

Perorálne antidiabetiká a tyreoidálne ochorenia

Peroral antidiabetics and thyroid diseases

Štefan Sotak

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Súhrn

Tyreopatie a diabetes mellitus 2. typu patria medzi celosvetovo najčastejšie endokrinologické ochorenia. Vzťah medzi diabetes mellitus 1. typu a ochoreniami štítnej žľazy je známy a popísaný, ale vzťah tyreopatií k diabetu 2. typu nie je doteraz dostatočne objasnený, aj keď súvis medzi nimi odhaľuje stále viac štúdií. Diabetes môže ovplyvňovať funkciu štítnej žľazy aj nepriamo prostredníctvom niektorých perorálnych antidiabetík.

Kľúčové slová: diabetes mellitus typu 2 – metformín – perorálne antidiabetiká – tyreoidálne ochorenia

Summary

Thyroid diseases and type 2 diabetes mellitus are the two most common endocrinological diseases worldwide. The relationship between type 1 diabetes mellitus and thyroid diseases is known and described, but the relationship between thyreopathies and type 2 diabetes is not clarified sufficiently through that studies manifest increasingly the connection between them. Diabetes also can affect thyroid gland function indirectly by some peroral antidiabetics.

Key words: metformin – peroral antidiabetics – type 2 diabetes mellitus – thyroid diseases

✉ MUDr. Štefan Sotak, PhD., MBA, LL.M. | stefan.sotak@unlp.sk | www.unlp.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 9. 4. 2020

Úvod

Ochorenia štítnej žľazy (ŠŽ) a diabetes mellitus (DM) sú dve najčastejšie endokrinné ochorenia v ambulancnej praxi. Odhaduje sa, že diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v roku 2010 postihol celosvetovo približne 285 miliónov ľudí (4,75 % celosvetovej populácie) a v roku 2030 to bude až 510, 8 miliónov [1]. Tyreopatiami trpí asi 200 miliónov ľudí (3,3 % celosvetovej populácie) [2]. Obe ochorenia majú vzrastajúcu tendenciu. Kým DM2T je vo všeobecnosti dávaný do súvisu s vyšším vekom a obezitou ako následkom nesprávneho životného štýlu, tyreoidálne ochorenia majú súvis so ženským pohlavím. Pomer výskytu u mužov a žien je 1 : 5–8.

Vzťah DM2T a tyreopatií je charakterizovaný komplexom vzájomne závislých reakcií. Tyreoidálne hormóny trijódtyronín (T3) a tyroxín (T4) sú inzulínové antagonisty. Diabetes pôsobí na tyreoidálnu os na dvoch úrovniach: centrálne v hypotalame – prostredníctvom tyreoliberínu (TRH) ovplyvňuje tyreostimulačný hormón (TSH)

a periférne v tkanivách – prostredníctvom dejodínázy (D) ovplyvňuje premenu T4 na T3. Syntéza TRH pri diabete klesá. Fyziologická sekrécia TSH prebieha cez deň v pulzných vlnách, ktorých vrchol je medzi polnocou a štvrtou hodinou ráno. U diabetikov je nočný peak hladín TSH neostrý a odpoveď TSH na stimuláciu TRH je oslabená [3]. Hyperglykémia vo všeobecnosti (v klinickej praxi sa s ňou najčastejšie stretávame u nedostatočne kompenzovaného diabetu) znižuje aktivitu a koncentráciu D II, čo vedie k nízkym hladinám T3, elevovaným hladinám reverzného T3 (rT3) a nízkym, normálnym alebo zvýšeným hladinám T4. Badať teda typický laboratórny obraz tzv. syndrómu nízkeho T3. Po úprave glykémie sa následne upraví i tyreoidálne hormóny. Patogenetické mechanizmy vyššie uvedených vzťahov je treba pravdepodobne hľadať u adenosínmonofosfát-proteínkinázy (AMPK). Je dokázané, že tyreoidálne dysfunkcie sú častejšie u diabetikov než u zdravých. Boli popisované obzvlášť u diabetikov s dlhodobou

zlymi glykemickými profilmi. Nediagnostikovaná tyreopatia môže negatívne ovplyvniť diabetes, jeho liečbu i jeho následné komplikácie. Tyreopatie sa podľa niektorých názorov vyskytujú štatisticky častejšie u pacientov s DM1T ako s DM2T, no iní autori tvrdia, že častotť výskytu tyreoidálnych ochorení je u oboch typov diabetu rovnaká (asi 11 %), ale výskyt u žien je približne dvojnásobne vyšší ako u mužov pri DM2T [4].

V súčasnosti už existujú komplexné štúdie, ktoré jednoznačne preukazujú vyšší výskyt tyreopatií u pacientov s DM2T, pričom táto prevalencia kolíše od 10 do 24 %, zatiaľ čo v bežnej populácii je to len 6,6–13,4 % [5–12].

DM2T môže vplývať na vznik, resp. zhoršovanie už existujúcej tyreopatie rôznymi spôsobmi. Jedným z nich je aj dlhodobé užívanie niektorých perorálnych antidiabetík.

Metformín a tyreopatie

Metformín inhibuje glukoneogénu cestou aktivácie AMPK (teda má kontraregulačný účinok ako T3) a navyše sú dôležité jeho anorektizujúce vlastnosti. Známym je aj jeho opačný efekt na AMPK v hypotalame. Tam je AMPK inhibovaná [13]. Pri experimentoch s potkanmi metformín prestupoval hemato-encefalickú bariéru a jeho koncentrácie v hypotalame dosahovali tie sérové. Čo je zaujímavé, pri dlhodobej terapii metformínom nájdeme jeho zvýšené množstvo v hypofýze [14].

Viaceré literárne údaje zhodne potvrdzujú, že metformín pri dlhodobom podávaní (minimálne 3 mesiace) ovplyvňuje hladiny TSH.

U diabetikov a prediabetikov s primárnou hypotyreózou suprimoval TSH bez ohľadu na to, či títo jedinci už boli na substitučnej liečbe hypotyreózy [15–18] alebo nie [16,18–26]. U diabetikov bez tyreopatie pozorujeme buď pokles [27] alebo nezmienené TSH [16,19,28]. Pokles sérových hladín TSH bol rovnako zaznamenaný aj po podávaní metformínu u hypotyreózných žien so syndrómom polycystických ovárií, u ktorých sa DM2T vyskytuje často [29,30].

Vzťah medzi metformínom a TSH sa pokúša vysvetliť viacero hypotéz, zatiaľ bez jednoznačného záveru. Tou najpravdepodobnejšou sa zdá byť už spomínaná inhibícia AMPK v hypotalame, čo by malo viesť ku kontraregulačným mechanizmom – zvýšená produkcia tyreoidálnych hormónov, a tým následný pokles TSH. V nijakej štúdii však doteraz významný vzostup tyreoidálnych hormónov nebol potvrdený [13,31,32].

Ďalšia štúdia so 66 pacientmi diabetikmi s benignými uzlami v ŠŽ poukázala na zaujímavý fakt, že minimálne 6-mesačným pôsobením metformínu sa veľkosť uzlov znižuje, a to až o 30 %, a po pridaní levotyroxínu do dlhodobej liečby až o 55 %. I tu bolo pozorované znížené TSH a normálne T3 a T4. Po následnom

3-mesačnom vynechaní metformínu sa TSH vrátilo do normálu bez ohľadu na ďalšie podávanie levotyroxínu alebo jeho vynechanie [33]. Ani príčina tejto skutočnosti nebola zatiaľ uspokojivo vysvetlená. Sú nevyhnutné ďalšie pozorovania.

Obdobne aj struma, difúzna i uzlová, regreduje po podávaní metformínu, no potvrdilo sa to zatiaľ iba u diabetikov ženského pohlavia [34]. Vysvetlením môže byť častejší výskyt nikotinizmu u mužov [35]. Ten sa spolupodieľa na vzniku strumy [36]. Efekt metformínu na znižovanie objemu ŠŽ teda môže byť narušovaný fajčením [34].

Ako už bolo spomínané, predpokladá sa, že zvýšená hladina inzulínu a s ňou spojená inzulínová rezistencia sa môžu podieľať na vzniku karcinómu ŠŽ u diabetikov [37]. Čínska štúdia Tsenga z roku 2013, ktorá rozdelila pacientov diabetikov podľa dĺžky trvania ich základného ochorenia na dve skupiny (< 5 rokov a > 5 rokov), potvrdila znížené riziko vzniku malignity u pacientov s DM2T v trvaní < 5 rokov, u druhej skupiny sa prevalencia karcinómu nelíšila od nediabetickej populácie. Autor sa domnieva, že i keď diabetici 2. typu majú v prvých rokoch trvania choroby zvýšenú produkciu inzulínu a výraznú inzulínovú rezistenciu, môžu mať redukované riziko vzniku tyreopatie, a to z dôvodu užívania metformínu, ktorý znižuje inzulínovú rezistenciu a sérové koncentrácie inzulínu. Metformín navyše redukuje hladinu TSH, podieľa sa na regresii nodulov (ktoré môžu potenciálne malignizovať), brzdí rast karcinómových buniek, takže je potenciálnym liečivom nielen diabetu [38].

Chen et al sa zaoberali aj diabetikmi liečenými metformínom a zistili, že títo pacienti majú pomalšiu progresiu ochorenia. Záver o ochrannom účinku metformínu pred karcinómom však v tomto prípade nebolo možné vyvodit', pretože výsledky tejto časti štúdie neboli významné [39].

Prehľad všetkých štúdií, ktoré skúmali vplyv metformínu na ŠŽ, uvádza tab.

Deriváty sulfonylurey a tyreopatie

Tseng (2013) sa domnieva, že deriváty sulfonylurey môžu byť pre ŠŽ v protiklade s metformínom potenciálne karcinogénne [38].

Dnes už nepoužívaná 1. generácia derivátov sulfonylurey (acetoamid, karbutamid, chlórpropamid, glycyklamid, metahexamid, tolazamid, tolbutamid) mala antityreoidálny efekt a bola u ľudí strumigénna [40,41]. Viedla k subklinickej alebo klinickej hypotyreóze s elevovaným TSH. Preukázalo sa, že zvýšené TSH, i keď je to zvýšenie ešte vo fyziologickom rozmedzí, zvyšuje riziko karcinómu ŠŽ [42]. Teda tyreoidálna malignita mohla byť indukovaná dlhodobým užívaním prvej generácie derivátov sulfonylurey cestou trvale zvýšeného TSH.

U 2. generácie tohto perorálneho antidiabetika (glibenklamid, gliklazid, gliquidon) bol zatiaľ popísaný len zriedkavo sa vyskytujúci strumigénny efekt na podklade tvorby eufunkčných uzlov [43], porucha funkcie ŠŽ pozorovaná nebola [44].

U 3. generácie (glimepirid) tyreopatie neboli pozorované vôbec.

Nakoľko je sulfonylurea inzulínové sekretagogum, zvyšuje u diabetika hladinu inzulínu. Hladina inzulínu je pochopiteľne zvýšená aj u takého diabetika, ktorému

Tab | Vplyv metformínu na štítnu žľazu. Upravené podľa [9,15–19,21–30,33,50]

charakteristika súboru	N	výsledok	štúdia
diabetici 2. typu s hypotyreózou na stabilných dávkach levotyroxínu	4	iniciálna liečba metformínom spôsobila supresiu TSH na podnormálne hodnoty	[15]
obézne postmenopauzálna diabetičky 2. typu s neliečenou primárnou hypotyreózou	8	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[19]
diabetici 2. typu s hypotyreózou na substitučnej liečbe levotyroxínom, neliečenou subklinickou hypotyreózou liečby a bez tyreopatie	101	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u hypotyreózných diabetikov s aj bez substitučnej liečby, nie však u diabetikov bez tyreopatie	[16]
eutyreózní diabetici 2. typu s uzlami v ŠŽ	66	liečba metformínom spôsobila regresiu uzlov	[33]
nadhmotnostné alebo obézne ženy so syndrómom polycystických ovárií a neliečenou subklinickou hypotyreózou	27	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[29]
ženy so syndrómom polycystických ovárií s hypotyreózou na substitučnej liečbe levotyroxínom, subklinickou hypotyreózou bez substitučnej liečby a bez tyreopatie	33	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u všetkých žien	[30]
diabetici 2. typu s hypotyreózou na substitučnej liečbe a bez tyreopatie	393	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u všetkých diabetikov	[17]
diabetičky 2. typu bez tyreopatie	828	liečba metformínom nespôsobila žiadne zmeny TSH ani nijako neovplyvnila funkciu ŠŽ	[28]
nadhmotnostní alebo obézni jedinci s alebo bez DM2T	108	liečba metformínom spôsobila u diabetikov supresiu TSH na podnormálne hodnoty	[9]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypotyreózou a nediabetici so subklinickou hypotyreózou	54	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[22]
diabetici 2. typu s neliečenou hypotyreózou a bez tyreopatie	65 626	liečba metformínom spôsobila u diabetikov s hypotyreózou supresiu TSH, nie však u diabetikov bez tyreopatie	[21]
diabetici 2. typu s neliečenou hypotyreózou a bez tyreopatie	922	liečba metformínom spôsobila nižšiu prevalenciu novozistennej hypotyreózy	[20]
pacienti s prediabetom	89	metformín spôsobil supresiu TSH u tých prediabetikov, ktorí mali iniciálnu hladinu TSH $\geq 2,5$ μ U/ml	[50]
diabetici 2. typu bez tyreopatie	278	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH	[27]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypertyreózou	42	liečba metformínom mala len zanedbateľný vplyv na tyreoidálny status	[23]
prediabetičky so syndrómom polycystických ovárií a neliečenou subklinickou hypotyreózou	24	metformín parciálne upravoval hypotyreózu	[24]
diabetici 2. typu liečení amiodaronom s liečenou a neliečenou subklinickou hypotyreózou	48	metformín parciálne upravoval hypotyreózu	[18]
diabetičky 2. typu s interferénom indukovanou neliečenou subklinickou hypotyreózou a Hashimotovou tyreoiditídou v štádiu neliečenej subklinickej hypotyreózy	20	efekt metformínu na hladinu TSH bol silnejší u diabetičiek s interferénom indukovanou tyreoiditídou ako u diabetičiek s Hashimotovou tyreoiditídou	[25]
diabetici 2. typu s neliečenou subklinickou hypotyreózou	35	liečba metformínom spôsobila supresiu TSH u žien, u mužov nie	[26]

N – počet pacientov

je inzulín aplikovaný exogénne. Je zaujímavé, že priame podávanie humánneho inzulínu či jeho analóga nevedie k zvýšenému riziku vzniku tumoru. To môže byť vysvetlené rozdielnymi účinkami inzulínu na ŠŽ. Inzulín môže augmentovať priebeh transkripcie TSH [45] a súčasne redukovať sérové koncentrácie TSH pravdepodobne efektom hypoglykémie, ktorá spôsobuje útlm sekrečnej aktivity hypofýzy [46]. Sulfonylurea teda činnosť ŠŽ tlmí aj povzbudzuje. Prečo je teda rozdielne riziko malignity u diabetikov na derivátoch sulfonylurey 1. generácie a inzulíne, je otázne. Zrejme samotný inzulín a z neho vyplývajúca inzulínová rezistencia nie sú jedinými faktormi proliferácie tyreoidálnych buniek [39].

Glitazóny a tyreopatie

Vplyv dnes už málo používaných glitazónov na ŠŽ je viac menej zanedbateľný.

Menaka et al popísali 4 prípady indických pacientov s autoimunitným postihnutím ŠŽ a endokrinnou orbitopatiou, ktorí v terapii DM užívali glitazóny. Všetci 4 boli muži, 3 z nich mali Graves-Basedowovu chorobu a 1 Hashimotovu tyreoiditídu v štádiu hypertyreózy. Tyreopatia sa u nich objavila po 3–4 mesiacoch užívania glitazónov. 2 z nich boli potom liečení medikamentózne, ďalší 2 podstúpili chirurgickú dekompresiu [47].

Aký vplyv majú glitazóny na karcinóm ŠŽ, bolo zatiaľ skúmané iba v jednej štúdii. Tseng na vzorke vyše 100 000 diabetikov typu 2 užívajúcich rosiglitazón dokázal, že títo jedinci majú štatisticky nižšiu pravdepodobnosť vzniku karcinómu, a to o 0,2 % oproti diabetikom, ktorí glitazóny nikdy neužívali [38].

Injektabilné analógy receptorov GLP1 a tyreopatie

Bolo realizovaných celkovo 25 štúdií s liraglutidom a exenatidom skúmajúcich ich prípadný vzťah k štítnej žľaze. Ani jedna štúdia nepotvrdila žiadne riziko tyreopatie.

Určité znepokojenie ale vyvolávajú animálne štúdie. Liraglutid a exenatid dlhodobo podávané hlodavcom vo veľmi vysokých dávkach spôsobovali karcinóm z C-buniek. Naopak, štúdie realizované na makakoch jávskych nezistili žiadne riziko tyreopatie, hoci pokusným zvieratám boli analógy peptidu podobnému glukagónu 1 (glukagon-like peptid 1 – GLP1) podávané denne až 87 týždňov v dávkach 60-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka. Ďalšia štúdia, kedy boli opiciam podávané až 500-násobne prekročené maximálne odporúčané denné dávky dulaglutidu počas 52 týždňov, taktiež neprinesla žiadny dôkaz o možnom malígnom bujení [48].

O vplyve iných perorálnych antidiabetík na ŠŽ zatiaľ nie sú nijaké údaje.

Záver

Existuje mnoho hypotéz, prečo DM2T spôsobuje rôzne tyreopatie. Príčinou vzniku tyreopatie nemusí byť len dlhodobé pôsobenie samotnej hyperglykémie, vzťah môže byť aj nepriamy, cez vedľajšie účinky niektorých antidiabetík.

Z toho dôvodu by každý diabetik 2. typu starší ako 35 rokov mal mať aspoň 1-krát za 5 rokov vyšetrenú hladinu TSH [49].

Literatúra

1. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier: Philadelphia 2010: 1329–1358. ISBN 978-14-3770-324-5.
2. Vondra K, Vrbíková J, Zamrazil V. Diabetes mellitus a onemocnení štítnej žľazy. In: Stárka L et al. Pokroky v endokrinológii. Maxdorf: Praha 2007: 656–668. ISBN 978-80-7345-129-5.
3. Pelikánová T. Endokrinný pankreas a diabetes mellitus. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Academic Electronic Press: Bratislava 2004: 567–750. ISBN 80-88880-58-0.
4. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. J Thyroid Res 2011; 2011: 439463. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/439463>.
5. Chen TM, Lin CC, Huang PT et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26(5): 858–865. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06664.x>.
6. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119(4): 201–207. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271691>.
7. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alkharfy KM et al. Urinary iodine is associated with insulin resistance in subjects with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120(10): 618–622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323816>.
8. Díez JJ, Iglesias P. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. Endocrine 2012; 42(1): 157–163. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271691>.
9. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. Endocr Res 2013; 38(1): 15–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2012.699987>.
10. Sousa Vergara Palma CC, Pavesi M, Guedes Nogueira V et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2013; 5: 58. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-58>.
11. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A et al. Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? A case control study. Endocrine 2014; 45(1): 55–60. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-9942-x>.
12. Sotak Š, Lazúrová I, Felšöci M. Výskyt diabetes mellitus 2. typu u pacientov s autoimunitnou tyreoiditídou v štádiu hypothyreózy. Vnit Lek 2018; 64(3): 232–235.
13. Lim CT, Kola B, Corbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signalling. J Mol Endocrinol 2010; 44(2): 87–97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1677/JME-09-0063>.
14. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. Pharmacol Rep 2010; 62(5): 956–965. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70357-1>.

15. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 225–227. <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1210>>.
16. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients. Differences between euthyroid, untreated hypothyroid and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1589–1590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0273>>.
17. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I. Thyrotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 261–265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0225>>.
18. Krysiak R, Gilowska M, Szkróbka W et al. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and amiodarone-induced hypothyroidism. *Pharmacol Rep* 2016; 68(2): 490–494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2015.11.010>>.
19. Isidro ML, Penín M, Nemiña R et al. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* 2007; 32(1): 79–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-007-9012-3>>.
20. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med* 2014; 31(2): 172–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12342>>.
21. Fournier JP, Yin H, Yu OH et al. Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2014; 186(15): 1138–1145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.140688>>.
22. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al. Metformin-induced thyrotropin suppression is not associated with cardiac effects. *Hormones (Athens)* 2014; 13(2): 252–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03401339>>.
23. Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in women with polycystic ovary syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(1): 45–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.373>>.
24. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and subclinical hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123(4): 205–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1398621>>.
25. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. The effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in women with interferon-induced hypothyroidism: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124(2): 71–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1565207>>.
26. Krysiak R, Skróbka W, Okopień B. Sex-dependent effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in patients with subclinical hypothyroidism. *Pharmacol Rep* 2016; 68(6): 1115–1119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.07.002>>.
27. Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillen-Grima F et al. Does metformin have a “buffer effect” on serum TSH levels in euthyroid diabetic patients? *Hormones (Athens)* 2015; 14(2): 280–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1559>>.
28. Díez JJ, Iglesias P. 2013 Relationship between serum thyrotropin concentrations and metformin therapy in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2013; 78(4): 505–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04468.x>>.
29. Morteza Taghavi S, Rokni H, Fatemi S. Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(1): 47–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1479164110391917>>.
30. Rotondi M, Cappelli M, Magri F et al. Thyroid effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(3): 378–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04042.x>>.
31. López M, Varela L, Vázquez MJ et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010; 16(9): 1001–1008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2207>>.
32. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(1): 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x>>.
33. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 9(1): 69–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/met.2010.0026>>.
34. Ittermann T, Markus MRP, Schipf S et al. Metformin inhibits goitrogenous effect of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(1): 9–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0101>>.
35. Schipf S, Schmidt CO, Alte D et al. Smoking prevalence in type 2 diabetes: results of the Study of Health in Pomerania and The German National Health Interview and Examination Survey. *Diabet Med* 2009; 26(8): 791–797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02784.x>>.
36. Völzke H, Schwahn C, Kohlmann T et al. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2005; 113(9): 507–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-865741>>.
37. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1674–1685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0666>>.
38. Tseng CH. Rosiglitazone may reduce thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Ann Med* 2013; 45(8): 539–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2013.851865>>.
39. Chen TM, Lin CC, Huang PT et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 26(5): 858–865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06664.x>>.
40. Nikkilä EA, Jakobson T, Jokipii SJ et al. Thyroid function in diabetic patients under long-term sulfonylurea treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960; 33: 623–629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.XXXIII0623>>.
41. Sugrue DD, McEvoy M, Drury MI. Thyroid disease in diabetics. *Postgrad Med J* 1982; 58(685): 680–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.58.685.680>>.
42. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ et al. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(3): 472–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12027>>.
43. Güney E, Efe B, Akalin A et al. Thyroid Disease in Diabetes Mellitus. *Turk J Endocrinol Metab* 1999; 3(3): 119–122.
44. Merkhani MM. The effects of glibenclamide on thyroid function tests in type 2 diabetic patients. *Iraq J Pharm* 2013; 13(2): 56–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33899/iph.2013.86556>>.
45. Hu N, Gutschmann A, Herbert DC et al. Heterozygous Rb-1 delta 20/+mice are predisposed to tumors of the pituitary gland with a nearly complete penetrance. *Oncogene* 1994; 9(4): 1021–1027.
46. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W et al. Acute and prolonged effects of insulin-induced hypoglycemia on the pituitary-thyroid axis in humans. *Metabolism* 2002; 51(10): 1370–1374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/meta.2002.35193>>.
47. Menaka R, Sehgal M, Lakshmi M et al. Thiazolidinedione precipitated thyroid associated ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 255–257.
48. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *Rev Diabet Stud* 2014; 11(3–4): 202–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>>.
49. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J Diabetes Res* 2013; 390534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/390534>>.
50. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1019–1026.