Wybrane endokrynopatie w menopauzie – wskazówki praktyczne dotyczące diagnostyki

Chosen endocrinopathies in menopause – practical guidelines in diagnostics

Beata Matuszek[1], Andrzej Nowakowski[1], Tomasz Paszkowski[2]

[1]Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski
[2]III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2011; 4: 289–294

Streszczenie

W pracy przedstawiono praktyczne wskazówki w zakresie diagnostyki najczęstszych endokrynopatii u kobiet w menopauzie. Częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy i cukrzycy typu 2 zwiększa się wraz z wiekiem, a podłoże hormonalne okresu okołomenopauzalnego stwarza sprzyjające warunki patogenetyczne do rozwoju tych endokrynopatii. Obraz kliniczny, często skąpoobjawowy, może przypominać objawy menopauzy, zaś ich duża różnorodność może maskować obraz zespołów chorobowych z grupy endokrynopatii, co utrudnia właściwe rozpoznanie i stwarza problemy medyczne wymagające interdyscyplinarnej współpracy wielu specjalistów. Nadal nierozwiązanym problem pozostaje kwestia przeprowadzania diagnostycznych badań przesiewowych. Jedni autorzy preferują rutynową diagnostykę tyreologiczną, natomiast inni zalecają jedynie dokładną analizę przypadku i ocenę obecności czynników ryzyka w okresie pomenopauzalnym. Autorzy tej pracy proponują, aby u każdej kobiety w wieku menopauzy wykonać badania diagnostyczne oceniające czynność tarczycy, a dodatkowa obecność wola powinna być wskazaniem do przeprowadzenia rozszerzonej o badania obrazowe diagnostyki tyreologicznej. Natomiast biorąc pod uwagę naturalną historię rozwoju cukrzycy typu 2, a także wielokierunkowy charakter zaburzeń patogenetycznych indukowanych menopauzą, wydaje się, że nie oznaczenie glikemii na czczo, ale wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT) powinno być głównym parametrem diagnostycznym.

Słowa kluczowe: menopauza, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 2, hormon tyreotropowy, wolna tyroksyna, doustny test tolerancji glukozy.

Summary

The paper presents practical guidelines in diagnosing the most frequent endocrinopathies in menopausal women. The frequency of thyroid disorders and type 2 diabetes rises with age and the hormones in the perimenopausal period create favourable conditions for the development of such endocrinopathies. Clinical picture, often mildly symptomatic, may resemble menopausal symptoms and their variety may mask the clinical picture of different cases of endocrinopathy, which makes the right diagnosis difficult to establish and causes medical problems that require interdisciplinary cooperation of many different specialists. The question of diagnostic screening tests still seems to be an unresolved issue. Some authors opt for routine thyroid diagnostics, while others recommend only detailed case finding with the assessment of risks factors in the post-menopausal period. The authors of this paper suggest that every perimenopausal woman should undergo thyroid tests and the presence of goitre should be a recommendation for detailed thyroid diagnostics including imaging. Taking into consideration natural development of type 2 diabetes together with a multidirectional character of pathogenic disorders induced by menopause, it seems that an oral glucose tolerance test (OGTT) rather than a fasting glucose test should serve as a primary diagnostic parameter.

Key words: menopause, hypothyroidism, hyperthyroidism, diabetes mellitus type 2, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, oral glucose tolerance test.

Adres do korespondencji:
Beata Matuszek, Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Jaczewskiego 8, 20-095 Lublin

Zaburzenia tyreologiczne u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym są szczególnie narażone na zaburzenia tyreologiczne, bowiem choroby gruczołu tarczowego w ogólnej populacji występują 5–8 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, zaś przed menopauzą ryzyko ich występowania jeszcze się zwiększa. Zwiększone występowanie objawów tych endokrynopatii u kobiet jest prawdopodobnie związane z proautoimmunologicznym działaniem estrogenów, ale też udziałem czynników genetycznych i być może mikrochimeryzmem matczynym. Istnieją również pośrednie dane wskazujące na związek tych chorób z nieprawidłowościami w zakresie chromosomu X [1, 2]. Występowanie klinicznie jawnych chorób tarczycy w populacji kobiet pomenopauzalnych określa się na ok. 2,4%, zaś postaci subklinicznych – aż do 23,2%. Wśród tej grupy pacjentek dominuje subkliniczna niedoczynność tarczycy dotycząca 73,8%, podczas gdy nadczynność tarczycy manifestuje się tylko u 26,2% [3]. Ponieważ obraz kliniczny tych endokrynopatii zazwyczaj przebiega podobnie do objawów menopauzalnych, bazowanie wyłącznie na ocenie klinicznej może spowodować, że będą one trudne do odróżnienia. Z kolei duża różnorodność objawów klinicznych w okresie menopauzy może maskować obraz szeregu zespołów chorobowych z grupy endokrynopatii, co utrudnia właściwe rozpoznanie i stwarza problemy medyczne wymagające interdyscyplinarnej współpracy wielu specjalistów.

W związku z powyższym, każda kobieta w wieku okołomenopauzalnym powinna mieć wykonane badania diagnostyczne oceniające czynność tarczycy. Pierwszym badaniem z wyboru jest oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), a kolejnym wolna tyroksyna (*free tyroxine* – fT4) [4]. Dodatkowo obecność wola u pacjentki w okresie okołomenopauzalnym jest wskazaniem do przeprowadzenia rozszerzonej o badania obrazowe diagnostyki tyreologicznej.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) jest zespołem klinicznych objawów wywołanych zmniejszonym stężeniem fT4 i zwiększonym stężeniem TSH, a w rzadkich przypadkach zmniejszoną reaktywnością tkanek na hormony tarczycy. Analizując przyczyny tej endokrynopatii, można wyróżnić postać pierwotną – dotyczącą bezpośrednio tarczycy, wtórną – zależną od ośrodków nadrzędnych, czyli przysadki mózgowej i podwzgórza, oraz obwodową – związaną ze zmniejszoną reaktywnością tkanek na hormony tarczycy [5]. Symptomatologia tej endokrynopatii u osób dorosłych może przebiegać klinicznie w sposób pełnoobjawowy, chociaż zależy od fazy rozwoju choroby i wieku pacjenta. Natomiast postać subkliniczna definiowana jest jako utrzymujące się w granicach normy stężenia wolnych hormonów tarczycy przy zwiększonym stężeniu TSH, w obecności skąpo wyrażonych objawów klinicznych. Ta postać choroby jest znacznie częściej diagnozowana w praktyce klinicznej, zwłaszcza u ludzi starszych [6]. Niedoczynność tarczycy dotyczy 1–2% populacji ogólnej i występuje prawie dziesięciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Jednak wskaźniki te zmieniają się w przypadku postaci subklinicznej, bowiem jest ona wówczas rozpoznawana u 8% kobiet i tylko u 3% mężczyzn. Ponieważ częstość jej występowania wzrasta z wiekiem, w populacji powyżej 55. r.ż. dotyczy aż 10% kobiet [7]. Niedobór jodu jest najczęstszą przyczyną występowania niedoczynności tarczycy na świecie, dlatego częstość występowania tej patologii determinuje ujawnienie dysfunkcji tarczycy. W amerykańskim badaniu NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) niedoczynność tarczycy została wykryta u 4,6% populacji, która otrzymuje prawidłową suplementację jodu już od 1920 r. Postać jawna klinicznie występowała u 0,3%, natomiast subkliniczna wzrosła do 4,3% populacji badanej [8, 9]. Z uwagi na fakt, że postać subkliniczna choroby przebiega bez jawnych objawów klinicznych, pozostaje ona długo nierozpoznana lub rozpoznanie ma charakter przypadkowy. Z kolei pewne dolegliwości wynikające z jawnej klinicznie niedoczynności tarczycy mogą mieć charakter podobny do typowych objawów okresu okołomenopauzalnego u kobiet, co też utrudnia diagnozę. Wiadomo bowiem, że w menopauzie zwiększa się masa tłuszczowa, a zmniejsza się beztłuszczowa masa ciała i w konsekwencji dochodzi do przyrostu masy, co jest też podstawowym objawem zgłaszanym przez chorych z niedoczynnością gruczołu tarczowego [10]. Pozostałe objawy tej endokrynopatii przedstawiono

Tab. I. Objawy podmiotowe patologii tarczycy

Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy
spadek aktywności intelektualnej	kołatanie serca, tachykardia
senność, spowolnienie, osłabienie pamięci	ogólne osłabienie
brak zainteresowania otoczeniem	uczucie stałego ciepła
uczucie zmęczenia	zwiększone pragnienie
przyrost masy ciała, zaparcia	nadmierne pocenie się
stałe uczucie chłodu, zła tolerancja zimna	zmniejszenie masy ciała pomimo dobrego łaknienia
zaburzenia miesiączkowania z zaburzeniami owulacji	zaburzenia snu
	wzmożona pobudliwość nerwowa
	skłonność do biegunek

w tabeli I. Chociaż przeprowadzono wiele badań, także o charakterze metaanaliz, które wykazały zwiększone ryzyko choroby wieńcowej i śmiertelności ogólnej w populacji z subkliniczną postacią choroby, to jednak leczenie substytucyjne jest rekomendowane dopiero wtedy, gdy stężenie TSH przekracza 10 mU/l i gdy nie stwierdzono innych czynników ryzyka chorób metabolicznych [11–13].

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, Schindler zaleca rutynowe badanie przesiewowe w kierunku dysfunkcji gruczołu tarczowego u kobiet w okresie klimakterium, w przeciwieństwie do rekomendacji Surksa i wsp., którzy uważają, że nie ma wystarczających dowodów popierających to stanowisko [3, 14]. Zalecają oni jedynie dokładną analizę przypadku i ocenę obecności czynników ryzyka, zwłaszcza u kobiet w ciąży oraz po 60. r.ż.

Podsumowując, należy stwierdzić, że endokrynopatia ta może pozostawać długo nierozpoznana czy też mylnie diagnozowana, ale wraz z narastaniem tego problemu klinicznego w okresie okołomenopauzalnym powinna wymagać zwiększonej uwagi klinicznej – zarówno ginekologa, jak i endokrynologa.

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy, czyli hipertyreoza, to zespół objawów klinicznych wywołanych zwiększoną produkcją i uwalnianiem hormonów tarczycy, co prowadzi do zwiększenia ilości krążących hormonów wolnych – fT4 lub/i wolnej trójjodotyroniny (*free triiodothyronine* – fT3) i do nadmiaru trójjodotyroniny (T3) działającej na receptor komórkowy w tkankach docelowych. Hipertyreozę należy odróżnić od tyreotoksykozy, która wskazuje wprawdzie na nadmierną ilość hormonów tarczycy we krwi, ale nie określa ich pochodzenia. Dlatego najczęstszą jej postacią jest hipertyreoza, ale także hormony tarczycy podane egzogennie. Przebieg obrazu klinicznego choroby determinuje wystąpienie postaci jawnej, czyli pełnoobjawowej, bądź też subklinicznej, czyli utajonej, kiedy stężenie wolnych hormonów tarczycy pozostaje w granicach normy [5]. Częstość występowania nadczynności tarczycy w populacji ludzi dorosłych jest znacznie mniejsza niż niedoczynności. W badaniu NHANES III nadczynność dotyczyła jedynie 1,3% populacji z niewielką przewagą postaci subklinicznej nad klinicznie jawną (odpowiednio 0,7% i 0,5%) [8]. Typowe objawy podmiotowe nadczynności tarczycy przedstawia tabela I. Większość z nich przypomina objawy menopauzy, dlatego rozpoznanie bywa zwykle opóźnione. Nasilenie objawów klinicznych tej endokrynopatii zależy od wieku – im młodszy wiek, tym lepsza „tolerancja" choroby. U ludzi starszych dominuje skąpoobjawowy obraz kliniczny, często w postaci zespołu tarczycowo-sercowego, który manifestuje się zaburzeniami rytmu, objawami choroby niedokrwiennej serca i niewydolności krążenia, ale bez innych typowych objawów hipertyreozy. O ile klinicznie jawna postać choroby nie nastręcza ani trudności diagnostycznych, ani terapeutycznych, to postać subkliniczna pozostaje tematem kontrowersyjnym w kręgach endokrynologów. Biondi i Cooper wskazali na znaczne i wszechstronne ryzyko powikłań związanych z subkliniczną nadczynnością tarczycy [13]. Nawet łagodna supresja stężenia TSH < 0,3 mU/l niesie ze sobą ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (najczęściej arytmie przedsionkowe), a także zwiększone ryzyko śmiertelności, szczególnie u pacjentów obciążonych wywiadem kardiologicznym [15, 16]. Nie są to jednak wyniki jednoznaczne, bowiem badania autorów niemieckich wcale nie potwierdziły związku pomiędzy subkliniczną nadczynnością tarczycy a ryzykiem sercowo-naczyniowym w dorosłej populacji [17]. Natomiast u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, nawet w stanie subklinicznej nadczynności tarczycy, jako dodatkowe powikłanie istnieje możliwość zmniejszenia gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) w wyniku przyspieszenia obrotu kostnego, z przewagą resorbcji masy kostnej [18]. W związku z tym włączenie terapii tyreostatycznej należy zawsze rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę wszystkie obecne czynniki ryzyka.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie menopauzy

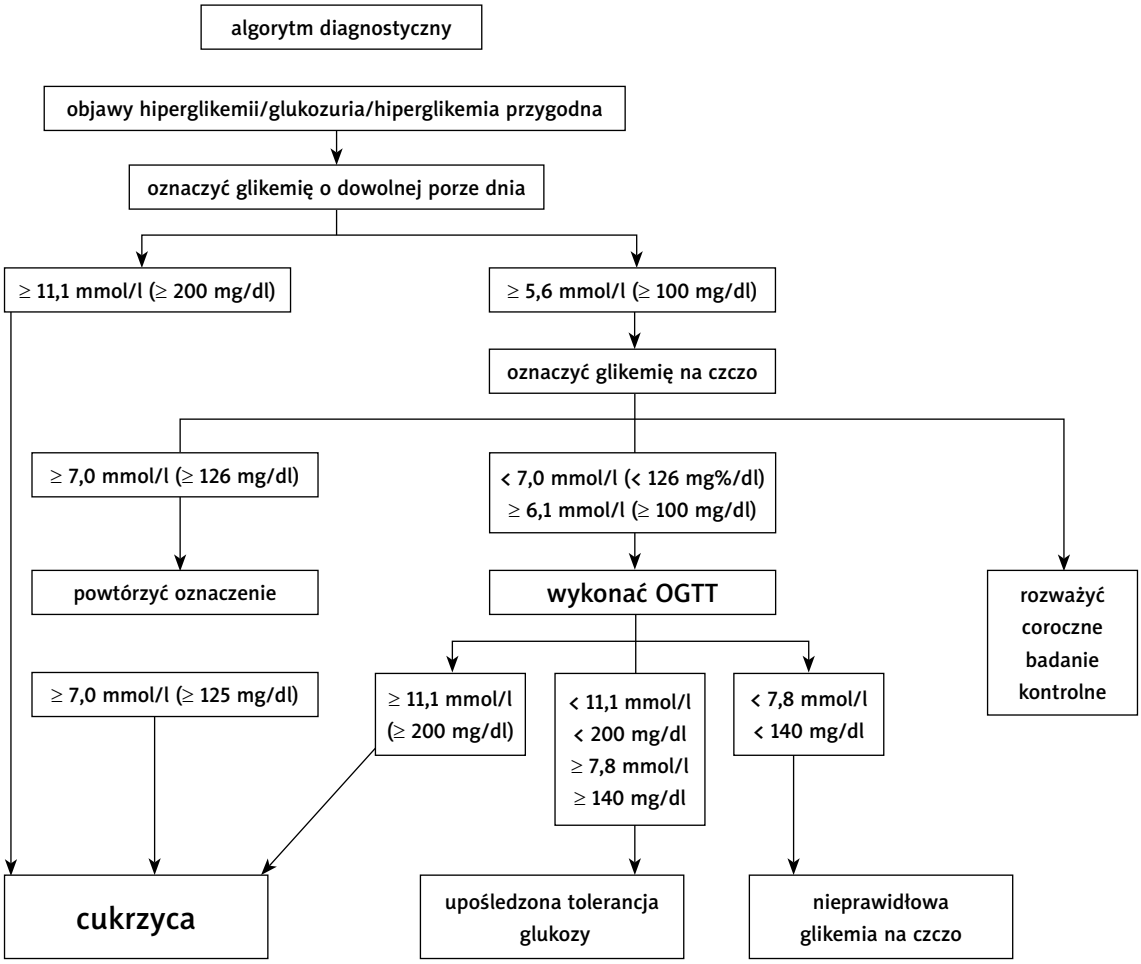
Cukrzyca jest powszechnym i wciąż narastającym problemem zdrowotnym na świecie. Ze względu na dramatyczny wzrost liczby zachorowań obserwowany w ostatnich dekadach, Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) uznała ją za pierwszą niezakaźną epidemię. Zwiększająca się częstotliwość zachorowań na cukrzycę, a zwłaszcza rozwój powikłań narządowych oraz brak wyraźnych objawów klinicznych w początkowej fazie choroby powoduje, że wczesne rozpoznanie cukrzycy typu 2 jest ważnym problemem współczesnej diabetologii. Obecnie na świecie żyje 285 mln osób chorych na cukrzycę, ale – jak szacują eksperci – w 2030 r. liczba ta może wzrosnąć do 438 mln. W 27 krajach Unii Europejskiej cierpi na nią ponad 30 mln ludzi, a w całej Europie ponad 55 mln. Z uwagi na fakt, że 90–95% wszystkich przypadków cukrzycy stanowi cukrzyca typu 2, to wskaźniki jej chorobowości czy zapadalności mogą się odnosić w stosunku do całej populacji osób chorych na cukrzycę [19, 20]. W Polsce badanie Screen-Pol wykazało, że aż u 5,4% pacjentów występowała nierozpoznana cukrzyca typu 2 i potwierdziło, że co dwunasty pacjent (mający 45 lat lub więcej) odwiedzający lekarza rodzinnego ma zaburzenia gospodarki węglowodanowej [21]. Obecnie w Polsce na cukrzycę chorują ponad 2 mln osób, co stanowi 5,6% polskiego społeczeństwa, natomiast prawie drugie tyle ma zaburzenia tolerancji glukozy określane jako stany przedcukrzycowe [22, 23]. Natomiast wg Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*Interna-*

tional Diabetes Federation – IDF), w 2010 r. w Polsce na cukrzycę, uwzględniając także typ 1, chorowało 9,3% populacji pomiędzy 20. a 79. r.ż. [19]. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym (pomiędzy 45. a 65. r.ż.) określono na 11,8% populacji polskiej. Cukrzyca typu 2 występowała u 4,8% kobiet, natomiast w pozostałych przypadkach rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy. Należy podkreślić, że aż 2/3 przypadków zostało rozpoznanych po raz pierwszy [24].

U kobiet w okresie okołomenopauzalnym dochodzi do wielokierunkowego nasilenia tkankowej insulinooporności – podstawowego zjawiska patogenetycznego cukrzycy typu 2. Jest to patologia pierwotnie uwarunkowana genetycznie, ale modyfikowana przez wiele czynników środowiskowych, jak: zmniejszona aktywność fizyczna, redukcja beztłuszczowej masy ciała przy jednoczesnym zwiększeniu tkanki tłuszczowej wisceralnej czy narastający hipoestrogenizm. Wydaje się, że w tym okresie życia insulinooporność obwodowa dotyczy głównie mięśni szkieletowych, a nie wątroby, dlatego wątrobowa produkcja glukozy jest niezmieniona. Wobec tego nasilająca się wraz z wiekiem nietolerancja glukozy manifestuje się głównie hiperglikemią poposiłkową, podczas gdy glikemia na czczo jest tylko nieznacznie zwiększona. Po 50. r.ż. glikemia na czczo zwiększa się o 1,08 mg/dl (0,06 mmol/l) na dekadę, natomiast glikemia w drugiej godzinie doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* – OGTT) aż o 9 mg/dl (0,5 mmol/l) [25]. Ponadto u kobiet w okresie pomenopauzalnym narastający hipoestrogenizm może być induktorem dla szeregu zjawisk patofizjologicznych nasilających insuliooporność obwodową, bowiem już wcześniej wykazano, jak istotny i korzystny wpływ na homeostazę glukozy wywierają estrogeny. Hormony te, za pośrednictwem swoistych receptorów estrogenowych, zarówno α, jak i β, które wykazują ekspresję w obrębie komórek β trzustki, stymulują sekrecję i uwalnianie insuliny oraz wywierają hamujący wpływ na apoptozę komórek β trzustki [26, 27]. Dodatkowo estradiol, ale też agoniści receptora dla estradiolu, jak resweratrol, poprawiają insulinowrażliwość tkankową w wyniku efektów obwodowych, nasilając dokomórkowy wychwyt glukozy – zarówno insulinozależny, jak i insulinoniezależny – w mięśniach szkieletowych w badaniach doświadczalnych u zwierząt. Te metaboliczne efekty resweratrolu sugerują możliwość nowej strategii w leczeniu menopauzalnych kobiet z cukrzycą typu 2 [27, 28]. Dodatkowym czynnikiem potęgującym insulinooporność obwodową w okresie pomenopauzalnym jest zwiększająca się pula krążących androgenów [29]. Kolejny problem zdrowotny kobiet w okresie menopauzy to narastająca otyłość brzuszna – składowa często występującego w tym okresie życia zespołu metabolicznego. Proces infiltracji tkanki tłuszczowej makrofagami jest początkiem nieuchronnego procesu prowadzącego do przewlekłego, subklinicznego stanu zapalnego w wyniku produkcji prozapalnych cytokin, jak czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF-α), interleukina 6 (IL-6), molekuły adhezyjne. Ta dysproporcja sekrecji adipocytokin i chemokin, czyli przewaga prozapalnych mediatorów nad niewystarczającą ilością przeciwzapalnych adipocytokin, głównie adiponektyny, wydaje się odgrywać główną rolę w patogenezie insulinooporności i wszystkich chorób metabolicznych z nią związanych [30, 31]. W wyniku starzenia występują także defekty zarówno w zakresie produkcji, jak i wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych. U ludzi starszych wykazano bowiem zwiększone odkładanie amyloidu i zmniejszoną sekrecję amyliny, jak również zaburzenia pulacyjności wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wrażliwości komórek β na insulinotropowe działanie hormonów jelitowych [25]. W naturalnej historii rozwoju cukrzycy typu 2 w okresie narastającej insulinooporności, tylko początkowo kompensowanej przez zwiększony wyrzut insuliny, choroba przebiega zazwyczaj bezobjawowo bądź skąpoobjawowo, a rozwijające się skrycie przewlekłe powikłania, zwłaszcza o charakterze makroangiopatii, mogą być pierwszym objawem choroby. Podłożem tych powikłań są przedwcześnie indukowane hiperglikemią procesy miażdżycowe dużych naczyń, jak naczynia wieńcowe czy mózgowe, które są główną przyczyną zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych [32, 33]. W związku z powyższym, wśród dolegliwości kobiety menopauzalnej należy zwrócić uwagę na te objawy, zależne od etapu rozwoju dysregulacji gospodarki węglowodanowej, wskazujące na możliwość rozwoju cukrzycy. Jest to zazwyczaj redukcja masy ciała, ale także przyrost masy wraz ze zwiększonym apetytem, wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie, nawracające stany zapalne skóry i narządów moczowo-płciowych [34]. Wymienione objawy mogą maskować kliniczne symptomy związane z menopauzą, co utrudnia bądź opóźnia postawienie właściwego rozpoznania. Dlatego też jednym z najważ-

Tab. II. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące diagnostyki w kierunku cukrzycy w przypadku braku objawów hiperglikemii w poszczególnych grupach ryzyka (na podstawie [34])

co 3 lata u osób powyżej 45. r.ż.
co roku u osób z grup ryzyka: nadwaga lub otyłość (BMI > 25 kg/m^2) cukrzyca w wywiadzie rodzinnym mała aktywność fizyczna urodzenie dziecka o masie > 4 kg cukrzyca ciążowa w wywiadzie stan przedcukrzycowy w wywiadzie nadciśnienie tętnicze zaburzenia gospodarki lipidowej choroby układu sercowo-naczyniowego zespół policystycznych jajników



Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny stanów hiperglikemicznych (na podstawie [33])

niejszych działań profilaktycznych u kobiety w okresie pomenopauzalnym powinna być ocena czynników ryzyka cukrzycy i dalsze, adekwatne postępowanie diagnostyczne (ryc. 1., tab. II). Biorąc pod uwagę naturalną historię rozwoju cukrzycy typu 2, a także wielokierunkowy charakter zaburzeń patogenetycznych cukrzycy w menopauzie, wydaje się, że nie oznaczenie glikemii na czczo, ale wykonanie OGTT powinno być głównym parametrem diagnostycznym. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), nie stosuje się oznaczania hemoglobiny glikowanej (HbA_1C) do diagnostyki cukrzycy [34].

Podsumowanie

Częstość występowania najczęstszych endokrynopatii, zaburzeń funkcji tarczycy i cukrzycy typu 2 zwiększa się wraz z wiekiem, a podłoże hormonalne okresu okołomenopauzalnego stwarza sprzyjające warunki patogenetyczne do rozwoju tych endokrynopatii. Obraz kliniczny, często skąpoobjawowy, może przypominać objawy menopauzy, z kolei ich duża różnorodność może maskować obraz zespołów chorobowych z grupy endokrynopatii, co utrudnia właściwe rozpoznanie i stwarza problemy medyczne wymagające interdyscyplinarnej współpracy wielu specjalistów.

Piśmiennictwo

1. Ando T, Davies TF. Self-recognition and the role of fetal microchimerism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 197-211.
2. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol 2004; 150: 605-18.
3. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. Gynecol Endocrinol 2003; 17: 79-85.
4. Algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii. Zgliczyński W. (red.). Medycyna po Dyplomie. Zeszyt Edukacyjny 2008; 7.
5. Basic and Clinical Endocrinology. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw-Hill. New York 2001.
6. Ceresini G, Morganti S, Maggio M, et al. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. Acta Biomed 2010; 81 Suppl 1: 31-6.
7. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 839-47.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994):

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
9. Hollowell JG, Haddow JE. The prevalence of iodine deficiency in women of reproductive age in the United States of America. Public Health Nutr 2007; 10: 1532-9.
10. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4585-90.
11. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005; 165: 2460-6.
12. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? Eur J Endocrinol 2008; 159: 343-5.
13. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
14. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-38.
15. Singh S, Duggal J, Molnar J, et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. Int J Cardiol 2008; 125: 41-8.
16. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, et al. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. Eur J Endocrinol 2010; 162: 569-77.
17. Ittermann T, Haring R, Sauer S, et al. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population. Eur J Endocrinol 2010; 162: 579-85.
18. Zaidi M, Davies TF, Zallone A, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. Curr Osteoporos Rep 2009; 7: 47-52.
19. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. http:// www.diabetesatlas.org.
20. Moczulski D. Epidemiologia cukrzycy. W: Moczulski D (red.). Diabetologia. Medical Tribune Polska 2010; 6-7.
21. Sieradzki J, Wilkins A, Szczepański M. SCREEN-POL 2 – aktywne wyszukiwanie i wczesne rozpoznawanie cukrzycy typu 2 u pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Wyniki ogólnopolskiego, wieloośrodkowego programu przesiewowego. Diabetologia Praktyczna 2005; 6: 103-14.
22. Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002; 3: 181-5.
23. Janeczko D. Epidemiologia cukrzycy typu 2. W: Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. T. 1. Via Medica. Gdańsk 2006; 170-215.
24. Nadel I, Cypryk K, Pertyński T, et al. [Studies on the incidence and clinical significance of the metabolic syndrome in postmenopausal women in Lodz region]. Pol Arch Med Wewn 2001; 106: 823-8.
25. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? Diabetes Metab 2005; 31 Spec No 2: 5S27-5S34.
26. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. Steroids 2008; 73: 874-9.
27. Deng JY, Hsieh PS, Huang JP, et al. Activation of estrogen receptor is crucial for resveratrol-stimulating muscular glucose uptake via both insulin-dependent and -independent pathways. Diabetes 2008; 57: 1814-23.
28. Chi TC, Chen WP, Chi TL, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci 2007; 80: 1713-20.
29. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4776-84.
30. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab 2008; 34: 2-11.
31. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol 2006; 6: 772-83.
32. American Diabetes Association, Inc. National Diabetes Fact Sheet 2011. http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/national-diabetes-fact-sheet.jsp.
33. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne. T. 1. Medycyna Praktyczna. Kraków 2005; 1179-215.
34. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2011; 12 (supl. A): 1-46.