

Hypothyreos – folksjukdom som ofta överbehandlas

LEVOTYROXIN VID LINDRIG SJUKDOM PÅVERKAR SÄLLAN KOGNITION, VIKT, BMI OCH LIVSKVALITET, VISAR NYA STUDIER

Jan Calissendorff, med dr, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● jan.calissendorff@sl.se

Hypothyreos är en endokrin folksjukdom (Fakta 1). Den kliniska bilden varierar från lindriga ospecifika symptom, som trötthet, frusenhet, nedsatt vitalitet och obstipation, till livshotande myxödem med uttalad känslighet för läkemedel, konfusion, areflexi och megakolon [1]. Under senare år har denna sjukdom uppmärksamats mer. Förskrivning av syntetiskt sköldkörtelhormon, levotyroxin, har ökat 48 procent under 12 år fram till 2017, och då sannolikt mest vid lindrigare former [2]. Den medicinska nyttan och förväntningar på klinisk förbättring av att behandla lindrigare former har ägnats stort intresse [3]. Samtidigt sprids på sociala medier villfarelser och myter om diagnos, behandling och förväntade effekter.

Här presenteras senare års forskning om olika läkemedel, om att utsätta läkemedel vid oklar diagnos och om behandling av äldre patienter.

Nationella riktlinjer saknas om behandlingsindikation

Vid hypothyreos är tyreostimulerande hormon (TSH) stegrat, som regel till >10 mIU/l, samtidigt som fritt T4 (tyroxin) är sänkt [4]. En övervägande del av patienterna har också mätbara tyreoperoxidantikroppar (TPO-ak) som tecken på autoimmun sjukdom. Vid subklinisk hypothyreos är TSH ökat (5–10 mIU/l) samtidigt som perifera tyreostimuleringsprov, fritt T4, visar normala värden. Andelen som progredierar till manifest hypothyreos har beräknats till 4 procent/år vid samtidig förekomst av TPO-ak [5].

Indikation för behandling är enligt amerikanska riktlinjer TSH >10 mIU/l [1]. Behandling med levotyroxin kan övervägas vid upprepade fynd av TSH mellan 5 och 10 mIU/l och om symptom förenliga med hypothyreos föreligger, men nationella riktlinjer saknas i Sverige. Enligt Viss, som är ett beslutsstöd för primärvården i Stockholms läns landsting, kan levotyroxinbehandling övervägas vid kvarstående TSH >4 mIU/l efter 4 veckor vid symptom på hypothyreos och/eller positivt fynd av TPO-ak [6].

Innan behandling med levotyroxin påbörjas är ny kontroll av TSH inom 3 månader viktig, eftersom andelen övergående TSH-stegring med efterföljande normalisering i flera studier har visats vara 60 procent [7, 8]. Vid annan sjukdom, t ex hjärtinfarkt, sepsis, influensa och sköldkörtelinflammation, kan tyreostimulerande hormoner övergående indikera hypothyreos. En övergående TSH-stegring ses också de första månaderna efter det att medicineringsmedel som amiodaron påbörjats [9]. Falskt ökat inaktivt TSH kan ses vid sk makro-TSH, som kan analyseras med PEG-fällning (polyetylen-

FAKTA 1.

HYPOTYREOS är en vanlig endokrin sjukdom. Förskrivning av levotyroxin har ökat. Sannolikt sker nu en överförskrivning.

DIAGNOSEN vid subklinisk sjukdom ska ställas först efter det att upprepade provtagningar har bekräftat tillståndet och då överensstämmande symptom finns. Vid osäker diagnos kan levotyroxin seponeras, följt av ny kontroll av tyreostimulerande hormoner.

FELKÄLLOR som annan sjukdom, läkemedel, malabsorption och makro-TSH kan indikera hypothyreos utan att sjukdom finns. Särskild försiktighet gäller vid förskrivning av levotyroxin till den äldre populationen (>70 år).

glykol) [10]. Makro-TSH sågs hos 15/1 901 (0,79 procent) patienter med subklinisk hypothyreos [11]. Makro-TSH ses särskilt vid TSH-nivåer >10 hos patienter som kliniskt är eutyreoida [12].

En isolerad mätning med ett TSH-värde 5–10 mIU/l kan sammanfattningsvis ses i olika kliniska situationer utan att levotyroxin ska ordineras direkt. Läkemedel ska initieras vid subklinisk hypothyreos (TSH >4,0 mIU/l) och graviditetsönskan eller pågående graviditet [13]. Normal sköldkörtelfunktion minskar risker för missfall och andra graviditetskomplikationer [13]. Behandling med levotyroxin ska omprövas efter avslutad graviditet, och behandlingen kan sättas ut om

HUVUDBUDSKAP

- Den kliniska bilden vid hypothyreos, som är en endokrin folksjukdom, varierar från ospecifika symptom till livshotande myxödem med uttalad känslighet för läkemedel, konfusion, areflexi och megakolon.
- Under senare år har förskrivning av syntetiskt sköldkörtelhormon (levotyroxin) ökat markant, mest vid lindriga former. Stort intresse har ägnats åt medicinska nytta och förväntningar på förbättring av att behandla lindrig hypothyreos.
- Villfarelser och myter om diagnos, behandling och förväntade effekter sprids på sociala medier.
- Här presenteras forskning om behandlingseffekter, olika läkemedel, utsättning av läkemedel vid oklar diagnos och behandling av äldre patienter.

50 µg har varit tillräckligt under graviditet [14]. Patienter med medfödd hypotyreos och patienter med hypofyssid sjukdom samt tyreoidektomerade patienter (på grund av Graves sjukdom, tyreoidcancer eller struma) behandlas också med levotyroxin.

Stor förväntan på förbättring av nedsatta funktioner som kognition, minne och vitalitet och avseende viktuppgång, prestationsförmåga och depression kan finnas hos både förskrivare och patient vid behandling av subklinisk hypotyreos [15]. När denna förbättring uteblir väcks frågan vad det är som saknas [16]. En rad aktuella studier har nu försökt belysa detta. Från patienthåll finns ofta förväntningar på att alternativa mediciner, liotyronin och kapslar med sköldkörtelhormon från gris, ska ha en effekt som sedvanlig behandling med levotyroxin inte har. Finns vetenskaplig grund för detta?

Diagnos och behandling kan behöva omprövas

Diagnostiken vid manifest hypotyreos är lätt när prov kontrolleras. Vid de s k subkliniska formerna kan (enligt ovanstående) medicinering – som oftast är livslång – initieras för tidigt utan att manifest sjukdom föreligger. Behandling med sköldkörtelhormon utan att sjukdom i tyreoida föreligger ökar risken för hypertyreos med symtom som trötthet, rastlöshet, viktnedgång och kardiell påverkan, framför allt förmaxflimmer.

Differentialdiagnostik är nödvändig eftersom andra tillstånd kan manifestera liknande symtombild som hypotyreos. Om markörer för autoimmun sjukdom finns, som TPO-ak, ökar risken för hypotyreos och andra autoimmuna sjukdomar som diabetes typ 1, pernicios anemi, glutenintolerans och Addisons sjukdom. Andra somatiska sjukdomar (anemi, hjärtsvikt, arytmi, astma, inflammation, malignitet m fl) och psykiska och sociala förhållanden behöver också övervägas. Åren efter menopause och vid utmattningsdepression kan symtom debutera som kan likna hypotyreos. Ett otillräckligt kostintag relaterat till energibehov kan också vara en förklaring till nedsatt fysisk och mental vitalitet.

Om medicinering med levotyroxin initierats vid subklinisk sjukdom kan symtomen kvarstå. Även då är en omprövning av vad som kan bidra till patientens symtom nödvändig. Ospecifika symtom som trötthet är vanliga i befolkningen. I olika studier är det visat att »fatigue« förekommer hos 11–23 procent av blandade populationer med både friska och kroniskt sjuka [17–19].

I en färsk metaanalys sågs ingen effekt av levotyroxinbehandling vid subklinisk hypotyreos avseende livskvalitet, kognition, blodtryck eller kroppsmasseindex (BMI) [20, 21]. I den äldre populationen (>65 år) har inte heller någon förbättring av en rad olika hypotyreoida symtom eller trötthet kunnat konstateras i en randomiserad studie av läkemedelsbehandling [7].

Den ökade förskrivningen av levotyroxin kan därför ifrågasättas. I en färsk grekisk studie undersöktes patienter med pågående läkemedelsbehandling mot hypotyreos, där den initiala diagnosen var oklar. Sammanlagt 291 patienter med medianåldern 48 år fick avsluta sin läkemedelsbehandling. Efter 6–8 veckor togs nya sköldkörtelprov. Vid uppföljning hade 177 (61 procent) normala prov, övriga utvecklade hypotyreos.

»Differentialdiagnostik är nödvändig eftersom andra tillstånd kan manifestera liknande symtombild som hypotyreos.«

Det var ingen skillnad mellan grupperna avseende kön, ålder, BMI, dos, antikroppar eller duration av behandlingen. Ekogenitet i tyreoida undersökt med ultraljud var lägre hos dem som utvecklade hypotyreos [22].

Detta ger en vägledning om att diagnos och långtidsbehandling med läkemedel ibland kan ha tveksam grund och att det kan vara av värde att ompröva hormonell substitutionsterapi. I en genomgång av litteraturen antas att otillfredsställande behandlingseffekt vid hypotyreos avseende psykologiskt välmående, depression och ångest ses hos 5–10 procent [23].

Många är inte helt nöjda med sin behandling

Syntetiskt T4, levotyroxin, är standardbehandling vid hypotyreos sedan mer än 30 år. Jämnare koncentration kan nås än med äldre läkemedel innehållande sköldkörtelpreparat från gris (desiccated thyroid extract; DTE). Detta preparat kan förskrivas efter beviljad licensansökan till Läkemedelsverket. DTE innehåller även T3.

En modern blindad studie finns nu som visar jämförbara nivåer i plasma av TSH och fritt T4 mellan standardbehandling och DTE [24]. Deltagarna bytte läkemedel efter 4 månader. Neuropsykologisk undersökning visade ingen skillnad mellan de två preparaten. Efter avslutad studie angav 48,6 procent av patienterna att de föredrog preparat med DTE, 18,6 procent föredrog levotyroxin (P = 0,002), och 32,9 procent hade ingen preferens. Patienterna i DTE-gruppen minskade i genomsnitt 1,5 kg i vikt.

Några långtidsdata finns inte, och säkerhetsstudier saknas för behandling med DTE. Medicineringen är i allmänhet svårstyrd.

Under 2018 sammanställdes en webbenkät, där patienter fick ange hur nöjda de var med sin medicinering, med sin läkare och också vad de hade för samsjuklighet, inklusive depression. Av dessa patienter hade 43 procent Hashimotos sjukdom, och relationen

» I en genomgång av litteraturen antas att otillfredsställande behandlingseffekt vid hypotyreos avseende psykologiskt välmående, depression och ångest ses hos 5–10 procent ...«

kvinnor till män var 22:1. Patienter med självrapporterad depression exkluderades. Av de återstående patienterna medicinerade 6 949 med levotyroxin, 978 med en kombination (levotyroxin och liotyronin) och 3 239 med DTE. Patienterna angav hur nöjda de var med sin behandling på en 10-gradig skala, där 10 angav 0 symtom. Bland dem som behandlades med syntetiskt T4 blev omdömet 5, patienter med kombinationsbehandling med T4 och T3 skattade 6, och patienter med DTE skattade 7 ($P < 0,0001$).

Några slutsatser kan svårigen dras av detta eftersom selektionen är helt oklar, användarna av DTE förhållandevis många och patienternas hormonnivåer var okända [25]. En stor del av dem som svarade på undersökningen var inte helt nöjda med sin behandling, vilket belyser att det kan finnas otillräcklig effekt av läkemedel, okänd samsjuklighet eller andra okända faktorer.

Liotyronin som komplement till levotyroxin

En frisk tyreoida syntetiserar T4 och också mer biologiskt aktivt T3. Relationen T3 till T4 är ca 1:13–17. T3 erhålls via perifer deiodering, vilket också gäller när T4 ges vid levotyroxinbehandling. Liotyronin (T3), som inte är framställt för långtidssubstitution vid hypotyreos, har växt fram som ett kompletterande behandlingsalternativ till monoterapi med levotyroxin. Det finns en logik i detta när endogent T3 fallit bort till följd av hypotyreos.

I en studie av tyreoidektomerade patienter ($n = 1\,811$) som medicinerade med levotyroxin hade dessa ett något högre T4-värde och lägre T3-värde än eutyreoida obehandlade människor ($n = 3\,875$) [26]. Om detta i sig påverkar livskvalitet och hypotyreoida symtom är inte visat. Många behandlade patienter mår väl av en dos levotyroxin som ger ett TSH-värde $< 2,5$ mIU/l. Detta gäller inte alla. Det kan hos en mindre grupp patienter vara av värde att göra små justeringar av dosen upp eller ner så att TSH-värdet håller sig inom 0,4–5,0 mIU/l.

Ett flertal behandlingsstudier med olika design och sinsemellan olika relationer mellan T4- och T3-preparat har utförts. Dessa studier har inriktats på att bedöma huruvida faktorer som livskvalitet, kognition, vikt, minne och vitalitet skiljer sig åt mellan monoterapi och kombinationsbehandling med levotyroxin och liotyronin. Enbart en av dessa studier kan betraktas som välgjord, och den visar på positiva fynd jämfört med standardbehandling utifrån ett patientrapporterat perspektiv [27].

Övriga studier med kombinationsbehandling visar neutrala resultat avseende behandlingseffekt på faktorer som kognition, minne, livskvalitet m m. Studierna varierar påtagligt vad gäller orsaken till patienternas hypotyreos (opererade, autoimmun sjukdom, hypofyssjukdom) och dosstorlek av liotyronin respektive levotyroxin; dosrelationen T3 till T4 varierar från 1:4 till 1:20. I alla utom en studie har liotyronin adderats till pågående levotyroxinbehandling [23].

Även när det gäller denna kombinationsbehandling saknas långtids- och säkerhetsdata. Internationella riktlinjer från Europa, men inte från USA, rekommenderar i avsaknad av evidens kombinationsbehandling experimentellt under 3 månader för patienter med kvarvarande symtom på hypotyreos trots adekvat

»Bland äldre >65 år som behandlades med levotyroxin sågs att 41 procent hade lågt TSH-värde ($< 0,44$ mIU/l), vilket ökar risken för förmaksflimmer, hjärtsvikt och ischemisk hjärtsjukdom ...«

medicinering med levotyroxin, för att sedan utvärdera denna [28]. I avsaknad av prospektiva långtidsuppföljningar med fysiologiska doser levotyroxin och liotyronin med positivt utfall kvarstår levotyroxin i monoterapi som standardbehandling vid konstaterad hypotyreos [4, 23].

Dosstorlek av levotyroxin och kognitiva symtom

Nyligen undersöktes i en blindad prospektiv studie om olika doser levotyroxin kunde påverka kognitiva symtom. Patienterna ($n = 138$) med hypotyreos erhölet en dos levotyroxin, som under 6 månader innebar olika TSH-nivåer: grupp 1 0,34–2,50, grupp 2 2,51–5,60 och grupp 3 5,61–12,0 mIU/l. Någon skillnad i kognitiva symtom kunde inte ses, och patienterna kunde inte heller avgöra i vilken grupp de hade deltagit [29].

I en annan blindad prospektiv undersökning med liknande upplägg undersöktes relationen mellan kroppsvikt och dos. Även här randomiserades patienterna ($n = 151$) till tre grupper som innebar TSH 0,34–2,50, 2,51–5,60 respektive 5,61–12,0 mIU/l. Ingen skillnad sågs avseende vikt, och deltagarna kunde inte heller i denna studie avgöra om dosen hade ökat, minskats eller varit oförändrad [30]. Dessa studier är intressanta, men adresserar inte faktorer som lipidnivåer eller risk för ischemisk hjärtsjukdom och hjärtdöd relaterad till lindrig hypotyreos (TSH > 10 mIU/l) i olika populationer [31].

Associationen mellan depressiva symtom och hypotyreos har ifrågasatts. Vid manifest hypotyreos kan en del depressiva symtom lindras med levotyroxin [32]. I en mycket stor koreansk studie undersöktes $> 92\,000$ medelålders personer med blodprov under 2 års tid och med en enkät som fångade depressiva symtom. Man fann att nästan 5 procent av alla hade subklinisk hypotyreos definierat som TSH $> 5,0$ –10 mIE/l och normalt fritt T4. I hela kohorten utvecklade 8 procent depressiva symtom. Med multivariat analys sågs ingen skillnad i risken att utveckla depressiva symtom mellan personer med subklinisk hypotyreos och personer med normal ämnesomsättning. Man såg inte heller att den subgrupp som hade TSH > 10 mIE/l ($n = 326$) hade mer depressivitet än eutyreoida kontrollpersoner [33].

Absorptionsproblem kan försvåra dosering

Ibland kan det vara svårt med adekvat substitutionsbehandling med levotyroxin. Dosen behöver gradvis ökas utan att effekt ses med sjunkande TSH. En rad

läkemedel kan påverka tyreoidhormoner och levotyroxinbehandling, t ex amiodaron, litium, interferon och kolestyramin. Föda inklusive kaffe har konstaterats inhibera upptag i ventrikeln, och ibland kan det vara nödvändigt att separera tablettintag från födoingtag, särskilt från kalcium-, magnesium- och järnpreparat.

Att inta tablett på kvällen kan ibland vara tillräckligt för att nå tillräcklig effekt [34]. En marginell sänkning av TSH kan då ses när blodprov tas 12 timmar efter intagen dos [35]. Absorptionssvårigheter kan också ses vid samtidig förekomst av celiaki, laktosintolerans, atrofisk gastrit, pernicios anemi och *Helicobacter pylori*-infektion [36].

Genetiska orsaker till bristande läkemedelseffekt

Tyroxin konverteras i perifera celler till trijodtyronin och inaktiva metaboliter med hjälp av dejodinaser. Polymorfier i dessa enzymer kan ha effekt på metabolism av tyreoidhormoner och är en tänkbar förklaring till otillräckligt välbefinnande hos en del patienter. Polymorfier i gener som kodar för dejodinaser finns beskrivna, och de skulle kunna påverka konvertering av T4 till T3.

I en undersökning sågs ingen påverkan på psykologiskt välbefinnande i en patientgrupp med en sådan polymorfi i dejodinas 1 och behandling med kombinationen levotyroxin och liotyronin [37]. En rapport som visade att patienter med polymorfi i dejodinas 2 och som med ökad dos levotyroxin lättare normaliserade TSH [38] kunde inte replikeras [39]. Framtida prospektiva studier kan möjligen bringa mer klarhet i dessa faktorer.

(Sub)klinisk hypotyreos hos äldre

Med stigande ålder ökar TSH i plasma. Detta fenomen kan i sig vara en skyddande faktor [40] och är associerat med ökad överlevnad [41], men inte med försämrad kognition [42]. En 70-åring kan ha ett normalt TSH-värde på 6 mIU/l utan att det i sig bör föranleda medicinering [43]. Däremot kan ett TSH-värde >10 mIU/l vara förenat med ökad risk för hjärtsvikt och andra kardiovaskulära händelser [43, 44]. En avvägning krävs då det samtidigt inte finns någon medicinsk vinst ur hjärtsynpunkt att behandla en person >70 år med TSH <7 mIU/l [44]. Äldre är dessutom särskilt sårbara, också till följd av att de ofta översubstitueras.

Bland äldre >65 år som behandlades med levotyroxin sågs att 41 procent hade lågt TSH-värde (<0,44 mIU/l), vilket ökar risken för förmaksflimmer, hjärtsvikt och ischemisk hjärtsjukdom [32, 39, 45]. Vid överbehandling av äldre ökar också risken för frakturer [46].

Kraftigt ökad förskrivning kan ifrågasättas

Hypotyreos är en vanlig sjukdom, och flertalet som behandlas med levotyroxin är välmående. Den kraftigt ökade förskrivningen kan ifrågasättas. Nya studier visar att levotyroxinbehandling sällan kan påverka kognition, vikt, BMI och livskvalitet vid lindriga former. Vid subklinisk hypotyreos är kontroll med nya sköldkörtelprov efter 3 månader rimlig innan medicinering med levotyroxin övervägs.

Vid lindriga former av behandlad hypotyreos och där symtomen kvarstår eller där diagnosen är oklar

bör läkemedelsbehandlingen omprövas. Ett utsättningsförsök utan nedtrappning kan då göras med kontroll av TSH och fritt T4 efter 2-3 månader. Särskild försiktighet gäller vid sköldkörtelmedicinering av äldre >70 år. Uttalad hypotyreos föranleder däremot livslång medicinering och kontroll. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Calissendorff är ledamot i Takedas utbildningsråd i tyreoidafrågor och har där tagit fram utbildningsportalen www.tyreoidea.se.

● Jan Calissendorff är medlem i Stockholms läkemedelskommittés expertråd för endokrinologiska och metabola sjukdomar.

Citera som: Läkartidningen. 2019;116:FL4C

REFERENSER

- Almadoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):203-21.
- Rodríguez-Guitierrez R, Maraka S, Ospina NS, et al. Levothyroxine overuse: time for an about face? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):246-8.
- Villars HC, Sacconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003419.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
- Viss (Stockholms läns landsting). Hypotyreoos. viss.nu/endokrinaorgan/hypotyreoos
- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2534-44.
- Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-62.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66.
- Bartuseviciene I, Grönlund J, Lehtihel M, et al. Makro-TSH - ett ovanligt in vitro-fenomen som kan ge felaktig diagnos. Samarbete mellan kliniker och laborativ verksamhet viktigt. *Läkartidning-en.* 2015;112:DHUS.
- Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9-15.
- Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, et al. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):923-30.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG). Tyreoideasjukdom i samband med graviditet. 9 okt 2017. https://www.sfog.se/media/335572/tyreoideasjukdom_i_samband_med_graviditet_riktlinjer_2017-11-09_klart.pdf
- Jonklaas J, Tefera E, Shara N. Prescribing therapy for hypothyroidism. Influence of physician characteristics. *Thyroid.* 2019;29(1):44-52.
- Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007;17(3):249-58.
- Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, et al. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 1994 Mar 19;308(6931):763-6.
- Lerdal A, Wahl A, Rustøen T, et al. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health.* 2005;33(2):123-30.
- Bay E, de-Leon MB. Chronic stress and fatigue-related quality of life after mild to moderate traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2011;26(5):355-63.
- Korevaar TIM. Randomized, controlled trials show that treatment of subclinical hypothyroidism does not improve quality of life, cognition, blood pressure or BMI. *Clin Thyroidol.* 2018;30:496-99.
- Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(13):1349-1359.
- Livadas S, Boutou C, Androlakis I, et al. Levothyroxine replacement therapy and overuse: a timely diagnostic approach. *Thyroid.* Epub 30 nov 2018. doi: 10.1089/thy.2018.0014.
- Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):164-74.
- Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1982-90.
- Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707-21.
- Gullo D, Latina A, Frasca F, et al. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyretic patients. *PLoS One.* 2011;6(8):e22552.
- Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):895-902.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012;1(2):55-71.
- Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, et al. Effects of altering levothyroxine (L-T4) doses on quality of life, mood, and cognition in L-T4 treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1997-2008.
- Pearce EN. Varying levothyroxine doses within the near reference range does not affect energy expenditure or body composition. *Clin Thyroidol.* 2018;30(10):453-55.
- Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017;15(1):21.
- Gülseren S, Gülseren L, Hekimsoy Z, et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res.* 2006;37(1):133-9.
- Kim JS, Zhang Y, Chang Y, et al. Subclinical hypothyroidism and incident depression in young and middle-age adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1827-33.
- de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, et al. Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R231-44.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
- Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther.* 2017;39(2):378-403.
- Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variations in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodo-L-thyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1623-29.
- Peeters RP, van den Beld AW, Atalki H, et al. A new polymorphism in the type II deiodinase gene is associated with circulating thyroid hormone parameters. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(1):E75-81.
- Heemstra KA, Hoftijzer HC, van den Deure WM, et al. Thr92Ala polymorphism in the type two deiodase is not associated with T4 dose in athyroid patients or patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):279-83.
- Biondi B. The normal reference range: what has changed in the last decade? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3584-87.
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):533-40.
- Gusselkloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292(21):2591-9.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126(9):1040-9.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811-7.
- Somwaru LL, Arnold JM, Joshi N, et al. High frequency and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1342-5.
- Siu CW, Yeung CY, Lau CP, et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007;93(4):483-7.