

# 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. Známy 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 neznemené 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 štúdií 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 novozistenej hypotyreózy	[20]
pacienti s prediabetom	89	metformín spôsobil supresiu TSH u tých prediabetikov, ktorí mali iniciálnu hladinu TSH $\geq 2,5$ $\mu\text{U/ml}$	[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 amidaronom 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 štúdií. 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 nepriniesla 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 Diabetes* 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. Karimifard 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.