



Zalecenia Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń funkcji tarczycy w cukrzycy typu 1 i 2

Polish Society of Endocrinology and Polish Diabetes Association recommendations for the management of thyroid dysfunction in type 1 and type 2 diabetes

Jerzy Sowiński¹, Leszek Czupryniak², Andrzej Milewicz³, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁴, Małgorzata Szelachowska⁵, Marek Ruchała¹, Andrzej Lewiński^{6, 7}, Maria Górka⁵, Katarzyna Siewko⁵, Ewa Wender-Ożegowska⁸, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz⁹, Roman Junik¹⁰, Nadia Sawicka¹, Paweł Gutaj⁸

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Białystok

⁶Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁷Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁸Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁹Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

¹⁰Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (1): 73–77

Streszczenie

Zaburzenia czynności tarczycy dotyczą znacznej części populacji osób chorych na cukrzycę. Najczęściej są to zaburzenia o podłożu autoimmunologicznym, częściej współistniejące z cukrzycą typu 1. Zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy pogarszają wyrównanie metaboliczne pacjentów z cukrzycą. Celem zaleceń było zaproponowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego chorób tarczycy u pacjentów z cukrzycą. (**Endokrynol Pol 2013; 64 (zeszyt edukacyjny I) 1–5**)

Słowa kluczowe: choroby tarczycy, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, cukrzyca przedciążowa

Abstract

Thyroid disorders are more frequently observed in diabetic patients. These conditions have been shown to be mainly of autoimmune origin and all of them may lead to hormonal imbalance. Especially strong links exist between autoimmune thyroid diseases (AITD) and type 1 diabetes. Importantly, both hypothyroidism and hyperthyroidism can adversely affect metabolic control of diabetes. These recommendations propose diagnostic and therapeutic algorithms for thyroid dysfunction in diabetic patients.

(**Endokrynol Pol 2013; 64 (zeszyt edukacyjny I) 1–5**)

Key words: thyroid diseases, hypothyroidism, hyperthyroidism, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, pregnancy in diabetics

Praca nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych



Prof. dr hab. n. med. Jerzy Sowiński, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 13 30, faks: +48 61 869 16 82, e-mail: jsowin@ump.edu.pl

Wstęp

Zaburzenia czynności tarczycy dotyczą około 7% dorosłej populacji [1], natomiast 11–30% chorych z cukrzycą typu 1 lub 2, częściej płci żeńskiej, prezentuje dysfunkcję tarczycy [2–4]. Na jawną niedoczynność tarczycy choruje około 15% pacjentów z cukrzycą typu 2, a u kolejnych około 10% występuje subkliniczna niedoczynność tarczycy [5]. Następnie jawna nadczynność tarczycy dotyczy około 3,5% osób z cukrzycą typu 2, a subkliniczną nadczynność tarczycy stwierdza się u około 3% tej populacji [5].

Zaburzenia funkcji tarczycy występują częściej w cukrzycy typu 1, mogą one dotyczyć nawet 30% chorych [6]. Najczęściej są to zaburzenia o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto i choroba Gravesa-Basedowa) [7]. U 6–10% osób z cukrzycą typu 1 stwierdza się nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

Niedoczynność tarczycy występuje u 17% ciężarnych z cukrzycą typu 1 [8]. Poporodowe zapalenie tarczycy występuje 3-krotnie częściej u kobiet z cukrzycą typu 1 [9].

Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Zarówno niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy pogarszają wyrównanie metaboliczne pacjentów z cukrzycą. Ponadto subkliniczna i jawna niedoczynność oraz nadczynność tarczycy niezależnie od współistniejącej cukrzycy mogą negatywnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy [10]. Dlatego pacjenci z cukrzycą i zaburzeniami funkcji tarczycy stanowią populację o szczególnie wysokim ryzyku chorób układu sercowo-naczyniowego.

Celem niniejszego opracowania było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy w zakresie współistnienia cukrzycy i chorób tarczycy, zaproponowanie algorytmu oceny funkcji tarczycy u pacjentów z cukrzycą i przedstawienie rekomendacji dotyczących terapii schorzeń tarczycy w tej populacji.

Wpływ hormonów tarczycy na metabolizm węglowodanów

Hormony tarczycy wpływają na wzrost wątrobowej glukoneogenezy i glikogenolizy oraz zwiększają syntezę mleczanów w mięśniach i tkance tłuszczowej (cykl Cori). Dodatkowo wątrobowej glukoneogenezie sprzyja stymulacja proteolizy w mięśniach prowadząca do zwiększonej podaży aminokwasów do wątroby. Hormony tarczycy wpływają na wzrost ilości przez błonowych transporterów glukozy GLUT2 w hepatocytach, co również zwiększa napływ glukozy do wątroby. Ponadto nasilona lipoliza na czczo powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, które także stymulują wątrobową glukoneogenezę [11].

W nadczynności tarczycy obserwuje się wzrost endogennej glukoneogenezy i istotne ograniczenie supresyjnego wpływu insuliny na ten proces. Natomiast zwiększone ukrwienie tkanek, w tym mięśni szkieletowych wpływa na zwiększenie wychwytu glukozy. Hiperglikemia w nadczynności tarczycy wiąże się także ze zwiększoną jelitową absorpcją glukozy poprzez zwiększoną aktywność kotransportera Na+/glukozowego (SGLT1) w enterocytach.

W nadczynności tarczycy jest skrócony również okres półtrwania insuliny, prawdopodobnie wtórnie do zwiększonego stopnia degradacji insuliny i zwiększonego uwalniania jej nieaktywnych biologicznie prekursorów. Obserwowano ponadto zmniejszoną proporcję peptydu C do proinsuliny, co sugeruje zaburzenie metabolizmu proinsuliny. Pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy w nadczynności tarczycy może się również wiązać ze zwiększeniem stężenia i działania na wątrobę hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny — glukagonu i katecholamin.

W niedoczynności tarczycy obserwuje się zmniejszenie glikogenolizy w mięśniach i wątrobie, glukoneogenezy w wątrobie oraz spoczynkowego wydzielania insuliny, a także jelitowej absorpcji glukozy. W konsekwencji niedoczynność tarczycy może objawiać się nawracającymi hipoglikemiami. Zarówno w jawnej, jak i subklinicznej niedoczynności tarczycy dochodzi do nasilenia insulinooporności związanej z upośledzeniem tkankowego zużycia glukozy w tkankach obwodowych.

Wykazano, że leczenie lewotyroksyną normalizuje insulinemię na czczo i zwiększa insulinowrażliwość, nie wywierając wpływu na glikemię. Korzystnie wpływa na czynniki ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, takie jak profil lipidowy, rozkurczowe ciśnienie tętnicze i wskaźnik talia–biodro.

Wpływ cukrzycy na hormony tarczycy

U pacjentów z cukrzycą wykazano zmniejszony nocny szczyt wydzielania TSH i upośledzoną odpowiedź TSH w teście stymulacji z TRH. U osób ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy ($HbA_{1c} > 10\%$) stwierdzono hamowanie dejodynazy typu 1 i w następstwie zmniejszoną konwersję T4 do T3, zmniejszenie osocznego stężenia T3 i zwiększone stężenie rT3, co tłumaczy się ochroną organizmu przed zwiększeniem katabolizmu tkankowego i zmniejszeniem tkankowego zużycia tlenu [12].

Wpływ wybranych leków na hormony tarczycy

W hormonalnej diagnostyce chorób tarczycy należy pamiętać o wpływie innych stanów klinicznych i stosowanych leków na stężenie TSH i hormonów tarczycy

[13]. Leki przeciwcukrzycowe mogą również wpływać na oś podwzgórze–przysadka–tarczyca.

W badaniach wykazano, że metformina w nieznaczonym stopniu ulega biotransformacji i jest transportowana w postaci niezwiązanej z białkami jako kation organiczny. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że w tej formie przekracza barierę krew–mózg i jej stężenie w podwzgórze i przysadce odpowiada stężeniu osoczwemu [14]. U osób z cukrzycą typu 2 i niedoczynnością tarczycy leczonych i nieleczonych lewotyroksyną po roku stosowania metforminy stwierdzono istotne obniżenie stężenia TSH, bez wpływu na fT_4 . Należy podkreślić, że u osób przyjmujących metforminę nie obserwowano obniżenia TSH poniżej wartości referencyjnych. Podobnej reakcji nie obserwowano u pacjentów z cukrzycą i eutyreozą przyjmujących metforminę [15].

Pojedyncze doniesienia wskazują, że pochodne sulfonilomocznika (PSM) mogą hamować syntezę i wydzielanie hormonów tarczycy oraz wypierać je z połączeń z globuliną (TGB) i/lub prealbuminą wiążącą hormony tarczycy (transtyretyną) [13]. Przeprowadzone dotychczas badania z różnymi PSM nie potwierdzają ich istotnego klinicznie wpływu na funkcję tarczycy [16].

W interpretacji badań laboratoryjnych funkcji tarczycy u pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe należy więc brać pod uwagę potencjalny wpływ metforminy. Obecnie nie ma jednak podstaw, aby formułować odrębne wytyczne monitorowania i leczenia chorób tarczycy u pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe.

Do chwili obecnej brak jest jednoznacznych wskazań dotyczących badań przesiewowych w kierunku chorób tarczycy u osób z cukrzycą. Dyskusje budzi zarówno wybór testów i częstość ich przeprowadzania.

Wybór badań diagnostycznych stosowanych w ocenie czynności tarczycy

W większości zaleceń klinicznych proponuje się oznaczenie TSH i przeciwciał przeciw-tarczycowych przy rozpoznaniu cukrzycy. Monitorowanie pacjentów opiera się na kontroli TSH. Prawidłowe stężenie TSH ma dużą wartość predykcyjną i stanowi podstawę do wyeliminowania potencjalnych zaburzeń funkcji tarczycy. W wybranych sytuacjach klinicznych oznaczenie tylko TSH może nie być wystarczające do prawidłowej oceny czynności hormonalnej na przykład w uszkodzeniu osi przysadka–tarczyca, w monitorowaniu leczenia nadczynności tarczycy oraz w ciąży. Dotyczy to również stanów ostrych powikłań cukrzycy — kwasicy ketonowej, stanu hiperglikemiczno-hipermolarnego, nawracających i ciężkich epizodów hipoglikemii. Wówczas do rzeczywistej oceny czynności hormonalnej tarczycy zaleca się oznaczenie TSH i fT_4 w trakcie i po

osiągnięciu wyrównania metabolicznego. Stwierdzenie w nadczynności tarczycy nieprawidłowego profilu glikemii może wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości. Wskazane jest zatem wykonanie u takich chorych doustnego testu obciążenia glukozą po uzyskaniu eutyreozы.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące badań przesiewowych w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy w cukrzycy typu 1 i 2

Cukrzyca typu 1

1. Zaleca się oznaczenie TSH i przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (TPOAb) u każdego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i u pacjentów z trwającą już chorobą, którzy do tej pory nie mieli wykonywanych badań w kierunku oceny czynności hormonalnej tarczycy.
2. U pacjentów z mianem TPOAb powyżej wartości referencyjnych i stężeniem TSH $\geq 2,0$ mIU/l zaleca się oznaczenie stężenia fT_4 oraz należy powtarzać badanie stężenia TSH raz w roku.
3. U pacjentów z mianem TPOAb w zakresie wartości referencyjnych i TSH $\geq 2,0$ mIU/l należy powtarzać badanie stężenia TSH co 2 lata.
4. U pacjentów z mianem TPOAb w zakresie wartości referencyjnych i stężeniem TSH $< 2,0$ mIU/l należy powtarzać oznaczenie TSH co 5 lat.
5. U pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku niedoczynności tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy należy oznaczyć stężenia TSH raz w roku.
6. W trakcie każdej wizyty pacjenta u diabetologa konieczne jest przeprowadzenie badania klinicznego w kierunku chorób tarczycy — w przypadku podejrzenia występowania dysfunkcji tarczycy należy oznaczyć stężenie TSH.
7. U pacjentów z cukrzycą i brakiem wyrównania gospodarki lipidowej należy oznaczyć stężenie TSH.
8. Każdej pacjentce planującej ciążę (w szczególności przy niekorzystnym wywiadzie położniczym) zaleca się oznaczenie stężenia TSH i miana TPOAb.
9. Każdej pacjentce w 4–8 tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza) zaleca się oznaczenie stężenia TSH oraz miana TPOAb.
10. Każdej pacjentce w ciąży z wywiadem choroby Gravesa-Basedowa zaleca się oznaczenie stężenia TSH oraz miana przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb) w 4–8 tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza). Zaleca się ponadto powtórny pomiar miana TRAb pod koniec II trymestru ciąży (przed 22. tyg. ciąży).

Cukrzyca typu 2

1. Zaleca się oznaczenie TSH u każdego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i u pacjentów z trwającą już chorobą, którzy do tej pory nie mieli wykonywanych badań w kierunku oceny czynności hormonalnej tarczycy.
2. U pacjentów ze stężeniem TSH $\geq 2,0$ mIU/l należy oznaczyć miano TPOAb.
3. W przypadku stwierdzenia miana TPOAb powyżej wartości referencyjnych należy zweryfikować typologię cukrzycy między innymi poprzez oznaczenie miana przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD).
4. U pacjentów z mianem TPOAb powyżej wartości referencyjnych i stężeniem TSH $\geq 2,0$ mIU/l zaleca się oznaczenie stężenia fT₄ oraz należy powtarzać badanie stężenia TSH raz w roku.
5. U pacjentów z mianem TPOAb w zakresie wartości referencyjnych i TSH $\geq 2,0$ mIU/l należy powtarzać badanie stężenia TSH co 2 lata.
6. U pacjentów z mianem TPOAb w zakresie wartości referencyjnych i stężeniem TSH $< 2,0$ mIU/l należy powtarzać oznaczenie TSH co 5 lat.
7. W trakcie każdej wizyty pacjenta u diabetologa konieczne jest przeprowadzenie badania klinicznego w kierunku chorób tarczycy — w przypadku podejrzenia występowania dysfunkcji tarczycy należy oznaczyć stężenie TSH.
8. U pacjentów z cukrzycą i brakiem wyrównania gospodarki lipidowej należy oznaczyć stężenie TSH.
9. Każdej pacjentce planującej ciążę zaleca się oznaczenie stężenia TSH.
10. Każdej pacjentce w 4–8 tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza) zaleca się oznaczenie stężenia TSH oraz miana TPOAb.
11. Każdej pacjentce w ciąży z wywiadem choroby Gravesa-Basedowa zaleca się oznaczenie stężenia TSH oraz miana przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb) w 4–8 tygodniu ciąży (pierwsza wizyta położnicza). Zaleca się ponadto powtórny pomiar miana TRAb pod koniec II trymestru ciąży (przed 22. tyg.).

Leczenie

Celem leczenia zaburzeń funkcji tarczycy w cukrzycy jest osiągnięcie eutyreozy zgodnie z przyjętymi zasadami.

Leczenie pierwotnej niedoczynności tarczycy u osób z cukrzycą

Lekiem z wyboru jest syntetyczna pochodna naturalnej tetrajodotyroniny — preparat zawierający sól sodową lewoskrętnej tyroksyny (LT₄), w dawce dobowej ustalonej indywidualnie dla każdego chore-

go. Wykazano, że subkliniczna niedoczynność tarczycy jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, co ma szczególne znaczenie u chorych z cukrzycą [17]. Dlatego zaleca się leczenie subklinicznej niedoczynności tarczycy w tej populacji.

Ciąża i laktacja [18]

U ciężarnych konieczne jest wdrożenie leczenia każdej postaci niedoczynności tarczycy, zarówno jawnej, jak i subklinicznej. Należy pamiętać, że u kobiet z cukrzycą typu 1, szczególnie jeśli stwierdzono podwyższone miano TPOAb w czasie ciąży, ryzyko wystąpienia poporodowego zapalenia tarczycy jest wyższe. Dlatego u kobiet z cukrzycą typu 1 zaleca się ocenę stężenia TSH po upływie 6 tygodni oraz 3, 6 i 9 miesięcy po porodzie.

L-tyroksyna nie przechodzi do mleka matki, więc nie jest przeciwwskazana u karmiących matek.

Leczenie pierwotnej nadczynności tarczycy u osób z cukrzycą

U osób z cukrzycą z nadczynnością tarczycy zarówno w przebiegu wola guzkowego, jak i choroby Gravesa-Basedowa postępowanie terapeutyczne nie różni się od ogólnie przyjętego.

Wole guzkowe

Leczeniem z wyboru nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego, niezależnie od towarzyszącej cukrzycy, jest prawie zawsze postępowanie radykalne (tyreoidektomia, leczenie radiojodem).

Choroba Gravesa-Basedowa

Leczeniem pierwszego rzutu, podobnie jak u osób bez cukrzycy, jest farmakoterapia trwająca 12–24 miesiące (optymalnie 18 miesięcy). Celem leczenia jest uzyskanie trwałej remisji. W przypadku nie uzyskania trwałego wyleczenia kolejnym krokiem postępowania jest leczenie radykalne. Metodą z wyboru jest leczenie izotopem jodu promieniotwórczego, natomiast przy przeciwwskazaniach do leczenia radiojodem — tyreoidektomia.

Orbitopatia tarczycowa

Postać naciekową orbitopatii tarczycowej najczęściej leczy się steroidami. U osób z cukrzycą częściej dochodzi do zajęcia nerwu wzrokowego. Zastosowanie steroidów u pacjentów z cukrzycą i orbitopatią tarczycową wpływa na pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy. U osób leczonych doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi jest to częste wskazanie do okresowego leczenia insuliną. U części chorych należy rozważyć poprzedzającą leczenie tyreoidektomię.

Ciąża i laktacja [18]

Zasady postępowania terapeutycznego — jak u kobiet bez cukrzycy. Celem terapii nadczynności tarczycy w ciąży jest uzyskanie normalizacji wolnych hormonów tarczycy przy zastosowaniu jak najniższej dawki leku przeciwarczycowego.

Choroby tarczycy a leczenie cukrzycy

Subkliniczne postaci niedoczynności, jak i nadczynności tarczycy mogą prowadzić do dekompensacji cukrzycy, często pod postacią nieoczekiwanej występujących hipoglikemii. U osób z cukrzycą i jawną nadczynnością tarczycy, szczególnie leczonych insuliną, może dojść do pogorszenia wyrównania metabolicznego cukrzycy i zwiększonego zapotrzebowania na insulinę. Skoro nadczynności tarczycy najczęściej towarzyszy insulinooporność, może należałoby rozważyć, przy braku przeciwwskazań, podanie metforminy. Należy podkreślić, że nadczynność tarczycy u osób z cukrzycą może zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej [19].

Podsumowanie

Zaburzenia funkcji tarczycy częściej występują u osób chorych na cukrzycę niż w ogólnej populacji i mogą pogarszać wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Z tego tytułu pacjenci z cukrzycą i chorobami tarczycy powinni być objęci odrębnymi standardami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Przedstawione opracowanie:

1. Ustala zasady badań przesiewowych w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 z uwzględnieniem kobiet z cukrzycą planujących ciążę oraz będących w ciąży.
2. Określa wskazania do terapii i postępowanie terapeutyczne w przypadkach zaburzeń funkcji tarczycy u wyżej wymienionych pacjentów zarówno w pełnoobjawowej, jak i subklinicznej postaci cho-

roby i konieczności leczenia steroidami z powodu orbitopatii Gravesa-Basedowa.

Piśmiennictwo

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R i wsp. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493.
2. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G i wsp. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12: 622–627.
3. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med* 1998; 15: 148–150.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM i wsp. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68.
5. Diez JJ, Sanchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 201–207.
6. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB i wsp. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181–1185.
7. Van der Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L i wsp. Type 1 diabetes and polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009; 67: 376–387.
8. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK i wsp. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1336–1342.
9. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K i wsp. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 443–451.
10. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
11. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev* 2010; 31: 663–679.
12. Bartalena L, Cossu E, Grasso L i wsp. Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 983–987.
13. Gietka-Czernel M. Diagnostyka laboratoryjna chorób tarczycy. In: Zgliczyński W (ed.). *Wielka Interna, Endokrynologia cz. I. Medical Tribune Polska, Warszawa* 2011; 185–197.
14. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B i wsp. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 956–965.
15. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I i wsp. TSH-lowering effect of metformin in 16. type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1589–1590.
16. England MR, Hartnell JM, Hershman JM i wsp. Glyburide does not alter thyroid function. *Diabetes Res* 1986; 3: 471–474.
17. Hak AE, Pols HA, Visser TJ i wsp. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278.
18. Hubalewska-Dydejczyk A, Bandurska-Stankiewicz E, Bar-Andziak E et al. Management of thyroid diseases during pregnancy. *Pol J Endocrinol* 2011; 62: 362–381.
19. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res* 2011; Epub. doi:10.4061/2011/152850.