

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Téma: Onemocnění štítné žlázy u těhotných s diabetes mellitus 1. typu
Thyroid dysfunction during pregnancy in women with diabetes mellitus type 1

Školitel: MUDr. Kateřina Andělová

Vypracovala: Iva Galandáková

2005/2006

Poděkování

Ráda bych poděkovala MUDr. Kateřině Andělové za odbornou pomoc, ochotu a cenné rady při zpracování diplomové práce.

Obsah

1	Souhrn	3
2	Úvod	4
3	Teoretická část	5
3.1	Štítná žláza	5
3.1.1	Fyziologie štítné žlázy	5
3.1.2	Fyziologická adaptace během těhotenství.....	6
3.1.3	Patologie štítné žlázy.....	7
3.1.3.1	Nejdůležitější tyreopatie	9
3.1.4	Onemocnění štítné žlázy v těhotenství.....	11
3.1.4.1	Tyreotoxikóza a těhotenství	11
3.1.4.2	Hypothyreóza a těhotenství.....	12
3.1.4.3	Postpartální tyreoiditida (PPT)	14
3.2	DM 1. typu	15
3.2.1	Etiopatogeneze DM 1. typu	16
3.2.2	Symptomatologie DM 1. typu	17
3.2.3	Diagnostika a léčba DM 1. typu.....	18
3.2.4	DM 1. typu a těhotenství.....	20
3.2.4.1	Fyziologické změny metabolismu v těhotenství	20
3.2.4.2	Význam kompenzace diabetu	20
3.3	Vztah mezi DM 1. typu a patologií štítné žlázy	22
3.4	Vztah mezi DM 1. typu a patologií štítné žlázy během těhotenství	25
4	Kasuistiky.....	27
5	Závěr.....	29
6	Seznam použité literatury	30

1 Souhrn

Je známo, že autoimunitní onemocnění štítné žlázy v těhotenství a v poporodním období se u žen s diabetes mellitus 1. typu vyskytuje mnohem častěji než v běžné populaci. Obě tato onemocnění mají negativní vliv na vývoj plodu a zdraví matky. Proto je důležitá včasná diagnóza a dobrá kompenzace jak u diabetu, tak u štítné žlázy během těhotenství. Ženy s diabetes mellitus 1. typu by měly svá těhotenství plánovat a vždy by mělo být provedeno základní vyšetření štítné žlázy, stanovení TSH, FT4 a tyreoidálních protilátek.

Summary

It is known, that autoimmune disease of the thyroid gland during pregnancy and postpartum period is more often in women with diabetes mellitus type 1 than in general population. Both diseases negative influence developing of the foetus and health of the mother. Therefore is important timely diagnosis and good compensation both in diabetes and in thyroid gland. Women with diabetes mellitus type 1 should plan their pregnancy and always should be the thyroid gland investigate, measurement TSH, FT4 and thyroid antibodies.

2 Úvod

Prevalence onemocnění štítné žlázy v těhotenství a v poporodním období u žen s diabetes mellitus 1. typu je vyšší, než v běžné populaci. Udává se výskyt tyreopatií v průměru u 10 – 15% diabetiků. [11] Zatímco diabetes mellitus 1. typu je ženám diagnostikován před graviditou, většinou již v dětství, onemocnění štítné žlázy se nejčastěji manifestuje právě v období reprodukčním. Nejčastěji se jedná o autoimunitní postižení štítné žlázy. U hypotyreózy o chronickou difúzní lymfocytární tyreoiditidu, nejčastěji formu atrofickou a Hashimotovu chorobu, u hypertyreózy o Graves – Basedowovu tyreotoxikózu, která je spíše typická pro poporodní období.

Je prokázán negativní vliv dekompenzace diabetu na vývoj plodu a na komplikace během těhotenství u matky. Hlavní teratogenní účinek má hyperglykémie. Jak je diabetes kompenzován ukazuje hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c), kterou během těhotenství sledujeme. Onemocnění štítné žlázy vede ke špatné kontrole diabetu. U hypotyreózy je sklon k hypoglykémii a u hypertyreózy k hyperglykémii. Onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus se navzájem ovlivňují.

Často se na diagnózu onemocnění štítné žlázy během těhotenství přichází pozdě. Při hypotyreóze i hypertyreóze je v těhotenství zvýšená morbidita a mortalita plodu a komplikace u matky. Hypotyreóza navíc ovlivňuje negativně neuropsychický vývoj dítěte. Plod je v začátku svého vývoje odkázán na přísun hormonů štítné žlázy od matky, a proto bychom měli provést screening funkčních tyreopatií u všech žen ihned po zjištění gravidity nebo u žen, které graviditu plánují. A to vyšetření TSH, FT4, protilátky proti tyreoidální peroxidáze a dle možností i protilátky proti tyreoglobulinu. [3] U pacientek s diabetes mellitus 1. typu, je ještě větší riziko výskytu autoimunitního postižení štítné žlázy. Měly by proto svá těhotenství plánovat, aby koncepce byla v době, kdy je dobrá kompenzace diabetu i štítné žlázy.

Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o vztahu onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus 1. typu v těhotenství. Jedná se pouze o stručný přehled, protože o každé podkapitole by se dala napsat celá kniha. V první části je teorie týkající se onemocnění štítné žlázy, diabetes mellitus 1. typu, jejich vzájemného vztahu a změny v průběhu těhotenství. V další části jsem na dvou kasuistikách chtěla ukázat, jak se promítá teorie do praxe.

3 Teoretická část

V této části bych ráda uvedla základní údaje a teorii o onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus 1. typu, nejprve zvlášť a dále pak jejich vzájemný vztah, jak působí onemocnění štítné žlázy na diabetes mellitus 1. typu a jejich chování během těhotenství.

3.1 Štítná žláza

Onemocnění štítné žlázy jsou poměrně častou chorobou. U nás se odhaduje, že postihují asi 5% populace, avšak u žen, zejména středního a vyššího věku, jsou daleko častější a jejich prevalence dosahuje 10 – 15 %. [1]

Z hlediska anatomického je štítná žláza nepárový orgán, složený ze dvou laloků, spojených istmem – můstkem. Je uložena v oblasti chrupavky štítné a horní částí trachey, je tedy dobře přístupná všem diagnostickým přístupům a dobře fyzikálně vyšetřitelná. Funkční jednotkou jsou folikly. Jejich stěnu tvoří tyreocyty. Tyreocyty produkují hormony, které se ukládají uvnitř foliklů do koloidu - hmoty, jejíž hlavní složkou je tyreoglobulin. Z něj se uvolňují proteolýzou hormony štítné žlázy – trijodtyronin (dále T3) a tyroxin (dále T4). [6]

3.1.1 Fyziologie štítné žlázy

Z hlediska fyziologického je štítná žláza součástí endokrinního systému. Tvoří specifické hormony T3 a T4. Normálně se ze štítné žlázy uvolňuje zhruba 80% T4 a 20% T3. Metabolicky aktivní jsou pouze jejich volné formy, FT3 a FT4. [4]

Hlavní rozdíly mezi nimi jsou jejich rozlišná afinita k jaderným receptorům a tím jejich biologická aktivita (T3 je biologicky více aktivní než T4), dále T3 vzniká převážně v periférii deiodací T4, zatímco T4 je kompletně syntetizován ve štítné žláze. A v neposlední řadě je to jejich životnost, poločas T3 v krvi je jeden den, zatímco poločas T4 v krvi je jeden týden. [1]

Regulace funkce štítné žlázy je poměrně složitý děj, základem je tzv. hypotalamo - hypofyzární osa. V jádrech hypotalamu se tvoří TRH, hormon vyvolávající sekreci TSH z hypofýzy, k níž se dostává portálním oběhem. V hypotalamu se také tvoří látka tlumící sekreci TSH, je to somatostatin. TSH se krevní cestou dostává do štítné žlázy, kde stimuluje rozklad koloidu a uvolňování T3 a T4 do

oběhu. Sekrece TSH je zpětně tlumena vysokou hladinou T3 a T4 a naopak, nízká hladina T3 a T4 stimuluje výdej TSH. Při intenzivní a dlouhodobé stimulaci TSH může dojít i k růstu štítné žlázy. [1]

Hormony štítné žlázy – T3 a T4 obsahují jód, který je k jejich tvorbě nezbytný. V krvi cirkulují převážně ve formě vázané (99%), nejvíce cirkulujícího T3 a T4 je vázáno na globulin (dále TBG – thyroid binding globulin), další vazující proteiny jsou prealbumin a albumin. Méně než 1% je ve volné formě a právě tato volná forma vstupuje do buněk, kde se váže na jaderné receptory.

Funkci štítné žlázy posuzujeme hlavně na základě hladiny hormonů T4, T3 a TSH. Výhodnější je vyšetřovat volné frakce – FT4, FT3. Rozmezí fyziologických hodnot ukazuje Tab.2. Základním postupem je také vyšetřování protilátek, které vznikají při autoimunitním onemocnění postihujícím štítnou žlázu a jsou namířeny proti jednotlivým antigenním strukturám tyreocytů. Jsou to: protilátky proti tyreoglobulinu (anti – TG), proti tyreoidální peroxidáze (anti - TPO) a protilátky proti TSH receptoru (anti – TSHr), které mohou být stimulující i tlumivé, souhrnně se hodnotí tzv. vyšetřením TRAK. [1]

3.1.2 Fyziologická adaptace během těhotenství

Z hlediska metabolického - produkce, cirkulace, zásoby hormonů, to vše se během těhotenství mění. Navíc i v různých stádiích těhotenství dochází k odlišným změnám. Například ke změně hladiny TBG dochází v prvním trimestru těhotenství. [4]

Na začátku těhotenství dochází ke zvýšené tvorbě TBG díky stimulaci estrogenů na jeho syntézu a také ke snížené degradaci TBG v játrech. Bazální sekrece se zvyšuje 2 – 3krát. Proto je i zvýšená celková frakce T3 a T4. Volná frakce těchto hormonů je obvykle v mezích normy, může být ale mírně zvýšená v prvním trimestru a mírně snižena ve třetím trimestru těhotenství. [4]

Lidský placentární choriogonadotropin – hCG, který dosahuje maximálních hodnot mezi 8. a 14. gestačním týdnem, způsobuje inhibici hypofýzy a tím pokles TSH a mírný vzestup FT4. U 20% žen dosáhne dokonce TSH hladiny nižší, než je dolní hranice normy. U většiny těhotných žen nedojde ale k žádným klinickým projevům. Může se vyskytnout přechodná gestační hypertyreóza., která vznikne díky stimulaci štítné žlázy hCG. [6]

Další fyziologickou adaptací je redukce plazmatického jódu. Hladina jódu v plazmě klesá během těhotenství jednak v důsledku spotřeby jódu plodem (monodejodinázy typ 2. a 3. byly nalezeny v placentě), a také díky vzestupu renální clearance jódu matky. Z tohoto důvodu také doporučila Světová zdravotnická organizace 200 µg/den jódu pro těhotné ženy. Doporučená denní dávka pro dospělé je jinak 150 µg/den. Tento pokles plazmatického jódu je spojen s tím, že asi u 15% žen dochází k viditelnému nárůstu velikosti štítné žlázy. Štítná žláza se ale vrací do normální velikosti v poporodním období. V tomto případě nedochází ke změně funkce štítné žlázy. [2]

Protilátky proti štítné žláze, proti tyreoperoxidáze (anti – TPO) a proti tyreoglobulinu (anti – TG), jsou detekovány u více než 20% těhotných. Jejich hladiny klesají v posledním trimestru, ale může dojít k jejich růstu po porodu. [4]

S ohledem na zdárný průběh těhotenství, poporodního období i pro zdravý psychomotorický vývoj dítěte se doporučuje screening funkčních tyreopatií u všech žen ihned po zjištění gravidity nebo u žen, které graviditu plánují. A to vyšetření TSH, FT4, protilátky proti tyreoidální peroxidáze a dle možností i protilátky proti tyreoglobulinu. [3] Tento screening ale zatím není u nás součástí doporučených postupů.

3.1.3 Patologie štítné žlázy

Co se týče onemocnění štítné žlázy, postupujeme v naší rozvaze asi takto:

1. Jaká je funkce štítné žlázy
2. Jaká je velikost štítné žlázy, její tvar a vztah k okolí
3. Jaká je patofyziologická povaha onemocnění (autoimunitní proces, nedostatek jódu, nádorové onemocnění, atd.)

Funkce štítné žlázy je buď optimální – laboratorní hodnoty T3, T4 a TSH jsou v rozmezí daných hodnot, zvýšená – mluvíme o hypertyreóze či tyreotoxikóze nebo snižená – mluvíme o hypotyreóze. Rozmezí fyziologických hodnot hormonů štítné žlázy a TSH jsou uvedeny v tabulce 1. Musíme vycházet z klinického obrazu, anamnézy a také laboratorních výsledků. Klinické známky onemocnění shrnuje tabulka 2.

Tabulka 1 Rozmezí fyziologických hodnot hormonů štítné žlázy a TSH

Hormon	Rozmezí	Odchyly
TSH (tyreotropní hormon)	0,20 – 4,00 mIU/l	Vyšší u hypotyreózy (a centrální tyreotoxikózy), nižší u tyreotoxikózy (a centrální hypotyreózy)
T4 (celkový tyroxin)	60 – 150 nmol/l	Vyšší u tyreotoxikózy (většinou nižší u hypotyreózy), ovlivněn koncentrací TBG !
FT4 (volný tyroxin)	12 – 25,0 pmol/l	Vyšší u tyreotoxikózy (většinou nižší u hypotyreózy), není ovlivněn hladinou TBG
T3 (celkový trijodotyronin)	1,20 – 2,70 nmol/l	Vyšší u tyreotoxikózy, může být nižší i normální u hypotyreózy, částečně ovlivněn koncentrací TBG
FT3 (volný trijodotyronin)	5,5 – 9,0 pmol/l	Vyšší u tyreotoxikózy, může být nižší i normální u hypotyreózy

Zdroj: [1]

Tabulka 2 Klinický obraz u hypotyreózy a tyreotoxikózy

Klinický obraz	Hypotyreóza	Tyreotoxikóza
Oběhové potíže a příznaky	Bradykardie	Tachykardie (klidová), arytmie (extrasystoly), fibrilace síní
Kůže	Suchá, hrubá, chladná kůže, infiltrace podkoží (myxedém)	Jemná, teplá, opocená kůže, prořídle ochlupení, někdy pigmentace
Nervové a psychické změny	Únava, spavost, snížená výkonnost, zpomalené reakce, hyporeflexie	Nervozita, nespavost, neklid, hyperreflexie, třes (typicky jemný, frekventní), nápadná překotnost
Gastrointestinální změny	Nadýmání, zácpa	Zvýšená a urychlená pasáž, pocit hladu, průjmy
Pohybový systém	Svalová ztuhlost, bolesti svalů i kloubů	Atrofie svalstva, hlavně kořenového a žvýkacího, adynamie
Oční	Otoky víček	Retrakce víček, vyšší lesk, u endokrinní orbitopatie periorbitální edémy
Hlas	Zhrubělý, hlubší	Tremor
Tolerance tepla	Zimomřivost	Termofobie

Zdroj: [15]

3.1.3.1 Nejdůležitější tyreopatie

Eufunkční struma – je difúzní nebo uzlovité zvětšení štítné žlázy (= struma) s normální funkcí, které není způsobené zánětlivým, autoimunitním ani maligním procesem. Nejčastější příčinou bývá nedostatek jódu. Z epidemiologického hlediska se rozlišuje struma endemická, kde je příčinou nedostatek jódu, tedy faktor exogenní a struma sporadická, která je podmíněna faktory endogenními. [4]

Ve stručnosti, diagnóza stojí na průkazu eufunkce, stačí vyšetření TSH a FT4. K vyloučení autoimunitní tyreopatie můžeme stanovit protilátky anti - TPO a anti - TG. Léčba spočívá v podání tyroxinu nebo jódu nebo kombinace obou. Při nedostatečném účinku možno indikovat totální tyreoidektomii. [1]

Hypotyreóza – onemocnění charakterizované nedostatečnou sekrecí tyreoidálních hormonů. Je to choroba poměrně častá, v některých věkových skupinách postihuje 2 – 3% žen. Rozlišujeme hypotyreózu centrální, kde je porušena hypotalamo - hypofyzární osa a periferní, která je dána poklesem funkce štítné žlázy, která buď chybí, nebo je poškozena. Nejdůležitější příčiny hypotyreózy jsou autoimunitní tyreopatie (m. Hashimoto), stav po tyreoidektomii, léčbě radiojódem, těžký nedostatek jódu a v dětství vrozené poruchy. V laboratorním vyšetření je zvýšené TSH a pokles FT4, hodnoty T3 mají malou výpovědní hodnotu. Léčba spočívá v podávání hormonů štítné žlázy, obvykle tyroxinu. [1] Tzv. subklinická hypotyreóza je stav, kdy hodnoty FT4 jsou ještě v normě, ale TSH je již zvýšené, léčbu obvykle nevyžaduje.

Tyreotoxikóza – je klinický syndrom způsobený nadměrnou produkcí hormonů štítné žlázy. Jeho nejčastější příčinou bývá nadměrná činnost štítné žlázy – hypertyreóza (tyto termíny se používají často promiskue). Odhaduje se, že asi 5% žen má celoživotní riziko vývoje hypertyreózy. [6] Mezi nejčastější příčiny tyreotoxikózy patří autoimunitní Graves – Basedowova (dále GB) tyreotoxikóza, dále toxická uzlová struma, tyreoiditidy, iatrogenní tyreotoxikóza a gestační tyreotoxikóza. U GB tyreotoxikózy je příčinou tvorba stimulujících protilátek, specifických imunoglobulinů proti TSH receptoru na povrchu tyreocytů. Protilátky mohou také jen receptor blokovat a pak dochází k hypotyreóze. U těhotných žen dochází k transplacentárnímu přesunu protilátek, které mohou vyvolat tyreotoxikózu i u plodu.

Toto onemocnění postihuje častěji ženy. Základem laboratorní diagnózy je snížená hladina TSH, zvýšená hladina FT4 a FT3. K průkazu imunogenního původu slouží vyšetření TRAK, tj. protilátek proti TSH receptoru, ty jsou přítomné v 80% a více. Mohou být pozitivní i anti – TPO, ty se ale vyskytují i u jiných onemocnění štítné žlázy. [6] Diagnózu podporuje klinický obraz – hmatná difúzní struma a sonografické vyšetření štítné žlázy se sníženou echogenitou a zvýšeným průtokem krve. Také endokrinní orbitopatie je přítomna u 70 – 80% pacientů s GB tyreotoxikózou. K dalšímu projevu patří pretibiální myxedém. Léčba spočívá z první fáze - zklidnění a druhé fáze - definitivního řešení. Zklidnění dosahujeme tyreostatiky, definitivním řešením je totální tyreoidektomie. Vzhledem k odlišné léčbě je nutno odlišit formu tyreotoxikózy při destrukci štítné žlázy – tyreoiditida různého původu. [1]

Záněty štítné žlázy – tyreoiditidy - tvoří heterogenní skupinu zánětů, při kterých dochází k různým histologickým změnám ve štítné žláze. Jsou to onemocnění, které se liší svou etiologií a délkou trvání. Základní rozdělení je na záněty akutní, subakutní a chronické. **Akutní** tyreoiditida - funkce štítné žlázy nebývá poškozena, nejčastěji je bakteriálního původu. **Subakutní** tyreoiditida (de Quervain), zřejmě virového původu, funkce štítné žlázy bývá přechodně změněna. **Chronická** tyreoiditida, zde řadíme Riedlovu fibrózní tyreoiditidu, s nejasnou etiologií a difúzní lymfocytární tyreoiditidu (DLT).

Nejčastěji se vyskytujícím zánětem štítné žlázy je chronická difúzní lymfocytární tyreoiditida, která je autoimunitního původu. Mezi její formy patří - Hashimotova tyreoiditida, atrofická asymptomatická DLT, poporodní tyreoiditida, DLT dětí a mladistvých a idiopatická tyreoiditida. Hashimotova choroba je u nás nejčastější tyreopatií postihující zejména ženy středního a vyššího věku. Je také nejčastější příčinou hypotyreózy a strumy v oblastech s dostatkem jódu. V typickém obraze vzniká struma, u nás častěji uzlová než difúzní, která se vyvíjí několik let. Postupně dochází k poklesu funkce - hypotyreóze, na začátku může být funkce přechodně zvýšena. K diagnostice používáme průkaz autoimunitního procesu, tedy protilátky proti tyreoglobulinu (anti – TG) a anti – TPO. Dále sonografie, kde se zobrazuje snížená echogenita žlázy, cytologický průkaz kulatobuněčného infiltrátu, eventuelně změn tyreocytů a hlavně klinický obraz. Funkci štítné žlázy posuzujeme dle laboratorních hodnot TSH a FT4. Hladiny FT4 kolísají od nízkých až po vysoké. Nejčastěji jsou normální, nebo snížené. [6] Léčba je substituce tyreoidálními hormony. Aτροφická forma autoimunitní tyreoiditidy se liší od Hashimotovy choroby

rychlejším vývojem do hypotyreózy, negativním palpačním nálezem na krku a chyběním dalších lokálních symptomů. Často uniká pozornosti.

3.1.4 Onemocnění štítné žlázy v těhotenství

Onemocnění štítné žlázy u žen v plodném věku není zase tak vzácné. Ve většině případů je autoimunitního původu. U většiny žen s hypertyreózou je to Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza. V případě hypotyreózy je nejčastější chronická difúzní lymfocytární tyreoiditida, její formy - Hashimotova choroba a atrofická forma DLT. [6]

3.1.4.1 Tyreotoxikóza a těhotenství

Prevalence tyreotoxikózy v těhotenství je okolo 0,2%. [7] Subjektivní příznaky vyskytující se při tyreotoxikóze se lehce zamění s normálními fyziologickými symptomy v těhotenství a jen laboratorní testy nám pomohou odlišit normální průběh těhotenství od onemocnění štítné žlázy. Během normálního těhotenství nedochází ke změnám funkce štítné žlázy. Pouze na konci 1. trimestru se může vyskytnout přechodná hypertyreóza – gestační hypertyreóza neautoimunitního původu, která se dává do souvislosti se stimulací štítné žlázy lidským placentárním choriogonadotropinem. Při hypertyreóze hladina FT4 stoupá a TSH je sníženo.

Nejčastější příčinou hypertyreózy v těhotenství je Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza, a to ve více než 85%. [7] Její perzistenci či relaps je třeba vyloučit již na začátku těhotenství. Uvádí se, že skoro u poloviny žen, které se léčily na GB tyreotoxikózu již před těhotenstvím a byly kompenzovány, dochází k relapsu tyreotoxikózy po těhotenství. [6] GB tyreotoxikóza se může také manifestovat až v průběhu těhotenství. Protilátky které jsou namířeny proti TSH receptoru a stimulují štítnou žlázu prochází placentou a mohou způsobit tyreotoxikózu u plodu. Proto by kontrola štítné žlázy měla být provedena především před začátkem těhotenství a následně během a po ukončení gravidity, v 6 – 8 týdenních intervalech.

Důležitost diagnózy a léčby hypertyreózy během těhotenství souvisí s poškozením plodu. Jednak je to zvýšené riziko narození mrtvého plodu, intrauterinní růstová retardace, novorozenecká tyreotoxikóza, u matky preeklampsie, srdeční selhání, infekce, abrupce placenty, předčasný porod a tyreotoxická krize. Při tyreotoxikóze je také zvýšené riziko předčasných potratů, mechanismus ale zatím

není znám. [2] Incidence novorozenecké a mateřské morbidity je mnohem vyšší tam, kde není hypertyreóza pod dobrou kontrolou.

Novorozenecká tyreotoxikóza se vyskytuje přibližně v 1% u dětí, které se narodily matkám s GB tyreotoxikózou. Proto by měly být kontrolovány protilátky proti TSH receptoru před začátkem těhotenství a následně během 3. trimestru těhotenství. Protilátky proti TSH receptoru tyreocytů mohou mít jak stimulační, tak i inhibiční efekt. Pokud je efekt inhibiční, může u plodu způsobit hypotyreózu se symptomy - bradykardie, struma, růstová retardace, atd. Pokud je podezření na poruchu funkce štítné žlázy u plodu, k vyloučení se provádí amniocentéza nebo kordocentéza. Z plodové vody získáme hodnoty TSH, T4 a T3 odpovídající sérovým hladinám plodu. [2] V ČR je jinak zaveden celoplošný screening novorozenců, který se provádí 4. – 5. den po narození a jsou jím vyhledávány děti s hyperfenylalaninemií a kongenitální hypotyreózou.

Léčba tyreotoxikózy při graviditě nese svá úskalí. Aktivní účast pacientky je rozhodující pro úspěšný průběh gravidity, proto je třeba jí vysvětlit rizika choroby a informovat ji o projevech, způsobu léčby a k čemu může dojít po porodu. Tyreotoxikózu léčíme tyreostatiky, většina autorů doporučuje propyltiouracil (upřednostňují jej před karbimazolem), protože méně prochází placentou do cirkulace plodu, popř. do mateřského mléka. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby tyreostatiky je agranulocytóza, proto jsou doporučeny časté kontroly krevního obrazu. Je zde riziko při předávkování, hypotyreózy u matky i plodu, s možným ovlivněním psychomotorického vývoje plodu. Proto při léčbě tyreotoxikózy se snažíme držet hodnoty hormonů FT4 v horním pásmu normy v mírné hypertyreóze. Po docílení udržovací dávky tyreostatika ho často kombinujeme s podáváním malé dávky tyroxinu. [6]

3.1.4.2 Hypotyreóza a těhotenství

Donedávna byla hypotyreóza v těhotenství považována za velmi vzácnou a to díky snížené fertilitě žen s neléčenou hypotyreózou. Nyní jsou známé komplikace jako spontánní potraty (více než dvakrát častěji oproti zdravým ženám), předčasné porody, perinatální mortalita (mrtvě narozený plod a úmrtí novorozence), vrozené anomálie a opožděný psychomotorický vývoj dítěte. Podle posledních dostupných dat se hypotyreóza vyskytuje v 1 z 1600 až 2000 porodů. [8]

Nejčastější příčina hypotyreózy v těhotenství je chronická difúzní lymfocytární tyreoiditida autoimunitního původu. U těhotných žen ji vidíme ve dvou formách a to buď jako Hashimotovu tyreoiditidu s hmatnou strumou, nebo jako formu atrofickou, kde štítná žláza podlehne destrukci v důsledku autoimunitního procesu. Další možnou příčinou hypotyreózy, ale méně častou, je stav po tyreidektomii nebo po léčbě radiojódem při terapii GB tyreotoxikózy. Nejlepší laboratorní ověření je zvýšená hladina TSH, snížené FT4 a přítomnost anti – TPO.

Hypotyreóza je často přehlédnuta a to i přes její zjevné příznaky – únava, suchá kůže, vypadávání vlasů, příbytek na váze (i přes sníženou chuť k jídlu), nesnášenlivost chladu (což je u těhotných spíše naopak). Struma může i nemusí být hmatná. Tepová frekvence může být nižší než bychom očekávali v těhotenství. [8]

V graviditě bychom měli pravidelně monitorovat stav žen s hypotyreózou a to v 6 – 8 týdenních intervalech. Při cíleném sledování v graviditě nejednou překvapí, že ženy co měly před graviditou laboratorně ověřenou subklinickou hypotyreózu nevyžadující léčbu, během gravidity u nich dojde ke zhoršení a k manifestaci závažné hypotyreózy. [6] Tyreoidální hormony jsou velmi důležité zejména pro plod, pro vývoj jeho mozku, hypotalamo – hypofyzární – tyreoidální osy a intelektu postnatálně. Plod začíná tvořit hormony štítné žlázy až od 10 - 12. týdne intrauterinního vývoje. Do té doby je závislý na přísunu hormonů od matky transplacentárně. Proto je třeba důsledně dbát na substituci tyroxinem u hypotyreózy matky. [6]

U dětí matek s hladinou TSH během gravidity jen lehce zvýšenou se zjistilo, že i tato subklinická hypotyreóza má vliv na neuropsychický vývoj dítěte. V 7 – 9 letech, ve srovnání s kontrolou, měly v průměru o 7 bodů nižší IQ. [6] Z uvedeného vyplývá že je třeba sledovat a léčit i subklinickou hypotyreózu. Toto platí zvláště pro 1. trimestr gravidity, kdy je plod odkázán pouze na dodání hormonů od matky. V tomto období dochází také k zajímavému jevu. Díky stoupající hladině hCG, který stimuluje štítnou žlázu k produkci hormonů, klesá současně TSH. Tento jev je přechodný, ale může zastřít hypotyreózu matky. Proto se v 1. trimestru zdá jako lepší ukazatel funkce štítné žlázy FT4. Od 4. měsíce gravidity klesá postupně hCG a TSH se vrací k normě. V tomto případě se varuje před tyreostatickou léčbou. [17]

Ještě v jednom případě může dojít ke snížené dodávce hormonů štítné žlázy plodu. Je to deficit jódu, který vede ke snížené tvorbě hormonů. Vyskytuje se v geograficky vymezených oblastech s nedostatkem jódu, projevuje se strumou,

kteřá je dle své etiologie nazvána endemickou strumou. Na jejím vzniku se podílí i tzv. strumigeny, tedy potraviny (kapusta, zelí, květák,...), které interferují s tyreoidálním metabolismem jódu. Deficit jódu se může projevit také sníženým neuropsychickým vývojem plodu, až endemickým kretenizmem s mentální retardací.

3.1.4.3 Postpartální tyreoiditida (PPT)

Postpartální tyreoiditida je syndrom přechodné nebo trvalé dysfunkce štítné žlázy, který se objevuje v prvním roce po porodu a je způsoben autoimunitním zánětem štítné žlázy. Jsou přítomny protilátky anti – TPO a anti – TG. Pokládá se za akutní fázi destrukce štítné žlázy a formu poporodní manifestace chronické autoimunitní DLT, onemocnění vyvíjející se několik roků již předtím. Vede k destrukci tyreocytů. [6]

V oblastech s dostatkem jódu se její prevalence udává okolo 5 – 7% žen po porodu. U pacientek s DM 1. typu se incidence PPT uvádí nejméně 15%. U žen s pozitivitou anti – TPO na začátku gravidity se asi u 30 – 52% vyvine PPT. [6]

Klasický průběh PPT má dvě fáze: po fázi tyreotoxické následuje hypotyreóza. Choroba však může probíhat i jako samostatná tyreotoxikóza nebo hypotyreóza. Třetí fáze, uzdravení, nastává v 80% do 12 měsíců po porodu. Zůstává ale větší riziko relapsu a rozvoje trvalé hypotyreózy. [9] Nejčastěji trvá fáze tyreotoxikózy 2 – 8 týdnů, způsobuje ji uvolňování tyreoidálních hormonů při destrukci tyreocytů. Trvání fáze hypotyreózy je variabilní, zhruba 4 – 6 měsíců a je klinicky důležitější. Symptomy během obou fází jsou často mírné a nespecifické. Proto není hodně pacientů vůbec diagnostikováno. Únava, která je nejčastějším steskem, je totiž běžná v poporodním období. Někdy je ale viditelná bolestivá struma. PPT je také spojována s depresí v poporodním období. Studie ukazují, že deprese je častější u pacientek s PPT než u zdravých. [6, 9]

Diagnóza PPT není jednoznačná. Měli bychom na ni myslet u žen do 9. měsíce po porodu, pokud u nich najdeme zvětšenou štítnou žlázu nebo symptomy svědčící pro hypotyreózu nebo tyreotoxikózu a přítomnost anti – TPO. Koncentrace TSH bývají abnormální – během tyreotoxické fáze klesá hladina TSH a během hypotyreózy hladina TSH stoupá. Hladina FT4 se také mění, zrcadlově s TSH. [6, 9]

PPT se může podobat svými symptomy GB tyreotoxikóze, která je běžnou příčinou poporodní tyreotoxikózy. Nejčastěji se rozvíjí v plodném období ženy,

v prvním roce po porodu, ale nedosahuje prevalence jako PPT. Pokud už měla žena GB tyreotoxikózu před těhotenstvím, dochází ke zhoršení v prvním trimestru, ve druhém a třetím jde do remise a po porodu dochází k relapsu. Často ji lze jen s těžší odlišit od PPT, ale je-li přítomná orbitopatie a cirkulující protilátky proti TSH receptoru (anti – TSHr), svědčí to pro GB tyreotoxikózu. [9]

Léčba ve fázi tyreotoxikózy je symptomatická (beta – blokátory) bez tyreostatik, u hypotyreózy je substituční tyroxinem.

3.2 DM 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu byl dříve označován jako „insulin – dependentní diabetes mellitus“ (IDDM 1) nebo „juvenilní diabetes mellitus“, a to proto, že je to onemocnění charakterizované absolutním deficitem endogenní produkce inzulínu a tedy závislosti na zevním podání inzulínu, které je nezbytné pro přežití nemocného. Také jeho maximální incidence je ve věkovém období 12 – 14 let. [6, 10]

Diabetes mellitus 1. typu je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, jehož podstatou je buňkami (T – lymfocyty) zprostředkovaná destrukce β – buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, která postupně vede k absolutnímu nedostatku inzulínu. Následně dochází k poruchám metabolismu sacharidů, tuků a dalších metabolických pochodů, do kterých tento hormon zasahuje. [6, 10]

DM 1. typu většinou začíná v dětství a dospívání, ale může se rozvinout v kterémkoliv věku. V České republice podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky v roce 1998 z celkového počtu 609 tisíc diabetiků mělo 7,4% diabetes mellitus 1. typu. Onemocnění se rozvíjí jako výsledek vzájemné interakce mezi faktory genetické predispozice a enviromentálními faktory. Pacienti jsou obvykle štíhlí, obezita ale nemoc nevyklučuje, je ale spíš specifická pro DM 2. typu. U pacientů s DM 1. typu je zvýšený výskyt jiných autoimunitních onemocnění, jako GB tyreotoxikóza, Hashimotova choroba, Addisonova choroba, vitiligo či perniciózní anémie.

DM 1. typu rozdělujeme na dva podtypy:

- 1) Autoimunitně podmíněný typ: má ho většina pacientů, podle průběhu se rozlišuje:
 - a) Forma klasická ,s rychlým začátkem a plně rozvinutým klinickým obrazem, obvykle začíná v dětství

b) Forma latentní, pomalu se rozvíjející se začátkem v dospělém věku (obvykle po 35. roce), při které v době manifestace obvykle chybí charakteristické klinické projevy. Tato forma se v literatuře označuje jako latentní autoimunitní diabetes mellitus dospělých (*LADA*).

2) Idiopatický diabetes mellitus 1. typu je vzácnější, etiologii neznáme a autoimunitní projevy nejsou přítomné.

3.2.1 Etiopatogeneze DM 1. typu

Vlastní příčina vzniku diabetes mellitus 1. typu dosud nebyla objasněna. Je zde souhra několika faktorů. Na zániku populace β – buněk se však u většiny nemocných nepochybně podílí vrozená dispozice spolu s autoimunitní reakcí, jejímž spouštěcím mechanismem by mohl být zatím neznámý faktor vnějšího prostředí.

Z hlediska genetického jde zřejmě o polygenní dědičnost. Pacient pravděpodobně dědí genetické faktory, které samy o sobě nejsou rizikové, ale jejich přítomnost riziko pro onemocnění zvyšuje. Známe geny antigenů HLA (human leucocyte antigen), které leží na krátkém raménku 6. chromozomu a které hrají klíčovou úlohu v patogenezi DM 1. typu. Tento lokus byl v poslední době nazván IDDM 1. Existuje již více takto definovaných lokusů, IDDM 1 – IDDM 15. Mezi predisponující HLA geny patří HLA – DR3, - DR4, - DQ2, - DQ8 a nepřítomnost ochranných genů HLA – DR2, - DQ6. [6, 10, 11]

Pro autoimunitní mechanismus svědčí nejen přítomnost autoprotilátek a T – lymfocytů namířených proti antigením strukturám β – buněk ostrůvků pankreatu, ale i genetická vnímavost sdružená s HLA molekulami, souvislost s jinými autoimunitními chorobami a účinnost imunologické intervence. Imunitní mechanismy však stále ještě nejsou objasněny, navíc studie jsou prováděny především na zvířatech. Z T – lymfocytů se uplatňují nejvíce cytotoxické a supresorové. [11]

I přesto, že se předpokládá podíl genetické složky až v 70% v některých oblastech, samotná genetická predispozice nestačí k manifestaci DM 1. typu. Velkou roli hrají enviromentální faktory. Předpokládáme úlohu virové infekce v patogenezi DM 1. typu a to proto, že je více než náhodná souvislost mezi virovým infekčním onemocněním (parotitida, hepatitida, infekční mononukleóza, vrozená rubeola, infekce enteroviry – obzvláště Coxsackie B a další) a nástupem DM 1. typu. Zjistila se podobnost mezi antigenní strukturou β – buněk a bílkovinou viru, což může vést k tomu, že se při virové infekci spustí autoimunitní proces. [6] Dále jsou to vlivy dietní,

zde jde ale pouze o nepotvrzené nálezy, které jsou stále předmětem výzkumu. Diskutuje se vliv kravského mléka podávaného kojencům a mladým dětem, glutenu a sójového proteinu. [11]

Destrukce β – buněk ostrůvků pankreatu je zprostředkována buňkami (T – lymfocyty). Proti uvolněným antigenním strukturám se však paralelně tvoří i specifické autoprotilátky. Ty do procesu autoimunní inzulitidy nezasahují, ale jsou výbornými periferními markery, které odráží autoimunitní proces. Autoprotilátky nalezené u inzulitidy jsou proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GADA), proti tyrozinovým fosfatázám (IA–2A), proti inzulinu (IAA), proti antigenům cytoplazmy buněk ostrůvků (ICA). Patří do skupiny IgG. Autoprotilátky proti antigenním strukturám β – buněk pankreatu jsou přítomné u více než 70% pacientů s nově zjištěným DM 1. typu. Výskyt autoprotilátek předchází začátku klinických symptomů (někdy až o několik let), což umožňuje jejich využití k časně diagnostice. [6]

3.2.2 Symptomatologie DM 1. typu

Typicky se diabetes manifestuje u osob do 30 – 40 let věku, často v období těžkého psychického stresu nebo při horečnatě probíhající viróze. Za těchto podmínek jsou větší nároky na inzulin a pokud je inzulinová sekrece snížena, dojde k manifestaci diabetu. Nedostatek inzulinu vede k hyperglykémii a dehydrataci. Nemocný pociťuje únavu, slabost, pije velké množství tekutin (polydipsie) a v důsledku osmotické diurézy při glykosurii má polyurii. Při akutním průběhu vede nedostatek inzulinu k rychlému rozvoji těžké hyperglykémie a ketoacidózy, které vrcholí vznikem ketoacidotického kómatu. Po odeznění onemocnění, během kterého se diabetes manifestoval, klesnou nároky na inzulin a symptomy diabetu mohou na několik měsíců odeznít. (Příznaky diabetu mohou být přičítány infekci). Toto období se nazývá obdobím „lábánek“ – honeymoon period. Dále však nepozorovaně probíhá destrukce zbývajících β – buněk ostrůvků pankreatu, až k nulové sekreci inzulinu. V tomto období se diabetes manifestuje hyperglykemií s ketoacidózou a nemocný je odkázán na doživotní léčbu inzulinem.

Pokud destrukční proces probíhá pomalu a stále je zachována minimální reziduální sekrece inzulinu, může se diabetes projevit až v pozdějším věku a tomuto typu diabetu 1. typu s menším sklonem ke vzniku ketoacidózy říkáme LADA – Latent autoimmune diabetes in adults. [10, 11] Onemocnění se tedy může manifestovat akutně, až s hyperglykemickým ketoacidotickým kómatem, nebo chronickým

chátráním s úbytkem hmotnosti a únavou, které také nakonec může vyústit do kómatu. Většina pacientů je štíhlé postavy a vzniklá metabolická porucha vede k dalšímu váhovému úbytku.

3.2.3 Diagnostika a léčba DM 1. typu

Pro diabetes mellitus 1. typu svědčí hyperglykémie (tj. glykémie v žilní plazmě nalačno opakovaně $\geq 7,0$ mmol/l), současně s glykosurií a ketonurií a mladší věk v době manifestace. Vyšetřujeme hladinu C – peptidu („spojovací“ peptid, odštěpovaný při tvorbě inzulínu z proinzulínu, jehož výdej z pankreatu je shodný s výdejem inzulínu) a typických protilátek proti glutamátdekarboxyláze (GADA), proti tyrozinfosfatáze (IA – 2A) a proti inzulínu (IAA). V naprosté většině si ale k diagnóze vystačíme s hyperglykemií, glykosurií, ketonurií, sklonem ke ketoacidóze a věk při začátku onemocnění. [11]

Nástrojem laboratorní diagnózy diabetes mellitus se stává dle WHO/ADA (Americká Diabetická Společnost) stanovení glukózy v plazmě žilní krve nalačno – FPG (Fasting Plasma Glucose). Jsou doporučena tato kritéria – tabulka 3.

Tabulka 3 Kritéria hodnocení FPG (WHO/ADA):

glykémie v žilní plazmě

Vyloučení Diabetes mellitus	< 5,6 mmol/l
Zvýšené riziko DM = IFG (Impaired Fasting Glucose)	$\geq 5,6$ až < 7,0 mmol/l
Diabetes mellitus	$\geq 7,0$ mmol/l

Při terapii je základem úspěšné léčby seznámení pacienta s chorobou, edukace pacienta a nefarmakologická a farmakologická opatření. Všichni nemocní s diabetem 1. typu by měli být dispenzarizováni ve specializovaných diabetologických poradnách.

Z nefarmakologické léčby je základem dietoterapie, kdy je pacientům doporučena diabetická dieta. Pacientovi je určen celkový kalorický příjem na den a je stanoveno kolik % z toho je hrazeno sacharidy (55 – 60%), kolik tuky (max. 30%) a bílkovinami (max. 15%). Důležitý je také přísun tekutin, nejméně 2l za den. Protože je u diabetu základní metabolickou odchylkou porucha metabolismu sacharidů, pacient je seznámen, jaké by měly být jeho glykémie. Zná jaké množství sacharidů je obsaženo v jednotlivých jídlech a je tedy schopen si uhlídat přísun sacharidů bez většího omezování se v jídle. Zpravidla se používají tzv. výměnné jednotky, kdy

jedna výměnná jednotka obsahuje 10g sacharidů (= polovina krajíce chleba). Většinou je doporučováno schéma 6 – ti jídel během dne k prevenci hypoglykemií. Pacient je veden k tomu, aby si měřil sám glykémie – selfmonitoring. [10, 11]

Z farmakologické léčby je nezbytnou součástí substituce inzulínem. Základním smyslem léčby je simulace chybějící funkce sekrece inzulínu. U diabetu 1. typu chybí jak bazální, tak stimulovaná sekrece inzulínu. Moderní terapie se snaží napodobit obě složky inzulínové sekrece co nejdříve, zejména systémem intenzifikovaného inzulínového režimu, kdy je inzulín podáván opakovaně během dne (nejčastěji 3 – 4krát denně), nebo kontinuální podkožní aplikace inzulínu pomocí inzulínové pumpy, za podmínek častých kontrol glykémie a úprav dávek nemocným.

Inzulín dnes používaný k terapii je výhradně humánní, vyroben pomocí genové technologie. V zásadě rozeznáváme inzulín ultrakrátkodobě působící, krátkodobě působící, středně dlouhodobě působící a inzulín s dlouhodobým účinkem. Při terapii se různě kombinují, nejvíce se používá systém bazál – bolus. Způsob aplikace je subkutánně do oblasti břicha, přední strany stehen, paží. K aplikaci se používají injekční stříkačky, inzulínová pera, tlakový dávkovač a inzulínová pumpa. V blízké budoucnosti se očekává zavedení nového způsobu aplikace inzulínu, a to inhalační cestou. V České republice probíhá již jeho registrace. [11]

Optimální způsob posouzení dlouhodobé úrovně metabolické kompenzace je stanovení frakce glykovaného hemoglobinu - HbA1c. K dalším kritériím kompenzace diabetu patří normální hladina glykémie (glykémie lačná do 5,6 mmol/l, postprandiální tj. 1hod po jídle do 7,3 – 7,5 mmol/l) a nepřítomnost ketolátek v moči. Všechny vyšší hladiny znamenají špatnou kompenzaci a zvýšené riziko komplikací. [11]

Dobrá a dlouhodobá kompenzace u diabetu 1. typu je obzvlášť důležitá díky jeho komplikacím. Z akutních komplikací to jsou hypoglykémie nebo naopak diabetická ketoacidóza s hyperglykemií. K chronickým komplikacím řadíme komplikace mikroangiopatické - diabetickou neuropatii, retinopatii, periferní neuropatii, autonomní neuropatii a komplikace makroangiopatické s aterosklerotickým postižením tepen zejména srdce, mozku a dolních končetin. [10]

3.2.4 DM 1. typu a těhotenství

Těhotenství u pacientek s DM 1. typu je provázeno vyšší perinatální morbiditou a vyšším výskytem kongenitálních malformací. Základním cílem léčby je dosažení velmi těsné metabolické kompenzace s normoglykemií, pokud možno již v prekoncepčním období, a její udržení v celém průběhu těhotenství.

3.2.4.1 Fyziologické změny metabolismu v těhotenství

Metabolismus sacharidů postihují během těhotenství významné změny. Citlivost mateřského organismu na inzulín má v průběhu těhotenství typický dvoufázový průběh. V 1. trimestru pozorujeme zvýšenou citlivost na inzulín při současném vzestupu jeho produkce. To vede ke snížení glykémie nalačno asi o 0,5 mmol/l. U inzulínependentních diabetiček vede zvýšená citlivost na inzulín k tomu, že se jejich potřeba inzulínu snižuje a mají zvýšené riziko hypoglykemií. V průběhu pokračujícího těhotenství dochází naopak k nárůstu rezistence na inzulín díky působení těhotenských hormonů s antiinzulárním efektem – lidského placentárního laktogenu (dále HPL), glukokortikoidů a z novějších poznatků i TNF α -1. Plod i metabolismus placenty jsou závislí na mateřské glykémii, glukoneogeneze v játrech matky je stimulována HPL a glukokortikoidy. Proto v druhé polovině těhotenství stoupá spotřeba inzulínu díky větším nárokům fetoplacentární jednotky na glukózu, ale hlavně v důsledku periferní inzulínové rezistence, která výrazně stoupá po 20. týdnu. [6] Inzulín nepřestupuje přes placentu, glukóza ano, facilitovanou difúzí. Proto glykémie matky odpovídá glykémii plodu. Pokud má matka hyperglykémii, má tedy i plod hyperglykémii a jsou předčasně stimulovány jeho β – buňky ostrůvků pankreatu k uvolnění inzulínu – fetální hyperinzulinismus. Inzulín jako růstový hormon pro plod vede k excesivnímu růstu a makrosomii plodu (buněčné hyperplazii a hypertrofii mnoha tkání), což je patognomické pro novorozence matek diabetiček se špatně kompenzovaným diabetem. [11]

Dochází ke změnám v metabolismu lipidů (např. plazmatická koncentrace cholesterolu stoupá v druhé polovině těhotenství až o 50% a koncentrace triacylglycerolů se může až ztrojnásobit), metabolismu proteinů a elektrolytů. [6]

3.2.4.2 Význam kompenzace diabetu

Diabetes mellitus 1. typu je nejčastějším endokrinním onemocněním, které se vyskytuje u těhotných žen. Ze všech gravidit se DM 1. typu vyskytuje v 0,2 – 0,3%.

[6] Toto onemocnění je ale ve většině případů diagnostikováno již v prekoncepčním období a žena je již seznámena s léčbou. Záleží na compliance pacientky, zda má zájem starat se o svou nemoc, protože obzvláště v těhotenství je důležitá dobrá kompenzace diabetu.

Diabetes mellitus v graviditě vyžaduje úzkou spolupráci gynekologa – porodníka, diabetologa, pediatra a ostatních specialistů. Těhotenství u diabetiček je spojeno s vyšším rizikem jak pro plod, tak pro matku. Mnohé studie dokazují, že špatná kontrola glykemií, především hyperglykémie v průběhu těhotenství, koreluje se vznikem vrozených anomálií plodu a s perinatální morbiditou a mortalitou (spontánní potraty na začátku těhotenství, narození mrtvého dítěte, intrauterinní smrt plodu). [5, 12, 13]

Diabetická embryopatie (DE), čímž se rozumí vrozené vývojové vady a malformace plodu, se vyskytují v populaci diabetiček s frekvencí 6 – 10%, což je až 5krát častěji než u zdravé populace. [12] Hlavním teratogenem během organogeneze, která probíhá do devátého gestačního týdne, je hyperglykémie. Potvrdil se vztah mezi hladinou HbA1c na začátku gravidity a výskytem DE, ale příčina DE je multifaktoriální. Hyperglykémie není jediným teratogenem u diabetiček 1. typu, jsou to i ketolátky, kyslíkové radikály a jiné faktory. Také hypoglykémie může být jedním z teratogenních faktorů, ale tento fakt zatím nebyl dostatečně potvrzen. [6, 13]

Riziko pro matku s diabetem 1. typu je také zvýšené. Jsou to komplikace jako je preeklampsie, těhotenstvím indukovaná hypertenze, proteinurie, pyelonefritida, poporodní infekce a polyhydramnion. Pokud má pacientka již rozvinuté mikrovaskulární komplikace před těhotenstvím, může docházet k jejich zhoršení, při závažném postižení může být těhotenství kontraindikováno (např. diabetická nefropatie s hodnotami kreatininu nad 140 $\mu\text{mol/l}$, snížením glomerulární filtrace a s hypertenzí léčenou ACE inhibitory), to platí i pro komplikace makrovaskulární. Patří zde i akutní metabolické komplikace v těhotenství, jako je hyperglykémie s rozvojem ketoacidózy či závažné hypoglykémie. [6, 11]

Velmi zásadním doporučením je tedy plánování gravidity a intenzivní prekoncepční péče, která by měla vést k tomu, aby koncepce byla doporučena v době, kdy má pacientka normální hodnoty HbA1c (glykovaného hemoglobinu). Normální hodnoty HbA1c jsou do 4,7% a optimální by bylo, kdyby pacientka měla již tři měsíce před koncepcí tyto hodnoty. Největší význam ale mají v době koncepce.

Těhotenství se nedoporučuje při hodnotách HbA1c nad 7%, hodnoty kolem 5,4% nepřinášejí ještě výraznější riziko. [16]

Z výše uvedeného vyplývá, jak důležité jsou časté kontroly glykémie během těhotenství. Těhotné ženy s diabetem by měly být pravidelně kontrolovány, samy by si měly měřit glykémie nejméně 3 – 4krát denně. Nejlepší by bylo, kdyby pacientky s diabetes mellitus 1. typu svá těhotenství předem plánovaly a aby byly sledovány již prekoncepčně a vstupovaly do těhotenství s kompenzovaným diabetem. Jedině tak se podaří rizika snížit na stejnou úroveň jako u zdravé populace. Ideální hodnota glykémie nalačno je méně než 5,6 mmol/l a postprandiální (za 1hod po jídle) méně než 7,3 – 7,5 mmol/l. Hodnota postprandiální glykémie je nejdůležitější vzhledem ke komplikacím v těhotenství. [5, 16]

Při každé kontrole pacientky sledujeme glykemické profily, orientačně vyšetřujeme moč na cukr, ketolátky a bílkovinu, sledujeme váhový přírůstek a měříme TK. Jedenkrát za měsíc se doporučuje sledovat hladinu HbA1c, mikroalbuminurii, provádět bakteriologická vyšetření moči k vyloučení močové infekce či asymptomatické bakteriurie. [11]

Při terapii diabetu 1. typu u těhotných žen, které mají opakovaně hyperglykémii, se nebojíme zvýšit dávku inzulínu až trojnásobně. Všechny pacientky jsou léčeny humánními inzulíny intenzifikovanými režimy s nejméně 3 – 4 dávkami inzulínu denně, nebo inzulínovými pumpami. Během porodu se potřeba inzulínu snižuje a po porodu se pacientka vrací na dávky inzulínu, které měla na začátku těhotenství. Porod musí být zajištěn kontinuální infuzí glukózy s inzulínem s monitorací glykemií jednou za hodinu. [11]

Pokud se nás maminka zeptá, jaké je riziko, že její dítě bude mít také diabetes mellitus 1. typu, odpovíme, že je zde zvýšené riziko v porovnání s dětmi nediabetiček, ale není zase tak významné. Nové studie ukazují že pokud má matka DM 1. typu, tak je riziko 1,3%, ale u otců s diabetes mellitus 1. typu je toto riziko 6,1%. [6]

3.3 Vztah mezi DM 1. typu a patologií štítné žlázy

Pokud se díváme na diabetes mellitus jako na autoimunitní onemocnění, můžeme říci, že diabetik může být postižen jakoukoli jinou chorobou endokrinního systému. Některé endokrinopatie se ale vyskytují u diabetika podstatně častěji než u

nediabetické populace, a mezi ně patří i autoimunitní postižení štítné žlázy, které je v průměru u 10 – 15% nemocných s diabetem (pro srovnání u nediabetické populace je to 6%). [11, 15]

Diabetes mellitus 1. typu může být také součástí autoimunitního polyglandulárního endokrinního syndromu (APES), což je syndrom zahrnující současně více autoimunitně podmíněných chorob endokrinních orgánů u jednoho jedince. Z postižených žláz u APES jde především o štítnou žlázu, Langerhansovy ostrůvky pankreatu, kůru nadledvin, gonády, příštítná tělíska a podle současných poznatků i jednotlivé typy buněk adenohipofýzy. [6] Mohou se připojovat i jiná autoimunitní onemocnění neendokrinní povahy, jako např. autoimunitní atrofická gastritida, perniciózní anémie, vitiligo, alopecie a další. Příčinou onemocnění je tvorba orgánově nebo antigeně specifických protilátek u disponovaných jedinců a infiltrace postižených žláz senzibilizovanými T – lymfocyty. [6] Protilátky jsou přítomné ještě před propuknutím choroby a zjišťování protilátek nám tak může sloužit k včasné diagnostice a prevenci onemocnění. Nejčastěji se vyskytující protilátky doprovázející DM 1. typu jsou protilátky proti štítné žláze, anti – TPO a anti – TG.

Proč vlastně dochází u diabetu ke vzniku jiných endokrinopatií je přičítáno mechanismům genetickým (např. u M. Down se společně vyskytuje diabetes a endokrinopatie), imunologickým (autoimunitní reakce organismu proti některé složce, nebo složkám endokrinního systému), vliv životosprávy a vnějšího prostředí (chronický psychický stres) a vliv léků (např. antityreoidální vlivy perorálních antidiabetik). Z hlediska genetického známe skupinu antigenů HLA systému, které mají vazbu k autoimunitním endokrinopatiím, jsou to zejména antigeny HLA DR a HLA DQ. Existují rizikové alely (HLA DR3 a DR4), ale i alely ochranné (HLA DR2). V současné době je nejvíce známo o imunogenetických faktorech hrajících roli při vzniku DM 1. typu a autoimunitních tyreopatií. Antigeny HLA II. třídy, zejména DR3 - DQ2, DQA1.0501 a arginin v pozici 52. alely DQA1, dále DQA1.0301 - DQB1.0302 a DQB1.0201 zvyšuje riziko autoimunitní tyreopatie. Naopak přítomnost DQB1.0602 riziko vzniku autoimunitní tyreopatie snižuje. Zjistilo se, že riziko pro vznik DM 1. typu a GB tyreotoxikózy je vázáno na alelu s alaninem na kodonu 17. [14]

Prevalence onemocnění štítné žlázy u diabetiků je tedy vyšší než u zdravé populace, 10 – 15%. Nejčastěji je diagnostikována autoimunitní tyreoiditida u žen s DM 1. typu v dospělosti, a to až ve 30 – 45% případů. Výskyt hypothyreózy u diabetiků stoupá s věkem a 7krát častěji jsou postiženy ženy než muži. Hypertyreóza

je také častější u dospělých žen s DM 1. typu, dosahuje prevalence 8 – 10%. [14] Rovněž jodopenie je u diabetiků podstatně častější než v běžné populaci a to v důsledku zvýšených ztrát jódu močí a omezení příjmu soli ve starších věkových skupinách. Je ale častější u DM 2. typu. Přehled nejdůležitějších onemocnění, které postihují štítnou žlázu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu uvádí tabulka 4.

Tabulka 4 Klinicky nejzávažnější tyreopatie u diabetes mellitus 1. typu

Tyreopatie	Chronická autoimunitní tyreoiditida
	Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza
	Jodopenická struma

Chronická autoimunitní tyreoiditida: nejčastěji se setkáváme s formou Hashimotovy choroby, méně častá je atrofická forma. Obě dvě formy vedou k hypotyreóze, atrofická forma rychleji. Rozvíjející se hypotyreóza vede ke zvýšené labilitě diabetu, tendencím k opakovaným hypoglykemiím. Proto bychom měli myslet na možnost autoimunitní tyreopatie jako na jednu z příčin při dekompenzaci diabetu. Pro klinický průběh diabetu s prokázanou autoimunitní tyreoiditidu je důležité, že ve srovnání s pacienty bez tyreoidální autoimunity dochází u těchto nemocných k podstatně časnějšímu zániku vlastní sekrece inzulínu. [14]

Hypotyreóza je spojena s tendencí k hypoglykemiím nalačno (v důsledku snížené kapacity glukoneogeneze) a k protrahovaným postprandiálním hyperglykemiím (při sníženém účinku inzulínu). Navíc je korekce glykémie u hypotyreózních diabetiků nedostatečná a opožděná, jednak díky nedostatečné reakci kontraregulačních hormonů a také díky zpomalené funkci gastrointestinálního traktu. Ideálním řešením u dekompenzovaného diabetu v důsledku hypotyreózy je úprava funkce štítné žlázy. [15] Hypotyreóza také negativně ovlivňuje lipidový metabolismus.

Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza: typicky se vyskytuje u mladých žen s DM 1. typu, u kterých je obávanou komplikací v poporodním období, protože bývají obvykle plně vyjádřené symptomy tyreotoxikózy. U diabetiků vede ke zhoršení metabolické kontroly, hyperglykemiím, často se musí zvyšovat dávky inzulínu, ale i tak může docházet ke ketóze a poklesu hmotnosti. Nepříznivé důsledky na

kompenzaci diabetu bývají ještě několik týdnů i po zklidnění tyreotoxikózy tyreostatiky. [14]

Hypertyreóza výrazně ovlivňuje metabolismus sacharidů, a to jak u diabetiků, tak u nediabetiků, u kterých vede k porušené glukózové toleranci. Vysoká aktivita jaterní glukoneogeneze je spojená s hyperglykemií a vynutí si zvýšení dávky inzulínu. Charakteristické jsou vysoké hladiny glukagonu a proinzulínu v krvi. [15]

Jódový deficit: přesné důvody, proč je častější výskyt jodopenie u diabetiků, nejsou známy, jako důvod se předpokládá snížený příjem soli saturované jódem a zvýšené ztráty močí. Důsledkem chronické jodopenie je struma. Ta je citlivá na větší dodávku jódu do organismu, ať již při kontrastním RTG (CT) vyšetření, podání amiodaronu, kdy může vyvolat iatrogenní tyreotoxikózu a tím komplikaci diabetu. [14]

Na vztah diabetu a tyreopatií se dá podívat i z druhé stránky, a to jak ovlivňuje dekompenzovaný diabetes mellitus metabolismus tyreoidálních hormonů. Prokázalo se, že špatně kompenzovaný diabetes mellitus má negativní vliv na aktivitu tkáňových dejodáz. Snižuje přeměnu T4 na aktivní T3 a místo toho se tvoří více rT3 (neaktivní reverzní T3), snižuje také jeho odbourávání, takže hladina rT3 je zvýšená. Vyvíjí se tzv. „low T3 syndrom“, charakterizovaný nízkými hladinami T3, zvýšenou hladinou rT3, normálními nebo zvýšenými hladinami T4 a normálním TSH. Klinická závažnost „low T3 syndromu“ je v jeho negativních důsledcích na metabolismus periferních tkání (nazývána tkáňová hypothyreóza). Klesá transport glukózy do buněk a snižuje se její energetické využití, což dále zhoršuje dekompenzaci diabetu. Úprava „low T3 syndromu“ spočívá v kompenzaci diabetu, nikoli substituci tyreoidálními hormony. [11]

3.4 Vztah mezi DM 1. typu a patologií štítné žlázy během těhotenství

Vzhledem k závažnému vlivu onemocnění štítné žlázy na průběh gravidity u pacientek s diabetem 1. typu je této problematice věnována zvýšená pozornost.

Nejčastější dvě varianty které mohou nastat:

- 1) Pacientka má DM 1. typu a současně onemocnění štítné žlázy a je gravidní
- 2) Pacientka již má diagnostikován DM 1. typu, se kterým vstupuje do těhotenství a nově se u ní manifestuje onemocnění štítné žlázy během gravidity

Podle dostupných dat dochází nejčastěji k rozvoji hypotyreózy na podkladě autoimunitní tyreoiditidy během těhotenství, nebo hypertyreózy na podkladě GB tyreotoxikózy.

Uvádí se, že nejméně u 20% diabetiček v prekoncepčním období lze prokázat symptomatickou eufunkční autoimunitní tyreoiditidu, která se projevuje pouze pozitivitou specifických protilátek proti štítné žláze (anti – TPO). Studie prokázaly, že se u 30% - 40% z nich vyvine během gravidity hypofunkce štítné žlázy provázená vyšším procentem porodnických a neonatologických komplikací. Tyto pacientky jsou podle hodnot HbA1c hůře kompenzovány, zejména ve druhém a třetím trimestru a v časném poporodním období. [11, 14] Poruchy funkce štítné žlázy v poporodním období se vyskytují zhruba u třetiny těhotných s DM 1. typu s pozitivitou anti – TPO (ve srovnání u 4% kontrolních žen). [14]

U pacientek s pozitivitou protilátek proti štítné žláze je nepříznivě ovlivněn vývoj plodu a poporodní vývoj. Byl zjištěn častější výskyt spontánních potratů, předčasných porodů i přenášení u těhotných diabetiček. [14]

Klinické studie ukazují, že přítomnost anti – TPO protilátek před těhotenstvím u diabetiček 1. typu znamenají horší kompenzaci diabetu a vyšší prevalenci hypotyreózy. U anti – TPO pozitivních pacientek byla zjištěna signifikantně zvýšená hladina HbA1c oproti kontrolám, dále zvýšené dávky inzulínu, významně zvýšené TSH během těhotenství, a některé případy vyžadovaly substituci tyroxinem. Zvýšené anti – TPO protilátky zřejmě samy přispívají k relativní inzulínové rezistenci. [18] Klinická studie prováděná v Holandsku zjistila, že zvýšené protilátky anti – TPO znamenají také vyšší riziko vývoje poporodní tyreoiditidy. [19]

Z preventivního hlediska se zdá být jako plně opodstatněné stanovovat hladiny TSH , FT4 a anti – TPO u každé těhotné diabetičky, nejlépe v rámci plánované koncepce. Někdy se doporučují u positivity protilátek anti – TPO podávat malé dávky tyroxinu (cca 50 µg/den) s cílem snížit aktivitu autoimunitního procesu. Při zjištěné hypotyreóze je nutná substituce tyroxinem.

4 Kasuistiky

Vycházela jsem z chorobopisů zapůjčených v Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí.

Pacientka již má diagnostikován DM 1. typu, se kterým vstupuje do těhotenství a nově se u ní manifestuje onemocnění štítné žlázy během gravidity :

Pacientka r. 74 v ÚPMD sledována od 10. týdne těhotenství. Poslední menstruace 26. 1. 2004, datum plánovaného porodu 1. 11. 2004, den porodu 8.10. 2004. V osobní anamnéze diabetes mellitus 1. typu od 26 – ti let. Porod v 37. týdnu per s. c. z neurologické indikace (st. p. CMP - intraparenchymové krvácení vlevo subkortikálně), polyhydramnion.

Plod: hmotnost 3450 g, délka 48 cm, mužské pohlaví, eutrofický, APGAR 9, 10, 10.

Během těhotenství (13. týden) byla pacientka preventivně vyšetřena endokrinologem (výsledky vyšetření viz. tabulka 6), zjištěny pozitivní protilátky anti – TPO, lehce nadhраниční FT4 bez odpovídající suprese TSH. Pacientka byla bez subjektivních potíží, na krku byla palpací zjištěna měkká struma bez hmatného víru, bez šelestu. Závěr: mírná tyreotoxikóza imunogenní (lehká hypertyreóza bez odpovídající suprese TSH při změněné reaktivitě hypofýzy v graviditě, pozit. anti – TPO), palpačně struma. Nebyla nasazena terapie. Při dalších kontrolách již eufunkce, pouze zůstávají pozitivní protilátky anti – TPO.

Terapie: 4×denně aplikace inzulínu, kontroly HbA1c jsou uvedeny v tabulce 5

Tabulka 5

Datum	HbA1c v % [2,8...4,0%]
6. 4. 04	6,0
7. 7. 04	6,2
9. 8. 04	5,6
8. 9. 04	7,4
7. 10. 04	6,6

Tabulka 6

Datum	FT3 v pmol/l [2,5...5,8]	FT4 v pmol/l [10,3...25,0]	TSH v mIU/ml [0,32...5,0]	Anti – TPO v IU/l [0,9...20,0]
23. 3. 04	3,4	25,2	0,8	49,8
4. 5. 04	2,9	18,6	2,3	40,8
17. 6. 04	3,6	14,1	2,1	28,5
3. 5. 04.....vyšetřeny protilátky TRAK0,46 IU/l				norma [0,00...1,5]

Komentář: U této pacientky vidíme, jak působí hCG v prvním trimestru těhotenství. Díky stoupající hladině hCG, který stimuluje štítnou žlázu k produkci hormonů, stoupá mírně FT4 a současně klesá TSH. U většiny těhotných žen nedojde ale k žádným klinickým projevům, přechodně se může vyskytnout gestační hypertyreóza. Tento jev může zastřít hypotyreózu matky. Proto se v 1. trimestru zdá jako lepší ukazatel funkce štítné žlázy FT4. Od 4. měsíce gravidity klesá postupně hCG a TSH se vrací k normě, jak můžeme vidět i v tomto případě. Pacientka má také vyšší hladinu anti – TPO protilátek, což pro ni znamená vyšší riziko rozvoje poporodní tyreoiditidy.

5 Závěr

Onemocnění štítné žlázy u těhotných žen s diabetes mellitus 1. typu je dnes již známou problematikou. Byl prokázán zvýšený výskyt autoimunitního postižení štítné žlázy u nemocných s diabetes mellitus, který je v průměru 10 – 15% (pro srovnání u nediabetické populace je to 6%). U většiny žen s hypertyreózou je to Gravesova – Basedowova tyreotoxikóza, v případě hypotyreózy je nejčastější chronická difúzní lymfocytární tyreoiditida, její formy - Hashimotova choroba a atrofická forma DLT. Protože dnes již známe nežádoucí účinky jednak dekompenzovaného diabetu a také onemocnění štítné žlázy na plod i pro matku, je ve snaze těmto komplikacím zabránit. U diabetu se snažíme o co nejlepší kompenzaci během těhotenství, vyšetřujeme glykovaný hemoglobin (HbA1c), který by v ideálním případě měl být do 5,4%, kdy ještě není výrazné riziko pro plod. Pacientky s diabetes mellitus 1. by měly svá těhotenství plánovat, aby bylo dosaženo ideální kompenzace diabetu v době koncepce i v průběhu těhotenství.

Onemocnění štítné žlázy se často manifestuje právě v reprodukčním období ženy. Jeho symptomy jsou často zastřeny fyziologickými těhotenskými příznaky a pokud není diagnostikováno včas, má negativní dopad na kompenzaci diabetu a na vývoj plodu. Proto by každé ženě měla být vyšetřena štítná žláza před začátkem těhotenství a dále opakovaně v průběhu gravidity, s ohledem na zdárný průběh těhotenství, poporodní období i pro zdravý psychomotorický vývoj dítěte. Doporučuje se screening funkčních tyreopatií a to vyšetření TSH, FT4, protilátek proti tyreoidální peroxidáze a dle možností i protilátky proti tyreoglobulinu. Dnes se již tento screening stává běžnou součástí vyšetření těhotných žen. V této práci jsem chtěla ukázat jak je důležité, aby se při každém těhotenství u matek s diabetes mellitus 1. typu myslelo na možnost autoimunitního postižení štítné žlázy. Pokud bude brán zřetel na preventivní opatření u těhotných žen s diabetes mellitus 1. typu, přiblížíme se k takovému riziku komplikací, jaké je u zdravé populace.

6 Seznam použité literatury

- [1] Zamrazil, V.: Onemocnění štítné žlázy v praxi, Lékařská skripta Merck, Endokrinologický ústav, Praha
- [2] Neale, D., Burrow, G.: Thyroid disease in pregnancy, Endocrinology of pregnancy, Obstetrics and gynecology clinics of North America, SAUNDERS, 2004, Volume 31, Number 4, pp 893 - 929
- [3] Límanová Z., Zamrazil V., Má být zaveden screening funkčních tyreoidálních onemocnění u dospělých v České republice?, Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa, Časopis pro postgraduální vzdělávání, vydavatelství a nakladatelství TIGIS spol. s r. o., r. 7, č. 3, 2004, str. 124 - 127
- [4] Gregory, A.: Maternal Thyroid Function: Interpretation of thyroid function tests in pregnancy, Clinical obstetrics and gynecology, Lippincott – Raven Publishers, 1997, Volume 40, Number 1, pp 3 – 15, ISSN 0009-9201
- [5] Hague, W. M.: Endocrine disease (including diabetes), Clinical Obstetrics and gynecology, Harcourt Publisher Ltd., 2001, Volume 15, Number 6, pp 877 – 889, ISSN: 1521-6934
- [6] Langer, P. : Štítná žláza – patofyziologie štítné žlázy, Všeobecná a klinická Endokrinologie, AEP s.r.o., 2004, str. 189 – 310, ISBN 80-88880-58-0
- [7] Mestman, J. H.: Hyperthyroidism in Pregnancy, Clinical Obstetrics and Gynecology, Lippincott – Raven Publishers, 1997, Volume 40, Number 1, pp 45 – 64, ISSN 0009-9201
- [8] Montoro, M. N.: Management of hypothyroidism during pregnancy, Clinical Obstetrics and Gynecology, Lippincott – Raven Publishers, 1997, Volume 40, Number 1, pp 65 – 80, ISSN 0009-9201
- [9] Browne – Martin, K., Emerson, Ch.: Postpartum Thyroid Dysfunction, Clinical Obstetrics and Gynecology, Lippincott – Raven Publishers, 1997, Volume 40, Number 1, pp 90 - 101, ISSN 0009-9201
- [10] Bouček, P.: Diabetes mellitus 1. typu, Forum Medicinae, Od lékařské vědy k praxi, Panax Co, s. r. o., 2000, ročník 2, číslo 4, str. 68 – 76, ISSN 1212-4230,
- [11] Anděl, M., a kolektiv. : Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu, 2001, Galén, ISBN 80–7262–047-9

- [12] Reece, A., Homko, C.: Why do diabetic women deliver malformed infants? , Clinical Obstetrics and Gynecology, Lippincott – Williams & Wilkins, 2000, Volume 43, Number 1, pp 32 – 45, ISSN 0009-9201
- [13] Jovanovic, L., Nakai, Y.: Successful pregnancy in women with type 1 diabetes: From preconception through postpartum care, Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006, Volume 35, Number 1, Saunders, ISBN 1-4160-3517-6
- [14] Perušičová, J., Zamrazil, V., Vondra, K.: Trendy soudobé diabetologie, 2004, svazek 9., vydání 1., Galén, ISBN 80-7262-291-9
- [15] Vondra, K., Zamrazil, V.: Onemocnění štítné žlázy u diabetes mellitus, Forum Medicinae, Od lékařské vědy k praxi, Panax Co, s. r. o., 2000, ročník 2, číslo 4, str. 58 – 67, ISSN 1212-4230
- [16] Česká diabetologická společnost, Standardy péče o diabetes mellitus v těhotenství
- [17] Hauerová, D., Topolčan, O.: Poruchy štítné žlázy v graviditě a jejich léčba, Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa, Časopis pro postgraduální vzdělávání, vydavatelství a nakladatelství TIGIS spol. s r. o., r. 6, č. 4, 2003, str. 200 - 203
- [18] Fernandez – Soto, L., Gonzalez, A., Lopez, J.: Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women, Diabetes care, 1997, Volume 20, Number 10, pp1524 - 1527
- [19] Gallas, R., Stolk, R., Bakker, K.: Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1, European Journal of Endocrinology, Society of the European Journal of Endocrinology, 2002, Volume 147, Number 4, pp 443 – 451, ISSN 0804-4643