

Hypothyreoïdie en bewegingsintolerantie: een casusbeschrijving

22-11-2011

Lankhaar JAC, IJzerman JC, Zelissen PMJ, Back FJG. Hypothyreoïdie en bewegingsintolerantie: een casusbeschrijving. Sport & Geneeskunde. 2011 Oct;4:6-12

Samenvatting: Primaire hypothyreoïdie is een aandoening van de schildklier en is een van de meest voorkomende endocriene aandoeningen welke gepaard gaat met verschillende somatische en psychische symptomen. Hypothyreoïdie kan tot uiteenlopende klachten leiden die in een vroeg stadium vaak specifiek zijn waardoor het jaren kan duren voordat de aandoening gediagnosticeerd wordt. Maar ook tijdens adequate substitutietherapie houdt een significant aantal patiënten blijvende klachten en ondervinden zij een verminderde kwaliteit van leven, waaronder bewegingsgerelateerde beperkingen en verlaagd fysiek prestatievermogen. Deze klachten zullen een inactieve levensstijl tot gevolg hebben, wat kan leiden tot verdere deconditionering en vermindering van kwaliteit van leven. Sport en beweging zijn echter onderdeel van een gezonde levensstijl en worden aanbevolen vanwege een positieve invloed op de fysieke en mentale gesteldheid. Individuele begeleiding van de patiënt en multidisciplinaire samenwerking tussen sportarts en eerstelijnszorg (of endocrinoloog/internist) is raadzaam ter bevordering van de integrale zorg bij deze specifieke patiëntengroep met bewegingsgerelateerde klachten.

Trefwoorden: Substitutietherapie, lichamelijke activiteit, kwaliteit van leven

Summary: Primary hypothyroidism is a thyroid disease and is one of the most common endocrine disorders which is accompanied by various somatic and psychological symptoms. Hypothyroidism can lead to different symptoms which are often nonspecific in the early stage and it may take years before the disease is diagnosed. Even in case of adequate replacement therapy, a significant number of patients continue to experience symptoms and a decreased quality of life, including exercise-related constraints and reduced physical performance. These symptoms will result in an inactive lifestyle, leading to further deconditioning and reduced quality of life. Sports and exercise, however, are part of a healthy lifestyle and recommended having a positive influence on physical and mental condition. Individual coaching of the patient and multidisciplinary collaboration between sports physician and general practitioners (or endocrinologists/internists) is advised for an integral health approach of this particular group of patients in case of exercise-related complaints.

Key words: Replacement therapy, physical activity, quality of life

Inleiding

Primaire hypothyreoïdie is een aandoening van de schildklier waardoor onvoldoende schildklierhormoon wordt aangemaakt en welke gepaard gaat met verschillende somatische en psychische symptomen. Hashimoto-thyreoïditis is de belangrijkste oorzaak van chronische hypothyreoïdie in westerse gebieden met voldoende jodiuminname en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van thyreoïdperoxidase-antistoffen (TPO antistoffen) gericht tegen een voor de schildklierhormoonsynthese essentieel enzym in de schildkliercellen. Dit resulteert in een verlaging van de productie van schildklierhormoon thyroxine (T4) en tri-joodthyronine (T3)

en een verhoging van de afgifte van thyreoïdstimulerend hormoon (TSH), dat geproduceerd wordt door de hypofyse.

Hypothyreoïdie is een van de meest voorkomende endocriene aandoeningen. De incidentie neemt met de leeftijd toe en de aandoening komt twee tot acht keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen. 1 In een landelijk onderzoek onder Nederlandse huisartsenpraktijken werd in 2009 de gemiddelde prevalentie van hypothyreoïdie gesteld op 12,0/1000 patiënten (bij vrouwen was dit gemiddeld 20,0/1000 patiënten) en de gemiddelde incidentie op 2,1/1000 patiënten. 2

Hypothyreoïdie kan tot uiteenlopende klachten leiden die in een vroeg stadium vaak specifiek zijn waardoor het jaren kan duren voordat de aandoening gediagnosticeerd wordt. Vroegtijdige herkenning is daarmee een uitdaging. Veel voorkomende symptomen en klachten zijn vermoeidheid, koude-intolerantie, spier- en gewrichtspijn, droge huid, uitvallend haar, carpaal tunnelsyndroom, myxoedeem, constipatie, kortademigheid, gewichtstoename en menstruele onregelmatigheden. Daarnaast wordt hypothyreoïdie geassocieerd met neurocognitieve problemen zoals vermindering van geheugen, concentratie, psychomotorische snelheid en constructieve vaardigheden alsmede psychische klachten zoals apathie, depressiviteit en verminderd psychisch welbevinden. Ondanks substitutietherapie en normalisering van TSH waarden houdt een significant aantal patiënten blijvende klachten en ondervinden zij een verminderde kwaliteit van leven, 3, 4 waaronder bewegingsgerelateerde beperkingen zoals energiegebrek en verlaagd fysiek prestatievermogen.

Lichaamsbeweging vereist een gecoördineerde functie van hart, longen, perifere circulatie en spieren. Schildklierhormonen staan nauw in verband met deze systemen en handhaven de cardiovasculaire, respiratoire en spierfunctie in rust en tijdens inspanning. Ook oefenen schildklierhormonen een direct effect uit op vrijwel alle orgaansystemen van het lichaam en beïnvloeden ze belangrijke spiercelactiviteiten zoals eiwitsynthese, glycogeenmetabolisme en mitochondriële activiteit. 5 Het is dan ook niet verwonderlijk dat een veranderde schildklierfunctie van invloed is op het vermogen om beweging uit te oefenen. Zowel de inspanningscapaciteit als het uithoudingsvermogen zijn dan ook verminderd bij hypothyreoïdie. 6 Schildklier-aandoeningen zijn onderwerp van talrijke studies in de meest uiteenlopende gebieden van de gezondheidswetenschap. Onder de vele gevolgen van hypothyreoïdie wordt verminderde bewegingstolerantie echter zelden beschreven in de literatuur. 7

Diagnose en behandeling

De combinatie van anamnese en lichamelijk onderzoek leiden geregeld tot het besluit om de TSH te bepalen. Primaire hypothyreoïdie wordt hierbij gediagnosticeerd op basis van een verhoogd TSH niveau en een verlaagd niet-gebonden (vrij) T4 niveau. Subklinische hypothyreoïdie wordt gediagnosticeerd bij een verhoogd TSH niveau en een normaal vrij T4 niveau. In Nederland wordt hierbij meestal 0,4 - 4,0 mU/L als normaalwaarden voor TSH en 10 - 22 pmol/L als normaalwaarden voor vrij T4 gehanteerd.

De standaard behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit stapsgewijze instelling op levothyroxine (T4). Bij iedere verhoging van de dosis dient een laboratoriumcontrole na circa zes weken uitgevoerd te worden. Vervroegde controle is weinig zinvol gezien de trage stabilisatie van de TSH waarde na dosisaanpassing en de relatief lange halfwaardetijd van vrij T4. Deze procedure wordt herhaald tot de TSH en vrije T4 waarden genormaliseerd zijn en de

patiënt klachtenvrij is. De TSH-waarde bevindt zich bij goed ingestelde patiënten veelal in het laag-normale gebied (0,3 - 1,0 mU/L), waarbij het vrije T4 dan meestal hoog-normaal is. De substitutiedosis bij een totale uitval van de schildklier is gemiddeld 1,6 mcg levothyroxine/kg lichaamsgewicht/dag. 8

Over het wel of niet behandelen van subklinische hypothyreoïdie bestaat geen consensus. Een proefbehandeling met levothyroxine gedurende ten minste drie maanden kan overwogen worden bij klachten van vermoeidheid en/of klachten van depressieve of cognitieve aard. Hierbij kan de bepaling van TPO-antistoffen van nut zijn om het risico van de ontwikkeling naar manifeste hypothyreoïdie in te schatten, met name indien de TSH > 6 - 10 mU/L is. Wanneer subklinische hypothyreoïdie niet behandeld wordt, wordt een jaarlijkse controle van de TSH aanbevolen. 9

Bij aanhoudende klachten tijdens substitutietherapie en normalisering van TSH waarden is het van belang om alternatieve oorzaken uit te sluiten, waaronder de aanwezigheid van andere auto-immuunziekten zoals diabetes mellitus type I, bijnierschorsinsufficiëntie, pernicioze anemie en coeliakie. 9 Ook dient hemochromatose en diabetes mellitus in de vorm van MODY (Mature Onset Diabetes of the Young) uitgesloten te worden. Tot slot moet de mogelijkheid van een proefbehandeling met de combinatie van levothyroxine en liothyronine (T3) overwogen worden bij aanhoudende klachten.

Casus

In juli 2009 meldde zich een 40-jarige vrouw op de afdeling Sportgeneeskunde. Bij de vrouw was in augustus 2005 de diagnose van subklinische hypothyreoïdie met positieve TPO-antistoffen gesteld, waarna een instelling op de substitutietherapie levothyroxine en liothyronine volgde. Ondanks de substitutietherapie en normalisering van TSH waarden, had de vrouw nog steeds last van chronische restklachten en wenste zij een consult van een sportarts om gezondheidsrisico's uit te sluiten. Tijdens haar tienerjaren had de vrouw dagelijks paard gereden en vanaf haar dertigste was zij actief op het gebied van fitness (kracht- en duurtraining, gemiddelde trainingsomvang van 2 uur per week, verdeeld over 2 trainingssessies). In het jaar voorafgaand aan de diagnose van hypothyreoïdie was de vrouw volledig fysiek inactief geweest vanwege vermoeidheid en gebrek aan energie, maar dit schreef zij aanvankelijk toe aan haar drukke baan als projectmanager bij een internationaal opererend bedrijf. Daarnaast had zij al jaren last van een droge huid, urticaria, overmatig uitvallend haar, slaperigheid, kouwelijkheid en darmklachten. Vanaf begin 2005 had zij steeds meer problemen om haar werkzaamheden uit te voeren, gehinderd door vermoeidheid, concentratiestoornissen, vergeetachtigheid en problemen met het opnemen en verwerken van informatie totdat in augustus 2005 haar huisarts de diagnose hypothyreoïdie stelde. Hierna werd gestart met de instelling op levothyroxine (aanvangsdosis van 25 mcg levothyroxine bij een lichaamsgewicht van 65 kg en met stapsgewijze verhogingen van 25 mcg levothyroxine gedurende de daaropvolgende maanden) en werd in overleg met haar werkgever en bedrijfsarts besloten om haar arbeidsuren te verminderen.

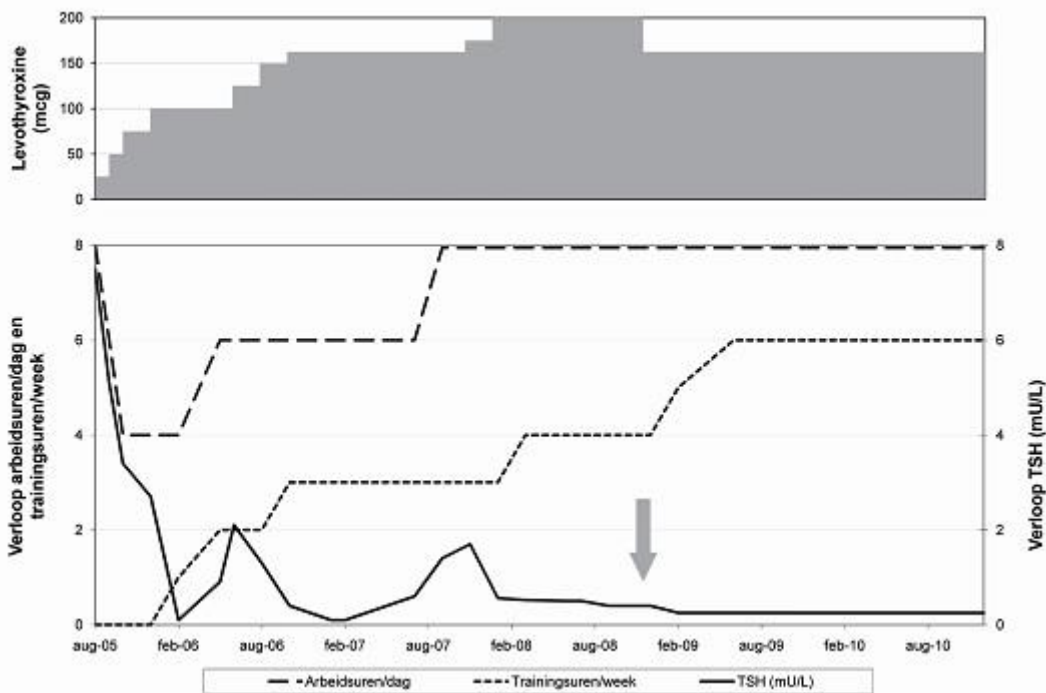
De vrouw besloot vanaf begin 2006 de negatieve spiraal van bewegingsarmoede te doorbreken en begon met lichte conditietraining in een sportschool. Dit bouwde zij vervolgens geleidelijk op met submaximale krachttraining tot een gemiddelde trainingsomvang van 3 uur per week, verdeeld over 3 trainingssessies. Hierbij ondervond zij bewegingsgerelateerde klachten van algemene vermoeidheid, benauwdheid tijdens sporten, spierzwakte en zware spierpijn na het sporten. Vanaf september 2007 was de vrouw weer

volledig gereïntegreerd op haar werk, waarbij concentratieproblemen en energiegebrek nog steeds beperkingen veroorzaakte in haar werksituatie. Daarnaast belette een verlaagd fysiek prestatievermogen en een langzaam trainingsherstel enige vooruitgang in haar trainingsomvang. Dit ondanks een stabiele instelling op 200 mcg levothyroxine en een TSH waarde in het laag-normale gebied welke subjectief gezien de meest optimale instelling bleek. Vanwege aanhoudende restklachten besloot haar internist om in november 2008 over te gaan op een combinatietherapie van 162,5 mcg levothyroxine en 2x 6,25 mcg liothyronine per dag. Binnen een maand namen concentratieproblemen en energiegebrek in haar werkzaamheden af en binnen een half jaar kon zij haar trainingsomvang van kracht- en duurtraining met submaximale intensiteit verhogen naar 6 uur per week, verdeeld over 4 trainingssessies. De chronische spier- en gewrichtspijn in bovenarmen en -benen en de periodiek terugkomende klachten van vermoeidheid en langzaam trainingsherstel bleef echter onveranderd aanwezig.

Het lichamelijk onderzoek in juli 2009 liet een normaal beeld van een sportieve vrouw conform haar leeftijd zien, waarbij de lenigheid van hamstrings, quadriceps, adductoren, oppervlakkige en diepe kuitspier onvoldoende was. Daarnaast was de beweeglijkheid van de schouder beperkt. Bloeddruk 126/80 mmHg, rustpols 74 slagen/min en normaal rust-ECG. Aanvullend bloedonderzoek (hematologie, stofwisseling en hormoonprofiel waaronder cortisol, DHEAS, CPK en vitamine B12) lieten normale waarden zien en toonde een TSH van 0,1 mU/L en een vrije T4 van 19 pmol/L bij een levothyroxinedosis van 162,5 mcg en een liothyroninedosering van 2x 6,25 mcg per dag. De maximale inspanningstest, waarbij de belasting per minuut werd opgevoerd, gaf een normaal verloop van bloeddruk en ECG. Het maximaal behaalde wattage per kilogram lichaamsgewicht was 2,9 Watt/kg, de VO₂max bedroeg 33,8 ml/min/kg en de maximale hartfrequentie was 168 slagen/min. Tijdens het onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor cardiale of pulmonale pathologie. Enige beperkingen werden gevonden op het gebied van spierlenigheid in de onderste extremiteiten en in de beweeglijkheid van de schouder zodat rekoefeningen werden geadviseerd.

Eind 2010 heeft de vrouw periodiek last van vermoeidheid en spier- en gewrichtsklachten in haar bovenarmen en -benen. Door haar ervaringen van de afgelopen vijf jaar is de vrouw ervan overtuigd dat de positieve invloed van de hoge trainingsbelasting op haar fysieke en mentale gesteldheid mede ertoe bijgedragen hebben dat zij weer volledig gereïntegreerd is op haar werk.

Figuur 1: Verloop van schildklierfunctie, substitutietherapie, arbeidsuren/dag en trainingsuren/week gedurende de tijd.



Onderschrift figuur 1:

Het betreffende laboratorium gebruikt voor TSH de referentiewaarden 0,35 tot 4 mU/L. Gedurende de gehele periode is de trainingsinspanning submaximaal geweest. De pijl geeft het moment aan waarop de vrouw gedurende een jaar volledig gereïntegreerd was op haar werk, maar restklachten bleef houden die haar werkzaamheden belemmerden. Hierop besloot haar internist om over te gaan op de combinatietherapie levothyroxine/liothyronine (162,5 mcg levothyroxine en 2x 6,25 mcg liothyronine per dag).

Discussie

Vermoeidheid, bewegingsintolerantie, spierpijn na inspanning en krampen zijn veelvoorkomende kenmerken en kunnen vroege signalen van hypothyreoïdie zijn. 10 Eén van de eerste gevolgen van een verstoorde schildklierwerking is een lagere tolerantie voor zwaardere fysieke inspanning ten gevolge van de veranderingen in het cardiovasculaire systeem en de skeletspieren. Dit belemmert direct het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren en vermindert daarmee de kwaliteit van leven. 7 Tabel 1 geeft een literatuuroverzicht van verschillende aspecten die kunnen leiden tot bewegingsintolerantie bij hypothyreoïdie.

Tabel 1: Overzicht van verschillende aspecten leidend tot bewegingsintolerantie bij hypothyreoïdie

De casus beschrijft een vrouw met een verscheidenheid aan klachten voorafgaand aan de diagnose van subklinische hypothyreoïdie en tijdens instelling op substitutietherapie. Dit had jarenlang een negatieve invloed op haar werksituatie en sportactiviteiten. Hierbij heeft de vrouw gedurende een relatief lange periode rondgelopen met aspecifieke klachten alvorens zij naar haar huisarts ging (patient's delay). De diagnose werd daarna snel gesteld, maar de bewegingsgerelateerde klachten werden niet direct (h)erkend (doctor's delay). Vanwege het auto-immuunproces bij Hashimoto-thyreoïditis kan de afname van de schildklierfunctie

daarnaast een onvoorspelbaar verloop in de tijd geven. Hierdoor kan het meerdere jaren duren voordat een stabiele en adequate substitutie-instelling bereikt is waarbij klachten al dan niet afnemen. De belangrijkste restklachten van de vrouw, zoals vermoeidheid, 24 beperkte beweeglijkheid van haar schoudergewricht, 15 proximale spierklachten 17 en een verlaagd fysiek prestatievermogen door een verminderde inspanningscapaciteit en uithoudingsvermogen, 6 worden in de literatuur beschreven als aspecten van manifeste hypothyreoïdie. Dit terwijl de vrouw al jaren stabiel ingesteld is op substitutietherapie met genormaliseerde TSH waarden.

Hoewel substitutietherapie succesvol is geweest in het verminderen van morbiditeit en mortaliteit van hypothyreoïdie, is in de praktijk bekend dat een belangrijk aantal patiënten blijvende klachten houdt en een verminderde kwaliteit van leven ervaart ondanks substitutietherapie en normalisering van TSH waarden. Dit zijn vaak klachten van vermoeidheid, spierpijn, neerslachtigheid, verminderde geheugenfunctie en gewichtstoename. 4, 24 Een review naar de lange termijn evaluatie van aspecten van kwaliteit van leven bij patiënten met behandelde hypothyreoïdie toont een prevalentie van verminderde kwaliteit van leven van 62%. 3 Andere studies veronderstellen dat neurocognitief functioneren en psychisch welbevinden niet volledig worden hersteld bij patiënten met hypothyreoïdie ondanks substitutietherapie 4 en dat 13% van de patiënten met hypothyreoïdie nog steeds neuromusculaire zwakte vertoont na één jaar substitutietherapie. 17

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de aanwezigheid van antistoffen een relatie heeft met aanhoudende restklachten bij patiënten met Hashimoto-thyreoïditis. Een onderzoek onder vrouwen met goedaardige euthyreoïde struma toont aan dat verhoogde waarden van TPO-antistoffen geassocieerd worden met een lagere kwaliteit van leven en een verhoogd aantal symptomen waaronder vermoeidheid, zwakte, gebrek aan concentratie en stemmingswisselingen. 25

Of vermindering van het algemeen welzijn te wijten is aan onvolkomenheden van de substitutietherapie, aan het onderliggende auto-immuunproces of een weerspiegeling is van 'het hebben van een chronische ziekte' in het algemeen, moet nog worden verduidelijkt. 4 Het is echter waarschijnlijk dat deze klachten gedeeltelijk veroorzaakt worden door de onvolkomenheid van de substitutiestrategieën om normale hormoonwaarden na te bootsen. Daarbij zou een verandering van de deijodase-activiteit, bijvoorbeeld in spierweefsel en hersenen, als gevolg van genetische polymorfismen een rol kunnen spelen, waardoor relatief minder actief T3 beschikbaar is. Dit polymorfisme is een variatie in de nucleotidencode voor het type 2 deijodase-gen die bij ongeveer 16% van de populatie voorkomt, zodat niet meer van een mutatie gesproken kan worden. In een onderzoek van Panicker et al. wordt daarbij gesteld dat polymorfismen een invloed kunnen hebben op het psychologisch welzijn van patiënten die behandeld worden met levothyroxine en daarnaast kunnen voorspellen bij welke patiënten het welzijn zal verbeteren als gevolg van behandeling met de combinatie van levothyroxine en liothyronine. 26 Substitutietherapie leidt dus weliswaar tot normale hormoonconcentraties in bloed, maar mogelijk niet tot normale hormoonconcentraties in alle weefsels. De kwestie is dat er geen goede klinische en biochemische parameters zijn om deze tekortschietende weefseffecten te objectiveren. Daarom wordt er meestal op plasmavariabelen vertrouwd, welke een matige afspiegeling van de hormonale actie op weefselniveau zijn. Erkenning van deze intrinsieke tekortkomingen van endocriene therapie is belangrijk om niet-correcte bestempeling van klachten bij mensen met hypothyreoïdie te voorkomen en om verdere verbetering van substitutietherapie bij hypothyreoïdie tot stand te brengen. 27

Conclusies

Getracht wordt extra aandacht te vestigen op hypothyreoïdie, een onderschatte endocriene aandoening. Individuele begeleiding van de patiënt en multidisciplinaire samenwerking tussen sportarts en eerstelijnszorg (of endocrinoloog/internist) is raadzaam ter bevordering van integrale zorg bij deze specifieke patiëntengroep. Ook tijdens substitutietherapie en normalisering van TSH waarden blijft namelijk een significant aantal mensen restklachten houden, waaronder bewegingsgerelateerde beperkingen en verlaagd fysiek prestatievermogen. Deze aanhoudende klachten kunnen tot een chronisch ziektebeeld leiden en een inactieve levensstijl tot gevolg hebben, wat leidt tot verdere deconditionering en vermindering van kwaliteit van leven. Sport en beweging zijn echter onderdeel van een gezonde levensstijl en worden aanbevolen vanwege een positieve invloed op de fysieke en mentale gesteldheid. Toekomstig onderzoek dient daarbij uit te wijzen of gestandaardiseerde sportbeoefening (dosis-response relatie) tijdens adequate substitutietherapie een positieve invloed heeft op de kwaliteit van leven en kan bijdragen aan een vermindering van restklachten bij behandelde hypothyreoïdie.

Referenties

1. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3879-84.
2. Verheij RA, Van Dijk CE, Stirbu-Wagner I, Visscher S, Abrahamse H, Davids R, et al. Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/IQ, 2009, [<http://www.nivel.nl>], bezocht in april 2011.
3. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedüs L, Bjorner JB, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006;154(4):501-10.
4. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):747-53.
5. Mainenti MR, Vigário PS, Teixeira PF, Maia MD, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009;32:470-3.
6. McAllister RM, Delp MD, Laughlin MH. Thyroid status and exercise tolerance. Cardiovascular and metabolic considerations. *Sports Med* 1995;20(3):189-98.
7. Gonçalves A, Resende ES, Fernandes ML, da Costa AM. Effect of thyroid hormones on cardiovascular and muscle system and on exercise tolerance: a brief review. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(3):e42-4.
8. Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG-Standaard Schildklier-aandoeningen (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49(7):361-73.
9. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. 2007 [<http://www.internisten.nl>], bezocht in april 2011.
10. Siciliano G, Monzani F, Manca ML, Tessa A, Caraccio N, Tozzi G, et al. Human mitochondrial transcription factor A reduction and mitochondrial dysfunction in Hashimoto's hypothyroid myopathy. *Mol Med* 2002;8(6):326-33.
11. Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest* 1989;96(5):1059-63.
12. Kahaly GJ, Kampmann C, Mohr-Kahaly S. Cardiovascular hemodynamics and exercise

tolerance in thyroid disease. *Thyroid* 2002;12(6):473-81.

13. Bausch L, McAllister RM. Effects of hypothyroidism on the skeletal muscle blood flow response to contractions. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003;50(3):117-22.
14. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
15. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(2):162-7.
16. Slob S, Klaren PHM, Everts ME. Na⁺,K⁺-ATPase in skeletal muscle: significance of exercise and thyroid hormones for development and performance. In: Te Pas MFW, Everts ME, Haagsman HP (red). *Muscle development of livestock animals: physiology, genetics and meat quality*. Wallingford, Oxfordshire, UK; Cambridge, MA, USA: CABI Pub., 2004;137-56.
17. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(6):750-5.
18. Sillau AH. Capillarity, oxidative capacity and fibre composition of the soleus and gastrocnemius muscles of rats in hypothyroidism. *J Physiol* 1985;361:281-95.
19. McAllister RM, Delp MD, Thayer KA, Laughlin MH. Muscle blood flow during exercise in sedentary and trained hypothyroid rats. *Am J Physiol* 1995;269:H1949-54.
20. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4057-62.
21. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005;31(3):171-5.
22. Khushu S, Rana P, Sekhri T, Sripathy G, Tripathi RP. Bio-energetic impairment in human calf muscle in thyroid disorders: a 31P MRS study. *Magn Res Imaging* 2010;28(5):683-9.
23. Taylor DJ, Rajagopalan B, Radda GK. Cellular energetics in hypothyroid muscle. *Eur J Clin Invest* 1992;22(5):358-65.
24. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2666-74.
25. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, Hermann M. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011;21(2):161-7.
26. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1623-9.
27. Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003;149(2):91-7.