

---

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Autoimunitní onemocnění štítné žlázy v těhotenství a v puerperiu**  
(Screening tyreopatií v těhotenství)

**Sylvie Špitálníková**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program vnitřní lékařství**

**Hradec Králové**

**2011**

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu vnitřní lékařství na Katedře vnitřního lékařství Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková  
endokrinologická ambulance oddělení nukleární medicíny  
Nemocnice Havlíčkův Brod

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, CSc.  
II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Školitel konzultant: nebyl ustanoven

Oponenti: doc. MUDr. Zdenka Límanová, CSc.  
III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu  
1. LF UK a VFN, Praha

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.  
Endokrinologický ústav Praha

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZO 00179906.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

## 1. Obsah

Titulní strana	.....	1
Obsah	.....	3
2. Souhrn	.....	4
3. Summary	.....	5
Seznam zkratk	.....	6
4. Úvod do problematiky	.....	7
5. Cíle disertační práce	.....	8
6. Materiál a metodika	.....	9
7. Výsledky	.....	10
8. Diskuse	.....	23
9. Závěry	.....	31
10. Použitá literatura	.....	32
11. Přehled publikační činnosti autora	.....	38

## 2. Souhrn

Náš plošný screening prokázal poměrně vysokou prevalenci autoimunitních tyreopatií (autoimmune thyroid disorders, AITD), zejména chronické autoimunitní tyreoiditidy (Hashimoto's thyroiditis, HT), poporodní tyreoiditidy (postpartum thyroiditis, PPT), a počínající hypotyreózy neselektované populaci těhotných zvoleného okresu, zhruba obdobnou jako v zahraničních studiích. Většina takto zachycených poruch byla asymptomatická a při vyšetřování pouze rizikových žen dle doporučených kritérií by velká část těhotných s tyreopatií nebyla endokrinologicky sledována ani léčena. Plošný screening zaměřený na tyreoidální autoimunitu a dysfunkci se zdá být přínosnější pro zlepšení péče o těhotné i ženy po porodu a jejich potomky než omezení testování pouze na ženy s rizikovými faktory.

Pro hodnocení vyšetření TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity se jevil při použité metodě jako nejvhodnější interval 0,15-3,5 mIU/l. Na základě získaných výsledků se domníváme, že užití screeningového cíle 3,5 mIU/l a léčebného cíle 2,5 mIU/l u žen, u nichž byla identifikována HT, přináší uspokojivé výsledky.

Gravidní pacientky, které byly léčeny levotyroxinem, vykazovaly nižší výskyt komplikací v těhotenství. I přes adekvátní léčbu měly tyto ženy častěji poporodní tyreoiditidu. Protože však byly pravidelně sledovány v endokrinologické ambulanci, byla léčba včas upravena podle výsledků provedených laboratorních vyšetření.

Z vyhodnocení průběhu těhotenství a porodu se zdá, že neléčené ženy s AITD mají více spontánních potratů. U žen s pozitivitou TPO-Ab v těhotenství nebo s HT se po porodu nebo potratu velmi často rozvinula PPT, ještě častěji než v obdobných zahraničních souborech.

Vzhledem k tomu, že je na počátku gravidity vývoj zcela plodu závislý na mateřském FT<sub>4</sub>, jeví se jako potřebné vyšetřit a případně léčit těhotné co nejdříve.

Na základě našich zkušeností i literárních dat jsme formulovali návrh doporučení pro screening, další vyšetření a léčbu těhotných žen s ohledem na AITD.

### **3. Summary**

Our universal screening revealed a relatively high prevalence of autoimmune thyroid disorders (AITD), namely Hashimoto's thyroiditis (HT) and postpartum thyroiditis (PPT), and incipient hypothyroidism in an unselected population of pregnant women from a chosen district, roughly similar to that in foreign studies. Most of the disorders recognized in this way were asymptomatic, and if only high-risk women, defined according to the recommended guidelines, were examined, a large proportion of pregnant women with thyroid disorders would be neither followed by an endocrinologist, nor treated. The universal screening for thyroid autoimmunity and dysfunction appears to be more beneficial for improving the care of pregnant and postpartum women and their children than limiting the testing on women with risk factors only.

For the evaluation of TSH levels in pregnant women in the first trimester of pregnancy, the range 0.15-3.5 mIU/l appeared to be the most appropriate one with respect to the method used. On the basis of the results obtained, we believe that the use of the screening target of 3.5 mIU/l and the treatment target of 2.5 mIU/l in women identified as having HT brings satisfactory outcomes.

Pregnant women who were treated properly and in time showed a lower occurrence of complications in pregnancy. Many of these women had PPT in spite of adequate treatment but – thanks to regular monitoring in the endocrine clinic – their treatment was adjusted to their hormonal fluctuations.

The evaluation of pregnancies and deliveries seems to suggest that untreated women with AITD have more spontaneous abortions. In women with TPO-Ab positivity during pregnancy or with HT, PPT after birth or abortion was observed more frequently than in similar foreign groups.

With regard to the fact that during early pregnancy fetal development is entirely dependent on maternal FT<sub>4</sub>, it seems necessary to examine and (if need be) treat pregnant women as soon as possible.

Based on our experience and published data, we have proposed recommendations for screening, further evaluation, and treatment of pregnant women, with respect to AITD.

## **Seznam použitých zkratk**

**AITD** (autoimmune thyroid disorders) autoimunitní poruchy štítné žlázy

**D2** dejodáza 2.typu

**D3** dejodáza 3.typu

**fT3** (free triiodothyronine) volný trijodtyronin

**fT4** (free thyroxine) volný tyroxin

**GD** (Graves' disease) Gravesova choroba

**hCG** (human Chorionic Gonadotropin) choriogonadotropní hormon

**HT** (Hashimoto's thyroiditis) Hashimotova tyreoiditida

**IL-2** interleukin 2

**IL-4** interleukin 4

**IL-5** interleukin 5

**IL-10** interleukin 10

**L-T4** levotyroxin

**PPT** (postpartum thyroiditis) poporodní tyreoiditida

**PPV** pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)

**RR** referenční rozmezí (reference range)

**rT3** reverzní trijodtyronin

**T3** trijodtyronin

**T4** tyroxin

**TBG** (thyroxine binding globulin) globulin vázající tyroxin

**Tg** tyreoglobulin

**Tg-Ab** protilátky proti tyreoglobulinu

**Th1** lymfocyt T helper 1

**Th2** lymfocyt T helper 2

**TPO-Ab** protilátky proti tyreoperoxidáze

**TRH** (thyrotropin- releasing hormone) tyreoliberin

**TSHR-Ab** (thyroid stimulating hormone receptor antibodies) protilátky proti receptoru pro tyreotropin

**TSH** (thyroid stimulating hormone) tyreotropin

**TT3** (total triiodothyronine) celkový trijodtyronin

**TT4** (total thyroxine) celkový tyroxin

#### 4. Úvod do problematiky

Autoimunitní tyreopatie (Autoimmune thyroid disorders, AITD) jsou nejfrekventovanější skupinou chorob štítné žlázy u žen ve fertilním věku. Do této skupiny jsou zahrnovány chronická autoimunitní tyreoiditida (Hashimoto's thyroiditis, HT), poporodní tyreoiditida (Postpartum thyroiditis, PPT) i Gravesova nemoc (Graves' disease, GD).

V oblastech s dostatečným přísunem jódu jsou AITD nejčastější příčinou hypotyreózy, často na subklinické úrovni, kterou může dále zhoršovat zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství (11). Proto se AITD často poprvé manifestují v těhotenství nebo v období do jednoho roku od porodu a nepříznivě ovlivňují zdravotní stav matky i dítěte, zejména zůstanou-li delší čas nepoznány (4, 17).

HT, která často probíhá skrytě, a mnohdy jsou jen náhodně zjištěny zvýšené titry protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPO-Ab) nebo tyreoglobulinu (Tg-Ab), má spojitost s dvou- až čtyřnásobným nárůstem potratovosti a předčasných porodů (30, 33, 40). U těhotných žen s pozitivními TPO-Ab je 30–52% pravděpodobnost vývoje PPT (29, 36).

Nedostatek tyreoidálních hormonů, dokonce i subklinický, má souvislost nejen se zvýšeným rizikem porodních komplikací, ale též s narušeným neuropsychickým vývojem dítěte (13, 35). Rovněž izolovaná hypotyroxinémie u matky, s normálním tyreotropinem (TSH), může mít nepříznivý vliv na psychomotorický vývoj dítěte (33, 45).

Jelikož nedostatek hormonů štítné žlázy se dá snadno léčit substitucí levotyroxinem (L-T4) a stejná léčba může účinně snížit riziko komplikací v těhotenství taktéž u eutyroidních žen s pozitivními TPO-Ab (30), zdá se být aktivní vyhledávání (screening) tyreoidálních onemocnění rozumným (21) a efektivním opatřením vedoucím ke zlepšení zdravotního stavu populace. Finanční náročnost léčby L-T4 není velká (9, 43). Doporučený rozsah screeningu v rámci populace nicméně zůstává předmětem sporů. Nedávný „Metodický pokyn Endokrinologické společnosti pro klinickou praxi“ (Endocrine Society Clinical Practical Guideline) doporučuje cílené vyhledávání případů pomocí měření TSH u žen s určitým specifikovaným rizikem tyreoidálních chorob (1).

Vaidya a kol. (44) přímo srovnávali výsledek všeobecného screeningu s výsledky cíleného vyhledávání případů, založeného na podobném souboru rizikových faktorů (41) a došli k závěru, že při druhém přístupu dojde k nezachycení asi třetiny žen s hypotyreózou. Toto zjištění zjevně mluví ve prospěch myšlenky všeobecnějšího screeningu (7). Tento vědecký kolektiv navíc objevil ve zkoumané populaci také 8 % žen s pozitivními TPO-Ab, což je podobné procento, jaké uvádějí jiné studie, z nichž většina (73 %) byla eutyroidní (44). Jelikož pozitivní TPO-Ab s sebou nesou

rizika (komplikací v průběhu gravidity a PPTD) nezávislá na hypotyreóze, stojí za to i tuto proměnnou zahrnout do hodnot zjišťovaných při screeningu (9, 21).

Výsledky a nákladová efektivita screeningu závisí nejen na tom, jaká část populace screening podstupuje, ale též na počtu použitých proměnných a na hraničních hodnotách jednotlivých testů. Referenční škála (RR) poskytovaná výrobcem nebývá vhodná pro ženy v raném těhotenství, a hraniční hodnoty je proto třeba upravit (26, 38).

## **5. Cíl disertační práce**

Tato disertační práce si klade za cíl:

1. Pokusit se co nejpřesněji určit na základě zjištěných údajů prevalenci AITD v těhotenství v našich poměrech v neselektované populaci jednoho regionu. Získané výsledky budou porovnány s naší i zahraniční odbornou literaturou.
2. Bude provedena úprava horní hranice referenční škály pro TSH a následně zjištěné výsledky se mohou po vyhodnocení stát určitým příspěvkem do diskuze o vhodné normě pro těhotné ženy v prvním trimestru gravidity.
3. Vyšetřované ženy budou rozděleny do skupin na rizikové a nerizikové podle získaných anamnestických údajů. Zjištěná prevalence tyreopatií v těchto dvou skupinách bude následně vyhodnocena a porovnána.
4. V souboru vyšetřených žen bude také zhodnocena statistická významnost jednotlivých rizikových faktorů.
5. Pozornost by měla být věnována rovněž porovnání výskytu komplikací v těhotenství, během porodu a po porodu ve skupině žen s AITD, které budou léčeny, se skupinou žen s AITD, které nebudou léčeny.
6. Bezprostředním praktickým dopadem prováděného screeningu by mělo být zlepšení péče o těhotné ženy i matky po porodu, s minimální zátěží pro zdravé a s včasnou diagnostikou a případně i léčbou, pro nemocné.
7. Výsledky získané touto se mohou stát příspěvkem k diskuzi, která nyní probíhá mezi odborníky na téma, zda je optimálním řešením plošný screening nebo vyšetřování rizikových skupin pacientek a případně podle jakého klíče by bylo nejvhodnější ženy, které je třeba testovat, vybírat.



## 6. Soubor nemocných, vyšetřovací metody, statistická analýza

Od 01.01.2004 do 31.08.2008 jsme vyšetřili hladinu tyreotropinu (TSH) a TPO-Ab u 2948, tedy 76,9% všech těhotných žen z regionu Havlíčkův Brod při první návštěvě u gynekologa; medián 9. týden gravidity. Klinický dotazník, který pacientky vyplnily před screeningovým vyšetřením spolu s informovaným souhlasem, nám měl pomoci definovat rizikovou skupinu pacientek a zároveň odlišit skupinu těhotných žen, které jsou již pro onemocnění štítné žlázy léčeny. Projekt schválila příslušná etická komise. Vzorky séra byly posílány do RIA laboratoře Nemocnice Havlíčkův Brod k vyšetření TSH, TPO-Ab. TSH (referenční rozmezí, RR 0,15–5,0 mIU/l) bylo měřeno prostřednictvím setu IRMA (Immunotech, Beckman Coulter, Praha, Česká republika) a TPO-Ab (RR <12 IU/ml) byly stanovovány pomocí setu RIA (Immunotech, Beckman Coulter). Mezisériový variační koeficient (CV) byl 5,5 % pro TSH a 7,5 % pro TPO-Ab. K hodnocení bylo použito rozmezí platné pro běžnou populaci TSH 0,15-5,0 mIU/l. Hraniční hodnoty udávané výrobcem nemusí být vhodné (38). Z tohoto důvodu jsme pozitivitu TPO-Ab jsme posuzovali též na základě našich předešlých zkušeností s touto metodou a rozhodli jsme se pozvat do endokrinologické ordinace všechny ženy s TPO-Ab >20 IU/ml. Jodurie nebyla vyšetřována, předpokládáme však poměrně dobré jodové zásobení v kraji Vysočina, dokumentované Zamrazilem a spoluautory (46). Ženy s pozitivním výsledkem screeningu byly endokrinologicky vyšetřeny a dále sledovány v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Fakultní nemocnice (FN) v Hradci Králové. Získané vzorky byly zpracovány jinou laboratoří (Oddělení nukleární medicíny, FN v Hradci Králové), avšak rovněž radioizotopovými metodami stejného výrobce se stejným RR pro TSH a TPO-Ab. Navíc byly provedeny testy na volný tyroxin (fT<sub>4</sub>, RIA, RR 11–23 pmol/l, CV 8,4 %), volný trijodotyronin (fT<sub>3</sub>, RIA, RR 2,5–5,7 pmol/l, CV 6,4 %) a protilátky proti tyreoglobulinu (Tg-Ab, RIA, RR <100 IU/ml, CV 10,4 %), případně protilátky proti TSH receptoru (TSHR-Ab 0–2 U/l), tyreoglobulin (0–25 U/l), vše rovněž Immunotech, Beckman Coulter. Dále následovalo ultrazvukové vyšetření štítné žlázy (Hewlett Packard Image Point a Toshiba Nemio, 9 MHz lineární sonda s Dopplerovským zobrazováním). V našem souboru jsme zpočátku léčili podáváním L-T<sub>4</sub> pouze TPO-Ab pozitivní ženy při TSH > 2,5 mIU/l, teprve na základě nedávno publikovaných literárních dat (30) byla zahájena léčba i u žen s TSH nižším. Jelikož optimálními hodnotami TSH v těhotenství se zdají být hodnoty ve spodní části normálu (5), byla léčba cílena na udržení hodnot TSH <2,5 mIU/l (26). Ke statistickému vyhodnocení výsledků jsme použili logitovou analýzu s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti, test významnosti parametrů modelem věrohodnosti a test nezávislosti v kontingenční tabulce.

## 7. Výsledky

### 7.1. Základní screening v Havlíčkově Brodě

#### 7.1.1. Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen

Základní charakteristiku 2948 těhotných žen vyšetřených ve screeningu uvádí Tab. 1.

**Tabulka 1 Charakteristika kompletního souboru vyšetřených těhotných žen (n = 2948)**

Statistická veličina	Průměr	Medián	Interkvartilové rozpětí
Věk [roky]	28	28	26-31
Týden těhotenství	10	9	8-11
TSH [mIU/l]	2,2	1,8	1,1-2,7
TPO-Ab[IU/ml]	13,4	3,5	2,5-5,1

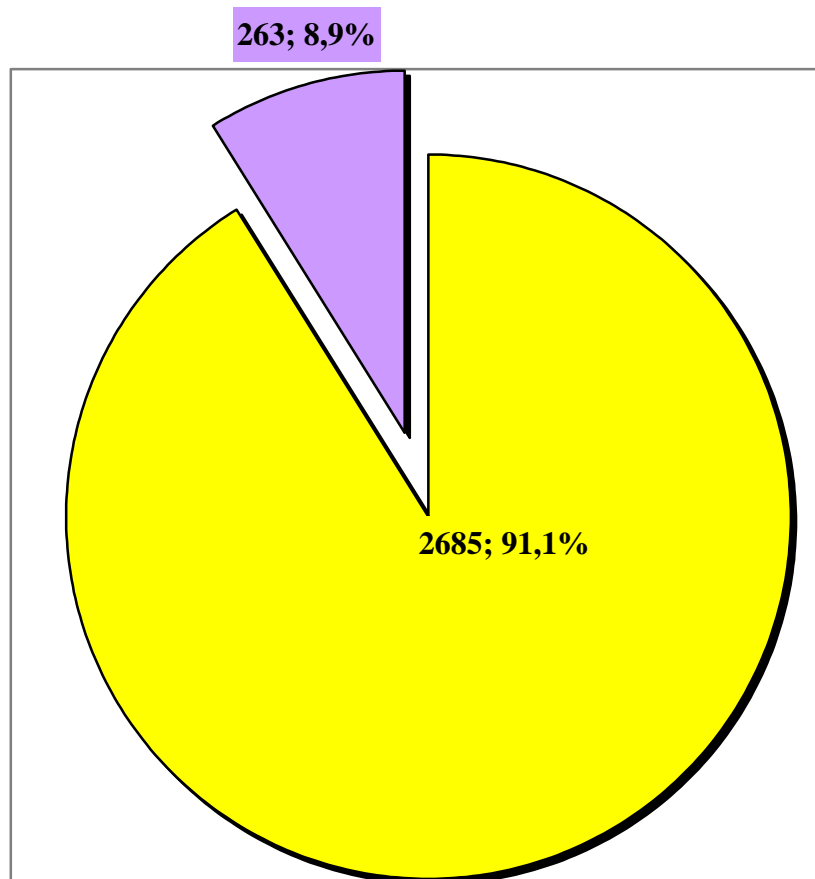
#### 7.1.2. Popis výsledků získaných základním screeningem TSH a TPO-Ab

Z celkového počtu 2948 vyšetřených bylo 263 žen (8,9%) TPO-Ab pozitivních (Obr. 1). Z nich většina (190, tj. 72,2%) byla nominálně eutyroidní, tedy jejich TSH bylo v intervalu 0,15-5,0 mIU/l. 2685 žen (91,1%) mělo TPO-Ab negativní.

**Tabulka 2 Počet vyšetřených těhotných žen s pozitivními a negativními TPO-Ab v jednotlivých intervalech podle hladiny TSH**

TSHmU/l]	TPO-Ab pozitivní	TPO-Ab negativní	celkem
TSH > 5,0	63 (2,1%)	91 (3,1%)	154 (5,2%)
TSH < 0,15	10 (0,3%)	84 (2,8%)	94 (3,2%)
TSH 0,15-5,0	190 (6,4%)	2510 (85,1%)	2700 (91,5%)
celkem	263 (8,9%)	2685 (91,1%)	2948 (100%)

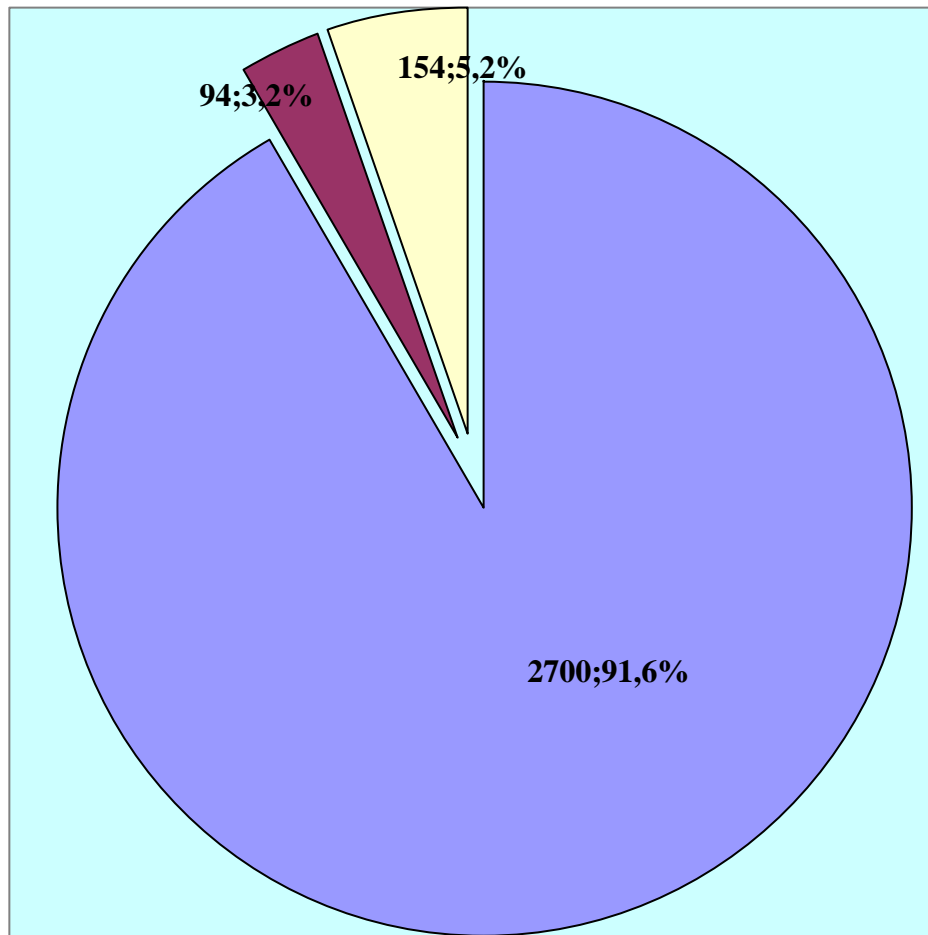
Obrázek 1 Výsledky stanovení TPO-Ab v rámci základního screeningu u 2948 žen



■ TPO-Ab (0-20 IU/ml)

■ TPO-Ab pozitivní (větší než 20 IU/ml)

**Obrázek 2 Výsledky stanovení TSH v rámci základního screeningu u 2948 žen**

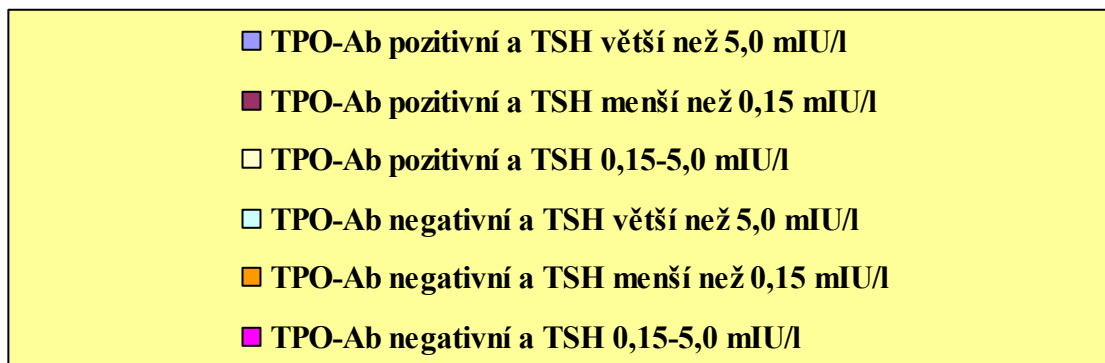
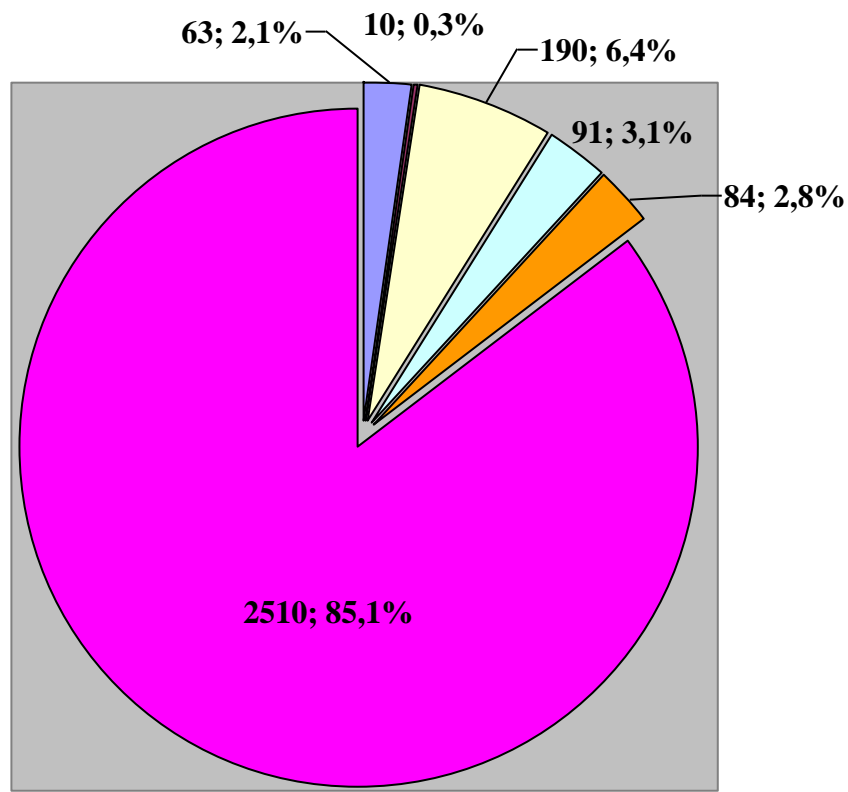


■ TSH 0,15-5,0 mIU/l ■ TSH méně než 0,15 mIU/l □ TSH více než 5,0 mIU/l

Použijeme-li pro hodnocení funkce štítné žlázy standardní RR naší metody (Obr. 2), pak normální funkci mělo 2700 žen (91,6%), suprimovaný TSH (pod 0,15 mIU/l) naznačující hypertyreózu mělo 94 žen (3,2%) a zvýšený TSH (nad 5 mIU/l) naznačující hypotyreózu mělo 154 žen (5,2%).

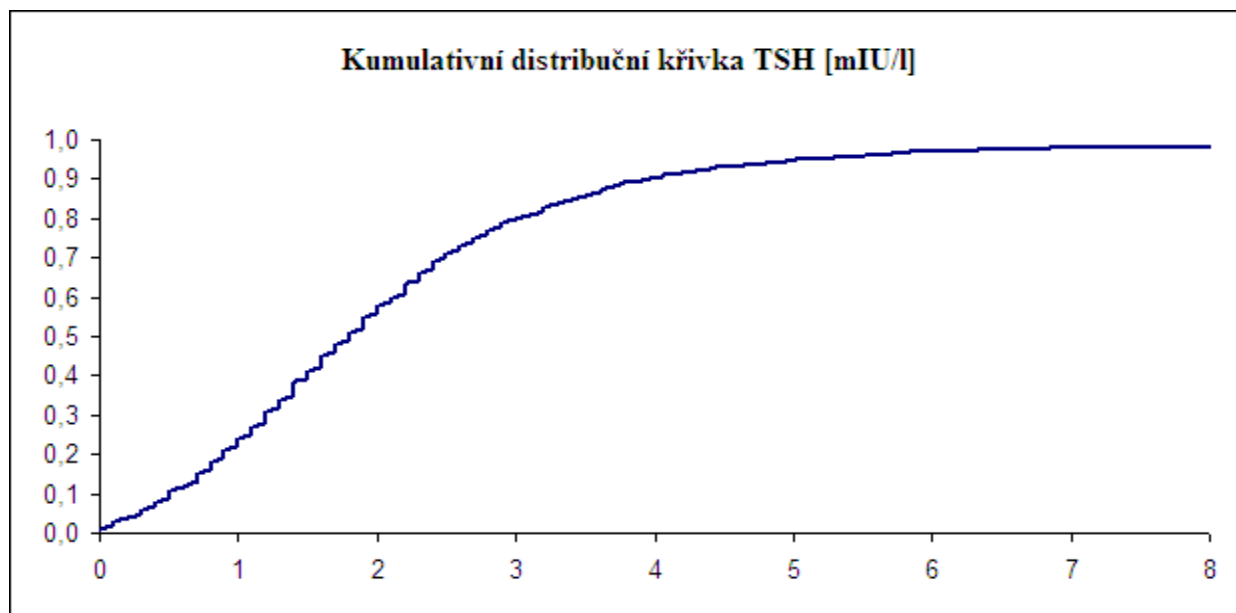
Kombinace abnormálních nálezů u téže ženy nebyla vzácná (Obr. 3), takže 63 ženy (2,1%) měly současně vyšší TSH a pozitivitu TPO-Ab, 10 žen (0,3%) mělo suprimované TSH a pozitivitu TPO-Ab (Obr. 3).

**Obrázek 3** Pacientky s pozitivním screeninem TSH nebo TPO-Ab; případně TSH a TPO-Ab



Celkem 438 vyšetřených (14,9%) mělo minimálně jednu abnormalitu. Všem těmto ženám bylo nabídnuto endokrinologické vyšetření.

**Obrázek 4 Kumulatvní distribuční křivka TSH v celém vyšetřeném souboru žen n=2948**



### **7.1.3. Pokus o modelování vhodných mezí pro normální hodnoty TSH v prvním trimestru gravidity**

Celé období, po které probíhal základní screening, můžeme rozdělit z hlediska použitých norem pro hodnocení hladiny TSH do tří fází, viz Tab. 3.

Počet pacientek s pozitivními titry TPO-Ab byl ve všech třech skupinách stálý, stejně jako počet žen se suprimovaným TSH a počet žen s TSH větším než 5 mIU/l.

Protože hladiny TSH u těhotných žen zejména v prvním a druhém trimestru bývají ovlivněny vzrůstajícími hladinami hCG, pokusili jsme se zúžením intervalu pro normální hodnoty TSH zvýšit výtěžnost screeningu v souladu se s informacemi získanými z literatury (25).

V období 16.07.2005 do 19.09.2007 jsme zpřísnili kritéria pro pozitivitu TSH a za pozitivní nález ve screeningu považovali TSH mimo interval 0,15-2,5 mIU/l.

TSH větší než 2,5 mIU/l měla více než třetina vyšetřených těhotných žen, přesně 34,6%. To už je z praktického hlediska velká zátěž pro endokrinologickou ordinaci, a přitom výtěžnost takto široce pojatého screeningu (hodnocená pozitivními prediktivními hodnotami, viz dále) výrazně klesá.

Po dílčím zhodnocení výsledků zpřísněného screeningu jsme interval pro normální hodnoty TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity dále modifikovali. Ve třetí fázi

screeningu jsme použili rozmezí normálních hodnot TSH 0,15-3,5 mIU/l. TSH vyšší než 3,5 mIU/l mělo 12,2% těhotných žen.

**Tabulka 3 Počet žen, které byly vyšetřeny v jednotlivých fázích screeningu a jejich laboratorní výsledky**

<b>TSH</b>	<b>1. Fáze</b>	<b>2. Fáze</b>	<b>3. Fáze</b>
<b>[mIU/l]</b>	<b>01.01.2004- 15.07.2005</b>	<b>16.07.2005- 19.09.2007</b>	<b>20.09.2007- 31.08.2008</b>
	<b>n<sub>1</sub>=999</b>	<b>n<sub>2</sub>=1415</b>	<b>n<sub>3</sub>=534</b>
	<b>TSH 0,15-5,0</b>	<b>TSH 0,15-2,5</b>	<b>TSH 0,15-3,5</b>
	<b>[mIU/l]</b>	<b>[mIU/l]</b>	<b>[mIU/l]</b>
<b>TSH &lt; 0,15</b>	3,5%	3,0%	3,0%
<b>TSH &gt; 5,0</b>	4,9%	5,9%	4,1%
<b>TSH &gt; 2,5</b>	-	28,5%	-
<b>TSH &gt; 3,5</b>	-	-	12,2%
<b>TSH 0,15-5,0</b>	91,6%	91,1%	92,9%
<b>TSH 0,15-2,5</b>	-	68,5%	-
<b>TSH 0,15-3,5</b>	-	-	84,8%
<b>TPO-Ab [IU/ml]</b>	9,2%	8,3%	10,1%

Na základě zhodnocení rozložení hodnot TSH ve vyšetřeném souboru žen (Obr.4) a v souladu se získanými výsledky endokrinologického vyšetření je zřejmé, že vhodnějším intervalem pro normální hodnoty TSH v prvním trimestru gravidity je 0,15-3,5 mIU/l.

## **7.2. Endokrinologické vyšetření v Hradci Králové**

### **7.2.1. Charakteristika endokrinologicky vyšetřené skupiny těhotných žen**

Celkem bylo k endokrinologickému vyšetření pozváno 754 těhotných žen s pozitivními TPO-Ab nebo s hladinou TSH mimo zvolený interval. Do endokrinologické ambulance II. interní kliniky Fakultní Nemocnice Hradec Králové se dostavilo 572 žen, což je 75,9% ze všech žen s pozitivním vyšetřením TSH nebo TPO-Ab v základním screeningu. Z těchto žen bylo 567, tj. 99,1% kompletně vyšetřeno. Těhotné ženy vyšetřené v jiné endokrinologické ambulanci nebyly do této studie zařazeny.

**Tabulka 4 Charakteristika souboru žen s pozitivním screeningem, které byly podrobně vyšetřeny v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky v Hradci Králové (n= 567)**

	<b>průměr</b>	<b>medián</b>	<b>interkvartilové rozpětí</b>
<b>věk (roky)</b>	28,52	28	25 – 31
<b>týden těhotenství</b>	17	16	13 – 20
<b>TSH [mIU/l]</b>	2,7	2,2	1,4 – 3,2
<b>fT4 [pmol/l]</b>	12,1	12,0	10,7 – 13,2
<b>fT3 [pmol/l]</b>	3,0	3,0	2,7 – 3,3
<b>TPO-Ab [IU/ml]</b>	70,0	17,7	8,0 – 54,3
<b>TG-Ab [IU/ml]</b>	125	62,1	34,3 – 111,0
<b>TSHR-Ab [IU/ml]</b>	0,28	0,0	0,0 – 0,0
<b>UZ volum [ml] štítné žlázy</b>	11,5	12,0	9,0 – 14,0
<b>stupeň UZ změn</b>	2,38	2	2-3

### 7.2.2. Výsledky endokrinologického vyšetření žen s pozitivním základním screeningem

V rámci endokrinologického vyšetření bylo vedle klinického a laboratorního vyšetření provedeno také sonografické vyšetření štítné žlázy u všech 567 pacientek. Byla stanovena velikost štítné žlázy a pozornost jsme pochopitelně věnovali také její struktuře. Při hodnocení struktury štítné žlázy v průběhu vyšetření ultrazvukem, jsme hodnotili echogenitu tkáně štítné žlázy a její vaskularizaci.

**Tabulka 5 Rozdělení pacientek, u kterých bylo provedeno sonografické vyšetření štítné žlázy, podle stupně změn její struktury a prokrvení (26)**

<b>Hodnocení UZ struktury 1-4</b>	<b>Počet žen ve skupině</b>
1 (normal)	90
2 (mild)	248
3 (moderate)	151
4 (marked)	78
<b>Celkem</b>	<b>567</b>

78 (13,8%) těhotných žen mělo při sonografickém vyšetření štítné žlázy nepochybné změny struktury odpovídající obrazu AITD; 151 (26,6%) pacientek mělo změny v UZ obraze suspektní pro obraz probíhající AITD. 248 (43,7%) gravidních žen nemělo zcela normální sonografický obraz tkáně štítné žlázy, velmi často bylo přítomno zvýšené prokrvení štítné žlázy. U 90 (15,9%) vyšetřených těhotných byl sonografický obraz zcela normální, bez patologického nálezu. Ze 160



žen TPO-Ab pozitivních v základním screeningu mělo 138 změny UZ obrazu štítné žlázy stupně 3-4, tj. 86,3%.

**Tabulka 6 Diagnostický a terapeutický závěr endokrinologického vyšetření pozitivně screenovaných žen v jednotlivých fázích screeningu**

<b>Endokrinologický závěr</b>	<b>1. fáze n<sub>1</sub>=129</b>	<b>2. fáze n<sub>2</sub>=351</b>	<b>3. fáze n<sub>3</sub>=87</b>	<b>Celkem n=567</b>
	<b>01.01.2004- 15.07.2005</b>	<b>16.07.2005- 19.09.2007</b>	<b>20.09.2007- 31.08.2008</b>	
	<b>TSH 0,15-5,0 [mIU/l]</b>	<b>TSH 0,15-2,5 [mIU/l]</b>	<b>TSH 0,15-3,5 [mIU/l]</b>	
<b>Gravesova choroba</b>	0(0%)	2(0,6%)	0(0%)	2(0,4%)
<b>Hashimotova tyreoditida</b>	89(69%)	110(35,5%)	52(42,5%)	251(44,3%)
<b>Léčba T4</b>	44(34,1%)	102(29,1%)	46(40%)	192(33,9%)

Tabulka 6 ukazuje počet žen s potvrzenou diagnózou HT a GD v jednotlivých fázích screeningu (lišily se cut-off hodnotou TSH, viz výše). Tabulka uvádí také počty žen, u kterých byla indikována léčba L-T4. Z celkového počtu 2948 žen vyšetřených ve screeningu bylo podrobně endokrinologicky vyšetřeno 567, tedy 19,2% gravidních žen. Z toho jen u 2 žen (tedy necelých 0,1% z celkového počtu 2948) byla prokázána Gravesova choroba a obě tyto ženy byly léčeny tyreostatiky. 251 žen (8,5%) mělo potvrzenou Hashimotovu tyreoditidu a 143 (4,8%) z nich bylo léčeno substituční léčbou. Celkem byla substituční léčba L-T4 indikována u 192 žen (6,5%) z celé screenované skupiny.

Z praktického hlediska nás zajímalo, jak jednotlivé abnormality screeningových vyšetření předpověděly následnou endokrinologickou diagnózu a indikaci léčby. Tato výpovědní schopnost metody je přirozeně závislá na cut-off hodnotě, která rozhoduje o pozvání k endokrinologickému vyšetření, protože přísnější meze vedou k vyšetření většího počtu žen s nižším zachytem skutečných poruch (tedy s nižší efektivitou) a naopak. Nejproblematičtější v tomto smyslu je

horní mez TSH (viz výše). Výtěžnost screeningu jsme hodnotili pomocí pozitivních prediktivních hodnot (PPV), tedy procenta žen se skutečnou poruchou mezi ženami s abnormální screeningovou hodnotou.

Vůbec nejvyšší PPV pro HT měl nález pozitivity TPO-Ab ( $> 20$  IU/ml); u 87,9% takových žen byla HT při endokrinologickém vyšetření potvrzena, a to bez ohledu na hladinu TSH. Tyto pacientky měly současně 78,6% pravděpodobnost, že budou v průběhu těhotenství potřebovat substituční léčbu L-T4. Vyšetření TPO-Ab mělo tedy vysokou vypovídací hodnotu a zdá se, že bylo cost-efektivní.

Ve skupině žen TPO-Ab negativních byla situace složitější. PPV pro diagnózu HT i pro indikaci léčby L-T4 byly u nižších screeningových cut-off hodnot TSH rovněž nízké, takže většina takových žen z podrobnějšího vyšetření neprofitovala. Teprve od hodnoty 3,5 mIU/l se PPV pro indikaci léčby dostala nad 25%, což již z našeho pohledu představuje přijatelný kompromis mezi náklady a výtěžností.

Nejmenší diagnostickou a terapeutickou efektivitu měl suprimovaný TSH ( $< 0,15$  mIU/l). Jeho PPV pro diagnózu Gravesovy nemoci byla 2,1%.

### **7.3. Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií**

#### **7.3.1. Charakteristika souboru žen s dostupným dotazníkem**

Rizikové faktory pro onemocnění štítné žlázy, ve smyslu Surkovských doporučení (41) a některé potenciální navíc, jsme posuzovali pomocí dotazníku, viz kapitola 3. Údaje uvedené v dotazníku jsme také často doplňovali informacemi získanými od odesílajícího gynekologa.

Dotazník kompletně vyplnilo a odevzdalo 2462 (83,5%) vyšetřených pacientek. Jejich charakteristiky se významně nelišily od celého vyšetřeného souboru 2948 žen.

Distribuce hodnot dvou screeningových proměnných TSH a TPO-Ab je v celém souboru těhotných žen a ve vzorku těhotných žen, které měly vyplněný dotazník, v souladu s naším očekáváním naprosto stejná.

#### **7.3.2. Významnost rizikových faktorů tyreopatie zjišťovaná dotazníkem**

Na přítomnost tyreopatie jsme usuzovali na základě výsledků screeningových testů. Jako pozitivní jsme hodnotili TSH mimo interval 0,15-5,0 mIU/l a TPO-Ab  $> 20$  IU/ml.

Ženy, které měly alespoň jeden rizikový faktor podle RF dle Guidelines 2004 (41), tvořily rizikovou skupinu. Počty žen s jednotlivými rizikovými faktory jsou uvedeny v Tab. 7. Ostatní ženy jsme považovali za nerizikové. Tyto skupiny jsme mezi sebou následně porovnávali. Za rizikové faktory pro vznik tyreopatie jsme pokládali tyreopatii v rodinné a osobní anamnéze, DM

1. typu, jiné autoimunitní onemocnění v osobní anamnéze, strumu nebo příznaky hypotyreózy. Při tomto výběru rizikových faktorů jsme opět postupovali podle práce Surkse z roku 2004 (41).

K těmto rizikovým faktorům jsme zkusili přidat předchozí spontánní potrat v anamnéze a kouření.

**Tabulka 7 Přítomnost rizikových faktorů tyreopatie podle dotazníku a zprávy gynekologa ve screenovaném souboru ( $n_1= 2462$ )**

<u>Rizikový faktor (RF)</u>	<u>Počet žen s RF (%)</u>
<b>RF dle Guidelines 2004 (65)</b>	
Tyreopatie v rodinné anamnéze (RA)	405 (16,5%)
Tyreopatie v osobní anamnéze (OA)	160 (6,5%)
Struma nebo příznaky hypotyreózy	0 (0%)
Cukrovka 1. typu v OA	4 (0,2%)
Jiné autoimunitní onemocnění v OA	11 (0,4%)
Alespoň 1 RF dle Surkse	511 (20,8%)
<u>Žádný RF dle Surkse</u>	<u>1951 (79,2%)</u>
<b>Další potenciální RF v dotazníku</b>	
Předchozí spontánní potraty v OA	636 (25,8%)
Kouření	546 (22,2%)
Cukrovka 1. typu v RA	11 (0,4%)
Alespoň 1 RF	1321 (53,7%)
Žádný RF	1141 (46,3%)

Procentuální zastoupení jednotlivých rizikových faktorů tyreopatie ve skupinách těhotných žen s pozitivním a negativním výsledkem screeningu popisuje Tab. 9.

Podrobnějším zkoumáním míry vlivu jednotlivých faktorů na pravděpodobnost výskytu tyreopatie jsme použili logitovou analýzu s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti a test významnosti parametrů modelu poměrem věrohodnosti. Pomocí těchto dvou statistických metod jsme došli k vyloučení vlivu kouření, cukrovky v osobní i rodinné anamnéze a předchozího spontánního potratu. Tyto faktory se při logitové analýze ukázali být statisticky nevýznamné.

Pravděpodobnost pozitivivity TPO-Ab/TSH byla v celém souboru 14,9 %, přičemž jediné tyreopatie v osobní nebo rodinné anamnéze zvyšovala tuto pravděpodobnost o 12,4%, což je statisticky významné. Hladina významnosti určená pomocí testu nezávislosti v kontingenční tabulce byla  $p < 0,05$ . Tyreopatie v osobní anamnéze se ukázala v souladu s očekáváním být významnějším rizikovým faktorem než tyreopatie v rodinné anamnéze, avšak ani tu nelze zanedbat.

**Tabulka 8 Přítomnost rizikových faktorů tyreopatie ve skupinách těhotných žen s pozitivním a negativním výsledkem screeningu pomocí TSH a TPO-Ab (N<sub>1</sub> = 2462)**

<b>Rizikový faktor (RF)</b>	<b>Počet žen s RF (%)</b>	
	<b>Pozitivní screening n = 388</b>	<b>Negativní screening n = 2074</b>
<b>RF dle Guidelines 2004 (Surks)</b>		
Tyreopatie v rodinné anamnéze (RA)	81 (20,8%)	324 (15,6%)
Tyreopatie v osobní anamnéze (OA)	57 (14,7%)	103 (5,0%)
Struma nebo příznaky hypotyreózy	0 (0%)	0 (0%)
Cukrovka 1. typu v OA	2 (0,5%)	2 (0,1%)
Jiné autoimunitní onemocnění v OA	5 (1,0%)	6 (0,3%)
Alespoň 1 RF dle Surkse	119	392
Žádný RF dle Surkse	269	1682
<b>Další potenciální RF v dotazníku</b>		
Spontánní potrat v OA	103 (26,5%)	533 (25,7%)
Kouření	73 (18,8%)	473 (22,8%)
Cukrovka 1. typu v RA	4 (0,1%)	7 (0,3%)
Alespoň 1 RF	222 (57,2%)	1099 (53,0%)
Žádný RF	166 (42,8%)	975 (47,0%)

### **7.3.3. Srovnání výskytu rizikových pacientek ve skupině s pozitivním a negativním screeninem TPO-Ab a TSH**

Porovnáním rizikovosti pacientek určené na základě vyhodnocení dotazníku a výskytu tyreopatie dle vyšetření TSH/TPO-Ab dojdeme k následující závislosti. Pokud bychom pro nerizikové pacientky bez tyreopatie v osobní (skupina 1) a rodinné (skupina 2) anamnéze v dotazníku neprovedli vyšetření TSH/TPO-Ab a považovali je z hlediska tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem 70,4% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Jestliže budeme při výběru rizikové skupiny žen pomocí dotazníku postupovat podle doporučení, která publikoval Surks et al. (41), tedy pokud bychom pro nerizikové pacientky, které neuvedly v dotazníku tyreopatii v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiné autoimunitní onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze, neprovedli

vyšetření TSH/TPO-Ab a považovali je z hlediska tyreopatie za negativní, nezachytili bychom celkem 69,3% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Když i přes statistickou nevýznamnost použijeme k definování rizikové skupiny žen, kterou je třeba vyšetřit, vedle tyreopatie v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiné autoimunitní onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze ještě předchozí samovolný potrat v anamnéze (skupina 5), nezachytili bychom celkem 53,6% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

V případě, že bychom při výběru rizikové skupiny žen pomocí dotazníku považovali za rizikový faktor výskytu tyreopatie vedle tyreopatie v osobní (skupina 1) nebo rodinné anamnéze (skupina 2), DM 1. typu (skupina 3) nebo jiného autoimunitního onemocnění (skupina 4) v osobní anamnéze, předchozího spontánního potratu v anamnéze (skupina 5) také kouření (skupina 6), což je ovšem mírně problematické, nezachytili bychom celkem 43,6% pacientek pozitivních z hlediska vyšetření TSH/TPO-Ab.

Zdá se, že větší význam pro zvýšení efektivity vyhledávání těhotných žen s tyreopatií než volba rizikových faktorů má počet vyšetřených žen, což lze chápat jako argument pro plošný screening.

#### **7.4. Výsledky těhotenství ve skupinách žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu**

##### **7.4.1. Zkoumání závislosti výsledků těhotenství na pozitivitě základního screeningu**

Ani při provedení složitějších statistických výpočtů nebyla ze získaných dat prokázána závislost rizika samovolného potratu, porodnických komplikací, délky těhotenství mimo interval 37-40. týden, hmotnosti ani délky plodu na tyreopatii z hlediska pozitivního screeningu TSH/TPO- Ab ve sledované skupině.

Pouze ve skupině žen s TSH < 0,15 mIU/l se při podrobnějším zkoumání ukázalo, že pravděpodobnost výskytu komplikací při porodu lze lépe predikovat na základě hodnoty TSH:

Ve skupině rodiček pozitivních dle porovnání TSH < 0,15 mIU/l je pravděpodobnost porodnických komplikací 23,8 % a ve skupině negativních 14,8 %. Uvedený rozdíl lze z pohledu statistiky hodnotit jako významný. Hladina významnosti stanovená pomocí testu nezávislosti v kontingenční tabulce byla při použití jednostranného i oboustranného testu  $p < 0,05$ . Na základě nashromážděných dat tedy lze prokázat závislost porodnických komplikací na tyreopatii dle porovnání TSH < 0,15 mIU/l.

V souboru vyšetřených žen se nepodařilo prokázat závislost výskytu porodnických komplikací ani rizika spontánního potratu na výši TPO-Ab.

#### 7.4.2. Výsledky těhotenství ve skupinách pacientek s Hashimotovou tyreoiditidou léčených, neléčených substitucí L-T4 a v kontrolní skupině

Z pacientek, kde jsme měli potřebné informace o průběhu těhotenství a porodu (chorobopis, porodopis), jsme vytvořili tři skupiny. Srovnávali jsme skupinu pacientek s HT léčených L-T4, skupinu pacientek s HT neléčených L-T4 v průběhu těhotenství a skupinu pacientek s negativními titry TPO-Ab a TSH v intervalu 0,15-2,5 mIU/l, tedy skupinu pacientek, které s velkou pravděpodobností nemají tyreopatii. Výsledky byly ve všech třech skupinách obdobné až na výskyt spontánních potratů, který byl ve skupině pacientek N<sub>1</sub> s léčenou HT nulový, ve skupině N<sub>2</sub> neléčených žen s HT byl 6,3% a kontrolní skupině N<sub>3</sub> 5%. Ke statistickému hodnocení jsme použili test nezávislosti v kontingenční tabulce.

Zdá se, že v první skupině pacientek s HT, léčených L-T4 od počátku gravidity, bylo méně spontánních potratů, ovšem vzhledem k malým počtům žen ve skupině 1 a 2 je toto tvrzení na hranici statistické významnosti.

#### 7.5. Výskyt poporodní tyreoiditidy ve sledované skupině žen

Výskyt PPT byl hodnocen na souboru 318 žen, které byly po porodu opakovně vyšetřeny v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové a u kterých známe přesná data týkající se porodu nebo potratu. Některé ženy ztratily po porodu nebo potratu o vyšetření zájem, případně se nemohly ze závažných důvodů dostavit do Hradce Králové.

**Tabulka 9** Závislost výskytu poporodní tyreoiditidy (PPT) na pozitivitě TPO-Ab v graviditě

	Pozitivní TPO-Ab v graviditě	Negativní TPO-Ab v graviditě	Všechny ženy
<b>PPT ano</b>	109	48	157
<b>PPT ne</b>	8	153	161
<b>Celkem</b>	117	201	318

U 93,2 % žen, které měly v graviditě pozitivní titr TPO-Ab, se po porodu vyskytla PPT. Naopak ženy s negativními TPO-Ab a TSH mimo doporučené normální hodnoty prodělaly PPT jen ve 23,9% případů.

Z 318 pozitivně screenovaných pacientek jsme PPT zjistili u 157 žen, což je 49,4% případů. Z této skupiny bylo vyňato 138 žen, které měly již před porodem stanovenou diagnózu HT na základě známek laboratorních i známek sonografických. Skupina byla rozdělena na dvě podskupiny podle míry nalezených změn. Podskupina s jednoznačnými nálezy laboratorními i

sonografickými svědčícími o HT (skóre 4) a podskupina, „pouze“ suspektní (skóre 3). 92 z nich užívala již od počátku gravidity L-T4. Zbylých 46 žen, ačkoliv bylo v pravidelných intervalech kontrolováno, léčbu L-T4 nevyžadovalo.

U všech žen s HT (jistou i suspektní), které byly vyšetřeny po porodu v endokrinologické ambulanci, se projevila PPT, a to bez ohledu, zda byly nebo nebyly léčeny L-T4. U 42,8% těchto žen byl průběh dvoufázový, nejprve se projevila fáze hypertyreózy, která byla vystřídána hypotyreózou. U 84% vyšetřených žen byla tato hypotyreóza trvalá. Z této skupiny 127 žen (92%) užívá nyní substituční léčbu L-T4, viz Tab. 10. Všechny tyto ženy jsou trvale dispenzarizovány.

**Tabulka 10 Výskyt poporodní tyreoiditidy u žen s diagnózou Hashimotovy tyreoiditidy léčené a neléčené**

	Celkem n=138		Léčeno n <sub>1</sub> =92		Neléčeno n <sub>2</sub> =46	
	s PPT	bez PPT	s PPT	bez PPT	s PPT	bez PPT
<b>Poporodní tyreoiditida ano/ne</b>						
<b>Hashimotova tyreoiditida suspektní 3</b>	34	0	18	0	16	0
<b>Hashimotova tyreoiditida jistá 4</b>	104	0	74	0	30	0

## 8. Diskuse

### 8.1. Základní screening v regionu Havlíčkův Brod

#### 8.1.1. Charakteristika vyšetřené skupiny těhotných žen

V období od 01.01.2004 do 31.08.2008 jsme vyšetřili TSH a TPO-Ab u 76,9% (2948) gravidních žen z okresu Havlíčkův Brod. Náš screening lze proto pokládat za dostatečně reprezentativní pro populaci těhotných žen daného regionu a z praktického hlediska za plošný.

Screeningové vyšetření bylo ve většině případů provedeno v prvním trimestru a stalo se součástí první návštěvy v prenatalní poradně (medián 9. týden). Proto se domníváme, že vyšetření a event. léčebný zásah v období použitém v naší studii nejsou zbytečné a mohou příznivě ovlivnit průběh těhotenství a vývoj dítěte (13, 30).

## **8.1.2. Zhodnocení výsledků v základním screeningu a vhodné referenční meze pro TPO-Ab a TSH**

### **Význam TPO-Ab v základním screeningu**

Pro screening se obzvláště užitečnou se zdají být TPO-Ab, a to zejména proto, že mohou umožnit včasné rozpoznání HT, její náležitou léčbu (30) i dlouhodobé sledování pacientek. Nejvyšší PPV pro HT měl nález pozitivivity TPO-Ab ( $> 20$  IU/ml); u 87,9% takových žen byla HT při endokrinologickém vyšetření potvrzena, a to bez ohledu na hladinu TSH. TPO-Ab jsou rovněž dobrým prediktorem PPT. Většina žen s pozitivními protilátkami v graviditě v naší studii 93,2% mělo PPT. Proto pozitivita TPO-Ab je argumentem pro pečlivé sledování poporodního průběhu s možným kolísáním hormonů a rizikem trvalé hypofunkce s možným vlivem na další těhotenství. Vyšetření TPO-Ab mělo tedy vysokou výpovědní hodnotu a zdá se cost-efektivní.

Celkové procento žen, které měly pozitivní TPO-Ab, bylo v naší studii 8,9%, což je obdobné jako v jiných studiích z ČR i zahraničí. Například v podobně uspořádané studii provedené na souboru těhotných žen z okresu Hradec Králové bylo zjištěno, že procento TPO-Ab pozitivních žen je 8,3% (18). Ve výše zmíněné studii Hauerové bylo procento TPO-Ab pozitivních žen rovněž srovnatelné, tj. 9,4% (16). Ze zahraničních studií došli k podobnému závěru autoři těchto prací (7, 21, 31, 44). Tyto ženy, z naší vyšetřené skupiny, byly ve většině případů (72,2%) eutyreoidní, a tak neměly žádné příznaky poruchy funkce štítné žlázy. Podobné výsledky publikoval ve své práci Vaydia et al., také v jejich studii bylo 73% žen s pozitivními TPO-Ab eutyreoidní (44).

### **Význam TSH v základním screening**

5,2% žen mělo TSH větší než 5,0 mIU/l. Lze předpokládat, že tyto ženy měly minimálně subklinickou hypotyreózu. 37 žen, tedy 1,3%, mělo TSH větší než 10,0 mIU/l a pravděpodobně symptomatickou primární hypotyreózu. Obdobná čísla byla zjištěna i předchozích našich i zahraničních studií (8, 16, 18).

Na počátku našeho screeningu jsme k hodnocení TSH používali interval 0,15-5,0 mIU/l. Určitým nedořešeným bodem je skutečnost, že pro „normální“ hodnoty TSH nebyl dosud nalezen všeobecný konsenzus (23). Mezi odbornou veřejností panuje obecná shoda na tom, že hladiny TSH jsou nižší v raném těhotenství (36). Zároveň se zdá, že nižší hodnoty jsou rovněž více žádoucí s ohledem na výsledek gravidity (5, 26). Protože neexistuje však žádná obecně přijímaná rozhodná hodnota pro screening v prvním trimestru těhotenství, pokusili jsme se stanovit nižší hranici pro TSH, která by lépe odrážela předpokládaný vliv hCG v prvním trimestru. Hraniční hodnoty dříve uváděné pro hypotyreózu sahají od 5,2 do 2,0 mIU/l (6, 14, 20, 30, 32, 33, 38, 41, 44).



Pokusili jsme se proto použít jako horní hranici pro TSH 2,5 mIU/l. Kumulativní distribuční křivka TSH (Obr.4) ukazuje, že téměř 30% těhotných žen má TSH vyšší než 2,5 mIU/l. Pokud jsme prakticky použili tuto horní mez pro TSH ve screeningu, muselo být vyšetřeno dalších žen 22,8%.

Na základě naší zkušenosti, že hodnota 2,5 mIU/l přináší příliš mnoho falešně pozitivních nálezů, u nichž následně kombinace klinického vyšetření, (opakované) laboratorní zkoušky a ultrazvukového vyšetření ukáže, že žádná medicínská intervence není zapotřebí. Proto byla hraniční hodnota TSH znovu modifikována. Ve třetí fázi screeningu byl používán pro hodnocení vyšetření TSH u těhotných žen v prvním trimestru gravidity interval 0,15-3,5 mIU/l, který se jevil při použité metodě stanovení TSH a RR pro obecnou populaci 0,15-5,0 mIU/l jako nejvhodnější. V našem vzorku 2948 těhotných žen je tato hodnota blízko 90. percentilu (Obr. 4), takže se dále bere do úvahy jen cca 10 % souboru. Na základě získaných výsledků se domníváme, že užití screeningového cíle 3,5 mIU/l a léčebného cíle 2,5 mIU/l u žen, u nichž byla identifikována HT, přináší uspokojivé výsledky.

## **8.2. Rizikové faktory a jejich význam pro predikci žen s tyreopatií**

Dotazník se zaměřoval hlavně na rizikové faktory definované v doporučeních Surkse et al. 2004 (41). K těmto rizikovým faktorům jsme přiřadili také spontánní potrat v anamnéze, kouření a DM 1. typu v rodinné anamnéze. Nedostatek tyreoidálních hormonů se pojí se zvýšeným rizikem spontánního potratu (13, 35), stejně jako přítomnost TPO-Ab (9, 21). Na základě údajů z literatury jsme dotaz na předchozí spontánní potraty do dotazníku zařadili ihned na počátku screeningu. Spontánní potrat jako rizikový faktor pro choroby štítné žlázy v těhotenství se objevuje až v „Metodickém pokynu Endokrinologické společnosti pro klinickou praxi“ (Endocrine Society Clinical Practical Guideline) v roce 2007 (1).

O vlivu kouření na štítnou žlázu a její funkci se diskutovalo a diskutuje (37). Podle údajů z literatury je totiž v naší populaci 20,8% těhotných žen, které kouřily před otěhotněním a 21,4% těhotných žen, jenž kouří (19). Vaydia ve své práci uvádí dokonce 27,2% žen kouřících během gravidity (44). Hodnoty zjištěné na základě našich dotazníků se s těmito údaji naprosto shodují.

Vzhledem k dědičnosti predispozic pro vznik autoimunitních onemocnění (42) a vzhledem k tomu, že diabetes 1. typu je jednou z častěji se vyskytujících autoimunitních chorob, o jejímž výskytu u přímých příbuzných bývají pacienti relativně spolehlivě informováni, jsme v dotazníku pátrali po diabetu 1. typu v rodinné anamnéze.

Podle takto získaných údajů jsme 2462 screenovaných žen s vyplněným dotazníkem rozdělili na rizikové (ženy alespoň s jedním rizikovým faktorem podle dotazníku, případně podle

údajů od ošetřujícího gynekologa) a ženy nerizikové. Toto dělení jsme během hodnocení modifikovali použitím různého počtu potencionálních rizikových faktorů.

Ani v jednom případě jsme nebyli informováni o výskytu pozitivních klinických příznaků, pozitivním fyzikálním vyšetření nebo výskytu strumy u vyšetřovaných žen. Nebylo nikterak překvapivé, že subjektivní obtíže těhotných žen nebyly tedy dobrým vodítkem pro pátrání po rizikových ženách ohrožených tyreopatiemi. Přítomnost strumy se také ukázala jako nevýznamný rizikový faktor, v naší, jódem uspokojivě zásobené, populaci.

Stejně i přítomnost diabetu 1. typu, jiných autoimunitních chorob v anamnéze jsou vzhledem k nízkému výskytu v populaci spíše vzácně se vyskytující a tedy málo významné rizikové faktory.

Podrobnějším zkoumáním významu jednotlivých faktorů dojdeme k vyloučení vlivu kouření, DM 1. typu, autoimunitních chorob a předchozího spontánního potratu. Tyto faktory se při logitové analýze ukázaly být statisticky nevýznamné. Mezi statisticky významné rizikové faktory patřily pouze tyreopatie v osobní anamnéze a tyreopatie v rodinné anamnéze.

V našem vzorku těhotných žen se zjevnými abnormalitami svědčícími o HT nebo tyreoidální nedostatečnosti a doporučených k léčbě by byly téměř dvě třetiny (70,4%) přehlédnuty, kdybychom vyšetřovali pouze ženy splňující statisticky významná riziková kritéria (tyreopatie v osobní a rodinné anamnéze).

Pokud jsme použili rizikové faktory v souladu s doporučeními uvedených v práci Surkse et al. (41), toto procento se výrazněji nelišilo, bylo 69,3%.

Tento podíl žen, které by unikly endokrinologickému vyšetření, pokud by se vyšetřovaly pouze ženy s rizikovými faktory podle práce Surkse et al. (41), je ještě vyšší než ten, jež uvádějí Vaidya a kol. (44), kteří došli k podobným závěrům, ačkoli užívali jiného postupu, totiž soustředili se na ženy s hypotyreózou (definované jako ženy s TSH >4,2 mIU/l) a nebrali v úvahu TPO-Ab pozitivitu. Došli k závěru, že „pouze“ jedna třetina žen s hypotyreózou by nebyla zachycena, kdyby byla použita pouze zmíněná kritéria.

Pokud bychom zařadili další potencionální rizikové faktory, například výše zmíněný spontánní potrat v osobní anamnéze, kleslo by procento neodhalených žen s pozitivním screeningem z 69,3% na 53,6%, což je opět více než uvádí ve své studii Vaidya et al (44). Ke stejnému závěru dospěli ve své studii Horáček et al. (18).

Když jsme zařadili mezi rizikové faktory i kouření, což ovšem není uznávaný rizikový faktor pro tyreopatie, kleslo procento nezachycených žen s pozitivním screeningem na 43,6%.

Provedené statistické výpočty na této skupině vyšetřených žen naznačují, že toto zvýšení výtěžnosti screeningu není v tomto případě ovlivněno ani tak zařazením dalších rizikových

faktorů, jako zvýšením počtu vyšetřených těhotných žen. Což lze za určitých podmínek chápat jako argument pro provádění plošného screeningu, přesněji vyšetření všech těhotných žen bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost rizikových faktorů. Rozsáhlejší a pravděpodobně všeobecný screening zaměřený na tyreoidální autoimunitu a tyreoidální dysfunkci v těhotenství lze považovat za žádoucí cílový stav (22). Vskutku, jak se šíří povědomí o těchto problémech mezi gynekology (10), je vzrůstající tendencí rozsáhlejší screening (15).

Kromě toho může screening rovněž umožnit dřívější rozpoznání potenciálních vážných problémů u žen bez jednoznačných rizikových faktorů, a protože léčba je relativně levná a snadná, může být screening efektivní i z hlediska nákladovosti (10, 41).

K nevýhodám screeningu patří náklady na jeho provádění a úzkost vyvolávaná u nastávajících matek. Naše vlastní zkušenost z úzkostí nastávajících matek nás spíše uklidňuje: u mnohých těhotných žen nebyla zaznamenána žádná skutečná úzkost, spíše zájem. Lidský a profesionální přístup s adekvátním vysvětlením, tištěnými informacemi, horkou linkou pro konzultace, odstranil případnou úzkost i u zbytku skupiny.

Zatímco všeobecný screening si získává stále větší podporu (3), metody screeningu, tj. měřené proměnné a jejich hraniční hodnoty, jsou mnohem kontroverznější (25). Navíc mohou být výsledky screeningu ovlivněny regionálními rozdíly, zejména dostatečností v oblasti přísunu jódu (26).

Jako jednu ze screeningových proměnných bývá používán  $fT_4$ . Na rozdíl od TSH není obecně doporučován pro screening (1). My jsme jí v naší studii v základním screeningu z ekonomických důvodů bohužel nemohli použít. Také se následně ukázalo v podobné již publikované studii (18), že  $fT_4$  byl mnohem méně účinný při vybírání žen za účelem následného endokrinologického vyšetření.

Ačkoli dostatečné zásobení jódem nebylo v našem vzorku testováno, předpokládáme obecně uspokojivý stav v této oblasti, jak v naší zemi nedávno ukázala populační studie, která vycházela z koncentrace jódu v moči a ultrazvukově měřeného objemu štítné žlázy (46). Na druhou stranu, odstranění  $fT_4$  ze souboru hodnot zjišťovaných screeninem může být nevhodné v těch zemích, kde zůstává problémem nedostatečný přísun jódu. Podobně jako u jiných proměnných se může i zde zvolená hraniční hodnota ukázat hodnotou spornou.

### **5.3. Zhodnocení výsledků endokrinologického vyšetření**

V rámci našeho přístupu jsme se soustředili na brzké rozpoznání HT kvůli poměrně častému výskytu v populaci, vyššímu riziku poporodních komplikací, PPT a hypotyreózy (29, 30, 34, 32, 39).

Ultrazvukové vyšetření bylo tudíž použito k potvrzení diagnózy. Význam ultrazvuku v této oblasti vzrůstá. Premawardhana et al. (35) například ukázali užitečnou prediktivní hodnotu kombinace tyreoidálních testů, TPO-Ab a ultrasonografie (stejnou trojici jsme použili i v naší studii) u HT. Demonstrovali, že hypotyreoidní forma PPT, vysoká hladina TPO-Ab a hypoechogenní struktura žlázy při ultrazvukovém vyšetření predikují vysoké riziko dlouhodobé dysfunkce štítné žlázy. Včasný screening může tudíž opět pomoci při vyhledávání žen, které je třeba sledovat.

Hashimotova tyreoiditida byla zjištěna u 8,5 % vyšetřených žen z celého souboru. Tyto ženy byly během gravidity a po porodu bedlivě sledovány a vyšetřovány v pravidelných intervalech. 6,5 % žen potřebovalo v průběhu těhotenství léčbu L-T4.

Nejvyšší pozitivní prediktivní hodnotu pro HT měl nález titru TPO-Ab > 20 IU/ml, tj. 87,9%, a to bez ohledu na hladinu TSH. Pozitivní prediktivní hodnota pro potřebu substituční léčby L-T4 v průběhu gravidity u těchto pacientek byla 78,6%.

Suprese TSH je většinou přechodná, způsobená hCG a není hypertyreózou v pravém smyslu a nemá významnější příznaky a nevyžaduje léčbu. PPV suprimovaného TSH pro Gravesovu nemoc byla velmi nízká.

#### **8.4. Srovnání výsledků těhotenství mezi skupinami žen s pozitivním a negativním nálezem v základním screeningu**

Ačkoli řada studií prokázala u žen s poruchou funkce štítné žlázy a/nebo s pozitivitou TPO-Ab vyšší výskyt spontánních potratů, předčasných porodů a komplikací během porodu (8, 30, 34, 39), v našem souboru jejich zvýšený výskyt u pozitivně screenovaných žen pozorován nebyl. Tyto výsledky ovlivnilo rychlé zahájení léčby u všech žen, kde to bylo podle výsledků vyšetření třeba.

#### **8.5. Srovnávání výsledků těhotenství mezi skupinami pacientek s Hashimotovou tyreoiditou léčenou, neléčenou substitucí L-T4 a kontrolní skupinou**

Ve skupině neléčených žen s HT byl vyšší výskyt spontánních potratů než u pacientek s HT léčených L-T4 v těhotenství. Ovšem rozdíl mezi oběmi skupinami nebyl tak výrazný jako v uvedených pracích (30, 34, 39) a byl na hranici statistické významnosti. Může to být způsobeno srovnáváním nestejně velkých skupin pacientek, z nichž zejména skupina neléčených žen s HT byla velmi malá.

Ostatní srovnávané výsledky gravidit jako délka těhotenství, porodní komplikace, hmotnost plodu, délka plodu, pohlaví byly shodné ve všech porovnávaných skupinách.

## 8.6. Zhodnocení výskytu poporodní tyreoiditidy

PPT byla zjištěna u 69,4% žen, které měly v těhotenství pozitivní TPO-Ab a 93,2% žen s pozitivními TPO-Ab v těhotenství mělo po porodu PPT (viz Tab. 10). Z těchto údajů je patrné, že vztah positivity TPO-Ab a PPT byl tedy velmi těsný. Toto procento bylo vyšší než v jiných studiích, kde bylo například zjištěno, že u těhotných žen s pozitivními TPO-Ab je 30–52% pravděpodobnost vývoje PPT (29, 36). I zde může výsledky nepříznivě ovlivňovat malý počet vyšetřených žen. Také nelze spolehlivě říci, že tato skupina vyšetřených byla neselektovaná. Je možné, že k vyšetření se dostavily hlavně ženy, které se po porodu necítily dobře, ačkoli většina z nich při cílené anamnéze příznaky hyper- či hypotyreózy neuváděla, a to ani při výrazných laboratorních abnormalitách.

Významným zjištěním bylo, že všechny ženy, u nichž jsme na základě našeho screeningu při podrobnějším vyšetření včetně UZ diagnostikovali HT již před porodem, měly po porodu PPT (Tab. 6). Zdá se sice, že léčba L-T4 v těhotenství nezabrání rozvoji PPT, ovšem odhalení rizikových žen hned na počátku těhotenství a jejich pravidelné kontroly po porodu zabrání nepříznivým důsledkům neléčené PPT, zejm. výraznému kolísání T3 a T4 v prvních měsících po porodu, což zkvalitní péči o novorozence a kojence. Neméně významné je včasné zachycení vývoje PPT do trvalé pomalu progredující hypotyreózy, která může nepříznivě ovlivnit následující těhotenství.

## 8.7. Celkové zhodnocení a návrh doporučení

Doporučení jsou založena jak na našich zkušenostech z několikaletého screeningu, tak na mezitím publikovaných zkušenostech jiných pracovišť, domácích i zahraničních. Přikláníme se k názorům podporujícím všeobecný screening především autoimunitních tyreopatií v časném těhotenství a řádnou endokrinologickou dispensarizaci takto zachycených žen.

### *Všeobecný nebo cílený screening?*

Naše výsledky podporují názory, že vyšetření štítné žlázy má být součástí prenatálního vyšetření všech právě otěhotnělých žen gynekologem. Při vyšetřování pouze žen rizikovými faktory unikne pozornosti důležitá část žen s významnou tyreoidální abnormalitou; v našem souboru by to bylo (podle volby faktorů) 43,6–69,8% těhotných žen, které si již zasloužily sledování a léčbu. Statistická analýza našich dat navíc ukazuje, že významnými diskriminujícími faktory byly (z postupně navrhovaných) pouze tyreopatie v osobní a v rodinné anamnéze, a tyto údaje rozhodně nestačí k zachycení ani poloviny žen s již přítomnými laboratorními abnormalitami.

### ***Jak screening provádět a koho pozvat k endokrinologickému vyšetření?***

Jako užitečná se jeví kombinace stanovení koncentrací TPO-Ab a TSH v séru; možné přiřazení fT4 jsme v této studii nezkoumali. Ženy s pozitivními TPO-Ab nebo s vyššími TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny (zejména s ohledem na pravděpodobnou diagnózu HT) a většina z nich by měla být léčena L-T4. Horní mez (cut-off) TPO-Ab a TSH pro pozitivní screening je zřejmě závislá na použité metodě; nám se při radioizotopových metodách zdá optimální hranice 20 IU/ml pro TPO-Ab a 3,5 mIU/l pro TSH, které jsou spojeny s rozumnou výtěžností screeningu a vedou k podrobnějšímu vyšetření cca 20% screenovaných žen. Ženy se suprimovaným TSH by měly být endokrinologicky vyšetřeny pouze při klinických příznacích hypertyreózy, protože v převážné většině jde pouze o přechodnou supresi TSH navazující na vzestup hCG.

### ***Které těhotné ženy léčit a jak?***

Léčba L-T4 by měla být pravděpodobně zahájena u všech těhotných s pozitivními TPO-Ab (v různých studiích 8-12%, v našem souboru 8,9%), a to kvůli snížení rizika porodnických komplikací. Svědčí pro to nedávno publikovaná literární data (29). V našem souboru jsme zpočátku léčili TPO-Ab pozitivní ženy jen při TSH > 2,5 mIU/l, teprve na základě těchto dat jsme začali léčit i ženy s TSH nižším. Dávkování L-T4 má být takové, aby TSH bylo v rozmezí 0,15-2,5 mIU/l (1, 23). Zpravidla k tomu postačí dávka 50 ug/den. Tato léčba pravděpodobně nezabrání vzniku poporodní tyreoiditidy u predisponovaných žen, avšak fakt, že je pacientka pravidelně vyšetřována endokrinologem, pomůže zmírnit nepříznivé dopady této poporodní komplikace na zdravotní stav ženy a zlepšit péči o novorozence a kojence. Projeví se to rovněž na včasném zachycení Hashimotovy tyreoiditidy (včetně případů s dosud normální funkcí). To má praktický význam rovněž pro každé další těhotenství žen s touto nemocí (viz dále).

Léčba L-T4 u TPO-Ab negativních žen (izolovaně vyšší TSH) je kontroverznější, zejména při celkem normálním ultrasonografickém nálezu, avšak při TSH opakovaně > 2,5 mIU/l je léčba podle našeho názoru vhodná (11) a na léčení žen s TSH vyšším než horní mez metody pro netěhotné (4-5 mIU/l) je shoda (1). Léčba je opět cílena na „těhotenskou normu“ TSH 0,15-2,5 mIU/l a pacientky se vstupním TSH > 5 mIU/l obvykle vyžadují vyšší vstupní dávky (75-100 ug/den). V dalším průběhu je žádoucí zjistit příčinu tohoto stavu; často se prokáže rozvoj do Hashimotovy tyreoiditidy (nemusí být po celou dobu provázena pozitivitou TPO-Ab, ty se mohou objevit např. až po porodu), jindy může být příčinou relativní nedostatek jódu aj.

Ženy s již známou Hashimotovou tyreoiditidou (např. na základě screeningu v předchozím těhotenství) by měly být kontrolovány asi 1x ročně a již při snaze o otěhotnění léčeny tak, aby splňovaly „těhotenskou normu“ TSH 0,15-2,5 mIU/l. Jsou-li již léčeny, pak po otěhotnění mají zvýšit dávku L-T4 asi o 2 denní dávky za týden, cca 30%, (2), aby se naplnila zvýšená potřeba

tyreoidálních hormonů v těhotenství. V tom smyslu by měly být již na počátku dispensarizace informovány svým ošetřujícím endokrinologem, a u něho by se rovněž měly po otěhotnění aktivně přihlásit k případné úpravě takto zvýšené dávky.

## 9. Závěry disertační práce

1. Náš plošný screening prokázal poměrně vysokou prevalenci AITD, zejména HT a PPT, a počínající hypotyreózy v neselektované populaci těhotných zvoleného okresu. Prevalence HT, počínající hypotyreózy i suprese TSH na počátku gravidity vlivem stoupající hladiny hCG byly obdobné jako v tuzemských či zahraničních studiích. Rovněž prevalence výskytu TPO-Ab byla podobná jako v jiných studiích; shodujeme se i v tom, že většina TPO-Ab pozitivních žen byla eutyreoidních. PPT byla velmi častá, ještě častější než v obdobných zahraničních souborech, a to nezávisle na případné léčbě L-T4 v průběhu gravidity.
2. Pro metodu stanovení TSH, použitou v této studii, se jako nejvhodnější horní referenční hranice pro screening jeví hodnota 3,5 mIU/l.
3. Většina zachycených poruch byla asymptomatická. Při vyšetřování pouze rizikových žen dle doporučených kritérií by velká část těhotných s tyreopatií nebyla endokrinologicky sledována ani léčena. Jak z důvodu časně diagnózy, tak z důvodu racionální léčby, se jeví jako užitečné provádět základní screening v celé, nikoliv selektované, populaci.
4. Statisticky významnými rizikovými faktory pro přítomnost tyreopatie nebo její vznik během gravidity ve vyšetřené populaci byla tyreopatie v osobní a rodinné anamnéze. Ostatní testované rizikové faktory buď nebyly ve sledované populaci dost frekventované, nebo se jeví jako nevýznamné z hlediska chorob štítné žlázy.
5. Z vyhodnocení průběhu těhotenství a porodu se zdá, že neléčené ženy s AITD mají více spontánních potratů.
6. Neprokázali jsme vyšší výskyt komplikací během těhotenství a při porodu ve skupině žen s abnormálními screeningovými výsledky ve srovnání se ženami s výsledky v mezích normálních hodnot pro přísnější "těhotenské normy". Ženy s abnormálními hodnotami TSH a TPO-Ab v základním screeningu byly však sledovány a v případě potřeby léčeny během celé gravidity a minimálně jednoho roku po porodu. Bezprostředním praktickým dopadem prováděného screeningu bylo zlepšení péče o těhotné ženy i matky po porodu, s minimální zátěží pro zdravé a s včasnou diagnostikou a případně i léčbou pro nemocné.
7. Na základě našich zkušeností i literárních dat jsme formulovali návrh doporučení pro screening, další vyšetření a léčbu těhotných žen s ohledem na AITD.

## 10. Literatura

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: S1-S47.
2. Alexander KE, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxin requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 241-249.
3. Alexander EK. Here's to you, baby! A step forward in support of universal screening of thyroid function during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1575–1577.
4. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Thyroid disease after pregnancy: post-partum thyroiditis. In: Wass JAH, Shalet SM, editors. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press 2002; 527-532.
5. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonseel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 985–991.
6. Boas M, Forman JL, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, Chellakooty M, Larsen T, Larsen JF, Petersen JH, Main KM. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 903-910.
7. Brent GA. Editorial: diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 39–41.
8. Casey BM. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(6): 415-420.



9. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 841–851.
10. Gaertner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21: 501–507.
11. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 404–433.
12. Gliouer D, Delange F. The potential repercussion of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10(10): 871-887.
13. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 549–555.
14. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening* 2004; 11: 170–174.
15. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Kloza EM, Williams J. Screening for thyroid disorders during pregnancy: results of a survey in Maine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 471–474.
16. Hauerová D, Pikner R, Topolčan O, Mrázová D, Holubec L, Pecen L. Prevalence poruch štítné žlázy u těhotných žen v západočeském regionu ve 2 trimestru těhotenství v roce 2000-pilotní studie. *Vnitřní Lékařství* 2002; 48(7): 629-631.
17. Hershman JM. Thyroid disease during pregnancy. In: Wass JAH, Shalet SM, editors. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: Oxford University Press 2002; 522-536.

18. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabacova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 645–650.
19. Kořenek A. Nikotinismus a štítná žláza v časně graviditě. *Gynekolog: časopis ženských lékařů* 2008; 17 (6): 219-222.
20. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; for the FaSTER Research Consortium. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199: 62.e1-62.e6.
21. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58: 449–452.
22. Límanová Z, Zamrazil V. Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice? *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2004; 7(3): 124-129.
23. Límanová Z. Screening funkčních tyreopatií se zvláštním zřetelem k těhotenství a vývoji plodu. *Revue endokrinologie* 2006; 9(1): 11-16.
24. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 1990; 323(2): 91-96.
25. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best practice and research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 18(2): 213-224.
26. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005; 15: 44–53.

27. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 209–213.
28. Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De Vivo A, Giorgianni G, Di Bella B, Trimarchi F, Vermiglio F. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 611–617.
29. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Reviews* 2001; 22 (5): 605–630.
30. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effect on obstetrical complications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 2587–2591.
31. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1699–1707.
32. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Annals of Clinical Biochemistry* 2001; 38: 329–332.
33. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 282–288.
34. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008; 4: 394–405.
35. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, Lazarus JH. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase

antibodies and ultrasound echogenicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 71–75.

36. Roti E, Uberti E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146: 275–279.

37. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley TA, Bilous RW and Vaidya B. Cigarette Smoking during Pregnancy Is Associated with Alterations in Maternal and Fetal Thyroid Function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94 (2): 570-574.

38. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 791-797.

39. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(9): 4042-4047.

40. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 18: 167–181.

41. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 228–238.

42. Šterzl I. Přehledná imunoendokrinologie. Praha: Maxdorf 2006; 76-80.

43. Thung SF, Funai EF & Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 200: 267.e1 267.e7.

44. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:203–207.
45. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Raminini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *American Journal of Reproduction and Immunology* 2000; 43: 204-208.
46. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004; 14: 49–56.

## **12. Přehled vlastní přednáškové a publikační činnosti**

### **Původní články a statě ve sbornících**

**Boháčová S, Borská L, Fiala Z., Andrýs C. Vliv polycyklických aromatických uhlovodíků na imunitní systém. Acta medica Hradec Králové 1999; Supplementum 42(1): 17-22. ISSN 1211-247X.**

**Špitálníková S., Jirkovská A., Kříž J. Temporální epilepsie u diabetika 1. typu. Kazuistiky v diabetologii 2003; 2: 12-13. ISSN 1214-231X.**

**Špitálníková S., Longin P., Bouček P. Velmi významně vyjádřená inzulinová rezistence u extrémně obézní pacientky s akutním respiračním selháním. Kazuistiky v diabetologii 2004; 3: 42-45. ISSN 1214-231X.**

**Špitálníková S, Horáček J. Nenápadný průběh poporodní tyreoiditidy. Kazuistiky v diabetologii 2005; 3(4): 32-34. ISSN 1214-231X.**

**Špitálníková S., Andělová K., Horáček J., Pěkná E.: Inzulínem léčený gestační diabetes komplikovaný častou hypoglykemií u ženy po hypofyzektomii v dětství. Kazuistiky v diabetologii 2006; 3(4): 18-20. ISSN 1214-231X.**

**Špitálníková S., Pěkná E., Kožnarová R. Kombinace inzulinu glargin a perorálních antidiabetik u nemocného s diabetem 2. typu, Kazuistiky v diabetologii, 2005/6; Supplementum 1(4):32. ISSN 1214-231X.**

**Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, Cepkova J, McGrath CM, Maly J. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. European Journal of Endocrinology 2010; 163: 645-650. first published on 3 August 2010 as doi:10.1530/EJE-10-0516. ISSN 0804-4643 (print) ISSN 1479-683X (online). IF 3,539**

**Špitálníková S, Horáček J, Antonín P, Libus P. Výskyt tyreopatií v neselektované populaci těhotných žen jednoho regionu a význam rizikových faktorů pro jejich vznik. Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa - v recenzním řízení**

### **Přednášky**

Špitálníková S, Horáček J, Pěkná E, Štěrbák F. Screening tyreopatií v těhotenství (První výsledky) Den mladých výzkumníků v diabetologii, endokrinologii, Praha 14.10.2005.

Špitálníková S, Horáček J, Antonín P, Pěkná E. Tyreopatie v poporodním období zachycené při vyhledávání těhotných žen s chorobami štítné žlázy. XXX. Endokrinologické dny, Špindlerův Mlýn 5.10.2007-7.10.2007 .

Špitálníková S, Horáček J, Antonín P, Libus P. Screening tyreopatií u těhotných žen v regionu Havlíčkův Brod Přednáška na semináři Odd. nukleární medicíny, Havlíčkův Brod, 18.3.2009.

Špitálníková S, Horáček J, Antonín P, Libus P. Plošný screening tyreopatií u těhotných žen nebo vyšetřování žen s rizikovými faktory? Přednáška na semináři Gynekologicko-porodnického oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod, Havlíčkův Brod 26.1.2010.

Špitálníková S, Horáček J, Libus P, Antonín P. Screening tyreopatií v těhotenství v Havlíčkově Brodě (celkové zhodnocení). 713. Pracovní schůze Spolku českých lékařů v Havlíčkově Brodě 21.10.2010.