSH stoupají. Pro hodnocení v populaci je ale tato metoda málo citlivá. Využívá se pouze u novorozenců, kde při hodnocení výsledků novorozeneckého screeningu zvýšené hodnoty TSH mohou svědčit pro nedostatečné zásobení jódem. Hodnocení hladin tyreoglobulinu ve vztahu k zásobení jódem se věnuje samostatná podkapitola.

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 [115]. Bylo prokázáno, že vlivy jako příjem tekutin, změny příjmu jódu potravou (zvláště omezení solení nebo příjmu mléčných výrobků), užívání jódové suplementace, negativní návyky (kouření [116]) a individuální potřeba jódu mohou ovlivnit hodnotu jodurie před porodem a po něm [96, 117, 118]. U těhotných je referenční množství (epidemiologická norma) 150–249 $\mu\text{g/l}$ při 24hodinovém sběru moči. Epidemiologická norma znamená, že při posuzování individuálního případu nelze nízké hodnoty jodurie považovat za obecný deficit [89]. Rozlišuje se populace bez jódového deficitu, populace s mírným až středním deficitem (epidemiologická norma jodurie 50-149 $\mu\text{g/l}$) a populace s těžkým jódovým deficitem (jodurie $<50 \mu\text{g/l}$). V populaci s mírným až středním deficitem jódu je vyšší výskyt novorozenců s kongenitální hypotyreózou [119]. U novorozenců jsou jako dostatečné zásobení jódem hodnoceny hodnoty jodurie nad 100 $\mu\text{g/l}$, 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 [120, 121]. Hodnota vyšší než 100 $\mu\text{g/l}$ jódu v mateřském mléce odpovídá dostatečnému zásobení jódem jak pro matku, tak pro novorozence.

4.4 Suplementace jódem v těhotenství v zahraničí a v České republice

Pro jódovou suplementaci u těhotných a kojících žen není zatím vytvořen doporučený postup WHO. V r. 2007 bylo vydáno WHO/UNICEF/ICCIDD doporučení, ve kterém je uvedeno, že pokud je populace v daném státě celkově 2 roky bez jódového deficitu, suplementace jódem v graviditě není nutná. Tohoto stavu je dosaženo při jodaci soli a jodurii

v populaci nad 100 µg/l. Je-li jodurie v populaci celkově pod 100 µg/l, suplementace v graviditě je stále nutná. V USA American Thyroid Association (ATA) doporučuje suplementaci jódem 150 µg/den [122], americká Endokrinologická společnost doporučuje denní příjem v graviditě ve formě multivitaminů obsahujících 150 až 200 µg/den [123]. Podávání 150 µg Kalium jodidu nepředstavuje riziko ani u žen s dostatečným zásobením jódem ze stravy, protože celkový denní příjem jódu do 500-1100 µg/den v graviditě je považován za bezpečný. Přesto asi 49 procent z multivitaminů pro těhotné dostupných v USA neobsahuje jód a pouze 20 % těhotných v USA užívá jódovou suplementaci pravidelně [124]. Evropská doporučení se shodují s doporučeními WHO/UNICEF/ICCIDD (viz tab. 7) [125]. V současnosti je prováděna SWIDDICH studie k ověření účinku podávání jódové suplementace v dávce 150 µg/den během gravidity na neuropsychický vývoj dětí [126], která by měla přinést další data k rozhodování o suplementaci jódem v graviditě a laktaci.

Tabulka 7. Strategie pro kontrolu deficitu jódu u těhotných podle WHO/UNICEF/ICCIDD 2007 [109]

Stav jodace soli v populaci a jodurie	Přístup k jódovému zásobení v populaci těhotných
Kategorie I Více než 90 % domácností používá jodizovanou sůl, medián jodurie u školních dětí je nad 100 µg/l	Pokračovat v jodaci soli
Kategorie II 20 - 90 % domácností používá jodizovanou sůl, medián jodurie u školních dětí je 21-99 µg/l	Individuální jódová suplementace
Kategorie III Méně než 20 % domácností používá jodizovanou sůl, medián jodurie u školních dětí je pod 20 µg/l	Individuální jódová suplementace

V souladu se závěry epidemiologických studií je v ČR doporučená suplementace jódem pro těhotné a kojící ženy ve formě multivitaminů nebo jodidových tablet v dávce 100 µg/den tak, aby celkový denní příjem těhotných a kojících žen dosahoval 250 µg/den. V ČR dostupné multivitaminové přípravky a obsah jódu v nich jsou uvedeny v tabulce 9.

5. TYREOGLOBULIN

5.1 Význam tyreoglobulinu ve funkci štítné žlázy

Tyreoglobulin (Tg) je jodoglykoprotein štítné žlázy složený ze dvou řetězců, v homodimerické formě o molekulové hmotnosti 660 kDa. Gen kódující Tg je lokalizován na dlouhém raménku 8. chromozomu (8q24.2-24.3). Byl popsán v roce 1987. 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. Tyreoidální buňky aktivně vychytávají jodid z oběhu a oxidují jej na jód působením enzymu peroxidázy – TPO. Následně dochází k organifikaci jódu a vytvoření mono a diiodtyroninu. Jejich spojením vzniká T3 a T4. Z koloidu je Tg procesem pinocytózy zpětně vychytán do buněk a proteolýzou v lysozomech je z něj T3 a T4 uvolněn k další sekreci do krve. Tg je biochemicky výrazně variabilní [127]. Plazmatický poločas Tg je kolem 65 hodin. Jeho variabilita ovlivňuje přesnost stanovení Tg.

Při nedostatečném příjmu jódu nízké hladiny T4 zpětnovazebně stimulují sekreci TRH a TSH. Zvýšené hladiny TSH působí zvýšení syntézy a proteolýzy Tg a zároveň i hypertrofii a hyperplázii folikulárních buněk štítné žlázy, což vede ke zvětšení štítné žlázy (strumě). V případě nedostatečného zásobení jódem se rovněž zvyšuje hladina Tg v krvi, která pozitivně koreluje s velikostí štítné žlázy. Za fyziologických okolností jsou výše zmíněné procesy ve štítné žláze závislé na přítomnosti funkčních receptorů pro TSH na folikulárních buňkách [128].

Tg je protein specifický pro štítnou žlázu a vzhledem ke své velké molekule nepřechází přes placentu. Je proto dobrým markerem přítomnosti štítné žlázy. U novorozenců hladiny Tg klesají po prvním týdnu života [129]. Jedním z faktorů ovlivňujících perinatální vyšší hladiny Tg je vzestup hladin TSH u novorozenců po porodu, přestože nebyl prokázán přímý vztah mezi Tg a TSH u novorozenců [130, 131]. Vysoké hladiny Tg u novorozenců mohou být dále důsledkem zvětšení štítné žlázy, přítomnosti stimulačních protilátek, snížení odbourávání Tg

v játrech novorozence a nedostatečného, nebo nadměrného zásobení 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 [132].

5.2 Stanovení tyreoglobulinu a analytická přesnost

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 [127]. Stanovení hladiny tyreoglobulinu je doplňujícím vyšetřením k určení etiologie kongenitální hypothyreózy. Je užíváno ke sledování pacientů léčených pro karcinom štítné žlázy po strumektomii jako tumormarker. Hladina Tg se také používá ke stanovení zásobení jódem v populaci.

Tg může být stanoven ze vzorku žilní krve, nebo ze suché kapky, výsledky vyšetření jsou srovnatelné [133]. 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. Uvádí se, že hladina Tg závisí na použité metodice a při jejím stanovení je popisována vysoká variabilita mezi jednotlivými vyšetřeními, proto je užívána Tg kalibrace CRM-457. I přes použití Tg standardu CRM-457 variabilita přetrvává a je pravděpodobně způsobena tím, že současné metodiky nejsou schopné identifikovat různé Tg epitopy současně. Další komplikací při stanovení hladin Tg je přítomnost protilátek proti Tg. Jsou-li protilátky přítomné, tak v případě stanovení pomocí RIA jsou hladiny Tg falešně vyšší a v případě stanovení metodou IMA zase nižší. Proto se v případě populačních studií, kdy je Tg užíván jako biomarker zásobení jódem, doporučuje výsledky osob s pozitivními protilátkami proti Tg vyřadit. U dospělých se udává výskyt protilátek proti Tg ve 3 – 13 %, ale u dětí je jejich výskyt nižší [134]. Zimmermann u této věkové skupiny rutinní vyšetření protilátek proti Tg nepovažuje za nezbytné [133]. Přesnost vyšetření hladiny Tg může ovlivnit i přítomnost heterofilních protilátek, které mohou při imunoeseji reagovat s použitými zvířecími protilátkami. Při jejich přítomnosti v séru tak může dojít k falešnému zvýšení, ale i snížení hodnot Tg. V dostupných studiích u novorozenců ale jejich vliv na výsledky nebyl uváděn [130, 132, 135, 136]

Mitchell v r. 1995 upozornil na nedostatečnou znalost normálních hodnot Tg v prvním týdnu života [130] a tento problém nebyl dosud dořešen. Lokální referenční hodnoty byly stanoveny zatím pouze na malých vzorcích dětí různého stáří (Kanada, Argentina) [135, 137], rozdílné uváděné referenční hodnoty tyreoglobulinu v různých zemích jsou ovlivněny různým zásobením populací jódem. Mezinárodní ani evropské 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. Souhrn dosud publikovaných studií fyziologických hodnot Tg u novorozenců uvádí tab. 8.

Tabulka 8. Srovnání dostupných referenčních hodnot tyreoglobulinu u novorozenců.

	5. percentil	95. percentil	čas odběru
Djemli et al. (2003) (n=12+12)	33,6 µg/l 31,6 µg/l	169,9 µg/l 101,6 µg/l	dívky 1.- 25. den chlapci 1.- 25. den
Sobrero et al. (2007) (n= 45)	28,94 µg/l	173,10 µg/l	3.- 15. den

Pro zásobení jódem v populaci stanovila multicentrická studie hodnotu dostatečného zásobení jódem v populaci jako medián hodnot Tg <13 µg/l a/ nebo < 3 % hodnot Tg >40 µg/l u dětí [138]. Pro novorozence a těhotné zatím referenční hodnoty Tg pro dostatečné zásobení jódem stanoveny nebyly [134]. 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 [139].

5.3 Defekty tyreoglobulinu jako příčina kongenitální hypotyreózy

Defekty genu pro tyreoglobulin vedou k dys hormonogenezi 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 eutyroidální. V opačném případě je při nedostatečné produkci tyreoidálních hormonů zpětnovazebně stimulována osa hypotalamus - hypofýza – štítná žláza a může dojít k vývoji strumy již intrauterinně [140]. Při zjištění KH u novorozence s dyshormonogenezí proto mají být vyšetřeni i další členové rodiny.

5.4 Využití tyreoglobulinu v diagnostice kongenitální hypothyreózy

Tyreoglobulin nepřechází přes placentu, a je proto spolehlivým markerem přítomnosti štítné žlázy v organismu novorozence. V diagnostice příčiny kongenitální hypothyreózy je stanovení hladiny Tg součástí základního vyšetřovacího schématu, při negativním výsledku zobrazovacích metod pomůže odlišit úplnou atyreózu od malé ektopicky uložené žlázy. Van Vliet se spolupracovníky totiž prokázal, že tyreoglobulin může být detekován i u některých novorozenců s KH, kde štítná žláza nebyla při zobrazovacím vyšetření nalezena – tedy u atyreózy [136]. V těchto případech se ale zřejmě jedná pouze o ektopii žlázy, kde malé množství tkáně je pod rozlišovací schopností dostupných zobrazovacích metod. Hodnoty tyreoglobulinu v případě atyreózy dosahovaly až 18,0 µg/l, podobně jako u ektopie štítné žlázy jen 4,5 µg/l [141]. Rovněž v případě mutace genu pro TSH receptor s následným chyběním stimulace štítné žlázy jsou zjišťovány nízké hodnoty tyreoglobulinu, protože dochází k jeho nedostatečné produkci. Hodnocení hladin tyreoglobulinu u případů se zvýšením hodnot TSH zůstává proto zatím nejednoznačné, vždy je nutné posuzovat individuální výsledky s ohledem na další provedená vyšetření.

VÝZKUMNÁ ČÁST

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

6.1 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. Tyreoglobulin je pro štítnou žlázu specifický. Protože nepřechází přes placentu, je spolehlivým markerem přítomnosti vlastní štítné žlázy v organismu novorozence, i když u atyreózy byly dokumentovány nenulové hodnoty tyreoglobulinu (až 18,0 µg/l) a u ektopie štítné žlázy velmi nízké hodnoty (4,5 µg/l) [136, 141]. Specifickou klinickou situací je mutace v genu pro TSH receptor [142].

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. Jeho hodnoty odpovídají hodnotám TSH a objemům štítné žlázy i v oblastech s mírným deficitem jódu [143]. Pokud stanovujeme normativní hodnoty pro tyreoglobulin v séru u novorozenců, měly by být získány v populaci s dostatečným zásobením jódem. Takovou zemí je Česká republika. Dosavadní lokální referenční hodnoty pro tyreoglobulin u malých dětí byly stanoveny bez vztahu k informaci o zásobení jódem a ve skupinách novorozenců a kojenců různého stáří (Kanada, Argentina) [135, 137]. K nejednotnosti postnatálního věku dětí při odběru krve na tyreoglobulin přispívají rozdílné systémy péče o novorozence.

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.

6.2 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.

6.3 Metody

Prospektivní observační neintervenční 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 [90], 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 (viz tab. 9).

Tabulka 9. Používané preparáty s obsahem jódu (dodávka jódu při užívání denní doporučené dávky preparátu)

150 µg	200 µg
Calibrium Mami (2tbl.)	Centrum Materna
Gravital	GS Mamavit
Mamavit	Kalium Jodid tbl.
Pregnum CEM-M	

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 definitivní 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 (tab. 10).

Tabulka 10. Tříkompartimentový model a protokol odběru vzorků na vyšetření hormonů štítné žlázy, tyreoglobulinu (Tg) a protilátek proti tyreoglobulinu (Tg protilátky)

KOMPARTMENT	Vzorek	Den	Objem	Vyšetření	Uchování vzorku
TĚHOTNÁ/ MATKA	Moč	D0 a D3	20 ml 20 ml	jodurie jodurie	zmrazení na -20°C centrifugace a zmrazení na -20°C
	Krev	D3	5 ml	Tg a Tg protilátky hormony št.žlázy	sražená a zmrazená na -70°C heparinizovaná a zmrazená na -20°C
PLOD/ PLACENTA	Pupečnicková krev		5 – 10 ml	Tg a Tg protilátky hormony št.žlázy	sražená a zmrazená na -70°C heparinizovaná a zmrazená na -20°C
NOVOROZE- NEC	Krev	D3	3 ml	Tg a Tg protilátky hormony št.žlázy screeningové kartičky	sražená a zmrazená na -70°C heparinizovaná a zmrazená na -20°C
	Moč	D3	5 ml	jodurie	zmrazená na -20°C

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) [144] 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 pupečníku, 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. TSH (Abbott, ARCHITECT i2000 platform, sensitivita 0,04 mU/l, referenční rozmezí 0,35 – 5,0 mU/l pro děti a dospělé; 1,0 –

5,6 mIU/l pod 1 rok věku); fT4 (Abbott, ARCHITECT i200, senzitivita 5 pmol/l, referenční rozmezí 9 - 21 pmol/l pro děti a dospělé; 11,4 – 19,5 pmol/l pod 1 rok věku); tyreoglobulin (Siemens, IMMULITE 200, senzitivita 2 µg/l, referenční mez < 55 µg/l bez rozdílu věku); protilátky proti tyreoglobulinu (viz výše).

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 [123]. 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) [145, 146]. Epidemiologická kritéria stavu zásobení jódem u těhotných podle hodnot jodurie jsou definována: nedostatečné <150 µg/l, dostatečné 150 – 249 µg/l, vysoké 250 – 499 µg/l a excesivní >500 µg/l [147]. Jódový deficit je definován podle hladin jodurie: mírný 50 – 99 µg/l, střední 20 – 49 µg/l a závažný <20 µg/l. U kojících matek je jako optimální hodnocena jodurie >100 µg/l [148]. Novorozenecké hodnoty jodurie 3. den po porodu jsou považovány za normální při hodnotách nad 100 µg/l [149]. Referenční hodnoty tyreoglobulinu pro hodnocení zásobení jódem v populaci jsou při dobrém zásobení s mediánem <13 µg/l a <3 % vzorků s hodnotami >40 µg/l u školních dětí, pro novorozence ale referenční hodnoty nejsou stanoveny [134].

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.

6.4 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. Souhrn uvádí tabulka 11.

Tabulka 11. Charakteristika souboru a jódomá suplementace matky v graviditě

	Počet	průměr	Medián	minimum	maximum	1. kvartil	3. kvartil	směrodatná odchylka
Rodiče								
Věk otce [roky]	29	31,9	33	20	41	30	35	4,7
Věk matky [roky]	29	32,1	32	22	41	29	35	4,8
Hmotnost matky před graviditou [kg]	29	63,5	60	52	96	58	68	9,2
Hmotnost matky před porodem [kg]	29	80,2	79,5	62	115	72	84	11,8
Suplementace jódem v graviditě [μg/den]	29	110,5	100	0	300	75	150	79,8
2008 podskupina [μg/den]	14	121,8	115	0	300	75	150	92
2010-2012 podskupina [μg/den]	15	100	75	0	250	75	150	61,2
Novorozenci								
Porodní hmotnost [g]	29	3546,6	3510	2540	4420	3340	3760	435,9
Porodní délka [cm]	29	51,3	51	47	55	50	52	1,7
Chlapci porodní hmotnost [g]	13	3603,8	3530	2650	4280	3390	3900	438,9
Chlapci porodní délka [cm]	13	51,5	52	49	55	51	52	1,7
Dívky porodní hmotnost [g]	16	3500	3440	2540	4420	3280	3705	442
Dívky porodní délka [cm]	16	51	51	47	55	50	52	1,8

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. Neúplná data 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 Calibrum Mami, Pregnum Walmark; 100 µg Kalium Jodid; 150 µg Gravital, GS Mamavit, Femibion, CEM-M Mimi; 200 µg Centrum Materna.

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

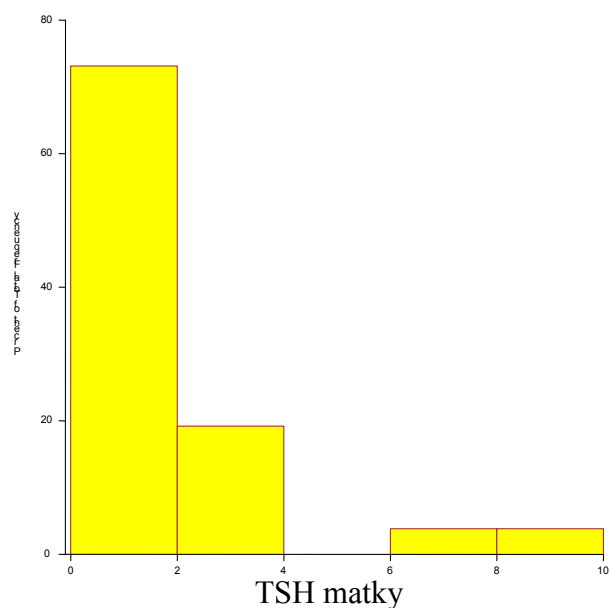
Tabulka 12 uvádí souhrn laboratorních výsledků.

Tabulka 12. Souhrn laboratorních výsledků.

	Průměr	medián	minimum	maximum	1. kvartil	3. kvartil	směrodatná odchylka
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

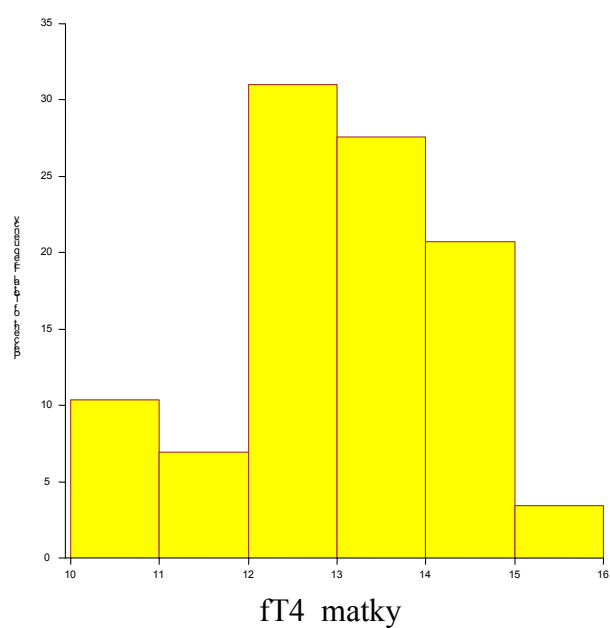
Hodnoty TSH u matek 3. den po porodu byly v normálním rozmezí, pouze u 2 matek byla hodnota TSH nad 5 mIU/l. Medián hodnot byl 2,15 mIU/l, minimum 0,69 mIU/l, maximum 9,2 mIU/l (graf 1).

Graf 1. Histogram TSH u matek 3. den po porodu [mIU/l].



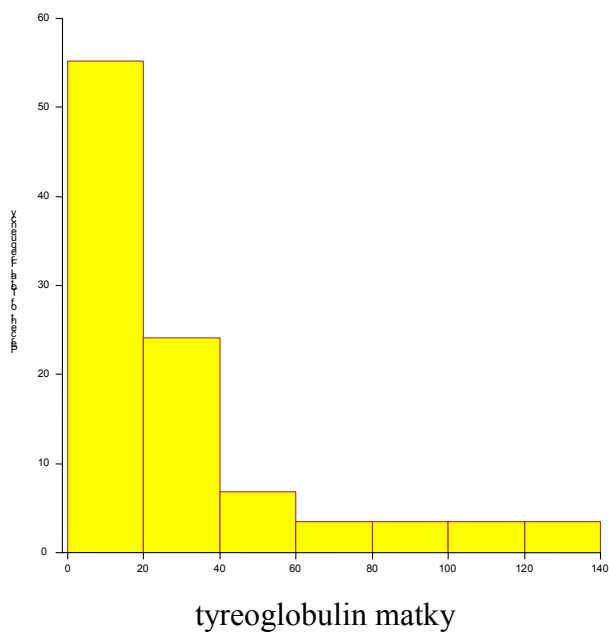
Hodnoty fT4 u matek 3. den po porodu byly v normálním rozmezí. Medián hodnot byl 13,04 pmol/l, minimum 10,3 pmol/l a maximum 15,9 pmol/l (graf 2)

Graf 2. Histogram hodnot fT4 u matek v 3. den po porodu [pmol/l].



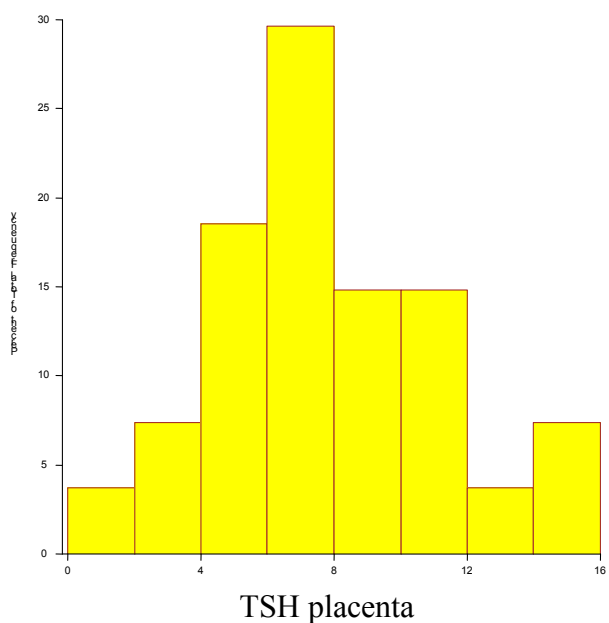
Hodnoty Tg u matek 3. den po porodu měly medián 30,4 $\mu\text{g/l}$, minimum 1,2 $\mu\text{g/l}$ a maximum 122 $\mu\text{g/l}$ (graf 3).

Graf 3. Histogram hodnot tyreoglobulinu u matek 3. den po porodu [$\mu\text{g/l}$]



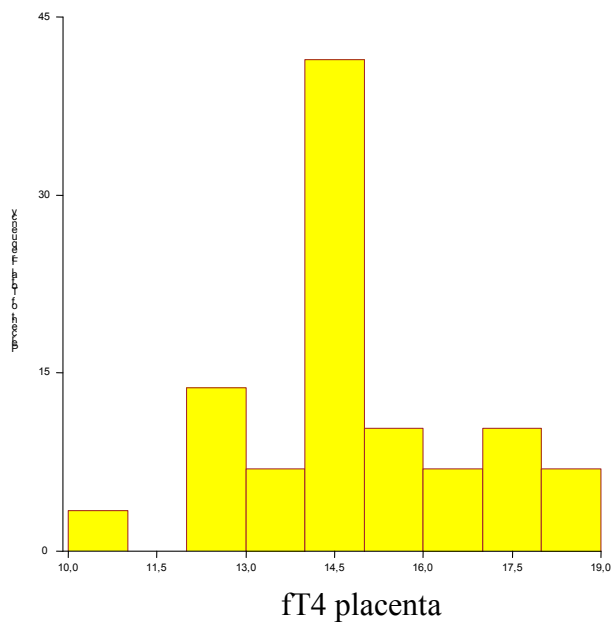
Hodnoty TSH v pupečnickové krvi měly medián 8,07 mIU/l, minimum 1,7 mIU/l a maximum 14,7 mIU/l (graf 4). 6 hodnot TSH bylo nad 10,0 mIU/l.

Graf 4. Histogram hodnot TSH v pupečnickové krvi [mIU/l].



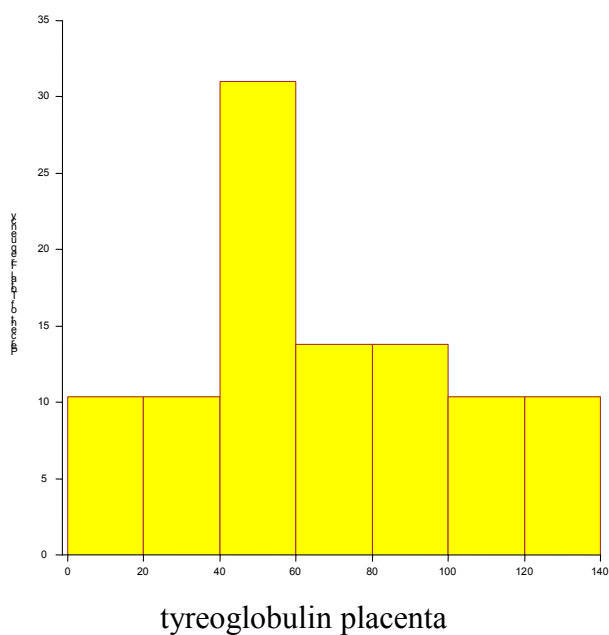
Medián hodnot fT4 v pupečnickové krvi byl 14,8 pmol/l, minimum 10,5 pmol/l a maximum 18,7 pmol/l (graf 5).

Graf 5. Histogram hodnot fT4 v pupečnickové krvi [pmol/l].



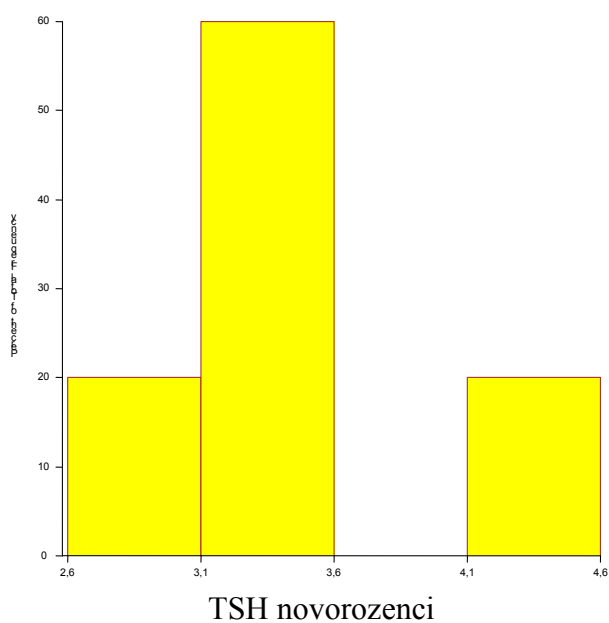
Hodnoty Tg v pupečnickové krvi byly s mediánem 66,1 $\mu\text{g/l}$, minimum 11,3 $\mu\text{g/l}$ a maximum 127 $\mu\text{g/l}$ (graf 6).

Graf 6. Histogram hodnot tyreoglobulinu v pupečníkové krvi [$\mu\text{g/l}$].



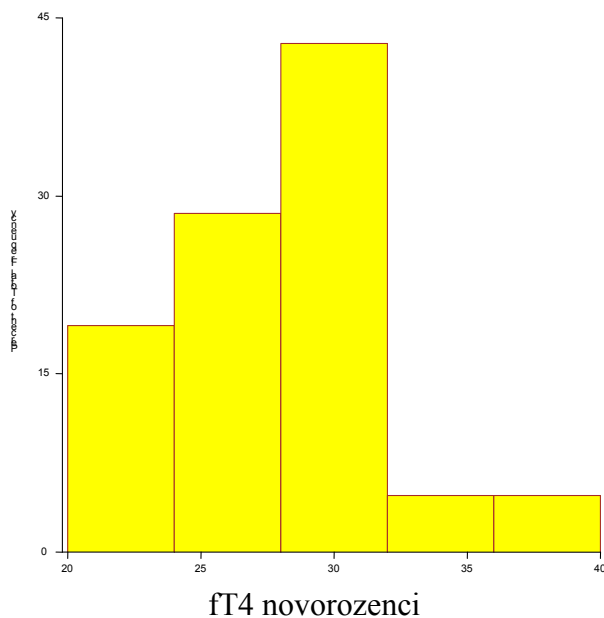
Hodnoty TSH u novorozenců 3. den po porodu měly medián 3,38 mIU/l, minimum 2,64 mIU/l a maximum 4,46 mIU/l (graf 7).

Graf 7. Histogram hodnot TSH u novorozenců 3. den po porodu [mIU/l].



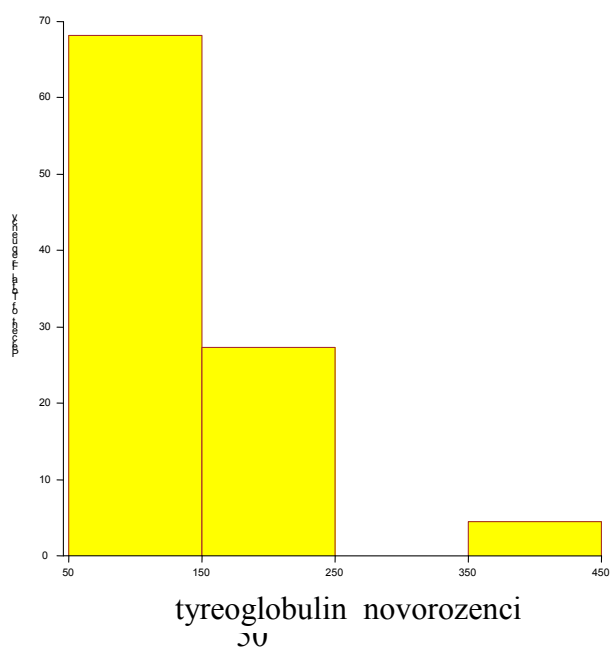
Hodnoty fT4 u novorozenců 3. den po porodu měly medián 28,03 pmol/l, minimum 21,82 pmol/l a maximum 38,8 pmol/l (graf 8).

Graf 8. Histogram hodnot fT4 u novorozenců 3. den po porodu [pmol/l].

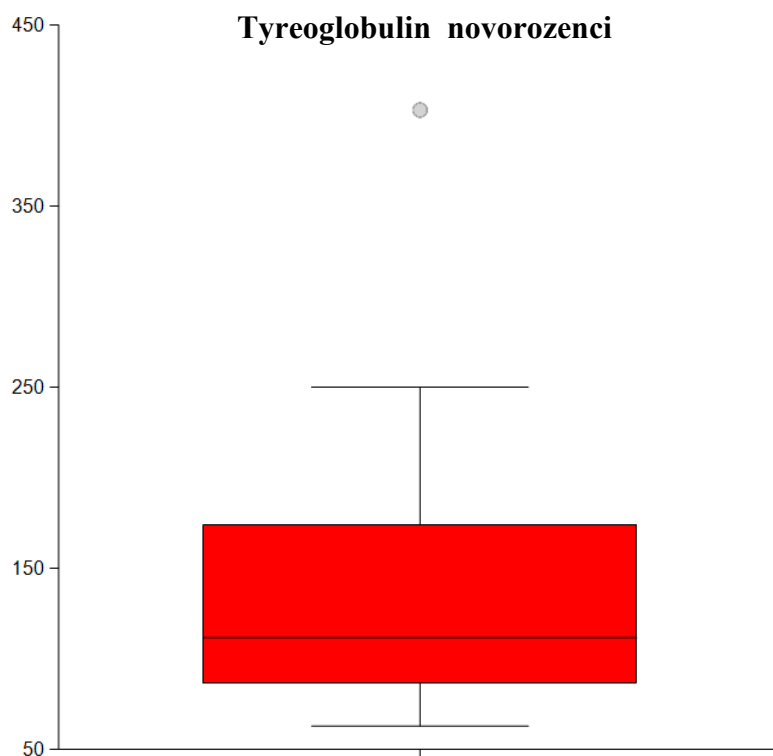


Hodnoty Tg u novorozenců 3. den po porodu měly medián 111,9 $\mu\text{g/l}$, minimum 62,5 $\mu\text{g/l}$ a maximum 403 $\mu\text{g/l}$. **Interval hodnot 5. - 95. percentil je 64,0 – 380,0 $\mu\text{g/l}$** (grafy 9, 10).

Graf 9. Histogram hodnot tyreoglobulinu u novorozenců 3. den po porodu [$\mu\text{g/l}$]



Graf 10. Tyreoglobulin u novorozenců 3. den po porodu [$\mu\text{g/l}$]. V krabičkovém grafu střední čára odpovídá mediánu hodnot, krabice interkvartilovému rozmezí, čáry označují maximum - minimum.



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 $\mu\text{g/l}$; 23 matek (79,3 %) mělo hladinu tyreoglobulinu $<40 \mu\text{g/l}$ a 9 matek (31 %) $<13 \mu\text{g/l}$. Z celkových 29 hodnot tyreoglobulinu bylo šest mezi 30 - 50 $\mu\text{g/l}$, 3 hodnoty byly v rozmezí 50 - 100 $\mu\text{g/l}$ a dvě hodnoty byly $>100 \mu\text{g/l}$. U posledních jmenovaných 2 matek s hladinou tyreoglobulinu $>100 \mu\text{g/l}$ 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 $\mu\text{g/l}$ 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 tyreoglobulinu

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 0 %.

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.

Závislé a nezávislé proměnné v tripletech matka před porodem – pupečnicková krev – novorozenec jsou shrnuty v tabulce 13. Statisticky významné nálezy jsou zvýrazněny šedě. Při analýze mateřského kompartmentu jsou hodnoty mateřského tyreoglobulinu přímo závislé na hodnotách mateřského TSH. V kompartmentech pupečnicková krev a novorozenec, které odrážejí aktuální rovnováhu mezi matkou a plodem v době porodu, mateřské fT4 nepřímo úměrně ovlivňuje TSH v pupečnickové krvi (plodu). Tomu odpovídá i vztah mateřského tyreoglobulinu a fT4 v pupečnickové krvi. Při porodu dochází k vzestupu TSH v pupečnickové krvi a vyšším hodnotám TSH odpovídají vyšší hodnoty fT4 v pupečnickové krvi. U

novorozence se hodnoty tyreoglobulinu statisticky významně neliší při vyšetření v době porodu z pupečnickové krve a 3. den po porodu. Vyšší příjem jódu matkou vede k vyšším hodnotám tyreoglobulinu v pupečnickové krvi a u novorozence, ale neovlivňuje hodnoty jodurie matky v den porodu a 3. den po porodu, ani hodnotu jodurie u novorozence.

Tabulka 13. Závislé a nezávislé proměnné u těhotných žen, plodů za porodu a novorozenců pro jód a funkční parametry štítné žlázy.

Statisticky významné výsledky na hladině $p < 0,05$ pro celý soubor jsou označeny **tučně** ($n=29$) a pro podskupinu 2010 - 2012 **tučnou kurzívou** ($n= 15$). D= den, fT4= volný tyroxin, Tg= tyreoglobulin, UIC= jodurie, PD = porodní délka, PH = porodní hmotnost, nov = novorozenec, jódomá suplement.= suplementace, hmot.před por.= hmotnost před porodem

Proměnná	Pearsonova korelační analýza pro kompletních 29 trojic rozšířená o statisticky významné výsledky 15 trojic z podskupiny 2010-2012																
	Věk matky	Věk otce	PD	PH	UIC nov	Tg nov.	fT4 nov	TSH nov	Tg pupečník	fT4 pupečník	TSH pupečník	UIC D3 matka	UIC D0 matka	Tg matka	fT4 matka	TSH matka	Jódová suplement.
Hmotnost matky	0,14	-0,19	0,15	0,26	0,04	0,42	-0,19	-0,06	0,37	-0,03	0,08	-0,24	0,01	0,07	-0,08	-0,16	0,26
Hmot. před por.	0,06	-0,27	0,37	0,38	-0,07	0,30	0,01	0,26	0,29	0,14	0,15	-0,28	0,08	0,24	-0,19	-0,27	0,23
Jódová suplement.	0,29;0,53	0,03	-0,03	-0,08	0,11	0,25	-0,23	-0,20	-0,06;0,55	-0,08	-0,11	-0,15	-0,07	0,26	-0,14	-0,37	
TSH matka	-0,12	0,18	0,04	-0,06	-0,13	-0,03	-0,04	0,15	-0,07	-0,11	-0,06	0,40	-0,19	-0,03; 0,8	0,02		
fT4 matka	-0,08	-0,01	-0,24	0,12	-0,05	-0,29	0,31	0,25	-0,27	0,00	-0,50;-0,58	-0,13	-0,20	0,22			
Tg matka	-0,01	-0,18	-0,02	0,24	-0,12	0,19	-0,05	0,15	-0,06	-0,29;-0,6	-0,28	0,10	-0,14				
UIC D0 matka	0,13	-0,07	0,11	0,16	-0,07	-0,17	0,12	0,21	-0,16	0,06	0,15	-0,01					
UIC D3 matka	-0,29	-0,22	-0,05	-0,17	-0,41	-0,14	-0,19	-0,05	-0,03	-0,19	-0,01						
TSH pupečník	0,05	0,01	0,25	0,13	0,03	-0,06	0,18	-0,11	0,31	0,45;0,58							
fT4 pupečník	-0,06	0,08	0,01	0,08	-0,11	-0,30;0,73	0,32	0,27	0,19								
Tg pupečník	-0,07	-0,29	-0,05	-0,09	0,01	0,47	-0,06	0,11									
TSH nov	-0,62;0,62	-0,52;-0,52	-0,44	-0,40	-0,28	0,17	0,49										
fT4 nov	-0,04	0,10	-0,22	-0,05	0,33	-0,24											
Tg nov	0,05	-0,16	-0,22	-0,34	-0,06												
UIC nov	0,65;0,65	0,65;0,65	0,04	0,17													
PH	0,32;0,54	0,28;0,54	0,76;0,79														
PD	0,27	0,26															
Věk otce	0,68;0,8																

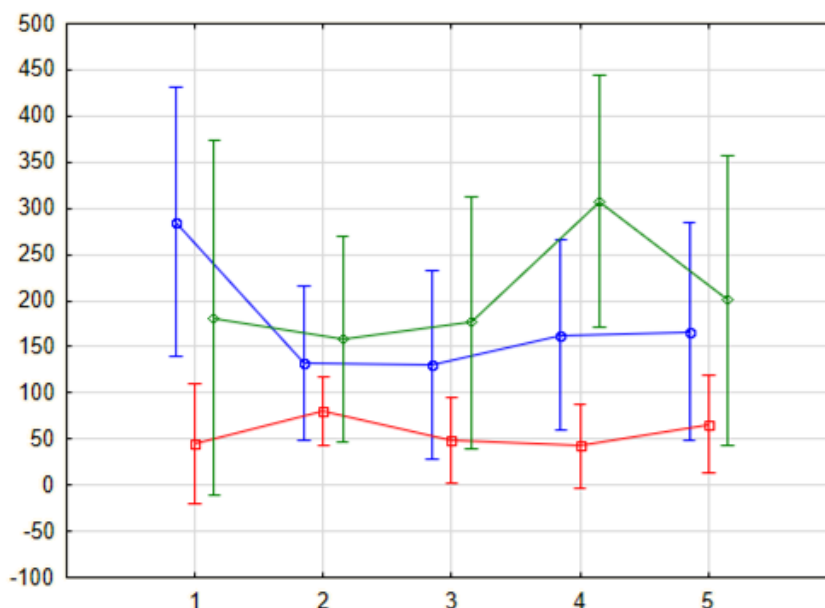
6.6 Vztah jodurií novorozence a jódového stavu matky ve studii zaměřené na tyreoglobulin

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 vyšetřených mezi lety 2008 a 2012 na hranici mezinárodně doporučených hodnot, přestože matky užívaly jódovou suplementaci (tab. 12 a 13). Z posledního vzorku moči před porodem byl medián hodnot jodurie 133,46 $\mu\text{g/l}$. Třetí den po porodu je u matek patrný významný pokles jodurie na medián 52,37 $\mu\text{g/l}$. 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 $\mu\text{g/l}$) v porovnání s joduriemi matek před porodem (medián 133,36; 6,27 – 350,77 $\mu\text{g/l}$), ale statistická významnost nebyla v našem souboru prokázána ($p=0,24803$; obr. 4). 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 $\mu\text{g/den}$, $p=0,9854$; $p=0,6604$ a $p=0,7517$ pro mateřské jodurie v den porodu, 3. den po porodu a jodurie u novorozenců. Obrázek 4 přesto ukazuje vyšší jodurie matek v den porodu i jodurie u novorozenců, pokud matka užívala vyšší dávku suplementace jódem.

Obrázek 4. Mateřská jodurie Den 0 modře, mateřská jodurie Den 3 červeně, novorozenecká jodurie Den 3 zeleně v závislosti na suplementaci jódem v dávce <50, 51-100, 101-150, 151-200 a >200 µg/den (skupiny 1 - 5 na ose x). Osa y: jodurie v µg/l. Wilksův lambda test = 0,52355, F (12; 32,041) = 0,73986, p= 0,70372; vyjádřeno jako průměr a na hladině významnosti 0,95. Nejvyšší jodurie mají novorozenci, mateřské jodurie Den 3 charakterizuje typický postpartální pokles.



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.

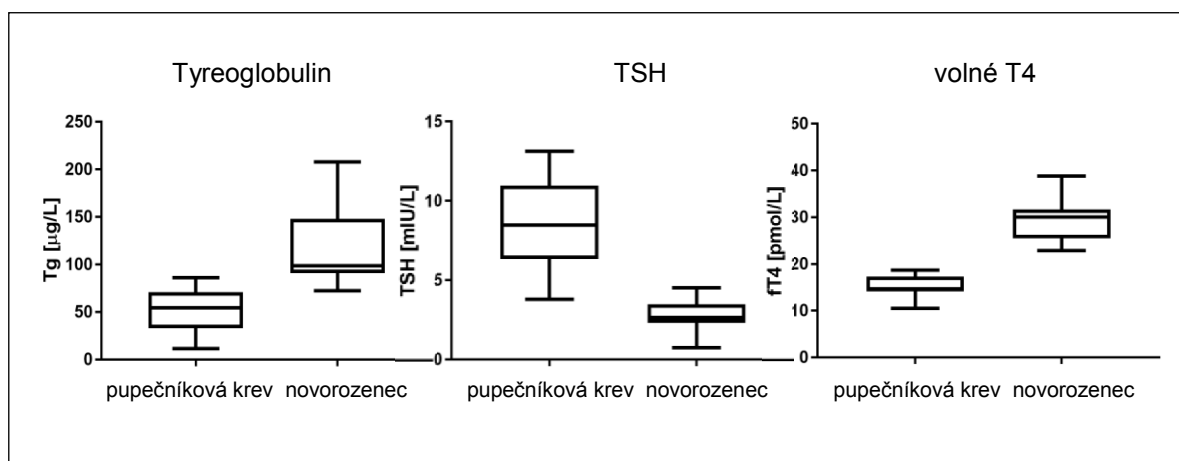
6.7 Vztah jódového stavu a tyreoglobulinu u matek a plodu/novorozence

Suplementace jódem přímo ovlivňuje hodnoty tyreoglobulinu v pupečnickové krvi, což dále přímo odráží i hodnoty tyreoglobulinu u novorozence. Na druhé straně má jódová suplementace nepřímo 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 (tab. 12) a kopíruje s mírným zpožděním postnatální vzestup hladin TSH – jak hladiny TSH klesají, hladiny tyreoglobulinu začínají Den 3 stoupat (tab. 13, obr. 5).

Obrázek 5. Změny hladin tyreoglobulinu, TSH a volného T4 mezi Dnem 0 (pupečnicková krev) a Dnem 3 (novorozenec). V krabičkovém grafu střední čára odpovídá mediánu hodnot, krabice interkvartilovému rozmezí, čáry maximu - minimu. Tyreoglobulin stoupá stejně jako fT4 v době, kdy již dochází k poklesu TSH po předchozím postpartálním maximu.



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

7.1 Východiska a cíl studie

S eradikací závažného jódového deficitu se výzkum ve světě zaměřuje na neuropsychický vývoj dětí narozených matkám s mírným jódovým deficitem [150]. Intervenční kontrolované studie prokázaly, že suplementace jodidem v době těhotenství zlepšuje jódový stav matky i plodu [151, 152]. Prokazatelné užití suplementace těhotnými ve srovnání s členy stejné domácnosti zvyšuje jejich jodurii [153]. Observační studie s deklarovaným pravidelným užíváním jódové suplementace těhotnými během gravidity jsou ojedinělé [116], přestože se jedná o nejběžnější klinickou situaci. Jódový stav novorozenců těchto matek se suplementací

a bez ní se statisticky významně nelišil, přestože změny byly patrné na současně vyšetřených hladinách tyreoglobulinu [116]. Výsledky však byly ovlivněny dobou odběru vzorku novorozenecké moči, který byl proveden až 5. den po narození při plném kojení, a tedy byl ovlivněn obsahem jódu v mateřském mléce.

Známé také je, že vyšší jodurie matek a novorozenců vede k lepšímu kognitivnímu vývoji v dětství [150].

Provedli jsme kohortovou observační neintervenční studii zjišťující jódový stav těhotných/matek a jejich donošených zdravých novorozenců v populaci s uspokojivým jódovým stavem. Těhotné ženy ale zůstávají subpopulací rizikovou pro mírný jódový deficit. 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.

7.2 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.

7.3 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 minus 20°C a jodurie byla následně najednou stanovena v Endokrinologickém ústavu v Praze modifikovanou Sandell-Kolthoffovou reakcí kolorimetrickým průkazem po alkalickém tavení s brucinem [154]. 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. 14).

Tabulka 14. Hodnocení jódového stavu podle kritérií ICCIDD pro jodurii

<i>Deficit jódu</i>	< 50 µg/l závažný	50 - 99 µg/l střední	100 - 149 µg/l mírný
<i>Normální zásobení</i>	150 - 249 µg/l		
<i>Vysoké zásobení</i>	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-Wilksovým testem. Vzhledem k tomu, že hodnoty jodurie nebyly normálně rozložené, byly použity neparametrické testy (Mann - Whitneyův U-test a Jonckheere-Tepstra test). Závisle 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, USA) nebo SPSS verze 19.0 statistical package, pro Mac OS X (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové (2012/11 526P, 1. listopadu 2012). Všechny ženy podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii.

7.4 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, výška 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.

7.5 Suplementace jódem a jodurie u matek a jejich donošených novorozenců

Jódovou suplementaci užívalo během gravidity 54 % matek (20/37). Srovnání skupin matek a jejich novorozenců podle užívané jódové suplementace v graviditě je uvedeno v tabulce 15.

Tabulka 15. Charakteristika matek a novorozenců podle užívání/neužívání jódové suplementace. SD = směrodatná odchylka, IQR = interkvartilové rozmezí, TSH = tyreostimulační hormon. * nastavený dolní limit novorozeneckého screeningu

Charakteristika	Ženy bez jódové suplementace (n=20)	Ženy užívající jódovou suplementaci (n=17)	p-hodnota
Věk matky (roky, průměr ± SD)	29,8 ± 4,1	29,1 ± 5,3	0,67
Prekoncepční BMI [kg/m ²], medián (IQR)	22,2 (20,2-24,4)	23,7 (21,5-26,9)	0,16
Gestační věk v době porodu [týdny], medián (IQR)	40 (39-40)	39 (38-40)	0,19
Spontánní porod, počet (%)	20 (95 %)	18 (95 %)	1,00
Klešťový porod, počet (%)	1 (5%)	1 (5%)	1,00
Porodní hmotnost [g], průměr ± SD	3444 ± 443	3336 ± 504	0,49
Porodní délka [cm], průměr ± SD	50,9 ± 1,7	50,4 ± 2,5	0,43
Apgarové skóre v 5. minutě [body], medián (IQR)	10 (10-10)	10 (10-10)	0,46
Mužské pohlaví (počet, %)	9 (45 %)	11 (65 %)	0,33
Novorozenecké TSH [mIU/l], medián (IQR)	2,5 (2,5-2,5)*	2,5 (2,5-2,5)*	1

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) µg/l; bez suplementace: 81,2 (52,1 – 115,7) µg/l; p=0,23 (graf 11a). Obdobně se statisticky významně nelišily jodurie matek 3. den po porodu: se suplementací: 55,1 (26,6 – 85,8) µg/l, bez suplementace: 61,8 (41,0 – 83,0) µg/l; p=0,65 (graf 11b). 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) µg/l, bez suplementace: 87,8 (51,9 – 99,2) µg/l; p=0,02 (graf 11c), statisticky významný rozdíl byl i při vztažení jodurií mezi novorozenci matek se substitucí a bez ní k pohlaví novorozenců (p=0,04).

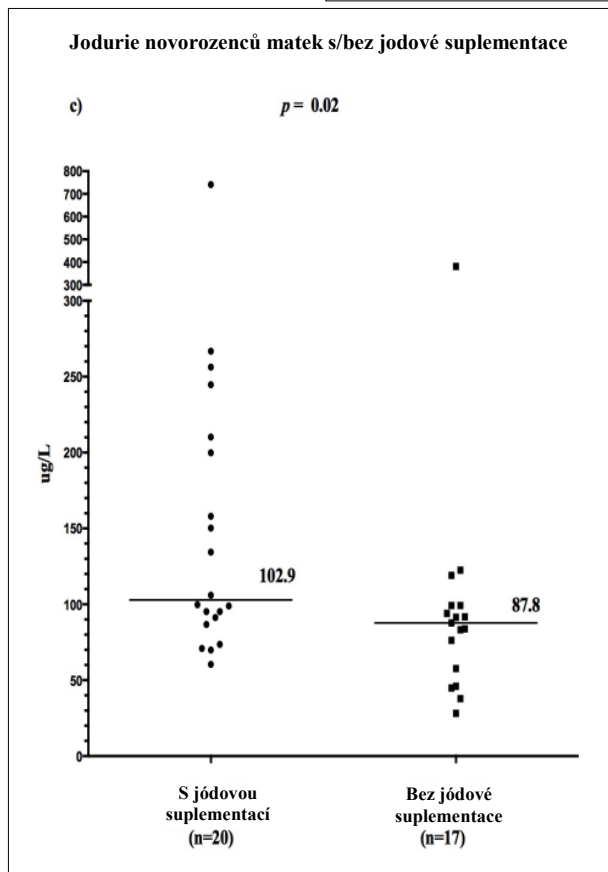
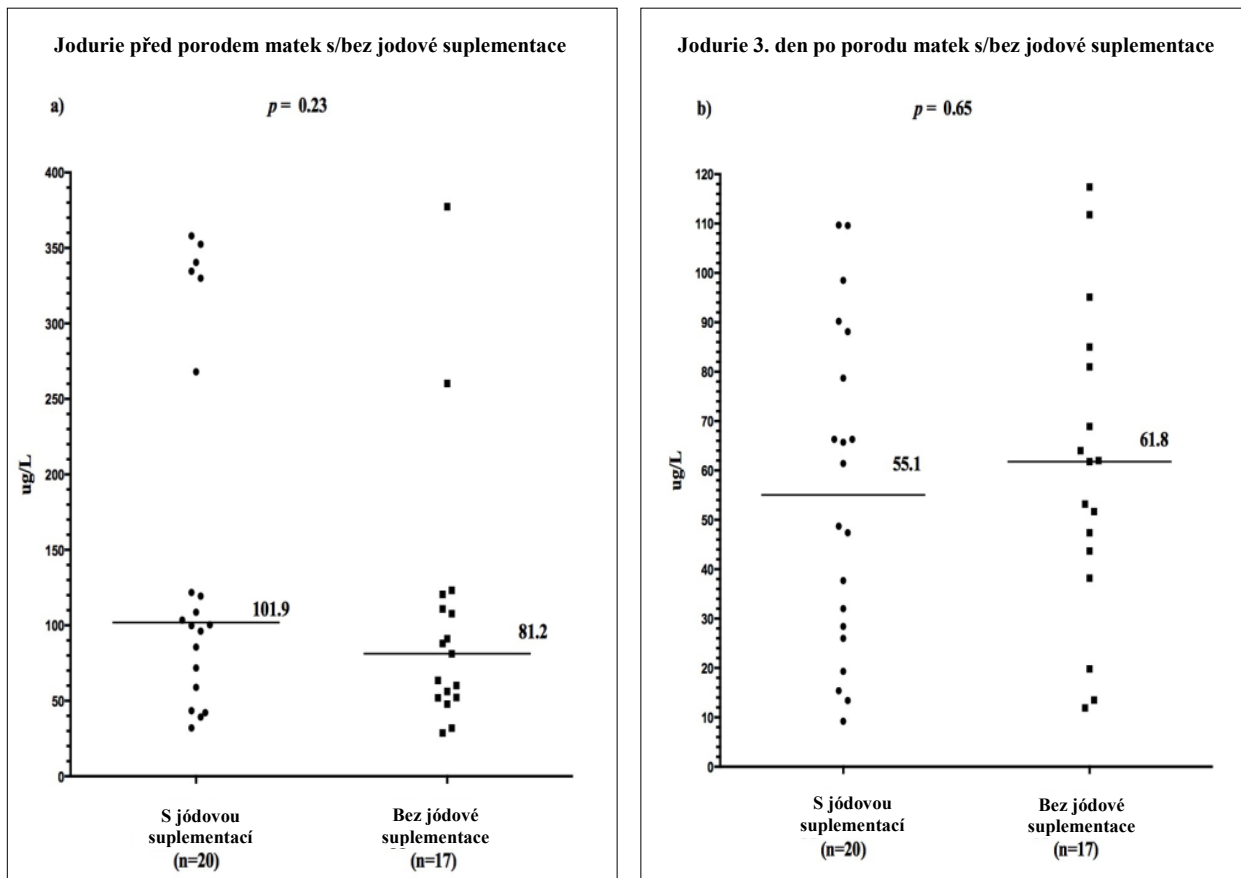
Při srovnání podle dávky užívané jódové suplementace se hodnoty mateřských jodurií v den porodu nelišily. Při suplementaci 200 µg/den: medián (interkvartilové rozmezí) 188,4 (39,7 – 322,5) µg/l; při suplementaci 150 µg/den: 85,6 (51,2 – 101,9 µg/l); při suplementaci 50

$\mu\text{g}/\text{den}$: 334,6 $\mu\text{g}/\text{l}$ (109,6 – 355,3) $\mu\text{g}/\text{l}$; bez suplementace: medián 81,2 (52,1 – 115,7) $\mu\text{g}/\text{l}$; $p = 0,51$ (graf 12a). Rovněž 3. den po porodu se hodnoty mateřských jodurií neodlišovaly. Při suplementaci 200 $\mu\text{g}/\text{den}$: 49,2 (27,9 – 71,8) $\mu\text{g}/\text{l}$; při suplementaci 150 $\mu\text{g}/\text{den}$: 65,7 (14,4 – 104,1) $\mu\text{g}/\text{l}$; při suplementaci 50 $\mu\text{g}/\text{den}$: 48,7 $\mu\text{g}/\text{l}$ (25,7 – 78,3) $\mu\text{g}/\text{l}$; bez suplementace: 61,8 (41,0 – 83,0) $\mu\text{g}/\text{l}$; $p = 0,63$ (graf 12b).

Statisticky významný rozdíl byl zjištěn při srovnání hodnot novorozeneckých jodurií podle dávky užívané jódové suplementace matkou v graviditě a bez suplementace. Při suplementaci 200 $\mu\text{g}/\text{den}$: medián (interkvartilové rozmezí) 116,7 (80,1 – 224,4) $\mu\text{g}/\text{l}$; při suplementaci 150 $\mu\text{g}/\text{den}$: 95,2 (82,5 – 175,4) $\mu\text{g}/\text{l}$; při suplementaci 50 $\mu\text{g}/\text{den}$: 158,0 (110,1 – 228,1) $\mu\text{g}/\text{l}$; bez suplementace: 87,8 (51,9 – 99,2) $\mu\text{g}/\text{l}$; $p = 0,05$ (graf 12c). Statisticky významný výsledek byl i při srovnání hodnot mateřské suplementace a novorozeneckých jodurií vztažený k pohlaví novorozenců ($p = 0,05$).

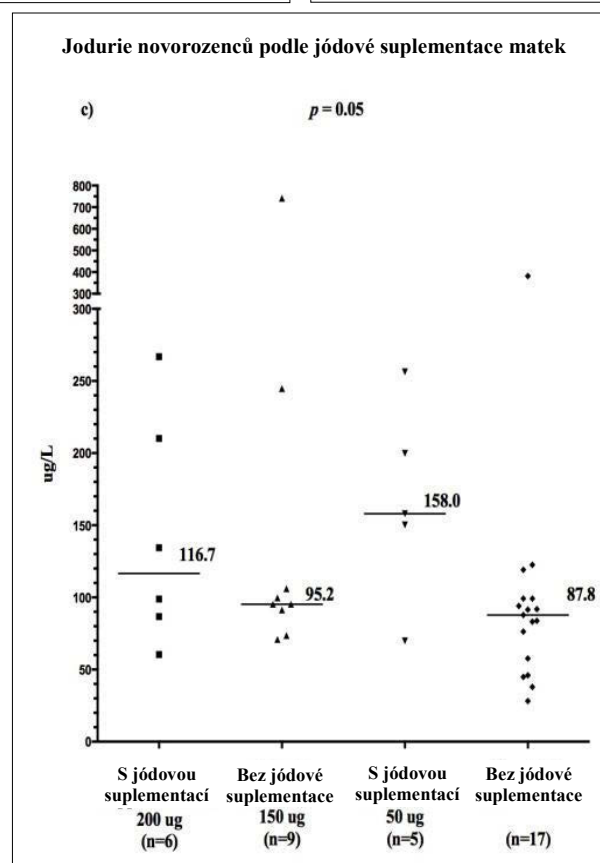
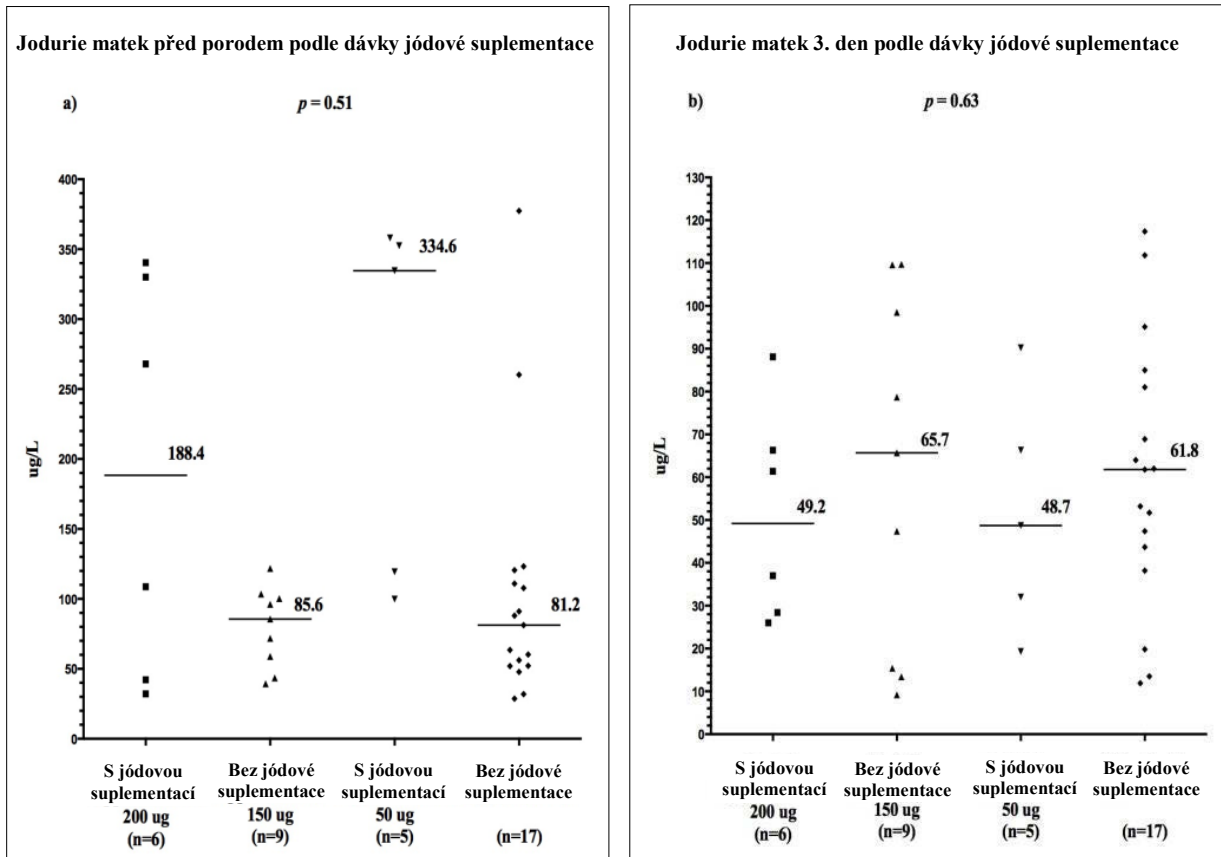
Graf 11.

- a) Jodurie matek před porodem s jódovou suplementací a bez ní
- b) Jodurie matek 3. den po porodu s jódovou suplementací a bez ní
- c) Jodurie novorozenců 3. den po porodu matek s jódovou suplementací a bez ní



Graf 12.

- a) Jodurie matek před porodem podle dávky jódové suplementace (200, 150, 50, 0 $\mu\text{g}/\text{den}$)
- b) Jodurie matek 3. den po porodu podle dávky užívané jódové suplementace (200, 150, 50, 0 $\mu\text{g}/\text{den}$)
- c) Jodurie novorozenců 3. den po porodu podle dávky jódové suplementace užívané jejich matkami (200, 150, 50, 0 $\mu\text{g}/\text{den}$)



7.6 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 %) (tab. 16).

Suplementaci na konci těhotenství nežívalo 21 (32 %) ze zařazených žen. Ze 45 (68 %) těhotných se suplementací mělo optimální dávku 150 µg denně 37 % z nich (17/45) (tab. 17). 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 18.

Tabulka 16. Přehled dat použitých z obou provedených studií

	Rok	těhotné	matky	novorozenci
Normativní studie pro tyreoglobulin [155]	2008-2012	29	29	19
Studie jodurií těhotných a novorozenců [156]	2012-2013	37	37	37
Celkem		66	66	56

Tabulka 17. Suplementace jódem (µg/den) na konci těhotenství

Suplementace	0	50	75	100	150	200	250
Počet těhotných	21	5	9	3	17	7	4

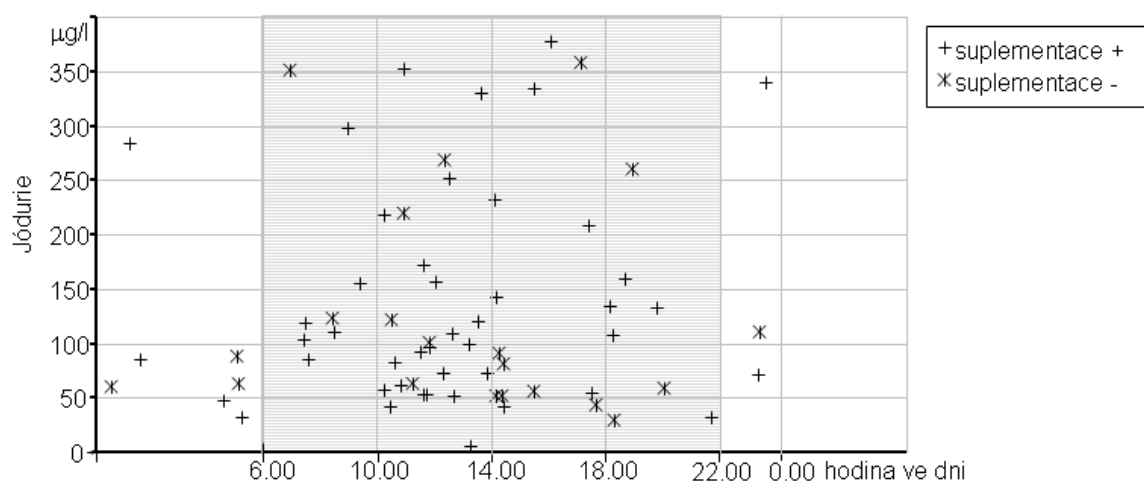
Tabulka 18. Jodurie těhotných před porodem, matek a jejich novorozenců 3. den po porodu v µg/l. SD= směrodatná odchylka.

		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 hodnoty jodurií 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 ($p=0,58$) (graf 13).

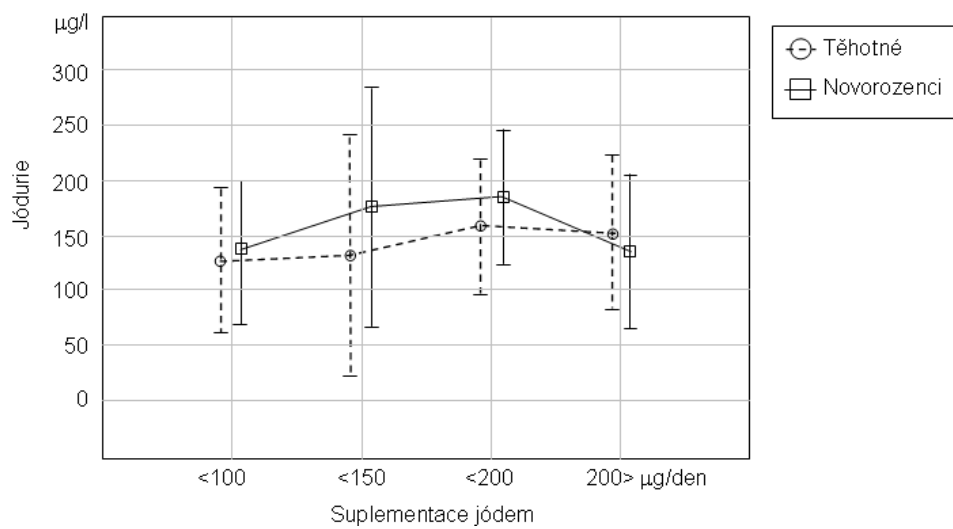
Graf 13. Jodurie těhotných žen se suplementací jódem a bez ní v průběhu dne. Jodurie v µg/l.



7.7 Porovnání jodurií matek před porodem a po něm a jodurií 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 ($p= 0,67$) (graf 14). 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 ($p= 0,13$).

Graf 14. Srovnání jodurí podle suplementované dávky jódu. Jodurie v $\mu\text{g/l}$.



8. DISKUSE

8.1 Tyreoglobulin v diagnostice příčiny kongenitální hypotyreózy

Zásobení jódem ve vyšetřované populaci těhotných a jejich donošených novorozenců

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 dejdáz (DIII, DII) a aktivním transportem jódu přes placentu pomocí natrium - jodidového symportéru a pendrinu [157] 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 [119] a nižším hodnotám IQ u dětí [150]. Je tedy nezbytné ve spolupráci s gynekology opakovaně zdůrazňovat nutnost dostatečného příjmu jódu v těhotenství a následně i v době kojení.

Tyreoglobulin jako marker zásobení jódem v populaci matek a novorozenců

Znamé 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 suplementace jódem v graviditě po celé sledované pětileté období. 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.

Epidemiologické studie [112] zdůrazňují, že je nutné pro reprezentativní populační výsledky jodurie ze vzorku moči vyšetřit minimálně 500 vzorků. Trvají však rozpaky nad nejvhodnější metodou pro testování příjmu jódu u jednotlivců, včetně těhotných a novorozenců. 24-hodinový sběr moči je pro novorozence zatěžující. Vyžaduje cévkování, protože sběr do sběrných sáčků je nespolehlivý. Pro novorozence je také nepřesné vztažení

jodurie ke kreatininu v moči pro velkou variabilitu koncentrace kreatininu v jejich moči [149]. Jinou vhodnou metodou, ale opět s limity v ošetřování novorozence, je stanovení jódového stavu jedince nejméně z 10 vzorků moči na jodurii v průběhu dne [114].

Protože jsme stanovili mateřskou jodurii z jednorázového vzorku, je nejspolehlivější srovnání s podobně koncipovanými studii, které sledovaly populace žen před porodem [110]. Nými 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 [156,158] s odpovídajícími negativními vlivy na plody.

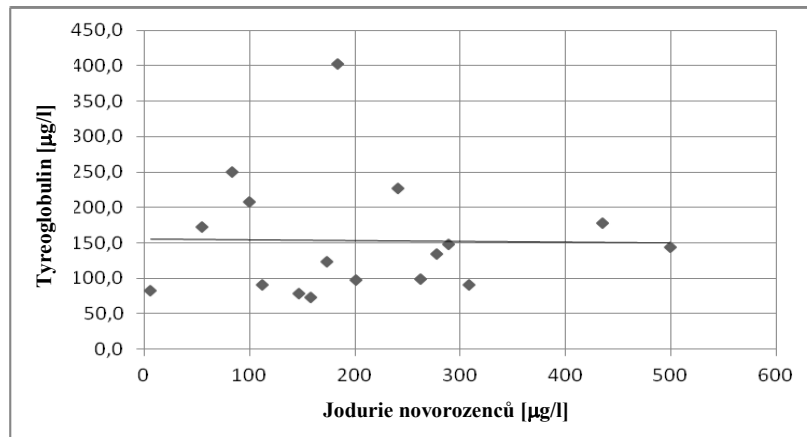
Rozptyl hodnot mateřské jodurie v den porodu ukazuje velký vliv aktuálního příjmu jódu v potravě a/nebo v suplementaci na jodurii v nejbližším vzorku moči (graf. 13). Na druhé straně pouze 31,0 % hodnot mateřského tyreoglobulinu 3. den po porodu bylo pod 13 $\mu\text{g/l}$ a 20,7 % přesáhlo 40 $\mu\text{g/l}$. 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 naší 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 [116]. 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 [150]. 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 nepřímou 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 15). Data demonstrují aktivní přesun jódu ve prospěch plodu. U novorozenců jsme neprokázali závislost ve tvaru U- křivky mezi tyreoglobulinem a jodurií, jak zjistil Zimmerman u školních dětí [133]. Podle multivariační analýzy je fetální tyreoglobulin na konci gravidity regulován fetálním TSH, které je závislé na mateřském TSH (tab. 13). Naše výsledky se neshodují se závěry publikovanými Zimmermannem [97]. Dvě ze šesti intervenčních studií zjistily nižší hodnoty novorozeneckého tyreoglobulinu 38 vs. 67 $\mu\text{g/l}$ a 56 vs. 113 $\mu\text{g/l}$ při jódové suplementaci těhotných v dávce 200 a 131 $\mu\text{g/den}$ [152, 173]. Hladiny tyreoglobulinu byly v těchto studiích nižší než hodnoty zjištěné 3. den po porodu v našem souboru: tyreoglobulin 133,5 $\mu\text{g/l}$ (průměr) a 111,9 $\mu\text{g/l}$ (medián). Je nutné si ale uvědomit, že dřívější studie udávaly hodnoty z pupečnickové krve jako hodnoty novorozenecké a tak jsou jejich výsledky srovnatelné s našimi výsledky z pupečnickové krve.

Graf 15. Vztah mezi hodnotami novorozenecké jodurie a tyreoglobulinu 3. den po porodu. Hladiny tyreoglobulinu nejsou vyšší, i když je jodurie <100 µg/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. Souhrn dosud publikovaných hodnot tyreoglobulinu u případů KH je uveden v tabulce 19.

Tabulka 19. Hladiny tyreoglobulinu u zdravých kontrol a případů kongenitální hypotyreózy potvrzené scintigrafií s ^{99m}Tc ; Tg = tyreoglobulin, ref.= reference

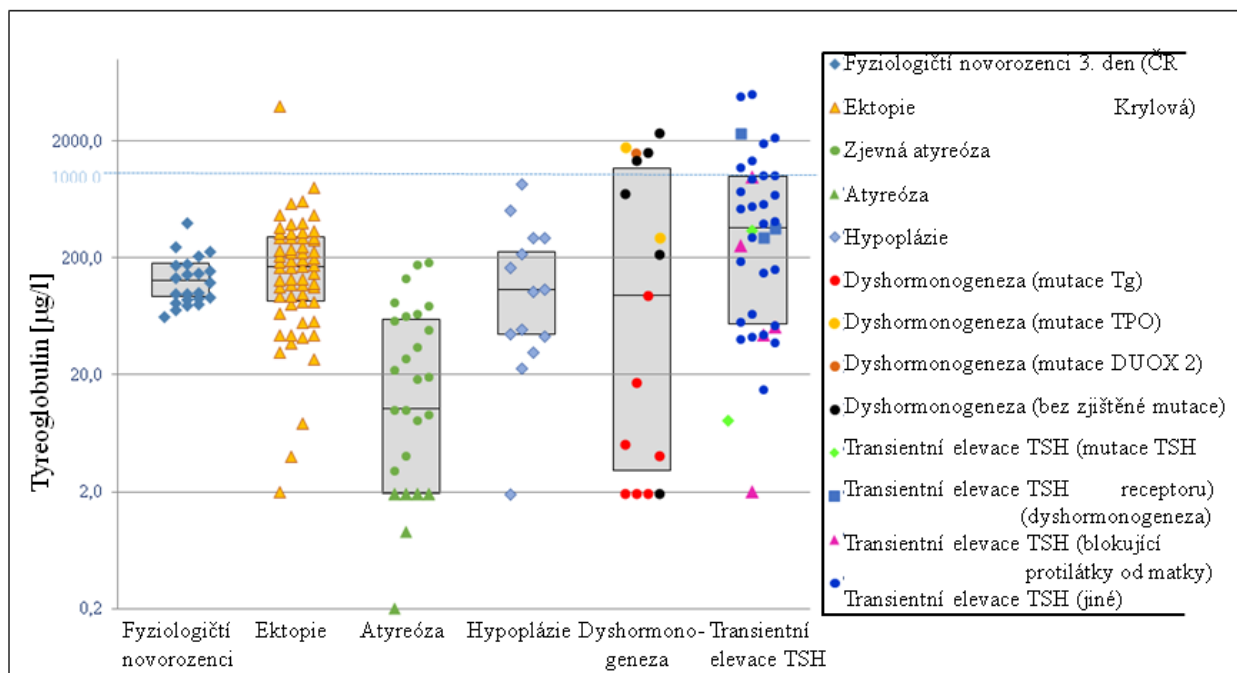
Studie; ref.	Den odběru	Stav štítné žlázy	Počet	Tg vyšetření	Tg [$\mu\text{g/l}$]	minimum	medián	maximum
Muir (1988) [159]	7-28	Atyreóza	50	Specific double published		5,2		
		Struma		Ab radioimmuno-assay		98,4		
		Ektopie ŠŽ		by Van Herle, 1973		39,9		
Ilicki 1990 [160]		Zdraví novor.				34		700
		Aplázie žlázy				15		290
Mitchell 1995 [130] (Boston)	screening 2.- 7. den	Zdraví	61	Suchá kapka		17	66	160
		Ektopie	10	RIA KRONUS		38	116	282
		Atyreóza	18	San Clemente, CA		0	15	104
Djemli 2004 [135] (Montreal, Quebec)	1.- 25.den	Zdravé dívky	12	Access 2, Beckmann		33,4 [^]	57,2 [^]	169,9 [^]
		Zdraví chlapani	12	-Coulter, USA.		31,6 [^]	46,6 [^]	101,6 [^]
						[^] medián, 5. a 95. percentil		
Djemli 2004 [136] (Montreal, Quebec)		Zdraví	28	immunoassays		28,5	53,9	198,4
		E ktopie	19	Access 2 a		30	123	280
		Atyreóza	12	Immulite System		0	33,7	102,3
Sobrero 2007 [137] (Córdoba, Argentina)	< 15 dní	Zdraví	39	DELPHIA		12,75*	37,5*	139,82*
		Zdraví	58	RIA-USC		29,82*	68,6*	185,12*
						* 5., 50. a 95. percentil		

Muir a spolupracovníci vznesli v roce 1988 otázku, zda vyšetření tyreoglobulinu a ultrazvuk štítné žlázy mohou nahradit scintigrafické vyšetření [159]. 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. Nález 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 [130] zkoumali, zda vyšetření samotné hladiny tyreoglobulinu může nahradit vyšetření scintigrafií. Použili izotopy ^{123}I a ^{99m}Tc pertechnetát ke scintigrafickému vyšetření. 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 [141]. Tyreoglobulin má stále svá omezení [161], jako je chybění novorozeneckých referenčních hodnot a překrývání hodnot u různých případů kongenitální hypotyreózy. Námi stanovené hladiny tyreoglobulinu u zdravých donošených novorozenců z populace s dostatečným zásobením jódem jsou 64,0 – 380,0 $\mu\text{g/l}$ (5. - 95. percentil).

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 hypoplazie štítné žlázy, spíše zvýšené hodnoty jsou u ektopie a vysoké u dalších forem dys hormonogeneze (graf 16) [podle 162].

Graf 16: Hladiny tyreoglobulinu u zdravých novorozenců 3.den života a u různých případů pozitivního screeningu kongenitální hypotyreózy [162]



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.

8.2 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 [101]. 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 [163, 164]. Proto je důležité dodržovat doporučení Meziresortní 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 [101, 165]. 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 $\mu\text{g/l}$ [97]. 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 $\mu\text{g/l}$. 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 [96, 117, 166]. 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 [91, 117]. Jedna studie z Rakouska ale zjistila vyšší hodnoty mateřských jodurií, pokud matky užívaly jódovou suplementaci [118]. 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 [167]. 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 [102]. 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 [98, 151, 167]. To je v souladu s našimi výsledky: hodnoty jodurií u novorozenců matek s deklarováním 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.

V případě kojících matek a jejich novorozenců se v poslední době objevují práce (zejména v r. 2017 a 2018), které prokazují, že přesněji než jodurie odpovídá zásobení jódem v této skupině matek hodnota jódu v mateřském mléce. Pro dostatečné zásobení se uvádí hodnota 100 $\mu\text{g/l}$ jódu v mateřském mléce [120, 121].

Významným kladem naší studie jodurií je odběr párových vzorků moči před porodem (mateřské) a 3. den po porodu (mateřské a novorozenecké). Tento přístup nám umožnil zhodnotit vztah mezi jódovou suplementací v graviditě a hodnotami mateřské jodurie před porodem a po něm, a zároveň zhodnotit vztah mezi jódovou suplementací a hodnotami novorozenecké jodurie.

Hlavním limitem studie je velikost souboru s možností statistické chyby II. řádu.

8.3 Porovnání výsledků jodurií z obou provedených studií

Problematika jódového deficitu se v současnosti rozděluje na výzkum a péči o populace se závažným stupněm nedostatku jódu [113] a zkoumání zdravotních důsledků v regionech nebo skupinách s jeho mírným až středním nedostatkem [150]. V České republice zůstávají

rizikové skupiny, charakterizované zvýšenou potřebou jódu a zdravotní vulnerabilitou. Jako takové jsou stále vnímány těhotné a kojící ženy a novorozenci [122, 168]. WHO/ ICCIDD doporučuje těhotným 250 a více μg jódu denně [169] tak, že odhadovaný dietní příjem 100 μg se doplní o 150 μg [169] ve formě jodidu draselného nebo v multivitamínech. Pro Českou republiku stanovila Meziresortní komise pro řešení jódového deficitu suplementaci 100 μg denně [170]. Znamá data pro ČR o jodurii v těhotenství [158, 171] ukazují na mírný až střední deficit jódu. Situace je komplikována možnostmi diagnostiky jódového stavu.

Výsledky vyšetření jodurii těhotných žen v peripartálním období potvrzují předchozí zjištění [158] v České republice. Subpopulace těhotných nejspíše nesplňuje kritéria vyřešeného jódového stavu a je v pásmu mírného deficitu. V souladu s výsledky studie jodurii [156] 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 chybění rozdílů mezi jodurii při srovnání hodnot s ženami bez suplementace. Suplementace podaná týž den před odběrem zvyšuje hodnoty jodurie k doporučené hodnotě 150 $\mu\text{g}/\text{l}$, zatímco při vynechání během 2 dní klesá jodurie na hodnoty jedinců bez suplementace [117]. 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 $\mu\text{g}/\text{den}$. 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 – 10 pro jednotlivce, více než 500 pro skupinu nebo populaci, jak již bylo uvedeno. Nejnižší hodnoty jodurie bývají ráno, nejvyšší v odpoledních hodinách. Devadesát procent potravou přijatého jódu se vyloučí ledvinami s maximem po 4 - 5 hodinách [117]. 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 jodurii >150 $\mu\text{g}/\text{l}$

častější v korespondující části dne než v obdobích, kdy užívání léků není běžné. V těhotenství do změn jodurie vstupuje také vyšší renální clearance jódu [172].

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 nižšímu skóre verbálního IQ, přesnosti čtení a schopnosti číst u osmi a devítiletých dětí ve srovnání s dětmi těhotných s jodurií $> 150 \mu\text{g/l}$ [150].

8.4 Implikace pro Meziresortní komisi pro řešení jódového deficitu (MKJD) v ČR

Meziresortní komise pro řešení jódového deficitu v ČR sdružuje odborníky z různých oblastí, které mají vztah k zásobení populace jódem a jeho sledování. Kromě pravidelných kontrol jodace soli a obsahu jódu v kravském mléce jsou prováděna populační šetření příjmu jódu z potravin a průběžná šetření pro WHO o jódovém stavu populace ČR. Pro celkovou populaci je již jódový deficit vyřešen, proto se nyní aktivity komise začínají zaměřovat na rizikové podskupiny obyvatel, které mohou být jódovým deficitem stále ohrožené. Výsledky našich studií ukazují, že těhotné a kojící matky a i jejich novorozenci jsou takovou rizikovou podskupinou i v ČR. V roce 2018 byla zahájena osvětová kampaň zaměřená na těhotné a kojící matky, byl vydán leták s informacemi o obsahu jódu v potravinách a jeho významu pro správný vývoj dítěte a o nutnosti suplementace jódem v průběhu gravidity a laktace.

Důležitou plánovanou aktivitou je ve spolupráci s odbornými společnostmi gynekologů a perinatologů další multicentrická studie ke zmapování situace zásobení jódem u těhotných a kojících žen v ČR. Její výsledky budou sloužit jako podklady pro aktualizaci národního doporučení pro suplementaci jódem v graviditě a laktaci.

9. 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 [23]. Podobně je nezbytné řešit jodový 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 [119, 150].

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 u novorozenců 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 příčiny KH přispět. V naší studii jsme potvrdili přímou závislost mezi zásobením jódem a novorozeneckými hodnotami tyreoglobulinu.

V zemích s vyřešeným jódovým stavem [169] existují skupiny populace s mírným až středním jódovým deficitem a v případě těhotných s nejistým zdravotním vlivem na potomstvo [122]. 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 Meziřesortní 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.

10. 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. Bursell JDH, Warner JT. Interpretation of thyroid function in children. *Ped Child Health* 2007;17:361-366.
4. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25:722-746.
5. Braverman L.E., Cooper D.S.: *Thyroid*. Werner and Ingbar's 2013. ISBN 9781451120639.
6. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2422-2429.
7. 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 Pediat* 2013;68:331-341.
8. 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.
9. 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.
10. Ogilvy - Stuart A, Midgley P. *Practical neonatal endocrinology*. Cambridge University Press 2006; 218 s. ISBN 978-0-521-83849-8.
11. Pääkkilä F. Thyroid function of mother and child and their impact on the child's development. *Acta Univ Oul D* 1345 2016; 120 s. ISSN 1796-2234.
12. Rovet J. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev* 2014; 26: 26–43.
13. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol*

Rev 2014; 94(2): 355–382.

14. Límanová Z., Springer D. Současné zkušenosti s vyšetřováním tyreopatií v graviditě - výsledky pilotního projektu. Čas Lék Čes 2011;150:389-393.

15. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. Diab Metab Endokrinol Výž 2013;1:38-61.

16. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. Eur J Endocrinol 2009;160:791-797.

17. Herbstmann J, Apelberg BJ, Witter FR, et al. Maternal, infant and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. Thyroid 2008;18:67-76.

18. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Grave's disease, congenital hypothyroidism and maternal thyroid disease during pregnancy. Growth Horm IGF Res 2006;16:S20–S24.

19. Vargová V, Mechírová V, Pytliak M, Tajtáková M. Ochorenia štítnej žľazy matky a vrodené vývojové chyby plodu. Čes Gynek 2008;73:35–40.

20. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;366:493-501.

21. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011;21:1-45.

22. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. Eur J Endocrinol 2009;160:611-617.

23. Kořenek A. Screening poruch štítné žlázy v graviditě a po porodu. Prakt Gynek 2009;3: 137- 141.

24. Límanová Z, Laňková J, Zamrazil V. Funkční poruchy štítné žlázy. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2008, 16 s, ISBN 978-80-86998-24-4.

25. Parks JS, Lin M, Grosse SD, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics 2010;125:S54-S63.

26. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-1151.
27. 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.
28. 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.
29. Abduljabbar M, Al Shahri A, Afifi A. Is umbilical cord blood total thyroxin measurement effective in newborn screening for hypothyroidism? *J Med Screen* 2009;16:119-123.
30. Turan S, Bereket A, Angaji M, et al. The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:473–476.
31. Djemli A, van Vliet G, Delvin EE. Congenital hypothyroidism: from Paracelsus to molecular diagnosis. *Clin Biochem* 2006;36:511-518.
32. Biswas S, Buffery J, Enoch H, et al. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks gestation during the first two weeks of life. *Pediatrics* 2002;109:222-227.
33. Shields BM, Knight BA, Hill A, et al. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E934–E938.
34. Weber G, Vigone MC, Rapa A, et al. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:70-72.
35. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress and relation to severity of illness. *Thyroid* 2010;20:189-94.
36. Zimmermann MB. Iodine: it's important in patients that require parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:36-46.
37. Goissen C, Fontaine C, Braun K, et al. Prospective study at 1 week of Thyroid function in 97 consecutive preterm newborns under 32 weeks of gestation. *Arch Pediatr* 2011;18:253-260.

38. Dilli D, Eras Z, Andiran N, et al. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18 – 24 months. *Indian Pediatr* 2012; Apr 1.pii: S097475591100706-1.
39. Delahunty C, Falconer S, Hume R, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 ½ years: millenium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4898-4908.
40. Ares S, Quero J, Diez J, Morreale de Escobar G. Neurodevelopment of preterm infants born at 28 to 36 weeks of gestation age: the role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:897-902.
41. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, et al. Thyroxine for transient hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int* 2011;53:463-7.
42. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:172-80.
43. Perry R J, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MD. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F209-11.
44. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dry blood eluate: a new diagnostic method of neonatal hypothyroidism? *Union Med Can* 1973;102:1846-7.
45. Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007;156:521-529.
46. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42:379–389.
47. Léger J, Marinovic D, Garel C, et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:575–580.
48. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008;358:18118.

49. Pohlenz J, Madeiros-Neto G, Gross JL, et al. Hypothyroidism in a Brazilian kindred due to iodide trapping defect caused by a homozygous mutation in the sodium/iodide symporter gene. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;240:488-491.
50. Niu HM, Lin CY, Hwang B, et al. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F69–F72.
51. Jeziorowska A, Pniewska-Siark B, Brzezińska E, et al. A novel mutation in the thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) receptor gene in a case of congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2006;16:1303-1309.
52. AAP, ATA. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290–2303.
53. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportions of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol* 2005;62:444-448.
54. Reynolds BC, Simpson JH, Macara L, et al. Goitrous congenital hypothyroidism in a twin pregnancy causing respiratory obstruction at birth: Implications for management. *Acta Pædiatrica* 2006;95:1345-1348.
55. Banghova K, Al Taji E, Cinek O, et al. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur J Pediatr* 2008;167:777–783.
56. Rodrigues C, Jorge P, Soares JP, Santos I, Salomao R, Madeira M, Osório RV, Santos R. Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152:193-198.
57. Zaballos MA, Garcis B, Santisteban P. Gbetagamma dimers released in response to thyrotropin activate phosphoinositide 3-kinase and regulate gene expression in thyroid cells. *Mol Endocrinol* 2008;22:1183-1199.
58. De Meyts P. Insulin and insulin-like growth factors: the paradox of signaling specificity. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:81-83.
59. Nebesio TD, McKenna MP, Michael P, et al. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr* 2010;156:990-993.

60. McGovan S, Jones JH, Brown A, et al. Capillary TSH screening programme for Down's syndrome in Scotland, 1997–2009. *Arch Dis Child* 2011;96:1113–1117.
61. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011;96:280–284.
62. Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CLS, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4162–4166.
63. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
64. Doležal J, Neumann D. Jednofotonová emisní tomografie při diagnostic lingvální ektopie štítné žlázy. Užití u novorozence s kongenitální hypootyreózou. *Čes-Slov Pediat* 2015;70:179-182.
65. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol* 2008;32:413-418.
66. Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:63-
67. Kempers MJE, Lanting CI, van Heijst AFJ, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3370-3376.
68. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function detecting tests for neonatal hypothyroidism. *Lancet* 1976;1:1208-1210.
69. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:8-12.
70. Hnikova O, Kracmar P, Zelenka Z, et al. Screening of congenital hypothyroidism in newborns in Bohemia and Moravia. *Endocrinol Exp* 1989;23:117-123.
71. Votava F, Strnadová K. Novorozenecký screening v České republice a v Evropě. *Čes.-slov Pediat* 2008;63:96-105.
72. Sperling MA. *Pediatric endocrinology*. 2nd Edition. Saunders 2002; 816 s. ISBN 0-7216-9539-6.
73. Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky* 2009; částka 6:7-14.

74. Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:63-75.
75. Weber G, Vigone MC, Rapa A, et al. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1998;79: F70-72.
76. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 2010;36:24-29.
77. APEG Guidelines for Management of Congenital Hypothyroidism. <http://apeg.org.au>.2007
78. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polack M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital hypothyroidism conference group. European Society for Pediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Pediatr* 2014;81:80-103.
79. Henry G, Sobki SH, Othman JM. Screening for congenital hypothyroidism. *Saudi Med J* 2002;23:529-35.
80. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:273-274.
81. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practise in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:13-22.
82. Haymart MR, Repplinger 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.
83. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, et al. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid* 2005;15:1079-1084.
84. Desphande AH, Bobhate SK. Cytological features of dyshormonogenetic goitre: case report and review of the literature. *Diagn. Cytopathol.* 2005;33:252–254.
85. Altay C, Erdogan N, Karasu S, et al. CT and MRI findings of developmental abnormalities and ectopia varieties of the thyroid gland. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:335–343.

86. 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.
87. Ahuja AT, King AD, King W, Metreweli C. Thyroglossal duct cysts: sonographic appearances in adults. *Am J Neuroradiol* 1999;20:579-582.
88. Donaldson MCD, Jones JH, Brown A. (SPEG group). Guideline for the management of congenital hypothyroidism in Scotland. Review 05/10/2012.
<http://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk>
89. 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.
90. 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.
91. Travers CA, Guttikonda K, Norton CA, et al. Iodine status in pregnant women and their newborns: are our babies at risk of iodine deficiency? *MJA* 2006;184:617-620.
92. Dluholucký S, Knapková M, Cibirová M, Hrubá F. Hodnotenie zvýšených hladín neonatálneho skriningového TSH na Slovensku. *Čes Slov Pediatr* 2006;9:524- 529.
93. Hoogendoorn EH, Hermus AR, De Vegt F, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006;52:104-111.
94. Fuse Y, Shishiba Y, Irie M. Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibodynegative Japanese women. *Endocr J* 2013;60:1095–1106.
95. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5(3):CD011761.
96. Alvarez-Pedrerol A, Guxens M, Mendez M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offsprings. *Eur J Endocrinol* 2009;160:423-429.
97. 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.

98. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2012;26(Suppl.1):108–117.
99. 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.
100. Ristic-Medic D, Piskackova Z, Hooper L, et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a systemic review. *Am J Clin Nutr* 2009;S9:2052S–69S.
101. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev* 2012;70:553-570.
102. Burns R, O’Herlihy C, Smyth PP. The placenta as a compensatory iodine storage organ. *Thyroid* 2011;21(5):541-546.
103. 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.
104. Rasmussen LB, Ovesen L., Bulow L, Jorgensen T., Knudsen N, et al. Evaluation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to estimate iodine intake. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:287-292.
105. Tan LM, Charlton KE, Tan SY, Ma G, Butterham M. Validity and reproducibility of an iodine-specific food frequency questionnaire to estimate dietary iodine intake in older Australians. *Nutr Diet* 2013;70:71-78.
106. Bransaeter A, Haugen M, Julshamn K, Alexander J, Melzer H. Evaluation of urinary iodine excretion as a biomarker for intake of milk and dairy products in pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Eur J Clin Nutr* 2009;63:347-354.
107. Meltzer HM, Brantsæter AL, Ydersbond TA, Alexander J, Haugen M. Methodological challenges when monitoring the diet of pregnant women in a large study: experiences from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Matern Child Nutr* 2008;4:14–27.
108. Dofkova M, Kopriva V, Resova D., Rehurkova I, Ruprich J. The development of food consumption in the Czech Republic after 1989. *Public-Health Nutr* 2001;4:999-1003.
109. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. WHO 2007; ISBN 978 92 4 159582 7.

110. 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.
111. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eu J Clin Nutr* 1999;53:401–407.
112. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid* 2009;19:1281-1286.
113. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
114. König F, Andersson M, Hotz K, et al. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J. Nutr.* 2011;141:2049–2054.
115. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2012;26 Suppl.1:108–117.
116. 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.
117. 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.
118. Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Austria. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:349–354.
119. Sullivan KM. Increase in congenital hypothyroidism due to inadequate iodine nutrition? *Mol Genet Metab* 2008;93:485-487.
120. Huynh D, Condo D, Gibson R, Muhlhausler B, Ryan P, et al. Iodine status of postpartum women and their infants in Australia after introduction of mandatory iodine fortification. *Br J Nutr* 2017;117(12):1656-1662.
121. Nazeri P, Dalili H, Mehrabi Y, Hedayati M, Mirmiran P, Azizi F. Breast milk iodine concentration better than maternal urinary iodine is a reliable indicator for monitoring iodine status of breastfed neonates. *Biol Trace Elem Res* 2018;185(1):71-77.

122. 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.
123. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-2565.
124. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:650-658.
125. Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J* 2016;5:35-43.
126. Manousou S, Johansson B, Chmielewska A, Eriksson J, Gutefeldt K, et al. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: protocol of an ongoing randomised controlled trial: the SWIDDICH study. *BMJ Open* 2018;10(4):8 e019945.
127. van de Graaf SAR, Ris-Stalpers C, Pawls E, et al. Up to date with human thyroglobulin. *J Endocrinol* 2001;170:307-321.
128. Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA with thyroid transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: Sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab* 2004;89(8):3705-3709.
129. Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: Clinical applications in thyroid disease. *Biochemie* 1999;81:463-467.
130. Mitchell ML, Hermos, RJ. Measurement of thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clinical Endocrinology* 1995;42:523-527.
131. 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.
132. 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.

133. 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.
134. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid* 2014;24(8):1195-209.
135. 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.
136. Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, et al. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004;37:818-822.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Rubio IG, Medeiro-Neto G: Mutations of the thyroglobulin genes and its relevance to thyroid disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(5):373-378.
141. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, et al. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocrine Journal* 2010;57(7): 587-593.
142. Gagne N, Parma J, Deal C, et al. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: Are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1771–1775.
143. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol* 2009;161:475–481.

144. Toublanc JE, Gruters-Kieslich A, Donaldson MDC, et al. Revised guidelines for neonatal screening programs for primary congenital hypothyroidism *Horm Res* 1999;52:49–52.
145. Mansour C, Ouarezki Y, Jones J, et al. Trends in Scottish newborn screening programme for congenital hypothyroidism 1980–2014: strategies for reducing age at notification after initial and repeat sampling. *Arch Dis Child* 2017;102:936–941.
146. Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. *Věstník MZ ČR*; částka 6/2016.
147. Institute of Medicine, Academy of Sciences. Iodine. In: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001:s.258–289. ISBN-10:0-309-07279-4.
148. Pearce EN, Cadwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr* 2016;104(Suppl):S898–S901.
149. Dorey CM, Zimmermann MB. Reference values for spot urinary iodine concentrations in iodine-sufficient newborns using a new pad collection method. *Thyroid* 2008;18:347-352.
150. 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.
151. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grütters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:443-448.
152. 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.
153. Andersen SL, Sorensen LK, Krejbjerg A, Moller M, Klitbo DM et al. Iodine status in Danish pregnant and breastfeeding women including studies of some challenges in urinary iodine status evaluation. *J Trace Elem Med Biol* 2014;31:285-289.
154. 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.

155. Neumann D, Krylová K, Jones JH, et al. Maternal, umbilical cord and newborn serum thyroglobulin following healthy, iodine-supplemented pregnancy in Czech women. V přípravě.
156. Krylová K, Bílek 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.
157. Li H, Patel J, Mortimer RH, Richard K. Ontogenic changes in human placental sodium iodide symporter expression. *Placenta* 2012;33:946-948.
158. Jiskra J, Fait T, Bílek 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.
159. 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.
160. Ilicki A, Ericsson U-B, Larsson A, et al. The value of neonatal serum thyroglobulin determinations in the follow-up of patients with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:769–775.
161. Clark P, Franklyn J. Can we interpret serum thyroglobulin results? *Ann Clin Biochem* 2012;49:313–322.
162. 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.
163. Zamrazil V, Cerovska J, Bílek R, et al. Evaluation of results of iodine prophylaxis in Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2007;146:262–266.
164. 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.
165. 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.

166. Pessah-Pollack R, Eschler DC, Pozharny Z, Davies T. Apparent insufficiency of iodine supplementation in pregnancy. *J Womens Health* 2014;23:51-56.
167. Smyth PPA, Smith DF, Sheehan S, et al. Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine secretion. *Thyroid* 2007;17:219-222.
168. SACN statement on iodine and health.
https://www.gov.uk/SACN_Iodine_and_Health_2014.pdf
169. 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).
170. Meziřesortní komise pro řešení jódomého deficitu (MKJD).
<http://www.szu.cz/tema/podpora-zdravi/meziřesortni-komise-pro-reseni-jodoveho-deficitu-mkjd>
171. Ryšavá L, Kříž J. Prevence jódomého deficitu v ČR – historie a současný stav. Prevention of iodine deficit in CZ – history and current situation. In: Ryšavá L, Žoltá M (ed) *Zásobení jódem jako prevence tyreopatií a zdroje dietární expozice*. Sborník X. konference u příležitosti Dne jódu. České Budějovice, 2013. www.szu.cz/podpora
172. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:588–595.
173. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078–1083.