

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Kombinace diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy

Adriana Doležánová

Bakalářská práce

2021

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Adriana Doležánová**  
Osobní číslo: **C17150**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Kombinace diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

- 1) Na základě informací z literatury uspořádejte základní informace o současném výskytu diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy.
- 2) Blíže se zaměřte na etiologii současného výskytu těchto onemocnění.
- 3) Věnujte pozornost také specifikům v terapiích jednotlivých kombinací obou onemocnění.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Žáková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Práci s názvem Kombinace diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 7. 7. 2021

Adriana Doležánová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Touto formou bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Pavle Žákové, Ph.D., za její odborné vedení, cenné rady, vstřícný a obětavý přístup i ve složité době epidemie. Dále bych také chtěla poděkovat své rodině za velkou podporu po celou dobu studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá základními informacemi o výskytu a etiopatogenezi kombinací onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus. Dále se práce věnuje molekulárním mechanismům ve spojení dysfunkcí štítné žlázy a diabetes mellitus. V poslední části se práce zaměřuje na současnou terapii obou onemocnění.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

diabetes mellitus, štítná žláza, dysfunkce štítné žlázy, autoimunitní onemocnění, léčba

## **TITLE**

The Combination of a Diabetes Mellitus and Thyroid Diseases

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis concerns with basic information on the occurrence and etiopathogenesis of the combination of thyroid disease and diabetes mellitus. Furthermore, the thesis focuses on the molecular mechanisms in the association of thyroid dysfunction and diabetes mellitus. The last part of thesis focuses on the current therapy of both diseases.

## **KEYWORDS**

diabetes mellitus, thyroid gland, thyroid dysfunction, autoimmune diseases, treatment

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK .....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	10
ÚVOD.....	12
1 Diabetes mellitus.....	13
1.1 Podstata vzniku následků nedostatečně léčeného diabetu .....	13
1.2 Statistické údaje o výskytu diabetu v ČR a v zahraničí.....	14
1.3 Etiopatogeneze a klinický obraz DM 1. typu .....	15
1.4 Etiopatogeneze a klinický obraz DM 2. typu .....	16
2 Onemocnění štítné žlázy .....	18
2.1 Subklinické tyreopatie .....	19
2.2 Výskyt tyreopatie.....	20
2.2.1 Etiopatogeneze hypotyreózy .....	21
2.2.2 Etiopatogeneze hypertyreózy .....	21
2.2.3 Záněty štítné žlázy a jejich etiologie.....	21
2.2.4 Nádory štítné žlázy .....	22
3 Diabetes mellitus a endokrinní systém .....	23
3.1 Autoimunitní onemocnění .....	23
3.1.1 Autoimunitní endokrinopatie .....	24
3.1.2 Antigeny u kombinace diabetes mellitus a autoimunitní tyreoiditidy .....	25
3.1.3 Autoimunitní tyreopatie u diabetes mellitus .....	26
3.1.4 Autoimunitní Hashimotova tyreoiditida u diabetes mellitus .....	26
3.1.5 Tyreotoxikóza (Graves-Basedowova) u diabetes mellitus .....	26
3.1.6 Autoimunitní onemocnění v dětském věku u diabetes mellitus .....	26
3.2 Další etiopatogeneze poruch štítné žlázy u diabetes mellitus.....	27
3.3 Dysfunkce štítné žlázy s diabetes mellitus 1. typu .....	28
3.3.1 Prevalence a vznik .....	28
3.3.2 Spojení diabetu 1. typu a autoimunitní tyreoiditidy .....	29
3.3.3 Genetický základ polyglandulární autoimunity .....	31
3.4 Dysfunkce štítné žlázy s diabetes mellitus 2. typu .....	33
3.4.1 Prevalence .....	33
3.4.2 Rizika progresu tyreopatií u DM 2. typu .....	34

3.5	Vznik poruch glukózové tolerance u tyreopatií .....	34
3.6	Poruchy regulace glukózového metabolismu při změněné funkci štítné žlázy .....	36
4	Molekulární mechanismy ve vztahu mezi dysfunkcemi štítné žlázy a diabetes mellitus..	37
4.1	TTH a jeho signální dráhy u diabetes mellitus .....	38
4.2	Deiodinázy u diabetes mellitus .....	39
4.2.1	Vitamín D .....	41
4.3	Receptory tyroidního hormonu (TR) u diabetes mellitus .....	42
5	Terapie .....	44
5.1	Léčba hyperglykémie spojená s endokrinopatiemi.....	45
5.1.1	Akromegalie.....	45
5.1.2	Cushingův syndrom .....	45
5.1.3	Feochromocytom .....	46
5.1.4	Somatostatinom .....	46
5.1.5	Aldosteronom.....	46
5.2	Léčba hypertyreózy u pacientů s diabetes mellitus .....	46
5.3	Léčba hypotyreózy u pacientů s diabetes mellitus.....	48
5.4	Účinek antidiabetik na funkci štítné žlázy .....	50
5.4.1	Metformin .....	50
5.4.2	Sulfonylmočoviny.....	51
5.4.3	Thiazolidindiony .....	52
5.4.4	Inkretinová mimetika .....	52
5.4.5	Inzulín .....	53
	ZÁVĚR .....	54
	POUŽITÁ LITERATURA .....	55



## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Tabulka 1: Rozdíly v klinickém obraze hlavních typů diabetu. ....	17
Tabulka 2: Druhy tyreopatií a jejich příčina vzniku. ....	20
Tabulka 3: Výskyt autoimunitních chorob v populaci. ....	24
Tabulka 4: Autoimunitní endokrinopatie z poškození buněk. ....	25
Tabulka 5: Společné geny citlivosti pro AITD a DM 1. typu. ....	31
Tabulka 6: Výskyt poruch glukózové tolerance a diabetu u tyreopatií. ....	35
Tabulka 7: Poruchy regulace při změnách glukózového metabolismu. ....	36
Obrázek 1: Signální dráhy aktivující adenylylcyklázu. ....	38
Obrázek 2: T <sub>4</sub> a produkty jeho deiodace. ....	41
Obrázek 3: Vývojový diagram diagnózy a léčby dysfunkce štítné žlázy u pacientů s DM 1. a 2. typu. ....	49

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

pGT	porušená glukózová tolerance
IFG	zvýšená glykémie nalačno
DM	diabetes mellitus
DM 1	diabetes 1. typu
DM 2	diabetes 2. typu
CTLA 4	cytotoxický T lymfocytární antigen
T <sub>3</sub>	trijodtyronin
T <sub>4</sub>	tyroxin
fT <sub>3</sub>	volný trijodtyronin
fT <sub>4</sub>	volný tyroxin
TSH	hormon stimulující štítnou žlázu (= TTH)
ssTSH	supersenzitivní hormon stimulující štítnou žlázu
WHO	světová zdravotnická organizace
LADA	latentní autoimunitní diabetes
MODY	maturity-onset diabetes of young (diabetes mladistvých připomínající DM 2)
AC	adenylylcykláza
G <sub>s</sub>	stimulační G protein
TTH	tyreotropní hormon (= TSH)
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CD40	molekula asociovaná s β buňkou CD40
CLEC16A	rodina lektinových domén typu C, 16 členů A
ERBB3	erytroblastová leukémie virový homolog onkogenu 3
IL-1RA	antagonista receptoru IL-1
IL-2RA	antagonista receptoru IL-2
MICA	MHC gen I související s řetězcem I
NK	přírozený zabíječ
NKG2D	NK buněčná skupina 2
Tgl	tyreoglobulin
VNTR (inzulin)	variabilní počet genu pro inzulin

NIS	natrium jodid symporter
GAD	dekarboxyláza kyseliny glutamové
IA-2	ostrůvkový antigen 2
APS	autoimunitní polyglandulární syndrom
HLA	hlavní histokompatibilní komplex
ATP	adenosin trifosfát
IgA	imunoglobulin typu A (slizniční protilátka)
GLUT 2	glukózový transportér 2
AITD	autoimunitní tyreoiditida
PTPN22	protein tyrosinofosfátového typu 22
TR	receptor tyroidního hormonu
IGF-1	inzulínu podobný růstový faktor 1
L-T <sub>4</sub>	levotyroxin
PPARG	proliferátorem peroxizomu aktivovaný gama receptor
GLP-1	glukagonu podobný peptid 1
DPP-4	dipeptidylpeptidáza 4
PAD	perorální antidiabetika

## ÚVOD

Tato bakalářská práce se věnuje problematice dvou skupin onemocnění, zejména pak jejich vzájemnému propojení a ovlivňování.

První z nich, diabetes mellitus, je chronické metabolické onemocnění, jehož výskyt v populaci v posledních letech stále stoupá. Další skupinou chorob jsou onemocnění štítné žlázy, která se často vyskytují souběžně s již zmíněným diabetes mellitus. Tato problematika je velice komplexní a dosud neexistuje dostatečné množství studií, které by dokázaly přesně popsat mechanismy vzájemného působení různých forem diabetu a onemocnění štítné žlázy.

Cílem této práce je shrnout nejdůležitější a nejnovější poznatky současné medicíny v tomto tématu, zejména pak mechanismy vzájemného působení obou skupin chorob, jejich společný patofyziologický základ a specifika léčby při současném výskytu.

# 1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, které je způsobené buď nedostatkem produkce pankreatického hormonu inzulínu nebo jeho neúčinností. Hlavním projevem tohoto neinfekčního onemocnění je hyperglykémie. [1] [2] Inzulín snižuje koncentraci glukózy v krvi, přičemž hyperglykémie způsobuje poškození krevních cév a nervů v mnoha orgánech. Dále inzulín usnadňuje vstup glukózy do buněk. Neléčený diabetes mellitus je hlavní příčinou vzniku retinopatie, nefropatie, infarktu myokardu, mrtvice a amputace dolních končetin. Na vzniku komplikací diabetu se podílejí i další faktory než jen hyperglykémie, jako například arteriální hypertenze, hyperlipidémie nebo obezita. [3] [1]

Existují dva hlavní typy diabetu, diabetes 1. typu a diabetes 2. typu. Při absolutním nedostatku endogenního inzulínu se jedná o diabetes mellitus 1. typu, zatímco při relativním nedostatku inzulínu se jedná o diabetes 2. typu. [4] [5] [1] Diabetes mellitus 1. typu je chronické onemocnění charakterizované nedostatkem inzulínu v důsledku ztráty  $\beta$  buněk slinivky břišní vedoucí k hyperglykémii, ačkoli věk symptomatického nástupu je obvykle v dětství nebo u dospívajících jedinců, příznaky se mohou v některých případech vyvinout i mnohem později. [6] DM 2. typu je charakterizován chronickou hyperglykémií způsobenou inzulínovou rezistencí periferních tkání (kosterní svalstvo, játra, tuková tkáň) a pravděpodobně také mozkiem a nedostatečnou kompenzační sekrecí inzulínu  $\beta$  buněk pankreatu. U diabetes mellitus 2. typu se obecně akceptuje výskyt u stárnoucí populace, kde hlavním rizikovým faktorem je obezita. [7] Také rozlišujeme sekundární formy diabetu při dalších chorobách, můžeme sem zařadit onemocnění pankreatu a endokrinní poruchy. Gestační diabetes je patologický stav, který může vzniknout v průběhu těhotenství. Skupina monogenně podmíněných poruch funkce  $\beta$  buněk s autosomálně dominantním typem dědičnosti je tzv. MODY diabetes. MODY diabetes bývá zaměňován s DM 2. typu, přičemž tento typ může být zastoupen ve 2 až 5 % všech pacientů s cukrovkou. MODY diabetes se vyskytuje především u pacientů v mladém věku. Zvláštním podtypem diabetu je tzv. LADA diabetes, klinickým průběhem i patogeneticky se jedná o DM 1 rozvíjející se ve starším věku a má pomalý průběh. Kromě diabetes mellitus prvního a druhého typu se můžeme setkat i s dalšími poruchami metabolismu glukózy. [1]

## 1.1 Podstata vzniku následků nedostatečně léčeného diabetu

Společným důsledkem jak DM 1. typu, tak DM 2. typu je porucha metabolismu glukózy, pro kterou je charakteristický výskyt časté nebo dlouhotrvající hyperglykémie, která

zapříčiní patologickou glykosylaci proteinů. Nemoc je na podkladě glykosylace proteinů, kde jsou sklony ke vzniku dlouhotrvajících komplikací očních, ledvinných, nervových, a také sklony ke vzniku a rozvoji aterosklerózy srdce, mozku a dolních končetin. Tento typ poškození metabolismu glukózy můžeme rozdělit na vrozený, jenž je molekulárně geneticky podmíněný, nebo na získaný, který vzniká díky dlouhodobému přetěžování metabolismu glukózy. [4] [8]

## 1.2 Statistické údaje o výskytu diabetu v ČR a v zahraničí

Mezi základní ukazatele zdravotního stavu obyvatelstva můžeme zařadit pojmy jako incidence, prevalence, mortalita a morbidita. Definicí incidence je počet nových případů daného onemocnění za určitou časovou jednotku vztaženou nejčastěji na počet obyvatel. Prevalence je počet pacientů s konkrétním onemocněním v určité sezóně. Mortalita neboli úmrtnost je počet zemřelých na dané onemocnění za určité časové období, které je vztažené na počet obyvatel. Pojem morbidita (nemocnost) je počet nemocných v určitém časovém období, většinou během 1 roku a je vztažena na populační jednotku. Nemocnost na rozdíl od incidence zahrnuje i pacienty, kteří onemocněli již v předchozím roce.

Počty diabetiků v české populaci stoupají, a to u všech typů cukrovky. Často tak můžeme hovořit o epidemii. Příčinou nárůstu je kvalitnější zdravotnická péče, kvalitnější diagnostika diabetu, ale také narůstající počet autoimunitních chorob, stárnutí populace a špatná životospráva. [9] [10] V České republice je postiženo diabetem 7 % obyvatelstva, z toho podstatnou většinu tvoří diabetici druhého typu, kterých je nejvíc ve věkové skupině nad 45 let. V roce 2017 byl počet pacientů s DM 1 vyšší než 40 000 a podíl ze všech diabetiků s DM 1. typu byl okolo 5 %. [1] „Podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému bylo v České republice k 31.12.2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu.“ [11] V dnešní době se diabetes mellitus vyskytuje i u dětí a dospívajících do 18 let. Česká republika drží první místo v Evropě v incidenci a prevalenci diabetes mellitus. [12] Každý rok přibývá 20 tisíc nových diabetiků a odhadem dalších 200 tisíc není diagnostikováno, tudíž nemůže být zahájena jejich léčba. Každoročně dochází k úmrtí průměrně 22 000 pacientů. [2]

„Podle odhadů provedených na základě statistických údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR není daleko doba, kdy tímto onemocněním bude postižen každý desátý občan ČR bez ohledu na věk, ve vyšších věkových kategoriích bude potom četnost onemocnění ještě mnohem větší.“ [9]

Podle celosvětové organizace WHO prevalence cukrovky u dospělých nad 18 let byla v roce 2014 na 8,5 procentech a v roce 1980 na 4,7 procentech. Prevalence cukrovky stoupá rychleji v zemích s nízkými příjmy než u zemí s vysokými. V letech 2000 až 2016 došlo k nárůstu mortality o 5 %. V roce 2016 zemřelo na diabetes 1,6 milionu lidí a v roce 2012 zemřelo 2,2 milionu na porušenou glukózovou toleranci v krvi. Polovina mortalit způsobených vysokou hladinou glukózy v krvi nastává před 70. věkem. Celosvětová organizace WHO odhaduje, že diabetes byl v roce 2016 sedmou hlavní příčinou úmrtí. [3]

### **1.3 Etiopatogeneze a klinický obraz DM 1. typu**

Tento typ onemocnění představuje defekt tvorby inzulínu. Diabetes 1. typu je vyvolaný destrukcí  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a nejčastěji je na autoimunitním podkladu. U tohoto typu dochází k rozvoji inzulitidy jakožto autoimunitního zánětu Langerhansových ostrůvků. [1] Například u virových infekcí dochází nejprve k mírnému poškození  $\beta$  buněk, to vyvolá autoimunitní reakci, která následně již zmíněné buňky ničí. Protilátky proti glutamát oxidáze se v krvi diabetiků s 1. typem objevují již roky před klinickými projevy diabetes mellitus, které nastávají při zničení 80 až 90 %  $\beta$  buněk. Za přítomnosti protilátek proti glutamát oxidáze můžeme hovořit o diabetes 1. typu imunitně podmíněném a při jejich absenci můžeme mluvit o DM 1. typu idiopatickém, který je u nás méně častý. Glutamát oxidáza je enzym patřící do skupiny oxidoreduktáz. Tento enzym se vyskytuje zejména v játrech (mitochondrie hepatocytů), mozku a testikulární tkáni. Glutamát oxidáza katalyzuje oxidační deaminaci glutamátu, uplatňuje se při metabolismu dusíku, hraje důležitou roli v udržení energetické homeostázy a slouží jako laboratorní marker jaterního poškození. Aktivita tohoto enzymu rychle stoupá po poškození jaterní tkáně vlivem toxického působení látek, které vede k nekróze buněk. [1] [4] [5] [13]

Nedostatek inzulínu vede k poruchám využití glukózy a ke zvýšenému katabolismu tuků a bílkovin, který se následně projevuje jako ketoacidóza. Pro DM 1. typu je typický vznik ketoacidózy právě z nedostatku inzulínu. DM 1. typu se projevuje kdykoliv v průběhu života člověka, i když začátek tohoto onemocnění bývá mnohem častěji v mladším věku. Klinickými projevy tohoto typu onemocnění je hyperglykémie u pacientů, která bývá doprovázena polyurií, glykosurií, pocitem žízně, poklesem hmotnosti až ztrátou vědomí. Všechny tyto stavy je možné odhalit díky přítomnosti cirkulujících autoprotilátek, které v průběhu onemocnění kolísají nebo mohou postupně vymizet. Pacienti trpící DM 1 jsou v posledním stádiu závislí na exogenním přísunu inzulínu. [1] [4] [5] [13]

Konkrétní příčiny vzniku DM 1. typu dodnes nejsou zcela známy, také rizikové faktory nebyly dosud kompletně objasněny. Rizika vzniku DM 1 jsou určeny přítomností heterodimeru HLA-DQB1-DQA1, zatímco ochranným faktorem je poté haplotyp DQB1\*0602\*DQA1\*01. [1] HLA systém je systém lidského leukocytového antigenu, který úzce zahrnuje spojené geny kontrolující vysoce polymorfní proteiny podílející se na prezentaci peptidů receptoru T-buněk. [14] Lidský hlavní histokompatibilní komplex se nachází na krátkém raménku chromozomu 6 a je známo, že je to nejvíce polymorfní genetický systém u lidí. Úlohou molekul HLA I. a II. třídy je představovat zpracované peptidové antigeny. [15] Specifické alely v lokusech HLA jsou spojeny s chorobami, které jsou na autoimunitním podkladu. Mnoho těchto spojení je výsledkem vazebné rovnováhy mezi studovaným genem HLA a dalšími geny HLA nebo jejich blízkými geny bez HLA. [14] Byla zjištěna spojitost mezi některými variantami inzulinového genu, genu NEU-ROD1 a genu pro PTPN22. Blíže o tom bude pojednáno dále. Spouštěcí mechanismy vzniku autoimunitní reakce nejsou celkově známy, předpokládá se, že příčinou mohou být bílkoviny ve stravě, některé virové infekce, psychický stres a další. [1]

Diabetici s 1. typem mají zvýšené riziko vzniku dalších autoimunitních onemocnění, a to především štítné žlázy, hypotyreózy nebo hypertyreózy. Dalšími možnostmi vzniku jsou glutenové enteropatie, perniciózní anémie, juvenilní revmatoidní artritidy a autoimunitní onemocnění nadledvin. DM 1 se může současně vyskytnout při autoimunitním polyglandulárním syndromu. [1]

## **1.4 Etiopatogeneze a klinický obraz DM 2. typu**

Patogeneze DM 2. typu je mnohem složitější než u prvního typu a zahrnuje dva hlavní mechanismy. [1] Hlavní patogenetické faktory u DM 2 jsou inzulinová rezistence a porucha sekrece inzulinu. Obezita a nedostatek pohybu jsou genetické a vnější vlivy, které se podílejí na inzulinové rezistenci. Pod pojmem inzulinová rezistence si můžeme představit sníženou citlivost buněk vůči účinkům inzulinu, a to například omezené využívání glukózy v periferních tkáních, především v kosterním svalstvu, které je zodpovědné za hyperglykémii po jídle. Dále nadměrná tvorba glukózy v játrech, jež zodpovídá za hyperglykémii nalačno. [4] [5]

Klinické projevy diabetu 2. typu zahrnují polyurii, polydipsii a následně vystupňovanou únavu. Může se zde vyskytovat nechutenství či úbytek tělesné hmoty. U většiny případů diabetu 2. typu se však tyto klasické příznaky vůbec nevyskytují. Pacienti



mohou být bez příznaků, a to i při hodnotě glykémie, která výrazně přesahuje 10 mmol/l. Někdy je podezření na diagnózu diabetu 2. typu spojováno s příznaky jako jsou poruchy zraku, kožní zánětlivé onemocnění nebo v rámci jiných dalších nemocí. [11] Zásadní rozdíly v klinickém obraze mezi DM 1. typu a DM 2. typu můžeme vidět v tabulce 1.

	<b>DM 1</b>	<b>DM 2</b>
<b>Diabetes v rodině</b>	méně častý	častý
<b>Vazba na HLA antigeny</b>	prokazatelná	nezjištěna
<b>Věk vzniku</b>	< 30 – 40 let	> 30 – 40 let
<b>Tělesná konstituce</b>	štíhlý	obézní
<b>Nástup choroby</b>	náhlý	pozvolný
<b>Endogenní sekrece inzulínu</b>	nízká až nulová	normální až zvýšená
<b>Glykémie</b>	zvýšená	zvýšená
<b>Glykosurie (glukóza v moči)</b>	ano	ano
<b>Sklon ke vzniku ketoacidózy</b>	ano	ne
<b>Závislost na zevním podávání inzulínu</b>	ano	ne
<b>Frekvence nově diagnostikovaných případů</b>	cca 15 %	cca 85 %
<b>Komplikace (angiopatie, nefropatie, neuropatie, retinopatie)</b>	časté	časté

## 2 Onemocnění štítné žlázy

Z klinického hlediska dělíme tyreopatie na morfologické postižení (struma) a na hormonální poruchy. Funkční poruchy štítné žlázy vychází ze včasné diagnostiky a stanovení hladiny hormonů štítné žlázy trijodtyroninu ( $T_3$ ), tyroxinu ( $T_4$ ), jejich volné frakce a hypofyzárního tyreostimulačního hormonu v krvi (TSH). Většina funkčních poruch štítné žlázy je primární, což znamená, že je způsobena určitou patologií. Ke kolísání hormonálních hladin může docházet i fyziologicky v rámci změn sérových proteinů nebo při graviditě. Onemocnění štítné žlázy můžeme dělit také pomocí patologicko-anatomických změn, kam řadíme záněty a nádory. [17] [18] [19]

Onemocnění štítné žlázy se mohou projevit hypotyreózou (sníženou funkcí) nebo zvýšenou funkcí (hypertyreózou). [17] Hypotyreóza je způsobená nedostatečnou sekrecí nebo nedostatečným působením hormonů štítné žlázy na tkáň lidského organismu. V případě těžké hypotyreózy dochází k ukládání glykosaminoglykanů v podkoží, kůži a svalech, tento stav můžeme označit jako myxedém. Tyreotoxikóza je syndrom, pro který je charakteristická zvýšená sekrece hormonů štítné žlázy a jejich zvýšené působení na tkáň v organismu. [20] Pokud zůstane funkce normální beze změn, jedná se o eufunkci. Eutyreóza je typická pro uzle, nádory štítné žlázy a také u některých zánětů. Mezi onemocnění štítné žlázy lze také zařadit poruchy způsobené nedostatkem jodu. Nastávající matky, které trpí vysokým nedostatkem jodu, ohrožují plod a dochází k tzv. kretenismu. Jedná se o závažnou poruchu vývoje mozku vyskytující se u nenarozeného plodu a novorozenců. [17] [18] [19]

Onemocnění štítné žlázy jsou nejčastějšími patologiemi hned po diabetu. Hormony štítné žlázy jsou nezbytné pro vývoj savců a hrají důležitou roli pro imunitní, kardiovaskulární, nervový a reprodukční systém. Dysfunkce štítné žlázy ovlivňuje reprodukční schopnost žen a způsobuje menstruační poruchy. Kromě toho je známo, že tyreoidální hormony zvyšují bazální metabolismus a regulují energetickou homeostázu u pacientů s dysfunkcí štítné žlázy. Nedostatek hormonů štítné žlázy bývá spojován s obezitou a bylo vypořádáno, že jedinci s hypertyreózou jedí více, ale zhubnou, zatímco lidé s hypotyreózou konzumují menší množství stravy, ale přibírají na váze. Ve svalech zvyšují spotřebu energie ve formě ATP působením na vápenatý gradient mezi sarkoplazmatickým retikulem a cytoplazmou a mezi jinými mechanismy. Tyreoidální hormony hrají také důležitou roli při vývoji kostí. Studie vztahu mezi kardiovaskulárním systémem a metabolismem hormonů štítné žlázy ukázala, že pacienti s primární dysfunkcí štítné žlázy mají nepříznivé kardiovaskulární projevy. Například při hypertyreóze je zvýšený srdeční výdej a snížená

rezistence periferních cév, čímž hypertyreóza zvyšuje srdeční zátěž v důsledku zvýšeného objemu krve a tím se zvyšuje riziko poškození srdce. [21]

## 2.1 Subklinické tyreopatie

Subklinické tyreopatie jsou patologické stavy, které byly zjištěny díky zobrazovacím metodám, laboratorním vyšetřením a jsou bez klinických projevů. Bývají definovány jako nepoměr laboratorních výsledků tyreoidálních hormonů T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, jejich volné frakce a hodnoty TSH. Za základní parametry můžeme považovat normální hladinu tyreoidálních hormonů a změněné hladiny TSH. TSH může být zvýšeno nad horní mez referenčních hodnot (nad 4,2 – 5 mIU/l) pak se jedná o subklinickou hypothyreózu nebo může být hodnota TSH snížena pod dolní limity (0,25 až 0,30 mIU/l) potom se jedná o subklinickou hypertyreózu. Mezi subklinické tyreopatie lze zařadit subklinickou hypertyreózu a hypothyreózu, náhodný záchyt mikrokarcinomu a formy zánětu. [22] [23]

Subklinická hypertyreóza je dána hodnotou TSH a hodnotou T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>. Epidemiologicky trpí nemocí 0,2 – 3,2 procent populace, a to především ženy tmavé pleti. Výskyt vzrůstá s věkem, kde není nedostatek jodu. Co se týká tyreoidálních příčin, řadíme sem hlavně strumu, adenomy, neadekvátní terapii, hyperfunkci štítné žlázy Graves Basedova typu. Další příčiny mohou být například mentální anorexie, podávání léků s obsahem jodu, dopamin a kortikoidy. Klinickými projevy jsou palpitace, úzkost, nespavost a intolerance tepla. [22] [23]

Subklinická hypothyreóza je charakterizována hodnotou TSH a jeho norma má tendenci klesat. Dána je také hodnotou volného T<sub>4</sub> a volného T<sub>3</sub> v referenčních mezích. Podíl počtu jedinců trpících touto nemocí je mezi 2–6 %. Subklinická hypothyreóza je častější až 6x u žen a roste s věkem. Onemocnění je více u bílé rasy v 5 % stavů a při zhoršení dochází k manifestní hypothyreóze. Jedná se o pacienty s pozitivními protilátkami proti tyreoidální peroxidáze a kuřáky. Příčiny jsou jodový deficit, stavy po léčbě radiojodem, po operačních zákrocích, nedostatečná léčba hypothyreózy. Mezi netyreoidální příčiny se řadí léčba deprese, léčba interferonem alfa, antagonisty dopaminu a radioterapie pro nádory hlavy a krku. Klinické projevy u hypothyreózy nejsou tak významné, avšak můžeme pozorovat například únavu, zácpu a zhoršení kognitivních funkcí. [22] [23]

## 2.2 Výskyt tyreopatie

Nemoci štítné žlázy jsou častější u žen. V České republice trpí hypofunkcí více než 5 procent populace ve věku nad 60 let a v mladším věku přibližně 1 %. Hypertyreóza postihuje nejméně 1 % populace. [1] Existují rizikové faktory, podle kterých se dá určit, zda dochází ke zvyšování rizika výskytu onemocnění štítné žlázy. Pokud se již například v minulosti u pacienta nebo jeho rodiny vyskytla některá z poruch štítné žlázy, struma nebo některé poruchy imunity (DM 1, celiakie, percinózní anémie). Na zvýšené riziko může poukazovat diagnostický nález v podobě zvýšeného cholesterolu nebo zda pacient v minulosti prošel chemoterapií (ozařováním). Dále také při léčbě léky (lithium, biologická léčba). V neposlední řadě při neplodnosti, předčasném porodu či potratu. [17] Na některé z příčin poukazuje tabulka 2 druhy tyreopatií a jejich příčina vzniku.

Tabulka 1: Druhy tyreopatií a jejich příčina vzniku. Převzato z [17]

<b>Eufunkční struma</b>	Z jodopenie Z enzymatických poruch Z lékových vlivů (PAD, lithium) Z nejasných příčin
<b>Záněty štítné žlázy</b>	Akutní Subakutní Chronické (Hashimotova) Porodní Fibrózní (Riedelova)
<b>Hypotyreóza</b>	Následek atrofické tyreoiditidy Následek léčby (po tyreoidektomii, terapie radijódem, zevní ozáření)
<b>Hypertyreóza</b>	Autoimunitní (Graves-Basedowova) tyreoidální autonomie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Independentní adenom</li> <li>- Při polynodózní strumě</li> </ul> Vzácné formy (destrukce tkáně, při tumorech)
<b>Ostatní</b>	Nádory (diferencovaný karcinom), Cysty

### **2.2.1 Etiopatogeneze hypotyreózy**

Nejčastější periferní příčinou hypotyreózy je chronická lymfocytární autoimunitní tyreoiditida (Hashimotova) a také hypotyreóza po totální tyreoidektomii. Méně časté jsou hypofyzární příčiny, jak už je z názvu patrné, spočívají v postižení hypofýzy. Mezi centrální příčiny můžeme zařadit dysfunkce hypotalamu. [20]

### **2.2.2 Etiopatogeneze hypertyreózy**

Primární příčinou je Gravesova-Basedowova choroba, jedná se o autoimunitní onemocnění s nadprodukcí stimulujících protilátek proti TSH receptoru. S autonomní produkcí tyreoidálních hormonů je zde adenom štítné žlázy a třetím nejběžnějším případem je toxická polynodózní struma, kde vzniká jeden či více autonomních adenomů. [20]

### **2.2.3 Záněty štítné žlázy a jejich etiologie**

Co se týká zánětů, ty můžeme rozdělit na akutní, subakutní, poporodní, fibrózní a chronické. Akutní tyreoiditida je hnisavý infekční zánět. Většinou se jedná o bakteriální typ, vzácnější formy jsou mykotický nebo parazitární typ. Hematogenní cestou dochází k průniku akutní infekce. Subakutní záněty štítné žlázy postihují mnohem častěji ženské pohlaví. Jejich etiologie je založena na virovém onemocnění, velmi často jsou to adenoviry, a to konkrétně vir příušnic (Coxsackie). Třetím typem zánětu je chronická lymfocytární tyreoiditida neboli Hashimotova. Při chronickém zánětu dojde k nárůstu vnímavosti lymfocytů proti tyreoidálním antigenům, taktéž k tvorbě protilátek jako jsou tyreoidu blokuující protilátky, protilátky proti tyreoglobulinu a protilátky proti tyreoidální peroxidáze. Fibrózní zánět je velmi vzácným typem označovaným jako Riedelova struma, vyskytující se u žen středního a staršího věku. Dnes ho můžeme zařadit do skupiny idiopatických fibróz, které jsou lokalizovatelné na krku a je také spojován s ostatními fibrózami například mezihrudní a v prostoru mezi břišní dutinou, páteří a svaly zad. [20]

#### **2.2.4 Nádory štítné žlázy**

Nádory štítné žlázy rozdělujeme na benigní (folikulární adenom) a na maligní (papilární, folikulární, anaplastický karcinom a medulární karcinom). Incidence nádorů štítné žlázy je v rozmezí 40 až 60 na 1 milion obyvatelstva. V oblasti endokrinologie se jedná o jednu z nejčastějších malignit. [18] Nově diagnostikovaným nádorem štítné žlázy je diferencovaný nádor, který vychází z folikulárních buněk štítné žlázy. Vzácnou agresivní formou je anaplastický karcinom štítné žlázy. Medulární karcinom je neuroendokrinní tumor vycházející z parafolikulárních buněk štítné žlázy, který velmi často metastazuje do krčních, lymfatických uzlin, jater, kostí a plic. [24]

### 3 Diabetes mellitus a endokrinní systém

Diabetes mellitus podobně jako onemocnění štítné žlázy v současné době zaznamenává nárůst nemocnosti a prevalence. Kombinovaný výskyt tyreopatií a diabetes mellitus je podle některých studií častější, než by odpovídalo statisticky odhadované kombinaci těchto onemocnění v populaci. Znamená to, že onemocnění štítné žlázy je u diabetiků častější než u nediabetiků, zejména u pacientů s pozitivní anti-tyreoperoxidázou. [25] [26] [27] U jedinců bez cukrovky je výskyt tyreopatií kolem 5–7 % a u osob trpících diabetes mellitus okolo 10–15 %, přičemž se prevalence liší u obou typů diabetu. [26] [27]

Diabetes je obecně součástí různých endokrinopatií, obě tyto onemocnění se vzájemně ovlivňují, a proto bývá téměř pravidelně u diabetických pacientů postižen i endokrinní systém. Onemocnění žláz s vnitřní sekrecí se vyskytuje častěji u diabetiků než u nediabetiků. Při diabetické neuropatii a angiopatii dochází často k alteraci biologických účinků hormonů. Při nedostatečné kompenzaci diabetu dochází k poruchám sekrece hormonů i k poruchám periferních účinků hormonů. Aplikace hormonů jako substituční terapie ovlivňuje negativně glukózovou toleranci. Diabetici mají nejčastěji postiženou štítnou žlázu. Společným znakem těchto dvou onemocnění je, že jsou obě zařazena ke klasickým autoimunitním chorobám, ikdyž příčiny mohou být i jiné. [28]

#### 3.1 Autoimunitní onemocnění

„Jako autoimunitní označujeme ty choroby, které jsou způsobeny reakcí imunitního systému proti zdravým, tělu vlastním strukturám.“ [29] Hashimotova tyreoiditida a diabetes 1. typu patří mezi jedny z nejčastějších autoimunitní onemocnění v populaci. [30] [13] [31] [32] [33] Autoimunitní choroby můžeme klasifikovat jako klasické autoimunitní choroby systémové a choroby orgánově specifické. Onemocnění, která můžeme zařadit pod systémové, jsou revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, Sjögrenova choroba, některé vaskulitidy a další. [30] [13] [31] [32] [33]

DM 1. typu můžeme zařadit mezi autoimunitní choroby orgánově specifické a vyskytují se s ním současně i další onemocnění jako juvenilní lymfocytární tyreoiditida, ulcerózní kolitida, Graves-Basedova choroba, celiakie a Sjögrenův syndrom. Autoimunitní choroby zasahují celkem asi 5 až 7 % obyvatelstva. [13] Tyto choroby postihují jakékoliv tkáň či orgány. Jednou z možností je zatížení pouze jednoho orgánu, například Hashimotova tyreoiditida, kde je zasažena hlavně štítná žláza nikoliv další tkáň. Další možností je, že choroby ze skupiny orgánově specifické bývají u jednoho pacienta nakombinovány.

Příkladem může být pacient s vitiligem, u kterého se hledá současný výskyt onemocnění štítné žlázy nebo diabetu. [30] [31] [32] [33]

Na vzniku autoimunitních onemocnění se podílí mnoho různých faktorů, jedná se o tzv. multifaktoriální příčiny. Pro jejich vznik a průběh je nutná celá řada rizikových faktorů, které působí u jednotlivých jedinců současně a jsou to genetické predispozice (některé z HLA molekul), geny kódující cytokiny, apoptózu, hormony (estrogeny), imunitní faktory (například defekt IgA nebo komplementu) a faktory, které jsou z vnějšího prostředí. Pod pojmem vnější faktory si můžeme představit některé léky, chemikálie, stres, viry anebo vystavení člověka ultrafialovému záření, tyto vnější faktory způsobí u každého člena rodiny jinou autoimunitní odpověď (chorobu). [30] [31] [32] [33] Přehled nejčastějších autoimunitních onemocnění a jejich zastoupení v populaci je znázorněn v tabulce 3.

Tabulka 2: Výskyt autoimunitních chorob v populaci. Převzato z [30]

<b>Autoimunitní onemocnění</b>	<b>Výskyt v populaci</b>
<b>Revmatoidní artritida</b>	1:100
<b>Hashimotova tyreoiditida</b>	2:100
<b>Diabetes 1. typu</b>	5:1000
<b>Celiakie</b>	1:200
<b>Sjögrenův syndrom</b>	1:500
<b>Roztroušená skleróza</b>	1:1000
<b>Systémový lupus</b>	1:4000
<b>Sarkoidóza</b>	1:10 000
<b>Střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)</b>	5:100 000

### 3.1.1 Autoimunitní endokrinopatie

Autoimunitní endokrinopatie můžeme zařadit mezi orgánově specifické autoimunitní nemoci. Tyto endokrinopatie mají polyfaktoriální a polygenový základ, je zde důležitá genetická predispozice, ale pro rozvoj onemocnění se uplatňují i epigenetické faktory. Patří sem virové, bakteriální i parazitární infekce. Významnou úlohu pro rozvoj autoimunitních endokrinopatií hrají poruchy regulace mikroprostředí cílového orgánu. Jeden z významných regulačních mechanismů je porucha rovnováhy cytokinů, které jsou vytvářeny subpopulacemi pomocných Th1 a Th2 lymfocytů. Autoimunitní endokrinopatie se dají rozdělit na



endokrinopatie z poškození buněk, díky Th1 imunitní odpovědi (buněčný typ autoimunitní reakce) nebo na protilátkami mediované antireceptorové autoimunitní endokrinopatie, které jsou způsobené Th2 jako humorální složkou. Na vzniku nemoci se mohou podílet změny rovnováhy hormonů a některé neurotransmitery. T regulační lymfocyty s imunosupresivní funkcí hrají velkou roli v regulaci rozvoje autoimunity, převaha těchto lymfocytů může odvrátit již rozběhnutý autoimunitní proces. Tato onemocnění se diagnostikují hlavně na základě přítomnosti autoprotištětek. Izohormonální terapie aktivuje právě T regulační lymfocyty. Destrukci funkčních endokrinních buněk z 90 % a více dochází k rozvoji klinického obrazu onemocnění. Konkrétně poškození  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků vede k DM 1. typu, zatímco poškození folikulárních buněk štítné žlázy vede k autoimunitní tyreoiditidě a poškození buněk nadledvin k Addisonově nemoci. [13] [33]

### 3.1.2 Antigeny u kombinace diabetes mellitus a autoimunitní tyreoiditidy

Existují tři typy antigenů, proti kterým se tvoří autoprotištětky u kombinace diabetes mellitus a autoimunitních onemocnění štítné žlázy, můžeme je vidět v tabulce 4. Prvními antigeny jsou povrchové receptory molekul, a to například receptor pro inzulin, receptor pro tyreotropní hormon a komponenta glukózového transportního systému pankreatických  $\beta$  buněk GLUT 2. Dalšími jsou intracelulární enzymy (tyreoidální peroxidáza TPO, dekarboxyláza kyseliny glutamové GAD. Třetími jsou sekreční produkty (inzulin, vnitřní faktor, tyreoglobulin, hormony). [13]

Tabulka 3: Autoimunitní endokrinopatie z poškození buněk. Převzato z [33]

Buňky	Cílové antigeny	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, Tgl, NIS	Autoimunitní tyreoiditida
$\beta$ -buňky	GAD-65, GAD-67, IA-2	Diabetes mellitus 1. typu

### **3.1.3 Autoimunitní tyreopatie u diabetes mellitus**

Velmi často se autoimunitní tyreopatie vyskytují jak u diabetické populace, tak u nediabetické. Tento typ tyreopatie se vztahuje hlavně k diabetu 1. typu a k diabetu LADA. Primární roli zde hraje buněčná složka imunity charakterizovaná tvorbou protilátek proti strukturám, proti hormonům štítné žlázy a proti receptorům. Konkrétně podle toho, jestli je receptor aktivován nebo ne, vzniká buď hypertyreóza nebo hypotyreóza. [28]

Chronická autoimunitní tyreoiditida je typicky propojována s diabetes mellitus 1. typu. Ženy diabetičky, které jsou postižené autoimunitní tyreoiditidou, mají větší předpoklady k perzistenci protilátek proti antigenům ostrůvků, a to hlavně proti dekarboxyláze kyseliny glutamové. Existuje také tyreopatie Hashimotova typu, která je doprovázena malou strumou a vcelku vzácná je atrofická forma. [28]

### **3.1.4 Autoimunitní Hashimotova tyreoiditida u diabetes mellitus**

Její základní charakteristika je pozvolný vznik hypotyreózy a u diabetiků se projevuje únavou, snížením tělesné výkonnosti a ztrátou pocitu zdraví. Po zanalyzování vzorků s podezřením na tento typ můžeme pozorovat zvýšené hodnoty tyreotropinu a titrů autoprottilátek proti tyreoperoxidáze, prottilátky proti tyreoglobulinu a definitivní diagnózu stanovíme pomocí sonografie štítné žlázy. [28]

### **3.1.5 Tyreotoxikóza (Graves-Basedowova) u diabetes mellitus**

Tyreotoxikóza patří také mezi typické autoimunitní tyreopatie, které se vyskytují u mladých žen s diabetem 1. typu a velmi často komplikuje poporodní období. [28] U této choroby dochází k dlouhodobé stimulaci TSH receptorů buněk štítné žlázy s následnou trvale zvýšenou sekrecí tyreoidálních hormonů. [34] Pokud se tento typ vyskytuje v rodinné anamnéze, je vysoká pravděpodobnost vzniku u další generace. [28]

### **3.1.6 Autoimunitní onemocnění v dětském věku u diabetes mellitus**

Mezi autoimunitní onemocnění, která se vyskytují nejčastěji u dětí, patří juvenilní lymfocytární tyreoiditida a hned na druhém místě je diabetes 1. typu. Obě tyto nemoci se léčí pomocí hormonální substituční terapie. [33] [35]

### 3.2 Další etiopatogeneze poruch štítné žlázy u diabetes mellitus

Mechanismy, které vedou ke vzniku tyreopatií u diabetu nejsou dodnes kompletně objasněny. Velkou roli hrají genetické faktory, především pro histokompatibilní systém HLA, a to zejména z lokusů DR a DQ. Zatím jsou známé imunogenetické faktory, kterými jsou regulatorní geny HLA II. třídy jako jsou DR3-DQ2, mezi tyto faktory patří i regulatorní geny mimo HLA oblast, zde se jedná především o CTLA 4, což je cytotoxic T-lymfocyte-associated protein 4. Zvýšené riziko vzniku DM 1 a Gravesovy-Basedowovy toxikózy mají nositelé alel s alaninem na kodonu 17 – CTLA 4 alanin. [26] [27] [17] [28] [36]

Jako další možný faktor, který vede ke vzniku tyreopatií u cukrovky je jodopenie. Na vzniku jodopenie se podílí zvýšené ztráty jodu močí u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků nebo omezený přívod jedlé soli, která je hlavním zdrojem jódu u člověka. Klinickým projevem jodopenie je růst parenchymu žlázy. Při nedostatku jodu dochází ke zvětšení štítné žlázy a k následnému vzniku tzv. strumy. Struma má několik různých příčin jako je právě nedostatek jodu, vznik zánětu, uzlů nebo nádorů. Může způsobit mechanický syndrom a při nadbytku jodu tzv. jodovou tyreotoxikózu. [26] [27] [17] [36] [28]

Závažnost tyreopatií u diabetiků se zvyšuje. Subklinické poruchy funkce vedou k významným výkyvům glykémie a zhoršení kompenzace diabetu. Hypotyreóza má negativní vliv na metabolickou kompenzaci. Je také charakteristická svým proaterogenním efektem, ten je zprostředkován tvorbou lysofosfatidylcholinu. Vede k nestabilitě klinického obrazu a zvyšuje riziko vzniku hypoglykemií. Dochází ke snížení účinnosti inzulínu, důsledkem poklesu transportu glukózy do buněk. Dále je charakteristická snížená odezva glukoneogeneze a glykogenolýzy, která je způsobená opožděnou a nedostačující reakcí kontraregulačních hormonů. [36]

Při porovnání hypertyreózy s hypotyreózou můžeme říct, že hypertyreóza se vyskytuje mnohem častěji. Hypertyreóza významně zhoršuje kompenzaci diabetu, dochází tak k vzestupu glykemií komplexními mechanismy. Komplexními mechanismy je myšleno zvýšená absorpce glukózy ve střevech, urychlení žaludeční evakuace, urychlení resorpce živin v gastrointestinálním traktu, snížení odpovědi na inzulín a zvýšená produkce glukózy zvýšením glukoneogeneze a glykogenolýzy. Dochází tak k rozvoji inzulínové rezistence důsledkem zvýšené sekrece kontraregulačních hormonů, a to především katecholaminů a glukagonu. [36]

### 3.3 Dysfunkce štítné žlázy s diabetes mellitus 1. typu

#### 3.3.1 Prevalence a vznik

Výskyt tyreopatie stoupá s věkem a je také odlišný mezi pohlavími. Ženy jsou až 5x častěji postiženy autoimunitními záněty štítné žlázy. Muži jsou více ohroženi vývojem eufunkční strumy. Zásadní je také význam typu diabetu, kdy u žen s diabetem 1. typu, který se projevil v dospělosti je přítomná autoimunitní chronická tyreoiditida diagnostikovaná ve 30 až 45 %. U žen v postmenopauzálním věku se některá z poruch štítné žlázy vyskytuje až v 10–15 %. Prevalence tyreotoxikóz je vysoká u pacientek s DM 1 v poporodním období a oligosymptomatických tyreotoxikóz u diabetiků ve vyšším věku. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy a DM 1 je sdružováno s dalším autoimunitním postižením endokrinních žláz. [26] [27] [37] [36]

Jak už bylo uvedeno v předchozím textu, diabetes 1. typu je obvykle způsoben autoimunitní destrukcí  $\beta$ -buněk, což vede k absolutnímu nedostatku inzulínu. DM 1 úzce souvisí s autoimunitně indukovanou dysfunkcí štítné žlázy, protože tato endokrinní onemocnění jsou spojena stejným patofyziologickým mechanismem. [38] Další autoimunitní onemocnění jako jsou Addisonova choroba, Hashimotova tyreoiditida, Gravesova nemoc, celiakie a percinózní anémie jsou taktéž spojeny s 1. typem diabetu. Autoimunitní tyreoiditida a 1. typ diabetu mají společné genetické pozadí. Prevalence autoprotilátek štítné žlázy u dospělých s 1. typem diabetu se pohybuje okolo 15 % až 30 % v různých populacích a zemích. [39] Tito pacienti jsou vystavováni zvýšeným rizikům autoimunitně indukované hypotyreóze (Hashimotova tyreoiditis) a hypertyreóze (Gravesova choroba). [38] Autoimunitní tyreoiditida je charakterizována infiltrací štítné žlázy T a B lymfocyty a přítomností autoprotilátek proti peroxidáze nebo tyreoglobulinu. Protilátky štítné žlázy mohou být detekovatelné hned na začátku diagnózy nebo po letech s diagnózou diabetu 1. typu. U dětí a mladistvých s DM 1 souvisí přítomnost protilátek štítné žlázy s věkem a pohlavím. [39] U pacientů s DM 1 se rozvíjí poruchy štítné žlázy už v brzkém věku ve srovnání s běžnou zdravou populací, a proto je přítomna autoimunitní hypotyreóza ve 25 % u dětí. Pacienti v dětském věku mají agresivnější prezentaci dysfunkcí štítné žlázy a špatně kontrolovatelný diabetes. [40] Nedávné studie uvádějí fakt, že přítomnost protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové a genů lidského leukocytového antigenu druhé třídy může ovlivnit vývoj nebo progresi autoimunitní tyreoiditidy. [39]

### 3.3.2 Spojení diabetu 1. typu a autoimunitní tyreoiditidy

Tvorba autoprotilátek je charakteristickým diagnostickým markerem autoimunitního procesu. Mnoho studií poukazuje na vysoké procento prevalence autoimunitní tyreoiditidy u DM 1. Hashimotova struma s pozvolným přechodem do hypofunkce štítné žlázy je jednou z nejběžnějších forem autoimunitní tyreoiditidy u diabetiků 1. typu. Imunogenetické faktory figurují při vzniku diabetu 1. typu a autoimunitní tyreopatie. Autoimunitní poruchy štítné žlázy u nemocných s autoimunitním DM 1 je doprovázeno i postižením dalších endokrinních žláz, tento stav se nazývá jako autoimunitní polyglandulární syndrom. [26] [27] [17] [28] [36]

Sdružení autoimunitní tyreoiditidy a DM 1 jako dvou autoimunitně indukovaných endokrinních poruch je označováno jako autoimunitní polyglandulární syndrom typu 3 (APS 3). DM 1 a autoimunitní tyreoiditida můžou také koexistovat s velmi vzácným juvenilním typem APS 1, který zahrnuje autoimunitní hypoparatyreózu a primární hypogonadismus. Také existuje u dospělých APS typ 2 s Addisonovou chorobou jako primární složkou. [41] Dále bude pojednáno o APS 2 níže.

Autoimunitní polyglandulární syndromy (APS) 1, 2, 3 jsou jednoznačně propojeny s onemocněním diabetes mellitus. [28] [33] Tento syndrom vede především k hypofunkci a bývá často spojován s autoimunitním postižením neendokrinních orgánů. Autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu je onemocnění s monogenní dědičností, postihuje muže i ženy a projevuje se i v dětském věku. Klinickým projevem APS 1 je výskyt dvou ze tří chorob, a to jsou Addisonova choroba, mukokutánní kandidóza a hypoparatyreóza. Dále se vyskytuje předčasné ovariální selhání, vypadávání vlasů a malabsorpce. [26] [27] [37] [36] Autoimunitní polyglandulární syndrom 1 funguje na základě autozomálně recesivní dědičnosti a je zde mutace tzv. AIRE genu na dlouhém raménku 21. chromozomu. APS 1 je založen na autoimunitní destrukci, která postihuje endokrinní žlázy. Z klinického hlediska se projevuje jako diabetes mellitus 1. typu, percinózní anémie, autoimunitní hepatopatie, vitiligo (bílé skvrny na pokožce), alopecie a hypogonadismus. Z dalších endokrinních poruch se projevuje jako adrenální insuficience a chronická mukokutánní kandidóza. [28] [33]

Zatímco mezi časté imunoendokriopatické syndromy patří autoimunitní polyglandulární endokrinní syndrom 2. typu, jenž je charakteristický přítomností autoimunitního onemocnění štítné žlázy, adrenalitidy, anebo výskytem diabetes mellitus 1. typu. Carpenterův syndrom je kombinací všech tří onemocnění. DM 1 se vyskytuje u APS 2. typu až v 50 %. [26] [27] [37] [36] U APS 2 se jedná o multigenové postižení s vazbou na

HLA-DR3, B8, A1, DR4, DQA1 a také DQB1. Projevuje se častěji u žen než u mužů, a to v poměru (2:1). Klinicky se vyskytuje adrenální insuficience, diabetes 1. typu, anebo autoimunitní postižení štítné žlázy. Tyto formy jsou známé jako Carpenterův a Schmidt syndrom. Pro APS 3 je charakteristická kombinace tyreopatie a jiného autoimunitního onemocnění, kterým nejčastěji bývá diabetes mellitus 1. typu. [28] [33]

Prevalence APS 3 je přibližně 1:20 000. [41] U APS 3 převažuje také vyšší výskyt u žen v poměru 7:1 a tento syndrom je spojen s genem HLA-DR3. Výskyt APS 3 vrcholí ve věku 20 až 60 let. [42] Součástí syndromu jsou například percinózní anémie, primární cirhóza, alopecie a další. [28] [33] Svoji přítomnost prokazují i další autoimunitní poruchy jako například myasthenia gravis, vitiligo, percinózní anémie a hypergonadotropní hypogonadismus. V případě, že se prokáže autoimunitní poškození kůry nadledvin, vede hypokortikalismus k výraznému poklesu spotřeby inzulínu a k dlouhotrvajícím hypoglykemiím, k tomu dochází důsledkem ztrát kortizolu. Při současné přítomnosti hypothyreózy se nutně zahajuje léčba hypokortikalismu před tyreoidální substitucí s cílem předcházet Addisonově chorobě. [26] [27] [37] [36]

### 3.3.3 Genetický základ polyglandulární autoimunity

Následující tabulka uvádí potvrzené geny společné citlivosti u autoimunitní tyreoiditidy a diabetu prvního typu a také jejich další potencionální kandidáty.

Tabulka 4: Společné geny citlivosti pro AITD a DM I. typu. Převzato z [43]

Geny	Chromozom	Funkce
<b>Potvrzené geny společné citlivosti</b>		
<b>HLA II. třídy</b>	6	Představuje autoantigeny T buňkám
<b>PTPN22</b>	1	Negativně ovlivňuje signální dráhu T buněk
<b>CTLA-4</b>	2	Potlačuje aktivaci T buněk
<b>FOXP3</b>	X	Řídí diferenciaci regulačních T buněk
<b>Kandidáti citlivosti genů</b>		
<b>IL-1RA</b>	2	Podílí se na patogenezi autoimunitního onemocnění
<b>IL-4</b>	5	Podílí se na humorální imunitě Th2
<b>MICA</b>	6	Receptory NKG2D stimulují NK buňky a efektorové funkce T buněk
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	6	Podílí se na patogenezi autoimunitních onemocnění
<b>Tg</b>	8	Představuje hlavní cíl imunitní odpovědi u AITD
<b>IL2RA/CD25</b>	10	Ovlivňuje produkci a funkci regulačních T buněk
<b>VNTR (inzulin)</b>	11	Mění transkripci inzulinového genu
<b>ERBB3</b>	12	Není definováno
<b>CLEC16A</b>	16	Podílí se na rozpoznání patogenů
<b>CD40</b>	20	Interakce s ligandem CD40 na T buňkách

U diabetu 1. typu a současně probíhající autoimunitní tyreopatie dochází k infiltraci orgánu T-lymfocyty, a to vede k orgánové dysfunkci. [36] [28] [44] Všechny čtyři potvrzené geny, které můžeme vidět v tabulce 5, jsou identifikované pro APS 3 a podílejí se na imunologické synapsi a aktivaci T buněk. Souhrnně můžeme říci, že molekuly HLA-DR představují autoantigeny T buňkám, PTPN22 negativně ovlivňuje signální dráhu receptoru T

buněk, CTLA-4 potlačuje aktivaci T buněk a FOXP3 reguluje diferenciaci regulačních T buněk. [44]

Diabetes 1. typu a autoimunitní tyreoiditida mají podobnou patogenezi a potenciálně sdílenou genetickou etiologii. Lidský leukocytový antigen druhé třídy (HLA II. třídy), cytotoxický T-lymfocytární antigen 4 (CTLA-4) a protein tyrosinfosfatázového typu 22 (PTPN22) byly navrženy jako potenciální genetické lokusy. Nedávno byla identifikována nová sestřihová varianta FOXP3, která postrádá exon 6 a je exprimována v lidském brzlíku a lymfatických uzlinách. Tato sestřihová varianta exprimovaná v lidských T buňkách poukazuje, že může hrát roli v jejich funkci. Také je velmi pravděpodobné, že kromě genetické citlivosti jsou věk a ženské pohlaví zapojeny do koexistence obou nemocí. [39]

Existuje dlouhodobá studie, kde bylo cílem zhodnotit výskyt autoimunitní tyreoiditidy mezi pacienty s DM 1 a objevit možné faktory, které jsou s tím spojeny. Na začátku studie byli všichni sledovaní pacienti intenzivně léčeni inzulínem. Důležité parametry pro zaznamenání jsou věk, pohlaví, jak dlouho mají pacienti diabetes, kuřácké návyky, BMI, údaje o diabetické retinopatii, ischemické choroby srdeční (vyšetření EKG). Také biochemické parametry jsou nedílnou součástí vyšetření, a to především stanovení glukózy, celkového cholesterolu, HDL lipoproteinů, lipoproteinů o nízké hustotě (LDL), triglyceridů, kyseliny močové, kreatinu, ALT (alanin-transferázy), AST (asparát-transferázy), GMT (gama-glutamyl-transferázy), ALP (kyselé fosfatázy) a stanovení hormonů štítné žlázy jako je T<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH a také s nimi byly měřeny protilátky. [39]

Podle předchozí dlouhodobé studie bylo zjištěno, že u brazilských dětí a dospívajících s DM 1 mělo až 23 % autoimunitní tyreoiditidu, přičemž většina dívek byla starší než 5 let. V další studii byly zařazeny polské děti s DM 1 a více než 14 % z nich mělo zvýšené protilátky proti štítné peroxidáze. V celostátní studii u dětí s DM 1 v Německu a Rakousku bylo prokázáno, že hladiny protilátek štítné žlázy byly zvýšeny u 1530 pacientů z necelých osmi tisíc. Z pacientů s pozitivními protilátkami bylo 63 procent žen. Androgeny mají ochranný účinek proti progresi autoimunit, zatímco estradiol zrychluje progresi autoimunitních onemocnění cestou T lymfocytů. Proto se doporučuje pravidelný screening funkcí štítné žlázy a jejich autoprotiátek u pacientů s DM 1. typu. [39]



## 3.4 Dysfunkce štítné žlázy s diabetes mellitus 2. typu

### 3.4.1 Prevalence

Prevalence dysfunkcí štítné žlázy u pacientů s DM 2 se v posledním desetiletí stala velkým předmětem pozornosti v epidemiologických studiích v oblasti endokrinologie. [45] DM 2. typu je způsoben progresivní ztrátou sekrece  $\beta$ -buněk na pozadí inzulinové rezistence. [46] Diabetes 2. typu je způsoben rezistencí na inzulín, která je spojována s nedostatkem inzulinu, což může mít za následek hyperglykémii a může vést k poškození metabolismu sacharidů. Hormony štítné žlázy mohou modulovat metabolismus sacharidů, a proto může dysfunkce štítné žlázy ovlivnit vývoj diabetu. [47] V roce 2013 byl vytvořen odhad, že existuje 382 miliónů lidí s onemocněním diabetes mellitus, z nichž až 95 % tvoří skupina DM 2. typu. [46] Nejméně často se setkáváme s poruchou štítné žlázy u diabetu 2. typu v mužské populaci, okolo 6-7 % a obvykle nemívá autonomní příčiny. [26] [27] [37] [36] Celosvětová zvyšující se prevalence DM 2 je pravděpodobně kvůli nezdravému životnímu stylu a rostoucímu stárnutí populace. [48] Nicméně je nedostatek studií o vlivu dysfunkcí štítné žlázy na diabetes mellitus 2. typu, existující studie jsou nekonzistentní. Je proto nutné dále zkoumat další vývoj DM 2 u hypertyreózy a hypotyreózy. [47] Podle jedné epidemiologické studie existuje souvislost mezi dysfunkcí štítné žlázy a diabetickým onemocněním ledvin u diabetu 2. typu. Změny na úrovni štítné žlázy a subklinické hypotyreózy jsou častější u pacientů s DM 2 a diabetického onemocnění ledvin v porovnání s pacienty mající DM 2 bez diabetického onemocnění ledvin. [4]

Prevalence hypertyreózy u dospělých pacientů s DM 2. typu je 4,4 %, zatímco hodnota prevalence u subklinické hypertyreózy je od 2 až 4 %. [43] [49] Diagnóza subklinické hypertyreózy s DM 2 je podstatně vyšší u žen (4,3 %) než u mužů (3,5 %). [49]

Prevalence hypotyreózy se pohybuje okolo 6 % až 20 % v epidemiologických studiích napříč různými etnickými skupinami. [50] [51] [52] [53] [54] Široká škála odráží rozdíly ve věku, pohlaví a přívodu jódu ve zkoumané populaci. U žen vyššího věku trpících obezitou a průkaznou pozitivitou protilátek proti peroxidáze je spojení mezi DM 2. typu a zvýšeným rizikem rozvoje hypotyreózy. [55] [51] [52] [50] [53]

### 3.4.2 Rizika progresu tyreopatií u DM 2. typu

Riziko progresu je významně zvýšené u ženského pohlaví. [49] Starší věk a výskyt strumy nezávisle korelují s přítomností subklinické hypertyreózy v populaci s diabetem, což nám naznačuje, že toxická multinodulární struma je častější příčinou hypertyreózy než Gravesova-Basedowova nemoc. [56] U diabetiků druhého typu existuje zvýšené riziko progresu od subklinické hypotyreózy po zjevnou hypotyreózu, a to zejména u ženských pacientek. [43] Toto riziko progresu nedostatku tyreoidálních hormonů může být škodlivé u pacientů s DM 2, protože nástup zjevné dysfunkce štítné žlázy může zhoršit kontrolu glukózy u pacientů s diabetem. Byla nahlášena míra progresu 5 % za rok od subklinické hypotyreózy ke zjevné hypotyreóze u diabetiků s pozitivními protilátkami proti tyreoperoxidáze. [43] Autoimunitní onemocnění štítné žlázy a ženské pohlaví jsou považovány za rizikové faktory pro progresi poruch štítné žlázy u pacientů trpících diabetes mellitus. Také délka trvání diabetu může být rizikovým faktorem pro autoimunitní onemocnění štítné žlázy u dětských pacientů a dospívajících s DM 1. typu. Avšak u pacientů trpících druhým typem diabetu tomu tak není a délka trvání není rozhodující. [57] [43]

### 3.5 Vznik poruch glukózové tolerance u tyreopatií

Již od 19. století je znám častý výskyt diabetes u hypertyreózy. Je zjištěno, že u hypertyreózy, tak u hypotyreózy se poruchy glukózové tolerance a diabetes mellitus objevují až 3x častěji než v běžné nediabetické populaci. Hypertyreóza může být metabolicky aktivní nebo zklidněná po následné terapii, její výskyt porušené glukózové tolerance a zvýšené glykémie nalačno je u 10–20 % nemocných. Diabetes mellitus 1. typu, což je diabetes autoimunitního typu, se vyskytuje méně u hypertyreózy zklidněné, u floridní (aktivní) hypertyreózy pak ve 20–30 %. DM 2 se vyskytuje u 10–20 % nemocných. Porušená glukózová tolerance a diabetes vznikají většinou po delší době, díky přítomnosti poruch tyreoidálních funkcí. Tato konkrétní problematika bývá diagnosticky odhalena současně. [26]

Prediabetes je rizikový stav, který definuje vysokou pravděpodobnost vzniku diabetu. [58] U diabetu 1. typu nastupují poruchy glykoregulace rychleji, a proto rozlišovat prediabetes nemá klinický význam. Zatímco u diabetu 2. typu může prediabetes trvat až několik let, což nám poskytne dostatečný prostor pro včasný zásah. Prediabetes je definován přesně podle hladiny glykémie nebo orálního glukózového tolerančního testu. [59] Podle WHO se vysoké riziko vzniku diabetes mellitus vztahuje ke dvěma odlišným stavům, a to konkrétně k porušené glykémii nalačno (IFG) a k porušené glukózové toleranci (PGT). [58] IFG je definována nálezem glykémie nalačno ze vzorku venózní plazmy, a to v referenčním

rozmezí 5,6 až 6,9 mmol/l. Naopak PGT je definována hodnotami glykémie ve vzorku venózní plazmy, a to v rozmezí 7,8 až 11,0 mmol/l, po provedení standardního orálního glukózového testu. [59]

Tabulka 5: Výskyt poruch glukózové tolerance a diabetu u tyreopatií. Převzato z [26]

	Typy poruchy		
	PGT + IFG	DM 1	DM 2
<b>Eufunkční struma</b>	Jako v populaci	Jako v populaci	Jako v populaci
<b>Autoimunitní tyreoiditida</b>	Přesné údaje nejsou k dispozici		
<b>Hypothyreóza</b>	2 - 3x častěji	Přesné údaje chybí	2 - 3x častěji
<b>Hypertyreóza</b>			
<b>Aktivní (floridní)</b>	10-20 %	20-30 %	10-20 %
<b>Zklidněná</b>	10-15 %	10-20 %	10 %
<b>Ostatní tyreopatie</b>	Jako v populaci		

### 3.6 Poruchy regulace glukózového metabolismu při změně funkci štítné žlázy

Vznik těchto poruch nebyl dosud spolehlivě vyřešen. Tabulka 7 ukazuje přehled jednotlivých hormonálních regulačních mechanismů při vzniku poruch regulace glukózového metabolismu u onemocnění štítné žlázy. Různé studie využívají metody clampu a také stanovení spektra glukoregulačních hormonů, můžeme tedy říct, že poruchy glukózové tolerance se vyskytují u poruch štítné žlázy velmi často. [26] Metody clampu jsou metody používané v diabetologii k vyšetřování účinnosti inzulínu in vivo a používá se zejména ve výzkumu.

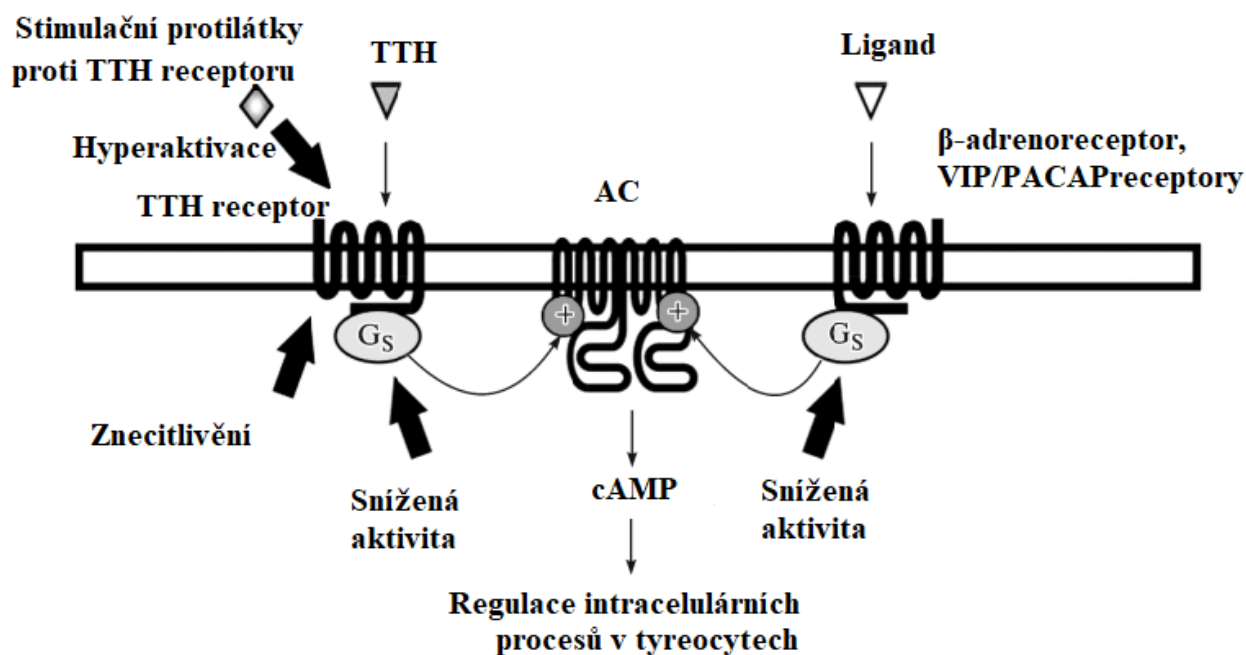
Tabulka 6: Poruchy regulace při změnách glukózového metabolismu. Převzato z [26]

	<b>hypothyreóza</b>	<b>hyperthyreóza</b>
<b>Základní změny metabolismu glukózy</b>	Snížená resorpce a utilizace glukózy	Zvýšená resorpce a utilizace glukózy
<b>Změny hormonálních regulací</b>		
<b>Inzulín</b>	Sekrece + metabolismus zpomalený	Sekrece i metabolismus urychlený
<b>Účinnost inzulínu</b>	Nejednotné názory	
<b>Katecholaminy</b>	Hladina zvýšená účinnost nižší	Hladina snížená nebo normální účinnost zvýšená
<b>Glukokortikoidy</b>	Zpomalená degradace zvýšení účinků	Urychlená sekrece i degradace snížení účinků
<b>Růstový hormon a IGF</b>	Údaje nejsou jednotné	
	Snížená sekrece IGF	Sekrece IGF?

Z genetického hlediska jsou nejlépe prozkoumány diabetes 1. typu, autoimunitně podmíněné tyreoiditidy a tyreopatie. Tato genetická predispozice je mnohem výraznější při diabetu, protože na tyreopatie mají vliv vnější faktory, jedním z příkladů je zásobení jódem. [28]

## **4 Molekulární mechanismy ve vztahu mezi dysfunkcemi štítné žlázy a diabetes mellitus**

Základem poruch štítné žlázy při diabetu jsou molekulární mechanismy. Nejdůležitější z těchto molekulárních mechanismů je útlum citlivosti signálních systémů tyreocytů, a to adenylcyklázy na TSH, dále pokles počtu receptorů hormonů štítné žlázy v periferních tkáních, a také pokles jejich aktivity, stejně tak poměry různých forem deiodinázy ve tkáních. Pokles aktivity D2 deiodinázy, která přeměňuje  $T_4$  na aktivní formu  $T_3$ , je spojován s vývojem inzulinové rezistence. Naproti tomu snížená aktivita D3 deiodinázy katalyzuje inaktivaci  $T_3$  v beta buňkách pankreatu a tím potlačuje sekreci inzulinu a vede k jeho nedostatku. V případě přebytku či nedostatku hormonů štítné žlázy tedy dochází k diabetické patologii. Včasná identifikace poruch štítné žlázy je velmi podstatná pro vypracování nových postupů v léčbě a prevenci onemocnění štítné žlázy spojené s diabetem prvního a druhého typu. Klíčovou rolí v molekulárních mechanismech hraje funkční aktivita hlavní složky systému štítné žlázy, který zahrnuje tyreostimulační neboli tyreotropní hormon. Hormony štítné žlázy regulují intracelulární signalizační kaskády v periferních cílových tkáních a enzym deiodinázy, který převádí a inaktivuje hormony štítné žlázy. Na obrázku 1 můžeme vidět signální dráhy stimulující adenylcyklázu aktivované tyreotropními a jinými hormony v tyreocytech štítné žlázy a jejich změny při diabetes mellitus. Černé šipky ukazují na negativní vlivy v diabetické patologii. [60]



Obrázek 1: Signální dráhy aktivující adenylylcyklázu. Převzato z [60]

#### 4.1 TTH a jeho signální dráhy u diabetes mellitus

Hlavním regulátorem syntézy hormonů štítné žlázy je TSH, který patří do rodiny glykoproteinových hypofyzárních hormonů a představuje  $\alpha\beta$ -heterodimer. Jeho účinky jsou zprostředkovány přes specifický TTH receptor, který je funkčně spojený s různými typy  $\alpha\beta\gamma$ -heterodimerických G proteinů včetně stimulačního G proteinu a proteinu  $G_{q/11}$ . [61] [62] Přes  $G_s$  proteiny TTH stimuluje adenylylcyklázu, která katalyzuje syntézu druhého posla cAMP, zatímco přes  $G_{q/11}$  hormon aktivuje fosfolipázu C, což následně vede k produkci inositoltrifosfátu a ke zvýšení intracelulární koncentrace vápenatých iontů. (viz obrázek 1) Obě tyto signální kaskády cAMP a fosfoinositid jsou dependentní a odpovědné za řízení růstu a diferenciaci tyreocytů. Stěžejní roli v produkci hormonů štítné žlázy hraje aktivace AC indukovaná TTH. [63]

Bylo zjištěno, že produkce TTH specifických autoprotilátek zvyšující se u DM 1, hraje důležitou roli jak při útlumu aktivity signálních kaskád regulovaných tyreotropními hormony, tak při rozvoji TTH rezistence tyreocytů. [64] Ve většině případů se jedná o protilátky stimulační, protože aktivují receptory TTH a zvyšují hladinu cAMP v tyreocytech. Prodloužený účinek těchto protilátek spouští mechanismy negativní zpětné vazby desenzibilizace receptoru TTH, aktivaci systémů, které jsou zodpovědné za degradaci cAMP a potlačení aktivity transkripčních faktorů závislých na cAMP. Všechny tyto procesy

vyvrcholily ve vývoj TTH rezistence štítné žlázy. Diabetologická patologie spolu se stimulačními protilátkami podporují produkci protilátek inaktivujících TTH, které se specificky vážou na ligandová vazebná místa receptoru TTH jako neutrální antagonisté nebo inverzní agonisté a snižují aktivitu tohoto receptoru. [63]

Podle studie z roku 2006 bylo hodnoceno 74 pacientů s diabetem 1. typu a ukázalo se, že 13 z nich mělo protilátky specifické pro TTH. U dvou pacientů s pozitivní reakcí na protilátky TTH receptoru bylo zjištěno, že vytvářejí protilátky proti tyreoperoxidáze, nazývané jako klíčový marker autoimunitní tyroiditidy. Sedm z třinácti pacientů, kteří měli pozitivní reakci na protilátky proti TTH receptoru jednoznačně vykazovalo funkční poruchy štítné žlázy, zatímco stav jejich štítné žlázy byl odlišný a zahrnoval hypertyreoidální i hypotyreoidální stavy. [64] Podstatné je zdůraznit hledání protilátek proti receptoru TTH u pacientů s eutyroidním diabetem 1. typu, protože jejich včasná detekovatelnost a funkční identifikace umožní odhalení závažných forem patologie štítné žlázy, které mohou být způsobeny právě samotnými protilátkami. [60]

Vysoký výskyt různých typů protilátek proti receptoru TTH u pacientů s DM 1. typu může být způsoben tím, že tento typ diabetu je obvykle autoimunitního původu, stejně jako autoimunitní onemocnění štítné žlázy převládající u různých forem patologií štítné žlázy. Jednou ze stěžejních příčin autoimunity je masivní degradace proteinů v důsledku destrukce tkání, která je doprovázená tvorbou specifických protilátek proti antigenním determinantám těchto proteinů. [65] Diabetes 1. typu je úzce spojován nejen s autoimunitním onemocněním štítné žlázy, ale také s dalšími autoimunitními patologiemi jako jsou glutensenzitivní celiakie a autoimunitní gastritida. [66]

## **4.2 Deiodinázy u diabetes mellitus**

Enzym deiodináza určuje z velké části rozsah syntézy a degradace hormonů štítné žlázy. T<sub>3</sub> jako hlavní efektor osy štítné žlázy je nezbytný pro normální růst a vývoj centrální nervové soustavy u dětí, u dospělých pro regulaci biologických a fyziologických procesů. T<sub>3</sub> proniká do buněčného jádra, kde se specificky váže na jaderný receptor tyreoidálního hormonu (TR) a tím reguluje transkripci mnoha genů závislých na hormonech štítné žlázy. T<sub>4</sub> jako prekurzor T<sub>3</sub> se může vázat na jaderný TR, ale s afinitou až 15krát nižší než T<sub>3</sub>. Proto je nutná konverze T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub>, kvůli zvýšení účinnosti působení tyreoidálních hormonů na TR. [67] Deiodinázy dělíme na tři typy, D1, D2 a D3, katalyzují oddělení atomu jodu z T<sub>4</sub>. D1 a D2 převádějí T<sub>4</sub> na aktivní T<sub>3</sub> formu. Asi 80 % T<sub>3</sub> vychází z T<sub>4</sub>, díky jeho jodizaci D1 a D2.

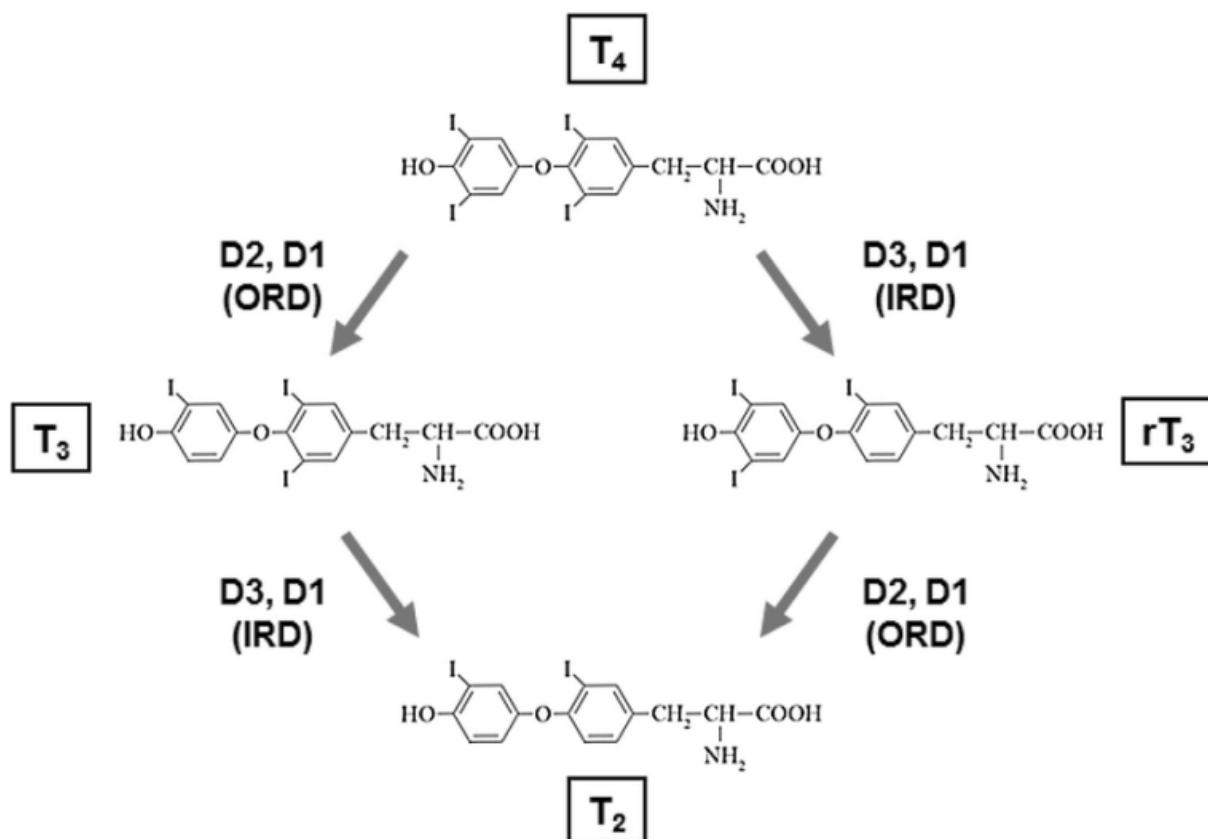
Zbývající část  $T_3$  je syntetizována ve štítné žláze. Souběžně D3 inaktivuje  $T_3$  i  $T_4$ , přeměňuje  $T_4$  na biologicky reverzní neaktivní  $T_3$  (3,3',5'-trijodtyronin) a  $T_3$  se pomocí D3 přeměňuje na 3,3'-dijodtyronin ( $T_2$ ) a tím blokuje aktivaci intracelulárního procesu závislého na hormonech štítné žlázy. [68]

Dio1 gen kóduje D1 deiodinázu a je exprimován v játrech, štítné žláze a ledvinách. Naopak hormony štítné žlázy zvyšují přepis tohoto genu a zvyšují aktivitu enzymu, který určuje celkovou hladinu aktivního  $T_3$  v krvi. D2 deiodináza koriguje hladinu intracelulárního  $T_3$ . Dio2 gen je exprimován v mozku, hypofýze, sítnici, kůži, kosterních svalech, hnědé tukové tkáni. Důležitá v těchto tkáních je závislost hladin  $T_3$  na intracelulární syntéze z  $T_4$ . Dio3 gen kóduje D3 deiodinázu a je exprimován v embryonálních epitelových buňkách, kůži, CNS, hypofýze a nadledvinách. Při patologických stavech má tento gen vysokou expresi v játrech, kosterních svalech a dalších tkáních. [68]

Změny v aktivitách deiodinázy, které jsou způsobené metabolickými poruchami, charakteristické pro diabetes mellitus, jsou klíčové pro rozvoj dysfunkcí štítné žlázy. Také změny v různých poměrech různých typů deiodinázy a její aktivitě mohou způsobit vývoj inzulínové rezistence a diabetickou patologii. [60] Některé studie ukazují na propojení Dio2 genového polymorfismu s inzulínovou rezistencí a DM 2. typu. [69] [70] Genový polymorfismus spočívá v substituci „A-to-G“, ta vede k substituci zbytku Thr<sup>92</sup> na alanin. [69] Pacienti s DM 2 s kombinací Thr<sup>92</sup> Ala a A/T polymorfismy s Ala/Ala a T/T genotypy byly charakterizováni velmi vysokými indexy HOMA-IR (index inzulínové rezistence) v porovnání s pacienty s jinými genetickými kombinacemi, a také vykazovali oslabení konverze  $T_4$  na  $T_3$  v tukové tkáni a kosterních svalech. Pokles hladin  $T_3$  ve výše zmíněných tkáních vede k lokální hypotyreóze a k inhibici  $T_3$ -dependentní regulace exprese celé řady genů, které se podílejí na regulaci homeostázy glukózy. Můžeme sem zařadit gen, který kóduje glukózový transportér GLUT4 závislý na inzulínu, což následně zvyšuje inzulínovou rezistenci. GLUT4 genová exprese a hladina proteinu GLUT4 v kosterním svalstvu zvyšuje zpětné vychytávání glukózy svalovými buňkami a tlumí hyperinzulinémi. Uvedené změny poukazují na zvýšenou citlivost tkání na inzulín. [71] Pokles exprese funkčně aktivní deiodinázy D2 může způsobit prediabetický stav, stejně tak jako Dio2 genový polymorfismus. U pacientů trpících obezitou a metabolickým syndromem bylo zjištěno, že v jejich podkožním a viscerálním tuku došlo ke značnému poklesu exprese a enzymatické aktivity D2. [72]



Výsledkem je jak snížení exprese genů odpovědných za termogenezi, tak citlivost tukové tkáně na hormonální látky s lipolytickou aktivitou, a to primárně na agonisty  $\beta$ -adrenoreceptorů. [60]



Obrázek 2: T<sub>4</sub> a produkty jeho dejodace. Převzato z [112]

#### 4.2.1 Vitamín D

Produkce vitamínu D a jeho metabolismus, který je porušen při diabetes mellitus, a to zejména u těžkých forem DM 1. typu, je jedním z důležitých faktorů regulace aktivity D2 deiodinázy. Podle jedné výzkumné studie, která byla provedena na potkanech bylo zjištěno, že léčba streptozotocinem indukovaného DM 1 vitamínem D3 obnovuje expresi genu Dio2, který je snížený při diabetické patologii. Dále vitamín D3 normalizuje konverzi T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub> v játrech a mozku. Údaje z této konkrétní studie naznačují, že vitamín D3 můžeme považovat za prostředek k obnovení stavu štítné žlázy při diabetických patologiích, které jsou spojeny s poklesem hladiny T<sub>3</sub>. Existuje úzká souvislost mezi poruchami signalizace vitamínu D, kombinací autoimunitní tyroiditidy a DM 1. typu. [73] VDR FokI polymorfismus (gen kódující vitamín D) se vyskytuje s vysokou frekvencí u pacientů s DM 1 a patologií štítné žlázy a je spojován se zvýšenými titry protilátek proti tyreoperoxidáze a glutamát

dekarboxyláze. Protilátky proti glutamát dekarboxyláze se vyskytují u diabetiků s 1. typem, a to s vysokou frekvencí, protože indukují destrukci pankreatických  $\beta$ -buněk. [74]

Nedostatek různých forem vitamínu D stejně jako poruchy signálních drah vitamínu D můžeme považovat za vývojové faktory nedostatečnosti štítné žlázy, existují tedy pádné důvody se domnívat, že klíčovou roli hraje útlum konverze  $T_4$  na  $T_3$ . [60]

### **4.3 Receptory tyroidního hormonu (TR) u diabetes mellitus**

Receptory tyroidního hormonu hrají klíčovou roli v regulaci metabolických procesů v centrální nervové soustavě a na periférii. Některé ze studií se zabývají účinky TR stejně působících na citlivost na inzulín, metabolismus sacharidů a metabolismus lipidů při metabolickém syndromu a diabetické patologii. Ale neexistují téměř žádné odborné práce zaměřené na objasnění těchto patologií, jak ovlivňují aktivitu a akční mechanismy tyroidních receptorů v rámci diabetu 1. a 2. typu. Jediná výjimka se týká údajů o expresi TR v tukové tkáni u diabetu 2. typu a při obezitě. [72] [75]

V podkožní tukové tkáni u pacientů trpících DM 2 a patologickou obezitou, která je doprovázena silnou inzulínovou rezistencí, bylo prokázáno snížení počtu TR  $\alpha$  1 o 33 procent, ale počet TTH receptorů v této tkáni se snížil o 67 procent. Současně bylo ve studii zjištěno, že hladiny TTH a  $T_3$  receptorů, které jsou zvýšené při DM 2 a patologické obezitě, klesají. [75] Byli hodnoceni pacienti s obezitou a se známkami metabolického syndromu, což odhalilo sníženou expresi genů kódujících různé TR  $\alpha$  a TR  $\beta$  izoformy ve viscerální i subkutánní tukové tkáni. [72] Od  $T_3$  přes TR  $\alpha$  a TR  $\beta$  zvyšuje expresi genů, které kódují proteiny zapojené do termogeneze. [76] Pokles hladin tyroidních receptorů vede ke snížení produkce tepelné energie v mitochondriích s hnědým tukem, krom toho zhoršená funkční aktivita TR tlumí přeměnu tuků na bílo-hnědý, a tím podporuje přírůstek tělesné hmoty. Nahromaděný bílý tuk má za následek poruchy termoregulace spojené s adipocyty hnědého tuku. [77] Všechno výše uvedené zhoršuje metabolické poruchy a podporuje vývoj a vznik diabetické patologie. [60]

Poruchy systému štítné žlázy a diabetes mellitus mohou být tedy spojovány se sníženou funkční aktivitou signálních drah TTH v tyreocytech, a to především TTH oslabené adenylcyklázou. Je to způsobeno v důsledku slabší vazby na bílkoviny (TTH na  $G_s$ ), změnou aktivit a poměrů různých forem deiodinázy, včetně snížené aktivity D2 deiodinázy v periferních tkáních, které způsobují inzulínovou rezistenci, utlumení aktivity D3 deiodinázy vedoucí k narušení funkce betabuněk produkujících inzulín a v neposlední řadě snížený počet

a změny v tyroidních receptorech v periferní tkáni, což bylo prokázáno u tukové tkáně diabetiků 2. typu. [78] [79] [80]

Poruchy štítné žlázy mohou být důvodem i příčinou vzniku diabetické patologie nebo se mohou obě onemocnění vyvinout i nezávisle na sobě. Další z možností je způsobena faktem, že některá onemocnění štítné žlázy, jako například autoimunitní tyreoiditida spojená s DM 1. typu, sdílejí společné kořeny původu, které jsou spouštěny tvorbou autoprotilátek a aktivací autoimunitního systému. Tyto procesy mají za následek poškození folikulových buněk štítné žlázy a  $\beta$ -buněk slinivky břišní. Právě proto je velmi důležitá identifikace těchto poruch, abychom byli schopni vyvinout nové účinné postupy k jejich korekci a optimalizovat již současné přístupy, které jsou používány při léčbě diabetu a dysfunkcí štítné žlázy. [80] [60]

## 5 Terapie

Vzhledem ke vzájemnému významnému klinickému ovlivnění obou nemocí je zásadní identifikovat rizikové skupiny pacientů. Je vhodné provádět screening ssTSH a protilátek proti tyreoperoxidáze až 2krát ročně u vysoce rizikových skupin: pacientky s DM 1. typu v prekoncepční fázi a během těhotenství, děti, mladiství i dospělí v prvních letech po stanovení diagnózy DM 1. typu, diabetici léčení amiodaronem, interferonem či lithiem. U ostatních pacientů s diabetes mellitus je třeba provádět screening TSH jednou ročně v případě pozitivního titru protilátek proti tyreoperoxidáze. U méně rizikové skupiny, jakou jsou diabetici 2. typu, se nepovažuje za nutné provádět pravidelný screening ssTSH a protilátek proti tyreoperoxidáze ve větším rozsahu než v ostatní populaci. [36]

Jak je již známo, provádí se stanovení TSH a  $fT_4$  a také  $fT_3$ . Stanovení  $fT_4$  a  $fT_3$  není vhodné pro posouzení funkce štítné žlázy, protože jejich koncentrace je významně ovlivňována koncentrací vazebných bílkovin. Příkladem může být tyroxin vázající globulin, který se snižuje při hladovění, fyzické zátěži, při hořčnatých stavech, anebo při léčbě nesteroidními antirevmatiky, a naopak se zvyšuje při užívání antikoncepce u žen. Pokud se vyskytnou odchylky u hodnot  $fT_4$  a TSH nebo je hmatatelná struma, tak se využívá ultrazvukové vyšetření, které slouží k současnému posouzení nejen objemu, ale také struktury štítné žlázy. Důležité je také pravidelné vyšetření růstové a váhové křivky v období růstu, palpační vyšetření štítné žlázy, zhodnocení funkce kardiovaskulárního systému. Lékař musí správně vyhodnotit anamnézu, zda se jedná o rizikové faktory či ne. Velmi zásadními údaji mohou být další autoimunitní choroby jako např. diabetes 1. typu. [35]

Je velmi náročné docílit stabilizace diabetu, proto se doporučuje stanovit TSH a tyreoidální protilátky u každého nemocného pacienta s DM 1. typu a následně provést ultrasonografické vyšetření štítné žlázy. Při poruchách funkce štítné žlázy se doporučuje izohormonální terapie ať už při hypofunkci, tak u normálních hladin TSH a protilátek. Léčba autoimunitní Hashimotové tyreoiditidy je stejná u nediabetiků i diabetiků. V tomto případě se podává l-tyroxin a teprve po dosažení eutyreózy můžeme zvažovat léčbu pomocí hypolipidemik. [28]

## **5.1 Léčba hyperglykémie spojená s endokrinopatiemi**

V diagnostice nemocných trpících diabetes prvního a druhého typu je nutné pomýšlet i na další poruchy štítné žlázy spojené s diabetes mellitus, jako jsou akromegalie, Cushingův syndrom, feochromocytom, somatostatinom, aldosteronom a autoimunitní polyglandulární syndrom. [28] [33] Stav, který může vést k hyperglykémii a jsou bez genetických predispozic pro DM 2 jsou totální pankreatektomie, chronická pankreatitida, hemochromatóza, cystická fibróza a akutní pankreatitida. [36]

### **5.1.1 Akromegalie**

Akromegalie vzniká následkem zvýšené sekrece růstového hormonu somatotropinu. Růstový hormon ovlivňuje tvorbu růstového faktoru, tzv. insulin-like growth factor 1 v játrech. [33] [28] Zvýšené hladiny růstového hormonu a IGF-1 způsobují zvýšenou produkci jaterní glukózy, snížené hladiny, které jsou na inzulínu závislé vychytávají glukózu ze svalů a inzulínovou rezistencí IGF-1. [36] Akromegalie se projevuje zvětšením akračních částí těla. Diagnostika je založena na průkazu nadprodukce růstového hormonu a poté na vyšetření CT. [28] [33] Nemocnost u diabetu se uvádí od 30 do 60 %. U jedné třetiny nemocných se vyskytuje porucha glukózové tolerance a jsou léčeni perorálními antidiabetiky, u 2/3 nemocných probíhá léčba pomocí inzulínu. Akromegalie s redukcí cirkulujícího růstového hormonu a jejich účinná léčba vede ke zlepšení kompenzace, snížením dávek inzulínu a perorálních antidiabetik na den. Zvýšená úmrtnost akromegaliků je způsobena úmrtností na kardiovaskulární choroby, proto je velmi podstatná agresivní léčba diabetu. [36]

### **5.1.2 Cushingův syndrom**

Cushingův syndrom vzniká z nadprodukce kortizolu, tento syndrom může mít buď centrální nebo periferní formu. Periferní forma vznikne na podkladě nádorů kůry nadledvin, zatímco centrální formu způsobí adenom hypofýzy. Mezi klinické projevy řadíme hypertenzi, osteoporózu, intoleranci glukózy a hypotrofii proximálního svalstva končetin. Diabetické poruchy mají zvýšenou glukoneogenezi a inzulínovou rezistenci na receptorové a postreceptorové úrovni. Pro terapii pacientů s Cushingovým syndromem je vhodný inzulín. [28] [33]

### **5.1.3 Feochromocytom**

Feochromocytom je nádor dřene nadledvin a je pro něj charakteristická nadprodukce katecholaminů, které je možné stanovit v moči. Feochromocytom se objevuje u diabetes mellitus 2. typu nebo u poruchy glukózové tolerance, protože katecholaminy vedou ke zvýšené glykogenolýze a k inhibici inzulínové rezistence. [28] [33] U feochromocytomu dochází k supresi sekrece inzulínu prostřednictvím  $\alpha$ -adrenergního receptoru stimulujícího  $\beta$ -buňky a zvýšením inzulínové rezistence vzestupem volných mastných kyselin. U části nemocných se vyskytuje porucha glukózové tolerance, avšak diabetes jen vzácně. Je zde nutná antihyperglykemická léčba. Po odstranění feochromocytomu se porušená tolerance vhodně upravuje. [36]

### **5.1.4 Somatostatinom**

Jedním z velmi vzácných maligních nádorů je somatostatinom, který vzniká z D-buněk slinivky břišní. Somatostatinom se u pacientů projevuje průjmy, hyperglykemií, výskytem cholecystolitiázy a poklesem váhy. [28] [33]

### **5.1.5 Aldosteronom**

Další možný výskyt diabetu je u pacientů s aldosteronomem. Jedná se o jednostranný nádor kůry nadledvinek nebo o oboustranné hyperplázie kůry nadledvinek. Na nemocné s aldosteronem ukazuje přítomnost hypertenze s hypokalemií a zvýšená hodnota plazmatické reninové aktivity. Primární aldosteronizmus vede k hypersekreci aldosteronu. K léčbě oboustranného nálezu se využívá amilorid nebo spirolakton a při jednostranném nálezu je nutné podstoupit chirurgický zákrok. [28] [33]

## **5.2 Léčba hypertyreózy u pacientů s diabetes mellitus**

Vhodná léčba hypertyreózy by měla být zvolena na základě příčiny vzniku, závažnosti hypertyreoidismu, věku pacienta, velikosti strumy a preferencí samotného pacienta. K léčbě hypertyreózy u diabetických pacientů se používají tyreostatika, radioaktivní jód nebo se zde provádí chirurgický zákrok. Léčba hypertyreózy je doporučena Evropskou tyreoidální asociací i Americkou tyreoidální asociací u pacientů trpících manifestní formou a u pacientů s vážnou subklinickou hypertyreózou (druhého stupně), a to jak u Graves-Basedowovy choroby, tak u toxické nodulární strumy, a to z důvodu zvýšeného rizika výskytu fibrilace síní, srdečního selhání, zlomenin, kognitivních dysfunkcí a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. [81] [82] [83] Léčba mírného stupně subklinické hypertyreózy, kde se hodnoty TSH pohybují od 0,1 do 0,4 mU/L je zvažována pokud jsou hodnoty TSH ve vzorku séra trvale nízké, a to

zejména u starších osob a u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo rizikem osteoporózy. Dosud však nebyla provedena žádná prospektivní kontrolní studie, která by potvrdovala, že léčba může zlepšit nepříznivé výsledky spojené se subklinickou hypertyreózou. [83] [81] [82] [84] [85]

K medikamentózní terapii využíváme tyreostatika, která interferují s produkcí a uvolňováním hormonů ve štítné žláze, a také ovlivňují konverzi  $T_4$  na  $T_3$ . Hlavním cílem terapie je normalizace hladin hormonů štítné žlázy a potlačení klinických symptomů. [86] Tyreostatika inhibují syntézu hormonů štítné žlázy tak, že interferují účinek tyreoidální peroxidázy při jodaci tyrozinových zbytků v tyreoglobulinu a tím brání konverzi  $T_4$  na  $T_3$ . „Inhibují oxidaci a organifikaci jodu v tyreocyty, snižují množství jodu ve štítné žláze a tím snižují produkci  $T_4$  i  $T_3$ .“ [86] Mezi antityroidní léky patří například methimazol a propylthiouracil. Tyto léky jsou deriváty thiomocoviny a jsou vhodné pro terapii Graves-Basedowovy choroby, protože samovolný ústup či vymizení známek tohoto autoimunitního onemocnění, a to včetně normalizace laboratorních hodnot je možný po 12 až 18 měsících léčby. Předběžná léčba pomocí antityroidních léků je nutná u pacientů s toxickým adenomem, multinodulární strumou a s těžkou hypertyreózou. [81] [82] [83]

Další možností je ablační léčba pomocí radioaktivního jódu nebo chirurgický zákrok. K ablační léčbě se přistupuje u pacientů s dlouhotrvající hypertyreózou, kde hrozí riziko srdečních příhod a zlomenin. [83] [81] [82] Radioaktivní jód se podává v jedné dávce per os, je přijímán do buněk štítné žlázy a ničí je. Pacienti, kteří mají zničenou štítnou žlázu radioaktivním jódem, musí do konce života podstupovat substituční léčbu pomocí hormonů štítné žlázy. Chirurgický zákrok je poslední možností léčby hypertyreózy a zahrnuje odstranění části štítné žlázy. Pokud se jedná o celkovou tyreoidektomii, kdy je odstraněna veškerá tkáň štítné žlázy, je pacient nucen podstupovat substituční léčbu. Chirurgická operace se používá při přítomnosti velkých strum nebo podezření na rakovinu štítné žlázy. Podávání antityroidních léků neovlivňuje glykémii, ale může vznikat iatrogenní hypotyreóza vyvolaná léky. Kortikosteroidy se používají k terapii Gravesovy oftalmopatie a preventivně při jejím akutním vzplanutí po podání radioaktivního jódu. Kortikoidy mají negativní účinky, mohou zhoršovat glykemickou kontrolu a vyvolat diabetes mellitus. [87] Proto je velmi důležité zvážit užívání kortikosteroidů u pacientů s hypertyreózou a diabetem. U diabetiků by se měla upravit léčba inzulinem a jeho dávkování po výskytu hypertyreózy. [43]

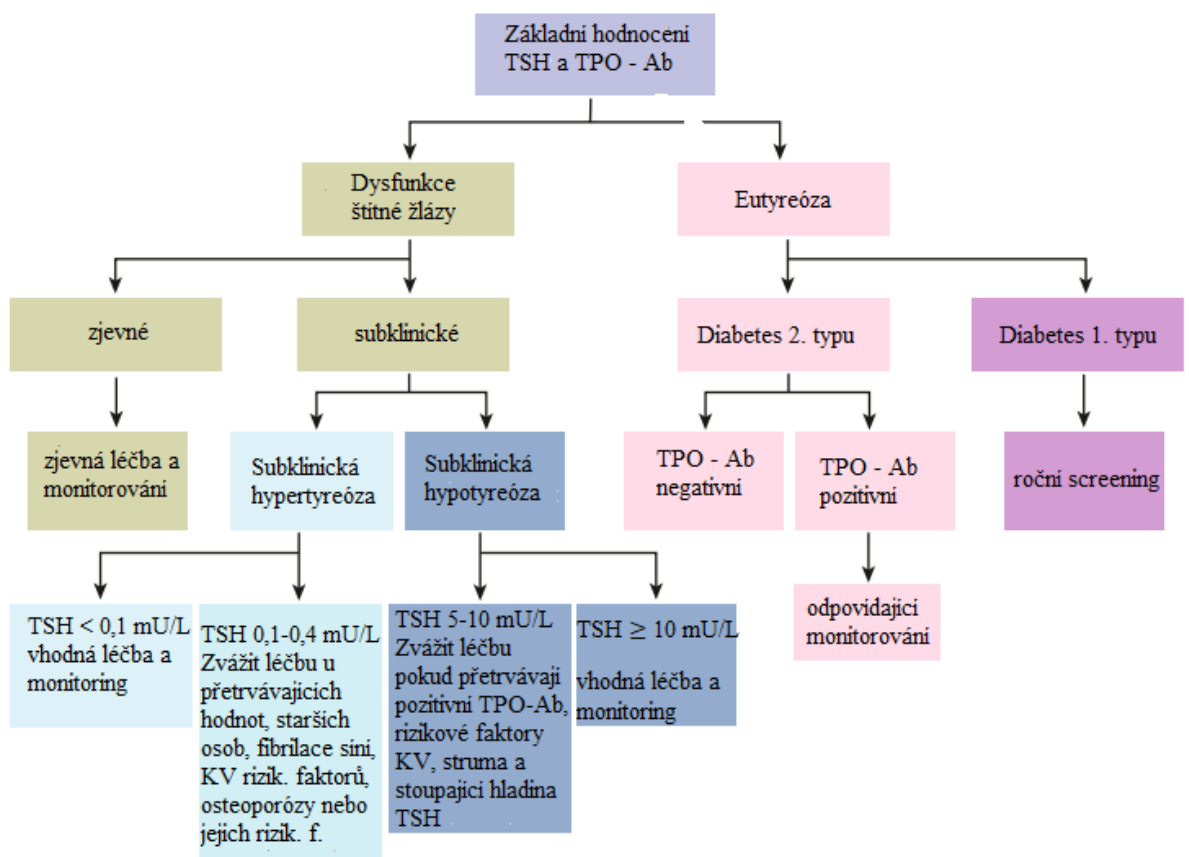
Příčinou Graves-Basedowovy nemoci je nadměrná funkce štítné žlázy. V laboratorním nálezu se vyskytují vysoké hladiny tyreoidálních hormonů, protilátek proti receptorům TSH a snížené hladiny TSH. Endokrinolog zde zahajuje okamžitou léčbu pomocí tyreostatik. Lékem první volby je methimazol (neboli thiamazol) v dávkách 0,2-0,5 mg/kg/den, avšak dávka léku na den by neměla překročit 30 mg/den. Methimazol má své nežádoucí účinky jako například kopřivka, neutropenie, bolesti svalů a kloubů a slabé reverzibilní poškození jaterních funkcí. Proto musí pacient před zahájení léčby podstoupit několik jaterních testů jako kyselá fosfatáza, aspartát-transferáza, bilirubin a alanin-transferáza. Dalším lékem je propylthiouracil, který se nepoužívá u dětí. Využívají se zde také  $\beta$ -blokátory, které se podávají ještě před léčbou tyreostatiky, a to z důvodu potlačení symptomů spojených se zvýšeným tonem sympatiku. Existuje léčba typu „block and replace“. Ta je založena na udržení vyšších dávek tyreostatik s přidáním levotyroxinu. V současné době nepatří mezi doporučované možnosti léčby, a to právě kvůli svým vedlejším účinkům formou nadměrného přibírání na váze. Při nespolupráci pacientů nebo při závažné endokrinní orbitopatii se přistupuje k chirurgickému zákroku, tzv. totální tyreoidektomii. Po chirurgickém zákroku musí pacient doživotně užívat levotyroxin. [35]

### **5.3 Léčba hypotyreózy u pacientů s diabetes mellitus**

Léčba hypotyreózy je o něco jednodušší a je úspěšně léčena levotyroxinem (L-T<sub>4</sub>), který je podáván per os ve formě tablet. Levotyroxin je vyráběná forma hormonu štítné žlázy tyroxinu. Tato léčba je doporučována jak Americkou tyreoidální asociací, tak Evropskou tyreoidální asociací v případě, že jsou hladiny TSH v séru > 10,0 mU/L. [88] [89] Je důležitá pravidelná kontrola diabetu, protože nekontrolovatelný diabetes může narušit účinnost léčby L-T<sub>4</sub> při hypotyreóze. Léčba L-T<sub>4</sub> může normalizovat hyperinzulinémii nalačno a zlepšit citlivost na inzulín u pacientů s hypotyreózou a diabetem 2. typu. L-T<sub>4</sub> se používá i při léčbě mírných deficitů tyreoidálních hormonů ke zlepšení inzulínové rezistence a dyslipidémie spojené se subklinickou hypotyreózou. [90] Je nutné se vyhnout nadměrné terapii a dávkám L-T<sub>4</sub>, který navodí supresi TSH a může vyvolat polékovou hypertyreózu a způsobí další zhoršování glykemického metabolismu. Dále se L-T<sub>4</sub> používá k normalizaci lipidového profilu, avšak k dosažení výraznějšího zlepšení lipidového profilu u pacientů s hypotyreózou je nutná kombinovaná léčba se statiny. Pacienti trpící hypotyreózou a diabetem mají při užívání statinů vyšší riziko vzniku myopatií. [91] [92] [93]



Chronická lymfocytární tyreoiditida je jedna z nejčastějších autoimunitních tyreoiditid. U mladých lidí se projevuje jako Hashimotova tyreoiditida se strumou anebo jako atrofická tyreoiditida. V tomto případě se také provádí testy na hladiny autoprotilátek proti tyreoperoxidáze, tyreoglobulinu a v případě hyperfunkce štítné žlázy se využívá testování protilátek proti receptoru TSH. Všechny výsledky se zhodnotí v dané laboratoři podle jejich daných referenční mezí a podle věku pacienta. Indikace k zahájení léčby chronické lymfocytární tyreoiditidy je manifestní hypotyreóza, což znamená zvýšení TSH a snížení fT<sub>4</sub>. Další doporučení k zahájení léčby je nález strumy pomocí ultrazvuku. U chronické lymfocytární tyreoiditidy s potvrzenou subklinickou hypotyreózou se doporučuje začít léčit ve všech věkových skupinách. Hlavním cílem léčby je návrat k normálním hladinám tyreoidálních hormonů a TSH, a to především zastavení růstu strumy. V těchto případech se podává lék L-T<sub>4</sub>. Dávkování L-T<sub>4</sub> je orientačně okolo 80-100 µg/m<sup>2</sup>/den. [35]



Obrázek 3: Vývojový diagram diagnózy a léčby dysfunkce štítné žlázy u pacientů s DM 1. a 2. typu.

Převzato z [43]

## 5.4 Účinek antidiabetik na funkci štítné žlázy

Některé antidiabetika mohou ovlivnit funkci štítné žlázy a ovlivnit hormonální osu HPT (hypotalamus-hypofýza-štítná žláza). Proto použití těchto léků u pacientů s DM 2. typu může ovlivňovat hodnocení sérových hladin TSH a tyreoidálních hormonů. V průběhu léčby antidiabetiky je potřebné zvážit konkrétní doporučení.

### 5.4.1 Metformin

Jedná se o nejstarší perorální antidiabetikum (PAD), které patří do skupiny biguanidů. Metformin je lékem první volby pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu, a to kvůli své bezpečnosti a účinnosti při kontrole glykémie. [94] Metformin je také nazýván „diamantem v léčbě DM 2. typu“. Podle jedné studie, kdy se tento lék podává obézním pacientům s DM 2. typu snižuje všechna související rizika s DM 2 a léčbu provází menším zvýšením hmotnosti a skoro minimálním rizikem vzniku hypoglykemií v porovnání s léčbou jinými antidiabetiky (inzulín a deriváty sulfonylurey). [95] Hlavním vedlejším účinkem metforminu je gastrointestinální intolerance (nauzea, průjem, bolesti břicha), tuto intoleranci lze pozorovat až u 28 % pacientů a vede k ukončení léčby u méně než dvou procent. [94]

V roce 2006 byl odhalen účinek metforminu na snížení TSH u pacientů s DM 2 s primární hypotyreózou. [96] Další studie naznačují, že tento lék může snížit hladinu TSH v séru u pacientů s primární hypotyreózou a tento podstatný účinek byl vyzorován jak u pacientů léčených L-T<sub>4</sub>, tak u neléčených pacientů. [97] Metaanalýza, která hodnotila změny v hladinách TSH ve vzorcích séra, a to celkem u 206 pacientů před a po léčbě metforminem obsahovala sedm studií, v nichž byly provedeny studie na 119 pacientech se zjevnou hypotyreózou, kteří dostávali náhradní terapii L-T<sub>4</sub>, dvě ze studií provedené na 33 pacientech se subklinickou hypotyreózou, kteří nedostávali L-T<sub>4</sub> a jedna studie u 54 pacientů s fyziologickou funkcí štítné žlázy bez terapie L-T<sub>4</sub>. Tyto studie zahrnovaly i pacienty s diabetes mellitus, výsledky ukázaly, že metformin snižuje hladiny TSH jak při zjevné, tak při subklinické hypotyreóze, žádné změny hladin TSH nenastaly u pacientů s fyziologickou funkcí štítné žlázy. [98] Studie provedená na pacientech s DM 2. typu a hypotyreózou prokázala, že metformin měl snižující účinek na TSH v séru (hladina TSH > 2,5 mU/l). [99] Mezní hodnota TSH v séru je od 2,5 mU/L do 3 mU/L. Během léčby metforminem při poklesu hladin TSH v séru nebyly zaznamenány žádné změny plazmatické koncentrace fT<sub>4</sub> a fT<sub>3</sub>. Proto byly změny nezávislé na účinku metforminu na absorpci L-T<sub>4</sub>, což dokazovalo nedostatek účinků na cirkulující hormony štítné žlázy. Také autoimunita štítné žlázy a obezita nebyly zahrnuty do vztahu mezi metforminem a profilem štítné žlázy. [100] [101]

Metformin je schopný přejít přes hematoencefalickou bariéru a dosáhnout vysoké koncentrace v hypofýze. Mechanismy pro účinek metforminu na TSH v séru mohou souviset s potenciálním účinkem na tyreoidální receptory nebo s modulací aktivity deiodinázy D2 na hypotalamo-hypofyzární úrovni. [102] Pokud jde o účinky metforminu na morfologii štítné žlázy, studie ukazují, že se u pacientů s inzulínovou rezistencí podstatně snížila velikost uzlíků o 30-50 % oproti počátečnímu objemu. [103] Metformin má antimitogenní a proapoptotický účinek na buněčné linie nádorů štítné žlázy a zvyšuje antiproliferativní účinek chemoterapeutik (např. doxorubicin a cisplatina). Dále inhibuje stimulaci růstu indukovanou inzulínem u diferenciovaného a nediferenciovaného karcinomu štítné žlázy a kmenových buněk rakoviny štítné žlázy. [104] Potlačuje růst buněk metastatického medulárního karcinomu štítné žlázy, tato pozorování naznačují, že metformin hraje důležitou roli jako adjuvans při léčbě rakovin štítné žlázy, a to zejména u pacientů s diabetem. [105] [43] Závěrem lze říci, že výsledky ze studií naznačují, že hladiny TSH by měly být během léčby metforminem sledovány u pacientů s diabetem se zjevnou hypotyreózou a subklinickou hypotyreózou. [43]

#### **5.4.2 Sulfonylmočoviny**

Vyšší výskyt hypotyreózy byl zjištěn u pacientů s diabetem léčeným sulfonylmočoviny první generace ve srovnání s léčenými pouze dietou nebo inzulínem. Chlorpropamid a tolbutamid inhibují vazbu  $T_3$  a  $T_4$  na  $T_4$  vázající globulin kompetitivně in vitro a po podání čtvrté dávky. V jedné ze studií měly sulfonylmočoviny první generace po podání per os pouze minimální účinky. Studie druhé generace sulfonylmočoviny prokázala, že glibenklamid a gliklazid neměl žádný účinek na metabolismus tyreoidálních hormonů. Proto dosud neexistují dostatečné důkazy, které by doporučovaly posouzení sérových hladin TSH a  $fT_4$  a ultrazvuku štítné žlázy u pacientů léčených sulfonylmočoviny. [43]

### 5.4.3 Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (TZD) patří do skupiny perorálních hypoglykemických látek běžně používaných při léčbě diabetes mellitus 2. typu. TZD jsou silnými agonisty jaderného hormonálního receptoru, proliferátorem peroxizomu aktivovaného gama receptoru (PPARG), který se nachází převážně v tukové tkáni a hraje dominantní roli v diferenciaci adipocytů. [106] PPARG je vyšší v tukové a v pojivové tkáni u pacientů v průběhu aktivních stádií u Gravesovy oftalmopatie. Ukazuje se, že aktivace PPARG jeho agonistou TZD, stimuluje expresi funkčního TSH receptoru. Aktivace PPARG může hrát důležitou roli ve stimulaci adipogeneze a patogeneze Gravesovy oftalmopatie indukované TZD. [107] Některé studie prokazují, že během léčby pioglitazonem u pacientů s DM 2 typu došlo k progresi exoftalmu.[106] U pacientů s DM 2 po léčbě pioglitazonem byla popsána exacerbace Gravesovy orbitopatie, a to bez zjevných změn v hladinách TSH. Vysazení terapie pioglitazonem nevedla k ústupu Gravesovy nemoci, proto by se thiazolidindiony měly předepisovat s opatrností u diabetiků s Graves-Basedovou chorobou. [108] [43] Pioglitazon nesmí být tedy podáván diabetikům s klinicky aktivní Gravesovou orbitopatií. Léčba rosiglitazonem u pacientů s diabetem druhého typu může snižovat riziko rakoviny štítné žlázy. [109]

### 5.4.4 Inkretinová mimetika

Inkretiny působí u člověka zvýšením aktivity GLP-1 (glukagonu podobný peptid 1). Jedná se o endogenní hormon uvolněný střevem při reakci na potravu. [110] GLP-1 podporuje proliferaci  $\beta$  buněk a inhibuje buněčnou smrt, stimuluje sekreci inzulínu a snižuje hladinu glukózy v krvi u pacientů s DM 2. [43] Inkretinová mimetika jsou navržena jako další možnost léčby hned po léčbě metforminem. U pacientů s DM 2. typu vedou ke zlepšení kontrol hladiny glukózy v krvi. [110] Inkretiny umožňují snížit hladiny HbA1c (glykovaný hemoglobin), a to bez vyvolání závažné hypoglykémie a mohou také vyvolat úbytek hmotnosti u pacientů s obezitou. Inkretinová mimetika jako exenatid nebo analog liraglutid působí jako agonisté receptoru GLP-1, ale jsou rezistentní vůči degradaci dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Sitagliptin specificky inhibuje DPP-4 a proto prodlužuje poločas endogenního GLP-1. Léčba těmito léky je spojována se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny štítné žlázy. Podle jedné studie z Taiwanu existuje souvislost mezi sitagliptinem a zvýšeným rizikem rakoviny štítné žlázy u diabetiků 2. typu, a to zejména během prvního roku léčby. [111] V Evropě je však nedostatek konkrétních informací o patologii, stádiu rakoviny štítné žlázy a potencionálních faktorech jako záření, kouření, životní styl, inzulínová

rezistence, zánět a genetické faktory, a to prozatím neumožňuje zkoumat potenciální mechanismy tohoto sdružení nemocí. [43]

#### **5.4.5 Inzulín**

Inzulín zvyšuje hladinu  $fT_4$  a potlačuje hladinu  $T_3$  inhibicí jaterní přeměny  $T_4$  na  $T_3$ . Dále moduluje hladiny hormonu uvolňujícího tyreotropin a TSH. Tyto účinky se mohou při nesprávné kontrole zhoršovat u pacientů s diabetes mellitus. [43] Dobrá kompenzace diabetu 1. a 2. typu je spojována se snížením rizik akutních a chronických komplikací diabetu, zlepšením kvality života a jeho prodloužením. Typickými příznaky a nálezem u DM 1. typu je acidóza, ta indikuje k nasazení inzulínové léčby. [4] [5] U diabetes LADA je pozvolný a mírný průběh autoimunitně podmíněné destrukce  $\beta$  buněk a vede nejprve k podezření na diabetes 2. typu, přičemž se patogeneticky jedná o diabetes 1. typu. V počáteční fázi je možné LADA léčit pomocí PAD. Při progresi autoimunitní destrukce  $\beta$  buněk pankreatu a selhání léčby PAD je nutné zahájit léčbu inzulínem. [4] [5]

## ZÁVĚR

Cílem práce bylo shrnout základní poznatky o diabetes mellitus a jeho vzájemného propojení s chorobami štítné žlázy.

Diabetes mellitus tvoří mimo jiné dva hlavní podtypy, označované jako diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu. Zatímco v prvním případě se jedná o onemocnění vznikající nejčastěji na autoimunitním podkladě vznikající častěji v nižším věku, u diabetu 2. typu jde o získanou rezistenci periferních tkání vůči inzulínu u starších pacientů vlivem narušení metabolismu glukózy.

Mezi nejdůležitější projevy chorob štítné žlázy můžeme zařadit mimo jiné hypotyreózu, tj. snížení produkce hormonů štítné žlázy, která se u nemocného projevuje zpomalením metabolismu a vzniká nejčastěji důsledkem autoimunitního zánětu štítné žlázy označovaného jako Hashimotova tyreoiditida, a hypertyreózu čili zvýšení produkce hormonů štítné žlázy, kdy naopak dochází ke zrychlení metabolismu. Nejčastějším důvodem hypertyreózy je Graves-Basedova choroba, což je opět autoimunitní onemocnění.

Jak diabetes mellitus, tak onemocnění štítné žlázy lze zařadit mezi onemocnění žláz s vnitřní sekrecí. Podle studií, ze kterých tato práce vychází, lze říci, že u diabetes mellitus 1. typu a souběžného onemocnění štítné žlázy je společným prvkem autoimunitní proces stojící na genetickém základě. Naproti tomu, diabetes mellitus 2. typu nejspíše vychází z poškození metabolismu glukózy při změnách produkce hormonů štítné žlázy a následného vzniku inzulínové rezistence, avšak tato problematika zatím není do hloubky prozkoumána a zcela jasně objasněna.

Základem terapie je identifikace rizikových skupin nemocných a jejich screening, a to kvůli možnosti paralelně se vyskytujících chorob z obou výše zmíněných skupin. Při hypertyreóze lze využít tyreostatika, léčbu radiojódem či chirurgické odstranění štítné žlázy, při případné přidružené oftalmopatii se podávají kortikosteroidy, které mohou negativně ovlivňovat metabolismus glukózy a vyvolat tak diabetes. U hypotyreózy je pacientům podáván levotyroxin, jehož užívání může zlepšit citlivost na inzulín u pacientů trpících současně diabetes mellitus 2. typu, avšak je zde nutné kontrolovat stav diabetu, jelikož nepříznivý stav může negativně ovlivnit léčbu levotyroxinem. Léčba diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky, konkrétně metforminem, v některých případech ovlivňuje průběh současně se vyskytující hypotyreózy. Léčba diabetu inzulínem taktéž ovlivňuje hladiny některých forem hormonů štítné žlázy.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ČEŠKA, Richard, Tomáš ŠTULC, Vladimír TESAŘ, et al. *Interna*. 3., aktualizované vydání. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2020. 247-268. ISBN 978-80-7553-780-5.
- [2] ANTOŠOVÁ, Danuše, Čestmír BENEŠ a Ladislav CSÉMY, et al. *Zpráva o zdraví obyvatel České republiky* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2014, 160 [cit. 2021-03-20]. ISBN 978-80-85047-49-3. Dostupné z: [https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/9420/20954/Zpráva o zdraví obyvatel ČR 2014.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/9420/20954/Zpráva_o_zdraví_obyvatel_ČR_2014.pdf)
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes [online]. 2020, [cit. 2021-04-27]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [4] ZHENG, Mao, Dong WANG, Li CHEN, et al. The association between thyroid dysfunction (TD) and diabetic kidney disease (DKD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *International Journal of Clinical Practice* [online]. 2019, **73**(12), 1–7 [cit. 2020-02-27]. ISSN 17421241. Dostupné z: doi:10.1111/ijcp.13415
- [5] VLČEK, Jiří, Daniela FIALOVÁ a Magda VYTRŽÍSALOVÁ. *Klinická farmacie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014. 187-207. ISBN 978-80-247-3169-8.
- [6] KATSAROU, Anastasia, Soffia GUDBJÖRNSDOTTIR, Araz RAWSHANI, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2017, **3**(17016), [cit. 2021-06-07]. Dostupné z: doi:10.1038/nrdp.2017.16
- [7] STAIGER, Harald, Fausto MACHICAO, Andreas FRITSCH, et al. Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes. *Endocrine Reviews* [online]. 2009, **30**(6), 557–585 [cit. 2021-06-07] Dostupné z: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0017>
- [8] PRŮŠA, Richard. Diabetes mellitus a jeho molekulárně genetická podstata. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2006, **14**(1), 5–7.
- [9] Data o diabetu v ČR. *Diabetická asociace ČR* [online]. 2014 [cit. 2021-03-19]. Dostupné z: <https://diabetickaasociace.cz>
- [10] ČEŠKA, Richard, Karel HORKÝ, Luboš KOTÍK, et al. *Národní program komplexní interní péče* [online]. vydání první. Brno: Facta Medica, s.r.o., 2013 [cit. 2021-03-20]. ISBN 978–80–904731–4-0. Dostupné z: <https://www.cisweb.cz/files/npkip.pdf>
- [11] ŠKRHA, Jan, Terezie PELIKÁNOVÁ a Milan KVAPIL. Doporučený postup péče diabetes mellitus 2. typu. *Česká diabetologická společnost* [online]. 2020, 1-18 [cit. 2021-04-17]. Dostupné z: [https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy\\_DM.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf)
- [12] KUDLOVÁ, Pavla. *Ošetrovatelská péče v diabetologii*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2015. 212. ISBN 978-80-247-5367-6.
- [13] HRDÁ, Pavlína a Ivan ŠTERZL. Autoimunitní endokrinopatie. *Medicína pro praxi*. 2008, **5**(5), 196–199. ISSN 1214-8687.
- [14] BODMER, Walter F. a Ian P. M. TOMLINSON. The HLA system and the analysis of multifactorial genetic disease [online]. 1995, **11**(12), 493–498 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952500891593>

- [15] CHOO, Sung Yoon. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2007, **48**(1), 11–23 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11
- [16] RYBKA, Jaroslav DrSc. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada Publishing a.s., 2007. 28. ISBN 978-80-247-1671-8.
- [17] JISKRA, Jan. *Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost*. Praha: Mladá fronta a.s., 2011. ISBN 978-80-204-2456-3.
- [18] VLČEK, Petr. Moderní endokrinologická diagnostika poruch štítné žlázy. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2010, **18**(39), 132–135.
- [19] MANDINCOVÁ, Petra. *Psychosociální aspekty péče o nemocného: onemocnění štítné žlázy*. Praha: Grada, 2011. 56-68. ISBN 978-80-247-3811-6.
- [20] ČEŠKA, Richard, Tomáš ŠTULC, Vladimír TESAŘ, et al. *Interna*. 3., aktualizované vydání. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2020. 356-364. ISBN 978-80-7553-780-5.
- [21] CORTÉS, Jessica María Rodríguez a Hugo Mendieta ZERÓN. Genetics of Thyroid Disorders. *Folia medica* [online]. 2019, **61**(2), 172–179 [cit. 2020-02-27]. ISSN 13142143. Dostupné z: doi:10.2478/folmed-2018-0078
- [22] DRBALOVÁ, Karolína, Miroslav VODÁK a Václav ZAMRAZIL. Subklinické tyreopatie. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2011, **25**(1), 24–26.
- [23] ZAMRAZIL, Václav. Subklinické tyreopatie. *Vnitřní lékařství* [online]. 2007, **53**(7), 795–798 [cit. 2021-03-11]. ISSN 0042773X. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2007.140
- [24] VLČEK, Petr, Dana NOVÁKOVÁ a Rami KATRA. Karcinomy štítné žlázy : současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, **63**(9), 572–579 [cit. 2021-04-17]. ISSN 0042773X. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2017.115
- [25] HOLLOWELL, Joseph G., Norman W. STAEHLING, W. Dana FLANDERS, et al. Serum TSH , T4 , and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES III ). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, **87**(2), 489–499.
- [26] ZAMRAZIL, Václav a Karel VONDRA. PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY ŠTÍTNÁ ŽLÁZA A DIABETES. 2007, **9**(6), 268–272.
- [27] SZABÓ, Marcela. Štítná žláza a diabetes mellitus z pohledu diabetologa. *Medicina pro praxi*. 2013, **10**(2), 54–56. ISSN 1214-8687.
- [28] RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus -komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada, 2007. 233-238. ISBN 978-80-247-1671-8.
- [29] KOSTELNÍK, Adam a Miroslav POHANKA. Diagnosis of autoimmune diseases. *Military Medical Science Letters* [online]. 2018, **87**(2), 74–81 [cit. 2021-03-20]. ISSN 03727025. Dostupné z: doi:10.31482/mmsl.2018.010
- [30] SHOENFELD, Yehuda, Terezie FUČÍKOVÁ a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Autoimunita: vnitřní nepřítel*. Praha: Grada, 2007. 88. ISBN 978-80-247-2044-9.



- [31] LUKEŠOVÁ, Šárka. Imunologie, autoimunitní onemocnění. *Medicina pro praxi* [online]. 2016, **13**(4), 171–174 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz>
- [32] HORÁK, Pavel, Martina SKÁCELOVÁ, Andrea SMRŽOVÁ, et al. Systémový lupus erythematoses - prototyp autoimunitní choroby, diagnostika a léčba. *Medicina pro praxi* [online]. 2010, **7**(4), 177–182 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz>
- [33] POMAHAČOVÁ, Renata, Josef SÝKORA, Petra PATEROVÁ, et al. Sdružená autoimunitní onemocnění v dětském věku. *Plzeňský lékařský sborník* [online]. 2016, **2016**(82), 71–77 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: <https://karolinum.cz/casopis/plzensky-lekarsky-sbornik/rocnik-2016/cislo-82>
- [34] KOSTIUK, Pavel. Hypertyreóza: projevy, příčiny, terapie. *MediNews* [online]. 2009, 20 [cit. 2021-05-17]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz>
- [35] AL TAJI, Eva. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy v ordinaci PLDD. *Pediatric pro praxi* [online]. 2018, **19**(1), 13–17 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz>
- [36] DANYI, Pavel. Vliv endokrinních onemocnění na kompenzaci diabetes mellitus, sekundární diabetes mellitus. *Diabetologie* [online]. 2009, 1–9 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/vliv-endokrinnich-onemocneni-na-kompenzaci-diabetes-mellitus-sek-418776>
- [37] MASÁROVÁ, Marta. Současný výskyt dvou endokrinopatií u postmenopauzálních žen. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2009, **11**(4), 186–187 [cit. 2021-03-11]. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz)
- [38] DONAGHUE, Kim C., Helen PHELAN, Stephen M. TWIGG, et al. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* [online]. 2014, **31**(2), 126–135 [cit. 2021-05-02]. ISSN 0742-3071. Dostupné z: doi:10.1111/dme.12318
- [39] VALLIANOU, Natalia, Theodora STRATIGOU, Stavroula KOUTROUMPI, et al. Autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes mellitus: A long-term follow-up study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* [online]. 2018, **13**(1), 608–611 [cit. 2020-02-27]. ISSN 18780334. Dostupné z: doi:10.1016/j.dsx.2018.11.048
- [40] FATOURECHI, Ali, Hossein Malekafzali ARDAKANI, Fatemeh SAYARIFARD, et al. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clinical Pediatric Endocrinology* [online]. 2017, **26**(2), 73–80 [cit. 2021-05-02]. Dostupné z: doi:10.1297/cpe.26.73
- [41] KAHALY, George J. Polyglandular autoimmune syndromes. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2009, **161**(1), 11–20 [cit. 2021-05-06]. ISSN 08044643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-09-0044
- [42] KAHALY, George J. a Manuela DITTMAR. Polyglandular Autoimmune Syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2003, **88**(7), 2983–2992 [cit. 2021-05-06]. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2002-021845

- [43] BIONDI, Bernadette, George J. KAHALY a R. Paul ROBERTSON. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus : Two Closely Associated Disorders. *Endocrine review* [online]. 2019, **40**(3), 789–824 [cit. 2019-05-08]. Dostupné z: doi:10.1210/er.2018-00163
- [44] TOMER, Yaron a Francesca MENCONI. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid* [online]. 2009, **19**(2), 99–102 [cit. 2021-05-08]. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2008.1565
- [45] SUBEKTI, Imam, Laurentius A. PRAMONO, Esthika DEWIASTY, et al. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Acta medica Indonesiana* [online]. 2017, **49**(4), 314–323 [cit. 2021-05-17]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348381/>
- [46] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2 . Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care* [online]. 2018, **41**(Suppl 1), 13–27 [cit. 2021-05-08]. Dostupné z: doi:10.2337/dc18-S002
- [47] CHEN, Rong Hsing, Huey Yi CHEN, Kee Ming MAN, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: A nation-wide cohort study. *Medicine* [online]. 2019, **98**(20), 1-8 [cit. 2020-02-27]. ISSN 15365964. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000015631
- [48] TAYLOR, Roy. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* [online]. 2012, **61**(4), 778–779 [cit. 2021-05-08]. Dostupné z: doi:10.2337/db12-0073
- [49] WANG, Chaoxun. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal od diabetes research* [online]. 2013, **2013**(390534), 1–9 [cit 2021-05-17]. Dostupné z: doi:10.1155/2013/390534
- [50] AL-GEFFARI, Metab, Najlaa A. AHMAD, Ahmad H. AL-SHARQAWI, et al. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *International Journal of Endocrinology* [online]. 2013, **2013**, 1–6 [cit. 2021-05-21]. ISSN 16878337. Dostupné z: doi:10.1155/2013/417920
- [51] SONG, Fei, Bao CUIPING, Deng MEIYU, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* [online]. 2017, **55**(1), 179–185 [cit. 2021-05-17]. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-016-1095-2
- [52] DÍEZ, Juan J. a Pedro IGLESIAS. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine* [online]. 2012, **29**(12), 1510–1514 [cit. 2021-05-17]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03687.x
- [53] CHEN, Gang, Juan WU, Yinghua LIN, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance,  $\beta$ -cell function and thyroid dysfunction: A cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2010, **163**(5), 775–782 [2021-05-21]. ISSN 08044643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-10-0710
- [54] HAN, Cheng, Xue HE, Xinghai XIA, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* [online]. 2015, **10**(8), 1–22 [cit. 2021-05-21]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0135233

- [55] CHUBB, Paul S. A., Wendy A. DAVIS, Timothy M. E. DAVIS, et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in woman with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clinical endocrinology* [online]. 2005, **62**(4), 480–486 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02246.x
- [56] DÍEZ, Juan J. a Pedro IGLESIAS. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* [online]. 2012, **42**(1), 157–163 [cit. 2021-05-17]. Dostupné z: doi:10.1007/s12020-012-9621-3
- [57] FLEINER, Hanne F, Trine BJØRO, Kristian MIDTHJELL, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in autoimmune and Type 2 Diabetes : The Population-Based HUNT Study in Norway. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2016, **101**(2), 669–677 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2015-3235
- [58] TABÁK, Adam G., Christian HERDER, Wolfgang RATHMANN, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* [online]. 2012, **379**(9833), 2279–2290 [cit. 2021-06-10]. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
- [59] KAREN, Igor, Štěpán SVAČINA, Svatopluk BÝMA, et al. *Prediabetes: Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře* [online] 2012, 1-12 [cit. 2021-06-10]. ISBN 978-80-86998-56-5. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doprocene-postupy-2008-2012/Prediabetes.pdf>
- [60] SHPAKOV, Alexander. Molecular Mechanisms of the Relationship between Thyroid Dysfunctions and Diabetes Mellitus. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* [online]. 2018, **54**(4), 257–266 [cit. 2021-04-24]. ISSN 0022-0930. Dostupné z: doi:10.1134/s0022093018040014
- [61] LAUGWITZ, Karl Ludwig, Anouk ALLGEIER, Stefan OFFERMANN, et al. The human thyrotropin receptor: A heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 1996, **93**(1), 116–120 [cit. 2021-04-24]. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.93.1.116
- [62] BÜCH, Thomas R.H., Heike BIEBERMANN, Hermann KALWA, et al. G13-dependent activation of MAPK by thyrotropin. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2008, **283**(29), 20330–20341 [cit. 2021-04-24]. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M800211200
- [63] CHEN, Chun-Rong, MCLACHLAN, Sandra M. a Basil RAPOPORT. Suppression of thyrotropin receptor constitutive activity by a monoclonal antibody with inverse agonist activity. *Endocrinology* [online]. 2007, **148**, 2375–2382 [cit. 2021-04-24]. Dostupné z: doi: 10.1210/en.2006-1754
- [64] UNNIKRISHNAN, Ambika G., Velayutham KUMARAVEL, Vasantha NAIR, et al. TSH receptor antibodies in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2006, **1079**, 220–225 [cit. 2021-04-25]. ISSN 17496632. Dostupné z: doi:10.1196/annals.1375.034

- [65] SHPAKOV, Alexander O., Olga A. ZHAROVA a Kira V. DERKACH. Antibodies to extracellular regions of G protein-coupled receptors and receptor tyrosine kinases as one of the causes of autoimmune diseases. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* [online]. 2017, **53**(2), 93–110 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: doi:10.1134/S1234567817020021
- [66] KRZEWSKA, Aleksandra a Iwona BEN-SKOWRONEK. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *BioMed Research International* [online]. 2016, **2016**, 1–12 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2016/6219730>
- [67] SCHROEDER, Amy C. a Martin L. PRIVALSKY. Thyroid hormones , T3 andT4 , in the brain. *Frontiers in endocrinology* [online]. 2014, **5**(March), 1–6 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2014.00040
- [68] MARSILI, Alessandro, Ann Marie ZAVACKI, John W. HARNEY, et al. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: A 2011 update. *Journal of Endocrinological Investigation* [online]. 2011, **34**, 395–407 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/BF03347465>
- [69] DORA, José Miguel, Walter Escouto MACHADO, Jakeline RHEINHEIMER, et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: Case-control study and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2010, **163**(3), 427–434 [cit. 2021-04-27]. ISSN 08044643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-10-0419
- [70] ZHANG, Xiaowen, Jie SUN, Wenqing HAN, et al. The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Worse Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. *journal of diabetes research* [online]. 2016, **2016**(1), 1–6 [cit. 2021-04-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2016/5928726>
- [71] TORRANCE, Christopher J., James E. DEVENTE, Jared P. JONES, et al. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* [online]. 1997, **138**(3), 1204–1214 [cit. 2021-04-30]. ISSN 00137227. Dostupné z: doi:10.1210/endo.138.3.4981
- [72] KURYLOWICZ, Alina, Marta JONAS, Wojciech LISIK, et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *Journal of translational medicine* [online]. 2015, **13**(31), 1–10 [cit. 2021-04-30]. Dostupné z: doi:10.1186/s12967-015-0395-2
- [73] MORY, Denise Barreto, Monica ANDRADE, Lima GABBAY, et al. High frequency of vitamin D receptor gene polymorphism Fok I in Brazilian Type 1 diabetes mellitus patients with clinical autoimmune thyroid disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [online]. 2016, **8**(29), 1–6 [cit. 2021-04-30]. ISSN 1758-5996. Dostupné z: doi:10.1186/s13098-016-0145-5
- [74] SZABLEWSKI, Leszek. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *International Immunopharmacology* [online]. 2014, **22**(1), 182–191 [cit. 2021-04-30]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.033>

- [75] NANNIPIERI, Monica, Francesco CECCHETTI, Matteo ANSELMINO, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and / or type 2 diabetes : effects of weight loss. *International Journal of Obesity* [online]. 2009, **33**, 1001–1006 [cit. 2021-04-30]. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi:10.1038/ijo.2009.140
- [76] SILVA, J. Enrique a Suzy D.C. BIANCO. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* [online]. 2008, **18**, 157–165 [cit. 2021-05-02]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279016/>
- [77] LIN, Jean Z., Alexandro J. MARTAGO, Stephanie L. CIMINI, et al. Pharmacological Activation of Thyroid Hormone Receptors Elicits a Functional Conversion of White to Brown Fat Report Pharmacological Activation of Thyroid Hormone Receptors Elicits a Functional Conversion of White to Brown Fat. *Cell Reports* [online]. 2015, **13**, 1528–1537 [cit. 2021-05-02]. Dostupné z: doi:10.1016/j.celrep.2015.10.022
- [78] KORDONOURI, Olga, Hagen HARTMANN, Dorothee DEISS, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 2005, **90**, 411–414 [2021-05-02]. Dostupné z: doi:10.1136/adc.2004.056424
- [79] KADIYALA, Raja, Rajesh PETER a Onyebuchi E. OKOSIEME. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *International Journal of Clinical Practice* [online]. 2010, **64**, 1130–1139 [cit. 2021-05-02]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x
- [80] CRISTINA, Cátia, Silva SOUSA, Vergara PALMA, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* [online]. 2013, **5**(58), 1–5 [cit. 2021-05-02]. Dostupné z: doi:10.1186/1758-5996-5-58
- [81] BIONDI, Bernadette, Luigi BARTALENA, David S. COOPER, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal* [online]. 2015, **4**(3), 149–163 [cit. 2021-05-21]. ISSN 2235-0640. Dostupné z: doi:10.1159/000438750
- [82] ROSS, Douglas S., Henry B. BURCH, David S. COOPER, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* [online]. 2016, **26**(10), 1343–1421 [cit. 2021-05-21]. ISSN 15579077. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2016.0229
- [83] BIONDI, Bernadette a David S. COOPER. Subclinical Hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2018, **378**(25), 2411–2419 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMcp1709318
- [84] BIONDI, Bernadette, Emiliano Antonio PALMIERI, Serafino FAZIO, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle - aged patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2000, **85**(12), 4701–4705 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.85.12.7085
- [85] BIONDI, Bernadette a David S. COOPER. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* [online]. 2008, **29**(1), 76–131 [cit. 2021-05-22]. ISSN 0163769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2006-0043

- [86] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Farmakoterapeutické informace, měsíčník pro lékaře a farmaceuty: Léčba onemocnění štítné žlázy - 1. část. *Redakce FI* [online]. 2006, 1–4 [cit. 2021-05-22]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/farmakoterapeuticke-informace>
- [87] SOLÁ, Elsa, Christian MORILLAS, Simone GARZÓN, et al. Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta diabetologica* [online]. 2002, **39**(4), 235–237 [cit. 2021-05-22]. Dostupné z: doi:10.1007/s005920200040
- [88] PEARCE, Simon H.S., Georg BRABANT, Leonidas H. DUNTAS, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal* [online]. 2014, **2**(4), 215–228 [cit. 2021-05-24]. ISSN 2235-0640. Dostupné z: doi:10.1159/000356507
- [89] GARBER, Jeffrey R., Rhoda H. COBIN, Hossein GHARIB, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults : Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice* [online]. 2012, **22**(12), 1200–1235 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2012.0205
- [90] HANDISURYA, Ammon, Giovanni PACINI, Andrea TURA, et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clinical endocrinology* [online]. 2008, **69**(6), 963–969 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03280.x
- [91] CHUBB, Paul S. A., Wendy A. DAVIS a Timothy M. E. DAVIS. Interactions among Thyroid Function , Insulin Sensitivity , and Serum Lipid Concentrations : The Fremantle Diabetes Study. *Clinical endocrinology* [online]. 2005, **90**(9), 5317–5320 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2005-0298
- [92] BITZUR, Rafael, Hofit COHEN, Yehuda KAMARI, et al. Intolerance to Statins : Mechanisms and management. *Diabetes care* [online]. 2013, **36**(2), 325–330 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.2337/dcS13-2038
- [93] GRONICH, Naomi, Spyros N. DEFTEREOS, Idit LAVI, et al. Hypothyroidism is a Risk Factor for New-Onset Diabetes : A Cohort Study. *Diabetes care* [online]. 2015, **38**(9), 1657–1664 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.2337/dc14-2515
- [94] PALMER, Suetonia C, Dimitris MAVRIDIS, Antonio NICOLUCCI, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis. *JAMA* [online]. 2016, **316**(3), 313–324 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2016.9400
- [95] PERUŠIČOVÁ, Jindřiška. Proč je metformin lékem první volby pro nemocné s diabetes mellitus 2. typu? *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, **12**(7 a 8), 385–386 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434443/>
- [96] VIGERSKY, Robert A., Amy FILMORE-NASSAR a Allan R. GLASS. Thyrotropin Suppression by Metformin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2006, **91**(December 2001), 225–227 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2005-1210

- [97] CAPPELLI, Carlo, Marto ROTONDI, Ilenia PIROLA, 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* [online]. 2009, **32**(9), 1589–1590 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.2337/dc09-
- [98] LUPOLI, Roberta, Alessandro Di MINNO, Anna TORTORA, et al. Effects of Treatment With Metformin on TSH Levels : A Meta-analysis of Literature Studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2014, **99**(1), 143–148 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2013-2965
- [99] CAPPELLI, Carlo, Mario ROTONDI, Ilenia PIROLA, et al. Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2012, **167**(2), 261–265 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-12-0225
- [100] PAPPA, Theodora a Maria ALEVIZAKI. Metformin and Thyroid : An Update. *European Thyroid Journal* [online]. 2013, **2**(1), 22–28 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1159/000346248
- [101] AL-ALUSI, Mostafa A., Lin DU, Ning LI, et al. Metformin Does Not Suppress Serum Thyrotropin by Increasing Levothyroxine Absorption. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* [online]. 2015, **25**(10), 1080–1084 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1089/thy.2015.0211
- [102] KRYSIAK, Robert a Boguslaw OKOPIEN. Thyrotropin - lowering effect of metformin in a patients with resistance to thyroid hormone. *Clinical Endocrinology* [online]. 2011, **75**(3), 404–406 [cit. 2021-05-24]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04058.x
- [103] REZZÓNICO, Jorge, Mariana REZZÓNICO, Eduardo PUSIOL, et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metabolic syndrome and related disorders* [online]. 2011, **9**(1), 69–75 [cit. 2021-05-26]. Dostupné z: doi:10.1089/met.2010.0026
- [104] CHEN, Guofang, Shuhang XU, Kostja RENKO, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. 2012, **97**(4), 510–520 [cit. 2021-05-26]. ISSN 0021972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2011-1754
- [105] KLUBO-GWIEZDZINSKA, Joanna, Kirk JENSEN, John COSTELLO, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells. *Endocrine-Related Cancer* [online]. 2012, **19**(3), 447–456 [cit. 2021-05-26]. ISSN 13510088. Dostupné z: doi:10.1530/ERC-12-0046
- [106] YKI-JÄRVINEN, Hannele. Thiazolidinediones. *The New England journal of medicine* [online]. 2004, **35**(11), 1106–1118 [cit. 2021-05-26]. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra041001
- [107] VALYASEVI, Rosanee W., Debra A. HARTENECK, Charyl M. DUTTON, et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2002, **87**(5), 2352–2358 [cit. 2021-05-26]. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.87.5.8472

- [108] PASQUALI, Daniela, Giovanna Maria PIERANTONI, Alfredo FUSCO, et al. Fenofibrate increases the expression of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gene and induces adipocyte differentiation of orbital fibroblasts from Graves ' ophthalmopathy. *Journal of molecular endocrinology* [online]. 2004, **33**(1), 133–143 [cit. 2021-05-31]. Dostupné z: doi:10.1677/jme.0.0330133
- [109] TSENG, Chin-Hsiao. Rosiglitazone may reduce thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Annals of medicine* [online]. 2013, **45**(8), 539–544 [cit. 2021-05-31]. Dostupné z: doi:10.3109/07853890.2013.851865
- [110] DRUCKER, Daniel J. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* [online]. 2006, **3**(3), 153–165 [cit. 2021-05-31]. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004
- [111] TSENG, Chin-Hsiao. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget* [online]. 2016, **7**(17), 24871–24879 [cit. 2021-05-31]. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.8399
- [112] Everything You Never Needed to Know About Reverse T3. *Hormones Demystified: Separating endocrinology from quackery* [online]. 2018. [cit. 2021-07-03] Dostupné z: <https://hormonesdemystified.com/everything-you-never-needed-to-know-about-reverse-t3>