

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Tyreopatie v graviditě – imunoendokrinnologické a metabolické aspekty

MUDr. Hana Vítková

2021

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: 3. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a VFN v Praze

Školitel: doc. MUDr. Jan Jiskra, PhD.

Konzultant: doc. MUDr. Eliška Potluková, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1. Abstrakt	5
2. Abstract	6
3. Úvod	7
4. Anti-C1q protilátky v těhotenství.....	7
5. Manózu vázající lektin (MBL) v těhotenství	8
6. Tyreopatie a gestační diabetes mellitus.....	9
7. Cíle práce.....	9
8. Hypotézy	10
7. Soubor pacientů a metodika	10
7.1 Vyšetření sérových koncentrací protilátek proti C1q složce komplementu u těhotných žen s autoimunitními tyreopatiemi	10
7.2 Vyšetření sérových koncentrací manózy vázajícího lektinu (MBL) u těhotných žen.....	12
7.3 Vyšetření stavu zásobení jódem a tyreoidální funkce u těhotných žen s gestačním diabetes mellitus.....	13
7.4 Statistické metody	14
8. Výsledky.....	14
8.1 Vyšetření sérových koncentrací protilátek proti C1q složce komplementu u těhotných žen s autoimunitními tyreopatiemi	14
8.1.1 Výskyt anti-C1q protilátek	14
8.1.2 Změny koncentrací anti-C1q po porodu.....	15
8.1.3 Anti-C1q a tyreoidální parametry	16
8.1.4 Anti-C1q pozitivita a anamnestická data	16
8.2 Vyšetření koncentrace manózy vázajícího lektinu (MBL) u těhotných žen	16
8.2.1 MBL koncentrace v těhotenství a po porodu.....	16
8.2.2 MBL a anamnestická data	17
8.3 Vyšetření stavu zásobení jódem a tyreoidální funkce u těhotných žen s gestačním diabetes mellitus.....	18
8.3.1 Jodurie	18
8.3.2 Sérové tyreoidální laboratorní parametry	18
8.3.3 Vliv potravinových doplňků na jodurii.....	18
8.3.4 Neonatální TSH	20
8.3.5 Vztah jodurie a sérových tyreoidálních parametrů k HbA1c, těhotenským a porodnickým komplikacím a parametrům novorozence.....	20
9. Diskuze.....	20
10. Závěry.....	23
11. Seznam použité literatury.....	24

12. Seznam publikací autora	28
12.1 Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce.....	28
12.2 Publikace s IF, které se nezabývají problematikou disertační práce.....	29
12.3 Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce.....	29
12.4 Publikace bez IF, které se nezabývají problematikou disertační práce.....	29

1. Abstrakt

Úvod: V těhotenství dochází k řadě imunologických, hormonálních a metabolických změn, které zvyšují riziko rozvoje některých onemocnění. Základní cíle práce byly: porovnat sérové koncentrace protilátek proti C1q složce komplementu (anti-C1q) a manózy vázajícího lektinu (MBL) u těhotných žen s autoimunitním onemocněním štítné žlázy (AITD) a zdravých těhotných žen a porovnat koncentraci jodu ve vzorku moči (jodurie), novorozenecký tyreoidu stimulující hormon (TSH) a další tyreoidální laboratorní parametry u těhotných žen s gestačním diabetes mellitus (GDM) a zdravých těhotných žen.

Pacientky a metody: Do studie „anti-C1q“ bylo zařazeno 96 těhotných žen s AITD a kontrolní skupiny byly tři: 80 zdravých těhotných žen, 72 netěhotných žen s AITD a 72 zdravých dárců krve. Do studie „MBL“ bylo zahrnuto 212 těhotných žen s AITD a 80 zdravých těhotných žen a do studie „jodurie“ 195 těhotných žen s GDM a 88 zdravých těhotných žen. Koncentrace anti-C1q a MBL byly měřeny metodou ELISA, jodurie metodou absorpční spektrofotometrie po předchozí alkalické demineralizaci a ostatní parametry běžnou imunoanalýzou.

Výsledky: Anti-C1q a MBL v séru byly vyšší u těhotných žen s AITD oproti kontrolám. Anti-C1q pozitivně korelovaly s koncentracemi TSH a po porodu klesaly u žen s negativními TPOAb. Sérové koncentrace MBL klesaly po porodu. Medián jodurie, signalizující jodový deficit, byl nižší u žen s GDM oproti kontrolám. Většina těhotných diabetiček (78,97 %) a téměř polovina kontrol (43,18 %) měla mírný jodový deficit. Ženy s GDM měly oproti kontrolám vyšší prevalenci izolované hypotyroxinémie (12,31 % vs. 3,41 %, $P=0,032$). Prevalence novorozeneckého TSH > 5 IU/l u dětí žen s GDM byla 5,22 % a také signalizuje jodový deficit.

Závěr: Ve srovnání se zdravými těhotnými ženami měly těhotné s AITD vyšší sérové koncentrace anti-C1q a MBL a těhotné s GDM měly častější jodový deficit a izolovanou hypotyroxinémii.

Klíčová slova: štítná žláza, autoimunitní onemocnění štítné žlázy, těhotenství, jodurie, gestační diabetes mellitus, imunitní systém

2. Abstract

Background: The immunological, hormonal and metabolic changes occur during pregnancy and increase the risk of developing some diseases. The aims of this study were: to compare serum concentrations of antibodies against C1q component of complement (anti-C1q) and mannose-binding lectin (MBL) in pregnant women with autoimmune thyroid disease (AITD) and healthy pregnant women and to compare urinary iodine concentration (UIC), neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) and other thyroid laboratory parameters in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and healthy pregnant women.

Patients and methods: The “anti-C1q” study included 96 pregnant women with AITD and three control groups: 80 healthy pregnant women, 72 non-pregnant women with AITD and 72 healthy blood donors. The "MBL" study included 212 pregnant women with AITD and 80 healthy pregnant women, and the "urinary iodine concentration" study included 195 pregnant women with GDM and 88 healthy pregnant women. Anti-C1q and MBL concentrations were measured by ELISA, UIC by absorption spectrophotometry after previous alkaline demineralization, and other parameters by standard immunoassay.

Results: The anti-C1q and MBL serum concentrations were higher in pregnant women with AITD compared to controls. The anti-C1q concentrations were positively correlated with TSH concentrations and decreased after delivery in women with negative TPOAb. The serum concentrations of MBL decreased after delivery. UIC was lower in women with GDM than in the control group and corresponded with the iodine deficiency. The majority of pregnant women with GDM (78.97%) and almost half of controls (43.18%) had a mild iodine deficiency. Women with GDM had a higher prevalence of isolated hypothyroxinemia compared to controls (12.31% vs. 3.41%, $P = 0.032$). Also, the prevalence of neonatal TSH > 5 IU/l was 5.22% in newborns of women with GDM, it was signalling the iodine deficiency.

Conclusion: The pregnant women with AITD had higher serum concentrations of anti-C1q and MBL than the healthy pregnant women. Also, the pregnant women with GDM had more often iodine deficiency and isolated hypothyroxinemia.

Keywords: thyroid gland, autoimmune thyroid disease, pregnancy, urinary iodine concentration, gestational diabetes mellitus, immune system

3. Úvod

V těhotenství dochází v mateřském organismu k celé řadě imunologických, hormonálních a metabolických změn. Jedná se sice převážně o fyziologické děje zajišťující správný průběh těhotenství, avšak některé z nich mohou přispívat k manifestaci některých onemocnění během gravidity.

Produkcí řady cytokinů, hormonů a imunomodulačních molekul placentárními trofoblastovými buňkami je indukována zvýšená regulační funkce T buněk a je navozena tolerance mateřského imunitního systému vůči plodu (Guerin, Prins, Robertson 2009). Mimo jiné mohou při tomto fyziologickém „imunotolerantním“ stavu procházet buňky plodu placentární bariérou do mateřských tkání a to může mít význam pro případný vznik autoimunitního onemocnění.

S hormonálními a imunitními změnami, ke kterým v těhotenství dochází, souvisí například exacerbace a změna aktivity autoimunitních zánětů štítné žlázy nebo vznik gestačního diabetu. Důležitou změnou v graviditě je totiž i prohloubení inzulinové rezistence působením hormonů feto-placentární jednotky (lidský choriogonadotropin, progesteron, estrogen, choriový somatomamotropin, kortikoliberin) (Sorenson, Brelje, Roth 1993). Tento mechanismus umožňuje zvýhodněný přísun glukózy pro plod a pokrytí energetických požadavků, které jsou potřebné pro vývoj plodu a přípravu organismu matky na porod a laktaci (Butte 2000).

Některé práce zkoumaly, zda neexistuje společný patogenetický mechanismus tyreoidální dysfunkce a autoimunitního onemocnění štítné žlázy a gestačního diabetes mellitus, avšak příčinná souvislost prozatím potvrzena nebyla.

4. Anti-C1q protilátky v těhotenství

Složka C1 stojí na počátku klasické cesty aktivace komplementu a tvoří ji tři části - C1q, C1r a C1s. Složka C1q negativně ovlivňuje selekci autoreaktivních B lymfocytů, má imunosupresivní/tolerogenní účinky na clearance imunokomplexů a apoptotických tělísek (Ferenčík et al. 2005, Potlukova, Kralikova 2008). Autoprotilátky proti C1q (anti-C1q) byly popsány u řady autoimunitních a infekčních onemocnění. Vyskytují se také u 2-8 % zdravé populace (Potlukova, Kralikova 2008). U pacientů se systémovým lupus erythematosus slouží jako spolehlivý marker proliferace u lupusové nefritidy (Trendelenburg et al. 2006). Také u pacientů s AITD se vyskytují častěji a jejich koncentrace koreluje s dysfunkcí štítné žlázy (u Hashimotovy tyreoiditidy i u Graves-Basedowovy choroby) (Potlukova et al. 2008).

Doposud se pozitivitou anti-C1q v těhotenství zabývalo pouze několik studií a prevalence není jasně stanovena. V jedné z prací se pozitivní protilátky anti-C1q vyskytovaly u 19 % (6/31)

zdravých těhotných žen (Trendelenburg et al. 1999). Jejich koncentrace stoupá během prvního trimestru gravidity (Bulla et al. 2018). Jiná studie ukázala, že u žen po spontánním potratu či extrauterinním těhotenství byly naměřeny signifikantně vyšší hladiny anti-C1q než u žen s intrauterinní graviditou, u kterých byly pozitivní ve 42 % (Daponte et al. 2013). Autoři nedávno publikované studie zjistili, že prevalence i titer protilátek anti-C1q byly signifikantně vyšší u žen s anamnézou opakujících se spontánních potratů než u zdravých žen (Ohmura et al. 2019).

5. Manózu vázající lektin (MBL) v těhotenství

Manózu vázající lektin (MBL) či protein (MBP) je hlavní složkou lektinové aktivační cesty komplementu a jednou z hlavních rozpoznávacích molekul vrozeného imunitního systému. Hraje klíčovou roli v clearance cirkulujících apoptotických buněčných materiálů (Nauta et al. 2004; Ogden et al. 2001).

MBL je u člověka kódován jedním genem, *MBL2*, lokalizovaném na dlouhém raménku chromozomu 10 (Darton et al. 2014). Bodové mutace *MBL2* genu způsobují deficienci funkčního MBL, jejich prevalence je vysoká a jedná se tedy o nejčastěji se vyskytující imunodeficit u lidí. V české populaci má 36,2 % jedinců variantu *MBL2* genu spojenou se sníženými hladinami MBL v krvi. (Skalnikova et al. 2004). Deficit funkčního MBL může být spojen s výskytem autoimunitních chorob, jako je systémový lupus erythematosus nebo zánětlivá střevní onemocnění, ale také s produkcí antifosfolipidových protilátek (Seelen et al. 2005; Font et al. 2007; Kirwan et al.; Heitzeneder 2012). V reprodukci není role MBL zcela jasná, deficiencie MBL u matek či jejich potomků bývá spojována s komplikacemi během těhotenství a při porodu, jako jsou opakované potraty, nízký gestační věk, nízká porodní váha, zvýšené riziko chorioamniitidy a preeklampsie (Van de Geijn, Dolhain, et al. 2007; Van de Geijn et al. 2008; Christiansen et al. 2009; Vianna et al. 2010; Rossner et al. 2011; Cedzynski, Swierzko, Kilpatrick 2012; Kilpatrick, Bevan, Liston 1995).

Zdá se, že těhotenství má specifický stimulační efekt na tvorbu MBL. Několik studií se zaměřilo na měření koncentrací MBL v těhotenství a například Kilpatrick et al. ukázali, že koncentrace MBL stoupají mírně v prvním trimestru a peak koncentrací se poté objevuje během třetího trimestru (Kilpatrick 2000). Podle jiné studie ale stoupá koncentrace MBL již v prvním trimestru těhotenství na 140 % základní hodnoty a je následována prudkým poklesem po porodu (Van de Geijn, Roos, et al. 2007). V těhotenství jsou koncentrace MBL ovlivněny přítomností tyreoidálního onemocnění, korelují s tyreoidálními hormony a prudce stoupají u

hypertyreózy a naopak klesají u hypotyreózy, podobně korelují s funkcí štítné žlázy u pacientů v sepsi (Koenig et al. 2012; Potlukova et al. 2010).

6. Tyreopatie a gestační diabetes mellitus

Tyreopatie a diabetes mellitus jsou dvě nejběžnější endokrinologická onemocnění a zdá se, že mohou být propojena. Známa je souvislost mezi diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní tyreoiditidou, kde hraje roli genetická predispozice a mutace řady genů (např. CTLA4, IFIH1, CD25, PTPN22, TSH receptor a jiné), ale kromě toho byl také dobře popsán přímý efekt tyreoidálních hormonů na metabolismus glukózy a lipidů (Duntas, Orgiazzi, Brabant 2011; Pearce, Merriman 2009).

U pacientů s diabetes mellitus 1. typu dosahuje prevalence autoimunitní tyreoiditidy a/nebo pozitivita tyreoidálních protilátek až 48 %, v ostatní běžné populaci je to 3-10 % (Duntas, Orgiazzi, Brabant 2011).

Naopak spojení mezi DM 2. typu (většina případů GDM) a tyreopatiemi je mnohem méně jasné. Pokud bychom považovali asociaci elevace TSH v prvním trimestru (a nízkého FT4 v druhém trimestru) s vyšší incidencí GDM za kauzální, zajímá nás, o jaký patofyziologický mechanismus se jedná. Jednou z hypotéz je, že hypotyreóza zvyšuje inzulinovou rezistenci. Tu ovšem způsobuje i hypertyreóza a korelace mezi nízkým TSH a rozvojem GDM prokázána nebyla (Duntas, Orgiazzi, Brabant 2011). Navíc v případě, že by vlivem hypotyreózy docházelo k rozvoji inzulinorezistence, měla by léčba levotyroxinem bránit rozvoji GDM, což doposud nebylo prospektivně studováno. V jediné retrospektivní studii přetrvávalo riziko GDM, i když byla hypotyreóza léčena, což svědčí spíše proti kauzální souvislosti (Mannisto et al. 2010).

Společným jmenovatelem by mohl být i polymorfismus Thr92Ala dekodázy D2, popsáný u DM 2. typu v práci Yalakanti et. al, ale ani tato hypotéza nebyla zatím potvrzena (Yalakanti, Dolia 2016). Obezita jako významný rizikový faktor GDM může sama o sobě prostřednictvím adipokinů způsobit na úrovni hypotalamu a hypofýzy mírnou elevaci TSH a nejde při tom o hypotyreózu (Bandurska-Stankiewicz 2013; Pujanek et al. 2013).

7. Cíle práce

Cílem práce bylo:

1. porovnávat sérové koncentrace protilátek proti C1q složce komplementu u gravidních žen s autoimunitními tyreopatiemi (AITD) a u zdravých těhotných žen;

2. měřit sérové koncentrace manózy vázajícího lektinu (MBL) a sérové koncentrace hormonů štítné žlázy a antityreoidálních protilátek u těhotných žen a zjistit, zda spolu tyto hodnoty korelují;
3. u těhotných diabetiček a zdravých těhotných žen měřit koncentraci jodu v moči (jodurii) a doplnit koncentrace novorozeneckého TSH u jejich dětí a zjistit tak, zda se u těhotných diabetiček vyskytuje častěji jodový deficit než u zdravých těhotných žen.

8. Hypotézy

Stanovila jsem si tři hypotézy, které jsem se následně snažila ověřit.

1. Protilátky proti C1q složce komplementu se vyskytují častěji u gravidních žen s autoimunitními tyreopatiemi (AITD) než u zdravých těhotných žen.
2. Sérové koncentrace manózy vázajícího lektinu (MBL) v graviditě jsou ovlivněny přítomností autoimunitního tyreoidálního onemocnění.
3. Deficit jódu se vyskytuje častěji u těhotných diabetiček než u zdravých těhotných žen.

9. Soubor pacientů a metodika

9.1 Vyšetření sérových koncentrací protilátek proti C1q složce komplementu u těhotných žen s autoimunitními tyreopatiemi

Během všeobecného screeningu autoimunitních tyreoidálních onemocnění v graviditě (v 9. – 11. gestačním týdnu) byly stanovovány protilátky proti tyreoperoxidáze (TPOAb), koncentrace tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH), volného tyroxinu (FT4) a protilátek proti C1q složce komplementu (anti-C1q). Screening byl považován za pozitivní, pokud jakákoliv z hodnot tyreoidálních parametrů (TPOAb, TSH, FT4) byla patologická. Po odběru byla všechna séra zmrazena na teplotu -220°C . Následně byly ženy pozvány k dalšímu odběru po porodu (follow-up). Podařilo se tak získat 96 párových vzorků séra (jeden z časného těhotenství z období screeningu a jeden z období po porodu), ze kterých byly laboratorně stanoveny stejné parametry (TPOAb, TSH, FT4, anti-C1q).

Následně byly vytvořeny dvě skupiny. Ženy s pozitivními TPOAb bez ohledu na jejich tyreoidální funkci byly označeny jako skupina „screening+/TPOAb+“. Do druhé skupiny „screening+/TPOAb-“ byly zahrnuty ženy s negativními TPOAb, ale s tyreoidální dysfunkcí (patologické hodnoty TSH a/nebo FT4). Prostřednictvím dotazníku byla u těchto dvou skupin doplněna anamnestická data týkající se osobní a rodinné anamnézy, zejména pak výskytu tyreoidálních onemocnění, diabetes mellitus a poruch imunitního

systemu (autoimunitních onemocnění, astmatu, atopického ekzému, alergií). Dále byl dotazník zaměřen na gynekologickou anamnézu, průběh současného těhotenství a medikaci užívanou v těhotenství.

Kontrolní skupiny byly celkem tři. První skupina zahrnovala 80 těhotných žen s negativním výsledkem ve screeningu AITD v 9. – 10. gestačním týdnu (skupina „pregnant screening -“). U těchto žen byl získán vzorek séra pouze z období těhotenství, follow-up již proveden nebyl. Druhou skupinu tvořilo 72 negravidních žen s AITD (skupina „non-pregnant AITD“) a tentokrát byl vzorek séra odebrán i po porodu a časový odstup od prvního odběru se pohyboval v rozmezí 4 – 62 měsíců, s mediánem 17 měsíců. U 44 pacientek v této skupině byla diagnostikována Hashimotova tyreoiditida a u 28 žen Graves-Basedowova choroba. Byla u nich potvrzena tyreoidální dysfunkce a byly léčeny buď levotyroxinem či tyreostatiky na základě jejich diagnózy. I když 6 z těchto žen s AITD mělo negativní TPOAb, sonografický nálezn byl typický pro Hashimotovu tyreoiditidu (4 případy) nebo měly pozitivní protilátky proti tyreoglobulinu (1 případ) nebo proti TSH receptorům (1 případ).

Jako zdraví dárce byli vybráni (anonymně) dospělí obou pohlaví bez klinických příznaků či anamnézy AITD. Celkem jich bylo 72 a byly od nich získány pouze hodnoty koncentrací anti-C1q.

Tyreoidální parametry (TPOAb, TSH, FT4) byly stanovovány chemiluminiscenční metodou. K měření TSH byla použita sendvičová analýza a přímou chemiluminiscencí a TPOAb a FT4 byly stanoveny kompetitivní imunoanalýzou. Referenční rozmezí pro koncentrace TSH v prvním trimestru bylo 0,06 – 3,67 mIU/l (23), pro FT4 to bylo 9,8 – 23,1 pmol/l a horní limit pro TPOAb v prvním trimestru byl 143 kU/l (Springer, Zima, and Limanova 2009). To znamená, že screening byl považován za pozitivní v případě, že koncentrace TSH byla nižší než 0,06 mIU/l nebo vyšší než 3,67 mIU/l a/nebo koncentrace TPOAb vyšší než 143 kU/l. U negravidních žen bylo referenční rozmezí koncentrací TSH 0,5 – 4,9 mIU/l a TPOAb pozitivita byla definována jako koncentrace TPOAb vyšší než 60 kU/l. Pokud bylo provedeno automatické ředění vzorků, horní limit pro pozitivitu TPOAb byl poté 10 000 kU/l.

Protilátky anti-C1q byly měřeny v séru za použití ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Cut-off koncentrace byla stanovena výrobcem (15 U/ml), specifické hodnoty pro těhotné ženy nebyly určeny.

9.2 Vyšetření sérových koncentrací manózy vázajícího lektinu (MBL) u těhotných žen

Do studie bylo pozváno 822 žen, u nichž byl pozitivní screening tyreoidálních onemocnění v graviditě (9. - 12. gestační týden). Screening sestával z měření koncentrací tyreoidu stimulujícího hormonu (TSH) a protilátek proti tyreoperoxidáze (TPOAb). U žen s hodnotou TSH a/nebo TPOAb mimo referenční rozmezí specifické pro graviditu (viz. níže) byl screening považován za pozitivní a u těchto žen byl analyzován také volný tyroxin (FT4).

Kromě screeningu tyreoidálních onemocnění podstupovaly těhotné ženy screening chromozomálních aberací. Ve stejném séru byl tedy měřen i plazmatický protein A spojený s těhotenstvím (PAPP A) a volná podjednotka beta lidského choriového gonadotropinu (FbhCG). Navíc byl v séru stanovován manózu vázající lektin (MBL) a analyzován *MBL-2* genotyp. Po porodu (medián 17 měsíců od porodu) byla u žen měřena koncentrace TSH, FT4, TPOAb, MBL a určován *MBL-2* genotyp. Prostřednictvím dotazníku byla u těchto žen doplněna osobní a rodinná anamnéza se zaměřením na výskyt onemocnění štítné žlázy, diabetes mellitus, systémového autoimunitního onemocnění (diabetes mellitus 1. typu, psoriáza, vitiligo, perniciózní anémie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, coeliakie, revmatoidní artritida, SLE, sklerodermie a vaskulitida), astmatu, atopického ekzému, alergie. Dále pak gynekologická anamnéza zahrnující způsob otěhotnění, průběh současného těhotenství, způsob porodu, předchozí potraty a komplikace při porodu a zdravotní stav novorozence.

Vzorky séra 80 těhotných žen negativních ve screeningu (tj. TPOAb negativní a normální TSH) byly použity jako kontrolní. U těchto žen již nebylo doplněno měření po porodu.

Vzorky séra byly uschovány a zmrazeny na -220°C . Stanovení koncentrace MBL probíhalo metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay; MBL Oligomer ELISA Kit, BioPorto). Ta využívá vrstvu mannanu a reakci s protilátkou proti MBL. Jako spodní limit pro detekci MBL v séru byla stanovena koncentrace 5 ng/ml a horní limit byl 5000 ng/ml. Sérové koncentrace MBL pod 100 ng/ml byly klasifikovány jako „nízké“, hodnoty mezi 100 a 1000 ng/ml jako „střední“ a více než 1000 ng/ml jako „normální/vysoké“ (Gadjeva, Takahashi, Thiel 2004).

Koncentrace protilátek TPOAb byly měřeny chemiluminiscencí. Horní limit detekce TPOAb byl 10 000 kU/l. Podobně byly měřeny koncentrace TSH, a to sendvičovou imunoanalýzou s přímou chemiluminiscenční technologií. Pro stanovení koncentrace FT4 byla využita kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminiscenční technologií. Referenční rozmezí pro TSH a TPOAb se lišily mezi těhotnými a negravidními ženami. Vycházelo se z práce od Springer et al. a v prvním trimestru bylo tedy referenční rozmezí koncentrací TSH 0,06 až 3,67

mIU/l a horní limit pro TPOAb 143 kU/l (Springer, Zima, Limanova 2009). U žen, které nebyly těhotné, byly použity následující referenční meze: TSH 0,37 – 4,0 mIU/l; TPOAb < 60 kU/l a FT4 9,8 – 23,1 pmol/l. Genotypy *MBL2* byly určovány prostřednictvím multiplexní polymerázové řetězové reakce (multiplex PCR).

9.3 Vyšetření stavu zásobení jódem a tyreoidální funkce u těhotných žen s gestačním diabetes mellitus

V letech 2016 až 2017 byly od 227 náhodně vybraných těhotných žen s GDM a 98 těhotných žen bez GDM jako kontrolní skupiny získány vzorky séra v 15. – 39. týdnu gravidity. Pro potřeby této studie byl gestační diabetes definován jako pozitivní a kontroly jako negativní výsledek oGTT v druhém trimestru gravidity. Ze vzorků séra byl stanoven tyreoidální stimulační hormon (TSH), volný tyroxin (FT4), protilátky proti tyreoperoxidáze (TPOAb) a protilátky proti tyreoglobulinu (TgAb) a ve vzorku ranní moči byla změřena koncentrace jodu (jodurie).

Všechny ženy vyplnily dotazník zaměřený na osobní anamnézu tyreopatií, autoimunitních a jiných onemocnění, medikaci a užívání přípravků s jódem během těhotenství.

Z analýzy bylo vyloučeno 42 žen léčených levotyroxinem, takže dále bylo analyzováno 195 žen s GDM a 88 kontrol.

Ženy s GDM byly dále sledovány a byly zaznamenány údaje o porodu a novorozenci a případných komplikacích během těhotenství a při porodu.

Po porodu byly u dětí žen zařazených do studie zaznamenány koncentrace neonatálního TSH, měřeného 72 hodin po porodu u všech novorozenců v rámci screeningu kongenitální hypothyreózy.

Tyreoidální parametry (TSH, FT4, TPOAb, TgAb) byly měřeny chemiluminiscenční imunoanalýzou na analyzátoru ADVIA Centaur Analyser (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA). Referenční interval pro TSH v druhém trimestru gravidity byl na základě předchozích studií určen v pásmu 0,5 – 4,0 IU/l (Springer, Bartos, Zima 2014; Alexander et al. 2017).

Z důvodu změny analytické metody pro FT4 v průběhu studie byl pro ženy s GDM referenční interval 11,5 – 22,7 pmol/l a u kontrolní skupiny zdravých těhotných žen 10,0 – 22,7 pmol/l.

U protilátek TPOAb a TgAb byly za pozitivní považovány koncentrace vyšší než 60 kU/l, jak udává výrobce.

Neonatální TSH bylo stanoveno imunofluorescenční metodou ze suché kapky krve odebrané na screeningovou kartu. Pro jodový deficit svědčí prevalence zvýšeného neonatálního TSH >5 IU/L větší než 3 % (Hnikova 2003; Rysava 2012).

Koncentrace jodu v moči (jodurie) byla měřena metodou absorpční spektrofotometrie po alkalizační mineralizaci. U těhotných žen odpovídá optimálnímu jodovému zásobení jodurie v pásmu 150 – 249 ug/l (World Health Organization 2013).

9.4 Statistické metody

Ke statistickým analýzám byl ve všech třech částech práce využit program GraphPad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA, USA; version 4, 5 a 8) a SigmaStat statistic software (Jandel Corporation, San Jose, California, USA). Aplikován byl Kruskal-Wallisův test, Mann-Whitneyův test, Spearmanův pořadový korelační test, Wilcoxonův test, t-test, Chí-kvadrát test, Fisherův exaktní test a kontingenční tabulky. Dále byl využit lineární a logistický regresní model. Za signifikantní byla považována hodnota $P < 0,05$.

10. Výsledky

10.1 Vyšetření sérových koncentrací protilátek proti C1q složce komplementu u těhotných žen s autoimunitními tyreopatiemi

10.1.1 Výskyt anti-C1q protilátek

Obě podskupiny těhotných žen pozitivních ve screeningu tyreoidálních onemocnění, tj. skupina „screening+/TPOAb+” a „screening+/TPOAb-“, měly signifikantně vyšší koncentrace anti-C1q ve srovnání s těhotnými ženami, které byly ve screeningu negativní (12,7 *versus* 6,5 mU/l; $P < 0,0001$ a 8,8 *versus* 6,5 mU/l; $P = 0,008$), a s negravidními ženami s AITD (12,8 *versus* 6,7 mU/l; $P < 0,001$ a 8,75 *versus* 6,7 mU/l; $P < 0,05$) (Tabulka 1).

Kromě toho všechny těhotné ženy bez ohledu na tyreoidální funkci nebo TPOAb pozitivitu měly signifikantně vyšší koncentrace anti-C1q než zdraví dárce krve. Také u negravidních žen s AITD byly koncentrace anti-C1q vyšší ve srovnání s dárce krve. Mezi skupinami „screening+/TPOAb+” a „screening+/TPOAb-“ se nevyskytly signifikantní rozdíly v koncentracích anti-C1q protilátek.

Nejen sérové koncentrace anti-C1q, ale také prevalence anti-C1q positivity (definována jako koncentrace anti-C1q > 15 U/ml) byla signifikantně vyšší u skupiny „screening +/TPOAb+” než u těhotných žen „screening-“: 29 ze 79 žen (36,7 %) *versus* 14 z 80 žen (17,5 %);

$P = 0,008$ (Tabulka 1). Oproti tomu mezi skupinami „screening+/TPOAb-“ a těhotnými „screening-“ nebyl rozdíl v prevalenci anti-C1q pozitivní signifikantní.

Tabulka 1. Koncentrace anti-C1q a tyreoidální parametry u těhotných žen a u netěhotných žen s AITD.

	Těhotné ženy pozitivní ve screeningu	Těhotné ženy negativní ve screeningu	Netěhotné ženy s AITD	<i>P</i>
N	96	80	72	
Věk ¹	32 (21–41)	32 (20–41)	53 (24–86)	< 0,0001
TSH ¹	2,205 (0,002–88,31)	1,425 (0,184–3,16)	2,322 (0–87,60)	0,0005
FT4 ¹	13,7 (8,0–44,5)	15,0 (12,31–19,5)	16,0 (3,9–146,0)	0,0003
TPOAb ¹	834 (9,9–10000)	34 (9,0–68,0)	720 (15,0–10000)	< 0,0001
Anti-C1q ¹	12,6 (1,9–351,0)	6,5 (3,66–90,6)	6,7 (0,1–192,0)	< 0,0001
Anti-C1q pozitivita ²	34,4	17,5	20,8	0,022

¹ uveden medián (horní kvartil – dolní kvartil)

² uvedeno číslo (%)

P: míra významnosti

N: počet

AITD: autoimunitní tyreoidální onemocnění

TSH: tyreoidální stimulující hormon (IU/L)

FT4: volný tyroxin (pmol/L);

TPOAb: protilátky proti tyreoperoxidáze (IU/L);

Anti-C1q: protilátky proti C1q složce komplementu (kU/ml)

10.1.2 Změny koncentrací anti-C1q po porodu

Sérové koncentrace anti-C1q klesaly signifikantně po porodu u všech těhotných žen s pozitivním screeningem (tj. „screening+/TPOAb+“ a „screening+/TPOAb-“), medián koncentrací během těhotenství byl 12,6 U/ml a po porodu 9,4 U/ml ($P = 0,026$). Koncentrace TPOAb se neměnily. Nicméně při analýze podskupin se ukázalo, že u žen „screening+/TPOAb+“ nebyl pokles koncentrací anti-C1q signifikantní (12,8 *versus* 12,2 U/ml; $P = 0,19$) a koncentrace anti-C1q klesaly po porodu signifikantně pouze u žen „screening+/TPOAb-“ (8,8 U/ml *versus* 5,9 U/ml, $P = 0,002$).

Pokles sérových koncentrací anti-C1q byl také pozorován u negravidních žen s AITD, přitom koncentrace TPOAb neklesaly.

10.1.3 Anti-C1q a tyreoidální parametry

Ve skupině těhotných žen s pozitivním screeningem tyreoidálního onemocnění byly naměřeny vyšší koncentrace TSH u žen s anti-C1q pozitivitou než u anti-C1q negativních. Rozdíly v FT4 nebyly signifikantní. S využitím regresní analýzy nebylo detekováno žádné signifikantní spojení mezi anti-C1q pozitivitou v těhotenství a koncentrací TSH po porodu. V podskupině 84 těhotných žen s vysoce pozitivními TPOAb (> 200 kU/l) bylo pozorováno, že u těch s anti-C1q pozitivitou (tj. > 20 U/ml, N = 21) byly koncentrace TSH po porodu vyšší než u anti-C1q negativních žen (3,32 versus 2,02 mU/l; P = 0,035).

Ve skupině „screening+/TPOAb+“ také korelovaly koncentrace TSH pozitivně s koncentracemi anti-C1q (r = 0,026; P = 0,045; N = 79), ve skupině „screening+/TPOAb-“ nikoliv. Mezi koncentracemi anti-C1q a TPOAb nebyla nalezena korelace.

10.1.4 Anti-C1q pozitivita a anamnestická data

V analýze anti-C1q pozitivních a anti-C1q negativních žen nebyl detekován signifikantní rozdíl v prevalenci onemocnění štítné žlázy nebo jiných imunitních onemocnění (včetně autoimunitních onemocnění a alergií), ve způsobu otěhotnění (přirozené otěhotnění versus metody asistované reprodukce), porodu (přirozený porod versus císařský řez) a nebyl patrný ani rozdíl v porodní váze.

10.2 Vyšetření koncentrace manózy vázajícího lektinu (MBL) u těhotných žen

10.2.1 MBL koncentrace v těhotenství a po porodu

Ženy s koncentracemi TPOAb a/nebo TSH mimo referenční mez v prvním trimestru těhotenství měly signifikantně nižší sérovou koncentraci MBL (medián 3 275 ng/ml) než kontrolní skupina (5 000 ng/ml; P < 0,05) (Tabulka 2). Ženy s hypotyreózou a stejně tak s TPOAb pozitivitou měly signifikantně nižší koncentrace MBL než kontrolní skupina. Distribuce *MBL2* genotypu se nelišila mezi podskupinami a nelišila se ani od všeobecné populace.

Při rozdělení na skupiny s „nízkými“, „středními“ a „vysokými“ koncentracemi MBL patřilo nejvíce žen do skupiny se „středními“ koncentracemi.

Byla zjištěna slabá pozitivní korelace mezi sérovými koncentracemi MBL a FbhCG u těhotných žen v kontrolní skupině (r = 0,232, P = 0,038).

Koncentrace MBL v séru výrazně klesly po porodu a pokles nebyl spojen s žádnou signifikantní změnou sérových koncentrací TSH nebo FT4.

Tabulka 2. Sérové koncentrace MBL a tyreoidální parametry u těhotných žen.

	Pozitivní ve screeningu			Negativní ve screeningu
	Všechny	TPOAb negativní	TPOAb pozitivní	Všechny
MBL ¹	3275 ^{**} (1,2-5000) (N = 103)	2339 ^{**} (1,2-5000) (N = 17)	3425 ^{**} (2,5-5000) (N = 86)	5000 (44 – 5000) (N = 80)
TSH ¹	2,68 ^{***} (0-88,3) (N = 212)	4,08 ^{***} (0-11,53) (N = 54)	2,41 ^{***} (0-88,3) (N = 158)	1,43 (0,18-3,16) (N = 80)
FT4 ¹	13,66 ^{**} (8,0-44,6) (N = 190)	14,11 [*] (9,82-44,46) (N = 49)	13,49 [*] (8,0-38,64) (N = 141)	14,98 (12,31-19,52) (N = 80)
TPOAb ¹	808 ^{***} (9,9-15000) (N = 212)	38,55 (9,9-126) (N = 54)	1415 ^{***} (184-5000) (N = 158)	34 (9-68) (N = 80)

Statistická významnost při porovnání mezi skupinami žen pozitivních a negativních ve screeningu byla označena jako * (P < 0,05), ** (P < 0,01), *** (P < 0,001).

¹ uveden medián (horní kvartil – dolní kvartil)

N: počet;

P: míra významnosti;

TSH: tyreoidu stimulující hormon (IU/L);

FT4: volný tyroxin (pmol/L);

TPOAb: protilátky proti tyreoperoxidáze (IU/L);

MBL: manózu vázající lektin (ng/ml)

10.2.2 MBL a anamnestická data

Ženy se subnormálními hladinami MBL (poporodní MBL koncentrace < 1000 ng/ml a/nebo *MBL2* genotypy spojené s „nízkou“ a „střední“ koncentrací MBL) neměly žádné porodní komplikace (předčasný porod, spontánní abort, císařský řez, preeklampsie), ani porodní váha se nelišila od žen s dostatečnými koncentracemi MBL (MBL po porodu > 100 ng/ml a/nebo ženy s *MBL2* genotypy spojenými s normálním/vysokým MBL koncentrací).

U žen s deficitem MBL nebyla zaznamenána vyšší incidence těžkých infekcí vedoucích k hospitalizaci před a/nebo během těhotenství oproti ženám s dostatečnými koncentracemi MBL. Nebylo zjištěno ani spojení mezi koncentracemi MBL v séru a *MBL2* genotypy na jedné straně a prevalence pozitivivity TPOAb nebo anamnézy autoimunitních onemocnění na straně druhé.

Ženy s MBL deficitem (podle sérových koncentrací MBL po porodu a/nebo podle *MBL2* genotypů) neměly v anamnéze zaznamenán prakticky vůbec výskyt atopického ekzému nebo astmatu. Na rozdíl od toho, u žen se „středními“ koncentracemi MBL v séru se vyskytovaly atopie/asthma ve více než 20 % případů.

10.3 Vyšetření stavu zásobení jódem a tyreoidální funkce u těhotných žen s gestačním diabetes mellitus

10.3.1 Jodurie

Mediány jodurie byly signifikantně nižší u žen s GDM oproti kontrolám (89,50 ug/l vs. 150,05 ug/l ($P < 0,001$)). V pásmu optimálního zásobení jódem v graviditě (tj. jodurie 150 – 249 ug/l) bylo pouze 9 žen s GDM (4,62 %) a 33 kontrol (37,5 %) ($P < 0,001$). Jod-deficitních bylo v druhém trimestru gravidity 173/195 (88,72 %) žen s GDM a 44/88 (50,00 %) kontrol ($P < 0,001$).

Středně těžký jodový deficit byl zjištěn u necelých 10 % těhotných žen v obou skupinách a těžký jodový deficit se naštěstí mezi vyšetřenými ženami nevyskytl vůbec. Naopak lehce nadměrná saturace jódem (jodurie 250-499 ug/L) byla prokázána u 13 žen s GDM (6,67 %) a u 9 žen v kontrolní skupině (10,23 %) ($P = 0,075$) a excesivně zvýšená (jodurie ≥ 500 ug/L) byla zjištěna pouze u dvou kontrol (2,23 %) (*Tabulka 3*).

10.3.2 Sérové tyreoidální laboratorní parametry

Sérové koncentrace TSH ani prevalence elevace TSH >4 IU/L se nelišily u žen s GDM a kontrol (*Tabulka 3*). Prevalence hypotyroxinemie u byla u žen s GDM signifikantně vyšší než u kontrol (12,31 % vs. 3,41 %, $P = 0,032$) (*Tabulka 3*), současná elevace TSH byla prokázána u 2 žen s GDM a u žádné ženy z kontrolní skupiny. Sérové koncentrace FT3 ani prevalence pozitivních TPOAb a TgAb se u žen s GDM a kontrol signifikantně nelišily. Sérové koncentrace TSH a FT4 se u vyšetřených žen významně nelišily v závislosti na jodurii (pro tuto analýzu byly obě skupiny žen hodnoceny dohromady).

10.3.3 Vliv potravinových doplňků na jodurii

V celém souboru měly těhotné ženy, které užívaly potravinové doplňky s jódem ($N=75$), signifikantně vyšší medián jodurie oproti ženám, které je neužívaly ($N=208$) (115,2 vs. 94,85 ug/l, $P=0,026$). Tento rozdíl byl patrný pouze v kontrolní skupině, zatímco u těhotných diabetiček nemělo užívání doplňků s jódem na mediány jodurie žádný vliv („uživatelky“ doplňků s jódem měly stejný medián jodurie jako „neuživatelky“).

Tabulka 3. Jodurie a tyreoidální laboratorní parametry u žen s gestačním diabetes mellitus a kontrol

	Gestační DM	Kontroly	P
<i>Počet</i>	195	88	
<i>Věk</i>	33 (28-37)	33 (30-36)	0,796
<i>Ženy užívající doplňky s jodem</i>	39 (20,00 %)	36 (40,91 %)	<0,001
<i>Jodurie¹</i>	89,50 (68,30-111,80)	150,05 (103,35-211,90)	<0,001
<i>Jodurie¹ u žen, které neužívaly doplňky s jodem</i>	89,10 (68,35-112,00) N=156	145,45 (82,95-194,65) N=52	<0,001
<i>Jodurie 150-249 (optimální)</i>	9 (4,62 %)	33 (37,5 %)	<0,001
<i>Jodurie¹ <150 ug/L²</i>	173 (88,72 %)	44 (50,0 %)	<0,001
<i>Jodurie¹ 50-149 ug/L</i>	154 (78,97 %)	38 (43,18 %)	<0,001
<i>Jodurie¹ 20-49 ug/L</i>	19 (9,74 %)	6 (9,89 %)	0,861
<i>Jodurie¹ <20 ug/L</i>	0	0	-
<i>Jodurie¹ 250-499 ug/L</i>	13 (6,67 %)	9 (10,23 %)	0,075
<i>Jodurie¹ ≥500 ug/L</i>	0	2 (2,23%)	-
<i>TSH¹</i>	1,94 (1,41-2,66)	2,19 (1,57-2,69)	0,124
<i>FT4¹</i>	13,03±1,75	12,60±1,65	0,102
<i>FT3¹</i>	4,1 (3,90-4,40)	4,1 (3,9-4,37)	0,786
<i>TPOAb¹</i>	44,0 (36,00-52,18)	33,0 (28,00-43,50)	<0,001
<i>Pozitivní TPOAb²</i>	23 (11,80 %)	8 (9,09 %)	0,639
<i>TgAb¹</i>	15,10 (15,00-22,40)	18,60 (15,00-27,98)	0,435
<i>Pozitivní TgAb²</i>	13 (6,67 %)	3 (3,41 %)	0,433
<i>Hypotyroxinemie² (<11,5 pmol/L u žen s GDM a <10,0 u kontrolní skupiny)</i>	24 (12,31 %)	3 (3,41 %)	0,032
<i>TSH >4.0 IU/L²</i>	14 (7,18 %)	5 (5,68 %)	0,834
<i>Neonatální TSH >5 IU/L</i>	6 (5,22 %) N=115	0 N=39	0,329

¹ uveden medián (horní kvartil – dolní kvartil)

² uvedeno číslo (%)

P: míra významnosti

DM: diabetes mellitus;

TSH: tyreoidu stimulující hormon (IU/L);

FT4: volný tyroxin (pmol/L);

FT3: volný trijodtyronin;

TPOAb: protilátky proti tyreoperoxidáze (IU/L);

TgAb: protilátky proti tyreoglobulinu (IU/L)

10.3.4 Neonatální TSH

Hodnoty neonatálního TSH byly k dispozici od 115 dětí matek s GDM a 39 dětí matek v kontrolní skupině.

U 6 dětí žen s GDM byl neonatální TSH >5 IU/L, což odpovídá prevalenci 5,22 % a signalizuje jodový deficit. U dětí žen z kontrolní skupiny (N=39) se neonatální TSH >5IU/L nevyskytl ani jednou, skupina však byla k příliš malá na to, aby se rozdíl oproti skupině GDM dal statisticky zhodnotit.

V mnohočetném lineárním a logistickém regresním modelu nebyl prokázán žádný významný prediktivní vliv jodurie, funkčních tyreoidálních parametrů ani dalších faktorů na hodnotu neonatálního TSH.

10.3.5 Vztah jodurie a sérových tyreoidálních parametrů k HbA1c, těhotenským a porodnickým komplikacím a parametrům novorozence

Prevalence porodních komplikací (akutní hypoxie plodu, patologický kardiokogram, dystokie, makrosomie plodu, polyhydramnion, zkalená plodová voda, placenta praevia, nepostupující porod, PPRM - odtok plodové vody před termínem porodu, nutnost epiziotomie) byla signifikantně nižší u těhotných diabetiček, které užívaly potravinové doplňky s jódem oproti těm, které je užívaly [3/39 (7.69 %) vs. 46/156 (28.85 %), $P < 0,001$]. U užívání doplňků s jódem bylo spojeno s nižším rizikem porodních komplikací i v mnohočetném logistickém regresním modelu (výsledek na hranici statistické významnosti). Kromě toho byly v mnohočetném logistickém regresním modelu u těhotných diabetiček koncentrace FT4 <11,5 pmol/l asociovány s předčasným porodem. V souladu s tím byl pozorován nesignifikantní trend vyššího prevalence předčasného porodu u těhotných diabetiček s hypotyroxinemií (<11.5 pmol/L) ve srovnání s těmi, které měly tyroxin nesnížený [4/24 (16.67 %) vs. 16/171 (9.36 %), $P = 0.456$].

V mnohočetném lineárním regresním modelu byla u žen s GDM nalezena pozitivní asociace FT4 s HbA1c ($P=0,007$), FT3 s porodní hmotností ($P=0,026$) i porodní délkou ($P = 0,017$) a HbA1c s porodní hmotností ($P = 0,02$).

11. Diskuze

V této práci se prokázalo, že koncentrace anti-C1q stoupaly podstatně během těhotenství ve srovnání s ženami negravidními a navíc byly signifikantně vyšší u těhotných žen s AITD než u kontrolních skupin a byly spojeny s pozitivitou TPOAb a vyšší koncentrací TSH. Po porodu klesaly koncentrace anti-C1q u žen s tyreoidální dysfunkcí a s negativními TPOAb protilátkami, ale neklesaly u žen

TPOAb-pozitivních. Pokles koncentrace anti-C1q byl zaznamenán také u léčených netěhotných žen s AITD. To naznačuje, že koncentrace anti-C1q odrážejí aktivitu autoimunitního onemocnění. Zvažovali jsme, zda by těhotenství mohlo být spouštěčem nárůstu koncentrací anti-C1q, který může mít na jedné straně dokonce protektivní vliv na průběh těhotenství, jak naznačuje Daponte, ale na druhou stranu může mít efekt patogenní (rozvoj AITD) (Daponte et al. 2013).

V druhé části byla prokázána souvislost mezi MBL, tedy další složkou komplementu, a autoimunitním onemocněním v těhotenství. Podobně jako ve studii od van de Geijn se v této práci zjistilo, že sérové koncentrace MBL jsou výrazně zvýšené v prvním trimestru gravidity ve srovnání s koncentracemi po porodu (Van de Geijn, Roos et al. 2007). Ženy pozitivní ve screeningu tyreoidálního onemocnění měly signifikantně nižší sérové koncentrace MBL v prvním trimestru těhotenství než ženy s negativním výsledkem screeningu. Nicméně, korelace mezi tyreoidálními hormony a koncentracemi MBL v těhotenství potvrzena nebyla. Jedním vysvětlením by mohla být nalezená pozitivní korelace mezi sérovými koncentracemi MBL a beta podjednotkou lidského choriového gonadotropinu (hCG) u žen bez onemocnění štítné žlázy. Alfa podjednotka hCG je velmi podobná alfa podjednotce TSH a hCG má podobný efekt jako TSH v těhotenství vedoucí k tranzitorní gestační hypertyreóze (Fiddes, Goodman 1981; Glinioer et al. 1990). Produkce MBL je stimulována růstovým hormonem, ale i tyreoidálními hormony (Sorensen et al. 2006; Hansen et al. 2001; Potlukova et al. 2010). Bylo tedy zvažováno, že hladina lidského placentárního laktogenu, který má růstovému hormonu podobnou aktivitu (growth-hormone like), by mohla být také ovlivněna sérovými koncentracemi MBL v těhotenství.

V této práci se neprokázal negativní dopad MBL deficit na průběh porodu, ani anamnézu abortů. Výsledky mohly být ovlivněny onemocněním štítné žlázy, které samo o sobě přináší vyšší riziko gynekologických a porodních komplikací (Stagnaro-Green et al. 2011).

Ve třetí části práce jsme se snažili stanovením jodurie a novorozeneckého TSH zmapovat stav zásobení jodem u těhotných žen v České republice a zjistit, zda může souviset s GDM. Studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) z let 2005 – 2010 ukázala, že těhotné ženy ve třetím trimestru měly adekvátní medián jodurie, zatímco jodurie u těhotných žen v prvním nebo druhém trimestru byla v pásmu jodového deficitu (Caldwell et al. 2013). Dvě třetiny evropských zemí zahrnutých do studie od Zimmermanna et al. uváděly nedostatečný příjem jodu během těhotenství (Zimmermann et al. 2015). Česká republika má dlouhou historii řešení jodové problematiky a plošná jodizace soli byla zavedena od 50. let 20. století. V roce 2017 byla zpracována data z populační studie, která na základě hodnot jodurie ukazují, že se těhotné ženy v České republice nachází v pásmu dostatečného zásobení (IGN

2017). V naší práci se však ukázalo, že mírným jodovým deficitem trpí většina těhotných diabetiček (78,97 %) a téměř polovina žen z kontrolní skupiny (43,18 %). Ženy s GDM měly oproti zdravým těhotným ženám signifikantně nižší mediány jodurie i při vyřazení žen, které užívaly doplňky s jodem. Také prevalence 5,22 % neonatálního TSH >5 IU/L u těhotných diabetiček signalizuje jodový deficit, zatímco u dětí žen z kontrolní skupiny se koncentrace neonatálního TSH >5 IU/L v naší práci nevyskytla ani jednou.

Jodový deficit nebo autoimunitní tyreoiditida jsou nejčastější příčinou izolované hypotyroxinemie (Lopez-Munoz et al. 2019) v graviditě. Vyšší prevalence hypotyroxinemie (bez ohledu na koncentrace TSH) byla pozorována u žen s gestačním diabetes mellitus (Oguz et al. 2015). Ve studii FaSTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) se ukázalo, že hypotyroxinemie korelovala s častějším výskytem GDM v druhém trimestru (odds ratio 1,89, 95% CI 1.26-2.84) (Haddow et al. 2016). Nemuselo se ale jednat o kauzalitu, podobně totiž s FT4 korelovaly váha a věk matky (Haddow et al. 2016). I v naší studii byla prevalence hypotyroxinemie signifikantně vyšší u žen s GDM oproti zdravým těhotným ženám (12,31 % vs. 3,41 %) a mnohočetná lineární regresní analýza ukázala u žen s GDM asociaci mezi FT4 a HbA1c. Zda má izolovaná hypotyroxinemie nepříznivý efekt na průběh těhotenství a porodu a perinatální období však zůstává nejisté a je nutné poznamenat, že studie hodnotící význam izolované hypotyroxinemie na průběh a komplikace gravidity mají četné limitace (Lopez-Munoz et al. 2019).

Rozporuplné výsledky přinesly i studie zkoumající vztah tyreoidální dysfunkce v graviditě a GDM. Stohl et al. například zjistili, že prevalence GDM byla signifikantně vyšší u hypothyreózy než u hypertyreózy (Stohl et al. 2013). V další studii se GDM vyskytoval častěji u žen s transientní gestační hypertyreózou, avšak prevalence GDM byla v kontrolní skupině od dost nižší (4 %) než je v běžné populaci (7 – 10 %) (Oguz et al. 2013). V rozsáhlé práci (24 883 žen) Tudela et al. ukázali možnou souvislost mezi subklinickou hypothyreózou v prvním trimestru a vznikem GDM v druhém trimestru gravidity, kdy riziko rozvoje gestačního diabetes mellitus stoupalo s koncentracemi tyreotropinu (Tudela et al. 2012). Podobně některé další studie ukázaly, že riziko GDM by mohlo být signifikantně vyšší u žen s hypothyreózou v prvním trimestru. Na druhou stranu ale sedm jiných studií toto nepotvrdilo (Cleary-Goldman et al. 2008; Mannisto et al. 2010; Karakosta et al. 2012; Mannisto et al. 2013; Nelson et al. 2014; Ong et al. 2014; Kumru et al. 2015). V případě, že by se jednalo o kauzální souvislost, měla by léčba levotyroxinem rozvoji GDM předcházet, což doposud nebylo studováno, a navíc v

retrospektivní studii od Männisto et al. přetrvávalo riziko GDM, i když byla hypotyreóza léčena (Mannisto et al. 2010).

Ačkoliv v naší práci měly těhotné diabetičky signifikantně vyšší prevalenci hypotyroxinémie oproti kontrolám, sérové koncentrace TSH a FT4 se u GDM a kontrol významně nelišily, a to ani v jednotlivých skupinách podle stupně jodového zásobení (na základě jodurie).

Žádná ze studií dosud neprokázala vztah mezi pozitivitou tyreoidálních protilátek a rizikem rozvoje gestačního diabetes mellitus (Kumru et al. 2015; Mannisto et al. 2010; Cleary-Goldman et al. 2008; Karakosta et al. 2012). Ani v naší práci jsme žádné rozdíly v pozitivitě protilátek TPOAb a TgAb u GDM a kontrol neprokázali.

Naše data také ukázala, že pouze 20 % žen s GDM a 40,9 % zdravých těhotných žen užívalo potravinové doplňky s jodem. Při hodnocení obou skupin žen dohromady měly ženy, které neužívaly doplňky s jodem, signifikantně nižší jodurii (v pásmu středně závažného jodového deficitu) oproti ženám, které doplňky užívaly (v pásmu mírného jodového deficitu). V mnohočetné logistické regresní analýze bylo užívání potravinových doplňků spojeno s nižším rizikem porodních komplikací.

12. Závěry

Zdá se, že imunitní a metabolické změny v těhotenství zvyšují riziko vzniku některých onemocnění a ta spolu mohou souviset. Nasvědčuje tomu i fakt, že komplikace během těhotenství a při porodu se překrývají u žen s AITD, u žen s deficitem MBL a pozitivními anti-C1q protilátkami a žen s GDM. V této práci byl u těhotných žen studován vztah některých parametrů imunitního systému (anti-C1q a MBL) k AITD a spojitost deficitu jodu a tyreoidálních laboratorních parametrů s GDM.

1) V první studii jsme prokázali, že těhotenství má vliv na imunitní systém a že koncentrace anti-C1q jsou v těhotenství vyšší, ať už u žen s autoimunitním onemocněním štítné žlázy nebo bez něj. U žen s AITD navíc koncentrace anti-C1q korelovaly s koncentrací TSH v séru. Ukázalo se, že po porodu koncentrace anti-C1q klesají u žen s prokázanou pozitivitou TPOAb, ale nikoliv u žen, u kterých TPOAb pozitivní nebyly.

2) Druhá studie ukázala, že sérové koncentrace MBL byly v prvním trimestru těhotenství ovlivněny tyreoidálním onemocněním, dokonce i v jeho subklinické formě. Ženy s hypotyreózou a/nebo TPOAb pozitivní (tedy i s normálním TSH) měly signifikantně nižší

koncentrace MBL než kontrolní skupina. V relativně rozsáhlém počtu žen jsme potvrdili, že sérové koncentrace MBL byly výrazně zvýšené v prvním trimestru těhotenství a klesaly po porodu. Tento vzestup produkce MBL může být způsoben komplexními hormonálními změnami včetně působení lidského choriového gonadotropinu. V explorativní analýze jsme pozorovali, že MBL deficientní ženy měly nižší prevalenci atopie/astmatu než MBL sufficientní ženy.

3) Třetí studie ukázala, že jodurie byly signifikantně nižší u žen s GDM než u zdravých těhotných žen, a to i při vyřazení žen, které užívaly doplňky s jodem. Mírný jodový deficit měla většina těhotných diabetiček a téměř polovina kontrol. Také prevalence 5,22 % novorozeneckého TSH >5 IU/l svědčí u těhotných diabetiček pro jodový deficit. I když se sérové koncentrace funkčních tyreoidálních parametrů u obou skupin nelišily, tak prevalence hypotyroxinémie byla signifikantně vyšší u žen s GDM oproti zdravým kontrolám. V regresním modelu byla u žen s GDM také nalezena pozitivní asociace mezi FT4 a HbA1c a hypotyroxinémie <11,5 pmol/L byla spojena s vyšším rizikem předčasného porodu.

13. Seznam použité literatury

- Alexander, E. K., E. N. Pearce, G. A. Brent, R. S. Brown, H. Chen, C. Dosiou, W. A. Grobman, P. Laurberg, J. H. Lazarus, S. J. Mandel, R. P. Peeters, and S. Sullivan. 2017. '2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum', *Thyroid*, 27: 315-89.
- Bandurska-Stankiewicz, E. 2013. 'Thyroid hormones – obesity and metabolic syndrome.', *Thyroid Res.*, 6(Suppl 2): A5.
- Bulla, R., C. Agostinis, A. Mangogna, O. Radillo, and G. Ricci. 2018. 'Analysis of anti-C1q antibodies in normal and pathological pregnancies', *JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY*, 128: 52-52.
- Butte, N. F. 2000. 'Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus', *Am J Clin Nutr*, 71: 1256S-61S.
- Caldwell, K. L., Y. Pan, M. E. Mortensen, A. Makhmudov, L. Merrill, and J. Moye. 2013. 'Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in U.S. women (15-44 years), National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010', *Thyroid*, 23: 927-37.
- Cedzynski, M., A. S. Swierzko, and D. C. Kilpatrick. 2012. 'Factors of the lectin pathway of complement activation and their clinical associations in neonates', *J Biomed Biotechnol*, 2012: 363246.
- Cleary-Goldman, J., F. D. Malone, G. Lambert-Messerlian, L. Sullivan, J. Canick, T. F. Porter, D. Luthy, S. Gross, D. W. Bianchi, and M. E. D'Alton. 2008. 'Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome', *Obstet Gynecol*, 112: 85-92.

- Daponte, A., E. Deligeoroglou, S. Pournaras, C. Hadjichristodoulou, A. Garas, F. Anastasiadou, and I. E. Messinis. 2013. 'Interleukin-15 (IL-15) and anti-C1q antibodies as serum biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion', *Clin Dev Immunol*, 2013: 637513.
- Darton, T. C., D. L. Jack, M. Johnson, R. Borrow, M. Guiver, E. B. Kaczmarek, M. W. Turner, N. J. Klein, and R. C. Read. 2014. 'MBL2 deficiency is associated with higher genomic bacterial loads during meningococemia in young children', *Clin Microbiol Infect*, 20: 1337-42.
- Duntas, L. H., J. Orgiazzi, and G. Brabant. 2011. 'The interface between thyroid and diabetes mellitus', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75: 1-9.
- Ferenčík, M., J. Rovenský, Y. Shoenfeld, and V. Matha. 2005. *Imunitní systém* (Avicenum: Praha).
- Fiddes, J. C., and H. M. Goodman. 1981. 'The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones', *J Mol Appl Genet*, 1: 3-18.
- Font, J., M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, N. Nardi, A. Ibanez, B. Suarez, S. Jimenez, D. Tassies, A. Garcia-Criado, E. Ros, J. Sentis, J. C. Reverter, and F. Lozano. 2007. 'Association of mannan-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome, cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus', *Rheumatology (Oxford)*, 46: 76-80.
- Gadjeva, M., K. Takahashi, and S. Thiel. 2004. 'Mannan-binding lectin--a soluble pattern recognition molecule', *Mol Immunol*, 41: 113-21.
- Glinoeer, D., P. de Nayer, P. Bourdoux, M. Lemone, C. Robyn, A. van Steirteghem, J. Kinthaert, and B. Lejeune. 1990. 'Regulation of maternal thyroid during pregnancy', *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 276-87.
- Guerin, L. R., J. R. Prins, and S. A. Robertson. 2009. 'Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment?', *Hum Reprod Update*, 15: 517-35.
- Haddow, J. E., W. Y. Craig, L. M. Neveux, G. E. Palomaki, G. Lambert-Messerlian, F. D. Malone, M. E. D'Alton, First, and Consortium Second Trimester Risk of Aneuploidy Research. 2016. 'Free Thyroxine During Early Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes', *PLoS One*, 11: e0149065.
- Hansen, T. K., S. Thiel, R. Dall, A. M. Rosenfalck, P. Trainer, A. Flyvbjerg, J. O. Jorgensen, and J. S. Christiansen. 2001. 'GH strongly affects serum concentrations of mannan-binding lectin: evidence for a new IGF-I independent immunomodulatory effect of GH', *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5383-8.
- Heitzeneder, S., Seidel, M., Forster-Waldl, E., Heitger, A. 2012. 'Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter?', *Clin Immunol*, 143: 22-38.
- Hnikova, O. 2003. 'Význam neonatálního TSH', *Čes-slov Pediat*, 5: 252-54.
- Christiansen, O. B., H. S. Nielsen, M. Lund, R. Steffensen, and K. Varming. 2009. 'Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses', *Hum Reprod*, 24: 291-9.
- IGN. 2017. 'Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2017 in the general population and in pregnant women (PW)'.
http://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_AllPop_and_PW_May2017.pdf.
- Karakosta, P., D. Alegakis, V. Georgiou, T. Roumeliotaki, E. Fthenou, M. Vassilaki, D. Boumpas, E. Castanas, M. Kogevinas, and L. Chatzi. 2012. 'Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes', *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 4464-72.
- Kilpatrick, D. C. 2000. 'Mannan-binding lectin concentration during normal human pregnancy', *Hum Reprod*, 15: 941-3.

- Kilpatrick, D. C., B. H. Bevan, and W. A. Liston. 1995. 'Association between mannan binding protein deficiency and recurrent miscarriage', *Hum Reprod*, 10: 2501-5.
- Kirwan, J. P., S. Hauguel-De Mouzon, J. Lepercq, J. C. Challier, L. Huston-Presley, J. E. Friedman, S. C. Kalhan, and P. M. Catalano. 2002. 'TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy', *Diabetes*, 51: 2207-13.
- Koenig, K. F., E. Potlukova, B. Mueller, M. Christ-Crain, and M. Trendelenburg. 2012. 'MBL serum levels in patients with sepsis correlate with thyroid function but not with outcome', *Clin Immunol*, 144: 80-2.
- Kumru, P., E. Erdogan, R. Arisoy, O. Demirci, A. Ozkoral, C. Ardic, A. A. Ertekin, S. Erdogan, and N. N. Ozdemir. 2015. 'Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population', *Arch Gynecol Obstet*, 291: 1047-54.
- Lopez-Munoz, E., L. Mateos-Sanchez, G. E. Mejia-Terrazas, and S. E. Bedwell-Cordero. 2019. 'Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic', *Taiwan J Obstet Gynecol*, 58: 757-63.
- Mannisto, T., P. Mendola, J. Grewal, Y. Xie, Z. Chen, and S. K. Laughon. 2013. 'Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort', *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 2725-33.
- Mannisto, T., M. Vaarasmaki, A. Pouta, A. L. Hartikainen, A. Ruokonen, H. M. Surcel, A. Bloigu, M. R. Jarvelin, and E. Suvanto. 2010. 'Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life', *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 1084-94.
- Nauta, A. J., G. Castellano, W. Xu, A. M. Woltman, M. C. Borrias, M. R. Daha, C. van Kooten, and A. Roos. 2004. 'Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells', *J Immunol*, 173: 3044-50.
- Nelson, D. B., B. M. Casey, D. D. McIntire, and F. G. Cunningham. 2014. 'Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism', *Am J Perinatol*, 31: 77-84.
- Ogden, C. A., A. deCathelineau, P. R. Hoffmann, D. Bratton, B. Ghebrehiwet, V. A. Fadok, and P. M. Henson. 2001. 'C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells', *J Exp Med*, 194: 781-95.
- Oguz, A., D. Tuzun, D. Ozdemir, Y. Baci, R. Ersoy, A. F. Avsar, and B. Cakir. 2013. 'Prevalence of gestational diabetes mellitus in patients with gestational transient thyrotoxicosis', *Gynecol Endocrinol*, 29: 336-9.
- Oguz, A., D. Tuzun, M. Sahin, A. C. Usluogullari, B. Usluogullari, A. Celik, and K. Gul. 2015. 'Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area', *Gynecol Endocrinol*, 31: 792-5.
- Ohmura, K., K. Oku, T. Kitaori, O. Amengual, R. Hisada, M. Kanda, Y. Shimizu, Y. Fujieda, M. Kato, T. Bohgaki, T. Horita, S. Yasuda, M. Sugiura-Ogasawara, and T. Atsumi. 2019. 'Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss', *Clin Immunol*, 203: 37-44.
- Ong, G. S., N. C. Hadlow, S. J. Brown, E. M. Lim, and J. P. Walsh. 2014. 'Does the thyroid-stimulating hormone measured concurrently with first trimester biochemical screening tests predict adverse pregnancy outcomes occurring after 20 weeks gestation?', *J Clin Endocrinol Metab*, 99: E2668-72.
- Pearce, S. H., and T. R. Merriman. 2009. 'Genetics of type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease', *Endocrinol Metab Clin North Am*, 38: 289-301.
- Potlukova, E., J. Jiskra, T. Freiburger, Z. Limanova, D. Zivorova, K. Malickova, D. Springer, L. Grodecka, M. Antosova, Z. Telicka, S. S. Pesickova, and M. Trendelenburg. 2010. 'The production of mannan-binding lectin is dependent upon thyroid hormones

- regardless of the genotype: a cohort study of 95 patients with autoimmune thyroid disorders', *Clin Immunol*, 136: 123-9.
- Potlukova, E., J. Jiskra, Z. Limanova, P. Kralikova, D. Smutek, H. Mareckova, M. Antosova, and M. Trendelenburg. 2008. 'Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease', *Clin Exp Immunol*, 153: 96-101.
- Potlukova, E., and P. Kralikova. 2008. 'Complement component c1q and anti-c1q antibodies in theory and in clinical practice', *Scand J Immunol*, 67: 423-30.
- Pujanek, M., A. Bronisz, P. Malecki, and R. Junik. 2013. 'Pathomechanisms of the development of obesity in some endocrinopathies — an overview
- Patomechanizm rozwoju otyłości w wybranych endokrynopatiach — przegląd', *Endokrynol Pol*, 64(2): 150-55.
- Rossner, P., Jr., N. Tabashidze, M. Dostal, Z. Novakova, I. Chvatalova, M. Spatova, and R. J. Sram. 2011. 'Genetic, biochemical, and environmental factors associated with pregnancy outcomes in newborns from the Czech Republic', *Environ Health Perspect*, 119: 265-71.
- Rysava, L. 2012. "Screening TSH novorozenců a prevence jodového deficitu u novorozenců, kojenců, gravidních a kojících žen." In *Konference ke dni jódu*, edited by Státní zdravotní ústav. Praha.
- Seelen, M. A., E. A. van der Bijl, L. A. Trouw, T. C. Zuiverloon, J. R. Munoz, F. C. Fallaux-van den Houten, N. Schlagwein, M. R. Daha, T. W. Huizinga, and A. Roos. 2005. 'A role for mannose-binding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus', *Rheumatology (Oxford)*, 44: 111-9.
- Skalnikova, H., T. Freiburger, J. Chumchalova, H. Grombirikova, and A. Sediva. 2004. 'Cost-effective genotyping of human MBL2 gene mutations using multiplex PCR', *J Immunol Methods*, 295: 139-47.
- Sorensen, C. M., T. K. Hansen, R. Steffensen, J. C. Jensenius, and S. Thiel. 2006. 'Hormonal regulation of mannan-binding lectin synthesis in hepatocytes', *Clin Exp Immunol*, 145: 173-82.
- Sorenson, R. L., T. C. Brelje, and C. Roth. 1993. 'Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy', *Endocrinology*, 133: 2227-34.
- Springer, D., V. Bartos, and T. Zima. 2014. 'Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems', *Scand J Clin Lab Invest*, 74: 95-101.
- Springer, D., T. Zima, and Z. Limanova. 2009. 'Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy', *Eur J Endocrinol*, 160: 791-7.
- Stagnaro-Green, A., M. Abalovich, E. Alexander, F. Azizi, J. Mestman, R. Negro, A. Nixon, E. N. Pearce, O. P. Soldin, S. Sullivan, W. Wiersinga, Pregnancy American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During, and Postpartum. 2011. 'Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum', *Thyroid*, 21: 1081-125.
- Stohl, H. E., J. Ouzounian, A. M. Rick, N. A. Hueppchen, and J. L. Bienstock. 2013. 'Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection?', *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26: 1139-42.
- Trendelenburg, M., M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova, S. Moll, S. Regenass, V. Fremeaux-Bacchi, J. Martinez-Ara, E. Jancova, M. L. Picazo, E. Honsova, V. Tesar, S. Sadallah, and J. Schifferli. 2006. 'High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis', *Nephrol Dial Transplant*, 21: 3115-21.

- Trendelenburg, M., J. Marfurt, I. Gerber, A. Tyndall, and J. A. Schifferli. 1999. 'Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients', *Arthritis Rheum*, 42: 187-8.
- Tudela, C. M., B. M. Casey, D. D. McIntire, and F. G. Cunningham. 2012. 'Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes', *Obstet Gynecol*, 119: 983-8.
- "Urinary iodine concentrations for determining iodine status." In. 2013. edited by World Health Organization, 1-5. Vitamin and Mineral Nutrition Information System.
- van de Geijn, F. E., R. J. Dolhain, W. van Rijs, J. M. Hazes, and C. J. de Groot. 2007. 'Mannose-binding lectin genotypes and pre-eclampsia: a case-control study', *Hum Immunol*, 68: 888-93.
- van de Geijn, F. E., R. J. Dolhain, W. van Rijs, S. P. Willemsen, J. M. Hazes, and C. J. de Groot. 2008. 'Mannose-binding lectin genotypes are associated with shorter gestational age. An evolutionary advantage of low MBL production genotypes?', *Mol Immunol*, 45: 1514-8.
- van de Geijn, F. E., A. Roos, Y. A. de Man, J. D. Laman, C. J. de Groot, M. R. Daha, J. M. Hazes, and R. J. Dolhain. 2007. 'Mannose-binding lectin levels during pregnancy: a longitudinal study', *Hum Reprod*, 22: 362-71.
- Vianna, P., G. K. Da Silva, B. P. Dos Santos, M. E. Bauer, C. A. Dalmaz, E. Bandinelli, and J. A. Chies. 2010. 'Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and pre-eclampsia in Brazilian women', *Am J Reprod Immunol*, 64: 359-74.
- Wong, E. M., K. M. Sullivan, C. G. Perrine, L. M. Rogers, and J. P. Pena-Rosas. 2011. 'Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children, and nonpregnant women', *Food Nutr Bull*, 32: 206-12.
- Yalakanti, D., and P. B. Dolia. 2016. 'Association of Type II 5' Monodeiodinase Thr92Ala Single Nucleotide Gene Polymorphism and Circulating Thyroid Hormones Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients', *Indian J Clin Biochem*, 31: 152-61.
- Zimmermann, M. B., M. Gizak, K. Abbott, M. Andersson, and J. H. Lazarus. 2015. 'Iodine deficiency in pregnant women in Europe', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3: 672-4.

14. Seznam publikací autora

14.1 Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce

- 1) Potluková E., Freiburger T., Límanová Z., Jiskra J., Telička Z., Bartáková J., Springer D., Vítková H., Trendelenburg M. Association between Low Levels of Mannan-Binding Lectin and Markers of Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy. *PLoS One*, 2013, vol. 8. ISSN 1932-6203. IF = 3, 24
- 2) Vítková H., Jiskra J., Springer D., Límanová Z., Telička Z., Bartáková J., Trendelenburg M., Potluková E. Anti-C1q autoantibodies are linked to autoimmune thyroid disorders in pregnant women. *Clinical and Experimental Immunology*, 2016, vol. 186, s. 10-17. ISSN 0009-9104. IF = 3, 73

14.2 Publikace s IF, které se nezabývají problematikou disertační práce

- 1) Krátký J., Vítková H., Bartáková J., Telička Z., Antošová M., Límanová Z., Jiskra J. Thyroid Nodules: Pathophysiological Insight on Oncogenesis and Novel Diagnostic Techniques. *Physiological Research*, 2014, vol. 63. ISSN 0862-8408. IF = 1, 881
- 2) Krátký J., Vítková H., Bartáková J., Lukáš J., Jiskra J. Neck Muscles and Content of Carotid Artery as Reference Tissue for Strain Ratio - a Novel Approach to Improve the Diagnostic Performance of Thyroid Elastography?. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2016, vol. 124, s. 192-197. ISSN 0947-7349. IF = 2,949
- 3) Jiskra J., Antošová M., Krátký J., Vítková H., Límanová Z., Marečková H., Potluková E. CXCR3, CCR5, and CRTH2 Chemokine Receptor Expression in Lymphocytes Infiltrating Thyroid Nodules with Coincident Hashimoto's Thyroiditis Obtained by Fine Needle Aspiration Biopsy. *Journal of Immunology Research*, 2016, vol. 2016. ISSN 2314-8861. IF = 4,27
- 4) Krátký J., Ježková J., Kosák M., Vítková H., Bartáková J., Mráz M., Lukáš J., Límanová Z., Jiskra J. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *International Journal of Endocrinology*, 2018, vol. 2018. ISSN 1687-8337. IF = 3,05

14.3 Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce

- 1) Vítková H., Potluková E. Suplementace jódu v období těhotenství a kojení. *Farmi News*, 2013, roč. 11, vol. 2013, č. 3, s. 24. ISSN: 1214-5017.

14.4 Publikace bez IF, které se nezabývají problematikou disertační práce

- 1) Potluková E., Vítková H., Límanová Z. Individuální přístup k pacientům při léčbě hypotyreózy. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2014, vol. 17, s. 85-90. ISSN 1211-9326.
- 2) Vítková H., Jiskra J. Tyreopatie v perimenopauze a seniu. *Klimakterická medicína*, 2014, vol. 19, s. 12-18. ISSN 1211-4278.
- 3) Bartáková J., Krátký J., Vítková H., Límanová Z., Khwaja K., Jiskra J. Overtesting of women on levothyroxine treatment during pregnancy. *American International Journal of Contemporary Scientific Research*, 2015, vol. 2, s. 80-89. ISSN 2349-4425.
- 4) Vítková H., Překlad článku od Girgis M. Ch., CliftonBligh J. R., Turner N., Lau L. S., Gunton E. J. Účinky vitamínu D na kosterní sval: pády, síla, sportovní výkonnost, inzulinová rezistence. *Revue endokrinologie*, 2015, vol. 18, s. 59-65. ISSN 1801-6413.

- 5) Vítková H., Překlad článku od Elisei R. Molekulární profily papilárních tyreoidálních tumorů se během posledních desetiletí změnil: Jak to lze vysvětlit? *Revue endokrinologie*, 2015, vol. 18, s. 9-11. ISSN 1801-6413.
- 6) Vítková H., Překlad článku od Wartofsky L. Subklinická hypertyreóza a riziko fraktury u žen. *Revue endokrinologie*, 2015, vol. 18, s. 20-20. ISSN 1801-6413.
- 7) Vítková H., Překlad článku od Selmer C., et al. Subklinická a manifestní tyreoidální dysfunkce a riziko celkové mortality a kardiovaskulárních příhod. *Revue endokrinologie*, 2015, vol. 18, s. 17-17. ISSN 1801-6413.
- 8) Vítková H., Překlad článku od Garin C. M., Arnold M. A., Lee S. J., Robbins J., Cappola R. A. Subklinická tyreoidální dysfunkce a fraktura kyčelního kloubu a kostní minerálová denzita u starších dospělých: The Cardiovascular Health Study. *Revue endokrinologie*, 2015, vol. 18, s. 18-19. ISSN 1801-6413.
- 9) Vítková H., Překlad článku od Randolph J. F. Jr., Zheng H., Avis N. E., Greendale G. A., Harlow S. D. Masturbace a sexuální funkce jsou spojeny se sérovými hladinami reprodukčních hormonů během období menopauzy. *Revue endokrinologie*, 2016, vol. 2016, s. 58-59. ISSN 1801-6413.
- 10) Vítková H., Překlad článku od Demers L. M., Hankinson S. E., Haymond S., Key T., Rosner W., Santen R. J., Stanczyk F. Z., Vesper H. W., Ziegler R. G. Měření estrogenu a jeho metabolitů: Doporučení z workshopu na základě klinických problémů. *Revue endokrinologie*, 2016, vol. 2016, s. 59-60. ISSN 1801-6413.
- 11) Vítková H., Překlad článku od Mohammed K., Abu Dabrh A. M., Benkhadra K., Al Nofal A., Carranza Leon B. G., Prokop L. J., Montori V. M., Faubion S. S., Murad M. H. Perorální versus transdermální estrogenová terapie a vaskulární příhody: systematické review a meta-analýza. *Revue endokrinologie*, 2016, vol. 2016, s. 46-47. ISSN 1801-6413.
- 12) Vítková H., Překlad článku od Crandall C. J., Aragaki A., Cauley J. A., Manson J. E., LeBlanc E., Wallace R., Wactawski-Wende J., LaCroix A., O'Sullivan M. J., Vitolins M., Watts N. B. Spojení menopauzálních vazomotorických symptomů s incidencí zlomenin. *Revue endokrinologie*, 2016, vol. 2016, s. 70-72. ISSN 1801-6413.
- 13) Vítková H., Překlad článku od Theodoraki A., Vanderpump J. P. M. Tyreotoxikóza a užívání amiodaronu: možnosti využití ultrazvuku v péči o pacienta. *Revue endokrinologie*, 2017, vol. 20, s. 30-31. ISSN 1801-6413.
- 14) Vítková H., Překlad článku od Orgiazzi J. Management pacientů s Gravesovou orbitopatií: iniciační zhodnocení, management mimo specializovaná centra a doporučené postupy. *Revue endokrinologie*, 2017, vol. 20, s. 34-34. ISSN 1801-6413.
- 15) Vítková H., Překlad článku od Bartalena L., Burch B. H., Burman D. K., Kahaly J. G. Evropský průzkum modelů klinických postupů v managementu Gravesovy choroby. *Revue endokrinologie*, 2017, vol. 20, s. 33-33. ISSN 1801-6413.
- 16) Vítková H., Překlad článku od Khong J. J., Finch S., De Silva Ch., Rylander S., Craig E. J., Selva D., Ebeling R. P. Rizikové faktory Gravesovy orbitopatie; the Australian Thyroid

Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *Revue endokrinologie*, 2017, vol. 20, s. 34-35. ISSN 1801-6413.

17) Vítková H., Překlad článku od Palermo A., Mangiameli G., Tabacco G., Longo F., Pedone C., Briganti I. S., Maggi D., Vescini F., Naciu A., Pantano L. A., Napoli N., Angeletti S., Pozzili P., Crucitti P., Manfrini S. PTH (1-34) jako primární prevence hypokalcémie. *Revue endokrinologie*, 2017, vol. 20, s. 48-48. ISSN 1801-6413.

18) Vítková H., Překlad článku od Tsvetov G., Hirsch D., Shimon I., Benbassat C., Masri-Iraqi H., Gorshtein A., Herzberg D., Shochat T., Shraga Slutzky I., Diker-Cohen T. Léčba thiazidy u primární hyperparatyreózy - nová indikace pro starý lék? *Revue endokrinologie*, 2018, vol. 21, s. 33-34. ISSN 1801-6413.

19) Vítková H., Překlad článku od Streeten A. E., Mohtasebi Y., Konig M., Davidoff L., Ryan K. Hypoparatyreóza: méně závažná hypokalcémie při léčbě vitaminem D2 ve srovnání s terapií kalcitriolem. *Revue endokrinologie*, 2018, vol. 21, s. 32-33. ISSN 1801-6413.

20) Vítková H., Překlad článku od Glynn N., Kenny H., Quisenberry L., Halsall J. D., Cook P., Tun K. T., McDermott H. J., Smith D., Thompson J. Ch., O'Gorman J. D., Boelen A., LadoAbeal J., Agha A. Účinek substituční terapie růstovým hormonem na tyreoidální osu. *Revue endokrinologie*, 2018, vol. 21, s. 29-30. ISSN 1801-6413.

21) Vítková H., Překlad článku od Bothra N., Shah N., Goroshi M., Jadhav S., Padalkar S., Thakkar H., Toteja S. G., Shivane V., Lila A., Bandgar T. Hashimotova tyreoiditida: riziko vzniku onemocnění v rodině a implikace pro screening u příbuzných prvního stupně. *Revue endokrinologie*, 2018, vol. 21, s. 33-34. ISSN 1801-6413.

22) Vítková H., Překlad článku od Jokar O. T., Fourman T. L., Lee H., Mentziger K., Fazeli K. P. Vyšší koncentrace TSH v rámci normálního rozmezí jsou spojeny s nevysvětlitelnou infertilitou. *Revue endokrinologie*, 2018, vol. 21, s. 20-23. ISSN 1801-6413.

23) Vítková H., Překlad článku od Isaksson S., Bogefors K., Stahl O., Ebehard J., Giwercman L. Y., Leijonhufvud I., Link K., Ora I., Romerius P., Bobjer J., Giwercman A. Vysoké riziko rozvoje hypogonadismu u mladých mužů po terapii neoplazie. *Revue endokrinologie*, 2019, vol. 22, s. 42-43. ISSN 1801-6413.

24) Vítková H. Substituce levotyroxinem. *Farmakoterapeutická revue*, 2021, vol. 6, s. 493-498. ISSN 2533-6878.