

Wojtachnio Dominika, Osiejewska Aleksandra, Bartoszewicz Jakub, Grądzik Anna, Nowakowska Izabela, Kudan Małgorzata, Gorajek Anna, Mikut Karolina . Hypothyroidism: clinical presentation, diagnosis, treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):650-660. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.067>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.067>
<https://zenodo.org/record/7012230>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 20.08.2022.

Hypothyroidism: clinical presentation, diagnosis, treatment

**Dominika Wojtachnio¹, Aleksandra Osiejewska¹, Jakub Bartoszewicz¹, Anna Grądzik¹,
Izabela Nowakowska², Małgorzata Kudan³, Anna Gorajek³, Karolina Mikut⁴**

1. University Clinical Center, Medical University of Warsaw, 02-097, Warsaw, Poland
2. Wolski Hospital Dr. Anna Gostyńska, 01-2011, Warsaw, Poland
3. Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507, Warsaw, Poland
4. Collegium Medicum Nicolaus Copernicus University, 85-067, Toruń, Poland

Corresponding author:

Dominika Wojtachnio: <https://orcid.org/0000-0002-1536-8268>; wojtachnio.d@gmail.com

ORCID ID and e-mail:

Dominika Wojtachnio: <https://orcid.org/0000-0002-1536-8268>; wojtachnio.d@gmail.com

Aleksandra Osiejewska: <https://orcid.org/0000-0002-1729-9905>;

aleksandraosiejewska@gmail.com

Jakub Bartoszewicz: <https://orcid.org/0000-0003-1775-5648>;

kuba.bartoszewicz123@gmail.com

Anna Grądzik: <https://orcid.org/0000-0002-8457-5172>; anna.gradzik123@gmail.com

Izabela Nowakowska: <https://orcid.org/0000-0002-3729-3359>;

iza.nowakowska77@gmail.com

Małgorzata Kudan: <https://orcid.org/0000-0001-6463-6735>; malgorzata.kudan@gmail.com

Anna Gorajek: <https://orcid.org/0000-0002-8043-2246>; agorajek@vp.pl

Karolina Mikut: <https://orcid.org/0000-0001-7022-581X>; karolina.mikut@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and purpose:

Hypothyroidism is a common disorder of the endocrine system in which the thyroid gland is not able to produce enough of certain thyroid hormones.

Brief description of the state of knowledge:

The prevalence of hypothyroidism is between 1 and 6% and it is more common in women and older adults. Untreated significantly decreases the quality of life and increases mortality. Symptoms of hypothyroidism are nonspecific and may be confused with signs of other clinical conditions. The most common symptoms are chronic tiredness and fatigue, weight gain, cold intolerance, dry skin and hair loss. Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) is the primary screening test for thyroid dysfunction. Standard treatment for hypothyroidism consists of thyroid hormone replacement called levothyroxine.

Conclusion:

This article reviews basic informations, clinical presentation, diagnosis and treatment of hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism, thyroid disease, levothyroxine, TSH, thyroid hormones, thyroid.

Wstęp

Niedoczynność tarczycy jest stanem chorobowym wynikającym z niedostatecznej produkcji hormonów tarczycy (trijodotyroniny T3 i tyroksyny T4), o różnej etiologii i odmiennej manifestacji. Celem tej pracy jest przedstawienie podstawowych informacji, objawów, diagnostyki i leczenia niedoczynności tarczycy.

Epidemiologia

Niedoczynność tarczycy jest jedną z najczęściej występujących chorób tarczycy (wraz z chorobą Hashimoto). Szacuje się, że występuje z częstością 1-6% u osób do 60 roku życia. Przy czym 5 razy częściej u kobiet i częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem [1]. Również częstsze jej występowanie stwierdza się u osób chorych na choroby autoimmunologiczne, cukrzyce typu 1, celiakie, endokrynopatie autoimmunologiczne oraz zespół Downa i Turnera [2].

Podstawowe informacje

Jest stanem chorobowym wynikającym z niedostatecznej produkcji hormonów tarczycy (trijodotyroniny T3 i tyroksyny T4), o różnej etiologii i odmiennej manifestacji.

Ze względu na przyczynę prowadzącą do zmniejszonej syntezy i produkcji wolnych hormonów tarczycy wyróżniamy 3 postaci niedoczynności tarczycy:

- Pierwszorzędowa- spowodowana bezpośrednimi zaburzeniami wytwarzania hormonów przez tarczycę.
- Drugorzędowa- w tej postaci występują zaburzenia w wydzielaniu hormonu tyreotropowego (TSH) przez przysadkę mózgową.
- Trzeciorzędowa- dochodzi do zaburzenia syntezy lub wydzielania tyreoliberyny (TRH) przez podwzgórze [1,2].

Objawy

Objawy niedoczynności tarczycy manifestują się w różnym stopniu, wpływ na to ma głównie postać dysfunkcji tarczycy i indywidualne czynniki związane ze stanem zdrowia pacjenta. Często w postaci pierwszorzędowej powikłania są silniej wyrażone niż w przypadku drugo- i trzeciorzędowej niedoczynności, jednak wpływ na to ma również czy hipotyreoza wynika z izolowanego niedoboru TSH lub TRH czy występuje w związku z zespołem niedoczynności wielogruzołowej [1].

Objawy niedoczynności tarczycy są niespecyficzne, różnią się w zależności od płci, wieku i czasu od postawienia diagnozy [2]. Głównie u osób starszych występuje mniejsze nasilenie objawów co wiąże się z trudniejszym i często opóźnionym rozpoznaniem choroby [3].

Na uwagę zasługuje fakt, że niedoczynność tarczycy może być asymptomatyczna, lecz również u wielu osób z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych występują objawy mogące sugerować niedoczynność tarczycy. W badaniu kliniczno- kontrolnym wykazano, że jedynie 5,7% uczestników badania (grupa kontrolna zdrowych osób i badawcza- pacjentów z niedoczynnością tarczycy) nie raportowało żadnych objawów chorobowych. Przy czym u 70% zdrowych osób z grupy kontrolnej występowały symptomy sugerujące niedostateczny poziom hormonów tarczycy [4].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe w niedoczynności tarczycy spowodowane są ogólnym spowolnieniem metabolizmu [5]. Najczęściej pacjenci skarżą się na przewlekłe osłabienie, nadmierną senność, zmniejszenie tolerancji wysiłku i przyrost masy ciała [4,6]. Jednak choroba może wpływać na wszystkie narządy w organizmie człowieka i manifestować się z różną intensywnością [6].

W tabeli przedstawiono najczęstsze manifestacje zmniejszonej syntezy hormonów tarczycy [1,2,5,6,7,8]:

Skóra	Suchość skóry, skóra blada, nadmierne rogowacenie (zwłaszcza na łokciach i kolanach) Obrzęk śluzowaty
Włosy	Nadmierne wypadanie włosów, łysienie plackowate Włosy suche, łamliwe objaw Hertoghe'a- przerzedzenie 1/3 zewnętrznej części brwi
Układ krążenia	Bradykardia, ciche tony serca, powiększenie sylwetki serca Zmniejszenie rzutu serca Wydłużenie odstępu QT i inne niespecyficzne zmiany w EKG Nadciśnienie tętnicze/ obniżone ciśnienie tętnicze Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego

Układ pokarmowy	Przewlekłe zaparcia Niealkoholowe stłuszczenie wątroby Wodobrzusze
Układ oddechowy	Spłycenie i zmniejszenie częstości oddechów Chrypa, zmiana głosu na matowy spowodowana pogrubieniem strun głosowych
Układ endokryny	Wole Zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 Zaburzenia miesiączkowania Zwiększone ryzyko niepłodności Wzrost stężenia prolaktyny
Układ nerwowy i objawy psychiatryczne	Neuropatie (zespół cieśni nadgarstka) Parestezje Ataksja Zaburzenia pamięci, demencja Trudności z koncentracją Spowolnienie psychoruchowe Spowolnienie mowy Zmniejszona wrażliwość węchowa i smakowa Częste zmiany nastroju, niestabilność emocjonalna Zwiększone ryzyko depresji, choroby afektywnej dwubiegunowej, otępienia Śpiączka hipometaboliczna
Układ ruchu	Osłabienie odruchów Kurcze mięśni Obrzęk stawów Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej Zespół Hoffmana

Inne objawy	<p>Obrzęk śluzowaty spowodowany odkładaniem się wody w obrębie tkanki podskórnej</p> <p>Zwiększone ryzyko rozwoju nadwagi i otyłości</p> <p>Nadmierna senność</p> <p>Wzmoczone odczuwanie chłodu, łatwe marznięcie</p> <p>Osłabienie libido</p> <p>Anemia</p> <p>Zaburzenia połykania</p>
-------------	---

Diagnostyka

TSH w surowicy pozostaje głównym testem przesiewowym w kierunku wykrywania nieprawidłowej pracy tarczycy.

TSH (hormon tyreotropowy) jest wydzielany przez przysadkę mózgową, wpływa na produkcję i wydzielanie hormonów tarczycy T3 i T4, a jego poziom jest regulowany przez ujemne sprzężenie zwrotne względem poziomu T3 i T4 [14]. Wykazuje on wahania dobowe - najniższe stężenia stwierdza się późnym popołudniem, a najwyższe w nocy [10]. Opisywano również wahania sezonowe, z wyższymi stężeniami TSH zimą i wiosną w porównaniu do stężeń latem i jesienią [9]. Dlatego podczas diagnostyki, a następnie systematycznej kontroli efektów leczenia zaleca się pomiary stężenia TSH w godzinach porannych.

Aktualne wytyczne zalecają stosowanie TSH w surowicy jako testu pierwszego rzutu do wykrywania zarówno jawnych, jak i asymptomatycznych przypadków choroby.

Wskazaniami do przesiewowego badania TSH są: cukrzyca typu 1, niedokrwistość Addisona-Biermera, niedoczynność kory nadnerczy, krewni pierwszego stopnia chorych z autoimmunologiczną chorobą tarczycy; w wywiadzie: naświetlania okolicy głowy i szyi, leczenie radiojodem, zaburzenia czynności tarczycy; stan po strumektomii, nieprawidłowy obraz tarczycy w badaniu palpacyjnym lub obrazowym, zaburzenia psychiatryczne, leczenie amiodaronem, leczenie węglanem litu oraz objawy mogące mieć związek z niedoczynnością tarczycy [13].

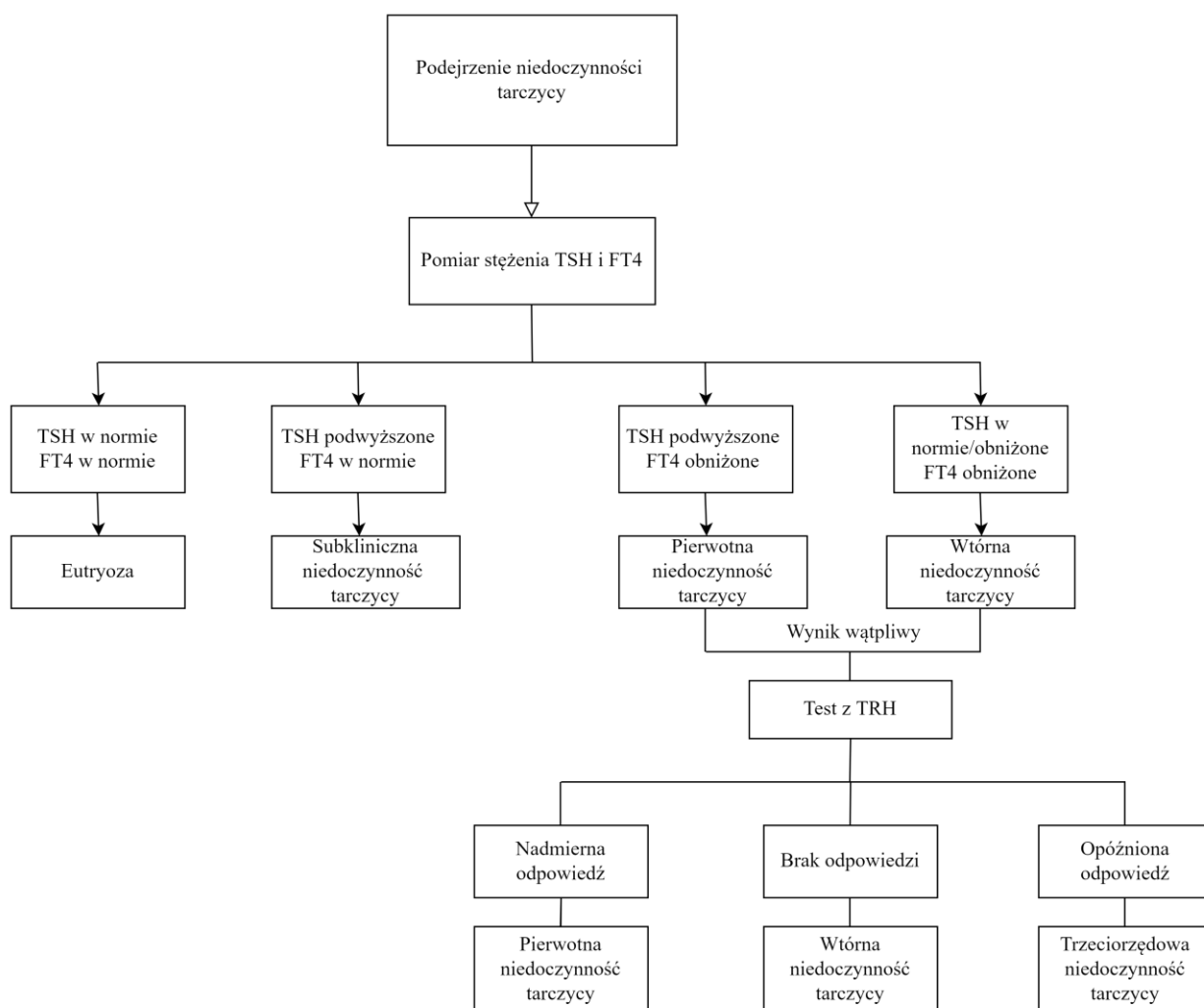
W przypadku podejrzenia wtórnej niedoczynności tarczycy niezbędne jest również oznaczenie T4, nie zaleca się jednak rutynowego oznaczania trijodotyroniny (T3), wynika to z konwersji T4 do T3, co często prowadzi do stwierdzenia prawidłowych stężeń T3 u chorych z hipotyreozą [10,11].

Pomiar przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty- TPO) nie jest bezwzględnie konieczny do diagnozowania niedoczynności tarczycy, ale jest przydatny do potwierdzenia rozpoznania autoimmunologicznej choroby tarczycy [1]. Według autorów zaleceń wskazaniem do oznaczenia stężenia przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO) jest stwierdzenie subklinicznej niedoczynności tarczycy, woła guzkowego oraz nawracające poronienia u kobiet z niepłodnością lub bez niej [13]. Również obecność tych przeciwciał u pacjentów z subkliniką niedoczynnością tarczycy zwiększa ryzyko rozwoju jawnej niedoczynności tarczycy [16].

Przy stwierdzeniu podwyższonego poziomu przeciwciał anty-TPO, rozwój jawnej niedoczynności tarczycy występuje z częstością 4,3% rocznie w porównaniu do 2,6% rocznie, gdy poziom anty-TPO jest w normie. U pacjentów ze stwierdzoną jawną niedoczynnością tarczycy pomiar tych przeciwciał nie jest wymagany, ponieważ nie zmienia ogólnych zasad leczenia [14].

W zależności od miejsca uszkodzenia wpływającego na nieprawidłową sekrecję hormonów tarczycy wyróżniamy następujące rodzaje niedoczynności tarczycy:

- Pierwszorzędowa niedoczynność tarczycy charakteryzuje się wysokim stężeniem TSH i niskim FT4.
- Subkliniczna niedoczynność tarczycy to wzrost TSH powyżej górnej granicy normy przy utrzymujących się w zakresie norm wartościach FT4 [15]. Należy pamiętać, że wydzielanie TSH jest niezwykle wrażliwe na wzrosty i spadki wolnej T4 w surowicy, więc podczas zaburzeń pracy tarczycy nieprawidłowe poziomy TSH wykrywane są wcześniej niż nieprawidłowości FT4 [12]. Często pierwotnie wykryta subkliniczna niedoczynność tarczycy rozwija się w pierwotną niedoczynność tarczycy.
- Wtórna i trzeciorzędowa niedoczynność tarczycy- FT4 poniżej normy, przy czym TSH może utrzymywać się w granicach normy lub być poniżej dolnej granicy. Wówczas w celu dalszej diagnostyki źródła nieprawidłowej pracy tarczycy istotne może być wykonanie pomiaru stężenie TSH w surowicy w teście z TRH. W przypadku wtórnej niedoczynności nie dochodzi do zwiększenia wydzielania TSH, a przy trzeciorzędowej hipotyreozy podczas tego testu mamy do czynienia ze zwiększeniem stężenia TSH [1].



Algorytm rozpoznawania niedoczynności tarczycy w zależności od stężenia TSH, FT4 i testu z TRH [1].

Inne odchylenia w badaniach laboratoryjnych mogące świadczyć o niedoczynności tarczycy:

- Podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) oraz wysoce aterogenicznej podfrakcji Lp (a) [16].
- Zwiększona kinaza kreatynowa na skutek wzrostu frakcji MM, co może być zaznaczone i prowadzić do wzrostu frakcji MB. Występuje mniej wyraźny wzrost mioglobiny i brak zmian w poziomach troponiny nawet w obecności zwiększonej frakcji MB [16].
- Anemia- najczęściej normocytarna, rzadziej makro-/ mikrocytarna. Niedokrwistość w niedoczynności tarczycy może wynikać z depresji szpiku kostnego, zmniejszonej produkcji erytropoetyny, chorób współistniejących lub współistniejącego niedoboru żelaza, witaminy B12 lub kwasu foliowego [1, 17].
- Wzrost aktywności kinazy kreatynowej CK i dehydrogenazy mleczanowej LDH [18].
- Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy AST [1] i zwiększone ryzyko niealkoholowego stłuszczenia wątroby.

- Hiponatremia- głównym mechanizmem rozwoju hiponatremii u pacjentów z przewlekłą niedoczynnością tarczycy jest zmniejszona zdolność wydalania wolnej wody z powodu podwyższonego poziomu ADH [19].

Leczenie

Lewotyroksyna (L-tyroksyna) jest zalecana jako preparat z wyboru w leczeniu niedoczynności tarczycy ze względu na jej skuteczność w usuwaniu objawów niedoczynności tarczycy, niewiele działań niepożądanych, dobre wchłanianie jelitowe, łatwość podawania i niski koszt leczenia [20].

Pacjenci z niedoczynnością tarczycy mają niedobór endogennie wytwarzanego hormonu tarczycy. Uzasadnienie terapeutycznego zastosowania lewotyroksyny w leczeniu niedoczynności tarczycy leży w obwodowej konwersji egzogennie podawanego prohormonu tyroksyny (T4) w jej aktywny metabolit T3 [20].

Terapia zastępcza L-tyroksyną ma trzy główne cele:

- ustąpienie objawów niedoczynności tarczycy u pacjentów, w tym biologicznych i fizjologicznych markerów hipotyreozy,
- osiągnięcie normalizacji stężenia hormonu tyreotropowego,
- uniknięcie nadmiernego leczenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku [20].

Ogólnie przyjętą zasadą jest rozpoczęcie leczenia substytucyjnego od poziomu TSH 10 mIU/L oraz rozważenie rozpoczęcia leczenia przy TSH powyżej 4,5 mIU/L. Jednak coraz więcej badań wskazuje na osiągnięcie znacznych korzyści zmniejszających czynniki ryzyka miażdżycy u pacjentów z TSH między 2,5 a 4,5 mIU/L [16]. Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia oraz zwiększenie dawkowania przyjmowanej L-tyroksyny należy rozważyć przede wszystkim u kobiet w ciąży, ze względu na zwiększone ryzyko samoistnego poronienia i urodzenia martwego dziecka u kobiet z TSH powyżej 2,5 mIU/L [21].

Leczenie substytucyjne należy przyjmować rano, 30-60 minut przed pierwszym posiłkiem lub wieczorem min. 3-4h po ostatnim posiłku, aby zapobiec zaburzeniom wchłaniania jelitowego lub wpływowi innych leków [22]. Istnieją badania wskazujące, że przyjęcie L-tyroksyny rano 30 minut przed śniadaniem nie jest tak efektywne przed snem 4h po ostatnim posiłku [22]. Jednak inne badanie pokazuje, że lepsze efekty terapeutyczne można osiągnąć przyjmując lewotyroksyne 60 minut przed śniadaniem w porównaniu do wieczornej substytucji 2h po jedzeniu [23]. Należy zaznaczyć, że najistotniejsze w przypadku leczenia niedoczynności tarczycy jest systematyczne przyjmowanie L-tyroksyny, a jest to możliwe do osiągnięcia dzięki wybraniu dogodnej dla pacjenta pory przyjmowania leków zachowując odpowiednią przerwę czasową w stosunku do spożywanych posiłku.

Dzienna dawka L-tyroksyny zależy od wieku, płci i masy ciała. Leczenie rozpoczynamy od małej dawki, zwykle 25-50 µg/d stopniowo zwiększając dawkę. Optymalna dawka substytucyjna L-tyroksyny wynosi 1,6-1,7 µg/kg m.c. [24].

Leczenie w szczególnych sytuacjach

U osób starszych leczenie rozpoczynamy od 12,5-25 µg/d, a średnia dawka substytucyjna wynosi 1,0 µg/kg m.c. [25]. Dawkowanie jest mniejsze w porównaniu do osób w młodszym wieku z powodu obniżonego metabolizmu T4 i niskiej masy beztłuszczowej często występującej u starszych [29]. Dawkę zwiększamy stopniowo co 4-6 tygodni pamiętając o ciągłym monitorowaniu stanu pacjenta z powodu zwiększonej wrażliwości osób w podeszłym wieku na substytucje hormonów tarczycy oraz częste współistnienie chorób sercowo-naczyniowych [26].

U osób z dużym ryzykiem sercowo naczyniowym leczenie niedoczynności tarczycy rozpoczynamy od niższych dawek 12,5-25 µg/d, stopniowo je zwiększając co 3-6 tygodni pod kontrolą TSH i ogólnego monitorowania pacjenta (kontrolne EKG) [27].

Kolejną grupą z odmiennym zapotrzebowaniem na hormony tarczycy są kobiety w ciąży. Kobiety w czasie ciąży mają zapotrzebowanie na większe dawki ze względu na szybki wzrost białka wiążącego tyroksynę (TBG) co jest spowodowane fizjologicznym wzrostem stężenia estrogenów, zwiększonym metabolizmem T4 i transportem łożyskowym. Średnia dawka substytucyjna w tym okresie wynosi 2-2,4 µg/kg m.c. Kobiety, które rozpoczęły leczenie już przed ciążą potrzebują zwiększenia dawki o 30-50%. Kontrolne badanie T4 i TSH powinny być wykonywane co 4-6 tygodni, aby dopasować dawkę odpowiednią do zapotrzebowania chorej. W ciągu 4 tygodni po porodzie zalecany jest powrót do dawki sprzed ciąży, po kontrolnym badaniu TSH i FT4. Należy pamiętać również o późniejszym monitorowaniu funkcji tarczycy ze względu na występowanie poporodowego zapalenia tarczycy lub przejściowej nadczynności tarczycy [28].

Kontrolne badania TSH u wszystkich chorych powinny być wykonywane po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawkowania. Po osiągnięciu dawki terapeutycznej badania kontrolne TSH wykonujemy co 6, a następnie co 12 miesięcy. TSH jest najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem do oceniania skuteczności terapii. Poziom T4 i T3 oraz objawy kliniczne nie mają wystarczającej swoistości, aby same w sobie służyć jako terapeutyczne punkty końcowe [16].

References:

1. Lewiński. A. Niedoczynność tarczycy, Interna Szczeklika 2018, Kraków, Medycyna Praktyczna; 2018, pp. 1327-1334.
2. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
3. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: a population-based case-control study. *Am J Med* 2016; 129: 1082–92.
4. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 593–602
5. Gietka-Czernel M.: Niedoczynność tarczycy. W: Zgliczyński W. red. Endokrynologia cz. I, Wyd. I. Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011

6. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
7. Szwałkosz Katarzyna, Zwolak Agnieszka, Dudzińska Marta, Świrska Joanna, Oszywa-Chabros Anna, Wawryniuk Agnieszka, Łuczyk Robert, Daniluk Jadwiga. Nadwaga i otyłość a niedoczynność tarczycy= Overweight and obesity in hypothyroidism. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(7):419-428. eISSN 2391-8306.
8. Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55. PMID: 28740582; PMCID: PMC5512679.
9. Kim TH, Kim KW, Ahn HY, et al. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3420–29.
10. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;8:1-45.
11. Mechanick JI, Camacho PM, Cobin RH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines – 2010 update. *Endocr Pract* 2010;6:270-83
12. C.A. Spencer, J.S. LoPresti, A. Patel, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement *J Clin Endocrinol Metab*, 70 (1990), pp. 453-460
13. Ambroziak, U. (2013). Wytuczne postępowania w niedoczynności tarczycy u dorosłych. *Medycyna po Dyplomie*, 3, 17-19.
14. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):631-648. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.002. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28760230; PMCID: PMC5957513.
15. LeFevre, Michael L., and US Preventive Services Task Force*. "Screening for thyroid dysfunction: US Preventive Services Task Force recommendation statement." *Annals of internal medicine* 162.9 (2015): 641-650.
16. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; 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. *Thyroid*. 2012 Dec;22(12):1200-35. doi: 10.1089/thy.2012.0205. Epub 2012 Nov 6. Erratum in: *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):251. Erratum in: *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):129. PMID: 22954017.
17. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017 May 31;127(5):352-360. doi: 10.20452/pamw.3985. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28400547.

18. McGrowder D A, Fraser Y P, Gordon L, Crawford T V, Rawlins J M. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Niger J Clin Pract* 2011;14:454-9
19. Liamis, G., Filippatos, T. D., Lontos, A., & Elisaf, M. S. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment, *European Journal of Endocrinology*, 176(1), R15-R20. Retrieved Aug 7, 2022, from <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/176/1/R15.xml>
20. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; 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 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028. PMID: 25266247; PMCID: PMC4267409.
21. R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi, A. Tinelli, T. Mangieri, A. Stagnaro-Green Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy
22. Bolk N., Visser T.J., Nijman J., Jongste I.J., Tijssen J.G., Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1996-2003
23. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3905-12. Epub July 7, 2009
24. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*. 2001 Nov 15;64(10):1717-24. Erratum in: *Am Fam Physician* 2002 Jun 15;65(12):2438. PMID: 11759078.
25. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA*. 1995;273:808-12.
26. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B. L-thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R199-217.
27. Rizzo LFL, Mana DL. Treatment of hypothyroidism in special situations. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 6:83-93. English. PMID: 33481737.
28. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 May;16(3):364-70. doi: 10.4103/2230-8210.95667. PMID: 22629500; PMCID: PMC3354841.