

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin,
der Deutschen Sporthochschule Köln
Geschäftsführender Leiter: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch

**Wechselwirkung von Ernährung, Hormonsystem und
körperliche Aktivität auf die Skelettmuskeladaptation:
Fokus Schilddrüse**

An der Deutschen Sporthochschule Köln
angenommene Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sportwissenschaften

vorgelegt von

Lars Hanke
aus Velbert

Köln 2023

Erste/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Patrick Diel
Zweite/r Gutachter /in: Prof. Dr. Klara Brixius
Vorsitzende/r des Promotionsausschusses: Univ.-Prof. Dr. Mario Thevis
Datum der Disputation: 17.07.2023

Eidesstattliche Versicherungen gem. § 7 Abs. 2 Nr. 4 und 5 der Promotionsordnung der Deutschen Sporthochschule Köln, 20.02.2013:

Hierdurch versichere ich:

Ich habe diese Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und technischen Hilfen angefertigt; sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen. Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitate kenntlich gemacht worden.

Hierdurch erkläre ich, dass ich die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln eingehalten habe.

Datum, Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Patrick Diel für die Möglichkeit, in dieses spannende Themengebiet einzutauchen und mit meiner Arbeit einen wertvollen Beitrag für die adäquate Behandlung von Patienten mit einer Hypothyreose leisten zu dürfen. Die gemeinsame Arbeit, der enge Austausch und die vielen Termine mit Ihnen haben mich nicht nur fachlich gefördert, sondern auch meine persönliche Entwicklung bereichert. Vielen Dank für Ihr Vertrauen und Ihre unermüdliche Unterstützung.

Ein großer Dank geht ebenso an meine Kolleginnen und Kollegen aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin für den regen Gedankenaustausch. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. Eduard Isenmann und Frau Katharina Hofmann bedanken, die mit Rat und Tat wesentlich zum Gelingen meiner Projekte und Veröffentlichungen beigetragen haben.

Herzlicher Dank an Frau Anika Voß, für die stetige Unterstützung im Labor, das Stemmen des größten Teils der durchzuführenden Blutabnahmen und die gute Laune im Umgang mit meinen Probandinnen. Ebenso danke ich Frau Anke Schmitz und Frau Meike Mirbach, die tatkräftig bei der Entnahme der unzähligen Blutproben unterstützt haben.

Vielen Dank an meine Freunde Nils Strack, Paula Strack und Alexander Wollenberg, an die ich mich jederzeit bei jeglichen methodischen oder statistischen Fragen wenden konnte.

Ebenso danke ich meiner Familie für den Rückhalt und die Unterstützung bei all meinen Vorhaben aus der Ferne.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Partnerin Tiana Kähler bedanken – sowohl für den fachlichen Austausch als auch die fortwährende moralische Unterstützung vom ersten Tag der Promotionszeit bis zur Abgabe dieser Schrift. Vielen Dank dafür, dass du – trotz der unzähligen Abende und Wochenenden, an denen ich meine Zeit am Schreibtisch verbracht habe – nie die Geduld mit mir verloren hast. Durch deine Unterstützung habe ich das Ziel nie aus den Augen verloren.

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste.....	I
Zusammenfassung.....	II
Abstract	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	2
2.1 <i>Anatomie und Physiologie der Schilddrüse.....</i>	2
2.1.1 Lage und Aufbau der Schilddrüse.....	2
2.1.2 Biosynthese und Wirkung der Schilddrüsenhormone.....	4
2.1.3 Thyreotroper Regelkreis.....	6
2.1.4 Veränderungen der Schilddrüse im Altersverlauf	7
2.2 <i>Das Krankheitsbild der Hypothyreose.....</i>	9
2.2.1 Ursachen	9
2.2.2 Symptome.....	10
2.2.3 Therapie	11
2.3 <i>Einflüsse körperlicher Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion.....</i>	12
2.3.1 Der Einfluss von Ausdauertraining.....	12
2.3.2 Der Einfluss von Krafttraining	14
2.4 <i>Einflüsse von Levothyroxin.....</i>	15
2.4.1 Einflüsse auf die körperliche Leistungsfähigkeit	15
2.4.2 Einflüsse auf die Lebensqualität.....	16
3 Zielsetzung.....	17
4 Veröffentlichungen	17
4.1 <i>Publikation 1.....</i>	17
4.1.1 Publikation 1: Einleitung	18
4.1.2 Publikation 1: Methodik.....	18
4.1.3 Publikation 1: Ergebnisse	19
4.1.4 Publikation 1: Diskussion	26
4.1.5 Publikation 1: Schlussfolgerung	27
4.2 <i>Publikation 2.....</i>	27
4.2.1 Publikation 2: Einleitung	28
4.2.2 Publikation 2: Methodik.....	29
4.2.3 Publikation 2: Ergebnisse	30
4.2.4 Publikation 2: Diskussion	33
4.2.5 Publikation 2: Schlussfolgerung	34
4.3 <i>Publikation 3.....</i>	35
4.3.1 Publikation 3: Einleitung	35
4.3.2 Publikation 3: Methodik.....	36

4.3.3	Publikation 3: Ergebnisse	37
4.3.4	Publikation 3: Diskussion	39
4.3.5	Publikation 3: Schlussfolgerung	40
4.4	<i>Publikation 4</i>	40
4.4.1	Publikation 4: Einleitung	41
4.4.2	Publikation 4: Methodik.....	41
4.4.3	Publikation 4: Ergebnisse	41
4.4.4	Publikation 4: Diskussion	44
4.4.5	Publikation 4: Schlussfolgerung	45
5	Gesamtresümee	45
6	Fazit und Ausblick	50
7	Literaturverzeichnis	51
8	Anhang – Original Publikationen	65

Publikationsliste

Publikation 1:

L Hanke, L Wedde, S Geisler, P Diel, E Isenmann.

The influence of nutrition and exercise on untreated subclinical hypothyroidism:

A systematic review. Dtsch Z Sportmed. 2022; 73: 167-174.

doi:10.5960/dzsm.2022.536

Publikation 2:

L Hanke, K Hofmann, AL Krüger, L Hoewekamp, JM Wellberich, B Koper, P Diel.

Effects of endurance training on thyroid response in pre- and postmenopausal women.

Sport Sciences for Health. Under review.

Publikation 3:

L Hanke, P Poeten, L Spanke, S Britz, P Diel.

The influence of levothyroxine on body composition and physical performance in subclinical hypothyroidism. Hormone and Metabolic Research. Horm Metab Res. 2023; 55(1): 51-58.

doi: 10.1055/a-1968-0106.

Publikation 4:

L Hanke, S Britz, P Poeten, L Spanke, P Diel.

The influence of levothyroxine on quality of life in subclinical hypothyroidism.

International Journal of Behavioral Medicine. Under review.

Publikation 5:*

K Hofmann, L Hanke, B Bjarnason-Wehrens, P Diel, U Flenker, A Wacker.

Effects of acute aerobic exercise on fat metabolism in pre- and postmenopausal women of comparable body mass index. Dtsch Z Sportmed. 2022; 73: 235-240.

doi: 10.5960/dzsm.2022.541

**Anmerkung: In dieser Publikation wird eine Forschungsfrage aufgegriffen, die keinen Teil der Thematik dieser Dissertation darstellt. Aus diesem Grund wird diese Untersuchung in der nachfolgenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.*

Zusammenfassung

Etwa 3 - 8 % der europäischen Bevölkerung leiden an einer Hypothyreose. Hierbei kann zwischen den beiden Formen der manifesten und der subklinischen Hypothyreose (sHT) unterschieden werden. Die Symptome der Erkrankung reichen von einer unkontrollierten Gewichtszunahme, über Muskelschmerzen, Kälteintoleranz, und Antriebsarmut zu Obstipation, Bradykardie und Depressionen. Darüber hinaus wird die Hypothyreose mit einer reduzierten Lebensqualität (QoL) und einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. Bei der manifesten Hypothyreose wie auch der sHT mit TSH Werten über 10,0 mU/l erfolgt klassischerweise eine Behandlung mit dem Wirkstoff Levothyroxin (L-T4). Die Behandlung einer sHT bei TSH Werten zwischen 5 und 9 mU/l erfolgt in Abhängigkeit vom Alter, den Beschwerden oder dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren. Der Großteil der Patienten berichten jedoch, trotz Behandlung mit L-T4, von bestehenden Symptomen und einer reduzierten QoL. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer Hypothyreose deutliche Leistungseinschränkungen bei sportlicher Aktivität. Aus diesem Grund besteht Notwendigkeit der Entwicklung einer ergänzenden bzw. alternativen Therapiemaßnahme.

Unter Berücksichtigung der Problematik einer oftmals nicht zufriedenstellenden Therapie der Hypothyreose, sollen in dieser Dissertation erstmalig Ansätze für ergänzende bzw. alternative Behandlungsmaßnahmen erarbeitet werden. Interventionen auf ernährungs- und sporttherapeutischer Ebene scheinen hierbei vielversprechende Ansatzmöglichkeiten zu sein. Im Rahmen von vier Publikationen wird zum einen untersucht welchen Einfluss Ernährungsmodifikationen und körperliche Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion haben, und zum anderen, inwiefern L-T4 die körperliche Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene QoL beeinflussen kann.

Es konnte gezeigt werden, dass Interventionen auf Bewegungs- oder Ernährungsebene das Potential haben, die QoL der Patienten zu verbessern. So konnten beispielsweise durch eine Kalorienrestriktion oder Intervallfasten zwar keine Veränderungen der Schilddrüsenfunktion, jedoch eine Verbesserung Hypothyreose spezifischer ungünstiger Begleiterscheinungen gezeigt werden. Die Forschungslücke hinsichtlich ernährungsspezifischer Interventionen ist jedoch groß. Zum jetzigen Zeitpunkt können lediglich Tendenzen, jedoch keine eindeutigen Handlungsempfehlungen abgeleitet werden. Ebenso kann eine Ausdauertrainingsintervention die QoL wie auch die Entstehung ungünstiger Begleiterscheinungen einer Hypothyreose (z. B. Übergewicht oder ein ungünstiges Lipidprofil) von sHT-Patienten positiv beeinflussen. Es konnten Hinweise identifiziert werden, dass eine Ausdauertrainingsintervention dazu beitragen könnte die Stoffwechselaktivität auch bei niedrigeren Schilddrüsenhormonkonzentrationen (im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention) zu steigern. Die klinische Relevanz des Effektes gilt es jedoch in zukünftigen Forschungsprojekten zu überprüfen. Darüber hinaus stellt die Behandlung mit L-T4 eine geeignete Strategie dar, um Leistungseinschränkungen vor allem im Kraft- und Ausdauerbereich bei Patienten mit einer sHT zu kompensieren. Ob durch eine alleinige L-T4 Behandlung ein „gesundes“ Leistungsniveau erzielt werden kann, ist allerdings noch unklar. Die Identifikation von Maßnahmen, welche die QoL der Patienten weiter – auf ein gesundes Niveau – steigern können, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Die im Rahmen dieser Promotion durchgeführten Untersuchungen liefern hierfür wertvolle Ansatzpunkte.

Abstract

About 3 - 8 % of the European population suffer from hypothyroidism. A difference can be made between the two forms: overt and subclinical hypothyroidism (sHT). The symptoms of the disease range from uncontrolled weight gain, muscle pain, cold intolerance, and lack of motivation to constipation, bradycardia, and depression. In addition, hypothyroidism is associated with reduced quality of life (QoL) and increased mortality. Overt hypothyroidism, as well as sHT with TSH levels above 10.0 mU/l, is conventionally treated with levothyroxine (L-T4). Whether a sHT with TSH values between 5 and 9 mU/l is treated with L-T4 is individually dependent on the patient's clinical situation, such as age, complaints, and cardiovascular risk factors. However, the majority of patients, despite treatment with L-T4, report existing symptoms and reduced QoL. In addition, patients with hypothyroidism show significant performance limitations during exercise. For this reason, there is a need for the development of a complementary or an alternative therapeutic treatment.

Taking into account the problem of an often unsatisfying therapy of hypothyroidism, approaches for alternative or complementary treatments will be developed for the first time in this dissertation. Interventions in the field of nutrition and sports therapy seem to be promising approaches. Within the framework of four publications, the influence of dietary modifications and physical activity on thyroid function is investigated on the one hand, and on the other hand, the extent to which L-T4 can influence physical performance and health-related QoL.

It has been shown that exercise or diet interventions have the potential to improve patients' QoL. For example, caloric restriction or alternate day fasting have not been shown to alter thyroid function but have been shown to improve hypothyroidism-specific adverse associated symptoms. However, the research gap regarding diet-specific interventions is large. At this time, only trends but no clear recommendations for action can be derived. Likewise, an endurance training intervention may positively influence QoL as well as the development of negative concomitant symptoms of hypothyroidism (e.g., obesity or an unfavorable lipid profile) in sHT patients. There was evidence that an endurance training intervention could help to increase metabolic activity even at lower thyroid hormone concentrations (compared to the time before the intervention). However, the clinical relevance of the effect needs to be verified in future research projects. Furthermore, L-T4 treatment represents a suitable strategy to compensate for performance limitations, especially in strength and endurance, in patients suffering from sHT. However, whether a "healthy" performance level can be achieved by L-T4 treatment is still unclear. Which measures help to further increase the QoL of patients - to a "healthy" level - should be the subject of future research. The investigations carried out in the context of this dissertation provide valuable starting points.

Abkürzungsverzeichnis

sHT	Subklinische Hypothyreose
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ft4	Freies Thyroxin
L-T4	Levothyroxin
M.	Musculus
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin / Tetraiodthyronin
FEZ	Follikel epithelzelle
I-	Iodid Ion(en)
TPO	Thyreoperoxidase
MIT	Monoiodthyrosin
DIT	Diiodthyrosin
rT3	Reverses T3
HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
ZNS	Zentrales Nervensystem
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TBA	Thyroxin-bindendes Albumin
TBPA	Thyroxin-bindendes Präalbumin
ft3	Freies Triiodthyronin
DIO	Deiodinase
TR	Schilddrüsenhormonrezeptor
L-T3	Liothyronin
DTE	Desiccated Thyroid Extract
VO2max	Maximale Sauerstoffaufnahme
HFmax	Maximale Herzfrequenz
1RM	1 Repetition Maximum
EG	Experimentalgruppe
KG	Kontrollgruppe
ADF	Alternierendes Tagesfasten
CR	Kalorienrestriktion
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
LDL	Low-density-Lipoprotein
HDL	High-density-Lipoprotein
BMI	Body-Mass-Index
TG	Triglyceride
TC	Gesamtcholesterin
TG-AK	Thyreoglobulin Antikörper

TPO-AK	Thyreoperoxidase Antikörper
BP	Blutdruck
IMT	Intima-Media-Dicke
WHR	Taillen-Hüft-Verhältnis
DHEA-s	Dehydroepiandrosteronsulfat
HOMA-IR	Insulinresistenz
RMR	Resting metabolic rate / Ruheumsatz
BIA	Bioimpedanzanalyse
RQ	Respiratorischer Quotient
IANS	Individuelle anaerobe Schwelle
PGC-1 α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ -Coaktivator-1 α

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hypothyreose-spezifische Symptome	10
Tabelle 2: Zusammenfassung der ernährungs-bezogenen Studien	21
Tabelle 3: Zusammenfassung der bewegungs-bezogenen Studien	24
Tabelle 4: Unterschiede der Körperkomposition zwischen den prä- und postmenopausalen Frauen	30
Tabelle 5: Konzentration der Schilddrüsenhormone	32
Tabelle 6: Differenz der Schilddrüsenhormonkonzentrationen zwischen den Messzeitpunkten (=Schilddrüsenhormonfreisetzungen)	32
Tabelle 7: Schilddrüsenhormone und L-T4 im Zeitverlauf	37
Tabelle 8: Anthropometrische Daten	37
Tabelle 9: Ergebnisse der Testbatterie	38
Tabelle 10: Dimensionen des SF-36	41
Tabelle 11: Schweregrad der Symptome im Zeitverlauf	43
Tabelle 12: Ableitung praktischer Handlungsableitungen auf Basis der durchgeführten Projekte	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage und Aufbau der Schilddrüse (Schünke et al. 2018).....	3
Abbildung 2: Histologische Darstellung der Schilddrüse (a. Mensch; b. Ratte) (Lüllmann-Rauch, 2009)	4
Abbildung 3: Struktur der Schilddrüsenhormone und ihrer Vorstufen (Feldkamp et al., 2001).....	5
Abbildung 4: Thyreotroper Regelkreis (O’Shea et al., 2006).....	7
Abbildung 5: PRISMA Flussdiagramm der ernährungsbezogenen Studien.....	19
Abbildung 6: PRISMA Flussdiagramm der bewegungsbezogenen Studien.....	22
Abbildung 7: Studiendesign zur Überprüfung des Einflusses von Ausdauertraining auf die Schilddrüsenhormonfreisetzung.....	29
Abbildung 8: Studiendesign zum Einfluss von L-T4 auf die körperliche Leistungsfähigkeit, RMR, RQ und die Körperkomposition.....	36
Abbildung 9: Veränderungen in den Dimensionen des SF-36.....	42
Abbildung 10: Veränderung Hypothyreose-spezifischer Symptome im Zeitverlauf.....	44

1 Einleitung

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leiden an einer diagnostizierten Hypothyreose. Hinzu kommen weitere 5 %, die nicht diagnostiziert sind [1]. Hierbei kann zwischen den beiden Formen der manifesten und der subklinischen Hypothyreose (sHT) unterschieden werden. Erstgenannte Form liegt vor, wenn erhöhte Konzentrationen des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH), bei gleichzeitiger Reduktion des freien Thyroxins (fT4) im Blutbild nachgewiesen werden [2]. Bei einer sHT liegen zwar erhöhte TSH-Wert vor, das fT4 befindet sich jedoch im Normbereich [2,3]. Die Symptome der Erkrankung reichen von einer unkontrollierten Gewichtszunahme, über Muskelschmerzen, Kälteintoleranz, und Antriebsarmut zu Obstipation, Bradykardie und Depressionen [4,5]. Darüber hinaus wird die Hypothyreose mit einer reduzierten Lebensqualität (= Quality of Life; QoL) [6–9], einer erhöhten Anzahl an Krankheitstagen [10] und sogar einer erhöhten Mortalität [11] in Verbindung gebracht. Bei einer manifesten Hypothyreose erfolgt klassischerweise eine Behandlung mit dem Wirkstoff Levothyroxin (L-T4), dem synthetisch hergestellten Schilddrüsenhormon Thyroxin [2]. Bei einer sHT mit TSH Werten über 10,0 mU/l erfolgt aufgrund des erhöhten Risikos eine manifeste Hypothyreose zu entwickeln ebenso eine Behandlung mit L-T4 [3]. Die Behandlung einer sHT bei TSH Werten zwischen 5 und 9 mU/l erfolgt in Abhängigkeit vom Alter, den Beschwerden oder dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren [12]. Führt eine Behandlung mit dem Wirkstoff jedoch nicht zu einer Besserung der Beschwerden kommen Kombipräparate von L-T4 und Liothyronin (L-T3) zum Einsatz [2] Dennoch empfindet etwa ein Drittel der Patienten, die Schilddrüsenpräparate einnehmen, ihre Behandlung als nicht zufriedenstellend [4]. So berichtet ein Großteil der Patienten, trotz Behandlung mit L-T4, von bestehenden Symptomen. Watt et al. (2006) identifizierten bei 62 % der behandelten Patienten eine Einschränkung der Lebensqualität, bei 49 % - 73 % Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten, bei 78 % - 81 % ein gesteigertes Schlafbedürfnis und bei 65 % ein allgemeines Unwohlsein [4]. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer Hypothyreose deutliche Leistungseinschränkungen bei sportlicher Aktivität. Dieser Leistungsabfall kann nicht bei allen Patienten durch eine Hormonersatztherapie kompensiert werden [13]. Ein medikamentös hervorgerufener euthyreoter Status scheint daher nur bedingt mit der Symptomabsenz bei einer Hypothyreose zu korrelieren.

Für die Synthese und den Umbau der Schilddrüsenhormone werden Spurenelemente wie Iod [14], Kupfer [15], Eisen [16], Selen [16] und Zink [17] benötigt. Ebenso konnten Kaličanin et al. (2020) zeigen, dass bei Patienten mit einer Hashimoto Thyreoiditis, einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, Unterschiede in der Ernährungsweise zwischen den Patienten und gesunden Individuen bestehen [18]. So können bei der Patientengruppe häufig Defizite der Spurenelemente Iod, Eisen, Zink, Kupfer, Magnesium und Kalium wie auch der Vitaminen A, C, D und B festgestellt werden [19]. Dass eine Intervention auf Ernährungsebene zu einer Besserung der Beschwerden wie auch einer Steigerung der QoL beitragen kann ist daher wahrscheinlich.

Darüber hinaus scheint auch körperliche Aktivität die Schilddrüsenfunktion zu beeinflussen. Einige Studien konnten Veränderungen der Schilddrüsenhormone durch Ausdauertraining bei euthyreoten Probanden nachweisen [20–24]. Bei Langstreckenläufern wurden sogar

permanent verringerte T3-Spiegel festgestellt [25]. Inwiefern durch ein gezieltes Trainingsprogramm jedoch die Schilddrüsenfunktion wie auch die Beschwerden der Hypothyreose-Patienten beeinflusst werden können, wurde zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht untersucht.

Unter Berücksichtigung der Problematik einer oftmals nicht zufriedenstellenden Therapie der Hypothyreose, sollen in dieser Dissertation erstmalig Ansätze für alternative bzw. ergänzende Behandlungsmaßnahmen erarbeitet werden. Im Rahmen von vier Publikationen wird zum einen untersucht, welchen Einfluss Ernährungsmodifikationen und körperliche Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion hat, und zum anderen, inwiefern L-T4 die körperliche Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) beeinflussen kann. Diese Arbeit soll damit einen wichtigen Beitrag zur adäquaten Behandlung von hypothyreoten Patienten leisten und dabei helfen die QoL der Betroffenen weiter zu steigern.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

In dem nachfolgenden Abschnitt der Arbeit werden jene theoretischen Grundlagen dargestellt, aus denen die Zielsetzungen der Forschungsarbeiten abgeleitet werden. Insbesondere in den Bereichen der Anatomie, Histologie und Physiologie (Abschnitt 2.1) wie auch der Pathologie (Abschnitt 2.2) wird sich jedoch lediglich auf die wesentlichen Inhalte beschränkt, die zum Verständnis der in Kapitel 4 vorgestellten Untersuchungen beitragen. Die Abschnitte 2.3 und 2.4 liefern einen Überblick über den gegenwärtigen Forschungsstand zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion sowie den Einfluss von L-T4 auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Diese Themenbereiche stehen nachfolgend im Zentrum der dargestellten Veröffentlichungen.

2.1 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

2.1.1 Lage und Aufbau der Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) liegt ventral-kaudal des Cartilago thyroidea des Larynx an der Vorderseite des Halses. Sie besteht aus zwei Lappen (lobus sinister und lobus dexter), die über eine schmale Gewebebrücke, den Isthmus glandulae thyroideae, miteinander verbunden sind. Bei etwa 30 % aller Schilddrüsen ist zusätzlich ein Lobus pyramidalis ausgeprägt. Dieser schmale Strang von Drüsengewebe geht vom Isthmus oder eines umliegenden Teils des Seitenlappens hervor [26,27]. Bei einem gesunden Organ sind die Schilddrüsenlappen durchschnittlich 3-4 cm hoch und 1-2 cm dick [26]. Sie liegen ventral und lateral der Trachea und verleihen der Schilddrüse ihr schmetterlingförmiges Aussehen [28]. Ventrolateral wird die Schilddrüse vom Musculus (M.) sternohyoideus und M. sternothyroideus bedeckt. Auf der lateralen Seite verläuft jeweils der M. sternocleidomastoideus [29]. Das gesamte Organ wiegt bei Erwachsenen im Schnitt zwischen 20 und 30 g und hat ein Volumen von etwa 18 ml bei Frauen und bis zu 25 ml bei Männern [28,30–32]. Auf der Dorsalseite der Schilddrüse befindet sich die Nebenschilddrüse (Glandula parathyroidea). Diese produziert das Parathormon, das auf den Calcium- und

Phosphatstoffwechsel wirkt [27]. Die Lage und der Aufbau der Schilddrüse wird in Abbildung 1 dargestellt.

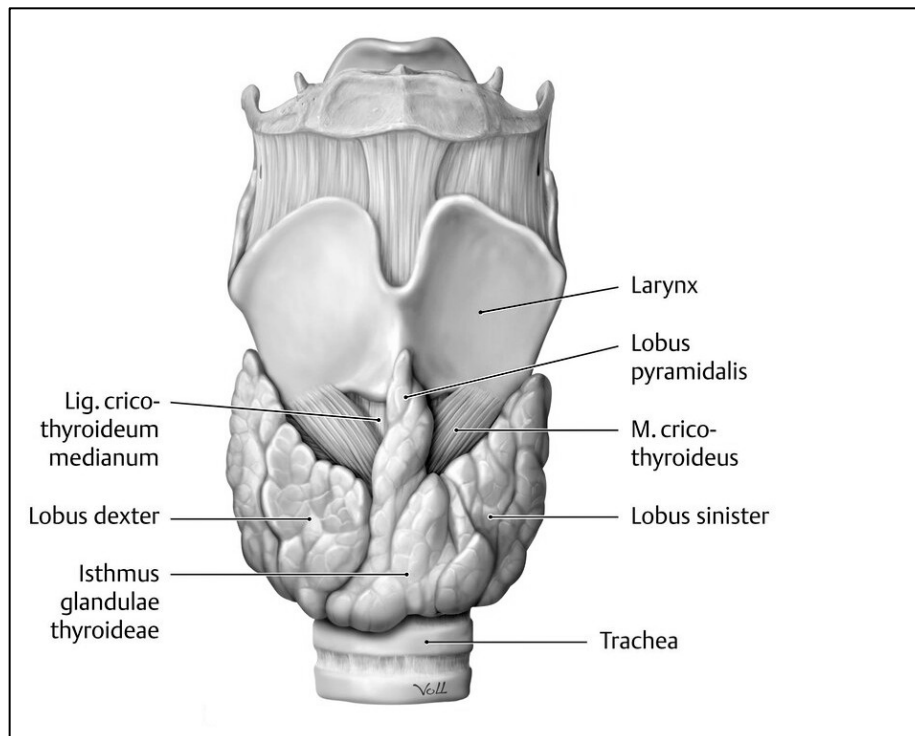


Abbildung 1: Lage und Aufbau der Schilddrüse (Schünke et al. 2018) [27]

Die Schilddrüse enthält zwei voneinander unabhängige endokrine Zellarten: Schilddrüsenepithelzellen (= Thyreozyten, Follikelepithelzellen) und C-Zellen. Die Schilddrüsenepithelzellen machen hierbei die Hauptmasse des Gewebes aus [33]. Sie sind die Produktionsstätte der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) [32]. Die histologische Besonderheit des Organs stellen jedoch die mikroskopisch kleinen Schilddrüsenfollikel dar, die gewöhnlich rund oder oval geformt sind. Ihr Durchmesser liegt zwischen 50 μm und 200 μm und kann stark variieren [26]. Innerhalb der Follikel befindet sich das Thyreoglobulin, an das die inaktiven Vorstufen der Schilddrüsenhormone gebunden sind (vgl. 2.1.2). Dieses bildet das Kolloid, eine trüb glasige, gelatinöse bis zähe Masse, welche die Follikel ausfüllt [26,34]. Die Follikel werden von einem einschichtigen Epithel umgeben [32]. Die Höhe des Epithels variiert abhängig von ihrem Funktionszustand. Im inaktiven Zustand erscheint es flach, während es im aktiven Zustand kubisch bis hochprismatisch sein kann [27]. Jeder Follikel ist von einer Basalmembran und einem Kapillarnetz mit fenestriertem Endothel umgeben. Die C-Zellen liegen einzeln oder in Gruppen mit den Thyreozyten in einer Basallamina-Umhüllung, haben jedoch kein Anschluss an das Follikellumen [33]. Abbildung 2 liefert eine histologische Darstellung der Schilddrüse. In dieser sind die Follikel und die umgebenden Thyreozyten bzw. Follikelepithelzellen (FEZ) zu erkennen.

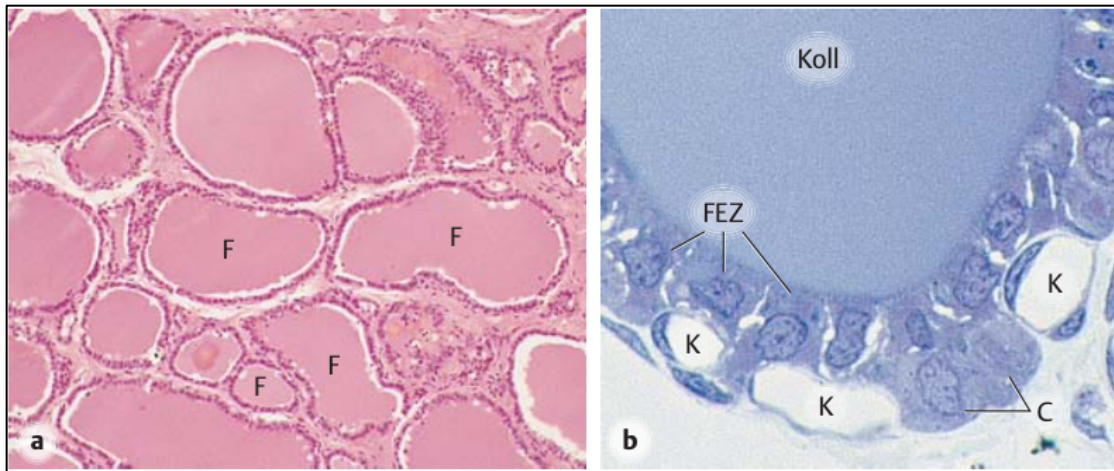


Abbildung 2: Histologische Darstellung der Schilddrüse (a. Mensch; b. Ratte) (Lüllmann-Rauch, 2009) [33]
 F = Follikel, Koll = Kolloid, FEZ = Follikel-epithelzellschicht, K = Kapillaren, C = C-Zellen

2.1.2 Biosynthese und Wirkung der Schilddrüsenhormone

In der Schilddrüse werden die iodhaltigen Schilddrüsenhormone T3 und T4 produziert. Ebenso das Hormon Calcitonin, das üblicherweise jedoch nicht zu den Schilddrüsenhormonen gezählt wird, da es weder strukturell noch in seiner Funktion mit den klassischen Schilddrüsenhormonen verwandt ist [32]. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht weiter auf dieses Hormon eingegangen.

Zur Bildung von T3 und T4 wird Iod in Form von Iodid-Ionen (I^-) über einen Na^+/I^- -Symporter in die FEZ aufgenommen. Da in der FEZ eine hohe und im Blut eine niedrige Iod-Konzentration vorliegt, erfolgt der Transport gegen ein Konzentrationsgefälle. Da die I^- nicht mehr zurück in die Blutbahn gelangen können, erfolgt eine Anreicherung großer Mengen I^- in der FEZ („selektive Anreicherung“) [35]. Auf der apikalen Zellseite wird das I^- über den Anionentransporter Pendrin in das Kolloid abgegeben [26]. Dort wird es mithilfe einer membranständigen Peroxidase oxidiert bzw. radikalisiert [35]. Das Enzym Thyreoperoxidase (TPO) katalysiert die Substituierung und überträgt die Iod-Ionen-Radikale auf die Thyrosinreste in der Thyreoglobulin Kette [26,36].

Thyreoglobuline sind Glykoproteine, an die eine große Zahl von Tyrosin-Aminosäure-Resten gebunden ist. Nach Transkription und Translation im endoplasmatischen Retikulum, werden die Thyreoglobuline in Vesikel verpackt und anschließend durch Exozytose in das Kolloid abgegeben [35].

Durch die Übertragung des Iodids auf die Thyrosinreste des Thyreoglobulins entsteht Monoiodthyrosin (MIT) bei der Übertragung eines Iod-Atoms bzw. Diiodthyrosin (DIT) bei der Übertragung von zwei Iod-Atomen. DIT und MIT bleiben hierbei mit ihren Alanylresten an das Thyreoglobulin gebunden und reagieren anschließend intramolekular miteinander [32]. Aus einem MIT und einem DIT entsteht schließlich T3 und aus zwei DIT entsteht T4 [35].

T3 ist um das Drei- bis Fünffache wirksamer als T4 [37]. In der Schilddrüse wird jedoch deutlich mehr T4 produziert. Das Verhältnis der Plasmakonzentration liegt bei ca. 20:1. Lediglich 20 % des gesamten Plasma T3 stammt jedoch von der Schilddrüse. Die restlichen 80 % entstehen durch Umwandlung aus T4 in der Peripherie [35]. Bei der Umwandlung von T4 zu T3 kann

jedoch auch durch eine „falsche“ Monodeiodierung am C⁵-Atom des Tyrosinrings, statt am C^{5'}-Atom des Phenolrings, reverses T3 (rT3) entstehen, welches biologisch inaktiv ist. Das T3 hat eine Halbwertszeit von 10-19 Stunden, während das weniger wirksame T4 mit einer Halbwertszeit von 190 Stunden (ca. 8 Tagen) langlebiger ist [38]. Obwohl T4 auch wirksam ist, nimmt es vor allem eine Prohormon Funktion ein, da aus ihm durch die enzymatische Deiodierung das wirkungsvollere T3 hergestellt werden kann [31]. In Abbildung 3 werden die Strukturen der Schilddrüsenhormone und ihrer Vorstufen dargestellt.

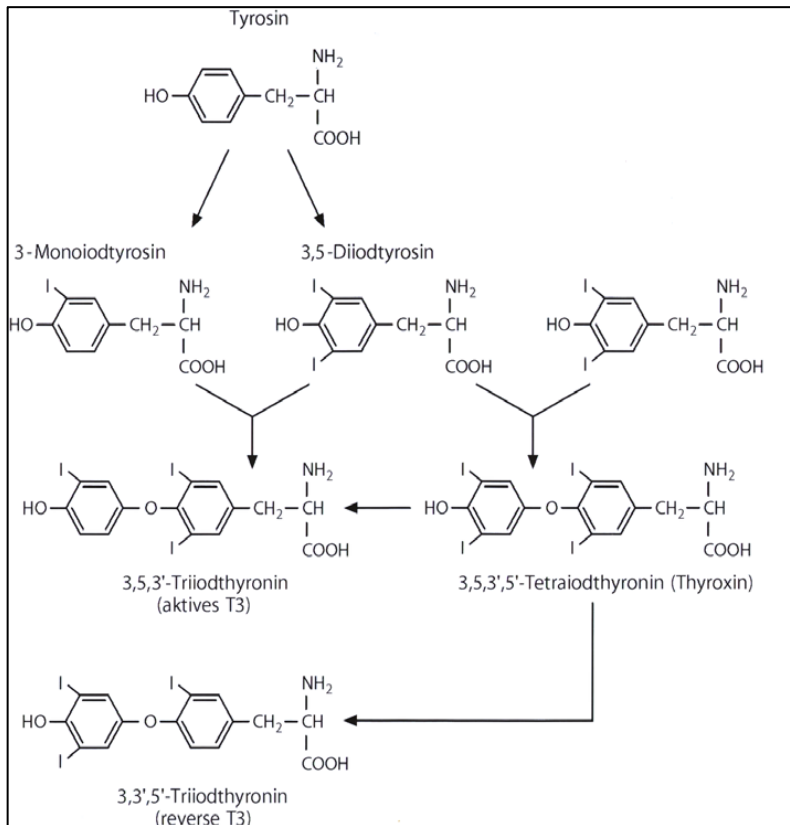


Abbildung 3: Struktur der Schilddrüsenhormone und ihrer Vorstufen (Feldkamp et al., 2001) [39]

Die Thyreozyten besitzen Rezeptoren für das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH). Durch eine Stimulierung durch TSH erfolgt intrazellulär eine cAMP Erhöhung. Durch diesen cAMP-Signalweg wird die Freisetzung der Schilddrüsenhormone, die Aufnahme von I⁻ und das Wachstum der Schilddrüse angeregt [35].

Die Schilddrüsenhormone ihrerseits wirken an den Schilddrüsenhormon-Rezeptoren, die sich im Zellkern auf der DNA der von ihnen regulierenden Genen befinden. Metabolisch werden die meisten Gewebe stark durch die Schilddrüse beeinflusst. So werden durch die Interaktion mit den Hormonen T3 und T4 viele Gewebefunktionen, Wachstum und Entwicklung, die Regulation der Körperkerntemperatur, neuronale Funktionen, Muskelaktivität, die Aktivität von Herz, Kreislauf, Magen und Darm, die Psyche und die Sexualität über die gesamte Lebensspanne stark beeinflusst [36,40]. Darüber hinaus steigern Schilddrüsenhormone die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien und haben eine kardiogene Wirkung. Ebenso haben die Hormone Einfluss auf den Glucosestoffwechsel. Sie beschleunigen die intestinale Resorption von Glucose, steigern die Gluconeogenese und stimulieren die Freisetzung von Glucose [41]. Auch die Insulinwirkung wird verstärkt und die Insulinabbauraten erhöht. Einhergehend steigt bei erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen der

Insulinbedarf. Im Rahmen des Lipidstoffwechsels erfolgt eine Stimulierung der Schilddrüsenhormone, ein Abbau von Speicherfett und eine erhöhte Fettsäuremobilisation. Ebenso nehmen die Schilddrüsenhormone Einfluss auf den Proteinstoffwechsel. Bei physiologischen Konzentrationen können anabole Effekte beobachtet werden, während bei zu hohen Dosen und daher bei einem hyperthyreoten Status katabole Effekte auftreten [41]. Schilddrüsenhormone haben auch Einfluss auf das zentrale Nervensystem und sind für eine normale Entwicklung des Gehirns notwendig. So kann ein Hormonmangel in der Fetalzeit zu irreversiblen neurologischen Schäden führen. Ebenso wird die neuromuskuläre Übertragung durch Schilddrüsenhormone beeinflusst. Auf Ebene des Herzens führt die Präsenz von Schilddrüsenhormonen zu einer Steigerung der Kontraktilität, einem erhöhten Schlagvolumen, einer gesteigerten Herzfrequenz und einhergehend zu einer gesteigerten Blutdruckamplitude [41]. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen kann daher zur Entwicklung verschiedener Symptome beitragen (vgl. 2.2.2).

2.1.3 Thyreotroper Regelkreis

Die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen ins Blut wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse) reguliert [2,42]. Der Hypothalamus erhält zum einen Informationen über die T₃ und T₄ Konzentrationen im Blut und zum anderen über Signale aus dem zentralen Nervensystem (ZNS). Bei zu wenig Schilddrüsenhormonen im Blut, schüttet der Hypothalamus das Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) aus, welches die basophilen Zellen der Hypophyse zur Ausschüttung von TSH stimuliert [35]. Das TSH gelangt wiederum über die Blutbahn zur Schilddrüse und stimuliert sowohl ihr Wachstum, die Sekretion von T₃ und T₄ als auch die Aufnahme von I⁻. Die Schilddrüsenhormone gelangen anschließend über die Blutbahn in die Peripherie zu ihrem Zielgewebe [35,43,44]. Die Schilddrüsenhormone können, wie alle lipophilen Hormone, nur an ein Transportprotein gebunden transportiert werden. Als Haupttransporter gilt das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), das 78 % des T₄ und 40 % des T₃ durch die Blutbahn befördert. Weitere Transporter sind jedoch das Thyroxin-bindende Albumin (TBA) und das Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) [32,44]. Schilddrüsenhormone, die an Transporter gebunden sind, können nicht in die Körperzellen eindringen. Sie haben eine Speicherfunktion und werden erst durch Abspaltung von den Transportproteinen in ihre freie, ungebundene Form aktiv. Das freie T₃ (fT₃) und das freie T₄ (fT₄) machen nur 0,3 % der Schilddrüsenhormone aus [45]. Die Aufnahme der freien Hormone geschieht durch Transporter (hauptsächlich Monocarboxylat-Transporter). In der Zielzelle erfolgt die Deiodierung. Bei diesem Vorgang wird das T₄ mit Hilfe des (selenabhängigen) Enzyms Deiodinase (DIO) durch die Abspaltung eines Iod-Atoms zu T₃ abgebaut. Das Iod-Atom wird wiederum in den Iod-Pool des Körpers eingeschleust und ist für den weiteren Aufbau von Schilddrüsenhormonen verfügbar [42]. Die Deiodierung erfolgt ausschließlich an Position 5', am äußeren Phenyl-Ring (Deiodierung zu T₃), und an Position 5, am inneren Tyrosyl-Ring der Iodothyronine (Deiodierung zu rT₃), statt. Die Deiodierung von T₄ zu T₃ erfolgt über DIO1 und DIO2 [46,47]. Gebunden werden die Schilddrüsenhormone an die Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) TR α und TR β , die sich im Zellkern befinden und als Transkriptionsfaktoren dienen. Binden die Schilddrüsenhormone nun an ihre Rezeptoren, so werden diese aktiviert und fördern die Genexpression verschiedener Proteine [35].

Die Schilddrüsenhormone gelangen darüber hinaus über die Blutbahn zum Hypothalamus und zur Hypophyse. Dort wird mittels TR die Konzentration der Hormone im Blut gemessen. Auf Hypothalamusebene wird bei einer erhöhten Konzentration von Schilddrüsenhormonen die Ausschüttung von TRH gehemmt und auf Hypophysenebene erfolgt eine Hemmung der TSH Freisetzung. Dieser Vorgang wird als „negative Rückkopplung“ bezeichnet und sorgt für eine Stabilisierung der Hormone T3 und T4 [43]. Neben dem beschriebenen hormonellen Hauptkreislauf, bestehen weitere „kürzere“ Rückkopplungsschleifen, wie beispielsweise die Hemmung des TSH auf seine eigene Ausschüttung (Brokken-Wiersinga-Prummel-Regelkreis) [48,49] und Regelkreise, welche sich bei Plasmaproteinbindung von T3 und T4 äußern [48,50,51]. Der Hauptkreislauf der HPT-Achse wird in Abbildung 4 dargestellt.

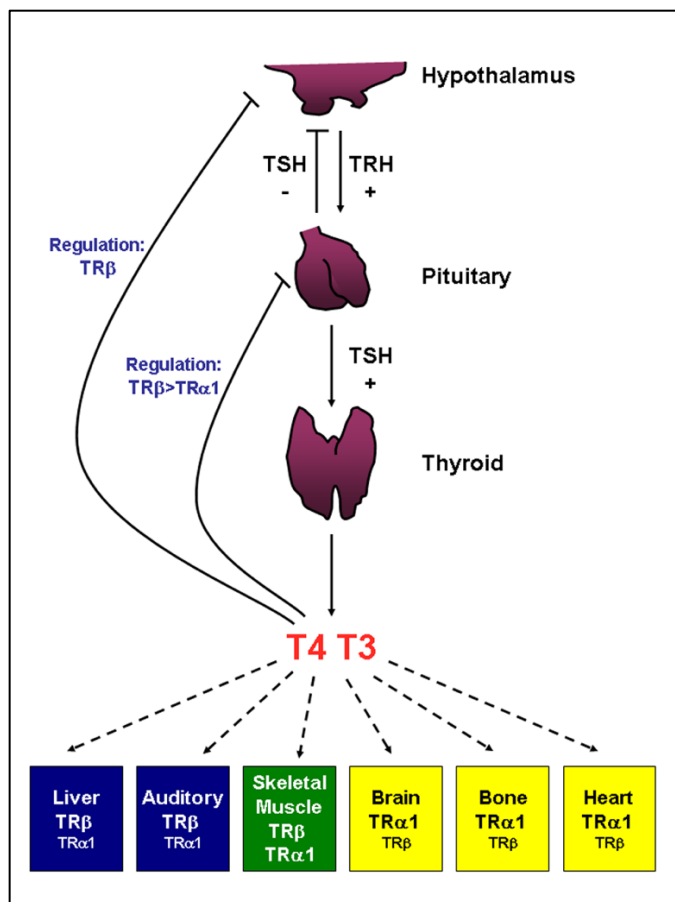


Abbildung 4: Thyreotroper Regelkreis (O'Shea et al., 2006) [52]

2.1.4 Veränderungen der Schilddrüse im Altersverlauf

Schilddrüsenerkrankungen entstehen häufiger bei Menschen im höheren Lebensalter als bei Jüngeren. Die Inzidenz der meisten Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Struma, Schilddrüsenkrebs) ist bei Frauen nach der Menopause am höchsten [53]. Die Diagnose einer Schilddrüsenerkrankung bei dieser Patientengruppe ist jedoch schwierig, da Symptome gemeinsam mit Wechseljahres- und Altersbeschwerden auftreten können [53]. Eine unentdeckte Schilddrüsenfehlfunktion kann jedoch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, kognitiven Einschränkungen, Depressionen und einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht werden [54,55]. Im Allgemeinen lassen sich viele altersspezifische Veränderungen der Schilddrüse beobachten.

Zu den histologischen Veränderungen im Altersverlauf gehören interfollikuläre, fibrotische Veränderungen, eine Verkleinerung der Follikel und deren Kolloidgehalt, eine Abflachung der FEZ [56–58] wie auch eine Verringerung des Gewichts der Schilddrüse [53,56,58,59]. Einige Studien zeigen jedoch eine Erhöhung von Gewicht und Volumen der Schilddrüse im höheren Lebensalter. Eine Vergrößerung des Organs konnte jedoch hauptsächlich in Iodmangelgebieten gezeigt werden [60]. Diese resultiert durch eine vermehrte Sekretion von TSH bei Iodmangel, wodurch das Drüsengewebe zum Wachstum angeregt wird [35]. Darüber hinaus nehmen (auch in nicht-Iodmangelgebieten) neoplastische Läsionen zu, wodurch die Schilddrüse knotiger wird [53,59].

Neben histologischen und strukturellen Veränderungen der Schilddrüse, unterliegt ebenso die Hypophysen-Schilddrüsen-Wechselbeziehung Einflüssen des Alterns. So kann bei Iod-versorgten Populationen sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein progressiver, altersbedingter Anstieg des TSH Spiegels festgestellt werden [61–63]. Diese Beobachtungen stellen einen Hinweis auf eine verminderte Sensitivität der Hypophyse auf T4 dar [64]. Keine Veränderung bzw. sogar eine Abnahme des TSH-Spiegels konnte hingegen in Iodmangelgebieten mit zunehmendem Alter festgestellt werden [65–67]. Die Fähigkeit mit zunehmendem Alter Iod aufzunehmen sinkt kontinuierlich. So ist die Iodaufnahme bei Individuen über 80 Jahren 40 % niedriger, als bei Individuen in ihren 30ern [57]. Ebenso nimmt die tägliche Produktion von T4 um 20 µg ab, gleichzeitig verlangsamt sich jedoch die T4-Umsatzrate aufgrund der verringerten Aktivität von 5'-Deiodinase-I. Aus diesem Grund verlängert sich die Halbwertszeit von T4 von 8 auf 9,3 Tage, sodass die Serumkonzentration von T4 im Laufe des Lebens weitestgehend konstant bleibt [68]. So konnte in zwei weiteren Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die T4-Konzentration im Serum mit zunehmendem Alter unbeeinflusst bleibt. Zu berücksichtigen ist jedoch die geringe Stichprobengröße der Studien [69,70]. In einer größer angelegten Studie konnte jedoch eine altersabhängige Abnahme der Serum T4-Konzentration gezeigt werden [61]. Konträr zu diesen Ergebnissen konnten zwei weitere Längsschnittstudien unveränderte [71] und leicht erhöhte Serum-ft4-Spiegel [72] im höheren Lebensalter feststellen. Als mögliche Ursache für eine Erhöhung der ft4 Konzentration nennen die Autoren eine verringerte Sensitivität der Hypophyse [72].

Mit zunehmendem Alter nimmt die tägliche Produktion von T3 hingegen bei Männern um 20 µg und bei Frauen um 10 µg ab. Einhergehend nimmt die Serumkonzentration von T3 bei älteren Menschen signifikant ab [69,73]. Eine mögliche Ursache der altersabhängigen Abnahme der Serum-T3-Spiegel stellt die verminderte periphere T4-zu-T3-Umwandlung dar. Dieser Umstand erweist sich als eine wichtige Ursache für die Abnahme des Grundumsatzes mit zunehmendem Lebensalter [73]. Die Serumspiegel von rT3 sind bei älteren Menschen entweder im Normalbereich oder erhöht [69,70,73]. Die rT3-Spiegel können jedoch durch Störfaktoren wie (altersbedingte) Krankheiten beeinflusst werden, welche in der Regel zu einem Anstieg des Parameters führen [70,73,74]. Darüber hinaus resultiert ein Anstieg des rT3 im Alter wahrscheinlich durch Veränderungen der Deiodinase-Aktivitäten, wie beispielsweise eine Verminderung der DIO1 [73,75].

Insbesondere bei Frauen nimmt auch der Anteil von positiven Antithyropoxidase- (TPO-AK) und Antithyroglobulin-Antikörpern (TG-AK) im höheren Lebensalter zu [61]. Reaktionen des

Immunsystems auf das Schilddrüsengewebe scheinen daher häufiger, die zur Entwicklung einer Hashimoto Thyreoiditis beitragen können (vgl. 2.2.1).

2.2 Das Krankheitsbild der Hypothyreose

Statistisch bilden sich etwa bei jedem dritten Erwachsenen in Deutschland im Laufe des Lebens mindestens eine krankhafte Veränderung der Schilddrüse. Die Häufigkeit steigt jedoch mit zunehmendem Lebensalter [55]. Zusätzlich sind Frauen häufiger betroffen als Männer [76]. Wahrscheinlich spielt hier die häufigere Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Frauen eine Rolle, wodurch eine Immunreaktion gegen das eigene Schilddrüsengewebe häufiger auftritt [76]. Mulder (1998) nennt als potentielle Ursache Einflüsse von weiblichen Sexualhormonen auf das Immunsystem [76]. Erkrankungen der Schilddrüse haben oft zur Folge, dass die Sekretion der Schilddrüsenhormone gestört ist. Hierdurch resultiert entweder eine Hyperthyreose, bei einer übermäßigen Freisetzung der Hormone oder eine Hypothyreose, bei der eine verminderte Ausschüttung der Hormone resultiert. Obwohl häufig auch eine strukturelle Veränderung der Schilddrüse vorliegt, muss nicht zwingend jede Veränderung zu einer Funktionsstörung der Schilddrüse führen [31]. Da in dieser Arbeit das Krankheitsbild der Hypothyreose im Vordergrund steht, wird im nachfolgenden Abschnitt nicht weiter auf die Hyperthyreose eingegangen und lediglich Ursachen, Symptome und Therapiemöglichkeiten der Hypothyreose dargestellt.

2.2.1 Ursachen

Die Hypothyreose ist die Folge einer unzureichenden Produktion von Schilddrüsenhormonen oder eine insuffiziente Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf ihre Zielgewebe [77–80]. Sie stellt die häufigste Schilddrüsenfunktionsstörung dar [76]. Diagnostisch können zwei Formen der Hypothyreose unterschieden werden: Die manifeste Hypothyreose und die subklinische Hypothyreose (sHT). Die manifeste Hypothyreose ist durch TSH-Werte über dem Referenzbereich (meist 0,4 - 4,0 mIU/L) und fT4-Werte unter dem Referenzbereich gekennzeichnet [81]. Die sHT stellt einen Hinweis für eine sich anbahnende Schilddrüseninsuffizienz bzw. manifeste Hypothyreose dar. Sie ist definiert als TSH über dem Referenzbereich, während sich fT4 innerhalb des Normalbereichs befindet [81,82]. Die Prävalenz der manifesten Hypothyreose liegt bei 1 % bis 2 % [80], während die Prävalenz der sHT zwischen 3 % bis 10 % liegt [83]. Letztgenannte stellt demnach die häufigste Form der Hypothyreose dar. Die häufigste Ursache der Hypothyreose stellt die Hashimoto Thyreoiditis dar – eine chronische Autoimmunerkrankung, bei der körpereigenes Gewebe der Schilddrüse vom Immunsystem angegriffen wird. Durch diese Autoimmunreaktion wird Schilddrüsengewebe zerstört und es resultiert eine Hypothyreose [32]. Antikörper werden vor allem gegen TPO und TG gebildet [31]. Eine Hashimoto Thyreoiditis manifestiert sich bei 1 % bis 2 % der Patienten mit einer manifesten Hypothyreose und bei 6 % bis 8 % mit einer sHT [44]. Die Erkrankung bleibt oft unentdeckt und entwickelt sich langsam. Der chronische Krankheitsverlauf der Hashimoto Thyreoiditis gilt als unheilbar [84].

Darüber hinaus erfolgt eine Einteilung der Hypothyreose nach dem Ort in dem die Funktionsstörung ursächlich auftritt. Hierbei wird zwischen der primären Hypothyreose und

der sekundären Hypothyreose unterschieden. Im Rahmen der primären Hypothyreose ist die Funktion der Schilddrüse selbst gestört. Bei der sekundären Hypothyreose produziert die Hypophyse zu wenig TSH. Andere Formen der Hypothyreose werden tertiäre Hypothyreose genannt [32]. Bei der sekundären Hypothyreose kann nochmals zwischen einer partiellen (TSH im Normbereich und fT4 reduziert oder TSH reduziert, bei fT4 im Normbereich) und einer kompletten (TSH und fT4 reduziert) thyreotropen Insuffizienz unterschieden werden. Zu der tertiären Hypothyreose gehören beispielsweise die reduzierte Freisetzung von TRH und die einhergehend reduzierte Stimulierung der Hypophyse, das Pickard Syndrom (Unterbrechung der Portalgefäße zwischen Hypothalamus und Hypophyse), wie auch die Schilddrüsenhormonresistenz. Die Hypothyreose kann sowohl angeboren als auch erworben sein [31,32].

Eine weitere Ursache für die Entstehung einer Hypothyreose stellt Iodmangel dar. Schilddrüsenhormone können nicht in ausreichender Menge produziert werden, wenn Iod als Baustein fehlt [35]. Häufig ist ein Iodmangel durch die Aufnahme unzureichender Mengen Iod über die Nahrung bzw. das Trinkwasser bedingt. Besonders die Alpenländer [85], Afrika oder Asien [2] stellen Iodmangelgebiete dar. Bevölkerungsgruppen aus Iodmangelregionen, die ihrem Organismus anschließend übermäßig Iod zuführen, haben ein erhöhtes Risiko eine Hashimoto Thyreoiditis zu entwickeln [2]

2.2.2 Symptome

Die Symptome der Hypothyreose leiten sich von der fehlenden Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Metabolismus, das Herz, die Haut, das Nerven- und Muskelgewebe wie auch das ZNS ab. Symptome können Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Antriebsarmut, Bradykardie, Perikarderguss, teigige Haut, spröde Haare, aufgedunsene Hauterscheinung, raue Stimme, Muskelschwäche und Muskelschmerzen, verlängerte Entspannungsphase bei Muskeleigenreflexen, Obstipation, Depression und eine allgemeine Antriebsarmut sein. Speziell bei Frauen werden außerdem häufig Hypercholesterinämie, Anämie und Menstruationsstörungen beobachtet [31,32,55,76,86]. Die gängigsten Symptome der Hypothyreose werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Hypothyreose-spezifische Symptome [4,5]

Symptom			
1	Trockene Haut	13	Adynamie
2	Müdigkeit	14	Angstzustände
3	Gewichtszunahme	15	Nervosität
4	Kälteintoleranz	16	Reduziertes Selbstvertrauen
5	Verstopfung	17	Reduzierte Motivation
6	Muskelsteifigkeit	18	Libidoverlust
7	Schwellungen (insbesondere im Gesicht, den Händen und den Füßen)	19	Vergrößerung der Schilddrüse, die nach außen sichtbar ist

8	Frühzeitiges Erwachen	20	Schluckbeschwerden
9	Gedächtnisverlust	21	Atemprobleme
10	Trauer	22	Veränderungen der Stimme
11	Reduziertes Konzentrationsvermögen	23	Haarausfall
12	Allgemeines Unwohlsein	24	Spröde / rissige Nägel

2.2.3 Therapie

Eine (manifeste) Hypothyreose ist üblicherweise nicht heilbar und muss daher dauerhaft medikamentös behandelt werden. Einschränkungen hinsichtlich der Lebenserwartung der Patienten gibt es bei korrekter Behandlung keine. Klassischerweise erfolgt eine alleinige Substitution mit L-T4 [31,32,44]. Die periphere Konversion vom L-T4 zum stoffwechselaktiven T3 erfolgt im Zielgewebe. Durch die hohe Halbwertszeit des T4 von ca. 8 Tagen lassen sich auch bei einer L-T4 Monotherapie weitgehend konstante T3-Spiegel erreichen [87].

Bei einer sHT wird die hormonelle Therapie grundsätzlich ab einem TSH-Wert über 10 mU/l empfohlen. Bei Patienten mit einem TSH-Wert von 5-9 mU/l wird abhängig von der klinischen Situation des Patienten entschieden, wie dem Alter, vorhandenen Symptomen und kardiovaskulären Risikofaktoren [82]. Das Ziel der hormonellen Behandlung ist es Symptome zu reduzieren und den TSH-Wert zu normalisieren. Laut Leitlinien beginnt die L-T4 Behandlung mit einer täglichen Dosierung von 1,5 bis 1,8 µg pro kg Körpergewicht [88]. Darüber hinaus sollte die Substitution von L-T4 30-60 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen (klassischerweise vor dem Frühstück), da der Wirkstoff auf nüchternem Magen zu 80 % resorbiert werden kann [32,44].

Vor allem bei älteren oder kardial vorgeschädigten Patienten sollte das L-T4, aufgrund des Risikos der Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse, einschleichend dosiert werden [31,32,44]. Bei jüngeren Patienten können jedoch höhere Anfangsdosierungen gewählt werden. Auch die Steigerung der Dosierung sollte bei älteren Patienten in kleineren Schritten als bei jüngeren Patienten erfolgen [32]. Eine Überdosierung von L-T4 stellt ein gesundheitliches Risiko dar und kann zu Angstzuständen, Muskelschwund, Osteoporose und Vorhofflimmern führen [89]. Bei hypothyreoten Frauen mit Kinderwunsch hingegen sollte die wöchentliche L-T4 Dosis um 30 % gesteigert werden, um eine gesunde Entwicklung des Fötus sicher zu stellen [88].

Zusätzlich zu reinen L-T4 Präparaten, gibt es zur therapeutischen Behandlung auch iodhaltige L-T4 Präparate zur Einnahme. Die Kombination aus L-T4 und Iod findet allerdings nur bei der Behandlung eines Strumas Anwendung. Liegt eine Hashimoto-Tyreoiditis, also eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse vor, sollte von einer zusätzlichen Einnahme von Iod verzichtet werden, da eine zu hohe Iodmenge Entzündungen der Schilddrüse fördern und damit Beschwerden erhöhen kann [41].

Grundsätzlich ist zu beobachten, dass ein Großer Teil der Patienten, die mit einer L-T4 Monotherapie behandelt werden, trotz des medikamentös hervorgerufenen euthyreoten Status, über anhaltende Symptome klagen. Aus diesem Grund können bei der hormonellen

Behandlung der Hypothyreose Kombipräparate mit L-T4 und Liothyronin (L-T3), dem synthetisch hergestellten T3, eingesetzt werden [2].

Die Datenlage bzgl. der Anwendung von Kombitherapien ist jedoch als unzureichend zu bewerten. Eine Studie mit thyreoidektomierten Ratten konnte zeigen, dass eine kontinuierliche Substitution von L-T4 und L-T3 eine normale Gewebekonzentration von T3 und T4 gewährleisten kann. Dieser Zustand konnte jedoch auch bei einer L-T4 Monotherapie festgestellt werden [87]. Kontraindikationen einer Kombitherapie stellen ein hohes Lebensalter und Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar, da das Risiko der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen durch das stärker wirksame L-T3 ansteigt [88]. Grundsätzlich sollte die zusätzliche Substitution von L-T3 nur in einer niedrigeren Dosierung und aufgrund der niedrigen Halbwertszeit zweimal täglich erfolgen [89].

Darüber hinaus wurde untersucht, ob eine Kombitherapie die Lebensqualität, neurokognitive und/oder physische Faktoren im Vergleich zur Monotherapie verbessern kann. Dazu wurden 46 Probanden mit einer primären Hypothyreose in einem cross-over Design über einen Zeitraum von vier Monaten beobachtet. Eine der Gruppen führte die Standardtherapie mit L-T4 durch, während eine Vergleichsgruppe mit der L-T4/L-T3 Kombitherapie behandelt wurde. Es konnte jedoch kein vorteilhafter Effekt einer Kombitherapie gegenüber der L-T4 Monotherapie nachgewiesen werden [87]. Dieses Ergebnis wurde in einer Studie von Valizadeh (2009) bestätigt [90]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine L-T4/L-T3 Kombitherapie keine zusätzlichen Vorteile im Vergleich zur L-T4 Monotherapie bietet.

Eine weitere Therapieform der Hypothyreose stellt die Behandlung mit bioidenten Schilddrüsenhormonen (DTE, Desiccated Thyroid Extract) dar. Beim DTE handelt es sich um ein Präparat, welches aus der Schweineschilddrüse hergestellt wird [91]. Einige Patienten ziehen die Einnahme von DTE der L-T4 Monotherapie vor, da über eine wahrgenommene bessere Wirksamkeit und eine einhegende Steigerung des Wohlbefindens berichtet wird [92]. Shakir et al. (2021) verglichen in ihrer Studie die Wirksamkeit von DTE, der L-T4 Monotherapie und der L-T4/L-T3 Kombitherapie und stellten bei allen Therapieformen ähnliche Erfolge fest [91,93]. Aufgrund der fehlenden Literatur zur langfristigen Einnahme, können Langzeitnebenwirkungen nur schwer abgeschätzt werden. Trotz fehlender Evidenz kann eine DTE-Therapie eine sinnvolle Alternative darstellen, wenn eine L-T4-Monotherapie nicht zum gewünschten Behandlungsergebnis führt [91]. Bei einer frisch diagnostizierten Hypothyreose sollte die L-T4 Monotherapie jedoch stets zuerst Anwendung finden, da die Konzentrationen der T4- und T3-Konzentrationen der DTE-Präparate schwanken können [94].

2.3 Einflüsse körperlicher Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion

2.3.1 Der Einfluss von Ausdauertraining

Einflüsse von Ausdauertraining auf die Schilddrüsenfunktion sind kontrovers. So wird in der Literatur sowohl von belastungsinduzierten Erhöhungen der Schilddrüsenhormone [95–100] als auch von Abnahmen der Schilddrüsenhormone [95,97,98] berichtet. Akutes aerobes Training (kürzer als 20 Min) scheint jedoch die TSH-Konzentration zu erhöhen. Dabei ist eine Intensität von mindestens 50 % der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) notwendig, um signifikante Änderungen der TSH-Konzentration zu induzieren. Trotz einer Erhöhung des TSH,

werden die Konzentrationen des gesamten und des freien T4 und T3 nicht beeinflusst [101]. Dies liegt an einer verzögerten Reiz-Sekretions-Reaktion der Schilddrüse [40]; findet die Blutabnahme der Post-Testung zu kurz nach einer akuten, aeroben Belastung statt, kann keine Veränderung der T4- und T3-Konzentration erfasst werden [102,103]. Diese methodische Einschränkung stellt eine Limitierung vieler durchgeführter Studien dar.

Auch der Einfluss von längeren, aeroben Belastungszeiten (>1h) auf die Freisetzung der Schilddrüsenhormone ist umstritten. So konnten Studien zeigen, dass der TSH-Wert nach einer Belastung unverändert bleibt [101,103] und eine andere Studie wiederum, dass ein progressiver Anstieg des TSH-Wertes stattfindet, welcher nach ca. 40 Minuten ein konstant erhöhtes Niveau erreicht [101]. Veränderungen von T4 und T3 konnten in diesen Untersuchungen wahrscheinlich aufgrund der zeitlich nah beieinander geplanten Blutprobenentnahmen nicht festgestellt werden [40].

Dennoch gibt es Studien, welche Veränderungen der Hormone T4 und T3 zeigen konnten. So berichten Berchtold et al. (1978), dass während einer submaximalen Belastung für einen Zeitraum von drei Stunden das Gesamt-T4 konstant blieb, in der anschließenden Erholungsphase jedoch signifikant abfiel. Während der Belastung konnte ein Abfall vom Gesamt-T3 beobachtet werden [104]. Konträre Ergebnisse liefern Galbo et al. (1986). In der Studie konnte gezeigt werden, dass bei anstrengender, lang andauernder körperlicher Betätigung nur die Konzentration des fT4 ansteigt, fT3 jedoch unverändert bleibt [102]. Sander und Röcker (1988) konnten bei gut trainierten, männlichen Probanden sogar einen Anstieg aller Parameter, d.h. TSH, fT4, fT3 und rT3, unmittelbar nach einem Marathonlauf zeigen [105]. Die Unterschiede in den Ergebnissen der Untersuchungen liegen vermutlich den unterschiedlich gewählten Belastungsintensitäten und Blutentnahmeprotokollen zu Grunde.

Einen detaillierteren Blick auf den Einfluss unterschiedlicher Belastungsintensitäten auf die Freisetzung der Schilddrüsenhormone liefert eine Untersuchung von Ciloglu et al. (2005) Im Rahmen der Studie führten 60 trainingserfahrene Männer eine Trainingseinheit auf dem Fahrradergometer bei 45 %, 70 % oder 90 % der maximalen Herzfrequenz (HFmax) durch. Vor und nach den Trainingseinheiten wurden die Hormone TSH, Gesamt-T4, Gesamt-T3, fT4 und fT3 gemessen. Es wurde festgestellt, dass ein Training nahe der anaeroben Schwelle (70 % HFmax) alle Hormonwerte steigen lässt. Bei einer Intensität von 90 % der HFmax stiegen Gesamt-T4, fT4 und TSH weiter an, während Gesamt-T3 und fT3 abfielen. Zu beachten ist jedoch eine sehr kurze gewählte Belastungszeit von neun Minuten [106]. Die Untersuchung verdeutlicht dabei, dass die Freisetzung der Schilddrüsenhormone intensitätsabhängig erfolgt.

Kocahan & Dundar (2018) hingegen untersuchten den Einfluss der Belastungsdauer auf die Freisetzung der Schilddrüsenhormone. Hierfür wurden 20 männliche, erfahrene Schwimmer rekrutiert, die eine Distanz von 50 m, 200 m und 400 m schwammen. Vor und nach der Belastung wurden Blutproben entnommen. Die T4- und TSH-Werte stiegen mit zunehmender Distanz und einhergehend zunehmender Belastungsdauer kontinuierlich an, während die T3-Konzentration mit zunehmender Distanz fiel. Die Belastungsintensität während des Schwimmens wurde jedoch nicht dokumentiert [107]. Dennoch liefert die Studie erste Hinweise darauf, dass eine längere Belastungsdauer notwendig ist, um die Schilddrüse zur Freisetzung von Schilddrüsenhormonen zu stimulieren.

Bei einem Vergleich zwischen (Profi-)Sportlern und Nichtsportlern konnte gezeigt werden, dass die fT4-Werte bei den Sportlern signifikant niedriger und die TSH- und fT3-Werte signifikant höher sind (jedoch im Normbereich), als bei der untrainierten Kontrollgruppe. Hierbei gab es keinen Unterschied zwischen Sportlern, die überwiegend im aeroben Bereich und denen, die hauptsächlich im anaeroben Bereich trainierten [108]. Eine mögliche Ursache könnte der chronisch erhöhte Bedarf an Schilddrüsenhormonen durch Muskelaktivität oder eine gesteigerte Deiodinase-Aktivität darstellen. Belege hierfür gibt es jedoch keine.

Bei inaktiven, adipösen Probanden konnten Onsoni und Galendari (2015) durch ein zwölfwöchiges aerobes Training (50-70 % HFmax; an drei Tagen pro Woche für je 60 Minuten) einen nicht-signifikanten Anstieg des TSH und fT3 wie auch einen nicht-signifikanten Abfall des fT4 beobachten [109]. Kiani und Kollegen (2020) zeigten bei einem ähnlichen Trainingsprotokoll, das von untrainierten Probandinnen für vier Wochen absolviert wurde, eine signifikante Reduktion des T3-Wertes. Es konnten keine Veränderungen von T4, TSH und fT4 festgestellt werden [110].

Wahrscheinlich führen methodische Abweichungen, wie beispielsweise unterschiedliche Belastungsintensitäten und -längen, Trainingshäufigkeiten als auch Probandencharakteristika zu unterschiedlichen Ergebnissen. Darüber hinaus können ebenso unterschiedlich gewählte Trainingszeitpunkte im Tagesverlauf, unterschiedliche Zeitpunkte bei der Probenentnahme und Abweichungen bei der Methode der Hormonbestimmung für Diskrepanzen verantwortlich sein [108,111–115].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wahrscheinlich eine Belastung im Bereich der anaeroben Schwelle und längere Belastungszeiten zumindest bei Trainierten die Freisetzung der Schilddrüsenhormone stimulieren. Bei Untrainierten führt eine Ausdauer-Trainingsintervention wahrscheinlich nicht zu einer Veränderung bzw. vielleicht sogar zu einer reduzierten Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die unterschiedlich gewählten Methoden der Studien lassen jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung zu.

2.3.2 Der Einfluss von Krafttraining

Forschungsarbeiten zum Einfluss von Krafttraining auf die Schilddrüsenfunktion sind kaum vorhanden. McMurray et al. (1995) untersuchten, inwiefern Schilddrüsenhormone unmittelbar nach einem intensiven Krafttraining (sechs Übungen mit drei Sätzen bei 80 % des 1 Repetition Maximums (1RM) bis zum Muskelversagen) bei trainingserfahrenen Gewichthebern sowie nach weiteren zwölf Stunden freigesetzt werden. Die Autoren identifizierten einen signifikanten Anstieg von T4 und T3 unmittelbar nach dem Training und einen weiteren, signifikanten Anstieg von T3 nach zwölf Stunden [103]. Physiologisch deutet der Anstieg der T3-Konzentration darauf hin, dass während der Erholungsphase die Stoffwechselaktivität nach oben reguliert wird. Dies geht wahrscheinlich mit der Gewebereparatur einher [40].

Pakarinen et al. (1988), identifizierten nach einem 24-wöchigen Krafttraining mit 21 männlichen Probanden keine Veränderungen des TSH, T3 und TBG. Es konnten jedoch eine leichte Reduktion der Gesamt T4- und fT4-Konzentrationen während der Trainingsphase festgestellt werden. Nach einem zwölfwöchigen, weniger intensivem Deload-Training, stiegen

die Gesamt T4- und fT4-Konzentrationen wieder auf die Ursprungswerte an [116]. Darüber hinaus konnten Pakarinen et al. (1991) nach einem einwöchigem sehr intensivem Maximalkrafttraining reduzierte TSH, T4 und T3 Konzentrationen beobachten. TBG, fT3 und rT3 blieben hingegen unverändert [117].

Rahimi et al. (2013) untersuchten inwiefern durch ein achtwöchiges Krafttrainingsprogramm (Ganzkörpertraining im Zirkelformat an 3 Tagen pro Woche) mit progressiv steigenden Intensitäten die Hormone TSH, T3 und T4 freigesetzt werden. Es wurde mit 20 % des 1RM begonnen und das Trainingsgewicht auf 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % und abschließend 55 % gesteigert. Hinsichtlich der T4-, T3- und TSH-Freisetzung konnten keine Veränderungen festgestellt werden [118]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie von Ahn et al. (2019) gezeigt werden. In der Untersuchung wurde ein zwölfwöchiges kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining durchgeführt. Im Rahmen des Trainingsprogramms wurden an vier Tagen pro Woche elf Kraftübungen mit Widerstandsbändern (3 Sätze mit 60-65 % des 15 RM) und ein 30-minütiges Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer oder dem Laufband bei 40-60 % des VO₂max durchgeführt. Auch bei dieser Untersuchung konnten keine Veränderungen der Schilddrüsenhormone festgestellt werden [119]. Wahrscheinlich waren die gewählten Intensitäten der beiden Studien nicht ausreichend hoch, um hormonelle Veränderungen zu provozieren.

Durch die wenigen und methodisch unterschiedlichen Studien kann keine klare Schlussfolgerung gezogen werden, welche Dauer, Intensität oder Trainingsform im Bereich des Krafttrainings für eine optimale Stimulation der Schilddrüse geeignet ist. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass weder zu niedrige Intensitäten (<55 % des 1RM) noch zu hohe Intensitäten notwendig sind, um eine höchstmögliche Freisetzung der Schilddrüsenhormone zu induzieren. Es ist weitere Forschung nötig, um diese These zu untermauern.

2.4 Einflüsse von Levothyroxin

2.4.1 Einflüsse auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Bislang ist der Einfluss von L-T4 auf die körperliche Leistungsfähigkeit nur wenig erforscht. Mainenti et al. (2009) konnten feststellen, dass sich durch eine L-T4 Substitution bei Hypothyreose-Patienten Ausdauer-bezogene Parameter wie die VO₂max, das Herzminutenvolumen, die Kohlendioxidproduktion wie auch die Herzfrequenz bei einer submaximalen Belastung auf dem Laufband verbessern [120]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich eine L-T4-Behandlung bei einer Hashimoto-Thyreoiditis positiv auf die Laktatproduktion auswirkt und der Kreatinphosphat Stoffwechsel durch die Hormonsubstitution wieder normalisiert werden kann [121]. Untersuchungen zu Einflüssen von L-T4 auf die Kraftfähigkeit gibt es keine. Caraccio et al (2005) konnten jedoch bereits zeigen, dass sich durch L-T4 neuromuskuläre Symptome wie Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche verbessern [122]. Eine Steigerung der Kraftfähigkeit ist daher, zumindest bei symptomatischen Patienten, wahrscheinlich.

Es scheint jedoch so, dass eine Hypothyreose-bedingte reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, nicht vollständig durch eine L-T4 Substitution normalisiert werden kann. Im Rahmen einer Querschnittsstudie befragten Lankhaar et al. (2021), 1.724 Hypothyreose

Patienten (Kontrollgruppe n=1802), die Schilddrüsenhormonpräparate nutzten. 98,4 % der Teilnehmer wurden mit L-T4 behandelt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichten die Patienten weniger häufig die Bewegungsempfehlungen (niederländische Richtlinien), obwohl sie durchschnittlich häufiger sportlichen Aktivitäten nachgingen. Dies liegt wohl in einer deutlich reduzierten Alltagsaktivität begründet. Darüber hinaus berichteten zwei Drittel der Patienten – trotz Hormonsubstitution und einhergehendem euthyreoten Hormonstatus – über eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit bei der Durchführung von körperlicher Aktivität. Von diesen Einschränkungen sind besonders Patienten mit einer Hashimoto Thyreoiditis betroffen [123].

Es mangelt an Literatur, um eindeutige Einflüsse von L-T4 bzw. einer Hormonsubstitution auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten nachweisen zu können. Kenntnisse in diesem Bereich wären nicht nur im Sinne einer Steigerung der Lebensqualität interessant, sondern würde auch Anknüpfungspunkte für sporttherapeutische Interventionen liefern.

2.4.2 Einflüsse auf die Lebensqualität

Grundsätzlich kann die Lebensqualität der Hypothyreose Patienten durch eine L-T4 Substitution gesteigert werden [13,93,124,125]. Eine vollständige Wiederherstellung der Lebensqualität ist jedoch nicht bei allen Patienten möglich [13,93,124,126]. So konnte Romero-Gómez et al. (2020) beispielsweise durch eine Befragung mit dem SF-12v1 Fragebogen eine höhere QoL bei gesunden Individuen beobachten als bei mit L-T4 behandelten Patienten [126]. Laut einer Studie von Mitchell et al. (2021) geben ein Großteil der Hypothyreose-Patienten an mit ihrer Behandlung unzufrieden zu sein und schätzen ihre QoL als niedrig ein [127]. Ob Patienten von einer T4/T3-Kombitherapie, beim Fortbestehen von Symptomen einer vorausgegangenen L-T4-Monotherapie, profitieren, ist nicht eindeutig. So gibt es Untersuchungen, die eine weitere Steigerung der QoL [93] und welche, die keinen zusätzlichen Nutzen [125] belegen.

Alternative Therapieansätze, wie beispielsweise ergänzende sporttherapeutische Interventionen scheinen das Potenzial zu haben die QoL der Patienten bei fortbestehenden Symptomen weiter zu steigern. In einer Studie von Vigário et al. (2014) wurde bei Patienten mit einer sHT, die mit L-T4 behandelt wurden, eine dreimonatige Bewegungsintervention durchgeführt. Im Rahmen der Intervention wurde an zwei Tagen pro Woche ein 60-minütiges Ausdauer- und Beweglichkeitstraining absolviert. Die Kontrollgruppe führte kein Trainingsprogramm durch. Vor und nach der Intervention wurde die QoL mit den Fragebögen SF-36 und WHOQOL-Bref erfasst. Nach dem Trainingsprogramm verbesserten sich zwei der vier Gesundheitsdomänen des WHOQOL und fünf der acht Domänen des SF-36 signifikant. Entsprechend konnte insgesamt eine deutliche Steigerung der QoL bei der Trainingsgruppe beobachtet werden [128]. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Garces Arteaga et al. (2013) und Werneck et al. (2018), die durch eine Ausdauertrainingsintervention eine Steigerung der QoL mittels SF-12 bzw. SF-36 bei unbehandelten Patienten mit einer sHT nachweisen konnten [129,130]. Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass gezielte körperliche Aktivität die QoL der Patienten weiter verbessern kann oder möglicherweise bei einer milden unbehandelten sHT als alternative Therapiemöglichkeit eingesetzt werden könnte. Aufgrund der unzureichenden Literatur ist jedoch weitere Forschung nötig.

3 Zielsetzung

Das Ziel dieser kumulativen Dissertation ist es, zum einen die Einflüsse von körperlicher Aktivität auf die Schilddrüsenfunktion zu untersuchen und zum anderen, Effekte einer L-T4-Substitution bei Patienten mit einer sHT auf die körperliche Leistungsfähigkeit, wie auch die QoL zu identifizieren. Auf diese Weise sollen Forschungslücken geschlossen und erste Handlungsempfehlungen auf sporttherapeutischer Ebene für Patienten mit einer diagnostizierten Hypothyreose abgeleitet werden. Im Rahmen der Dissertation wurden vier wissenschaftliche Publikationen erstellt, die im nachfolgenden Abschnitt vorgestellt werden. Aufgrund der höheren Prävalenz der sHT (4 % – 20 % [82]) im Vergleich zur manifesten Hypothyreose (<5 % [81]), werden insbesondere Probanden mit einer sHT untersucht. Unter Berücksichtigung der Ziele der Dissertation sollen folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- 1) Kann bei Patienten mit einer unbehandelten sHT durch eine Bewegungs- oder Ernährungsintervention die Ausschüttung von TSH, T4 und T3 stimuliert werden?
- 2) Kann durch ein Ausdauertraining die Ausschüttung von TSH, T3 und T4 bei prä- und postmenopausalen Frauen stimuliert werden?
- 3) Inwiefern kann durch die Einnahme von L-T4 die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer diagnostizierten sHT beeinflusst werden?
- 4) Inwiefern kann durch die Einnahme von L-T4 die QoL bei Patienten mit einer diagnostizierten sHT beeinflusst werden?

4 Veröffentlichungen

Die nachfolgend dargestellten Publikationen dienen der Beantwortung der in Kapitel 3 formulierten Forschungsfragen. Hierfür wurden die wichtigsten Erkenntnisse der Studien aufgeführt. Der Übersicht wegen wurden detaillierte Beschreibungen zu statistischen Analyseverfahren, Probandenkriterien, Auswertungsmethoden oder detailliertere Protokollbeschreibungen gekürzt. Tiefergehende Informationen können den Originalpublikationen aus dem Anhang entnommen werden. Die in diesem Kapitel dargestellten Tabellen und Abbildungen wurden aus den Originalpublikationen übernommen und stellenweise geringfügig modifiziert. Alle Studienprotokolle wurden gemäß der Deklaration von Helsinki erstellt und von der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln überprüft und genehmigt.

4.1 Publikation 1

Die erste Publikation mit dem Titel „The influence of nutrition and exercise on untreated subclinical hypothyroidism: A systematic review“ der Autoren L. Hanke, L. Wedde, S. Geisler, P. Diel und E. Isenmann wurde in der „Deutschen Zeitschrift für Sportmedizin“ im Jahr 2022 veröffentlicht. Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit wurde überprüft, inwiefern durch ernährungs- und bewegungsspezifische Interventionen die Freisetzung der Schilddrüsenhormone bei Patienten mit einer unbehandelten sHT stimuliert werden kann. Ebenso wurden Einflüsse auf negative Begleiterscheinungen einer Hypothyreose wie auch auf

die QoL erfasst. Im Folgenden werden die Einleitung, die Methodik und die Ergebnisse der Studie dargestellt, die Ergebnisse diskutiert und eine Schlussfolgerung abgeleitet.

4.1.1 Publikation 1: Einleitung

Für die Synthese der Schilddrüsenhormone T4 und T3 werden die Spurenelemente Iod [14], Kupfer [15] und Eisen [16] benötigt. Darüber hinaus erfolgt der Umbau von T4 zu T3 unter Verbrauch von Selen [16] und Zink [17] (vgl. 2.1.2). Aus diesem Grund scheint eine nährstoffreiche Ernährung wesentlich zu einer gesunden Schilddrüsenfunktion beizutragen. Bei Patienten, mit einer diagnostizierten Hashimoto Thyreoiditis können jedoch häufig Defizite der Spurenelemente Iod, Eisen, Zink, Kupfer, Magnesium, Kalium und der Vitamine A, C, D und B nachgewiesen werden [19]. Weiterhin konnten Kaličanin et al. (2020) Unterschiede in der Ernährungsweise zwischen Hashimoto-Patienten und gesunden Individuen feststellen. So verzehren die Patienten mehr tierische Fette, verarbeitetes Fleisch und Nüsse, während Gesunde signifikant häufiger auf rotes Fleisch, nicht-alkoholische Getränke, Vollkorn, Olivenöl, fettreichen Fisch und Früchte zurückgreifen [131]. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass gezielte Ernährungsmodifikationen zu einer Besserung der Symptome bei einer Hashimoto Thyreoiditis beitragen können.

Darüber hinaus scheint auch körperliche Aktivität die Schilddrüsenfunktion zu beeinflussen. Einige Studien konnten Veränderungen der Schilddrüsenhormone durch Ausdauertraining bei euthyreoten Probanden nachweisen [20–24]. Bei Langstreckenläufern wurden sogar permanent verringerte T3-Spiegel festgestellt [25].

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit wurde untersucht, inwiefern durch Ernährungs- und Bewegungsinterventionen die Schilddrüsenfunktion bei einer unbehandelten sHT beeinflusst werden kann. Zudem wurden die Einflüsse der beiden Interventionsformen auf ungünstige Begleiterscheinungen der Hypothyreose wie ein ungünstiges Lipidprofil, eine Insulinresistenz, ein erhöhtes Körpergewicht und Einschränkungen der Lebensqualität untersucht. Um zu überprüfen, ob eine Bewegungs- bzw. Ernährungsintervention das Potential haben als alternatives Behandlungsverfahren zur klassischen Hormonsubstitution eingesetzt werden zu können, wurden ausschließlich Patienten mit einer unbehandelten sHT in diesem Review berücksichtigt.

4.1.2 Publikation 1: Methodik

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß den PRISMA-Empfehlungen und den Richtlinien für die Erstellung von Meta-Analysen durchgeführt [22]. Es wurde eine umfassende Literatursuche in den Datenbanken PubMed, Scopus, Science direct und SportDiscus durchgeführt. Berücksichtigt wurde Literatur aus dem Jahr 1990 bis Mai 2022. Die Analyse umfasste randomisierte, kontrollierte Studien, klinische Studien, Vergleichsstudien und Beobachtungsstudien, die in englischer und deutscher Sprache verfasst und an Menschen durchgeführt wurden. Die Suchstrategie wurde absichtlich weit gefasst, um möglichst alle Studien, welche die Auswahlkriterien dieses spezifischen Themas erfüllen, zu inkludieren. Detailliertere Informationen hinsichtlich der Suchstrategie inkl. Angaben zu den PICO-Kriterien wie auch der Umgang mit identifizierter Literatur sind der Original-Publikation zu entnehmen.

4.1.3 Publikation 1: Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ernährungs- und bewegungsbezogenen Studien separat dargestellt. Die Suchstrategie wurde für beide Themenbereiche nach identischer Methodik durchgeführt. Aufgrund der methodischen Heterogenität der identifizierten Studien wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.1.3.1 Ernährungsbezogene Studien

Bei der Datenbankrecherche wurden insgesamt 3226 Artikel identifiziert. Nach einem Titel-Screening und der Entfernung von Duplikaten verblieben 108 Artikel. Anschließend wurden die Abstracts gesichtet und weitere 85 Artikel entfernt, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. Von den 23 übrigen Artikeln wurden 19 nach einem Volltextscreening ausgeschlossen, da sie ebenfalls die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Somit erfüllten insgesamt 4 Artikel die Zulassungskriterien und wurden schließlich in die systematische Analyse aufgenommen (Abb. 5). Die ausgewählten Artikel wurden in den Jahren 2010 bis 2020 veröffentlicht.

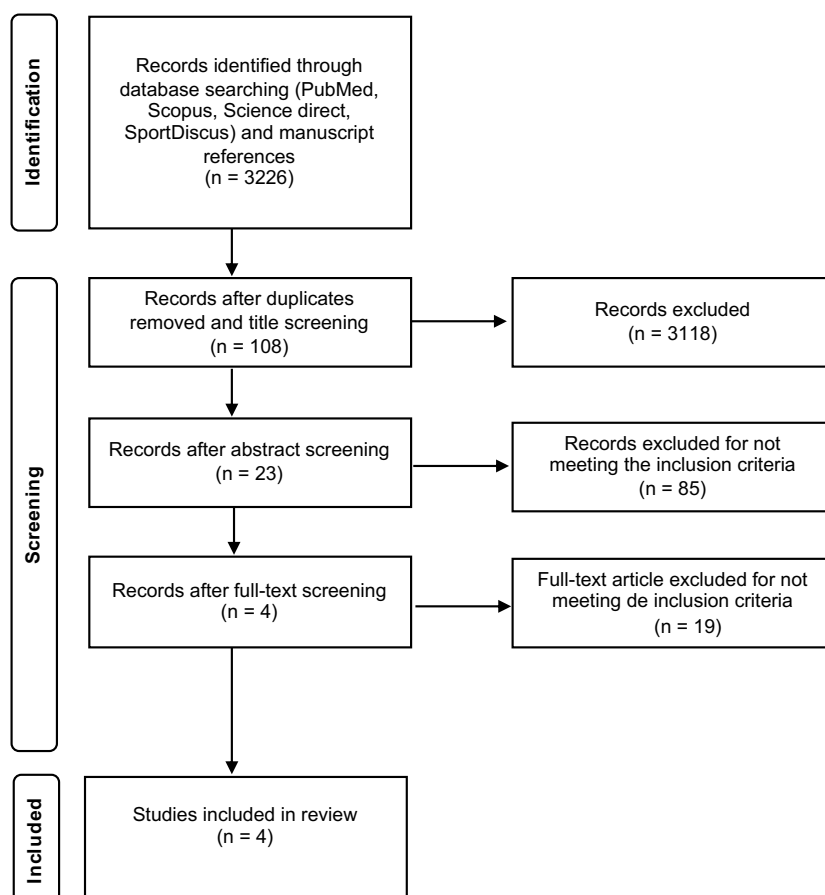


Abbildung 5: PRISMA Flussdiagramm der ernährungsbezogenen Studien

Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der eingeschlossenen ernährungsbezogenen Studien. In diesen wurden die Einflüsse von gezielten Ernährungsinterventionen und Nahrungsergänzungsmitteln auf die Schilddrüsenfunktion und die mit der Hypothyreose zusammenhängenden Symptome und Risikofaktoren untersucht. Alle Teilnehmer der

Experimental- (EG) und der Kontrollgruppe (CG) leiden an einer unbehandelten sHT. Die Interventionen variieren jedoch zum Teil stark:

Akashah et al. (2019) untersuchen den Einfluss von alternierendem Tagesfasten (ADF) und einer Kalorienrestriktion (CR) auf die Effektivität der Gewichtsabnahme bei Erwachsenen mit einer sHT. Beide Methoden führen zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Verringerung des Körperfettgehalts zwischen ADF und CR war zwar vergleichbar, das ADF wirkte sich jedoch positiver auf eine begleitende Insulinresistenz aus. Veränderungen des fT4 und des TSH konnten nicht beobachtet werden [132]. Van der Gaag et al. (2020) führten eine Ernährungsintervention mit Kindern durch, die an einer sHT litten. Im Rahmen der Intervention mussten die Probanden eine Auswahl von Lebensmitteln zu sich nehmen, die reich an Selen, Vitamin A, Eisen, Omega-3-Fettsäuren und Jod sind. Diese Nährstoffe werden mit einer gesunden Schilddrüsenfunktion in Verbindung gebracht. Die Autoren konnten eine signifikante Verringerung der Müdigkeit in der EG und eine nicht-signifikante Verringerung des TSH-Wertes in der EG und der CG feststellen [24].

Die beiden verbleibenden, identifizierten Studien untersuchten den Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Schilddrüsenfunktion und mögliche negative Begleiterscheinungen der Hypothyreose. Sathyapalan et al. (2011) verabreichten erwachsenen Patienten mit einer unbehandelten sHT über einen Zeitraum von acht Wochen 30 g Sojaprotein mit 16 mg Phytoöstrogenen. Durch diese Intervention entwickelten 10 % der Teilnehmer eine manifeste Hypothyreose. Dennoch sanken der systolische und diastolische Blutdruck, Insulinresistenz und das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) [23]. Pirola et al. (2016) untersuchten die Einflüsse einer Selen-Supplementierung auf die Schilddrüsenfunktion bei Erwachsenen mit einer unbehandelten sHT. Durch die Einnahme von 83 µg Selen über einen Zeitraum von vier Monaten erreichten 17,2 % der EG einen euthyreoten Status. Eine Euthyreose konnte in der Kontrollgruppe bei nur 3,1 % der Probanden beobachtet werden [133].

Tabelle 2: Zusammenfassung der ernährungs-bezogenen Studien

Reference	Subjects	Intervention	Measured parameters	Outcomes	Annotation	
Akasheh et al. (2019) [132]	Alternate day fasting (ADF)	n = 11, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT	ADF: consumed 25 % of energy needs on fast day and 125 % of energy needs on feast day	Body fat Insuline resistance LDL	↓ ↓ ↓	-
	Calorie restriction (CR)	n = 15, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT	CR: consumed 75 % of energy needs:	HDL TG Blood pressure	↔ ↔ ↔	
	CG	n = 17, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT	Duration: 6 months	ft4 TSH	↔ ↔	
van der Gaag et al. (2020) [24]	EG	n = 29, age: 7.7 ± 3.1, 15 male and 15 female, untreated sHT	Diet interventions consisting of green vegetables, beef, whole milk and butter; Pediatric Quality of Life questionnaire was used	PedQL total domain PedQL general domain PedQL sleep domain PedQL cognitive domain TSH TPO AB Total Cholesterol HDL TG LDL Weight BMI	↑ ↑ ↑ ↑ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	foods were chosen that are associated with a healthy thyroid function: rich in iron, selenium, vitamin A, and (to a lesser extent) iodine
	CG	n = 29, age: 8.1 ± 3.3, 16 male and 16 female, untreated sHT	Duration: 6 months			
Sathyapalan et al. (2011) [23]	EG + CG (within design)	n = 60, age: 57.2 ± 13.8, 8 male and 52 female, untreated sHT	Supplementation of 30 g soy protein with 16 mg phytoestrogens (EG) or 2 mg phytoestrogens (CG) Duration: 8 weeks	TSH ft3 ft4 Blood pressure Insuline resistance Total Cholesterol LDL HDL TG hsCRP	↔ ↔ ↔ ↓ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	TSH raised not significant; 6 subjects (10 %) progressed into overt hypothyroidism
Pirola et al. (2016) [133]	EG	n = 96, age: 32.2 ± 7.0, 36 male and 60 female, untreated sHT	Supplementation of 83 mcg selenomethionine / day	TSH ft4 TPO-Ab	↓ ↔ ↔	31.3% of the EG and 3.1% of the CG (= responders) restored euthyroidism; no change of TSH in non-responders
	CG	n = 96, age: 33.1 ± 6.4, 33 male and 63 female, untreated sHT	Duration: 4 months			

Abbreviations: EG = experimental group; CG = control group; ADF = alternate day fasting; CR = calorie restriction; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; BMI = body mass index; hsCRP = high sensitive C-reactive protein; TPO-Ab = antithyroid peroxidase

4.1.3.2 Bewegungsbezogene Studien

Bei der Datenbankrecherche wurden insgesamt 2312 Artikel ermittelt. Nach einem Titelscreening und der Entfernung von Duplikaten verblieben 35 Artikel. Anschließend wurden die Abstracts gesichtet. 20 weitere Artikel wurden entfernt, weil die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. 15 Artikel verblieben in der Analyse. Von diesen Artikeln wurden 11 nach einem Volltextscreening ausgeschlossen, da sie ebenfalls die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Somit erfüllten insgesamt 4 Artikel die Zulassungskriterien und wurden schließlich in die systematische Analyse aufgenommen (Abb. 6). Die ausgewählten Artikel wurden in den Jahren 2009 bis 2019 veröffentlicht.

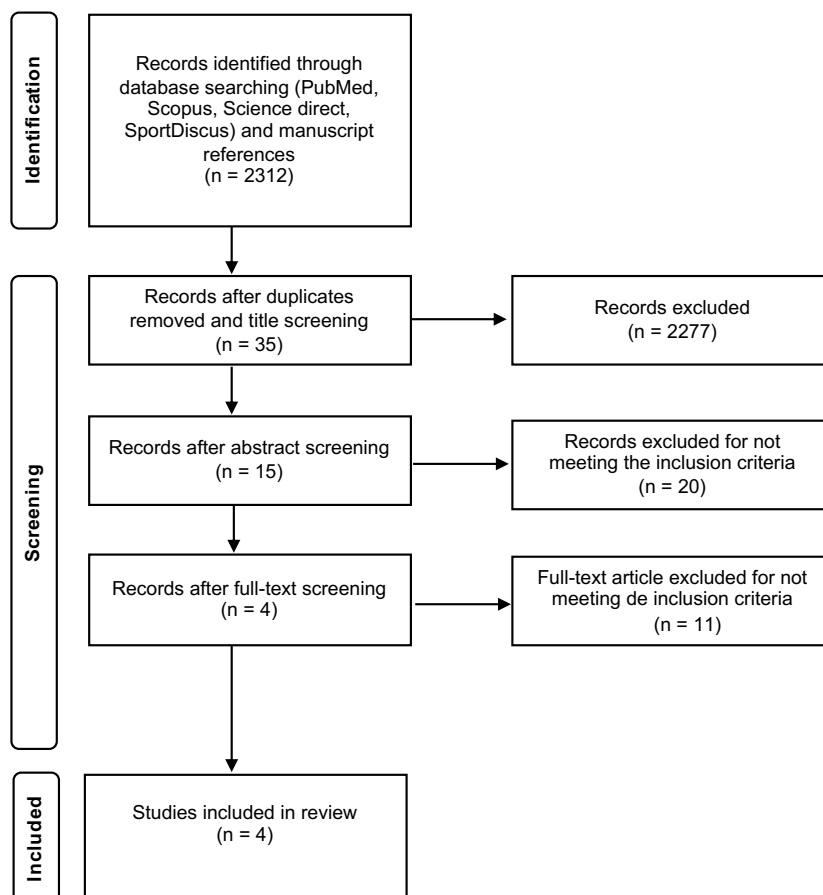


Abbildung 6: PRISMA Flussdiagramm der bewegungsbezogenen Studien

Tabelle 3 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der eingeschlossenen trainingsbezogenen Studien. Diese untersuchten die Auswirkungen von Ausdauer- und Krafttraining auf die Schilddrüsenfunktion und die mit einer Hypothyreose assoziierten Symptome und Risikofaktoren. Alle Teilnehmer der EG haben eine unbehandelte sHT. Als Kontrollgruppe wurden entweder Patienten mit einer diagnostizierten sHT oder zum Teil auch Gesunde Probanden eingeschlossen. Die Interventionen variieren zum Teil stark:

Xiang et al. (2009) untersuchten den Einfluss eines sechsmonatigen Walking-/Joggingtrainings auf die Schilddrüsenfunktion und Begleiterscheinungen der Hypothyreose. Sie inkludierten sHT-Patienten in die EG und gesunde Individuen in die CG. Es zeigte sich, dass Triglyceride (TG), Gesamtcholesterin (TC), Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL), C-reaktives Protein (CRP), TPO-AK und TG-AK in der sHT-Gruppe signifikant höher waren als in der gesunden CG.

Darüber hinaus führte ein aerobes Training zu einer signifikanten Reduktion von TC, LDL, TG und CRP in der sHT-Gruppe, nicht aber in der CG-Gruppe, und es kam zu einem Anstieg der VO₂max in beiden Gruppen. Die Schilddrüsenhormone TSH, fT₄ und fT₃ wie auch die TPO-AK und TG-AK blieben unverändert [134]. Ahn et al. (2019) führten ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertrainingsprogramm über einen Zeitraum von zwölf Wochen durch. Sie untersuchten Patienten mit einer sHT (EG) und verwendeten gesunde Teilnehmer als CG. Jede Trainingseinheit bestand aus Kraftübungen mit einem Widerstandsband und einem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer. Die Intervention führte in beiden Gruppen zu einer Verringerung des Körperfetts, des systolischen Blutdrucks (BP), des LDL und der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis. Beim Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR), TC, TG, HDL, T₃, T₄, fT₄ und TSH wurden keine Veränderungen festgestellt. Außerdem gab es keine Veränderungen des Insulins, der Glukose, der Aspartat-Transaminase, der Alanin-Transaminase und der Insulinresistenz (HOMA-IR) zwischen den Gruppen [135]. Werneck et al. (2018) führten eine Querschnitts- (Phase 1) und eine Längsschnittstudie (Phase 2) durch. In der ersten Phase verglichen sie die QoL zwischen Teilnehmern mit einer unbehandelten sHT (EG) und einer gesunden Kontrollgruppe. Hierfür verwendeten sie den SF-36-Fragebogen. Es zeigte sich, dass die EG signifikant weniger körperlich aktiv war und in der Dimension "funktionelle Kapazität" signifikant niedrigere Werte aufwies als die CG. Mit Ausnahme der Kategorie "soziale Aspekte" waren auch die Werte der übrigen Dimensionen in der EG niedriger, jedoch nicht signifikant. In der zweiten Phase wurde die sHT-Gruppe (EG aus Phase 1) in eine aktive Interventionsgruppe (EG2) und eine passive Kontrollgruppe (CG2) unterteilt. Die EG2 absolvierte ein 16-wöchiges Ausdauertraining auf einem Laufband und einem Fahrradergometer. Vor und nach der Intervention wurde in beiden Gruppen der SF-36 verwendet. Nach der Intervention stiegen die Werte der Dimensionen "funktionale Kapazität", "allgemeine Gesundheit", "emotionale Aspekte", "psychologische Komponente" und "physische Komponente" in der EG2 signifikant [136]. Garcés-Arteaga et al. (2013) führten ein zwölfwöchiges aerobes Zirkeltrainingsprogramm mit sHT-Patienten durch. Es gab keine CG. Vor und nach der Intervention wurde zur Bestimmung der Lebensqualität der SF-12 verwendet und jeweils die VO₂max ermittelt. Nach der Intervention zeigten die Probanden (nicht signifikante) Verbesserungen in den Domänen "Vitalität", in der Domäne "soziale Funktionen", in der Domäne "psychische Gesundheit" und in der "Zusammenfassung der psychischen Komponente". Signifikante Verbesserungen wurden in der "allgemeinen Gesundheit" festgestellt. Darüber hinaus wurde eine Steigerung der VO₂max festgestellt [137].

Tabelle 3: Zusammenfassung der bewegungs-bezogenen Studien

Reference	Subjects	Intervention	Measured parameters	Outcomes	Annotation
Xiang et al. (2009) [138]	EG n = 30, age: 53 ± 8, female, untrained, untreated sHT	All subjects underwent a walking/jogging training; Initially they walked 25-30 min/day, 2-4 days/week at 60 % of their maximal heart rate and then they increased intensity and duration up to 40-45 min/day, 4-6 days/week at 70-75 % of maximal heart rate	TC	↓	In baseline TC, TG, LDL, CRP, TPO-Ab and TG-Ab were sig. higher and FMD was sig. lower in EG than in CG;
			LDL	↓	
TG	↓				
CRP	↓				
FMD	↑				
ft3	↔				
ft4	↔				
TSH	↔				
TPO-Ab	↔				
TPO-Ab	↔				
CG	n = 27, age: 52 ± 9, female, untrained, healthy	Duration: 6 months	VO ₂ max	↑	
Ahn et al. (2019) [139]	EG n = 20, age: 43.20 ± 9.55, female, untrained, untreated sHT	4 days / week resistance and aerobic exercise training in both groups; each training session consists of 10 min. warm-up, 5 min. stretching, 11 resistance band strength exercises (3 sets at 60-65 % of 15 RM) and 30 min. aerobic training on bicycle or treadmill (40-60% of VO ₂ max)	Body fat	↓	-
			WHR	↔	
			Systolic BP	↓	
			LDL	↓	
			IMT	↓	
			TC	↔	
			TG	↔	
			HDL	↔	
			T3	↔	
			T4	↔	
ft4	↔				
TSH	↔				
DHEA's	↔				
Insuline	↔				
Glucose	↔				
Aspartat transaminase	↔				
HOMA IR	↔				
Werneck et al. (2018) [136]	EG Phase 1 n = 22 age: 39.40 ± 10.6, female, untrained, untreated sHT	Cross sectional study comparing patients with sHT and euthyroid women concerned to signs and symptoms of hypothyroidism and quality of life; SF-36 and modified Billewitz scale was used	physical activity	↓	sHT patients showed consistently (not sig.) lower scores, except in "social aspects"
			signals and symptoms	↑	
			Functional capacity domain	↓	
			physical aspects domain	↔	
			Pain domain	↔	
	General health domain		↔		
	Vitality domain		↔		
	Social aspects domain		↔		
	emotional aspects domain		↔		
	Mental health domain		↔		
CG Phase 1	n = 33, age: 38.80 ± 8.70, female, untrained, healthy	Duration: -	Physical component domain	↔	
Mental component domain	↔				

	EG Phase 2	n = 10, female, untrained, sHT; intervention	Aerobic exercise training (65 % - 75 % HR _{max}), three times a week; each training session consists of 5 min warm- up, 25 min ergometric bicycle, 25 min treadmill, 5 min resting; SF-36 was used before and after intervention	Functional capacity domain General health domain Emotional aspects domain Physical component domain Mental component domain	↑ ↑ ↑ ↑	No change in the other domains
	CG Phase 2	n = 10, female, untrained, sHT; no intervention	Duration: 4 months			
Garces-Arteaga et al. (2013) [137]	EG	n = 17, age: 43.1 ± 9.7, 36; female, untreated sHT	medium-impact Exercise Program (aerobic circuit training): on week 1-6 the participants trained at 40-55 % of their VO _{2max} on 3 days / week; On week 7-12 participants trained at 55 – 80 % of their VO _{2max} on 3 days / week; Every training session consists of a circuit training with 10 exercises á 3 sets, a 10 min. warm-up and a 10 min. cool-down; The exercises were performed with dumbbells and resistance bands; Before and after intervention the SF-12 was used and the VO _{2max} was assessed	Physical component domain Physical function domain Role-physical domain Bodily pain domain General health domain Mental component domain Vitality domain Social functioning domain Role-emotional domain Mental health domain VO _{2max}	↔ ↔ ↔ ↔ ↑ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↑	not sig. improvements in vitality domain, social functional domain, mental health domain and mental component summary
	No CG	-	Duration: 3 months			

Abbreviations: EG = experimental group; CG = control group; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; CRP = C-reactive protein; TPO-Ab = antithyroid peroxidase; Tg-Ab = antithyroglobulin; FMD = flow-mediated endothelium-dependent arterial dilation; WHR = waist-hip ratio; BP = blood pressure; IMT = carotid artery intima-media thickness; DHEA-s = dehydroepiandrosterone-sulfate; HOMA-IR = HOMA insulin resistance

4.1.4 Publikation 1: Diskussion

Die ernährungsbezogenen Studien deuten darauf hin, dass durch eine Modifikation des Ernährungsverhaltens bei einer sHT Beschwerden reduziert werden können und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden kann. Dennoch können auf Basis der dargestellten Literatur keine konkreten Handlungsempfehlungen für Patienten abgeleitet werden. Dies resultiert aufgrund der starken methodischen Heterogenität der identifizierten Studien. Die Untersuchungen unterschieden sich sowohl zwischen den Interventionstypen als auch hinsichtlich unterschiedlicher Interventionsdauern - entweder zwei [23], vier [133] oder sechs Monate [24,132]. Außerdem lagen starke Altersunterschiede der eingeschlossenen Probanden vor. Die Altersspanne der Teilnehmer in den einzelnen Studien reicht von 7 bis 65 Jahren (Tabelle 2). Ein Vergleich der Studien ist daher kaum möglich.

Die Literatur zeigt, dass die gezielte Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Selen [133] zwar die Schilddrüsenfunktion beeinflussen kann, eine Ernährungsumstellung jedoch nicht. Allerdings konnte ein Einfluss verschiedener Diäten (z. B. eine ketogene oder glutenfreie Diät) auf die Schilddrüsenfunktion bei euthyreoten Personen nachgewiesen werden [140–143]. Einer Meta-Analyse zufolge sollten alle Patienten mit einer Hashimoto Thyreoiditis auf Zöliakie untersucht werden, da beide Krankheiten häufig koexistieren [143]. Es hat sich gezeigt, dass eine glutenfreie Ernährung die Antikörper TPO-AK und TG-AK bei Patienten mit Hashimoto und normalen TSH-Werten reduzieren kann [141]. Aus diesem Grund könnte eine Reduktion von Gluten auch für hypothyreote Patienten von Vorteil zu sein. Es gibt jedoch keine Studien, die die Auswirkungen dieser Diäten auf die Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit einer sHT untersuchten. Darüber hinaus scheint es auch Substanzen zu geben, die sich negativ auf die Schilddrüsenfunktion auswirken, wie z. B. Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an Phytoöstrogenen, wie Sojaprotein [23]. Die Identifizierung solcher Lebensmittel könnte dazu beitragen, spezifische Ernährungsempfehlungen für sHT-Patienten abzuleiten.

Analog zu den identifizierten ernährungsbezogenen Studien deuten auch die bewegungsbezogenen Studien darauf hin, dass durch ein gezieltes Training Beschwerden einer sHT reduziert werden können und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden kann. Dennoch lassen auch hier starke methodische Unterschiede der Studien keine eindeutigen Handlungsableitungen zu. Neben den unterschiedlichen Messparametern erschwert der Einsatz unterschiedlicher Kontrollgruppen (Tabelle 3) einen adäquaten Vergleich der Ergebnisse der Untersuchungen. Darüber hinaus wurde in allen Studien ein ausdauerbasiertes Training bei moderater Intensität durchgeführt. Nur in einer Studie wurde zusätzlich zum Ausdauertraining ein leichtes Krafttraining mit Widerstandsbändern durchgeführt [135]. Aus diesem Grund können keine Rückschlüsse auf den Einfluss anderer Trainingsformen wie Krafttraining oder auch hochintensives Ausdauertraining gezogen werden.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den aktuellen Stand der Forschung über den Einfluss von Ernährung und Bewegung auf die Schilddrüsenfunktion bei unbehandelten sHT-Patienten darzulegen und Forschungslücken zu identifizieren. Die Anzahl der identifizierten Studien ist sehr gering. Darüber hinaus ist ein Vergleich der Studien aufgrund der heterogenen Studiendesigns kaum möglich. Ebenso lassen sich zum Teil qualitative Schwächen der Studien erkennen (z.B. kleine Stichproben, keine oder suboptimale Kontrollgruppen). Zukünftige

Studien sollten mit randomisierten und vergleichbaren Stichproben arbeiten. Darüber hinaus wurden Einflüsse vieler Ernährungsformen wie glutenfrei, vegan, vegetarisch oder die gezielte Einnahme von Spurenelementen oder Vitaminen bei einer unbehandelten sHT nicht untersucht. Auch wurden neben dem Ausdauertraining keine anderen Formen der körperlichen Aktivität, wie z. B. Krafttraining, untersucht. Dies könnte ein Thema für zukünftige Forschungsarbeiten sein.

4.1.5 Publikation 1: Schlussfolgerung

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Einnahme von Levothyroxin und/oder Liothyronin die einzige Behandlungsmöglichkeit der (subklinischen) Hypothyreose. In dieser Übersichtsarbeit sollte ermittelt werden, ob Ernährungs- oder Bewegungsinterventionen das Potential haben als Therapiemaßnahmen bei einer unbehandelten sHT eingesetzt werden zu können. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität wie auch Hypothyreose-bedingte Risikofaktoren wie erhöhte LDL-Werte, Triglyceride, eine Insulinresistenz und ein erhöhter Körperfettanteil bei Patienten mit einer sHT durch Modifikationen des Ernährungs- und des Bewegungsverhaltens günstig beeinflusst werden können. Veränderungen hinsichtlich der Ausschüttung der Schilddrüsenhormone bei Patienten mit einer unbehandelten sHT können nach aktuellem Forschungsstand nur durch die Einnahme von Selen (Senkung des TSH) oder die gezielte Zufuhr von Phytoöstrogenen durch Sojaprotein (Erhöhung des TSH) erreicht werden. Daher deuten erste Ergebnisse darauf hin, dass ein moderater Verzehr von Sojaprotein, eine Ernährung, die reich an Spurenelementen und Vitaminen ist, die mit einer gesunden Schilddrüsenfunktion assoziiert werden - insbesondere Selen - und regelmäßige, moderate körperliche Aktivität - insbesondere Ausdauertraining - sich günstig auf die Beschwerden von Patienten mit einer sHT auswirken. Dennoch scheint eine derartige Umstellung des Lebensstils nach dem derzeitigen Stand der Forschung einer klassischen Hormonsubstitution unterlegen zu sein. Es ist hervorzuheben, dass aufgrund der sehr unterschiedlichen Methoden und der geringen Anzahl von Studien Einflüsse auf die Schilddrüsenfunktion durch andere Ernährungsweisen (z. B. glutenfreie Ernährung), Nahrungsergänzungsmittel oder andere Formen der körperlichen Aktivität (z. B. Krafttraining) noch nicht zureichend untersucht wurden. Neben dem Potenzial von Bewegungsinterventionen und Ernährungsstrategien sollten auch ungünstige Nebenwirkungen wie mögliche endokrine Disruptoren berücksichtigt werden.

4.2 Publikation 2

Die zweite Publikation mit dem Titel „Effects of endurance training on thyroid response in pre- and postmenopausal women“ der Autoren L. Hanke, K. Hofmann, A.L. Krüger, L. Hoewekamp, J.M. Wellberich, B. Koper und P. Diel, wurde im Jahr 2023 in der Zeitschrift „Sport Sciences for Health“ eingereicht. Die Publikation befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt „under review“. Im Rahmen der Studie wurde untersucht, inwiefern die Schilddrüsenhormonfreisetzung bei prä- und postmenopausalen Frauen durch ein akutes Ausdauertraining stimuliert werden kann. Zum anderen erfolgte eine Ausdauertrainingsintervention mit den postmenopausalen Frauen. Hierbei wurden

trainingsbedingte Adaptationen Effekte hinsichtlich der Schilddrüsenhormon-freisetzung bestimmt.

4.2.1 Publikation 2: Einleitung

Die Inzidenz der meisten Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Struma und Krebs) ist bei Frauen im postmenopausalen Alter am höchsten [53]. Bei dieser Patientengruppe ist die Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung jedoch schwierig, da die Symptome unspezifisch oder zusammen mit Wechseljahres- und Alterungserscheinungen auftreten können [53]. Im Allgemeinen lassen sich jedoch viele altersspezifische Veränderungen der Schilddrüse beobachten.

Zu den histologischen Veränderungen im Alter gehören eine Zunahme der interfollikulären Fibrose, eine Verringerung der Follikelgröße, eine Abflachung der Drüsenepithelzellen [56,58,144] und eine Abnahme des Gesamtgewichts der Schilddrüse [53,56,58,59,144]. Darüber hinaus nehmen neoplastische Läsionen zu, wodurch die Schilddrüse knotiger wird [53,59] (vgl. 2.1.4). In jodreichen Gebieten steigt die TSH-Konzentration im Serum sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter an. Diese Beobachtung kann auf eine altersbedingte, verminderte Empfindlichkeit der Hypophyse gegenüber dem T4 hinweisen [64]. Außerdem nimmt mit zunehmendem Alter die Fähigkeit der Schilddrüse Iod zu absorbieren ab. Bei Menschen über 80 Jahren ist die Jodaufnahme um 40 % niedriger als bei Personen in ihren 30ern [144]. Die tägliche Produktion von T4 nimmt im höheren Lebensalter um 20 µg ab, jedoch verlangsamt sich die Stoffwechselrate des Hormons aufgrund der verminderten Aktivität der 5'-Deiodinase-I. Aus diesem Grund erhöht sich die T4-Halbwertszeit von 8 auf 9,3 Tage bei unveränderten Serum T4-Konzentration im Altersverlauf [144]. Die T3- und fT3-Konzentrationen im Serum nehmen jedoch mit zunehmendem Alter ab [58,145]. Dies ist wahrscheinlich auf eine Abnahme der peripheren T4-T3-Umwandlung zurückzuführen, die zu einer verminderten T4-Depletion beiträgt [145].

Körperliche Aktivität könnte eine Möglichkeit sein, die Schilddrüsenfunktion gezielt zu beeinflussen. Die Datenlage zu diesem Thema ist jedoch kontrovers. In einigen Studien wurde keine Auswirkung auf den TSH-Spiegel im Blut durch körperliche Aktivität festgestellt [146,147], während in andere Studien ein progressiver Anstieg des TSH-Spiegels bei hochintensiver körperlicher Aktivität beobachtet werden konnte [147–149]. Darüber hinaus wurden intensitätsabhängige Anstiege der Hormone T4 [146,148–150] und T3 [106,146] sowie Abnahmen von T4 [106,150] und T3 [148,151] als Folge von Ausdauertraining beobachtet. Studien, die den Einfluss von (Ausdauer-)Training auf die Schilddrüsenfunktion bei postmenopausalen Frauen untersucht haben, gibt es bisher keine.

Daher wird in dieser Studie untersucht, inwieweit die Ausschüttung der Hormone TSH, fT4 und fT3 durch ein akutes Ausdauertraining bei prä- und postmenopausalen Frauen stimuliert und inwieweit die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone durch eine Ausdauertrainings-intervention bei postmenopausalen Frauen beeinflusst werden kann.

4.2.2 Publikation 2: Methodik

In die Untersuchung wurden zwölf prä- und zwölf postmenopausale Frauen eingeschlossen. Die Probanden waren gesund und nahmen keine leistungslimitierenden Medikamente ein. Die Krankheitsgeschichte der Probanden sowie die Einnahme von Medikamenten wurden vor Beginn der Studie mit einem Fragebogen erfasst. Die zwölf prämenopausalen Frauen absolvierten zwei Messtage an denen die Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzanalyse (BIA), die Hormone TSH, fT4 und fT3 und die individuelle anaerobe Schwelle auf dem Fahrrad bestimmt wurde.

An beiden Messtagen erschienen die Probanden nüchtern. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils um 9:00 Uhr (t0) und um 9:40 Uhr (t1), um die zirkadiane Rhythmik der Schilddrüsenhormone zu berücksichtigen. Am ersten Messtag fand zwischen den Blutentnahmen keine Aktivität statt. Im Anschluss an die Blutentnahmen erfolgte die Bestimmung der Körperkomposition mittels BIA sowie ein Ergometertest auf dem Fahrradergometer nach dem WHO-Schema zur Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IANS).

Am zweiten Messtag absolvierten die Probanden zwischen den Blutentnahmen ein Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer für 30 Minuten bei 60 % - 65 % der IANS.

Um zyklusbedingte Einflüsse der prämenopausalen Frauen auszuschließen, wurden die Untersuchungen in der Lutealphase des Menstruationszyklus durchgeführt. Hormonelle Verhütungsmethoden führten zum Ausschluss aus der Untersuchung.

Die zwölf postmenopausalen Frauen führten äquivalent zu den prämenopausalen Frauen die beiden Messtage durch. Anschließend absolvierten die postmenopausalen Frauen eine sechswöchige Ausdauertrainingsintervention. Während der Intervention führten die Probanden dreimal pro Woche für jeweils 45 Minuten ein Walking-Training bei 55 % - 70 % der HFmax durch. Nach Abschluss der Intervention wurden die beiden Messtage wiederholt und es erfolgte eine erneute Bestimmung der Körperkomposition, der Hormone TSH, fT4 und fT3 wie auch der IANS. Zur Überprüfung des postmenopausalen Status der postmenopausalen Frauen, wurden die Hormone Estradiol und FSH bestimmt. Eine Hormonersatztherapie führte zum Ausschluss aus der Untersuchung. Der Zeitplan der Studie wird in Abbildung 7 dargestellt.

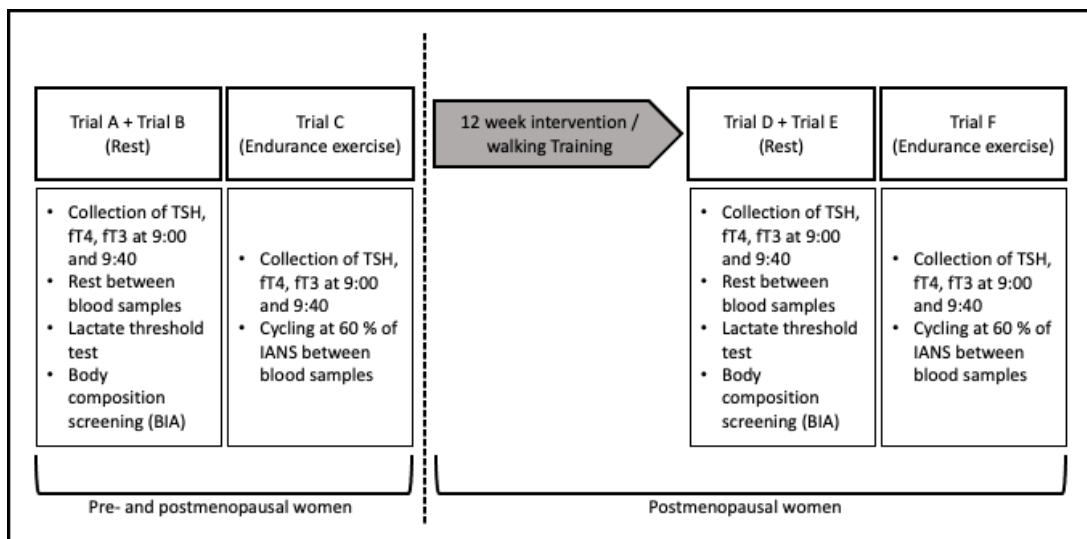


Abbildung 7: Studiendesign zur Überprüfung des Einflusses von Ausdauertraining auf die Schilddrüsenhormonfreisetzung

4.2.3 Publikation 2: Ergebnisse

Der BMI unterscheidet sich deutlich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Die postmenopausalen Frauen wiesen einen um 3,39 höheren durchschnittlichen BMI-Wert auf, als die prämenopausalen Frauen.

Ein hochsignifikanter Unterschied wurde bei der Skelettmuskelmasse in kg und % zwischen prä- und postmenopausalen Frauen festgestellt. Die Muskelmasse war bei prämenopausalen Frauen um 3,13 kg bzw. 9,37 % höher als bei den postmenopausalen Frauen.

Die Fettmasse unterscheidet sich hochsignifikant zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Sie war bei postmenopausalen Frauen um durchschnittlich 8,99 kg bzw. 8,73 % höher als bei den prämenopausalen Frauen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Körpergewicht der postmenopausalen Frauen vor und nach der Intervention. Der Anteil der Muskelmasse stieg jedoch signifikant im Durchschnitt um 1,71 kg bzw. 1,38 % an. Die Fettmasse verringerte sich gleichzeitig signifikant um 0,13 kg bzw. 1,77 % (Tabelle 4).

Tabelle 4: Unterschiede der Körperkomposition zwischen den prä- und postmenopausalen Frauen

	Premenopausal <i>Baseline</i>	Postmenopausal <i>Baseline /</i> <i>Pre-Intervention</i>	Postmenopausal <i>Post-</i> <i>Intervention</i>
Age	24 ± 2,41* ¹	57 ± 3,47* ¹	/
BMI	21,45 ± 1,40* ¹	24,83 ± 3,99* ¹	24,89 ± 4,14
Weight (kg)	60 ± 5,16* ¹	70,54 ± 11,38* ¹	70,67 ± 11,70
Fat mass (kg)	16,32 ± 4,57* ¹	25,31 ± 7,28* ¹ * ²	25,18 ± 8,11* ²
Fat mass (%)	27,61 ± 7,19* ¹	36,34 ± 5,90* ¹ * ²	34,57 ± 6,67* ²
Muscle mass (kg)	21,09 ± 2,26* ¹	17,96 ± 2,05* ¹ * ²	19,67 ± 3,10* ²
Muscle mass (%)	35,90 ± 3,43* ¹	26,53 ± 3,44* ¹ * ²	27,91 ± 4,41* ²

*¹ sig. difference (p < 0.05) between pre- and postmenopausal women at baseline

*² sig. difference (p < 0.05) between postmenopausal women before and after intervention

Es konnten zu keine Zeitpunkt Unterschiede der TSH-, fT4- und fT3-Konzentrationen zwischen prä- und postmenopausalen Frauen wie auch der postmenopausalen Frauen vor und nach der Intervention festgestellt werden (Tabelle 5).

Als „Schilddrüsenhormonfreisetzung“ wurde die Differenz der TSH-, fT4- und fT3-Konzentration zwischen der t0 und t1 Messung eines Untersuchungstages definiert. Zwischen dem Zustand "rest" und "exercise" konnte ein signifikanter Unterschied der TSH-Freisetzung der prämenopausalen Frauen festgestellt werden. Das fT4 und das fT3 veränderten sich nicht signifikant. In der Gruppe der postmenopausalen Frauen gab es keinen signifikanten Unterschied bei der fT3, fT4 und TSH Freisetzung.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Freisetzung von fT4, fT3 und TSH zwischen prä- und postmenopausalen Frauen im "rest"- und "exercise"-Zustand.

Beim Vergleich der "rest"- wie auch der "exercise"-Bedingungen untereinander vor und nach der Trainingsintervention der postmenopausalen Frauen, wurden keine signifikanten Unterschiede der fT3-, fT4- und TSH-Freisetzung gefunden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Freisetzung zwischen der "rest"- und "exercise"-Bedingungen bei postmenopausalen Frauen nach der Intervention beim fT4 und beim TSH. Es gab eine signifikante Reduktion zwischen der "rest"- und "exercise"-Bedingung bei der fT3-Freisetzung bei den postmenopausalen Frauen nach der Intervention (Tabelle 6).

Tabelle 5: Konzentration der Schilddrüsenhormone

Pre-Intervention	TSH rest		TSH exercise		ft4 rest		ft4 exercise		ft3 rest		ft3 exercise	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Premenopausal women (n=12)	2,1 ± 0,85	1,81 ± 0,65	1,65 ± 0,61	1,52 ± 0,53	1,18 ± 0,11	1,18 ± 0,08	1,19 ± 0,10	1,18 ± 0,12	3,42 ± 0,36	3,38 ± 0,36	3,38 ± 0,32	3,3 ± 0,29
Postmenopausal women (n=12)	1,92 ± 1,09	1,79 ± 0,87	1,65 ± 0,74	1,65 ± 0,79	1,18 ± 0,11	1,2 ± 0,12	1,18 ± 0,09	1,17 ± 0,11	3,33 ± 0,22	3,29 ± 0,22	3,26 ± 0,26	3,15 ± 0,22
Post-Intervention	TSH rest		TSH exercise		ft4 rest		ft4 exercise		ft3 rest		ft3 exercise	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Postmenopausal women (n=12)	1,92 ± 0,91	1,73 ± 0,86	1,95 ± 0,80	1,80 ± 0,73	1,11 ± 0,13	1,14 ± 0,10	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,13	3,15 ± 0,28	3,17 ± 0,26	3,18 ± 0,27	3,1 ± 0,28

Annotation: There were no significant within-group differences and no significant group differences of hormone concentrations ($p > .05$)

Tabelle 6: Differenz der Schilddrüsenhormonkonzentrationen zwischen den Messzeitpunkten (=Schilddrüsenhormonfreisetzungen)

Pre-Intervention	Δ TSH rest	Δ TSH exercise	Δ ft4 rest	Δ ft4 exercise	Δ ft3 rest	Δ ft3 exercise
Premenopausal women (n=12)	-0,30 ± 0,28* ¹	-0,13 ± 0,19* ¹	0,01 ± 0,13	-0,01 ± 0,05	-0,03 ± 0,13	-0,08 ± 0,10
Postmenopausal women (n=12)	-0,20 ± 0,56	-0,02 ± 0,31	0,02 ± 0,08	0 ± 0,04	-0,03 ± 0,09	-0,1 ± 0,09
Post-Intervention	Δ TSH rest	Δ TSH exercise	Δ ft4 rest	Δ ft4 exercise	Δ ft3 rest	Δ ft3 exercise
Postmenopausal women (n=12)	-0,19 ± 0,17	-0,15 ± 0,1	0,03 ± 0,09	-0,03 ± 0,10	0,02 ± 0,10* ²	-0,08 ± 0,13* ²

Annotation: Thyroid hormone response was defined as the result of a subtraction between timepoint t1 and t0

*¹ Comparison between premenopausal women at rest and after exercise: $p < 0.05$

*² Comparison between postmenopausal women at rest and after exercise (post-intervention): $p < 0.05$

4.2.4 Publikation 2: Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die prämenopausalen Frauen im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen einen niedrigeren BMI, ein geringeres Körpergewicht, mehr Muskelmasse und weniger Körperfett haben. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein [152–154]. Als möglicher molekularer Mechanismus wird eine östrogenbedingte Veränderung des Fettstoffwechsels postmenopausaler Frauen diskutiert [155]. Sowohl in Tierversuchen [156,157] als auch in Interventionsstudien am Menschen [158] konnte gezeigt werden, dass der Fettstoffwechsel direkt durch 17 beta-Östradiol beeinflusst wird. Obwohl eine Hormonersatztherapie mit Estradiol die fettfreie Körpermasse anfänglich - innerhalb der ersten 3 Jahre - positiv beeinflussen kann, sind die Effekte langfristig rückläufig [159]. Daher stellt körperliche Aktivität eine wichtige Maßnahme dar, um die altersbedingte Abnahme der fettfreien Körpermasse langfristig zu verringern.

Das sechswöchige Ausdauertraining verbesserte die Körperzusammensetzung der postmenopausalen Frauen durch eine signifikante Zunahme der Muskelmasse und eine signifikante Abnahme der Fettmasse. Die signifikante Zunahme der Muskelmasse durch das Ausdauertraining ist besonders bemerkenswert und lässt sich dadurch erklären, dass die postmenopausalen Frauen untrainiert waren – also vor Studienbeginn gar nicht oder nicht regelmäßig trainiert haben. Es wurde nachgewiesen, dass untrainierte ältere Individuen durch ein systematisches Ausdauertraining Muskelmasse aufbauen können [160].

Zu Studienbeginn wurden keine Unterschiede in den Hormonkonzentrationen von TSH, fT4 und fT3 zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen festgestellt. Es ist jedoch bekannt, dass die TSH-Konzentrationen mit dem Alter ansteigen [161–163] - der Anstieg liegt bei etwa 5-10 µU/ml pro Jahrzehnt [161]. In der hier vorgestellten Studie konnte dieser Anstieg jedoch nicht gezeigt werden. Vermutlich ist dies auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen.

Darüber hinaus konnte bei den prämenopausalen Frauen eine signifikant erhöhte TSH-Freisetzung und damit eine verstärkte Stimulation der Schilddrüse durch die akute Ausdauerbelastung identifiziert werden. Die postmenopausalen Frauen reagieren mit einer nicht-signifikant erhöhten TSH-Freisetzung auf das akute Ausdauertraining (vor der Intervention). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Stichprobe auch in diesem Fall zu klein war, um signifikante TSH-Veränderungen bei den postmenopausalen Frauen zu identifizieren. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass Ausdauertraining die TSH-Ausschüttung erhöhen kann [105,107,164]. Hinsichtlich der Hormone fT3 und fT4 konnten in beiden Gruppen keine Veränderungen festgestellt werden. Die Daten deuten darauf hin, dass sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen auf ein akutes aerobes Training mit einer erhöhten TSH-Freisetzung aufgrund eines größeren Schilddrüsenhormonbedarfs reagieren.

Nach der Trainingsintervention konnte (im Gegensatz zum Zeitpunkt vor der Intervention) keine signifikante Veränderung bei der TSH-Freisetzung der postmenopausalen Frauen festgestellt werden. Auch auf deskriptiver Ebene waren ebenso keine Veränderung sichtbar. Folglich wurde im Vergleich der Messungen vor und nach der Intervention eine stärkere Abnahme der TSH-Konzentration bzw. eine schwächere TSH-Freisetzung nach akuter Belastung beobachtet. Darüber hinaus zeigten die postmenopausalen Frauen eine signifikant geringere fT3-Freisetzung durch die akute aerobe Belastung nach der Trainingsintervention

im Vergleich zum Ruhezustand. Die Daten über die Reaktion auf die Schilddrüsenhormonkonzentration bei akuter körperlicher Betätigung sind umstritten. In einigen Studien, in denen die Schilddrüsenhormone nach dem Training untersucht wurden, wurden erhöhte Konzentrationen von TSH, T4 und T3 festgestellt [105,164]. In anderen Studien wurde ein Rückgang der Schilddrüsenhormone festgestellt [107,165]. Die biologischen Auswirkungen kurzfristiger Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen sind nicht vollständig geklärt, obwohl sie für die Anpassung des Körpers an Stress- oder katabole Zustände wichtig sein könnten [166,167].

In dieser Studie liegt die Vermutung nahe, dass interventionsbedingte Anpassungen der postmenopausalen Frauen zu einer geringeren Freisetzung von Schilddrüsenhormonen führten. Hinweise auf eine verminderte Schilddrüsenreaktion bei postmenopausalen Frauen (nach der Intervention) sind ein stärkerer - wenn auch nicht signifikanter - Abfall der TSH-Konzentration nach akuter Belastung sowie die deutlich verminderte fT3-Freisetzung. In Tierstudien wurde bereits gezeigt, dass ein Ausdauertraining zu einer stärkeren Expression von Schilddrüsenhormonrezeptoren führen kann [167,168]. Infolgedessen könnte eine niedrigere Konzentration von Schilddrüsenhormonen zu höheren stoffwechselanregenden Effekten in den Zielgeweben führen. Diese Wirkungen müssen jedoch noch beim Menschen bestätigt werden. Darüber hinaus wurde durch die Intervention wahrscheinlich die intra- und intermuskuläre Koordination der postmenopausalen Frauen verbessert. Es ist daher zu erwarten, dass die akute Ausdauerbelastung aufgrund der gesteigerten Bewegungseffizienz und der verbesserten neurologischen Muskelaktivierung als weniger intensiv empfunden wurden. Auf diesem Grund könnte eine geringere Aktivierung des Stoffwechsels und damit eine geringere Freisetzung von Schilddrüsenhormonen erforderlich sein.

Die Anzahl der Probanden in dieser Studie ist mit $n = 12$ pro Gruppe als gering zu bewerten. Aus diesem Grund sind mögliche Veränderungen möglicherweise nicht sichtbar geworden. Außerdem könnte die Interventionsdauer von sechs Wochen zu kurz gewesen sein, um alle trainingsbedingten Veränderungen sichtbar zu machen. Dennoch konnten bereits nach sechs Wochen Veränderungen beobachtet werden. Ein weiterer Punkt, der bei der Interpretation berücksichtigt werden muss, ist die Bestimmung der Trainingsherzfrequenz für die Walkingintervention durch einen Belastungstest auf dem Fahrradergometer. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Leistungsfähigkeit der Probanden führen. Zu berücksichtigen ist jedoch die Umsetzung der Untersuchung zu Coronabedingungen und die einhergehende spontane Anpassung der Methodik aufgrund von gesetzlichen Bestimmungen und Lockdown-Regelungen.

4.2.5 Publikation 2: Schlussfolgerung

Sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen reagieren auf akutes aerobes Training mit einer verstärkten Schilddrüsenreaktion durch eine erhöhte TSH-Sekretion. Nach einer sechswöchigen Trainingsintervention bei postmenopausalen Frauen wurde eine nicht signifikant verringerte TSH-Ausschüttung nach akutem Ausdauertraining sowie eine signifikant verringerte fT3-Freisetzung nachgewiesen.

Daher liefert diese Studie erste Hinweise darauf, dass eine Ausdauertrainingsintervention die Schilddrüsenreaktion postmenopausaler Frauen nach akuter Belastung verringert. Ob der trainingsbedingte verringerte Bedarf an Schilddrüsenhormonen klinisch relevant ist, muss in künftigen Studien überprüft werden. Die Ergebnisse lassen jedoch die Hypothese zu, dass Patienten mit einer leichten sHT von einem gezielten Ausdauertraining profitieren könnten, indem ihre Symptome gelindert oder möglicherweise die LT-4-Dosis reduziert werden könnte. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Hypothese zu untermauern.

4.3 Publikation 3

Die dritte Publikation mit dem Titel „The influence of levothyroxine on body composition and physical performance in subclinical“ der Autoren L. Hanke, P. Poeten, L. Spanke, S. Britz und P. Diel wurde im Jahr 2023 in der Zeitschrift „Hormone and Metabolic Research“ veröffentlicht. Im Rahmen der Studie wurde untersucht, inwiefern eine Behandlung mit L-T4 die Körperzusammensetzung, den Energieverbrauch, den Respiratorischen Quotienten (RQ) und die körperliche Leistungsfähigkeit beeinflusst.

4.3.1 Publikation 3: Einleitung

Eine manifeste Hypothyreose wird in der Regel mit einer L-T4 Monotherapie behandelt. Die hormonelle Behandlung der sHT ist jedoch umstritten [81]. Im Allgemeinen wird eine Behandlung der sHT ab TSH-Werten > 10 mU/l empfohlen, da ein erhöhtes Risiko besteht eine manifeste Hypothyreose zu entwickeln [169]. Ob eine sHT mit TSH-Werten zwischen 5 und 9 mU/l mit L-T4 behandelt wird, hängt individuell von der klinischen Situation des Patienten ab; wie dem Alter, den Beschwerden und den kardiovaskulären Risikofaktoren [169]. Doch trotz hormoneller Behandlung berichtet eine große Anzahl von Patienten über bestehende Symptome. Watt et al. (2006) stellten bei 62 % der hormonell behandelten Patienten eine Einschränkung der Lebensqualität, bei 49-73 % eine Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten, bei 78-81 % ein erhöhtes Schlafbedürfnis und bei 65 % ein allgemeines Unwohlsein fest [170]. Darüber hinaus zeigen Hypothyreose-Patienten erhebliche Leistungseinschränkungen bei sportlichen Aktivitäten. Diese Leistungseinschränkungen können nicht bei allen Patienten durch die Einnahme von L-T4 vollständig kompensiert werden [171]. Darüber hinaus liegt das allgemeine Aktivitätsniveau von hormonell behandelten Patienten unter dem von gesunden Individuen [172].

Es ist bekannt, dass Schilddrüsenhormone einen Einfluss auf den Ruheumsatz (RMR) und damit auf das Körpergewicht haben [173]. Das Körpergewicht korreliert hierbei mit der Höhe des TSH-Wertes. Selbst bei gesunden Personen mit TSH-Werten im oberen Normbereich ist ein höheres Körpergewicht zu beobachten [174,175]. Inwiefern durch L-T4 die körperliche Leistungsfähigkeit beeinflusst wird, ist aktuell unklar. Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen der L-T4-Einnahme auf RMR, Körperzusammensetzung, Mobilität, Kraft und Ausdauer bei Patienten mit einer sHT zu untersuchen.

4.3.2 Publikation 3: Methodik

Insgesamt wurden 25 weibliche Probanden im prämenopausalen Alter ($27,29 \pm 5,89$ Jahre) in die Studie eingeschlossen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste eine neu diagnostizierte sHT vorliegen und eine Behandlung mit L-T4 erfolgen. Weitere chronische Erkrankungen, die Einnahme leistungslimitierender bzw. leistungssteigernder Medikamente oder eine Schwangerschaft führten zum Ausschluss aus der Untersuchung. Die Krankengeschichte der Probanden sowie die Einnahme von Medikamenten wurde vor Beginn der Studie per Fragebogen erfasst.

Alle Probanden wurden unmittelbar nach der Diagnose einer sHT in die Studie eingeschlossen. Der erste Messtermin (t_0) wurde unmittelbar nach Aufnahme eines Probanden in die Studie geplant. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die Behandlung mit L-T4 noch nicht zu weit fortgeschritten war (< 4 Wochen) und noch der erste Dosisfindungsversuch durchgeführt wurde. Zwei Monate später erfolgte eine Zwischenmessung (t_1), und nach vollständiger Einstellung des TSH in den Referenzbereich - frühestens jedoch nach zwei weiteren Monaten - wurde die Abschlussmessung (t_2) durchgeführt. Die zeitliche Dauer von zwei Monaten stellte sicher, dass L-T4-induzierte Effekte messbar werden konnten und diente zeitgleich als Auswaschphase, um motorische Lerneffekte zu reduzieren. Alle Messungen wurden zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um Einflüsse der zirkadianen Rhythmik der Schilddrüsenhormone zu minimieren. Der zeitliche Ablauf wird in Abbildung 8 dargestellt.

Bei allen Untersuchungen wurden Blutproben zur Bestimmung von TSH, fT_4 und fT_3 entnommen, die L-T4-Dosis erfasst, die Größe und das Gewicht zur Identifizierung des BMI bestimmt, eine BIA zur Bestimmung der Körperzusammensetzung durchgeführt, die RMR und der RQ mittels Spirometrie bestimmt und die Beweglichkeit, Kraft und Ausdauerleistung der Probanden durch eine Testbatterie erfasst.

Die Teilnehmer wurden angewiesen, ihr Aktivitätsniveau und ihre Ernährungsweise während der Studiendauer nicht zu verändern. Ein überdurchschnittliches Sportpensum von mehr als drei Stunden pro Woche führte zum Ausschluss aus der Untersuchung.

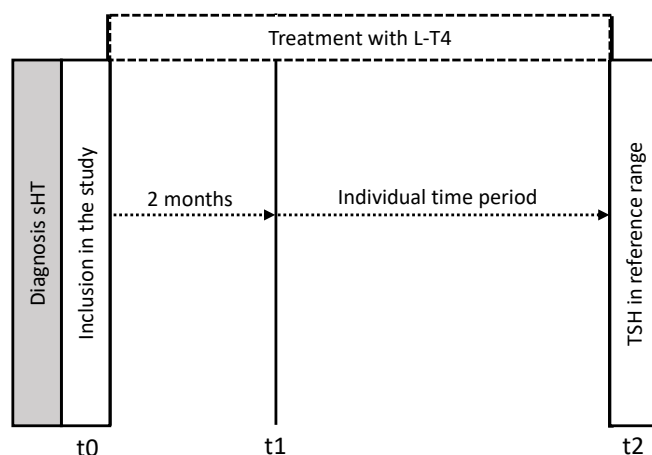


Abbildung 8: Studiendesign zum Einfluss von L-T4 auf die körperliche Leistungsfähigkeit, RMR, RQ und die Körperkomposition

4.3.3 Publikation 3: Ergebnisse

Die Probanden wurden mit einem TSH Wert von $5.95 \pm 0.99 \mu\text{U/ml}$ in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt t0 reduzierte sich der TSH-Wert bereits signifikant auf $2,57 \pm 1,70 \mu\text{U/ml}$. Mit fortschreitender L-T4-Behandlung sank der TSH-Wert (nicht signifikant) weiter auf $1,64 \pm 1,21 \mu\text{U/ml}$ zum Zeitpunkt t1 und auf $1,29 \pm 0,92 \mu\text{U/ml}$ zum Zeitpunkt t2. Die Hormone fT3 und fT4 blieben während des gesamten Studienzeitraums konstant. Die Dosierung von L-T4 betrug $43,43 \pm 14,00 \mu\text{g}$ zum Zeitpunkt t0 und stieg auf $53,54 \pm 21,27 \mu\text{g}$ nach erfolgreicher Einstellung der Probanden zum Zeitpunkt t2 (Tabelle 7).

Tabelle 7: Schilddrüsenhormone und L-T4 im Zeitverlauf

	Diagnosis	t0	t1	t2	P value	Differences
TSH ($\mu\text{U/ml}$)	5.95 ± 0.99	2.57 ± 1.70	1.64 ± 1.21	1.29 ± 0.92	$< 0.001^*$	Diagnosis \rightarrow t0 ² Diagnosis \rightarrow t1 ² Diagnosis \rightarrow t2 ²
fT3 (pg/ml)	-	3.20 ± 0.33	3.17 ± 0.30	3.11 ± 0.45	0.859	-
fT4 (ng/dl)	-	1.23 ± 0.13	1.26 ± 0.11	1.18 ± 0.29	0.187	-
Dosage L-T4 (μg)	-	43.43 ± 14.00	52.33 ± 18.15	53.54 ± 21.27	$< 0.001^*$	t0 \rightarrow t2 ¹

*Statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Während der Zeitpunkte t0, t1 und t2 wurden keine Veränderungen des Gewichts, des BMI, der absoluten und relativen Skelettmuskelmass, der absoluten und relativen Fettmasse, der fettfreien Körpermasse und des Körperwassers durch die L-T4-Einnahme festgestellt. Darüber hinaus veränderten sich der RQ und die RMR während der Behandlung nicht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Anthropometrische Daten

	t0	t1	t2	P value	Differences
Weight (kg)	73.45 ± 10.08	72.85 ± 10.40	72.79 ± 10.79	0.179	-
BMI	25.53 ± 3.35	25.34 ± 3.55	25.31 ± 3.50	0.175	-
Muscle mass (kg)	21.82 ± 2.48	21.92 ± 2.30	21.55 ± 2.41	0.261	-
Muscle mass (%)	29.94 ± 2.97	30.40 ± 3.13	29.95 ± 3.74	0.294	-
Fat mass (kg)	27.27 ± 6.47	26.62 ± 6.75	27.05 ± 7.09	0.224	-
Fat mass (%)	36.67 ± 4.62	35.97 ± 5.05	36.56 ± 5.75	0.141	-
Lean body mass (kg)	46.18 ± 4.57	46.23 ± 4.42	45.73 ± 3.34	0.256	-
Body water (l)	33.80 ± 3.34	33.84 ± 3.23	33.48 ± 3.21	0.256	-
RQ	1.24 ± 0.29	1.16 ± 0.33	1.14 ± 0.25	0.116	-
RMR (kcal)	1509.47 ± 304.91	1523.16 ± 299.85	1576 ± 235.49	0.648	-

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Die Einnahme von LT-4 führte zu einem Anstieg der Hüftbeweglichkeit (Sit and Reach Test) von $2,60 \pm 14,35 \text{ cm}$ (t0) auf $5,57 \pm 13,42 \text{ cm}$ zum Zeitpunkt t1 und auf $6,5 \pm 12,73 \text{ cm}$ zum Zeitpunkt t2. Auch die Schulterbeweglichkeit (Shoulder Lift Test) stieg von $21,23 \pm 10,00 \text{ cm}$ (t0) auf $28,40 \pm 12,35 \text{ cm}$ zum Zeitpunkt t1 und auf $30,87 \pm 13,95 \text{ cm}$ zum Zeitpunkt t2.

Zwischen den Zeitpunkten t0 und t2 stieg die Sprunghöhe der Probanden im Vertical Jump Test von $31,54 \pm 6,21 \text{ cm}$ auf $33,67 \pm 4,76 \text{ cm}$ und die Kraft im 3 RM Chest Press von $33,70 \pm 6,78 \text{ kg}$ auf $36,6 \pm 6,61 \text{ kg}$.

Veränderungen zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 sowie t1 und t2 wurden bei der Griffkraft der rechten Hand beobachtet. Es gab einen Anstieg von $34,97 \pm 5,66$ kg auf $36,14 \pm 5,68$ kg zum Zeitpunkt t1 und einen weiteren Anstieg auf $36,48 \pm 5,01$ kg zum Zeitpunkt t2. In ähnlicher Weise stieg die Anzahl der Wiederholungen im Curl-Up-Test von $30,84 \pm 13,09$ Wiederholungen auf $34,08 \pm 13,60$ Wiederholungen zum Zeitpunkt t1 und auf $39,12 \pm 15,59$ Wiederholungen zum Zeitpunkt t2.

Die Anzahl der Wiederholungen im Push-Up Test stieg signifikant zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 sowie t0 und t2 von $9,28 \pm 8,37$ Wiederholungen auf $11,6 \pm 9,98$ Wiederholungen bzw. auf $11,8 \pm 9,18$ Wiederholungen.

Das Gewicht des 3 RM-Tests an der Beinstreckermaschine stieg signifikant von $69,15 \pm 17,31$ kg auf $74,17 \pm 19,08$ kg zum Zeitpunkt t1 und auf $77,95 \pm 18,29$ kg zum Zeitpunkt t2.

Zuletzt gab es einen nicht-signifikanten Anstieg der Griffkraft der linken Hand von $33,74 \pm 5,37$ kg zum Zeitpunkt t0 auf $34,63 \pm 5,45$ kg zum Zeitpunkt t1 und auf $34,78 \pm 5,20$ kg zum Zeitpunkt t2.

Zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 stieg der Widerstand am Punkt der IANS von $106,95 \pm 23,10$ Watt auf $115,55 \pm 20,85$ Watt und blieb bei $115,9 \pm 25,33$ Watt zum Zeitpunkt t2. Die IANS-Laktatkonzentration blieb unverändert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der Testbatterie

	t0	t1	t2	P value	Differences
Sit and Reach Test (cm)	2.60 ± 14.35	5.57 ± 13.42	6.5 ± 12.73	$< 0.001^*$	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
Shoulder Lift Test (cm)	21.23 ± 10.00	28.40 ± 12.35	30.87 ± 13.95	$< 0.001^*$	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
Vertical Jump Test (cm)	31.54 ± 6.21	32.60 ± 4.88	33.67 ± 4.76	0.041^*	t0 → t2 ²
Dynamometer – right(kg)	34.97 ± 5.66	36.14 ± 5.68	36.48 ± 5.01	0.022^*	t0 → t2 ² t1 → t2 ²
Dynamometer – left (kg)	33.74 ± 5.37	34.63 ± 5.45	34.78 ± 5.20	0.289	-
Chest Press (kg)	33.70 ± 6.78	34.26 ± 8.06	36.6 ± 6.61	0.003^*	t0 → t2 ¹
Leg extension (kg)	69.15 ± 17.31	74.17 ± 19.08	77.95 ± 18.29	$< 0.001^*$	t0 → t1 ³ t0 → t2 ³ t1 → t2 ¹
Curl-Ups (Wdh / min)	30.84 ± 13.09	34.08 ± 13.60	39.12 ± 15.59	0.005^*	t0 → t2 ¹ t1 → t2 ¹
Push-Ups (Wdh)	9.28 ± 8.37	11.6 ± 9.98	11.8 ± 9.18	0.004^*	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
IANS (Watts)	106.95 ± 23.10	115.55 ± 20.85	115.9 ± 25.33	0.006^*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Lactate (mmol)	3.87 ± 0.95	4.14 ± 0.70	4.06 ± 0.85	0.448	-

*Statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

4.3.4 Publikation 3: Diskussion

Im Verlauf der L-T4-Behandlung sank das TSH von $5,95 \pm 0,99 \mu\text{IU/ml}$ zum Zeitpunkt der Diagnose auf $1,29 \pm 0,92 \mu\text{IU/ml}$ bei der Abschlussuntersuchung. Die Hormone fT3 und fT4 blieben unverändert.

Die Einnahme von L-T4 führte nicht zu einer Veränderung von Gewicht, BMI, Muskelmasse, Fettmasse, Magermasse und Körperwasser. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen keine Veränderungen der Körperzusammensetzung infolge der L-T4-Einnahme festgestellt wurden [176–179]. Es scheint jedoch starke individuelle und dosisabhängige Unterschiede zu geben. So scheinen höhere L-T4-Dosen mit größeren Veränderungen der Körperzusammensetzung zu korrelieren.

Es konnten keine Veränderungen im RMR sowie im RQ festgestellt werden. Es wurde lediglich ein nicht signifikanter Anstieg des Grundumsatzes festgestellt. Diese Daten sind konsistent mit den Ergebnissen der Studien von Dubois et al. (2018) [176] und Samuels et al. (2018) [179]. Johannsen et al. (2012) [180] beobachteten jedoch einen leichten Anstieg des Grundumsatzes bei akuter Einnahme von $200\mu\text{g}$ L-T4 über drei Tage bei gesunden Probanden. Daher scheinen höhere L-T4-Dosierungen notwendig zu sein, um einen direkten Einfluss auf die RMR zu haben. Darüber hinaus wurde bei hypothyreoten und mit L-T4 behandelten Patienten, die Körpergewicht verloren, gezeigt, dass dieser Gewichtsverlust auf eine Ausscheidung von überschüssigem Körperwasser, nicht aber auf Fettverlust zurückzuführen ist [181].

Die RQ-Werte von > 1 unterstreichen die Tatsache, dass die Probanden zu allen Messzeitpunkten eher Kohlenhydrate als Fette als Energiesubstrat verwendeten. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine Stimulation der Lipolyse durch die Einnahme von T3 erreicht werden kann [182,183]. L-T4 scheint aufgrund seiner Funktion als Prohormon nicht geeignet zu sein, die Lipolyse bei einer sHT zu stimulieren.

Bei der Einnahme von L-T4 wurde ein leichter Anstieg der Mobilität beobachtet. Der Einfluss von L-T4 auf die Mobilität wurde bislang noch nicht untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Mobilität nicht direkt durch L-T4 erhöht wurde, sondern indirekt durch die Verminderung von Symptomen wie Müdigkeit und Lethargie und die damit einhergehende Steigerung der täglichen Aktivität. Dass eine erhöhte körperliche Aktivität im Alltag die Mobilität verbessert, wurde bereits nachgewiesen [184,185].

Darüber hinaus kann durch die Einnahme von L-T4 eine Steigerung der Kraftfähigkeit beobachtet werden. So verbesserten sich alle Ergebnisse der Krafttests signifikant, mit Ausnahme der Griffkraft der linken Hand, bei der eine nicht-signifikante Steigerung zu beobachten war. Auch die Leistungsfähigkeit (in Watt) zum Zeitpunkt der IANS nahm signifikant zu. Tanriverdi et al. (2019) hatten zuvor gezeigt, dass Patienten mit einer unbehandelten sHT signifikant weniger körperlich aktiv sind und im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte Griffkraft, eine signifikant reduzierte Kraft im M. Quadriceps femoris sowie eine signifikant reduzierte Ausdauerleistungsfähigkeit zeigen [186]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass diese Defizite durch eine L-T4-Therapie zumindest teilweise kompensiert werden können.

Da dies bisher die einzige Studie ist, die den direkten Einfluss der L-T4-Zufuhr auf die Kraftfähigkeit untersuchte, ist eine Ordnung in den gegenwärtigen Forschungsstand zum

jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Caraccio et al. (2005) haben jedoch bereits gezeigt, dass eine Behandlung mit L-T4 einen positiven Effekt auf die Ausdauerleistung hat. Die Autoren beschrieben, dass die belastungsinduzierte Laktatkonzentration durch L-T4 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt, reduziert werden konnte. Darüber hinaus erreichten die mit L-T4 behandelten Probanden höhere Herzfrequenzen als die Teilnehmer der Kontrollgruppe [187]. In ähnlicher Weise stellten Mainenti et al. (2009) eine erhöhte Sauerstoffaufnahme als Folge der L-T4-Einnahme fest [188]. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen die Beobachtungen, dass eine Behandlung mit L-T4 die Ausdauerleistungsfähigkeit bei Patienten mit einer sHT positiv beeinflusst.

Obwohl den Probanden dieser Untersuchung geraten wurde, ihr Bewegungs- und Ernährungsverhalten nicht zu ändern, wurde dies nicht dokumentiert, z. B. durch Schrittzähler oder Ernährungsprotokolle. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass insbesondere das tägliche Bewegungsverhalten durch die L-T4-bedingte verringerte Antriebslosigkeit und Müdigkeit zugenommen hat und dadurch die körperliche Leistungsfähigkeit anstieg. Außerdem wurde in dieser Studie keine Kontrollgruppe eingesetzt, sodass mögliche Störfaktoren wie Placeboeffekte oder das Ernährungs- und Bewegungsverhalten nicht berücksichtigt wurden.

4.3.5 Publikation 3: Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Einnahme von L-T4 bei Patienten mit einer sHT zu einer Verbesserung der Mobilität sowie der Kraft- und Ausdauerleistung führt. Veränderungen der Körperzusammensetzung, der RMR und des RQ konnten nicht festgestellt werden. Ob eine L-T4-Behandlung allein ausreicht, um körperliche Einschränkungen vollständig zu kompensieren und ein „gesundes“ Leistungsniveau zu erreichen, sollte in künftigen Studien untersucht werden, zum Beispiel durch einen Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Nichtsdestotrotz stellt die L-T4-Behandlung eine wichtige therapeutische Intervention bei der Behandlung von Patienten mit einer sHT dar und trägt wesentlich zur Verbesserung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit bei. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die körperliche Leistungsfähigkeit durch die Einnahme von L-T4 auch im (Leistungs-)Sport bei asymptomatischen Athleten, die von einer sHT betroffen sind, gesteigert werden könnte. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Hypothese zu untermauern.

4.4 Publikation 4

Die vierte Publikationen mit dem Titel „The influence of levothyroxine on quality of life in subclinical hypothyroidism“ der Autoren L. Hanke, S. Britz, P. Poeten, L. Spanke und P. Diel wurde im Jahr 2023 in der Zeitschrift „International Journal of Behavioral Medicine“ eingereicht. Die Publikation befindet sich aktuell „under review“. Im Rahmen der Studie wurde der Einfluss einer L-T4 Behandlung auf die QoL und die Minderung Hypothyreose spezifischer Symptome bei Patienten mit einer sHT untersucht.

4.4.1 Publikation 4: Einleitung

Eine große Zahl von Patienten berichtet trotz der Behandlung mit L-T4 über bestehende Symptome, die ihre gesundheitsbezogene QoL beeinträchtigen [173,174,189]. Als häufigste Symptome der Hypothyreose gelten Müdigkeit, Lethargie, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Veränderungen der Stimme und trockene Haut [174,175]. Die Persistenz der Symptome scheint altersabhängig zu sein und betrifft eher jüngere Patienten unter 50 Jahren [174]. Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen der L-T4-Behandlung auf die Lebensqualität und die Minderung Hypothyreose spezifischer Symptome bei Patienten mit einer sHT zu analysieren.

4.4.2 Publikation 4: Methodik

Die Angaben zu den Probanden wie auch Angaben zum zeitlichen Ablauf der Studie sind 4.3.2 zu entnehmen. Neben den in 4.3.2 beschriebenen Parametern wurde zusätzlich die QoL mittels SF-36 Fragebogen wie auch der Schweregrad von wahrgenommenen Hypothyreose-spezifischen Symptomen dokumentiert. Auf der Grundlage einer zuvor durchgeführten Umfrage zu Symptomen der Hypothyreose von Jaeschke et al. (1994) [190] und einer systematischen Übersichtsarbeit von Watt et al. (2006) [170] wurden insgesamt 24 typische Symptome der Hypothyreose identifiziert und den Teilnehmern zusätzlich zum SF-36-Fragebogen präsentiert. Analog zum SF-36 bezieht sich die Bewertungen der Symptome auf den Zeitraum der vergangenen vier Wochen.

4.4.3 Publikation 4: Ergebnisse

In allen acht Subskalen wurden kontinuierlich steigende Mittelwerte von t0 (M = 37,0 - 88,0) im Vergleich zu t1 (M = 52,0 - 93,2) und t2 (M = 53,6 - 94,6) beobachtet. Dementsprechend stiegen die Mittelwerte der körperlichen und geistigen Summenskala kontinuierlich an. Auffällig ist hierbei eine signifikant reduzierte körperliche Komponente mit hoher Streuung bei t0 ($17,40 \pm 104,56$), deren Werte bei t2 ($61,63 \pm 46,00$) um das 3,5-fache ansteigen. In ähnlicher Weise stiegen die Werte der psychischen Komponente von t0 ($36,40 \pm 15,80$) bis t2 ($45,92 \pm 12,40$) kontinuierlich an.

Signifikante Verbesserungen wurden zwischen den Zeitpunkten t0-t1 und t1-t2 für die Bereiche Vitalität, Psychische Gesundheit, und die psychische Komponente festgestellt. Zwischen t0-t2 zeigten sich Unterschiede in den Subskalen „Funktionsfähigkeit“, „körperliche Aspekte“, „emotionale Aspekte“ und „körperliche Komponente“.

Für die Subskalen Schmerz, allgemeiner Gesundheitszustand und soziale Aspekte wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Tabelle 10, Abbildung 9).

Tabelle 10: Dimensionen des SF-36

	t0	t1	t2	P value	Differences
Functional capacity	87.98 ± 15.80	93.20 ± 8.65	94.58 ± 6.95	0,029*	t0 → t2 ¹
Physical aspects	65.00 ± 38.19	81.00 ± 24.24	84.00 ± 27.84	0,036*	t0 → t2 ¹
Pain	77.08 ± 26.48	79.40 ± 21.23	88.20 ± 16.73	0,109	-
General health	64.48 ± 22.47	67.28 ± 21.38	69.32 ± 18.33	0,074	-

Vitality	37.00 ± 22.08	52.00 ± 19.15	53.60 ± 19.01	< 0,001*	t0 → t1 ³ t1 → t2 ¹
Social aspects	72.50 ± 27.48	77.00 ± 25.94	82.50 ± 19.76	0,536	-
Emotional aspects	53.33 ± 44.10	70.67 ± 38.87	74.67 ± 35.07	0,022*	t0 → t2 ¹
Mental health	55.84 ± 21.65	68.48 ± 16.51	70.08 ± 16.42	< 0,001*	t0 → t1 ³ t1 → t2 ¹
Physical component	17.40 ± 104.56	51.30 ± 57.33	61.63 ± 46.00	0,012*	t0 → t2 ¹
Mental component	36.40 ± 15.80	44.14 ± 13,11	45.92 ± 12.40	0,004*	t0 → t1 ² t1 → t2 ¹

*Statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

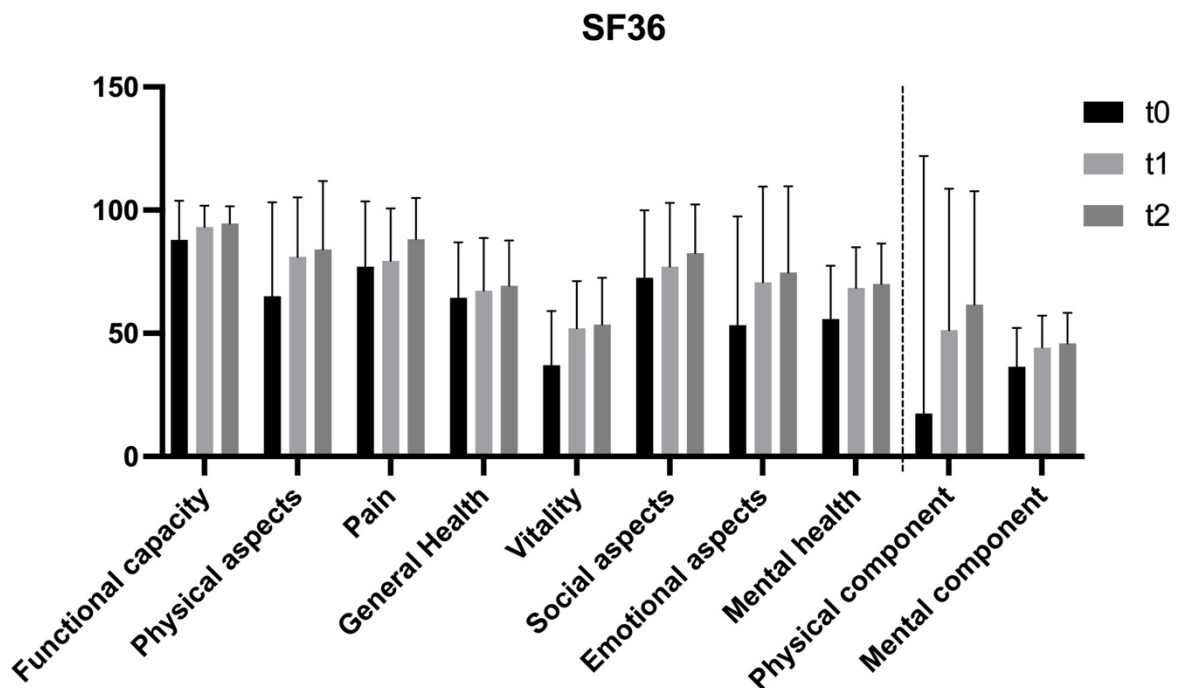


Abbildung 9: Veränderungen in den Dimensionen des SF-36

Die deskriptive Betrachtung der Mittelwerte der 24 aufgeführten Symptome zeigt bei 21 Symptomen eine Verringerung der angegebenen Werte im Vergleich von t0 zu t2. Lediglich die Mittelwerte der Symptome Libidoverlust (+0,1), sichtbare Schilddrüsenvergrößerung (+0,09) und Stimmveränderung (+0,06) stiegen zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zu t0 leicht (nicht-signifikant) an.

Eine signifikante Abnahme der Intensität zwischen den Zeitpunkten t0-t1 und t0-t2 wurde für die Symptome Müdigkeit, Gewichtszunahme, Konzentrationsschwäche, Adynamie und Nervosität angegeben.

Zwischen den Zeitpunkten t0 und t2 kam es zu einer signifikanten Abnahme der Intensität der Symptome trockene Haut, Kälteempfindlichkeit, Verstopfung, Schwellungen, frühzeitiges Erwachen, Trauer, allgemeines Unwohlsein und mangelnde Motivation.

Keine Veränderungen gab es bei der Intensität der Muskelsteifigkeit, der Amnesie, der Angst, dem verminderten Selbstvertrauen, dem Verlust der Libido, der Vergrößerung der

Schilddrüse, Schluckbeschwerden, Atemprobleme, Veränderungen der Stimme, Haarausfall und spröde/rissige Nägel (Tabelle 11, Abbildung 10).

Tabelle 11: Schweregrad der Symptome im Zeitverlauf

	t0	t1	t2	p-value	Differences
Dry skin	2.73 ± 1.28	2.15 ± 1.12	1.84 ± 1.21	0,002*	t0 → t2 ¹
Fatigue	3.27 ± 1.21	2.58 ± 1.10	2.36 ± 1.11	< 0,001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Weight gain	2.73 ± 1.40	1.31 ± 1.32	1.56 ± 1.26	< 0,001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Sensitivity to cold	2.27 ± 1.61	1.77 ± 1.24	1.60 ± 1.29	0,022*	t0 → t2 ¹
Constipation	1.38 ± 1.20	0.92 ± 1.02	0.92 ± 1.19	0,042*	t0 → t2 ¹
Muscle stiffness	1.62 ± 1.50	1.46 ± 1.20	1.40 ± 1.26	0,321	-
Swellings	1.46 ± 1.65	1.23 ± 1.45	0.88 ± 1.10	0,025*	t0 → t2 ¹
Early awakening	2.12 ± 1.51	1.56 ± 1.26	1.32 ± 1.14	0,027*	t0 → t2 ¹
Amnesia	1.15 ± 1.35	1.12 ± 1.34	0.96 ± 1.21	0,573	-
Sadness	2.04 ± 1.48	1.65 ± 1.20	1.32 ± 1.22	0,011*	t0 → t2 ¹
Lack of concentration	2.42 ± 1.33	1.96 ± 1.31	1.56 ± 1.23	0,002*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
General discomfort	2.12 ± 1.56	1.58 ± 1.30	1.40 ± 1.22	0,015*	t0 → t2 ¹
Adynamia	2.15 ± 1.43	1.50 ± 1.14	1.44 ± 1.20	0,002*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Anxiety	1.04 ± 1.34	0.77 ± 1.00	0.64 ± 1.04	0,094	-
Nervousness	1.88 ± 1.37	1.17 ± 0.96	1.08 ± 1.07	< 0,001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Reduced self-confidence	1.69 ± 1.61	1.46 ± 1.30	1.24 ± 1.23	0,053	-
Lack of motivation	2.23 ± 1.50	1.81 ± 1.27	1.20 ± 1.26	< 0,001*	t0 → t2 ¹
Loss of libido	1.19 ± 1.41	1.15 ± 1.26	1.20 ± 1.26	0,864	-
Enlargement of the thyroid gland	0.27 ± 0.72	0.27 ± 0.83	0.36 ± 0.95	0,943	-
Swallowing difficulties	0.50 ± 0.86	0.42 ± 0.81	0.20 ± 0.50	0,057	-
Respiratory Problems	0.73 ± 1.31	0.62 ± 0.98	0.44 ± 0.82	0,105	-
Voice changes	0.42 ± 0.64	0.50 ± 0.86	0.48 ± 0.82	0,755	-
Hair loss	1.73 ± 1.76	1.38 ± 1.50	1.36 ± 1.58	0,117	-
Rough / cracked nails	1.35 ± 1.44	1.31 ± 1.38	0.96 ± 1.34	0,640	-

*Statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

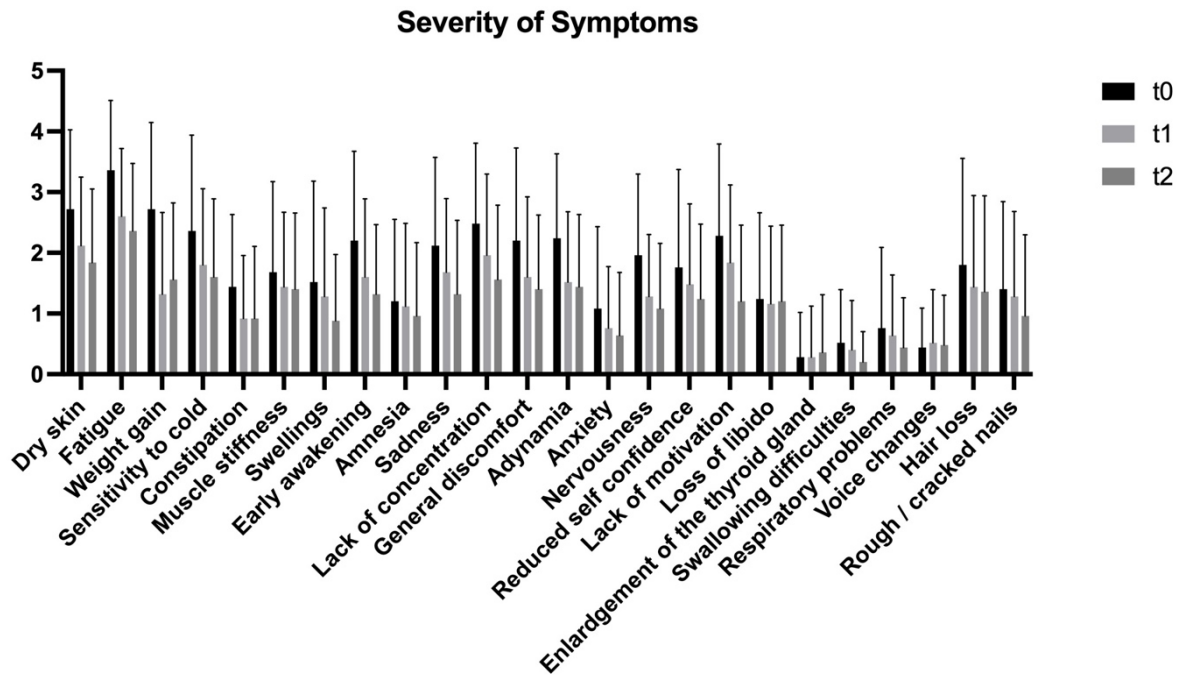


Abbildung 10: Veränderung Hypothyreose-spezifischer Symptome im Zeitverlauf

4.4.4 Publikation 4: Diskussion

Bei Patienten mit sHT wurde durch die Einnahme von L-T4 ein deutlicher Anstieg der Lebensqualität beobachtet. Abgesehen von den Subskalen Schmerz, allgemeiner Gesundheitszustand und soziale Aspekte des SF-36, bei denen ein nicht signifikanter Anstieg beobachtet wurde, nahmen alle anderen Subskalen einschließlich der körperlichen und geistigen Summenskala signifikant zu. Gleichzeitig nahmen die Beschwerden bei zwölf der 24 aufgeführten Symptome signifikant ab. Dennoch erreichten nur die vier SF-36-Skalen Funktionsfähigkeit, Schmerz, allgemeine Gesundheit und die körperliche Summenskala von allen zehn Skalen (einschließlich der körperlichen und psychischen Summenskala) die Werte der deutschen Vergleichsstichprobe [191]. Hervorzuheben ist, dass die Subskalen Schmerz und allgemeiner Gesundheitszustand, bei denen keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden konnten, bereits zum Zeitpunkt t0 hohe Ausgangswerte aufwiesen. Lankhaar et al. (2014) kamen in ihrer Studie zu identischen Ergebnissen. Die Einnahme von L-T4 führt zwar zu einer gesteigerten Lebensqualität, aber Defizite auf körperlicher und psychischer Ebene können nicht bei allen Patienten durch L-T4 vollständig kompensiert werden [171].

Grundsätzlich ist die Datenlage zu den Einflüssen von L-T4 auf die Lebensqualität jedoch nicht eindeutig. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse, die 21 Studien berücksichtigte, zeigte, dass weder die Lebensqualität noch die mit der Hypothyreose zusammenhängenden Symptome bei einer sHT durch die Einnahme von L-T4 verbessert werden konnten. Allerdings waren die Probanden in 14 der 21 eingeschlossenen Studien zu Beginn der Messungen asymptotisch. Die Autoren merkten an, dass Patienten mit einer sHT keine Verbesserung hinsichtlich Lebensqualität und Symptomerleben erwarten sollten, stark symptomatische Patienten jedoch von einer L-T4-Behandlung profitieren können [192].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen Übersichtsarbeit von Danicic et al. (2021) festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten ebenfalls, dass die Einnahme von L-T4 nicht zur Verbesserung der Lebensqualität bei einer sHT beiträgt, doch symptomatische Patienten von einer L-T4-Behandlung profitieren können [193]. Unsere Forschung untermauert diese Ergebnisse.

Dennoch kann die gezielte Behandlung spezifischer Symptome – ergänzend zur L-T4 Therapie – die QoL der Patienten weiter steigern. So wurde beispielsweise beobachtet, dass die QoL bei Patienten, die mit L-T4 behandelt werden, geringer ist, wenn gleichzeitig hohe BMI-Werte vorliegen [194]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ergänzende Maßnahmen, wie z. B. eine gezielte Gewichtsreduktion, die Lebensqualität weiter verbessern könnten.

4.4.5 Publikation 4: Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Einnahme von L-T4 die Lebensqualität bei symptomatischen Patienten mit einer sHT verbessern kann. Es ist jedoch davon auszugehen, dass weitere/ergänzende Interventionen auf z. B. Bewegungs- oder Ernährungsebene das Potential haben, die QoL von sHT-Patienten (weiter) zu steigern.

5 Gesamtesumme

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die in Kapitel 3 formulierten Forschungshypothesen aufgegriffen und diskutiert. Im Zentrum der Diskussion stehen insbesondere, über die Inhalte des 4. Kapitels hinausgehende, mechanistische Zusammenhänge. Aufbauend werden Empfehlungen für hypothyreote Patienten abgeleitet.

Forschungsfrage 1: Kann bei Patienten mit einer unbehandelten sHT durch eine Bewegungs- oder Ernährungsintervention die Ausschüttung von TSH, T4 und T3 stimuliert werden?

Das unter 4.2 vorgestellte Review zeigt, dass Ernährungsweisen wie ADF [132], eine kalorienreduzierte Kost [132] oder der Konsum von Lebensmitteln, die mit einer gesunden Schilddrüsenfunktion assoziiert sind [24], die Schilddrüsenfunktion von sHT-Patienten nicht signifikant beeinflussen können. Allerdings reduzieren derartige Ernährungsinterventionen Hypothyreose spezifische Symptome, wie einen erhöhten Körperfettanteil, eine Insulinresistenz, einen erhöhten Blutdruck und ein ungünstiges Lipidprofil. Gleichzeitig steigt die subjektiv wahrgenommene QoL [24,132]. Eine Meta-Analyse von Song et al. (2019) zeigt, dass Übergewicht das Risiko eine Hypothyreose zu entwickeln signifikant erhöht [195]. Mechanistisch scheint eine verminderte Affinität der Leptin-Rezeptoren Ursache für eine reduzierte TRH Freisetzung zu sein [196]. Daher scheinen gewichtsreduzierende Maßnahmen zwar nicht direkt, jedoch indirekt, das Potential zu haben, die Schilddrüsenfunktion zu verbessern. Direkte Einflüsse auf die Schilddrüsenfunktion können jedoch durch die gezielte Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln hervorgerufen werden. So kann durch das Spurenelement Selen der TSH-Spiegel im Blut reduziert und bei einem Teil der Patienten eine Euthyreose hervorrufen werden [133]. Durch das selenabhängige Enzym DIO erfolgt die Abspaltung eines Iod-Atoms und damit der Umbau von T4 zu T3 in der Zielzelle [42]. Darüber

hinaus können durch eine Seleneinnahme Schilddrüsen-Antikörper, die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und oxidativer Stress reduziert als auch die Synthese von Schilddrüsenhormonen und deren Transport optimiert werden [197]. Im Gegensatz zum Selen scheinen Phytoestrogene aus einem Soja-Präparat das Potenzial zu haben die TSH Konzentrationen zu erhöhen und die Hypothyreose zu verstärken [23]. Zu dem gleichen Ergebnis kommt eine Meta-Analyse von Ottun et al. (2019). In der Übersichtsarbeit konnte eine signifikante Steigerung des TSH durch die Einnahme von Phytoestrogenen beobachtet werden. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Studien mit euthyreoten Individuen ebenso in dem Review berücksichtigt wurden [198]. Der konkrete Mechanismus hinter dem Anstieg des TSH wurde bislang noch nicht aufgeklärt. Vermutlich liegt eine Hemmung der TPO-Aktivität und damit eine einhergehend reduzierte Schilddrüsenhormonsynthese zu Grunde [199].

Analog zu den ernährungsbezogenen Studien konnten die bewegungsbezogenen Studien, die in das Review eingeschlossen wurden, ebenso keine Effekte einer Trainingsintervention auf die Schilddrüsenfunktion zeigen. Allerdings konnten Hypothyreose spezifische Beschwerden wie ein erhöhtes Körpergewicht, die IMT [139], ein ungünstiges Lipidprofil, CRP und Schilddrüsenantikörper [134] reduziert werden. Dass körperliche Aktivität die Herz-Kreislauf-Funktion, Übergewicht und das Lipidprofil bei euthyreoten Individuen positiv beeinflussen kann, ist bereits gut erforscht [200–206]. Diese Effekte scheinen auf hypothyreote Patienten übertragbar zu sein. Einhergehend konnte gezeigt werden, dass Ausdauertraining die QoL bei den Patienten mit einer sHT erhöht. Auch dieser Effekt konnte bereits bei euthyreoten Individuen nachgewiesen werden [207,208]. Die in dem Review berücksichtigten Studien deuten darauf hin, dass Ausdauertraining nicht das Potential hat die Schilddrüsenhormonfreisetzung zu beeinflussen. Aufgrund der starken methodischen Unterschiede der Untersuchungen und der geringen Anzahl an Studien zu diesem Thema ist zunächst weitere Forschungsarbeit nötig. Dennoch stellt ein Ausdauertraining eine sinnvolle Intervention dar, um die Beschwerden und die QoL der sHT-Patienten zu verbessern.

Forschungsfrage 2: Kann durch ein Ausdauertraining die Ausschüttung von TSH, T3 und T4 bei prä- und postmenopausalen Frauen stimuliert werden?

Im Rahmen der unter 4.3 dargestellten Studie konnten keine Veränderungen der Hormone TSH, fT4 und fT3 zwischen prä- und postmenopausalen Frauen festgestellt werden. Es ist jedoch bekannt, dass die TSH-Konzentrationen mit zunehmendem Alter ansteigen [160,209,210]. Wahrscheinlich konnten diese Unterschiede durch die niedrige Stichprobengröße nicht sichtbar gemacht werden. Auf eine akute 30-minütige Ausdauerbelastung reagierten die prämenopausalen Frauen mit einer erhöhten TSH-Freisetzung. Dieser Effekt konnte bei den postmenopausalen Frauen nur deskriptiv, jedoch nicht signifikant, festgestellt werden. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen weiterer Studien überein, die einen Anstieg des TSH durch ein akutes Ausdauertraining feststellen konnten [106,148,149]. Mechanistisch führt vermutlich der trainingsbedingte Anstieg der RMR und der Noradrenalin-Konzentration zu einem erhöhten Bedarf an Schilddrüsenhormonen und einen einhergehenden Anstieg des TSH [211]. Nach der sechswöchigen Ausdauertrainingsintervention der postmenopausalen Frauen konnte auch deskriptiv keine erhöhte TSH-Freisetzung mehr beobachtet werden. Darüber hinaus zeigten

die postmenopausalen Frauen nach der Intervention eine signifikant reduzierte fT3-Freisetzung. Es liegt die Vermutung nahe, dass durch trainingsinduzierte Adaptationen der postmenopausalen Frauen eine reduzierte Menge an Schilddrüsenhormonen benötigt wird, um die Stoffwechselaktivität zu steigern. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass eine Ausdauertrainingsintervention zu einer Vermehrung der Schilddrüsenhormonrezeptoren führt [212,213]. Als Konsequenz könnte eine reduzierte Menge an Schilddrüsenhormonen im Zielgewebe nötig sein, um die Stoffwechselaktivität zu erhöhen. Diese Effekte müssen jedoch noch in Humanstudien überprüft werden. Weiterhin sind Studie nötig, insbesondere mit hypothyreoten Patienten, um die klinische Relevanz dieser Effekte zu überprüfen.

Forschungsfrage 3: Inwiefern kann durch die Einnahme von L-T4 die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer diagnostizierten sHT beeinflusst werden?

Die in Kapitel 4.3 dargestellte Studie untersuchte inwiefern eine L-T4-Substitution bei Patienten mit einer diagnostizierten sHT die Körperzusammensetzung, die RMR und den RQ beeinflusst. Darüber hinaus wurde überprüft ob durch die Einnahme von L-T4 die Beweglichkeit, die Ausdauer und die Kraftfähigkeit der Patienten gesteigert werden kann. Nach hormoneller Behandlung der Patienten, daher nach Normalisierung des TSH-Wertes, konnten keine signifikanten Veränderungen des Körpergewichts, des BMI, der Skelettmuskelmasse und des Körperfettanteils nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit Daten weiterer Studien überein, die ebenfalls keine Effekte von L-T4 auf die genannten Parameter zeigen konnten [176–178,214]. Bei Betrachtung der Rohdaten können jedoch starke interindividuelle Unterschiede festgestellt werden. So reagierten beispielsweise vereinzelt Probanden mit einem Muskelmassezuwachs von > 1,0 kg bei gleichzeitiger Fettmassereduktion von > 1,5 kg während bei anderen Probanden auch deskriptiv keine Veränderungen der Körperkomposition sichtbar wurde. Dasselbe konnte für Veränderungen der RMR festgestellt werden. Während bei einigen Probanden der Grundumsatz um 300 kcal anstieg, veränderte sich dieser bei dem Großteil der Probanden nicht, oder viel sogar geringfügig ab. Johannsen et al. (2012) konnten zeigen, dass Veränderungen hinsichtlich der RMR dosisabhängig zu sein scheinen. So konnten die Autoren einen Anstieg der RMR nach Einnahme von 200 µg L-T4 bei euthyreoten Probanden feststellen.

Wie in 4.3.4 erwähnt konnte eine leichte, jedoch signifikante Steigerung der Mobilität der Probanden festgestellt werden. Diese ist jedoch wahrscheinlich auf eine Steigerung der Alltagsaktivität zurückzuführen [184,185] und weniger auf direkte Effekte des L-T4. Interessanterweise scheint die Mobilität von älteren Menschen (> 70 Jahre) mit einer milden sHT (TSH: 4,5 – 7,0 mIU/L) besser zu sein, als die Mobilität euthyreoter Individuen im gleichen Alter. Bei einer stärkeren sHT (TSH: >7,1 – 20,0 mIU/L) kann dieser Effekt jedoch nicht mehr gezeigt werden [215]. Darüber hinaus kann durch die Einnahme von L-T4 eine Steigerung der Kraftfähigkeit beobachtet werden. So verbesserten sich alle Ergebnisse der Krafttests signifikant, mit Ausnahme der Griffkraft der linken Hand, bei der eine nicht-signifikante Steigerung zu beobachten war. Schilddrüsenhormone regulieren die Transkription mehrerer Gene. Beispielsweise wird im Skelettmuskel das Gen für die schwere Myosin-Kette Typs I, Aktin und die Ca²⁺-ATPase-Pumpe des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) kodiert [117,216–218]. Höhere T4-Konzentrationen fördern wahrscheinlich die Expression von schnellen

Myosin-Isoformen und niedrige Konzentrationen der langsameren Myosin-Isoformen [219,220]. Dies könnte eine Ursache dafür darstellen, dass die Verkürzungsgeschwindigkeit der Skelettmuskeln mit steigenden Schilddrüsenkonzentrationen zunimmt [218,221]. Darüber hinaus erfolgt die Codierung von GLUT4 in den Myozyten durch T3 [222]. Eine L-T4 bedingte erhöhte T3-Konzentration im Muskelgewebe bewirkt möglicherweise eine bessere Glukose-Versorgung der Muskulatur und damit eine Steigerung der Leistungsfähigkeit. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass Kraft-Defizite durch eine L-T4-Therapie zumindest teilweise kompensiert werden können.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch L-T4 die Leistungsfähigkeit (in Watt) der Probanden zum Zeitpunkt der IANS signifikant zunahm. Auch andere Studien konnten positive Effekte einer L-T4-Behandlung auf die Ausdauerfähigkeit zeigen [187,223]. Eine mögliche Ursache für die L-T4 bedingte Steigerung der Ausdauerfähigkeit könnte eine T3-induzierte Transkription des Gens für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ -Coaktivator-1 α (PGC-1 α) darstellen. PGC-1 α reguliert die mitochondriale Biogenese und stellt damit einen wichtigen Einflussfaktor der Mitochondriendichte und einer einhergehenden erhöhten ATP-Produktion dar. Dieser Effekt wird durch die transkriptionelle Stimulierung von Genen, die für Mitochondrien kodieren, durch eine spezifische Isoform des Schilddrüsenhormon-Rezeptors (p43), der in den Mitochondrien vorhanden ist, unterstützt [224]. Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen, dass eine Behandlung mit L-T4 die Ausdauerleistungsfähigkeit bei Patienten mit einer sHT positiv beeinflusst.

Forschungsfrage 4: Inwiefern kann durch die Einnahme von L-T4 die QoL bei Patienten mit einer diagnostizierten sHT beeinflusst werden?

Bei Patienten mit einer sHT wurde durch die Einnahme von L-T4 ein deutlicher Anstieg der Lebensqualität beobachtet. Abgesehen von den Subskalen Schmerz, allgemeiner Gesundheitszustand und soziale Aspekte des SF-36, bei denen ein nicht signifikanter Anstieg beobachtet wurde, nahmen alle anderen Subskalen einschließlich der körperlichen und geistigen Summenskala signifikant zu. Gleichzeitig nahmen die Beschwerden bei zwölf der 24 aufgeführten Symptome signifikant ab. Dennoch erreichten nur die vier SF-36-Skalen Funktionsfähigkeit, Schmerz, allgemeine Gesundheit und die körperliche Summenskala von allen zehn Skalen (einschließlich der körperlichen und psychischen Summenskala) die Werte der deutschen Vergleichsstichprobe [191]. Lankhaar et al. (2014) kamen in ihrer Studie zu identischen Ergebnissen. Die Einnahme von L-T4 führt zwar zu einer gesteigerten Lebensqualität, aber Defizite auf körperlicher und psychischer Ebene können nicht bei allen Patienten durch L-T4 vollständig kompensiert werden [171]. Die Datenlage bzgl. der Einflüsse von L-T4 auf die QoL bei Patienten mit einer sHT sind kontrovers. Grundsätzlich scheint eine Behandlung die QoL nur bei gleichzeitiger Präsenz von Symptomen zu verbessern [193,225]. Die Einnahme von L-T4 bei asymptomatischen sHT-Patienten scheint daher keine zusätzlichen Vorteile zu liefern. Die Ergebnisse unserer Untersuchung untermauern diese Ergebnisse.

Dennoch gibt es trotz der „erfolgreichen“ Behandlung mit L-T4 einen großen Anteil von Patienten, die unter Hypothyreose-bedingten Symptomen leiden [170,171,226]. Der Grund dafür ist unklar. Die zirkulierenden Schilddrüsenhormonkonzentrationen werden durch die

Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit einem individuellen Sollwert reguliert [227]. Unterschiede im individuellen Sollwert könnten erklären, warum Patienten mit ähnlichen TSH-Konzentrationen unterschiedlich auf eine L-T4-Behandlung ansprechen. Dennoch zeigten Studien, in denen unterschiedliche TSH-Werte hervorgerufen wurden, im Allgemeinen keine TSH-abhängige Veränderungen der Lebensqualität oder anderer klinischer Parameter [214,228,229]. Darüber hinaus haben Patienten, die mit L-T4 behandelt werden, häufig ein höheres Verhältnis von fT4 zu fT3 als euthyreote Individuen. Bei einigen (mit L-T4 behandelten) Patienten mit normalisiertem TSH liegen die T3-Konzentrationen im Serum unter dem Referenzbereich, während die Konzentrationen von fT4 im Normbereich liegen [230–232]. An dieser Stelle liegt möglicherweise ein Ansatzpunkt für die Ursache von persistierenden Symptomen, trotz L-T4-Behandlung. Es konnte gezeigt werden, dass eine L-T4-Monotherapie die physiologischen T3-Konzentrationen in allen Geweben von hypothyreoten Ratten nicht wiederherstellen kann [233,234]. Für eine sichere Übertragung dieser Erkenntnis auf den Menschen fehlt es jedoch an Humanstudien.

In Tabelle 12 werden unter Berücksichtigung der durchgeführten Projekte praktische Handlungsableitungen für Patienten mit einer sHT abgeleitet.

Tabelle 12: Ableitung praktischer Handlungsableitungen auf Basis der durchgeführten Projekte

	Praktische Handlungsableitung	Effekt
Publikation 1	Gewichtsreduktion durch ADF oder CR	- Verminderung Hypothyreose-spezifischer Erscheinungen (z. B. Übergewicht, HOMA-IR, LDL)
	Ernährungsweise, die Nährstoffe enthält, die mit einer gesunden Schilddrüsenfunktion assoziiert sind – insbesondere Selen	- Verminderung Hypothyreose-spezifischer Erscheinungen (z. B. Lipidprofil, Übergewicht) - Steigerung der QoL - Reduktion des TSH
	Moderater Konsum von sojahaltigen Lebensmitteln	- Verhinderung einer Progression der Hypothyreose
	Durchführung eines Ausdauertrainings an mindestens 3 Tagen pro Woche	- Verminderung Hypothyreose-spezifischer Symptome (z. B. Übergewicht, CRP, Antikörper) - Steigerung der QoL
Publikation 2	Durchführung einer Ausdauertrainingsintervention für postmenopausale Frauen	- Trainingsbedingt sind vermutlich niedrigere Schilddrüsenhormonkonzentrationen nötig, um die Stoffwechselaktivität zu erhöhen
Publikation 3	Korrekte L-T4 Einstellung bei einer sHT, insbesondere beim Vorhandensein von körperlichen Leistungseinschränkungen	- (indirekte) Steigerung der Mobilität - Steigerung der Kraftfähigkeit - Steigerung der Ausdauerfähigkeit
Publikation 4	Korrekte L-T4 Einstellung bei einer sHT beim Vorhandensein von Symptomen	- Reduzierung der Stärke vorhandener Symptome (jedoch nicht unbedingt die vollständige Eliminierung dieser) - Steigerung der QoL

6 Fazit und Ausblick

Die hier dargestellten Untersuchungen liefern wichtige Erkenntnisse zur adäquaten Behandlung von Patienten mit einer (subklinischen) Hypothyreose. Obwohl die hormonelle Behandlung die einzige Behandlungsform einer Hypothyreose darstellt, berichtet ein großer Teil der Patienten trotz abgeschlossener Therapie, d.h. hormonell hervorgerufener Euthyreose, von bestehenden Beschwerden [170,171,226]. Aus diesem Grund besteht Notwendigkeit der Entwicklung einer ergänzenden bzw. bei einer milder sHT möglicherweise sogar einer alternativen Therapiemaßnahme. Es konnte gezeigt werden, dass Interventionen auf Bewegungs- oder Ernährungsebene das Potential haben, die QoL der Patienten zu verbessern. So konnte beispielsweise durch eine Kalorienrestriktion oder Intervallfasten zwar keine Veränderungen der Schilddrüsenfunktion, jedoch eine Verbesserung Hypothyreose-spezifischer ungünstiger Begleiterscheinungen gezeigt werden. Die Forschungslücke hinsichtlich ernährungsspezifischer Interventionen ist jedoch groß. Zum jetzigen Zeitpunkt können lediglich Tendenzen, jedoch keine eindeutigen Aussagen abgeleitet werden. Ein weiterer möglicher Forschungsansatz liegt hier beispielsweise bei einer anti-entzündlichen Ernährungsweise bei einer Hashimoto Thyreoiditis.

Ebenso kann eine Ausdauertrainingsintervention die QoL wie auch die Entstehung ungünstiger Begleiterscheinungen einer Hypothyreose (z. B. Übergewicht oder ein ungünstiges Lipidprofil) von sHT-Patienten positiv beeinflussen. Es konnten Hinweise identifiziert werden, dass eine Ausdauertrainingsintervention dazu beitragen könnte, dass die Stoffwechselaktivität auch bei niedrigeren Schilddrüsenhormonkonzentrationen (im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Intervention) erhöht werden kann. Möglicherweise könnte eine reduzierte Dosierung des Schilddrüsenpräparates Bei Patienten, oder sogar der Verzicht einer hormonellen Behandlung bei einer milden sHT durch ein gezieltes Trainingsprogramm induziert werden. Die klinische Relevanz des Effektes gilt es jedoch in zukünftigen Forschungsprojekten, bei denen hypothyreote Patienten inkludiert werden, zu überprüfen.

Darüber hinaus stellt die Behandlung mit L-T4 eine geeignete Strategie dar, um Leistungseinschränkungen vor allem im Kraft- und Ausdauerbereich bei Patienten mit einer sHT zu kompensieren. Ob durch eine L-T4-Behandlung ein „gesundes“ Leistungsniveau erzielt werden kann, ist allerdings noch unklar. Obwohl eine L-T4-Therapie bei einer sHT nicht zwingend erforderlich ist, scheint es jedoch so, dass nicht nur symptomatische Patienten, sondern möglicherweise auch asymptomatische Patienten, die (leistungs-)sportlich aktiv sind, von einer L-T4-Behandlung profitieren können. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um Einflüsse von L-T4 auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei unterschiedlichen Patientengruppen zu verstehen. Dass eine L-T4-Behandlung bei symptomatischen Patienten jedoch die QoL erhöht, konnte nachgewiesen werden. Welche Maßnahmen jedoch dazu beitragen die QoL der Patienten weiter – auf ein gesundes Niveau – zu steigern, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Die im Rahmen dieser Promotion durchgeführten Untersuchungen liefern hierfür wertvolle Ansatzpunkte.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923–931. doi:10.1210/JC.2013-2409
- [2] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1562–1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- [3] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; 379: 1142–1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
- [4] Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 501–510. doi:10.1530/eje.1.02124
- [5] Jaeschke R, Guyatt G, Cook D, et al. Spectrum of quality of life impairment in hypothyroidism. *Quality of life research* 1994; 3: 323–327. doi:10.1007/BF00451724
- [6] Dew R, Okosieme O, Dayan C, et al. Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2017; 6. doi:10.1186/S13643-017-0457-Z
- [7] J O, R P, F K, et al. 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: 161–167. doi:10.1089/THY.2010.0191
- [8] Shin YW, Choi YM, Kim HS, et al. Diminished Quality of Life and Increased Brain Functional Connectivity in Patients with Hypothyroidism After Total Thyroidectomy. *Thyroid* 2016; 26: 641–649. doi:10.1089/THY.2015.0452
- [9] Vigário PDS, Vaisman F, Coeli CM, et al. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life-a Brazilian multicentre study. *Endocrine* 2013; 44: 434–440. doi:10.1007/S12020-013-9886-1
- [10] Thvilum M, Brandt F, Brix TH, et al. Hypothyroidism is a predictor of disability pension and loss of labor market income: A danish register-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 3129–3135. doi:10.1210/jc.2014-1407
- [11] Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Excess mortality in patients diagnosed with hypothyroidism: a nationwide cohort study of singletons and twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1069–1075. doi:10.1210/JC.2012-3375
- [12] Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid Research and Practice* 2013; 10: 9–11. doi:10.4103/0973-0354.106807
- [13] Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen JACG, et al. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance. *Res Q Exerc Sport* 2014; 85: 365–389
- [14] A D la V, P S. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: R225–R245. doi:10.1530/ERC-17-0515
- [15] Kim MJ, Kim SC, Chung S, et al. Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2020; 61: 126558. doi:10.1016/J.JTEMB.2020.126558
- [16] MB Z, J K. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002; 12: 867–878. doi:10.1089/105072502761016494
- [17] JS S, JBS M, TEC de F, et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *Int J Vitam Nutr Res* 2019; 89: 80–88. doi:10.1024/0300-9831/A000262

- [18] Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep* 2020; 10. doi:10.1038/S41598-020-67719-7
- [19] A K, B R-I, B R-I. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 80–90. doi:10.5604/17322693.1136383
- [20] KZ A, S M, K L, et al. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2019; 5. doi:10.1136/BMJSEM-2019-000524
- [21] WS H, MD Y, MS L, et al. Effect of treadmill exercise on circulating thyroid hormone measurements. *Med Princ Pract* 2004; 13: 15–19. doi:10.1159/000074045
- [22] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: 332–336. doi:10.1136/BMJ.B2535
- [23] Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1442–1449. doi:10.1210/jc.2010-2255
- [24] Gaag E Van Der, Palen J Van Der, Schaap P, et al. A Lifestyle (Dietary) Intervention Reduces Tiredness in Children with Subclinical Hypothyroidism , a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17. doi:10.3390/ijerph17103689
- [25] Y I, K M, N M, et al. Thyroid Function Decline and Diet in Female High School Long-distance Runners. *Acta Med Okayama* 2019; 73: 127–133. doi:10.18926/AMO/56648
- [26] Groscurth P. Schilddrüse. In: Drenckhahn D, Asan E, Benninghoff A, Hrsg. *Anatomie: makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Elsevier Urban & Fischer; 2004: 197–203
- [27] Schünke M. Hals und innere Organe: 78 Tabellen. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. *Prometheus*. Thieme; 2005
- [28] Consortia Springer Medizin. ANATOMIE DER SCHILDDRÜSE. *Heilberufe* 2015; 67: 13. doi:https://doi.org/10.1007/s00058-015-1851-3
- [29] Tillmann B. Hals. In: Rauber A, Kopsch F, Hrsg. *Anatomie des Menschen: Lehrbuch u. Atlas. Band 1 Bewegungsapparat*. 1987: 653–671
- [30] Auernhammer C, Engelhardt D, Knesewitsch P, et al. Schilddrüse. In: Auernhammer C, Engelhardt D, Göke B, et al., Hrsg. *Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel*. Urban & Fischer; 2004: 33–93
- [31] Bätge B, Dodt C. Endokrines System. In: *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - greifbar - ver- ständlich*. Elsevier Urban & Fischer; 2011: 766–843
- [32] Horn A, Vosberg H, Wagner H. Schilddrüse konkret: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenkrankheiten ; 105 Tabellen (2., neubearb. Aufl.). Thieme; 1999
- [33] Lüllmann-Rauch R. Schilddrüse. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009: 432–436
- [34] Kleine B, Rossmannith WG. Hormone und Hormonsystem: Eine Endo- krinologie für Biowissenschaftler. *Springer-Lehrbuch*. Springer; 2007
- [35] Horn F. Schilddrüsenhormone. In: *Biochemie des Menschen*. Georg Thieme Verlag KG; 2015: 420–426
- [36] Clauss W, Clauss C. *Humanbiologie kompakt. Lehrbuch*. Springer Spektrum; 2018
- [37] Grünwald F, Derwahl KM. Henning informiert. *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen: Ein Leitfaden für Klinik und Pra- xis*. Lehmanns Media; 2014

- [38] Schäffler A. Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 824–834. doi:10.3238/ARZTEBL.2010.0827
- [39] Feldkamp J, Scherbaum WA. Schilddrüse. In: Nawroth PP, Ziegler R., Hrsg. *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer; 2001: 103–154
- [40] Hackney AC, Davis HC, Lane AR. Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise. *Front Horm Res* 2016; 47: 1–11. doi:10.1159/000445147
- [41] Hotze LA, Schumm-Draeger PM. *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie* (5. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage). BMV Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH; 2003
- [42] Cooper DS, Ladenson PW. Embryology, Anatomy and Histology. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York: McGraw-Hill Education Ltd; 2017: 171
- [43] Dittgen L, Prinz C. Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nebenniere. In: Prinz C, Hrsg. *Springer-Lehrbuch. Basiswissen Innere Medizin*. Springer; 2012: 216–288
- [44] Reincke M, Gain T, Bottermann P. Schilddrüsenerkrankungen. In: Classen M, Diehl K, Kochsiek K, et al., Hrsg. *StudentConsult. Innere Medizin*. Urban & Fischer; 2004: 1450–1476
- [45] Gärtner R, Reincke M. Schilddrüse. In: Siegenthaler W, Amann-Vesti B, Hrsg. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. Thieme; 2006: 270–290
- [46] Schweizer U, Schlicker C, Braun D, et al. Crystal structure of mammalian selenocysteine-dependent iodothyronine deiodinase suggests a peroxiredoxin-like catalytic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 10526–10531. doi:10.1073/PNAS.1323873111/SUPPL_FILE/PNAS.201323873SI.PDF
- [47] Thomas SR, McTamney PM, Adler JM, et al. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands. *J Biol Chem* 2009; 284: 19659–19667. doi:10.1074/JBC.M109.013458
- [48] Dietrich JW, Tesche A, Rickardt CR, et al. Thyrotropic feedback control: Evidence for an additional ultrashort feedback loop from fractional analysis. *Cybern Syst* 2010; 35: 315–331
- [49] Kakita T, Odell WD. Pituitary gland: one site of ultrashort-feedback regulation for control of thyrotropin. *Am J Physiol* 1986; 250. doi:10.1152/AJPENDO.1986.250.2.E121
- [50] Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. *J Thyroid Res* 2012; 2012. doi:10.1155/2012/351864
- [51] Gauna C, van den Berghe GH, van der Lely AJ. Pituitary function during severe and life-threatening illnesses. *Pituitary* 2005; 8: 213–217. doi:10.1007/S11102-006-6043-3
- [52] O'Shea PJ, Bassett JHD, Cheng S, et al. Characterization of skeletal phenotypes of TR α 1 PV and TR β PV mutant mice: implications for tissue thyroid status and T3 target gene expression. *Nucl Recept Signal* 2006; 4: nrs.04011. doi:10.1621/NRS.04011
- [53] TP A, RV J. Geriatric thyroidology: An update. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 542. doi:10.4103/2230-8210.98006
- [54] TP A, RV J. Geriatric thyroidology: An update. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 542. doi:10.4103/2230-8210.98006
- [55] Uygur MM, Yoldemir T, Yavuz DG. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric* 2018; 21: 542–548. doi:10.1080/13697137.2018.1514004
- [56] Cho BA, Yoo SK, Song YS, et al. Transcriptome Network Analysis Reveals Aging-Related Mitochondrial and Proteasomal Dysfunction and Immune Activation in Human Thyroid. *Thyroid* 2018; 28: 656. doi:10.1089/THY.2017.0359

- [57] Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women : physiology and diseases. 2017; 16: 33–37
- [58] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715. doi:10.1210/EDRV-16-6-686
- [59] Burroughs V, Shenkman L. Thyroid Function in the Elderly. *Am J Med Sci* 1982; 283: 8–17. doi:10.1097/00000441-198201000-00002
- [60] Burroughs V, Shenkman L. Thyroid function in the elderly. *Am J Med Sci* 1982; 283: 8–17. doi:10.1097/00000441-198201000-00002
- [61] Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499. doi:10.1210/JCEM.87.2.8182
- [62] Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 773–779. doi:10.1111/J.1365-2265.2012.04463.X
- [63] Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, et al. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1147–1153. doi:10.1210/JC.2012-3191
- [64] Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–1562. doi:10.1210/JC.2011-3020
- [65] Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134. doi:10.1210/JCEM.77.5.8077303
- [66] TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493. doi:10.1111/J.1365-2265.1977.TB01340.X
- [67] Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006; 52: 104–111. doi:10.1373/CLINCHEM.2005.055194
- [68] Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny* 2017; 16: 33–37. doi:10.5114/PM.2017.68588
- [69] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715. doi:10.1210/EDRV-16-6-686
- [70] Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 287–303. doi:10.1016/J.ECL.2013.02.008
- [71] Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–1562. doi:10.1210/JC.2011-3020
- [72] Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3944–3950. doi:10.1210/JC.2012-2481
- [73] Jasim S, Gharib H. Thyroid And Aging. *Endocrine Practice* 2018; 24: 369–374. doi:10.4158/EP171796.RA
- [74] Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, et al. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22: 41–55. doi:10.1016/J.CCC.2005.08.006

- [75] Silvestri E, Lombardi A, de Lange P, et al. Age-related changes in renal and hepatic cellular mechanisms associated with variations in rat serum thyroid hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294. doi:10.1152/AJPENDO.00044.2008
- [76] Mulder JE. Thyroid disease in women. *Med Clin North Am* 1998; 82: 103–125. doi:10.1016/S0025-7125(05)70596-4
- [77] Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 2012; 96: 203–221. doi:10.1016/J.MCNA.2012.01.005
- [78] Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician* 2012; 86: 244–251
- [79] 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; 18. doi:10.4158/EP12280.GL
- [80] Hintze G. Hypothyreose. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, et al., Hrsg. *DGIM Innere Medizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2015: 1–9
- [81] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1562–1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- [82] Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid Research and Practice* 2013; 10: 9–11. doi:10.4103/0973-0354.106807
- [83] Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A, et al. Latent hypothyroidism in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 430–438. doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0430
- [84] Gutekunst R. Hashimoto-Thyreoiditis: Diagnostik und Verlaufskontrolle. Primäre Diagnostik und Verlaufskontrolle der Struma 9 Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Homburg-Saar 2019; 348–355. doi:10.1515/9783110876345-050/HTML
- [85] Lippert H, Herbold D, Lippert-Burmester W. *Anatomie: Text und Atlas*. Urban&Fischer Verlag; 2017: 386–387
- [86] Pearce E n. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 8–13. doi:10.1258/175404507780456746
- [87] Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2952–2958. doi:10.1001/JAMA.290.22.2952
- [88] Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2021; 103: 605–613
- [89] Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, et al. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005; 22: 23–38. doi:10.2165/00002512-200522010-00002
- [90] Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, et al. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Endocr Res* 2009; 34: 80–89. doi:10.1080/07435800903156340
- [91] Weissel M. Role of desiccated thyroid extracts in the treatment of hypothyroidism: an update. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019; 12: 159–164. doi:10.1007/S41969-019-0071-X
- [92] Toloza FJK, Suarez NRE, el Kawkgi O, et al. Patient Experiences and Perceptions Associated with the Use of Desiccated Thyroid Extract. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56. doi:10.3390/MEDICINA56040161
- [93] Shakir MKM, Brooks DI, Mcaninch EA, et al. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in

- Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: E4400–E4413. doi:10.1210/CLINEM/DGAB478
- [94] Idrees T, Palmer S, Maclel RMB, et al. Liothyronine and Desiccated Thyroid Extract in the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid* 2020; 30: 1399–1413. doi:10.1089/THY.2020.0153
- [95] Caralis DG, Edwards L, Davis PJ. Serum total and free thyroxine and triiodothyronine during dynamic muscular exercise in man. *Am J Physiol* 1977; 233. doi:10.1152/AJPENDO.1977.233.2.E115
- [96] Hackney AC, Gullledge T. Thyroid Hormone Responses During an 8-Hour Period Following Aerobic and Anaerobic Exercise. *Physiol Res* 1994; 43: 1–5
- [97] Límanová Z, Šonka J, Kratochvíl O, et al. Effects of exercise on serum cortisol and thyroid hormones. *Exp Clin Endocrinol* 1983; 81: 308–314. doi:10.1055/S-0029-1210241
- [98] O'connell M, Robbins DC, Horton ES, et al. Changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyronine during prolonged moderate exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 242–246. doi:10.1210/JCEM-49-2-242
- [99] Refsum HE, Strømme SB. Serum thyroxine, triiodothyronine and thyroid stimulating hormone after prolonged heavy exercise. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 455–459. doi:10.3109/00365517909106131
- [100] Terjung RL, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. *Am J Physiol* 1971; 220: 1840–1845. doi:10.1152/AJPLEGACY.1971.220.6.1840
- [101] McMurray RG, Hackney AC. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med* 2005; 35: 393–412. doi:10.2165/00007256-200535050-00003
- [102] Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diabetes Metab Rev* 1986; 1: 385–408. doi:10.1002/DMR.5610010404
- [103] McMurray RG, Eubank TK, Hackney AC. Nocturnal hormonal responses to resistance exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1995 72:1 1995; 72: 121–126. doi:10.1007/BF00964126
- [104] Berchtold P, Berger M, Cüppers HJ, et al. Non-glucoregulatory hormones (T4, T3, rT3, TSH, testosterone) during physical exercise in juvenile type diabetics. *Horm Metab Res* 1978; 10: 269–273. doi:10.1055/S-0028-1093412
- [105] Sander M, Rocker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med* 1988; 9: 123–126. doi:10.1055/s-2007-1024992
- [106] Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26: 830–834
- [107] Kocahan S, Dundar A. Effects of different exercise loads on the thyroid hormone levels and serum lipid profile in swimmers. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 1868–1891. doi:10.1515/hmbci-2018-0025
- [108] Hawamdeh Z, Baniata A, Mansi K, et al. Thyroid hormones levels in Jordanian athletes participating in aerobic and anaerobic activities. *Scientific Research and Essays* 2012; 7: 1840–1845. doi:10.5897/SRE11.1734
- [109] Onsori M, Galedari M. Effects of 12 weeks aerobic exercise on plasma level of TSH and thyroid hormones in sedentary women. *Eur J Sports Exerc Sci* 2015; 4: 45–49
- [110] Kiani L, Byeranvand S, Barkhordari A, et al. The Effects of Moderate Intensity Aerobic Training on Serum Levels of Thyroid Hormones in Inactive Girls. *New Approaches in Exercise Physiology* 2020; 2: 117–128. doi:10.22054/NASS.2020.45178.1044
- [111] Irvine CH. Effect of exercise on thyroxine degradation in athletes and non-athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 942–948. doi:10.1210/JCEM-28-7-942

- [112] Sowers JR, Raj RP, Hershman JM, et al. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 86: 25–32. doi:10.1530/ACTA.0.0860025
- [113] OPSTAD PK, FALCH D, ØKTEDALEN O, et al. The thyroid function in young men during prolonged exercise and the effect of energy and sleep deprivation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20: 657–669. doi:10.1111/J.1365-2265.1984.TB00116.X
- [114] KROTKIEWSKI M, SJÖSTRÖM L, SULLIVAN L, et al. The effect of acute and chronic exercise on thyroid hormones in obesity. *Acta Med Scand* 1984; 216: 269–275. doi:10.1111/J.0954-6820.1984.TB03804.X
- [115] Huang W-S, Yu M-D, Lee M-S, et al. Effect of Treadmill Exercise on Circulating Thyroid Hormone Measurements. *Medical Principles and Practice* 2004; 13: 15–19. doi:10.1159/000074045
- [116] Pakarinen A, Alén M, Häkkinen K, et al. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin during prolonged strength training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57: 394–398. doi:10.1007/BF00417982
- [117] Pakarinen A, Hakkinen K, Alen M. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 1991; 31: 142–146
- [118] Rahimi E, Zadeh YM, Boostani MA. The effect of resistance training on thyroid hormones. *Eur J Exp Biol* 2013; 3: 443–447
- [119] Ahn N, Kim HS, Kim K. Exercise training – induced changes in metabolic syndrome parameters , carotid wall thickness , and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *European Journal of Physiology* 2019; 471: 479–489. doi:10.1007/s00424-019-02254-7
- [120] Mainenti MRM, Vigário PS, Teixeira PFS, et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 470–473. doi:10.3275/6106
- [121] Bernet VJ, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Endocrinology of Physical Activity and Sport. In: Constantini N, Hackney AC, Hrsg. *Contemporary Endocrinology*. Humana Press Media (NY); 2013: 85–121
- [122] Caraccio N, Natali A, Sironi A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4057–4062. doi:10.1210/JC.2004-2344
- [123] Lankhaar JAC, Kemler E, Hofstetter H, et al. Physical activity, sports participation and exercise-related constraints in adult women with primary hypothyroidism treated with thyroid hormone replacement therapy. *J Sports Sci* 2021; 39: 2493–2502. doi:10.1080/02640414.2021.1940696
- [124] Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Intern Med J* 2021; 51: 1380–1387. doi:10.1111/IMJ.15431
- [125] Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 230. doi:10.1038/S41574-021-00625-8
- [126] Romero-gómez B, Guerrero-alonso P, Carmona-torres JM, et al. Health-Related Quality of Life in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control Study. *J Clin Med* 2020; 9: 1–12. doi:10.3390/JCM9123864

- [127] Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: An online survey by the british thyroid foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94: 513–520. doi:10.1111/CEN.14340
- [128] Vigário P dos S, Chachamovitz DS de O, Teixeira P de F dos S, et al. Exercise is associated with better quality of life in patients on TSH-suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 274–281. doi:10.1590/0004-2730000002968
- [129] Garces-arteaga A, Nieto-garcia N, Suarez-sanchez F, et al. Influence of a Medium-Impact Exercise Program on Health-Related Quality of Life and Cardiorespiratory Fitness in Females with Subclinical Hypothyroidism: An Open-Label Pilot Study. *J Thyroid Res* 2013; 2013. doi:10.1155/2013/592801
- [130] Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62: 530–536. doi:10.20945/2359-3997000000073
- [131] Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto’s thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep* 2020; 10. doi:10.1038/S41598-020-67719-7
- [132] Akasheh RT, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Weight loss efficacy of alternate day fasting versus daily calorie restriction in subjects with subclinical hypothyroidism: A secondary analysis. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 2019; 45: 340–343. doi:10.1139/apnm-2019-0554
- [133] Pirola I, Gandossi E, Agosti B, et al. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 567–571. doi:10.5603/EP.2016.0064
- [134] Xiang G Da, Pu J, Sun H, et al. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 755–761. doi:10.1530/EJE-09-0395
- [135] Ahn N, Kim HS, Kim K. Exercise training–induced changes in metabolic syndrome parameters, carotid wall thickness, and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Pflugers Arch* 2019; doi:10.1007/s00424-019-02254-7
- [136] Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: A randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62: 530–536. doi:10.20945/2359-3997000000073
- [137] Garces-arteaga A, Nieto-garcia N, Suarez-sanchez F, et al. Influence of a Medium-Impact Exercise Program on Health-Related Quality of Life and Cardiorespiratory Fitness in Females with Subclinical Hypothyroidism: An Open-Label Pilot Study. *J Thyroid Res* 2013; 2013. doi:10.1155/2013/592801
- [138] Xiang G, Pu J, Sun H, et al. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 755–761. doi:10.1530/EJE-09-0395
- [139] Ahn N, Kim HS, Kim K. Exercise training – induced changes in metabolic syndrome parameters , carotid wall thickness , and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *European Journal of Physiology* 2019; 471: 479–489. doi:10.1007/s00424-019-02254-7
- [140] JW B, M S, NR R, et al. Characteristics and comorbidities of inpatients without celiac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 477–483. doi:10.1097/MEG.0000000000001071

- [141] R K, W S, B O. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127: 417–422. doi:10.1055/A-0653-7108
- [142] E K, O G, K D, et al. Changes of thyroid hormonal status in patients receiving ketogenic diet due to intractable epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 411–416. doi:10.1515/JPEM-2016-0281
- [143] A R, M L, J S, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid* 2016; 26: 880–890. doi:10.1089/THY.2016.0108
- [144] Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny* 2017; 16: 33–37. doi:10.5114/PM.2017.68588
- [145] Jasim S, Gharib H. Thyroid And Aging. *Endocrine Practice* 2018; 24: 369–374. doi:10.4158/EP171796.RA
- [146] McMurray RG, Eubank TK, Hackney AC. Nocturnal hormonal responses to resistance exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1995 72:1 1995; 72: 121–126. doi:10.1007/BF00964126
- [147] McMurray RG, Hackney AC. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med* 2005; 35: 393–412. doi:10.2165/00007256-200535050-00003
- [148] Kocahan S, Dundar A. Effects of different exercise loads on the thyroid hormone levels and serum lipid profile in swimmers. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 1868–1891. doi:10.1515/hmbci-2018-0025
- [149] Sander M, Rocker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med* 1988; 9: 123–126. doi:10.1055/s-2007-1024992
- [150] Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diabetes Metab Rev* 1986; 1: 385–408. doi:10.1002/DMR.5610010404
- [151] Kiani L, Byeranvand S, Barkhordari A, et al. The Effects of Moderate Intensity Aerobic Training on Serum Levels of Thyroid Hormones in Inactive Girls. *New Approaches in Exercise Physiology* 2020; 2: 117–128. doi:10.22054/NASS.2020.45178.1044
- [152] Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, et al. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405–411. doi:10.1093/AJCN/70.3.405
- [153] Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, et al. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 502–506. doi:10.1111/J.1749-6632.2000.TB06506.X
- [154] Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 426–434. doi:10.1055/S-0030-1262902
- [155] Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, et al. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab* 2018; 15: 45. doi:10.1016/J.MOLMET.2018.05.008
- [156] Weigt C, Hertrampf T, Zoth N, et al. Impact of estradiol, ER subtype specific agonists and genistein on energy homeostasis in a rat model of nutrition induced obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 351: 227–238. doi:10.1016/J.MCE.2011.12.013
- [157] Kurrat A, Blei T, Kluxen FM, et al. Lifelong exposure to dietary isoflavones reduces risk of obesity in ovariectomized Wistar rats. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 2407–2418. doi:10.1002/MNFR.201500240
- [158] Pu D, Tan R, Yu Q, et al. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric* 2017; 20: 583–591. doi:10.1080/13697137.2017.1386649
- [159] Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 2011; 18: 44–52. doi:10.1097/GME.0B013E3181E3AAB1

- [160] Ozaki H, Nakagata T, Yoshihara T, et al. Effects of Progressive Walking and Stair-Climbing Training Program on Muscle Size and Strength of the Lower Body in Untrained Older Adults. *J Sports Sci Med* 2019; 18: 722
- [161] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–4582. doi:10.1210/JC.2007-1499
- [162] st. John JA, Henderson VW, Gatto NM, et al. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 2009; 19: 111–117. doi:10.1089/THY.2008.0226
- [163] Chachamovitz DS de O, Vigário P dos S, e Silva SO, et al. Does low-normal serum TSH level adversely impact cognition in elderly adults and might methimazole therapy improve outcomes? *Endocr J* 2016; 63: 495–505. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ15-0458
- [164] Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26: 830–834
- [165] Kilic M. Effect of fatiguing bicycle exercise on thyroid hormone and testosterone levels in sedentary males supplemented with oral zinc. *Neuroendocrinology Letters* 2007; 28: 681–685
- [166] Muscat GE, Griggs R, Downes M, et al. Characterization of the thyroid hormone response element in the skeletal alpha-actin gene: negative regulation of T3 receptor binding by the retinoid X receptor - PubMed. *Cell Growth Differ* 1993; 269–279. Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8388243/>; Stand: 17.06.2022
- [167] Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286. doi:10.1152/AJPHEART.00761.2003
- [168] Lesmana R, Iwasaki T, Iizuka Y, et al. The change in thyroid hormone signaling by altered training intensity in male rat skeletal muscle. *Endocr J* 2016; 63: 727–738. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ16-0126
- [169] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; 379: 1142–1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
- [170] Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 501–510. doi:10.1530/eje.1.02124
- [171] Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen JACG, et al. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance. *Res Q Exerc Sport* 2014; 85: 365–389
- [172] Lankhaar JAC, Kemler E, Stubbe JH, et al. Physical Activity in Women With Hypothyroidism on Thyroid Hormone Therapy: Associated Factors and Perceived Barriers and Benefits. *J Phys Act Health* 2021; 18: 1383–1392. doi:10.1123/JPAH.2021-0230
- [173] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94: 355. doi:10.1152/PHYSREV.00030.2013
- [174] Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4019–4024. doi:10.1210/JC.2004-2225
- [175] Fox CS, Pencina MJ, D’Agostino RB, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008; 168: 587–592. doi:10.1001/ARCHINTE.168.6.587
- [176] Dubois S, Abraham P, Rohmer V, et al. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid* 2008; 18: 13–19. doi:10.1089/THY.2007.0037

- [177] Lomenick JP, El-Sayyid M, Smith WJ. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism. *J Pediatr* 2008; 152: 96–100. doi:10.1016/J.JPEDI.2007.06.006
- [178] Ozdemir S, Ozis ES, Gulpinar K, et al. The effects of levothyroxine substitution on body composition and body mass after total thyroidectomy for benign nodular goiter. *Endocr Regul* 2010; 44: 147–153. doi:10.4149/ENDO_2010_04_147
- [179] 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: 1997–2008. doi:10.1210/JC.2017-02668
- [180] Johannsen DL, Galgani JE, Johannsen NM, et al. Effect of short-term thyroxine administration on energy metabolism and mitochondrial efficiency in humans. *PLoS One* 2012; 7. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0040837
- [181] Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96. doi:10.1210/JC.2010-1521
- [182] Oppenheimer J, Schwartz HL, Lane JT, et al. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. *J Clin Invest* 1991; 87: 125–132. doi:10.1172/JCI114961
- [183] Obregon MJ. Adipose tissues and thyroid hormones. *Front Physiol* 2014; 5. doi:10.3389/FPHYS.2014.00479
- [184] Morie M, Reid KF, Miciek R, et al. Habitual physical activity levels are associated with performance in measures of physical function and mobility in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1727–1733. doi:10.1111/J.1532-5415.2010.03012.X
- [185] Visser M, Pluijm SMF, Stel VS, et al. Physical Activity as a Determinant of Change in Mobility Performance: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1774–1781. doi:10.1046/J.1532-5415.2002.50504.X
- [186] Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, et al. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 779–785. doi:10.1007/s40618-018-0981-2
- [187] Caraccio N, Natali A, Sironi A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4057–4062. doi:10.1210/JC.2004-2344
- [188] Mainenti MRM, Vigário PS, Teixeira PFS, et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 470–473. doi:10.3275/6106
- [189] Lankhaar JAC, Kemler E, Hofstetter H, et al. Physical activity, sports participation and exercise-related constraints in adult women with primary hypothyroidism treated with thyroid hormone replacement therapy. *J Sports Sci* 2021; 39: 2493–2502. doi:10.1080/02640414.2021.1940696
- [190] Jaeschke R, Guyatt G, Cook D, et al. Spectrum of quality of life impairment in hypothyroidism. *Quality of life research* 1994; 3: 323–327. doi:10.1007/BF00451724
- [191] Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 643–649. doi:10.1007/S00103-013-1700-Y
- [192] 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: 1349. doi:10.1001/JAMA.2018.13770
- [193] Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Intern Med J* 2021; 51: 1380–1387. doi:10.1111/IMJ.15431
- [194] Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, et al. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 507–515. doi:10.1530/EJE-15-0395
- [195] Song RH, Wang B, Yao QM, et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2019; 10: 2349. doi:10.3389/FIMMU.2019.02349
- [196] Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 105: 859. doi:10.1172/JCI9725
- [197] Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2017; 68: 440–465. doi:10.5603/EP.2017.0051
- [198] Otun J, Sahebkar A, Östlundh L, et al. Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function. *Sci Rep* 2019; 9. doi:10.1038/S41598-019-40647-X
- [199] Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1087–1096. doi:10.1016/S0006-2952(97)00301-8
- [200] Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 659–668. doi:10.1007/S11906-013-0386-8
- [201] Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 1242–1251. doi:10.1249/MSS.0000000000001936
- [202] Fonseca-Junior SJ, Sá CGA de B, Rodrigues PAF, et al. Physical exercise and morbid obesity: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26 Suppl 1: 67–73. doi:10.1590/S0102-67202013000600015
- [203] Pan B, Ge L, Xun Y qin, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15. doi:10.1186/S12966-018-0703-3
- [204] Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, et al. The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules* 2020; 10: 1–29. doi:10.3390/BIOM10121699
- [205] Aprile I, Romitelli F, Piazzini DB, et al. Effects of rehabilitation treatment on thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 644–649. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03378.x
- [206] Muscella A, Stefàno E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319: H76–H88. doi:10.1152/AJPHEART.00708.2019
- [207] Wu XY, Han LH, Zhang JH, et al. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One* 2017; 12. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0187668
- [208] Pucci GCMF, Rech CR, Fermino RC, et al. Association between physical activity and quality of life in adults. *Rev Saude Publica* 2012; 46: 166–179. doi:10.1590/S0034-89102012000100021

- [209] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–4582. doi:10.1210/JC.2007-1499
- [210] St. John JA, Henderson VW, Gatto NM, et al. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 2009; 19: 111–117. doi:10.1089/THY.2008.0226
- [211] Poehlman ET, Danforth E. Endurance training increases metabolic rate and norepinephrine appearance rate in older individuals. *Am J Physiol* 1991; 261. doi:10.1152/AJPENDO.1991.261.2.E233
- [212] Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286. doi:10.1152/AJPHEART.00761.2003
- [213] Lesmana R, Iwasaki T, Iizuka Y, et al. The change in thyroid hormone signaling by altered training intensity in male rat skeletal muscle. *Endocr J* 2016; 63: 727–738. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ16-0126
- [214] Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, et al. Effects of Altering Levothyroxine Dose on Energy Expenditure and Body Composition in Subjects Treated With LT4. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4163–4175. doi:10.1210/JC.2018-01203
- [215] Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2011–2017. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2009.392
- [216] Edwards JG, Bahl JJ, Flink IL, et al. Thyroid hormone influences beta myosin heavy chain (beta MHC) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1482–1488. doi:10.1006/BBRC.1994.1398
- [217] Fanburg BL. Calcium transport by skeletal muscle sarcoplasmic reticulum in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1969; 47: 2499–2506. doi:10.1172/JCI105931
- [218] Hartong R, Wangs N, Kurokawas R, et al. Delineation of Three Different Thyroid Hormone-response Elements in Promoter of Rat Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ATPase Gene. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 13021–13029. doi:10.1016/S0021-9258(18)99978-3
- [219] Flück M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity—from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 146: 159–216. doi:10.1007/S10254-002-0004-7
- [220] Pette D. Das adaptive Potential des Skelettmuskels. *Dtsch Z Sportmed* 1999; 50: 262–271
- [221] Suko J. The calcium pump of cardiac sarcoplasmic reticulum. Functional alterations at different levels of thyroid state in rabbits. *J Physiol* 1973; 228: 563–582. doi:10.1113/JPHYSIOL.1973.SP010100
- [222] Zorzano A, Palacín M, Gumà A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 43–58. doi:10.1111/J.1365-201X.2004.01380.X
- [223] Mainenti MRM, Vigário PS, Teixeira PFS, et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 470–473. doi:10.1007/BF03346488
- [224] Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, et al. Thyroid hormones and skeletal muscle — new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 206. doi:10.1038/NREND0.2013.238

- [225] 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: 1349–1359. doi:10.1001/JAMA.2018.13770
- [226] P S, WF C, N R, et al. Psychological well-being in patients on „adequate“ doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 577–585. doi:10.1046/J.1365-2265.2002.01654.X
- [227] Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–1072. doi:10.1210/JCEM.87.3.8165
- [228] Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2624–2630. doi:10.1210/JC.2006-0099
- [229] Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, et al. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011; 21: 355–360. doi:10.1089/THY.2010.0315
- [230] Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, et al. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008; 299: 769–777. doi:10.1001/JAMA.299.7.769
- [231] Gullo D, Latina A, Frasca F, et al. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One* 2011; 6. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0022552
- [232] Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 373–378. doi:10.1530/EJE-11-1029
- [233] De Castro JPW, Fonseca TL, Ueta CB, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest* 2015; 125: 769–781. doi:10.1172/JCI77588
- [234] Escobar-Morreale HF, Del Rey FE, Obregón MJ, et al. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2490–2502. doi:10.1210/ENDO.137.6.8641203

8 Anhang – Original Publikationen

The influence of nutrition and exercise on untreated subclinical hypothyroidism: A systematic review Ernährung und körperliche Aktivität bei einer unbehandelten subklinischen Hypothyreose

Lars Hanke ¹, Leena Wedde ², Stephan Geisler ², Patrick Diel ¹ and Eduard Isenmann ^{1,2*}

¹ Institute of Cardiology and Sports Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany; l.hanke@dshs-koeln.de

² Department of Fitness and Health, IST University of Applied Sciences, Duesseldorf, Germany; eisenmann@ist-hochschule.de

* Corresponding author: Eduard Isenmann, e.isenmann@dshs-koeln.de or eisenmann@ist-hochschule.de

Word count of manuscript: 3640

Word count of summary (English): 230

Word count of summary (German): 222

Summary:

Problems: Hypothyroidism is associated with increased cardiovascular events and a reduced quality of life. The goal of this systematic review is to identify additive treatment strategies besides hormone replacement through diet and exercise intervention and to point out research gaps. **Methods:** A comprehensive literature search was conducted in four databases (PubMed, Scopus, Science direct and SportDiscus) using defined MeSH words by two independent researchers. Literature from year 1990 onwards was considered. **Results:** To investigate the effects of diet and exercise on thyroid function, three randomized controlled trials and one comparative study with a total of 356 subjects (nutrition) and four randomized controlled trials with a total of 189 subjects (exercise) are identified. The nutrition-related studies show that nutritional interventions can reduce perceived symptoms in subclinical hypothyroidism. An effect on thyroid hormone serum levels has been demonstrated by an intake of selenium and phytoestrogens. Exercise-related studies show improvement in quality of life and symptoms through exercise in subclinical hypothyroidism. Changes in thyroid hormone serum levels could not be shown. **Discussion:** Due to the heterogeneous parameters recorded in the included studies, no clear conclusion can be drawn. Nevertheless, first findings show that nutrition and exercise have an effect on the symptoms of hypothyroidism. Both measures can reduce the development of comorbidities in subclinical hypothyroidism and improve quality of life. Studies combining both dietary intervention and exercise have not yet been conducted.

Keywords: hypothyroidism; diet; physical activity, quality of life

Zusammenfassung:

Problemstellung: Eine Hypothyreose wird mit vermehrten kardiovaskulären Ereignissen und einer verminderten Lebensqualität in Verbindung gebracht. Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, durch Ernährung und Bewegung alternative Behandlungsstrategien zu identifizieren und Forschungslücken aufzuzeigen. **Methoden:** Es wurde eine umfassende Literaturrecherche in vier Datenbanken (PubMed, Scopus, Science direct und SportDiscus) unter Verwendung definierter MeSH-Wörter von zwei unabhängigen Forschern durchgeführt. Berücksichtigt wurde Literatur ab dem Jahr 1990. **Ergebnisse:** Zur Untersuchung der Auswirkungen von Ernährung und Bewegung auf die Schilddrüsenfunktion wurden drei randomisierte kontrollierte Studien und eine vergleichende Studie mit insgesamt 356 Probanden (Ernährung) und vier randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 189 Probanden (Bewegung) identifiziert. Die ernährungsbezogenen Studien zeigen, dass Ernährungsinterventionen die wahrgenommenen Symptome bei einer subklinischen Hypothyreose verringern können. Ein Einfluss auf die Schilddrüsenhormon-Serumspiegel wurde durch die Einnahme von Selen und Phytoöstrogenen nachgewiesen. Studien zum Thema Bewegung zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und der Symptome bei einer subklinischen Hypothyreose. Veränderungen des Schilddrüsenhormon-Serumspiegels konnten nicht nachgewiesen werden. **Diskussion:** Aufgrund der heterogenen Parameter, die in den eingeschlossenen Studien erfasst wurden, kann keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden. Dennoch zeigen erste Ergebnisse, dass Ernährung und Bewegung einen Einfluss auf die Symptome der Hypothyreose haben. Beide Ansätze zeigen das Potential die Entwicklung von Komorbiditäten bei einer subklinischer Hypothyreose zu verringern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Studien, die eine Ernährungsinterventionen und körperlicher Aktivität kombiniert haben, gibt es bislang noch nicht.

Schlüsselwörter: Hypothyreose; Ernährung; körperliche Aktivität, Lebensqualität

1. Introduction

Hypothyroidism is the pathological condition of thyroid hormone deficiency. If left untreated, it can result in serious adverse health effects. Diagnostically, two forms of hypothyroidism can be differentiated: The overt hypothyroidism and the subclinical hypothyroidism (sHT). Overt hypothyroidism is characterized by TSH levels above the reference range (most commonly used 0.4 - 4.0 mIU/L) and free thyroxine levels below the reference range (8). sHT, which may be a sign of early thyroid failure, is defined as TSH concentrations above the reference range but free thyroxine still within the normal range (8, 11). In overt hypothyroidism, levothyroxine monotherapy is usually the treatment of choice. But if treatment with levothyroxine does not lead to an improvement of symptoms, a levothyroxine and liothyronine combination therapy can be used (8). Treatment of sHT with levothyroxine at TSH levels > 10 mU/l is generally recommended because the risk of developing overt hypothyroidism is increased (12). For TSH levels between 5 and 9 mU/l, treatment depends on the clinical situation of the patient, such as age, symptoms and cardiovascular risk factors (11). Nevertheless, over 50% of patients treated with levothyroxine report symptoms despite normalization of TSH levels (14, 28, 37, 43). At the current time, there are no alternative/additive treatment strategies besides hormone replacement therapy (8, 16).

The synthesis of the thyroid hormones thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) requires the trace elements iodine (13), copper (21) and iron (47). Furthermore, selenium (47) and zinc (39) are needed for the conversion of T4 to T3. In patients suffering from autoimmune thyroid disease (also known as Hashimoto's disease), the most common cause of hypothyroidism (8), deficiencies in minerals such as iodine, iron, zinc, copper, magnesium, potassium, and vitamins A, C, D, and B can often be observed (20). Furthermore, Kalićanin et al. (2020) identified differences in nutritional patterns between patients with autoimmune thyroid disease and healthy individuals. Animal fat, processed meat and nuts were shown to be consumed more frequently by patients suffering from Hashimoto's disease. Red meat, non-alcoholic beverages, whole grains, plant oil, olive oil, liquor, oily fish and fruits are ingested significantly more often by healthy individuals. It was suggested that a number of dietary recommendations might be of help for the management of hypothyroid patients (19).

In addition, physical activity also appears to influence thyroid function. Some studies reported changes in thyroid hormones as a result of endurance training in euthyroid subjects (4, 17, 27, 40, 45). Likewise, athletes partly show altered thyroid hormone levels. For example, reduced T3 levels were found in long-distance runners (18). Physical activity also seems to have positive effects on thyroid function in hypothyroid patients who are adjusted with levothyroxine (6).

The subclinical form is the most prevalent form of hypothyroidism. Only a small minority of patients with sHT have symptoms. However, the evidence that levothyroxine improves symptoms in these patients is weak (34). Therefore, this review considers sHT patients who are not treated with levothyroxine. The aim of this review is to identify the influences of diet and exercise on thyroid function in patients suffering from sHT and to identify influences on possible concomitant conditions of (subclinical) hypothyroidism such as an unfavorable lipid profile, insulin resistance, increased body weight and impairments in quality of life. For this purpose, the available literature will be presented, and research gaps identified. To determine whether dietary and exercise adjustments could be additive treatments to hormone therapy, only patients not treated with levothyroxine or liothyronine will be considered in this review.

2. Materials and Methods

2.1 Search Strategy and Data Sources

This systematic review was conducted following the PRISMA recommendations and the reporting of meta-analysis guidelines (26). A comprehensive literature search was performed on PubMed, Scopus, Science direct, and SportDiscus to identify effects of nutrition and exercise in untreated hypothyroidism. Literature from year 1990 up to May 2022 was considered. This review included randomized controlled trials, clinical trials, clinical studies, comparative studies, and observational studies that were available in English and German and conducted in humans. The search strategy was intentionally defined broadly to avoid additional limitations on study selection for the specific topic of this review.

2.1.1 Nutrition-related Studies

The following PICO (Patients, Interventions, Comparators and Outcomes) components were selected to identify the nutrition-related studies: (P) subjects with untreated subclinical hypothyroidism, no age limitation; (I) diet intervention (including supplement intervention); (C) no intervention, no (subclinical) hypothyroidism, western diet, no comparison; (O) effect of diet intervention on thyroid hormones or concomitant features. Search strategies used the following Boolean expression: („diet“ OR „nutrition“ OR „nutritional therapy“ OR „diet therapy“) AND („hypothyroidism“ OR „subclinical hypothyroidism“ OR „Hypothyreose“).

2.1.2 Exercise-related Studies

The following PICO components were selected to identify the exercise-related studies: (P) subjects with untreated subclinical hypothyroidism, no age limitation; (I) exercise intervention; (C) no intervention, no hypothyroidism, no comparison; (O) effects of exercise intervention on thyroid hormones or concomitant features. Search strategies used the following Boolean expression: („hypothyroidism“ OR „subclinical hypothyroidism“ OR „Hypothyreose“) AND („fitness“ OR „physical activity“ OR „physical exercise“ OR „training“ OR „Fitnessstraining“ OR „workout“).

2.2 Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion and exclusion criteria for the selection of nutrition-related studies, are described in Table 1.

Table 1. PICOST eligibility criteria for the nutrition-related studies

Parameter	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Untreated subclinical hypothyroidism	Treatment with levothyroxine or liothyronine; Thyroid cancer; pregnancy; Overt hypothyroidism
Intervention	Diet intervention (including supplement intervention)	concurrent treatment with levothyroxine or liothyronine
Comparator	No intervention, western diet, no comparison	/
Outcome	effect of diet intervention on thyroid hormones or concomitant features	No information about thyroid hormones or concomitant features
Study design	Experimental or observational study with original primary data; English or German language	Study Protocol or other papers without original data; Not in English or German language
Timing	Literature from year 1990 up to May 2022	Literature publishes before year 1990

The inclusion and exclusion criteria for the selection of exercise-related studies, are described in Table 2.

Table 2. PICOST eligibility criteria for the exercise-related studies

Parameter	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Untreated subclinical hypothyroidism	Treatment with levothyroxine or liothyronine; Thyroid cancer; pregnancy; Overt hypothyroidism
Intervention	exercise intervention	concurrent treatment with levothyroxine or liothyronine
Comparator	No intervention; no comparison	/
Outcome	effect of exercise intervention on thyroid hormones or concomitant features	No information about thyroid hormones or concomitant features
Study design	Experimental or observational study with original primary data; English or German language	Study Protocol or other papers without original data; Not in English or German language
Timing	Literature from year 1990 up to May 2022	Literature publishes before year 1990

2.3 Data Extraction and Quality Assessment

Based on the above criteria (Table 1 and Table 2), two reviewers (Lars Hanke and Leena Wedde) independently screened the titles and abstracts and selected the eligible articles. After duplicates were removed and abstracts screened, potentially eligible full-text articles were downloaded and independently reviewed by the authors. In case of disagreement another reviewer (Eduard Isenmann) was consulted, if necessary, to resolve disputes about

the quality assessment. Data of the year of publication, age and sex of the patients, type of intervention and the results were recorded. As a result of the heterogeneity of study designs and assessment methods used in the included studies, a statistical meta-analysis was not performed.

3. Results

3.1 Study Selection and Characteristics

The following describes the selection of both the nutrition-related articles and the exercise-related articles for the Systematic Review. The selection strategy is identical in both fields.

3.1.1 Nutrition-related Studies

Through databases research a total of 3226 articles were identified. After title screening and duplicate removal, 108 articles remained. Subsequently abstracts were screened. 85 additional articles were removed because the inclusion criteria were not met. 23 articles remained in the analysis. Then, 19 of these articles were excluded after full-text screening because they also did not meet the inclusion criteria. As a result, a total of 4 articles fulfilled the eligibility criteria and were finally included in the systematic review (Fig. 1). The selected articles were published from year 2010 - 2020.

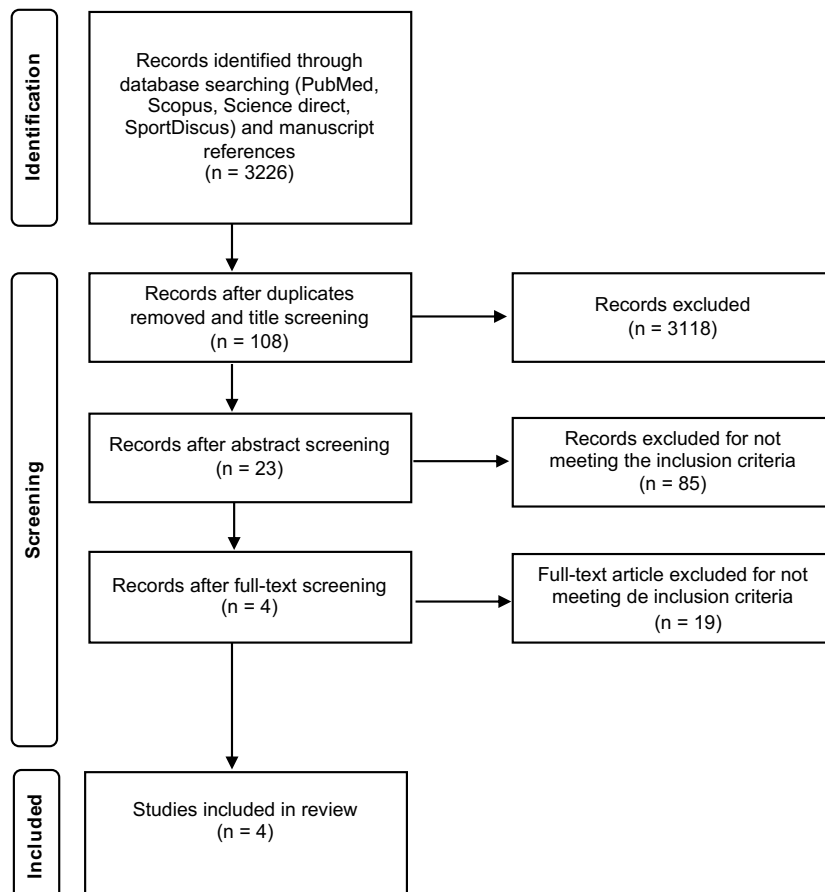


Fig. 1. PRISMA flow diagram of the nutrition-related studies.

3.1.2 Exercise-related Studies

Through databases research a total of 2312 articles were identified. After title screening and duplicate removal, 35 articles remained. Subsequently abstracts were screened. 20 additional articles were removed because the inclusion criteria were not met. 15 articles remained in the analysis. Then, 11 of these articles were excluded after full-text screening because they also did not meet the inclusion criteria. As a result, a total of 4 articles fulfilled the eligibility criteria and were finally included in the systematic review (Fig. 2). The selected articles were published from year 2009 - 2019.

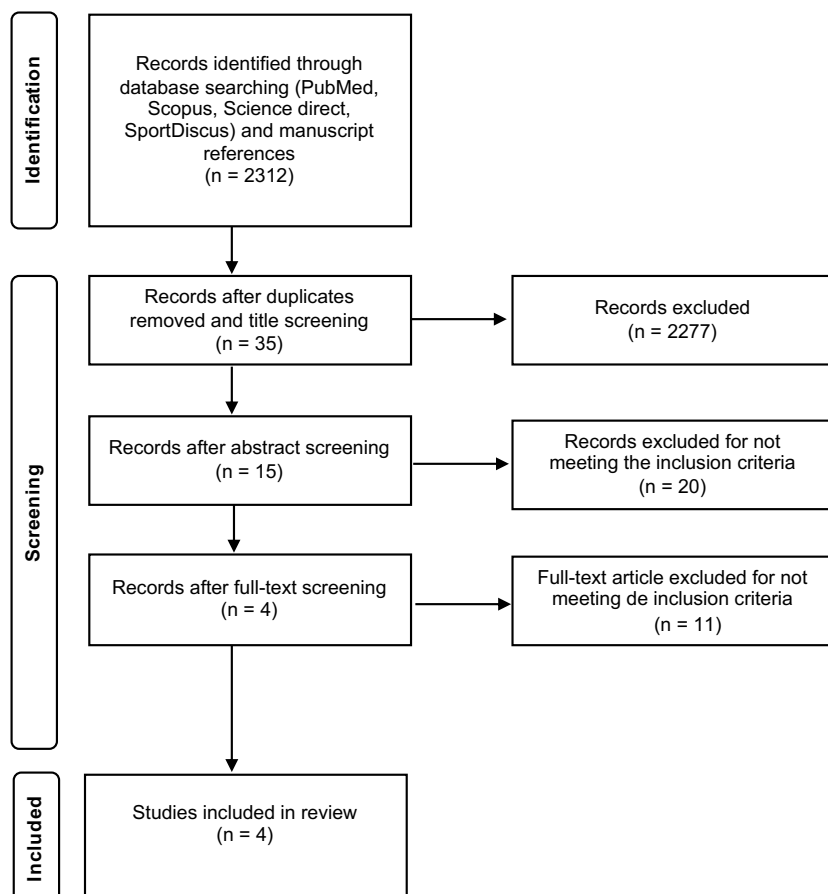


Fig. 2. PRISMA flow diagram of the exercise-related studies.

3.2 Data Extraction

3.2.1 Nutrition-related Studies

Table 3 shows the main characteristics and results of the included nutrition-related studies that evaluate the effects of diet and supplement intervention on thyroid function, hypothyroidism related symptoms and related conditions. All participants of the experimental (EG) and the control groups (CG) have an untreated sHT. However, the interventions differ widely:

Akashah et al. (2019) investigate the influence of alternate day fasting (ADF) and calorie restriction (CR) on the weight loss efficacy in adults with sHT. Both methods lead to a significant body weight reduction, relative to controls. The reduction in body fat between ADF and CR was comparable, but insulin resistance was reduced more by ADF. Changes in fT4 and THS could not be observed (2). Van der Gaag et al. (2020) conducted a nutrition intervention with children suffering from sHT. The intervention required subjects to consume a selection of foods rich in selenium, vitamin A, iron, omega-3 fatty acids, and iodine, as these nutrients are essential for healthy thyroid function. They could identify a significant reduction of fatigue in the EG and a non-significant reduction of TSH in the EG and the CG (42). The remaining two studies did not examine dietary patterns, but rather influences of dietary supplements on thyroid function and concomitant features of hypothyroidism. Sathyapalan et al. (2011) administered 30 g of soy protein with 16 mg of phytoestrogens for 8 weeks to adult patients with untreated sHT. Through this intervention, 10% of participants developed an overt hypothyroidism. Nevertheless systolic and diastolic blood pressure, insulin resistance and hsCRP decreased (38). Pirola et al. (2016) investigated the effect of selenium supplementation on thyroid function in adults with untreated sHT. By taking 83 mcg of selenium for a period of 4 months, 17.2% of the EG achieved euthyroid status. This was comparable to only 3.1% of the CG (33).

Table 3. Summary of the nutrition-related studies.

Reference	Subjects	Intervention	Measured parameters	Outcomes	Annotation	
Akasheh et al. (2019) [23]	Alternate day fasting (ADF)	n = 11, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT	ADF: consumed 25 % of energy needs on fast day and 125 % of energy needs on feast day CR: consumed 75 % of energy needs: Duration: 6 months	Body fat	↓	-
	Calorie restriction (CR)	n = 15, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT		Insuline resistance	↓	
	CG	n = 17, age: 18-65, no indication of sex, untreated sHT		LDL	↓	
van der Gaag et al. (2020) [24]	EG	n = 29, age: 7.7 ± 3.1, 15 male and 15 female, untreated sHT	Diet interventions consisting of green vegetables, beef, whole milk and butter; Pediatric Quality of Life questionnaire was used	PedQL total domain	↑	foods were chosen that are associated with a healthy thyroid function: rich in iron, selenium, vitamin A, and (to a lesser extent) iodine
				PedQL general domain	↑	
				PedQL sleep domain	↑	
	CG	n = 29, age: 8.1 ± 3.3, 16 male and 16 female, untreated sHT	Duration: 6 months	PedQL cognitive domain	↑	
				TSH	↔	
				TPO AB	↔	
CG	n = 29, age: 8.1 ± 3.3, 16 male and 16 female, untreated sHT	Duration: 6 months	Total Cholesterol	↔		
			HDL	↔		
			TG	↔		
Sathyapalan et al. (2011) [25]	EG + CG (within design)	n = 60, age: 57.2 ± 13.8, 8 male and 52 female, untreated sHT	Supplementation of 30 g soy protein with 16 mg phytoestrogens (EG) or 2 mg phytoestrogens (CG) Duration: 8 weeks	TSH	↔	TSH raised not significant; 6 subjects (10 %) progressed into overt hypothyroidism
				ft3	↔	
				ft4	↔	
				Blood pressure	↓	
				Insuline resistance	↔	
				Total Cholesterol	↔	
				LDL	↔	
				HDL	↔	
				TG	↔	
hsCRP	↔					
Pirola et al. (2016) [26]	EG	n = 96, age: 32.2 ± 7.0, 36 male and 60 female, untreated sHT	Supplementation of 83 mcg selenomethionine / day Duration: 4 months	TSH	↓	31.3% of the EG and 3.1% of the CG (= responders) restored euthyroidism; no change of TSH in non-responders
	CG	n = 96, age: 33.1 ± 6.4, 33 male and 63 female, untreated sHT		ft4	↔	
				TPO-Ab	↔	

Abbreviations: EG = experimental group; CG = control group; ADF = alternate day fasting; CR = calorie restriction; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; BMI = body mass index; hsCRP = high sensitive C-reactive protein; TPO-Ab = antithyroid peroxidase

3.2.2 Exercise-related Studies

Table 4 shows the main characteristics and results of the included exercise-related studies that evaluate the effects of aerobic and resistance training on thyroid function, hypothyroidism related symptoms and related conditions. All participants of the EG have an untreated sHT. However, in some cases healthy participant were used as a control. The training interventions differ greatly:

Xiang et al. (2009) examined the influences of 6 months walking/jogging training on thyroid function and concomitant features of hypothyroidism. They used sHT patients in the EG and a healthy CG. It was shown that triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), C-reactive protein (CRP), antithyroid peroxidase (TOP-Ab) and antithyroglobulin (Tg-Ab) were significantly higher in the sHT group than in the healthy CG. In addition, aerobic training significantly reduced TC, LDL, TG, and CRP in the sHT group but not in the CG and there was an increase of VO_2 max in both groups. Nevertheless, there were no changes in terms of thyroid function, TPO-Ab and TG-Ab (46). Ahn et al. (2019) conducted a combined strength and endurance training program for a period of 12 weeks. They also examined patients with sHT and used healthy participants as CG. Each training session consisted of strength exercises with a resistance band and an endurance workout on the bicycle ergometer. The intervention demonstrated reductions in body fat, systolic blood pressure (BP), LDL, and carotid artery intima-media thickness (IMT) in both groups. No changes in waist-hip ratio (WHR), TC, TG, HDL, T3, T4, fT4, and TSH were observed. Furthermore there were no changes in insulin, glucose, aspartate transaminase, alanine transaminase and HOMA insulin resistance (HOMA-IR) between groups (1). Werneck et al. (2018) conducted a cross-sectional (phase 1) and a longitudinal (phase 2) study. In the first phase, they compared quality of life (QoL) among participants with untreated sHT and a healthy control group. For this purpose, they used the SF-36 questionnaire. It was shown that the sHT group was less physically active and had significantly lower scores in the "functional capacity" dimension than the healthy CG. Similarly, except for the category "social aspects", the scores of the other dimensions were also lower in the sHT group, but not significantly. In the second phase, the sHT group was divided into an intervention group (EG) and a passive CG. The EG performed a 16-week endurance training using a treadmill and a bicycle ergometer. Before and after intervention, the SF-16 was used in both groups. As a result the scores of "functional capacity", "general health", "emotional aspects", "psychological component" and "physical component" increased in the EG (44). Garces-Arteaga et al. (2013) conducted a 12-week aerobic circuit training program with patients that suffer from sHT. There was no CG. Before and after the intervention, the SF-12 was performed to determine QoL and the VO_{2max} was determined. After intervention subjects showed (not significant) improvements in the "vitality" domain, the "social functional" domain, the "mental health" domain and the "mental component summary". Significant improvements were noted in the "general health" domain and an increase of VO_{2max} was noted (15).

Table 4. Summary of the exercise-related studies.

Reference	Subjects	Intervention	Measured parameters	Outcomes	Annotation	
Xiang et al. (2009) [27]	EG	n = 30, age: 53 ± 8, female, untrained, untreated sHT	All subjects underwent a walking/jogging training; Initially they walked 25-30 min/day, 2-4 days/week at 60 % of their maximal heart rate and then they increased intensity and duration up to 40-45 min/day, 4-6 days/week at 70-75 % of maximal heart rate	TC LDL TG CRP FMD fT3 fT4 TSH TPO-Ab TPO-Ab VO ₂ max	↓ ↓ ↓ ↓ ↑ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↑	In baseline TC, TG, LDL, CRP, TPO-Ab and TG-Ab were sig. higher and FMD was sig. lower in EG than in CG;
	CG	n = 27, age: 52 ± 9, female, untrained, healthy	Duration: 6 months			
Ahn et al. (2019) [28]	EG	n = 20, age: 43.20 ± 9.55, female, untrained, untreated sHT	4 days / week resistance and aerobic exercise training in both groups; each training session consists of 10 min. warm-up, 5 min. stretching, 11 resistance band strength exercises (3 sets at 60-65% of 15 RM) and 30 min. aerobic training on bicycle or treadmill (40-60% of VO ₂ max)	Body fat WHR Systolic BP LDL IMT TC TG HDL T3 T4 fT4 TSH DHEA's Insuline Glucose Aspartat transaminase HOMA IR	↓ ↔ ↓ ↓ ↓ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	-
	CG	n = 20, age: 47.40 ± 9.40, female, untrained, healthy	Duration: 3 months			
Werneck et al. (2018) [29]	EG Phase 1	n = 22 age: 39.40 ± 10.6, female, untrained, untreated sHT	Cross sectional study comparing patients with sHT and euthyroid women concerned to signs and symptoms of hypothyroidism and quality of life; SF-36 and modified Billewitz scale was used	physical activity signals and symptoms Functional capacity domain physical aspects domain Pain domain General health domain Vitality domain Social aspects domain emotional aspects domain Mental health domain Physical component domain Mental component domain	↓ ↑ ↓ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔	sHT patients showed consistently (not sig.) lower scores, except in "social aspects"
	CG Phase 1	n = 33, age: 38.80 ± 8.70, female, untrained, healthy	Duration: -			

	EG Phase 2	n = 10, female, untrained, sHT; intervention	Aerobic exercise training (65 % - 75 % HR _{max}), three times a week; each training session consists of 5 min warm- up, 25 min ergometric bicycle, 25 min treadmill, 5 min resting; SF-36 was used before and after intervention	Functional capacity domain General health domain Emotional aspects domain Physical component domain Mental component domain	↑ ↑ ↑ ↑	No change in the other domains
	CG Phase 2	n = 10, female, untrained, sHT; no intervention	Duration: 4 months			
Garces-Arteaga et al. (2013) [30]	EG	n = 17, age: 43.1 ± 9.7, 36; female, untreated sHT	medium-impact Exercise Program (aerobic circuit training): on week 1-6 the participants trained at 40-55 % of their VO _{2max} on 3 days / week; On week 7-12 participants trained at 55 – 80 % of their VO _{2max} on 3 days / week; Every training session consists of a circuit training with 10 exercises á 3 sets, a 10 min. warm-up and a 10 min. cool-down; The exercises were performed with dumbbells and resistance bands; Before and after intervention the SF-12 was used and the VO _{2max} was assessed	Physical component domain Physical function domain Role-physical domain Bodily pain domain General health domain Mental component domain Vitality domain Social functioning domain Role-emotional domain Mental health domain VO _{2max}	↔ ↔ ↔ ↔ ↑ ↔ ↔ ↔ ↔ ↔ ↑	not sig. improvements in vitality domain, social functional domain, mental health domain and mental component summary
	No CG	-	Duration: 3 months			

Abbreviations: EG = experimental group; CG = control group; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; LDL = low-density lipoprotein cholesterol; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; CRP = C-reactive protein; TPO-Ab = antithyroid peroxidase; Tg-Ab = antithyroglobulin; FMD = flow-mediated endothelium-dependent arterial dilation; WHR = waist-hip ratio; BP = blood pressure; IMT = carotid artery intima-media thickness; DHEA-s = dehydroepiandrosterone-sulfate; HOMA-IR = HOMA insulin resistance

4. Discussion

At the current time, hormone replacement (in particular levothyroxine monotherapy) is the only form of treatment for hypothyroidism (8). The trace elements iodine (13), copper (21), iron (47), selenium (47) and zinc (39) are needed for healthy thyroid function. In patients with Hashimoto's disease, deficiencies of iodine, iron, zinc, copper, magnesium, potassium and vitamins A, C, D and B are common (20). For this reason, nutritional behavior seems to be of particular importance in maintaining or establishing healthy thyroid function. In addition, there are large numbers of studies that demonstrated effects of physical activity on thyroid function in euthyroid subjects (3, 5, 9, 10, 22, 29, 30, 31, 32, 36). Therefore, it is a plausible assumption that nutrition and exercise interventions can positively influence thyroid function in patients suffering from hypothyroidism and its unfavorable concomitant conditions.

4.1 Nutrition-related Studies

Regarding the nutrition-specific studies, there were 4 studies found that met the inclusion criteria (2, 33, 38, 42). However, the methodological approach and the measuring methods were very heterogeneous. Two studies examined dietary patterns (2, 42), while the other two investigated the influences of individual nutrients (33, 38). Influences on thyroid function in untreated sHT patients could only be shown by the studies of Sathyapalan et al. (2016) and Pirola et al. (2016). Accordingly, the intake of phytoestrogens in soy proteins can lead to an increase in TSH and a reduction in fT4 and consequently to a deterioration of thyroid function (38) and the intake of selenium can induce a reduction in TSH (33), suggesting improvement in symptoms. The studies by Akasheh et al. (2019) and van der Gaag et al. (2020), who conducted nutritional interventions, were unable to detect changes in thyroid function but showed positive influences on unfavorable concomitant conditions of hypothyroidism. Thus, it was shown that caloric restriction as well as alternate day fasting in untreated sHT leads to a decrease in body fat and reduced insulin resistance. The latter even more due to alternate day fasting (2). Also, a diet rich in nutrients associated with improved thyroid function has been shown to reduce fatigue in untreated sHT patients (33). In addition to the strong distinctions between intervention types, different intervention lengths were selected - either 2 (38), 4 (33), or 6 months (2, 42). Furthermore the studies showed strong age differences. Across studies, the age range of participants varies from 7 to 65 years (Table 3). For this reason, it is not possible to compare the studies with each other suitable. The literature shows that while the targeted use of supplements such as selenium (33) can influence thyroid function, dietary changes cannot. However, an influence of different diets (e.g. ketogenic diet, gluten free diet) on thyroid function could be demonstrated in euthyroid individuals (7, 23, 24, 35). According to a meta-analysis, all patients with Hashimoto's disease should be screened for celiac disease because the coexistence of these two diseases is more common (35). It has been shown that a gluten-free diet can reduce the antibodies TPO-Ab and TG-Ab in patients with Hashimoto's disease and normal TSH levels (23). For this reason, a reduction of gluten seems to have the potential to be beneficial for the majority of patients as well. Nevertheless, studies examining effects of these diets on thyroid function in patients suffering from sHT are lacking. In addition, there also appear to exist substances that negatively affect thyroid function, such as foods that contain high levels of phytoestrogens, like soy protein (38). Identification of such foods could help to provide specific dietary recommendations to sHT patients.

4.2 Exercise-related Studies

Regarding the exercise-specific studies, 4 studies were identified that met the inclusion criteria (1, 15, 44, 46). As in nutrition-specific studies, there were strong methodological differences. Two studies used pure endurance training (44, 46), one included a circuit training (15), another had a combined strength and endurance training (1), and one study included a cross-sectional survey (44). This might have a different impact on the study outcomes. In addition, heterogeneous parameters were recorded in all identified studies, which impairs comparison of the studies. Xiang et al. (2009) and Ahn et al. (2019) identified physiological parameters such as body fat, waist-to-hip ratio, and various blood markers. They demonstrated that the TC, TG, LDL, CRP, TPO-AB, and TG-AB were significantly higher in untreated sHT patients compared to the healthy control group. In addition, the TC, LDL, TG, CRP and FMD could be reduced by 6 months of endurance training (46). Similarly, body fat, systolic BP, LDL and IMT could be reduced by a combination of resistance and endurance training (1). Changes in thyroid hormones were not shown in any of the studies (1, 46). Werneck et al (2018) and Garces-Arteaga et al. (2013) examined patient quality of life through a survey (SF-36 and SF-12 respectively). It could be shown that untreated sHT patients are less physically active than the healthy control group. However, 4 months of endurance training and 3 month of circuit training improved almost all domains (15,31). However, the domains "vitality", "mental health", the "functional domain" and the "mental component summary" improved non-significantly (15).

In addition to different measurement parameters, the lack of a control group involving patients with sHT (rather than healthy participants) (1, 44, 46) is a limitation of the studies. A control group consisting of inactive sHT patients would better clarify the effects of the interventions. One study did not use a control group (15), making interpretation of the results difficult. In addition, endurance-based training was performed in all studies. Only one study included light strength training in addition to endurance training (1). For this reason, no conclusions can be drawn about the influences of other forms of exercise like strength training or high-intensity endurance exercise.

Another important point is that thyroid hormones decrease during very intense exercise. This can be explained as a metabolic response to decreased availability of thyroid hormones (41). Therefore, it can be concluded that an increase in thyroid hormone concentration, for example by the intake of levothyroxine, could increase physical performance. First indications for this are already provided by a study of Maintenti et al. (2009), who could prove an increase of the submaximal cardiopulmonary performance by a levothyroxine-induced normalization of TSH in untreated sHT (25). Whether targeted exercise or nutritional interventions have the potential (alone or as an addition to hormone replacement) to raise thyroid hormone concentrations and concomitantly increase exercise performance is not clear.

4.3 Indications for future studies

The aim of this review is to present the current state of research on the influence of diet and exercise on thyroid function in untreated sHT patients. The number of studies identified is very small. Furthermore, a comparison of the studies is hardly possible due to heterogeneous study designs. Likewise, qualitative weaknesses of the studies can be identified in part (e.g., small samples, no or suboptimal control groups). Future studies should work with randomized and comparable samples. In addition, influences of many diets, such as gluten-free, vegan, vegetarian, or the targeted intake of trace elements or vitamins have not been investigated in untreated sHT. Furthermore, besides endurance training, no other forms of physical activity, such as strength training, have been considered. This could be an issue for future research.

5. Conclusion

At the current time, the administration of levothyroxine and/or liothyronine is the only treatment option for hypothyroidism. This review aimed to identify whether nutritional or exercise interventions may represent possible treatment options in untreated sHT. It could be shown that the quality of life and unfavorable concomitant conditions, such as elevated LDL, triglycerides, insulin resistance and body fat of patients with sHT can be beneficially influenced by changes in diet and exercise behavior. According to current research, changes in thyroid function in patients with untreated sHT can only be achieved by the intake of selenium (reduction of TSH) or the targeted intake of phytoestrogens through soy protein (increase of TSH). For this reason, first results indicated that moderate consumption of soy protein, a diet rich in trace elements and vitamins associated with healthy thyroid function - especially selenium - and regular, moderate exercise - especially endurance training - seem to have a beneficial effect on the complaints of patients suffering from hypothyroidism. However, such a change in lifestyle seem inferior to classical hormone replacement according to current research. It should be emphasized that due to the widely varying methods and small number of studies, further influences on thyroid function by dietary patterns, dietary supplements, or other forms of physical activity (e.g., weight training) have not yet been identified. In addition to the potential of exercise interventions and dietary strategies, negative side effects such as possible endocrine disruptors should be considered. Further research is needed in these fields.

Declarations

Funding: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Availability of data and material: Not applicable.

Code availability: Not applicable.

Authors' contributions: Lars Hanke, Leena Wedde and Eduard Isenmann conceived and designed the systematic review. Lars Hanke and Leena Wedde independently reviewed abstracts and papers and disagreements were resolved by consensus of Lars Hanke, Leena Wedde and Eduard Isenmann. Lars Hanke revised the draft of the manuscript, which was critically reviewed by all authors for important aspects of content. Stefan Geisler, Patrick Diel and Eduard Isenmann revised the manuscript and contributed with intellectual ideas. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

- (1) Ahn, N, Kim, HS, Kim K. Exercise training – induced changes in metabolic syndrome parameters, carotid wall thickness , and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *European Journal of Physiology*. 2019; 471(3): 479–489. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02254-7>
- (2) Akasheh RT, Kroeger CM, Trepanowski JF, Gabel K, Hoddy KK, Kalam F, Cienfuegos S, Varady KA. Weight loss efficacy of alternate day fasting versus daily calorie restriction in subjects with subclinical hypothyroidism: A secondary analysis. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2019; 45(3): 340–343. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0554>
- (3) Alén M, Pakarinen A, Häkkinen K. Effects of prolonged training on serum thyrotropin and thyroid hormones in elite strength athletes. *Journal of Sports Sciences*. 2015; 11(6): 493–497. <https://doi.org/10.1080/02640419308730018>
- (4) Altaye KZ, Mondal S, Legesse K, Abdulkedir M. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2019; 5(1): e000524. <https://doi.org/10.1136/BMJSEM-2019-000524>
- (5) Arkader R. Physiological Changes of Exercise of Thermogenesis, Thyroid Homeostasis and Inflammation. *Endocrinology&Metabolism International Journal*. 1993; 3(4): 1–5. <https://doi.org/10.15406/emij.2016.03.00055>
- (6) Bansal A; Kaushik, A.; Singh, C.; Sharma, V.; Singh, H. The effect of regular physical exercise on the thyroid function of treated hypothyroid patients: An interventional study at a tertiary care center in Bastar region of India. *Archives of Medicine and Health Sciences*. 2015; 3(2): 244. <https://doi.org/10.4103/2321-4848.171913>
- (7) Blackett JW, Shamsunder M, Reilly NR, Green PHR, Lebwohl B. Characteristics and comorbidities of inpatients without celiac disease on a gluten-free diet. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 30(4): 477–483. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001071>
- (8) Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet*. 2017; 390(10101): 1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- (9) Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, İlhan N. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinology Letters*. 2005; 26(6): 830–834.
- (10) Cinar V, Akbulut T, Sarikaya M. Effect of zinc supplement and weight lifting exercise on thyroid hormone levels. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017; 61(3): 232–236.
- (11) Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid Research and Practice*. 2013; 10(1): 9–11. <https://doi.org/10.4103/0973-0354.106807>
- (12) Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012; 379(9821): 1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- (13) De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2018; 25(4): R225–R245. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-051>
- (14) Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Qinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. 2018; 320(13): 1349–1359. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.13770>
- (15) Garces-Arteaga A, Nieto-Garcia N, Suarez-Sanchez F, Triana-Reina HR, Ramirez-Vélez R. Influence of a Medium-Impact Exercise Program on Health-Related Quality of Life and Cardiorespiratory Fitness in Females with Subclinical Hypothyroidism: An Open-Label Pilot Study. *Journal of Thyroid Research*. 2013; 2013: 592801. <https://doi.org/10.1155/2013/592801>
- (16) Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine*. 2017; 55(1): 6–18. <https://doi.org/10.1007/S12020-016-1199-8>
- (17) Huang WS, Yu MD, Lee MS, Cheng CY, Yang SP, Chin HML, Wu SY. Effect of Treadmill Exercise on Circulating Thyroid Hormone Measurements. *Medical Principles and Practice*. 2014; 13(1): 15–19. <https://doi.org/10.1159/000074045>
- (18) Iwasaki Y, Miyahara K, Miyatake N, Nakatsuka N. Thyroid Function Decline and Diet in Female High School Long-distance Runners. *Acta Medica Okayama*. 2019; 73(2): 127–133. <https://doi.org/10.18926/AMO/56648>
- (19) Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Lovrić VT, Kolčić I, Polašek O, Zemunik T, Punda A, Vesna Boroska P. Differences in food consumption between patients with Hashimoto’s thyroiditis and healthy individuals. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 10670. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-67719-7>
- (20) Kawicka A, Regulska-Iłow B, Regulska-Iłow B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. 2015; 69: 80–90. <https://doi.org/10.5604/17322693.1136383>
- (21) Kim MJ, Kim SC, Chung S, Kim S, Yoon JW, Park YJ. Exploring the role of copper and selenium in the

- maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020; 61: 126558. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2020.126558>
- (22) Kocahan S, Dundar A. Effects of different exercise loads on the thyroid hormone levels and serum lipid profile in swimmers. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018; 38(1): 1868–1891. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0025>
 - (23) Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto’s Thyroiditis: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2019; 127(7): 417–422. <https://doi.org/10.1055/A-0653-7108>
 - (24) Kose E, Guzel O, Demir K, Arslan N. Changes of thyroid hormonal status in patients receiving ketogenic diet due to intractable epilepsy. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*. 2017; 30(4): 411–416. <https://doi.org/10.1515/JPEM-2016-0281>
 - (25) Mainenti MRM, Vigário PS, Teixeira PFS, Maia MDL, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009; 32(5), 470–473. <https://doi.org/10.3275/6106>
 - (26) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339(7716): 332–336. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B2535>
 - (27) Opstad PK, Falch D, Oktedalen O, Fonnum F, Wergeland R. The thyroid function in young men during prolonged exercise and the effect of energy and sleep deprivation. *Clinical Endocrinology*. 1984; 20(6): 657–669. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.1984.TB00116.X>
 - (28) 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 : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2011; 21(2): 161–167. <https://doi.org/10.1089/THY.2010.0191>
 - (29) Pakarinen A, Hakkinen K, Alén M. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1991; 31(2): 142–146. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1753718>
 - (30) Pakarinen A, Alén M, Häkkinen K, Komi P. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin during prolonged strength training. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1988; 57(4): 394–398. <https://doi.org/10.1007/BF00417982>
 - (31) Peeri M, Kohanpour M, Sanavi S, Pazukian M, Jafarabadi MA, Mirsepasi M. Effects of submaximal aerobic exercise on thyroid hormones in hypoxic conditions in trained young men. *Thyroid Research and Practice*. 1012; 9(3), 88–92. <https://doi.org/10.4103/0973-0354.99651>
 - (32) Perseghin G, Lattuada G, Ragona F, Alberti G, La Torre A, Luzi L. Free leptin index and thyroid function in male highly trained athletes. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161(6): 871–876. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0569>
 - (33) Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia Polska*. 2016; 67(6): 567–571. <https://doi.org/10.5603/EP.2016.0064>
 - (34) Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*. 2017; 23(2), 55–62. <https://doi.org/10.1177/2053369117705058>
 - (35) Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowitz B, Green PH, Kämpe O, Ludwigson JF. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2016; 26(7): 880–890. <https://doi.org/10.1089/THY.2016.0108>
 - (36) Sander M, Rucker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *International Journal of Sports Medicine*. 1988; 9(2): 123–126. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024992>
 - (37) Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clinical Endocrinology*. 2002; 57(5): 577–585. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2002.01654.X>
 - (38) Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T, Kilpatrick ES, Atkin SL. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96: 1442–1449. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2255>
 - (39) Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, Andrade ALP, Feitosa MM, Fontenelle LC, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Nascimento Marreiro D. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*. 2019; 89(1–2): 80–88. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/A000262>
 - (40) Simsch C, Lormes W, Petersen K, Baur S, Liu Y, Hackney AC, Lehmann M, Steinacker JM. Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *International Journal of Sports*

- Medicine*. 2002; 23(6): 422–427. <https://doi.org/10.1055/S-2002-33738>
- (41) Steinacker JM, Brkic M, Simsch C, Nething K, Kresz A, Prokopchuk O, Liu Y. Thyroid hormones, cytokines, physical training and metabolic control. *Hormone and Metabolic Research*. 2005; 37(9), 538–544. <https://doi.org/10.1055/S-2005-870419>
- (42) Van der Gaag E, Van der Palen J, Schaap P, Van Voorthuizen M. A Lifestyle (Dietary) Intervention Reduces Tiredness in Children with Subclinical Hypothyroidism , a Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(10): 3689. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103689>
- (43) Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ, Hegedüs L, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154(4): 501–510. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02124>
- (44) Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, Garcia MMDN, Bonfante HLM, de Lima JRP, Vigário PDS, Mainenti MRM, de Fatima dos Santos Teixeira P, Vaisman M. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: A randomized clinical trial. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 62(5): 530–536. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000073>
- (45) Wesche MW, Wiersinga MW. Relation between lean body mass and thyroid volume in competition rowers before and during intensive physical training. *Hormone and Metabolic Research*. 2001; 33(7): 423–427. <https://doi.org/10.1055/S-2001-16232>
- (46) Xiang G, Pu J, Sun H, Zhao L, Yue L, Hou J. Regular aerobic exercise training improves endothelium-dependent arterial dilation in patients with subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161(5): 755–761. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0395>
- (47) Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2002; 12(10): 867–878. <https://doi.org/10.1089/105072502761016494>

Effects of endurance training on thyroid response in pre- and postmenopausal women

L. Hanke^{1*}, K. Hofmann^{1*}, AL Krüger², L Hoewekamp², JM Wellberich¹, B Koper¹, P Diel¹

¹Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany

²Department of Sports Medicine, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany

*L Hanke and K Brück contributed equally to this work

Abstract

Purpose: Age-related changes in thyroid function are well investigated. Likewise, influences of physical activity on the thyroid gland could be determined. Studies that investigated the influence of (endurance) training on thyroid function in postmenopausal women are not existing. Therefore, this pilot study first examines thyroid hormone release after acute endurance training in pre- and postmenopausal women and second explores the impact of endurance intervention on thyroid function in postmenopausal women.

Methods: 12 pre- and 12 postmenopausal women were included. In all subjects, height, weight and body composition were assessed. TSH, fT4 and fT3 were assessed at 9:00 am and 9:40 am at rest and after an acute endurance exercise. Subsequently the postmenopausal women conducted a six-week walking intervention and repeated the tests.

Results: Weight, BMI and muscle mass was significantly lower and fat mass significantly higher in postmenopausal women ($p < .05$). Fat mass decreased and muscle mass increased ($p < .05$) in postmenopausal women after intervention. An elevated TSH response was found significantly in premenopausal women ($p = .028$) and non-significantly in postmenopausal women ($p = .135$) after acute exercise. There were no changes in fT3 and fT4 in both groups. After intervention postmenopausal women showed a significant reduction in fT3 response ($p = .015$) and a non significant reduction of TSH response ($p = .432$).

Conclusion: This study provides evidence that both pre- and postmenopausal women respond with thyroid stimulation to acute endurance training. Furthermore this study provides preliminary evidence that an endurance training intervention can reduce thyroid response after acute endurance exercise in postmenopausal women.

Keywords: thyroid response, thyroid hormones, endurance exercise, postmenopausal women, premenopausal women

Statements and Declarations

Competing Interests: The authors have no conflict of interest.

Ethical approval: The study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the German Sports University Cologne (No 130/2019).

Informed consent: All participants read and signed the informed consent.

Introduction

Demographic change and the aging population poses new challenges for society and the healthcare system. Diseases occur more frequently in old age - thyroid function disorders included. The incidence of most thyroid diseases (hypothyroidism, nodular goiter, and cancer) is highest in postmenopausal and elderly women [1]. In this patient group, the diagnosis of thyroid dysfunction is difficult because symptoms may be nonspecific or co-occur with menopausal and aging symptoms [1]. In general, many age-specific changes in the thyroid gland and its functionality can be observed.

Histological changes in aging include an increase in interfollicular fibrosis, reduction in follicle size, flattening of glandular epithelial cells [2–4] and a decrease in overall weight of the thyroid gland [1–5]. In addition, neoplastic lesions increase, making the thyroid gland more nodular [1,5]. Observations conducted in iodine-rich areas have shown that serum TSH concentrations increase with age in both men and women. These observations may indicate decreased pituitary sensitivity to T4 in the aging population [6]. In addition, with increasing age, the ability of the thyroid gland to absorb iodine decreases and is 40% lower in people over 80 years of age than in individuals in their 30s [3]. Daily production of T4 decreases by 20 µg, but at the same time its metabolism slows down due to decreased activity of 5'-deiodinase-I. As a result, T4 half-life increases from 8 to 9.3 days and serum T4 concentration does not change during life [3]. Serum T3 and fT3 levels decrease with age [4,7] likely due to a decrease in peripheral T4-T3 conversion, which may contribute to decreased T4 depletion [7].

Physical activity could be one way to influence thyroid function in a targeted manner. However, the data on this issue are controversial. Several studies found no effect on blood TSH levels [8,9], while others found that TSH increases progressively during high-intensity exercise [9–11]. In addition, intensity dependent increases in T4 [8,10,12,13] and T3 [8,13] as well as decreases in T4 [12,13] and T3 [10,14] were observed as a result of endurance training. Studies that investigated the influence of (endurance) training on thyroid function in postmenopausal women are currently not existing.

Therefore, this study investigates to what extent the release of the hormones TSH, fT4 and fT3 can be stimulated by acute endurance exercise in pre- and postmenopausal women and to what extent the release of the thyroid hormones can be influenced by systematic endurance training in postmenopausal women. In addition, the extent to which body composition differs between premenopausal and postmenopausal women will be examined.

Methods

The pilot study included 12 untrained pre- and 12 untrained postmenopausal women. Recruitment was done via gynecologists, fitness studios, personal contacts and the German Menopause Society. Prior to recruitment start, the positive ethical approval of the ethics

committee of the German Sport University Cologne (number 130/2019) was obtained and the study was registered in the German Clinical Trials Register (DRKS-ID: DRKS00020425). The study protocol is in accord with the Declaration of Helsinki. The inclusion and exclusion criteria are shown in Table 1.

Table 1: Inclusion and exclusion criteria

	Premenopausal women	Postmenopausal women
Inclusion criteria	18-30 years Regular menstrual cycle	50-65 years
Exclusion criteria	≥ 2 times endurance training per week Unbalanced diets (e.g. vegan) Hormone substitution (incl. oral contraceptives) Hormonal diseases Cardiac arrhythmias requiring treatment Metabolic diseases Heart failure (EF < 55) Performance-limiting pAVK (Fontaine stage ≥ II) Performance-limiting respiratory diseases Performance-limiting degenerative diseases Performance-limiting muscular diseases Performance-limiting renal diseases Performance-limiting neurological diseases Psychiatric and/or addictive diseases Performance-limiting oncological diseases in history (< 5 years)	

The 12 premenopausal women completed 2 examination days at the German Sport University Cologne (trial A, B and C). The 12 postmenopausal women first completed 3 examination days (trial A, B and C), then completed a 6 week endurance training intervention and finally repeated the examinations (trial D, E and F). For organizational reasons, trials A and B or D and E were performed on one measuring day.

To exclude menstrual cycle-related influences of premenopausal women on thyroid hormones, examinations were performed in the second half (luteal phase) of the subjects' menstrual cycle. Hormonal contraceptives were excluded. To confirm if the postmenopausal subjects were truly postmenopausal, the hormones estradiol and FSH were determined. Hormone replacement therapy (HRT) was excluded. The time schedule is shown in Fig. 1.

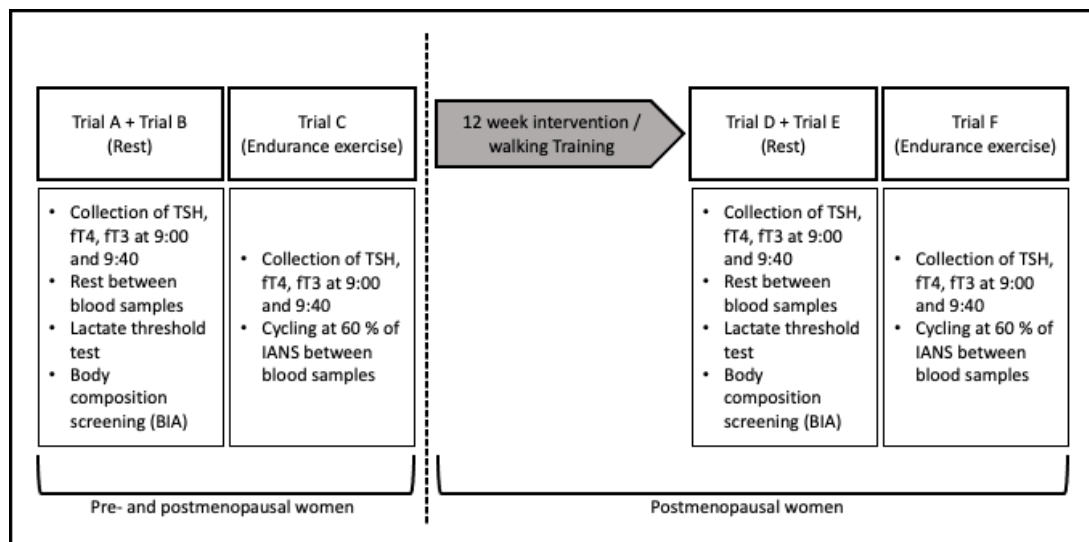


Fig. 1: Time schedule

Trials A and D

After informed consent was obtained and signed (only trial A), anthropometric data were collected and body composition was measured by bio-impedance analysis (BodyExplorer, Kommunikation & Service GmbH).

Trials B and E

Subjects appeared fasting. Two blood tests were taken at 9:00 am (t0) and at 9:40 am (t1) to identify female sex hormones (Estradiol, FSH) as well as circadian changes in thyroid hormones (TSH, fT4, fT3) without exercise. For the identification of the individual anaerobic threshold, an endurance threshold test was performed on a bicycle ergometer (ergoselect 50, Typ: optibike med K ergoline) according to the WHO scheme. Heart rate was monitored via watch with chest belt (Sigma PC 15).

Trials C and F

As on the previous day, participants appeared fasting and blood draws were performed at 9:00 am and 9:40 am. Between blood draws (30 minutes), exercise was performed on a bicycle ergometer at 60% - 65% of the individual anaerobic threshold.

Intervention of postmenopausal women

After examinations A-C, the postmenopausal women started into a six-week intervention phase. During the intervention, the subjects exercised three times per week for 45 minutes. In order to offer a standardized form of training the subjects conducted a walking training with heart rate monitors. The training was controlled by pulse rate watches and the BORG scale. All training units were performed at pulse values of 55% - 70% of maxHR and/or with BORG

values between 11 and 14. The participants had to record their training sessions in a training diary with date, heart rate and BORG value. All training units were performed in the form of a continuous load. The intervention was supervised via e-mail and/or telephone contact to ensure a suitable intensity and to be able to react to possible complications.

Data analysis

For statistical analysis the IBM SPSS Statistics 28 program was used. The Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro-Wilk test were used to determine the normal distribution. In case of different results, the Shapiro-Wilk test was used, since it has a higher test strength [15,16]. If the distribution was normal, the t-test was used; if it was not, the Mann-Whitney U-test or the Wilcoxon test was used.

Results

Body composition: differences of pre- and postmenopausal women

BMI differs significantly between pre- and postmenopausal women. Postmenopausal women showed an average BMI value of 3.39 points higher than premenopausal women.

A highly significant difference was found in terms of skeletal muscle mass in kg and % between pre- and postmenopausal women. Muscle mass was 3.13 kg higher in premenopausal women than in postmenopausal women ($U=13.00$, $Z=-3.120$, $p=.001$), using the exact sampling distribution of U , $r=-.66$. In premenopausal women muscle mass was 9.37% higher than in postmenopausal women (95%-CI[6.17,12.57], $t(20)=6.10$, $p<.001$, $d=2.6$).

Fat mass in kg differs highly significantly between pre- and postmenopausal women. It was higher in postmenopausal women than in premenopausal women by an average of 8.99 kg (95% CI[-14.67,-3.33], $t(20)=-3.31$, $p=.003$, $d=-1.4$). Fat mass in % showed a highly significant difference. It was in postmenopausal women by an average of 8.73% higher than in premenopausal women (95%-CI[- 14.87,-2.60], $t(20)=-2.97$, $p=.008$, $d=-1.3$).

Body composition: differences of postmenopausal women before and after intervention

There was no significant difference in weight ($t(11)=-.42$, $p=.686$, $d=.12$) and BMI ($t(11)=-.58$, $p=.571$, $d=.17$) of postmenopausal women before and after intervention. There was a significant difference in skeletal muscle mass before and after intervention. Muscle mass was on average 1.71 kg higher ($t(10)=-3.02$, $p=.013$, $d=.91$) and the percentage of muscle mass was on average 1.38% higher after the intervention ($t(10)=-2.79$, $p=.019$, $d=-.84$). Fat mass also changed significantly through training intervention, decreasing by 0.13 kg ($t(10)=2.42$, $p=.036$, $d=.73$) or 1.77% ($t(10)=2.57$, $p=.028$, $d=.78$).

Table 2: Age and body composition

	Premenopausal <i>Baseline</i>	Postmenopausal <i>Baseline /</i> <i>Pre-Intervention</i>	Postmenopausal <i>Post-Intervention</i>
Age	24 ± 2,41 ^{*1}	57 ± 3,47 ^{*1}	/
BMI	21,45 ± 1,40 ^{*1}	24,83 ± 3,99 ^{*1}	24,89 ± 4,14
Weight (kg)	60 ± 5,16 ^{*1}	70,54 ± 11,38 ^{*1}	70,67 ± 11,70
Fat mass (kg)	16,32 ± 4,57 ^{*1}	25,31 ± 7,28 ^{*1 *2}	25,18 ± 8,11 ^{*2}
Fat mass (%)	27,61 ± 7,19 ^{*1}	36,34 ± 5,90 ^{*1 *2}	34,57 ± 6,67 ^{*2}
Muscle mass (kg)	21,09 ± 2,26 ^{*1}	17,96 ± 2,05 ^{*1 *2}	19,67 ± 3,10 ^{*2}
Muscle mass (%)	35,90 ± 3,43 ^{*1}	26,53 ± 3,44 ^{*1 *2}	27,91 ± 4,41 ^{*2}

^{*1} sig. difference (p < 0.05) between pre- and postmenopausal women at baseline

^{*2} sig. difference (p < 0.05) between postmenopausal women before and after intervention

Thyroid hormone response: Pre-Intervention

Thyroid hormone response was defined as the difference of hormone concentrations between timepoint t1 and t0.

At baseline, the results showed no significant difference between pre- and postmenopausal women for fT4 (p=.736, 95% CI[-.11,.09], t(22),-.17, p=.863, d=0.07) TSH (p=.145, 95%-CI[-.74,.98], t(22),.29, p=.777, d=.12) and fT3 (U=68.00, Z=-.234, p=.830).

Considering the thyroid response (= difference of TSH, fT4 and fT3 concentration between the second and the first blood sample of an examination day) between the "rest" and "exercise" condition, there was a significant difference in TSH in premenopausal women (t(11)=2.53, p=.028, d=.73) and non-significant differences in fT4 (Z=-.816, p=.688, r=0.23) and fT3 (Z=-1.046, p=.313, r= 0.30). In the group of postmenopausal women, there was no significant difference in fT3 (t(11)=-2.15, p=.054, d=.62), fT4 (Z=-.632, p=.766, r=.18) and TSH response (Z=-1.531, p=.135, r=.44).

There was no significant difference in thyroid response of fT4 (U=61.50, Z=-.730, p=.552), fT3 (U=63.00, Z=-.552, p=.618) and TSH (U=68.00, Z=-.231, p=.832) between pre- and postmenopausal women in the "rest" condition. There was also no significant difference of the thyroid response between pre- and postmenopausal women in the "exercise" condition for fT4 (U=66.50, Z=-.448, p=.832), fT3 (U=63.00, Z=-.545, p=.614), and TSH (U=56.50, Z=-.895, p=.385).

Thyroid hormone response: Post-Intervention

Comparing the "rest" conditions before and after training intervention of the postmenopausal women, no significant differences in thyroid hormone response were found (fT3, t(11)=1.59,

p=.139, d=.46.; fT4, Z=-.541, p=.781, r=.16; TSH, Z=-1.452, p=.157, r=.42). Likewise, comparing the "exercise" conditions before and after training intervention, no significant differences in thyroid hormone response were found (fT3, $t(11)=-.48$, p=.638, d=.14; fT4, Z=-1.000, p=.531, r=.29; TSH, Z=-.981, p=.349, r=.28.).

There was no significant difference in thyroid hormone response between "rest" and "exercise" in postmenopausal women after intervention of fT4 (Z=-1.725, p=.125, r=.50). There was a significant difference between rest and exercise in postmenopausal women after intervention in fT3 response ($t(11)=-2.87$, p=.015, d=.83), with fT3 levels decreasing by 0.1 pg/ml after acute exercise. No significant difference was seen between rest and exercise in postmenopausal women in TSH response ($t(11)=.82$, p=.432, d=.23).

Table 3: Thyroid hormone concentration

Pre-Intervention	TSH rest		TSH stress		fT4 rest		fT4 stress		fT3 rest		fT3 stress	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Premenopausal women (n=12)	2,1 ± 0,85	1,81 ± 0,65	1,65 ± 0,61	1,52 ± 0,53	1,18 ± 0,11	1,18 ± 0,08	1,19 ± 0,10	1,18 ± 0,12	3,42 ± 0,36	3,38 ± 0,36	3,38 ± 0,32	3,3 ± 0,29
Postmenopausal women (n=12)	1,92 ± 1,09	1,79 ± 0,87	1,65 ± 0,74	1,65 ± 0,79	1,18 ± 0,11	1,2 ± 0,12	1,18 ± 0,09	1,17 ± 0,11	3,33 ± 0,22	3,29 ± 0,22	3,26 ± 0,26	3,15 ± 0,22
Post-Intervention	TSH rest		TSH stress		fT4 rest		fT4 stress		fT3 rest		fT3 stress	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
Postmenopausal women (n=12)	1,92 ± 0,91	1,73 ± 0,86	1,95 ± 0,80	1,80 ± 0,73	1,11 ± 0,13	1,14 ± 0,10	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,13	3,15 ± 0,28	3,17 ± 0,26	3,18 ± 0,27	3,1 ± 0,28

Annotation: There were no significant within-group differences and no significant group differences of hormone concentrations ($p > .05$)

Table 4: Thyroid hormone response

Pre-Intervention	TSH rest	TSH stress	fT4 rest	fT4 stress	fT3 rest	fT3 stress
Premenopausal women (n=12)	-0,30 ± 0,28* ¹	-0,13 ± 0,19* ¹	0,01 ± 0,13	-0,01 ± 0,05	-0,03 ± 0,13	-0,08 ± 0,10
Postmenopausal women (n=12)	-0,20 ± 0,56	-0,02 ± 0,31	0,02 ± 0,08	0 ± 0,04	-0,03 ± 0,09	-0,1 ± 0,09
Post-Intervention	TSH rest	TSH stress	fT4 rest	fT4 stress	fT3 rest	fT3 stress
Postmenopausal women (n=12)	-0,19 ± 0,17	-0,15 ± 0,1	0,03 ± 0,09	-0,03 ± 0,10	0,02 ± 0,10* ²	-0,08 ± 0,13* ²

Annotation: Thyroid hormone response was defined as the difference between timepoint t1 and t0

*¹ Comparison between premenopausal women at rest and after exercise: $p < 0.05$

*² Comparison between postmenopausal women at rest and after exercise (post-intervention): $p < 0.05$

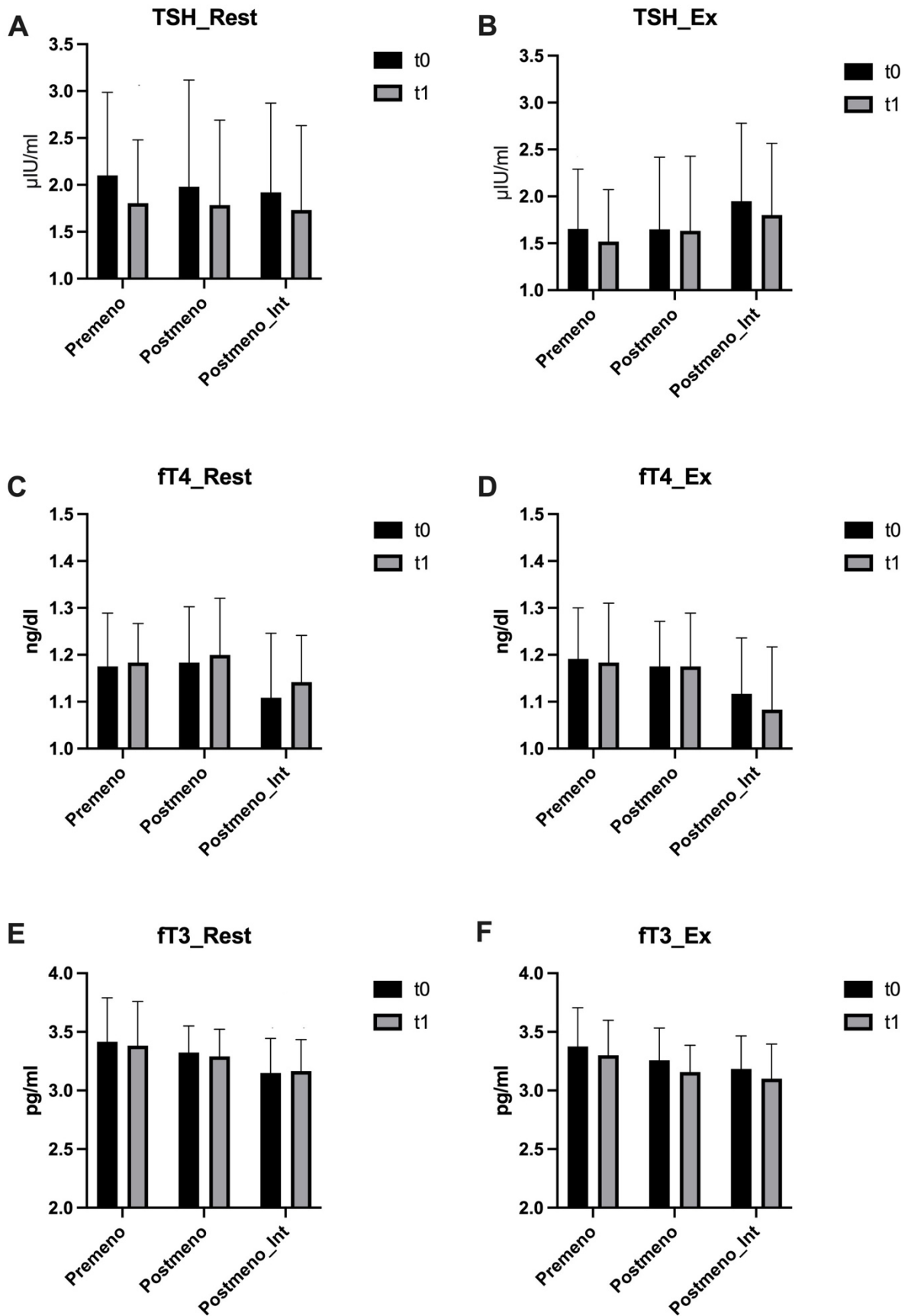


Fig. 2: Thyroid hormone concentration (Rest = no training between 9:00 and 9:40; Ex = acute endurance exercise between 9:00 and 9:40)

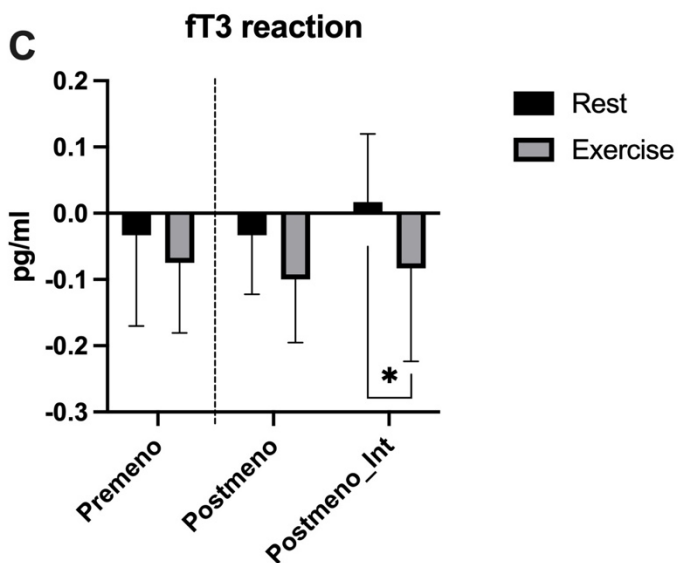
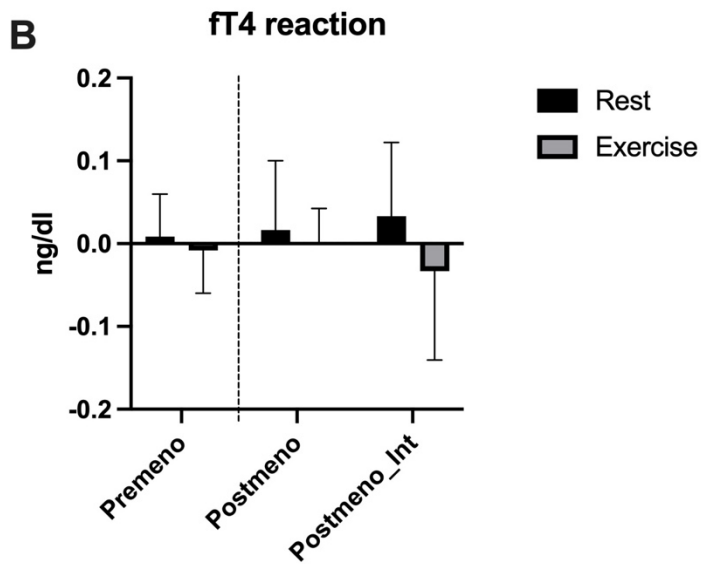
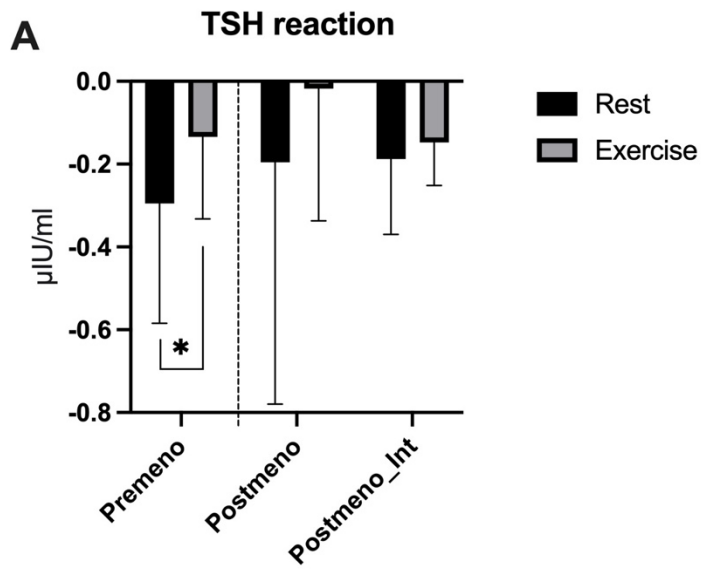


Fig. 3: Thyroid hormone response

Discussion

In our study, we first investigated to what extent body composition differs between pre- and postmenopausal women and observed to what extent the thyroid gland can be stimulated in pre- and postmenopausal women by acute aerobic exercise. Second, we examined the extent to which the body composition of postmenopausal women is changed by 6 weeks of endurance training and whether thyroid response can be altered by an endurance intervention.

Body composition

It was found that the premenopausal women had lower BMI, lower body weight, more muscle mass and lower body fat in comparison with the postmenopausal women. These results are consistent with findings from other studies [17–19]. A possible molecular mechanism discussed is an estrogen related change in the fat metabolism of postmenopausal women [20]. In animal experiments [21,22] as well as in human intervention studies [23] it could be demonstrated that fat metabolism is directly influenced by 17 beta-estradiol. Although hormone replacement therapy with estradiol can positively influence lean body mass initially (within the first 3 years), the effects are regressive in the long term [24]. Therefore, physical activity is an important measure to reduce the age-related reduction of lean body mass in the long term.

The six-week endurance training greatly improved the body composition of the postmenopausal women through a significant increase in muscle mass and a significant reduction in fat mass. The significant increase in muscle mass due to endurance training is particularly remarkable and can be explained by the fact that the postmenopausal women were untrained - therefore not exercising at all or not exercising regularly. It has already been proven that untrained elderly subjects can build muscle mass through systematic endurance training [25].

Thyroid hormone response

At baseline, no differences in hormone concentrations of TSH, fT4, and fT3 were detected between premenopausal and postmenopausal women. It is known that TSH concentrations increase with age [26–28], by about 5-10 μ U/ml every decade [26]. However, this could not be shown in our study. Presumably, this was due to the small sample size.

Furthermore, in premenopausal women a significant elevated TSH response and therefore an increased stimulation of the thyroid gland could be induced by endurance training. The postmenopausal women react with a non-significant increased TSH response due to acute endurance exercise. Since changes in TSH are descriptively detectable, it can be assumed that the sample was too small to identify significant changes in TSH in postmenopausal women. In other studies, it has already been shown that endurance training can increase the TSH concentration [10,11,13]. Regarding the hormones fT3 and fT4, no changes could be

detected in both groups. The data suggest that both pre- and postmenopausal women respond to acute aerobic exercise by increased TSH release due to greater thyroid hormone demand. Through training intervention no significant change in TSH response of the postmenopausal women could be detected. Nevertheless, descriptively, a greater decrease in TSH or a weaker TSH response after acute exercise was observed in comparison of pre- and post-intervention measurements. Furthermore, postmenopausal women showed a significantly reduced fT3 response by acute, aerobic exercise after the training intervention compared with the resting condition. The data regarding the response of acute exercise on thyroid hormone concentrations is controversial. Some previous studies assessing thyroid hormones after exercise found increased concentrations of TSH, T4 and T3 [11,13]. Other studies, noted a decrease in thyroid hormones [10,29]. The biological effects of short term changes in thyroid hormone concentrations are not fully understood, although they may be important in the body's adaptation to stressful or catabolic states [30,31].

However, in this study, it can be assumed that the intervention-induced adaptations of the postmenopausal women resulted in the need for a lower release of thyroid hormones. Indications suggesting a reduced thyroid response in postmenopausal women (post-intervention) are a greater - although not significant - decrease in TSH concentration after acute stress as well as a significantly reduced fT3 release. In animal model, it has already been demonstrated that an endurance training intervention can lead to a greater amount of thyroid hormone receptors [32,33]. As a result, a lower concentration of thyroid hormones could lead to higher metabolism-increasing effects in target tissues. However, these effects have to be confirmed in humans. In addition, the intervention is likely to improve women's intra- and intermuscular coordination. Therefore, it is expected that acute endurance exercise was experienced as less intense due to increased exercise efficiency and improved muscle activation. As a result, a reduced activation of metabolism is necessary and therefore a reduced release of thyroid hormones.

Limitations

The number of subjects in this study was low, with n = 12 per group. For this reason, potential changes may not have become evident. Furthermore, the intervention duration of six weeks may have been too short to make all training-related changes visible. Nevertheless, changes could already be observed after six weeks. Another point to be considered in the interpretation is the determination of the training heart rate for the walking intervention by a load test on the bicycle ergometer. This could result in an underestimation of the subjects' performance.

Conclusion

In summary, a difference in body composition was found between the pre- and postmenopausal women. The premenopausal women showed significantly lower weight, BMI and body fat as well as significantly higher muscle mass. However, with six weeks of endurance training, the fat mass of the postmenopausal women can be reduced and their muscle mass increased. In addition, both pre- and postmenopausal women respond to acute aerobic exercise with an enhanced thyroid response through an elevated TSH secretion. After a six-week exercise intervention of the postmenopausal women, a non-significantly decreased response of TSH after acute endurance exercise was demonstrated as well as a significantly reduced FT3 response.

Therefore, this study provides preliminary evidence that endurance training reduces the thyroid response of postmenopausal women after acute exercise. Whether the reduced need for thyroid hormones after stress is clinically relevant remains to be verified in future studies. However, the results point to the hypothesis that possibly patients with mild, subclinical hypothyroidism might benefit from targeted endurance training in terms of symptom relief or possible reduced doses of thyroxine. Further studies are needed to explore this hypothesis.

References

- [1] TP A, RV J. Geriatric thyroidology: An update. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 542. doi:10.4103/2230-8210.98006
- [2] Cho BA, Yoo SK, Song YS, et al. Transcriptome Network Analysis Reveals Aging-Related Mitochondrial and Proteasomal Dysfunction and Immune Activation in Human Thyroid. *Thyroid* 2018; 28: 656. doi:10.1089/THY.2017.0359
- [3] Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny* 2017; 16: 33–37. doi:10.5114/PM.2017.68588
- [4] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocrine reviews* 1995; 16: 686–715. doi:10.1210/EDRV-16-6-686
- [5] Burroughs V, Shenkman L. Thyroid Function in the Elderly. *The American Journal of the Medical Sciences* 1982; 283: 8–17. doi:10.1097/00000441-198201000-00002
- [6] Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–1562. doi:10.1210/JC.2011-3020
- [7] Jasim S, Gharib H. Thyroid And Aging. *Endocrine Practice* 2018; 24: 369–374. doi:10.4158/EP171796.RA
- [8] McMurray RG, Eubank TK, Hackney AC. Nocturnal hormonal responses to resistance exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1995 72:1 1995; 72: 121–126. doi:10.1007/BF00964126

- [9] McMurray RG, Hackney AC. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med* 2005; 35: 393–412. doi:10.2165/00007256-200535050-00003
- [10] Kocahan S, Dundar A. Effects of different exercise loads on the thyroid hormone levels and serum lipid profile in swimmers. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 1868–1891. doi:10.1515/hmbci-2018-0025
- [11] Sander M, Rocker L. Influence of marathon running on thyroid hormones. *Int J Sports Med* 1988; 9: 123–126. doi:10.1055/s-2007-1024992
- [12] Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diabetes/metabolism reviews* 1986; 1: 385–408. doi:10.1002/DMR.5610010404
- [13] Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26: 830–834
- [14] Kiani L, Byeranvand S, Barkhordari A, et al. The Effects of Moderate Intensity Aerobic Training on Serum Levels of Thyroid Hormones in Inactive Girls. *New Approaches in Exercise Physiology* 2020; 2: 117–128. doi:10.22054/NASS.2020.45178.1044
- [15] Mohd Razali N, Bee Wah Y. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics* 2011; 2: 21–33
- [16] Steinskog DJ, Tjøstheim DB, Kvamstø NG, et al. A Cautionary Note on the Use of the Kolmogorov Smirnov Test for Normality. *MWRv* 2007; 135: 1151. doi:10.1175/MWR3326.1
- [17] Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, et al. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *The American journal of clinical nutrition* 1999; 70: 405–411. doi:10.1093/AJCN/70.3.405
- [18] Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, et al. Menopause-related changes in body fat distribution. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 904: 502–506. doi:10.1111/J.1749-6632.2000.TB06506.X
- [19] Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28: 426–434. doi:10.1055/S-0030-1262902
- [20] Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, et al. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism* 2018; 15: 45. doi:10.1016/J.MOLMET.2018.05.008
- [21] Weigt C, Hertrampf T, Zoth N, et al. Impact of estradiol, ER subtype specific agonists and genistein on energy homeostasis in a rat model of nutrition induced obesity. *Molecular and cellular endocrinology* 2012; 351: 227–238. doi:10.1016/J.MCE.2011.12.013
- [22] Kurrat A, Blei T, Kluxen FM, et al. Lifelong exposure to dietary isoflavones reduces risk of obesity in ovariectomized Wistar rats. *Molecular nutrition & food research* 2015; 59: 2407–2418. doi:10.1002/MNFR.201500240
- [23] Pu D, Tan R, Yu Q, et al. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2017; 20: 583–591. doi:10.1080/13697137.2017.1386649
- [24] Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women’s Health Initiative hormone trials. *Menopause (New York, NY)* 2011; 18: 44–52. doi:10.1097/GME.0B013E3181E3AAB1

- [25] Ozaki H, Nakagata T, Yoshihara T, et al. Effects of Progressive Walking and Stair-Climbing Training Program on Muscle Size and Strength of the Lower Body in Untrained Older Adults. *Journal of Sports Science & Medicine* 2019; 18: 722
- [26] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–4582. doi:10.1210/JC.2007-1499
- [27] st. John JA, Henderson VW, Gatto NM, et al. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 2009; 19: 111–117. doi:10.1089/THY.2008.0226
- [28] Chachamovitz DS de O, Vigário P dos S, e Silva SO, et al. Does low-normal serum TSH level adversely impact cognition in elderly adults and might methimazole therapy improve outcomes? *Endocr J* 2016; 63: 495–505. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ15-0458
- [29] Kilic M. Effect of fatiguing bicycle exercise on thyroid hormone and testosterone levels in sedentary males supplemented with oral zinc. *Neuroendocrinology Letters* 2007; 28: 681–685
- [30] Gullu S, Altuntas F, Dincer I, et al. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: Beneficial effects of the addition of β -blockade on diastolic dysfunction. *European Journal of Endocrinology* 2004; 150: 655–661. doi:10.1530/EJE.0.1500655
- [31] Muscat GE, Griggs R, Downes M, et al. Characterization of the thyroid hormone response element in the skeletal alpha-actin gene: negative regulation of T3 receptor binding by the retinoid X receptor - PubMed. *Cell Growth Differ* 1993; 269–279. Im Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8388243/>; Stand: 17.06.2022
- [32] Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286. doi:10.1152/AJPHEART.00761.2003
- [33] Lesmana R, Iwasaki T, Iizuka Y, et al. The change in thyroid hormone signaling by altered training intensity in male rat skeletal muscle. *Endocr J* 2016; 63: 727–738. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ16-0126

The influence of levothyroxine on body composition and physical performance in subclinical hypothyroidism

Lars Hanke^{1,*}, Pascal Poeten¹, Leroy Spanke¹, Stefanie Britz¹, Patrick Diel¹

¹ Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany

*Corresponding author: Lars Hanke, Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany l.hanke@dshs-koeln.de

Abstract

Purpose: Levothyroxine (L-T4) is commonly used to treat hypothyroidism. However, despite medication, several patients report existing symptoms such as weight problems or reduced exercise performance. This study investigates how far the intake of L-T4 influences body composition, energy expenditure, respiratory quotient (RQ) as well as strength, endurance and mobility in premenopausal women who suffer from subclinical hypothyroidism (sHT).

Methods: 25 women (27.36 ± 5.77 years) with sHT were included in the study. The intake of L-T4 was assumed. Subjects were examined immediately after study inclusion, after two months of L-T4 use, and after TSH was fully adjusted to the reference range. In all measurements TSH, fT3 and fT4 were determined, body weight, body composition, energy expenditure and the RQ were measured, and a test battery was performed to identify strength, mobility and endurance capacity.

Results: TSH decreased from 5.95 ± 0.99 μ IU/ml at study inclusion to 1.2 ± 0.33 μ IU/ml after final trial. No change in weight, BMI, muscle mass, fat mass, energy expenditure and RQ was observed ($p > 0.05$). A significant improvement in chest press ($p = 0.002$), leg extension ($p < 0.001$), right-hand grip strength ($p = 0.009$) shoulder mobility ($p < 0.001$), hip mobility ($p = 0.07$), explosive strength ($p = 0.041$) and the anaerobic threshold ($p = 0.13$) was identified. Likewise, a non-significant ($p = 0.298$) increase in left-hand grip strength could be detected.

Conclusion: In summary, although L-T4 does not positively affect body composition, energy expenditure and RQ, it can improve strength, mobility and endurance performance. For this reason, treatment with L-T4 is recommended to improve exercise capacity in sHT.

Keywords: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; exercise; strength training, endurance training, mobility

Introduction

Hypothyroidism is the pathological condition of thyroid hormone deficiency. Diagnostically, two forms of hypothyroidism can be differentiated: The overt hypothyroidism and the subclinical hypothyroidism (sHT). Overt hypothyroidism is defined as a TSH value above the reference range and a free thyroxine (fT4) value below the reference range (1). A sHT is indicated when the TSH value is above the reference range, but fT4 is still within the reference range (1,2). In overt hypothyroidism, levothyroxine (L-T4) monotherapy is usually the treatment of choice, but the hormonal treatment of sHT is controversial (1). In general, treatment of sHT is recommended from TSH values > 10 mU/l because the risk of developing overt hypothyroidism is increased (3). Whether a sHT with TSH values between 5 and 9 mU/l is treated with L-T4 is individually dependent on the patient's clinical situation, such as age, complaints, and cardiovascular risk factors (2). Nevertheless, despite treatment with L-T4, a large number of patients report existing symptoms. Watt et al. (2006) identified a reduction in quality of life in 62%, limitations in daily activities in 49%-73%, an increased need for sleep in 78%-81%, and general discomfort in 65% of hormonally treated patients (4). In addition, hypothyroid patients show significant performance limitations in sports activities. This decrease in performance cannot be fully compensated by L-T4 intake in all patients (5). Similarly, it has been shown that hormonally treated patients with hypothyroidism are fundamentally more inactive than healthy individuals (6). The performance impairments are greater in patients with autoimmune hypothyroidism (7).

In addition, thyroid hormones are known to have an influence on resting metabolic rate (RER) and consequently on body weight (8). Basically, the body weight is correlated with the level of the TSH value. Even in healthy individuals with TSH values in the upper normal range, a higher body weight can be observed (9,10).

The purpose of this study is to investigate the effects of L-T4 intake on RER, body composition, mobility, strength capacity, and endurance in patients suffering from sHT.

Materials and methods

Subjects

A total of 25 female subjects (27.29 ± 5.89 years) were included in the study. Participants were recruited in cooperation with local general practitioners, endocrinologists, and nuclear medicine specialists. In addition, subject searches were placed on the website of the German Sport University Cologne and on social network platforms. For inclusion in the study, newly diagnosed sHT had to be present and treatment with L-T4 had to be initiated. Participants had to be between 18 and 40 years old and had to be free of any other diseases or any other medications. In addition, pregnancy was not allowed.

Intervention

All subjects were included in the study immediately after diagnosis of sHT. After study inclusion, the first testing (t0) was scheduled as soon as possible to ensure that treatment with L-T4 had occurred for less than four weeks and that the first L-T4 dosage test was still being performed. Two months later, an intermediate test (t1) was performed, and after TSH was adjusted to the reference range - at the earliest after two more months - the final test (t2) was conducted. The temporal duration of two months ensured that thyroxine-induced effects could become measurable and also served as a washout period to reduce motor learning effects. All measurements were performed at the same time of day to minimize influences of circadian rhythm. The time schedule is shown in Fig. 1. For all tests, blood samples were taken to determine TSH, fT4 and fT3, the L-T4 dose was recorded, the height

and the weight was determined to evaluate the BMI, a bio-impedance analysis (BIA) was performed to determine body composition (Body Explorer, Kommunikation & Service GmbH), resting metabolic rate (RMR) and respiratory quotient (RQ) were determined by spirometry (aeroman® professional, Aeroscan GmbH), and the subjects' mobility, strength, and endurance capacity were recorded by a test battery.

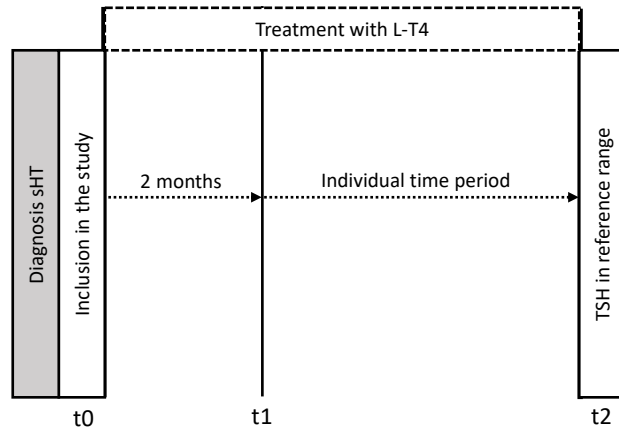


Fig. 1: Time schedule

Test battery

The Sit and Reach Test and the Shoulder Lift Test were used to determine mobility. Three warm-up trials were performed before each test, followed by three test trials. The best score was documented.

To determine strength ability, the Vertical Jump Test was performed, grip strength of the left and right hand was measured with a dynamometer, the 3-repetition maximum (3 RM) for the Chest Press and Leg Extension machines was determined, the maximum number of repetitions (reps) in 60 seconds was identified using the Curl-Up test, and the maximum number of push-ups was documented. For the Vertical Jump Test and the 3 RM tests of the Chest Press and the Leg Extension, three preparation/warm-up sets were performed, followed by three test trials. The best result was considered in the data analysis.

A lactate level test was performed on the bicycle ergometer (Ergoselect 100, Ergoline GmbH) to record endurance performance. Before the test, capillary blood was taken from the earlobe as lactate baseline value, the resting heart rate was documented, and the subjective feeling of exertion was queried using the BORG scale. Subsequently, the participant began cycling at a resistance of 50 watts. Throughout the ergometer test, we ensured a cadence between 70 and 90 revolutions per minute. Each stage was cycled for a total of 4 minutes and at the end of each stage, capillary blood was taken as well as heart rate and BORG value were documented. The test was terminated when the cadence of 70 rpm could no longer be cycled constantly. The individual anaerobic threshold (IANS) was determined using the Dmax method.

Statistical methods

Statistical data analysis was performed using IBM® SPSS® Statistics 28. Normal distribution was checked through Shapiro-Wilk test. A one-way repeated measures ANOVA was calculated to determine the differences between the time points for each parameter. If the test requirements were violated, the non-parametric Friedmann test was used. If differences were identified between group and time point, a Bonferroni post hoc analysis was

performed. A P-value of <0.05 was defined as significant. Cohen's r effect size was used to represent the size of the statistical effect. Data are presented in mean \pm standard deviation.

Results

Thyroid hormones

Subjects were included in the study with a TSH of 5.95 ± 0.99 μ IU/ml. At the time t0, the TSH already significantly reduced to 2.57 ± 1.70 μ IU/ml ($\chi^2(3) = 7.088$, $p < 0.001$, $r_{\text{Diagnosis-t0}} = 0.31$, $r_{\text{Diagnosis-t1}} = 0.45$, $r_{\text{Diagnosis-t2}} = 0.44$). As hormonal treatment progressed, TSH levels decrease not significantly to 1.64 ± 1.21 μ IU/ml at t1 and to 1.29 ± 0.92 μ IU/ml at t2 ($p > 0.05$). The hormones fT3 and fT4 remained constant throughout the study period ($p > 0.05$). The dosage of L-T4 was 43.43 ± 14.00 μ g at t0 and increased to 53.54 ± 21.27 μ g at t2 ($\chi^2(2) = 15.600$, $p < 0.001$, $r_{t0-t2} = 0.12$) (Table 1).

Table 1: Thyroid hormones

	Diagnosis	t0	t1	t2	P value	Differences
TSH (μ IU/ml)	5.95 ± 0.99	2.57 ± 1.70	1.64 ± 1.21	1.29 ± 0.92	$< 0.001^*$	Diagnosis \rightarrow t0 ² Diagnosis \rightarrow t1 ² Diagnosis \rightarrow t2 ²
fT3 (pg/ml)	-	3.20 ± 0.33	3.17 ± 0.30	3.11 ± 0.45	0.859	-
fT4 (ng/dl)	-	1.23 ± 0.13	1.26 ± 0.11	1.18 ± 0.29	0.187	-
Dosage L-T4 (μ g)	-	43.43 ± 14.00	52.33 ± 18.15	53.54 ± 21.27	$< 0.001^*$	t0 \rightarrow t2 ¹

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Body Composition, RQ, RMR

During the time points t0, t1, and t2, no changes in weight ($p = 1.846$), BMI ($p = 0.175$), absolute ($p = 0.261$) and relative ($p = 0.294$) skeletal muscle mass, absolute ($p = 0.224$) and relative ($p = 0.141$) fat mass, lean body mass ($p = 0.256$), and body water ($p = 0.256$) were detected by L-T4 intake. In addition, no changes in RQ ($p = 0.116$) and RMR ($p = 0.648$) were found (Table 2).

Table 2: Antropometric data

	t0	t1	t2	P value	Differences
Weight (kg)	73.45 ± 10.08	72.85 ± 10.40	72.79 ± 10.79	0.179	-
BMI	25.53 ± 3.35	25.34 ± 3.55	25.31 ± 3.50	0.175	-
Muscle mass (kg)	21.82 ± 2.48	21.92 ± 2.30	21.55 ± 2.41	0.261	-
Muscle mass (%)	29.94 ± 2.97	30.40 ± 3.13	29.95 ± 3.74	0.294	-
Fat mass (kg)	27.27 ± 6.47	26.62 ± 6.75	27.05 ± 7.09	0.224	-
Fat mass (%)	36.67 ± 4.62	35.97 ± 5.05	36.56 ± 5.75	0.141	-
Lean body mass (kg)	46.18 ± 4.57	46.23 ± 4.42	45.73 ± 3.34	0.256	-
Body water (l)	33.80 ± 3.34	33.84 ± 3.23	33.48 ± 3.21	0.256	-
RQ	1.24 ± 0.29	1.16 ± 0.33	1.14 ± 0.25	0.116	-
RMR (kcal)	1509.47 ± 304.91	1523.16 ± 299.85	1576 ± 235.49	0.648	-

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Mobility

Taking LT-4 resulted in an increase in hip mobility (Sit and Reach Test) from 2.60 ± 14.35 cm (t0) to 5.57 ± 13.42 cm at t1 and to 6.5 ± 12.73 cm at t2 ($\chi^2(2) = 17.840$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.18$, $r_{t0-t2} = 0.22$). Similarly, shoulder mobility (Shoulder Lift Test) increased from 21.23 ± 10.00 cm (t0) to 28.40 ± 12.35 cm at t1 and to 30.87 ± 13.95 cm at t2 ($\chi^2(2) = 27.293$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.21$, $r_{t0-t2} = 0.28$) (Fig. 2).

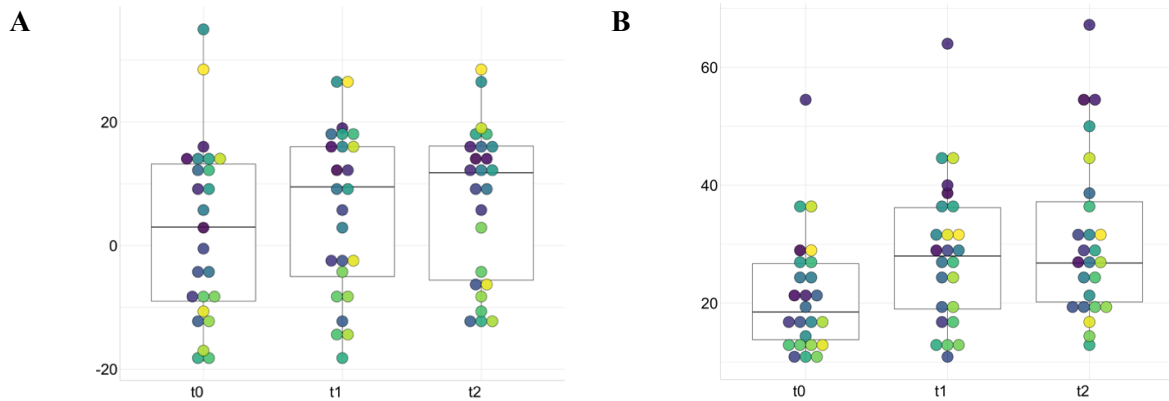


Fig. 2: Mobility test results

A: Sit and reach Test (cm); B: Shoulder lift Test (cm)

Strength

Between time points t0 and t2, the subjects' jump height increased from 31.54 ± 6.21 cm to 33.67 ± 4.76 cm in the Vertical Jump Test ($F(2,48) = 3.762$, $p = 0.041$, $r_{t0-t2} = 0.43$) and strength increased from 33.70 ± 6.78 kg to 36.6 ± 6.61 kg in 3 RM Chest Press ($\chi^2(2) = 11.725$, $p = 0.003$, $r_{t0-t2} = 0.17$).

Changes between time points t0 and t1, as well as t1 and t2, were observed in grip strength of the right hand. There was an increase from 34.97 ± 5.66 kg to 36.14 ± 5.68 kg at t1 and to 36.48 ± 5.01 kg at t2 ($F(2,48) = 4.115$, $p = 0.022$, $r_{t0-t1} = 0.47$, $r_{t1-t2} = 0.58$). Similarly, the number of reps in the curl-up test increased from 30.84 ± 13.09 reps to 34.08 ± 13.60 reps at t1 and increased again to 39.12 ± 15.59 reps at t2 ($\chi^2(2) = 10.714$, $p = 0.005$, $r_{t0-t2} = 0.18$, $r_{t1-t2} = 0.12$).

The number of reps in the push-up test increased significantly between time points t0 and t1 as well as t0 and t2 from 9.28 ± 8.37 reps to 11.6 ± 9.98 reps and to 11.8 ± 9.18 reps, respectively ($\chi^2(2) = 10.881$, $p = 0.004$, $r_{t0-t1} = 0.12$, $r_{t0-t2} = 0.16$).

The weight of the 3 RM testing of the leg extension machine increased significantly from 69.15 ± 17.31 kg to 74.17 ± 19.08 kg at t1 and increased to 77.95 ± 18.29 kg at t2 ($F(2,48) = 43.396$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.53$, $r_{t1-t2} = 0.12$, $r_{t0-t2} = 0.80$).

Last there was a non-significant increase in left-hand grip strength from 33.74 ± 5.37 kg at t0 to 34.63 ± 5.45 at t1 and to 34.78 ± 5.20 kg at t2 ($p = 0.289$) (Fig. 3).

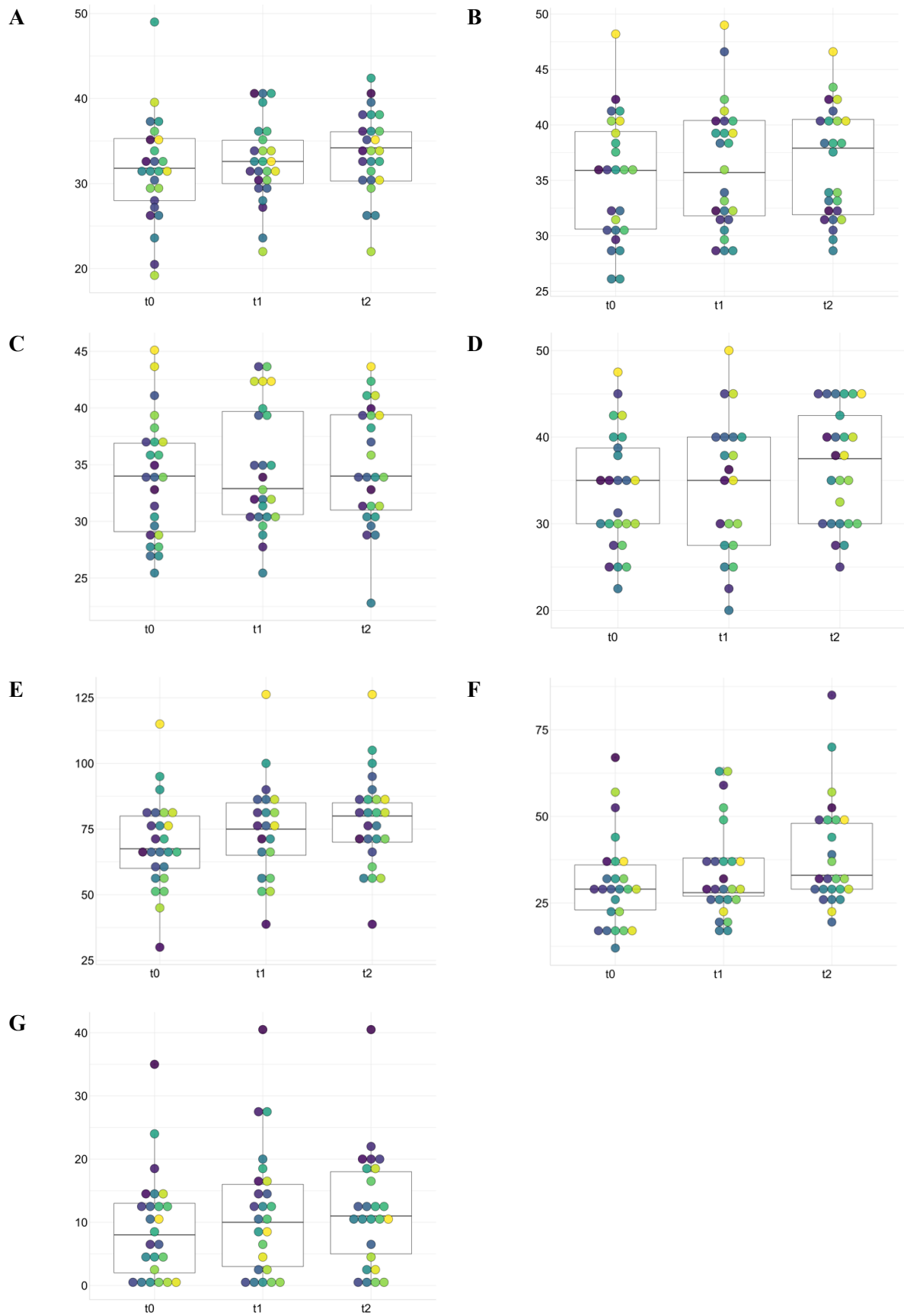


Fig. 3: Strength tests results

A: Vertical Jump Test (cm); B: Dynamometer - right hand (kg); C: Dynamometer - left hand (kg); D: Chest Press (kg); E: Leg Extension (kg); F: Curl-Ups (reps); G: Push-Ups (reps)

Endurance

Between time points t0 and t1, resistance at the point of IANS increased from 106.95 ± 23.10 watts to 115.55 ± 20.85 watts and remained at 115.9 ± 25.33 watts at t2 ($\chi^2(2) = 10.231$, $p = 0.006$, $r_{t0-t1} = 0.18$, $r_{t0-t2} = 0.16$). IANS lactate concentration remained unchanged ($p = 0.448$) (Fig. 4).

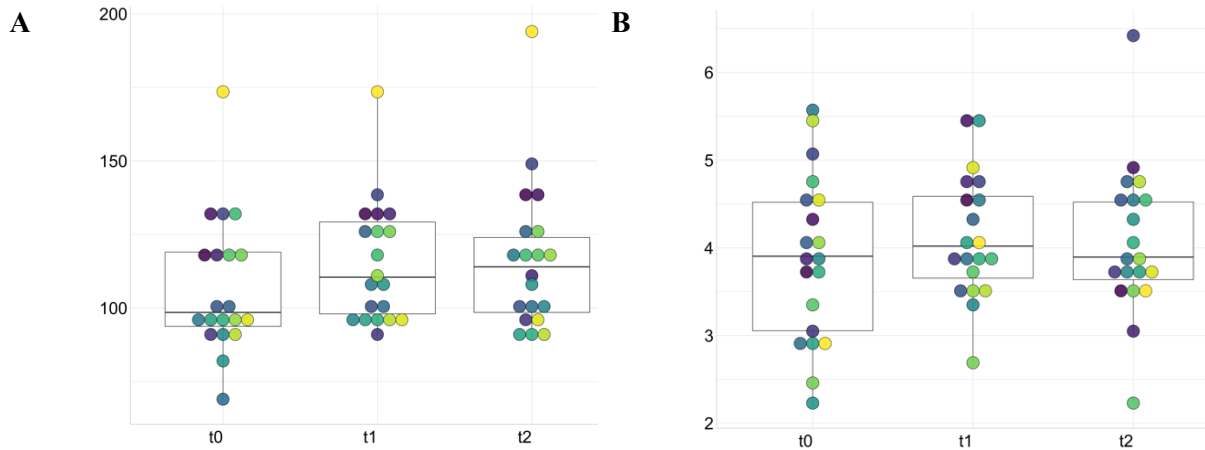


Fig. 4: Endurance test results

A: IANS (watts); B: IANS (mmol Lactate)

Table 3: Test battery

	t0	t1	t2	P value	Differences
Sit and Reach Test (cm)	2.60 ± 14.35	5.57 ± 13.42	6.5 ± 12.73	$< 0.001^*$	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
Shoulder Lift Test (cm)	21.23 ± 10.00	28.40 ± 12.35	30.87 ± 13.95	$< 0.001^*$	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
Vertical Jump Test (cm)	31.54 ± 6.21	32.60 ± 4.88	33.67 ± 4.76	0.041^*	t0 → t2 ²
Dynamometer – right(kg)	34.97 ± 5.66	36.14 ± 5.68	36.48 ± 5.01	0.022^*	t0 → t2 ² t1 → t2 ²
Dynamometer – left (kg)	33.74 ± 5.37	34.63 ± 5.45	34.78 ± 5.20	0.289	-
Chest Press (kg)	33.70 ± 6.78	34.26 ± 8.06	36.6 ± 6.61	0.003^*	t0 → t2 ¹
Leg extension (kg)	69.15 ± 17.31	74.17 ± 19.08	77.95 ± 18.29	$< 0.001^*$	t0 → t1 ³ t0 → t2 ³ t1 → t2 ¹
Curl-Ups (Wdh / min)	30.84 ± 13.09	34.08 ± 13.60	39.12 ± 15.59	0.005^*	t0 → t2 ¹ t1 → t2 ¹
Push-Ups (Wdh)	9.28 ± 8.37	11.6 ± 9.98	11.8 ± 9.18	0.004^*	t0 → t1 ¹ t0 → t2 ¹
IANS (Watts)	106.95 ± 23.10	115.55 ± 20.85	115.9 ± 25.33	0.006^*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Lactate (mmol)	3.87 ± 0.95	4.14 ± 0.70	4.06 ± 0.85	0.448	-

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Discussion

In our study, the effects of L-T4 on body composition, RMR, and RQ were evaluated, and its impact on mobility, strength, and endurance in patients suffering from sHT was recorded. During the course of L-T4 treatment, TSH decreased from 5.95 ± 0.99 $\mu\text{IU/ml}$ at the time of diagnosis to 1.29 ± 0.92 $\mu\text{IU/ml}$ at the final screening. The hormones fT3 and fT4 remained unchanged.

Anthropometric data

The intake of L-T4 did not lead to a change in weight, BMI, muscle mass, fat mass, lean mass and body water. These results are consistent with the findings of other studies that found no changes in body composition as a result of L-T4 intake (11–14). However, there appear to be strong individual and dose-dependent differences, where responders and non-responders are identifiable. Thus, higher doses of L-T4 appear to be associated with greater changes in body composition.

No changes in RMR as well as RQ could be detected. Only a non-significant increase in basal metabolic rate was noted. These data are consistent with the results of the studies by Dubois et al. (2018) (11) and Samuels et al. (2018) (14). However, Johannsen et al. (2012) (15) observed a slight increase in basal metabolic rate by acute use of 200 μg L-T4 for three days in healthy subjects. Therefore, higher L-T4 doses seem to be necessary to have a direct influence on RMR. Furthermore, in hypothyroid and L-T4 treated patients, who lost body weight, it was shown that the weight loss was due to an excretion of excess body water, but not fat loss (16).

The RQ values of > 1 underline the fact that the subjects rather used carbohydrates than fat as energy substrate at all measurement time points. However it has been shown that stimulation of lipolysis can be achieved by T3 intake (17,18). Therefore, L-T4 does not seem to be suitable for stimulating lipolysis in sHT due to its function as a prohormone.

Physical performance tests

A slight increase in mobility was observed with the intake of L-T4. The influence of L-T4 on mobility has not yet been investigated. However, it can be assumed that mobility did not increase by L-T4 directly, but rather indirectly through reduced fatigue and lethargy and the accompanying increase in daily activity. That increased physical activity in everyday life improves mobility has already been demonstrated (19,20).

In addition, an increase in strength capacity can be observed by taking L-T4. Thus, all results of the strength tests improved significantly, except for grip strength of the left hand, where only a non-significant increase was observed. Likewise, the cycling performance of the IANS increased significantly. Tanriverdi et al, (2019) (21) previously demonstrated that patients with untreated sHT are significantly less physically active and show significantly reduced grip strength, significantly reduced strength in the quadriceps femoris muscle as well as significantly reduced endurance performance compared to a healthy control group. The results of the present study suggest that these deficits can be at least partially compensated by L-T4 therapy.

Since this is the only study to date that investigated the direct influence of L-T4 intake on strength capacity, there is need to confirm the present results by further studies.

However, Caraccio et al. (2005) (22) have already shown that treatment with L-T4 has a positive effect on endurance performance. The authors described reduced lactate concentrations caused by L-T4 compared to the control group, which received a placebo. In addition, subjects treated with L-T4 achieved higher heart rates than participants in the control group. Similarly, Mainenti et al. (2009) (23) identified increased oxygen uptake as a

result of L-T4 ingestion. Our results confirm the observations that treatment with L-T4 can positively influence endurance capacity in patients with sHT.

Limitations

Although the subjects were advised not to change their exercise and dietary behavior, it was not documented, e.g., by pedometers or dietary protocols. For this reason, it cannot be ruled out that the daily exercise behavior increased as a result of L-T4-related reduced avolition and fatigue, and that physical performance increased as a result. Furthermore, this study did not include a control group, which means that potential confounding effects such as placebo effects or dietary and exercise behavior are not taken into account.

Conclusion

In conclusion, an increase in mobility as well as strength and endurance capacity were observed with the intake of L-T4 in patients with sHT. Changes in body composition, RMR and RQ could not be identified. Whether L-T4 treatment alone is sufficient to fully compensate physical limitations and achieve a "healthy" performance level should be assessed in future studies, for example by a comparison with a healthy control group. Nevertheless, L-T4 treatment represents an important therapeutic intervention in the treatment of patients with sHT and contributes significantly to the enhancement of their physical performance. Furthermore, the results of this study suggest that the intake of L-T4 in sHT might also be useful in (competitive) sports in asymptomatic athletes to restore and optimize their performance. Further studies are needed to support this hypothesis.

Acknowledgments:

We thank the participants without whom this study and these analyses would not have been possible. We also thank data scientist Alexander Wollenberg for the graphical preparation of the data and the Sanofi Aventis Deutschland GmbH for the funding of the project.

Statements and Declarations:

Funding: Financial support for the study was provided by Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Competing Interests: The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Author contribution: Lars Hanke and Patrick Diel contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Lars Hanke, Pascal Poeten, Leroy Spanke and Stephanie Britz. The first draft of the manuscript was written by Lars Hanke and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the German Sports University Cologne (Date 30.11.2020 / No 177/2020).

Consent to participate: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)* 2017;390(10101):1562–1562.
2. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res. Pract.* 2013;10(1):9–11.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379(9821):1142–1154.
4. Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ, Hegedüs L, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154(4):501–510.
5. Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen JACG, Zelissen PMJ, Backx FJG. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance. *Res. Q. Exerc. Sport* 2014;85(3):365–389.
6. Lankhaar JAC, Kemler E, Stubbe JH, Backx FJG. Physical Activity in Women With Hypothyroidism on Thyroid Hormone Therapy: Associated Factors and Perceived Barriers and Benefits. *J. Phys. Act. Health* 2021;18(11):1383–1392.
7. Lankhaar JAC, Kemler E, Hofstetter H, Collard DCM, Zelissen PMJ, Stubbe JH, Backx FJG. Physical activity, sports participation and exercise-related constraints in adult women with primary hypothyroidism treated with thyroid hormone replacement therapy. *J. Sports Sci.* 2021;39(21):2493–2502.
8. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol. Rev.* 2014;94(2):355.
9. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(7):4019–4024.
10. Fox CS, Pencina MJ, D’Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(6):587–592.
11. Dubois S, Abraham P, Rohmer V, Rodien P, Audran M, Dumas JF, Ritz P. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid* 2008;18(1):13–19.
12. Lomenick JP, El-Sayyid M, Smith WJ. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism. *J. Pediatr.* 2008;152(1):96–100.
13. Ozdemir S, Ozis ES, Gulpinar K, Aydin TH, Suzen B, Korkmaz A. The effects of levothyroxine substitution on body composition and body mass after total thyroidectomy for benign nodular goiter. *Endocr. Regul.* 2010;44(4):147–153.
14. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Purnell JQ, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine Dose on Energy Expenditure and Body Composition in Subjects Treated With LT4. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4163–4175.
15. Johannsen DL, Galgani JE, Johannsen NM, Zhang Z, Covington JD, Ravussin E. Effect of short-term thyroxine administration on energy metabolism and mitochondrial efficiency in humans. *PLoS One* 2012;7(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0040837.
16. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(1). doi:10.1210/JC.2010-1521.

17. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, Thompson MP. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. *J. Clin. Invest.* 1991;87(1):125–132.
18. Obregon MJ. Adipose tissues and thyroid hormones. *Front. Physiol.* 2014;5(Nov). doi:10.3389/FPHYS.2014.00479.
19. Morie M, Reid KF, Miciek R, Lajevardi N, Choong K, Krasnoff JB, Storer TW, Fielding RA, Bhasin S, Lebrasseur NK. Habitual physical activity levels are associated with performance in measures of physical function and mobility in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(9):1727–1733.
20. Visser M, Pluijm SMF, Stel VS, Bosscher RJ, Deeg DJH. Physical Activity as a Determinant of Change in Mobility Performance: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002;50(11):1774–1781.
21. Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Bayraktar F, Ozgen Saydam B, Acar S, Ozpelit E, Akdeniz B, Savci S. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2019;42(7):779–785.
22. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, Monzani F, Ferrannini E. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(7):4057–4062.
23. Mainenti MRM, Vigário PS, Teixeira PFS, Maia MDL, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32(5):470–473.

The influence of levothyroxine on quality of life in subclinical hypothyroidism

Lars Hanke^{1*}, Stephanie Britz¹, Pascal Poeten¹, Leroy Spanke¹, Patrick Diel¹

¹ Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany

*Corresponding author: Lars Hanke, Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sports University Cologne, Cologne, Germany lars.h.hanke@dshs-koeln.de

Abstract

Objectives: Levothyroxine (L-T4) is commonly used to treat hypothyroidism. However, despite medication, several patients report existing symptoms such as weight problems, lethargy or reduced quality of life (QoL). This study investigates whether the intake of L-T4 influences QoL and the hypothyroidism related symptoms in premenopausal women who suffer from subclinical hypothyroidism (sHT).

Methods: 25 women (27.36 ± 5.77 years) with sHT were included in the study. The intake of L-T4 was assumed. Subjects were examined immediately after study inclusion, after two months of L-T4 use, and after complete adjustment of TSH to the reference range. In all measurements TSH, fT3 and fT4 were determined, the L-T4 dose was documented, the SF-36 was used, and the perceived symptoms were evaluated.

Results: TSH decreased from 5.95 ± 0.99 μ IU/ml at study inclusion to 1.2 ± 0.33 μ IU/ml at the end of the trial. A significant increase was observed in the domains functional capacity ($p=0.029$), physical aspects ($p=0.036$), vitality ($p<0.001$), emotional aspects ($p=0.022$), mental health ($p<0.001$), as well as the physical ($p=0.012$) and mental component ($p=0.004$). A non-significant increase was found in the domains pain ($p=0.109$), general health ($p=0.074$) and social aspects ($p=0.536$). In addition, 13 of 26 hypothyroidism-specific symptoms improved significantly ($p<0.05$).

Conclusion: In conclusion, taking L-T4 can improve quality of life, especially in symptomatic patients with sHT.

Keywords: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; levothyroxine; quality of life

Acknowledgments:

We thank our participants without whom this study and these analyses would not have been possible. We also thank the Sanofi Aventis Deutschland GmbH for the funding of the project.

Conflict of Interest:

The project was financially supported by Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Introduction

Hypothyroidism is the pathological condition of thyroid hormone deficiency. Diagnostically, two forms of hypothyroidism can be differentiated: Overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism (sHT). While in overt hypothyroidism the TSH value is above the reference range and the free thyroxine (fT4) is below the reference range, in sHT there is an elevated TSH value but a normal fT4 value (1,2). In overt hypothyroidism, levothyroxine (L-T4) monotherapy is recommended. However, the treatment of sHT by hormone intake is controversial (1). In general, treatment of sHT with TSH levels > 10 mU/l is recommended because of an increased risk of developing overt hypothyroidism (3). Whether a sHT with TSH values between 5 and 9 mU/l is treated with L-T4 depends on the patient's clinical situation, and should be decided after careful consideration of the patient's age, presence of symptoms, the degree of TSH elevation, and risk factors such as cardiovascular disease (4,5). In mild sHT, a wait-and-see strategy is recommended initially to see if spontaneous normalization of TSH occurs (6).

Nevertheless, despite treatment with L-T4, a large number of patients report existing symptoms that impact their health-related quality of life (QoL) (7–9). The most common symptoms of hypothyroidism are fatigue, lethargy, cold intolerance, weight gain, voice changes, and dry skin (9,10) and the persistence of symptoms appears to be age-dependent, affecting more younger patients under 50 years of age (9). The aim of this study is to analyze the impact of L-T4 treatment on the QoL and the suppression of hypothyroidism-specific symptoms in patients suffering from sHT.

Materials and methods

Subjects

A total of 25 female subjects (27.29 ± 5.89 years) were included in the study. Participants were recruited in cooperation with local general practitioners, endocrinologists, and nuclear medicine specialists. In addition, subject searches were placed on the website of the German Sport University Cologne and on social network platforms. For inclusion in the study, newly diagnosed sHT had to be present and treatment with L-T4 had to be initiated. Participants had to be between 18 and 40 years old and had to be free of any other diseases or any other medications. In addition, pregnancy was not allowed.

Procedure

All subjects were included in the study immediately after diagnosis of sHT. After study inclusion (t_0), the first questionnaire was administered to the subjects as soon as possible to ensure that treatment with L-T4 had occurred for less than four weeks and that the first L-T4 dosage test was still being performed. After two months (t_1), an intermediate survey was conducted, and after TSH was adjusted to the reference range - at the earliest after two more months - (t_2) the final survey was performed. The temporal duration of two months ensured that thyroxine-induced effects could become measurable. The time schedule is shown in Figure 1. For all tests, blood samples were taken to determine TSH, fT4 and fT3, the L-T4 dose was recorded, the SF-36 questionnaire was used and the severity of hypothyroidism related symptoms was documented.

The study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the German Sports University Cologne (Date 30.11.2020 / No 177/2020)

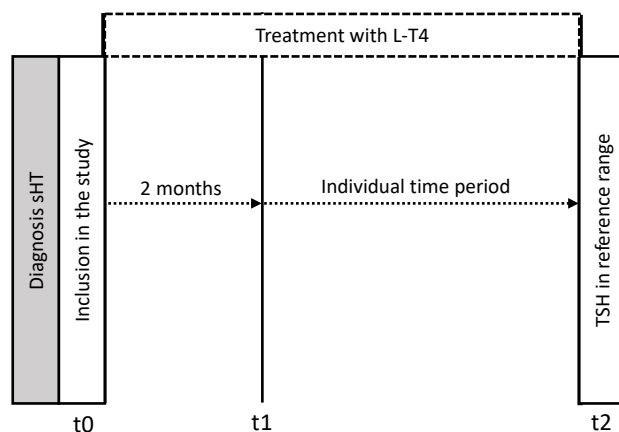


Figure 1: Time schedule

Measure of health related QoL

The German version of the SF-36 was used to assess health-related QoL. The SF-36 questionnaire consists of 36 items and includes 8 dimensions: functional capacity, physical aspects, pain, general health, vitality, social aspects, emotional aspects and mental health. Responses are presented to participants in Likert scales and referred to the past four weeks. The score of each domain ranges from 0 to 100 points. The higher the score, the higher the quality of life in the respective domain. The eight subscales can additionally be assigned to the two sum scales physical component and mental component. The physical component includes the

domains functional capacity, physical aspects, pain and general health. The mental component includes the subscales vitality, social aspects, emotional aspects and mental health.

Signs and symptoms of hypothyroidism

Based on a previously conducted survey on symptoms of hypothyroidism by Jaeschke et al. (1994) and a systematic review by Watt et al. (2006), a total of 24 typical symptoms of hypothyroidism were selected and presented to the participants in addition to the SF-36 questionnaire. For each symptom the subjects selected the value most applicable to their condition on a five-point Likert scale (absent - very weak - weak- moderate - strong). Similar to the SF-36, the assessments of symptoms refer to the past four weeks.

Statistical methods

Statistical data analysis was performed using IBM® SPSS® Statistics 28. Normal distribution was checked through Shapiro-Wilk test. A one-way repeated measures ANOVA was calculated to determine the differences between the time points for each parameter. If the test requirements were violated, the non-parametric Friedmann test was used. If differences were identified between group and time point, a Bonferroni post hoc analysis was performed. A P-value of <0.05 was defined as significant. Cohen's r effect size was used to represent the size of the statistical effect. Data are presented in mean ± standard deviation.

Results

Thyroid hormones

Subjects were included in the study with a TSH of 5.95 ± 0.99 μ IU/ml. At the time t0, the TSH already significantly reduced to 2.57 ± 1.70 μ IU/ml ($\chi^2(3) = 7.088$, $p < 0.001$, $r_{\text{Diagnosis-t0}} = 0.31$, $r_{\text{Diagnosis-t1}} = 0.45$, $r_{\text{Diagnosis-t2}} = 0.44$). As hormonal treatment progressed, TSH levels decrease not significantly to 1.64 ± 1.21 μ IU/ml at t1 and to 1.29 ± 0.92 μ IU/ml at t2 ($p > 0.05$). The hormones fT3 and fT4 remained constant throughout the study period ($p > 0.05$). The dosage of L-T4 was 43.43 ± 14.00 μ g at t0 and increased to 53.54 ± 21.27 μ g at t2 ($\chi^2(2) = 15.600$, $p < 0.001$, $r_{\text{t0-t2}} = 0.12$) (Table 1).

Table 1: Thyroid hormones

	Diagnosis	t0	t1	t2	P value	Differences
TSH (μ IU/ml)	5.95 \pm 0.99	2.57 \pm 1.70	1.64 \pm 1.21	1.29 \pm 0.92	< 0.001*	Diagnosis \rightarrow t0 ² Diagnosis \rightarrow t1 ² Diagnosis \rightarrow t2 ²
fT3 (pg/ml)	-	3.20 \pm 0.33	3.17 \pm 0.30	3.11 \pm 0.45	0.859	-
fT4 (ng/dl)	-	1.23 \pm 0.13	1.26 \pm 0.11	1.18 \pm 0.29	0.187	-
Dosage L-T4 (μ g)	-	43.43 \pm 14.00	52.33 \pm 18.15	53.54 \pm 21.27	< 0.001*	t0 \rightarrow t2 ¹

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

Health related QoL

In all eight subscales, continuously increasing mean values were observed from t0 (M = 37.0 - 88.0) compared to t1 (M = 52.0 - 93.2) and t2 (M = 53.6 - 94.6). Correspondingly, the mean values of the physical and mental sum scale increased continuously. Noticeable at this point is a significantly reduced physical component with a high distribution, at t0 (17.40 \pm 104.56), whose values increased by 3.5-fold at t2 (61.63 \pm 46.00). Similarly, the scores of the mental component increased continuously from t0 (36.40 \pm 15.80) to t2 (45.92 \pm 12.40).

Significant improvements were observed between time points t0-t1 ($p < 0.05$) and t1-t2 ($p < 0.05$) for the domains Vitality ($F(2,48) = 9.810, p < 0.001, r_{t0-t1} = 0.55, r_{t1-t2} = 0.10$), Mental health ($F(2,48) = 9.810, p < 0.001, r_{t0-t1} = 0.64, r_{t1-t2} = 0.12$), and the mental component ($F(2,48) = 6.244, p < 0.004, r_{t0-t1} = 0.48, r_{t1-t2} = 0.14$).

Between t0-t2 ($p < 0.05$), differences of the subscales functional capacity ($\chi^2(2) = 7.088, p = 0.029, r_{t0-t2} = 0.12$), physical aspects ($\chi^2(2) = 6.632, p = 0.036, r_{t0-t2} = 0.11$), emotional aspects ($\chi^2(2) = 7.645, p = 0.022, r_{t0-t2} = 0.12$), and the physical component ($\chi^2(2) = 8.880, p = 0.012, r_{t0-t2} = 0.17$) were found.

No significant changes were shown for the pain ($p=0.109$), general health ($p=0.074$), and social aspects ($p=0.536$) subscales (Table 2, Figure 2).

Table 2: Dimensions SF-36

	t0	t1	t2	P value	Differences
Functional capacity	87.98 ± 15.80	93.20 ± 8.65)	94.58 ± 6.95	0,029*	t0 → t2 ¹
Physical aspects	65.00 ± 38.19	81.00 ± 24.24	84.00 ± 27.84	0,036*	t0 → t2 ¹
Pain	77.08 ± 26.48	79.40 ± 21.23	88.20 ± 16.73	0,109	-
General health	64.48 ± 22.47	67.28 ± 21.38	69.32 ± 18.33	0,074	-
Vitality	37.00 ± 22.08	52.00 ± 19.15	53.60 ± 19.01	< 0,001*	t0 → t2 ³ t1 → t2 ¹
Social aspects	72.50 ± 27.48	77.00 ± 25.94	82.50 ± 19.76	0,536	-
Emotional aspects	53.33 ± 44.10	70.67 ± 38.87	74.67 ± 35.07	0,022*	t0 → t2 ¹
Mental health	55.84 ± 21.65	68.48 ± 16.51	70.08 ± 16.42	< 0,001*	t0 → t2 ³ t1 → t2 ¹
Physical component	17.40 ± 104.56	51.30 ± 57.33	61.63 ± 46.00	0,012*	t0 → t2 ¹
Mental component	36.40 ± 15.80	44.14 ± 13,11	45.92 ± 12.40	0,004*	t0 → t2 ² t1 → t2 ¹

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

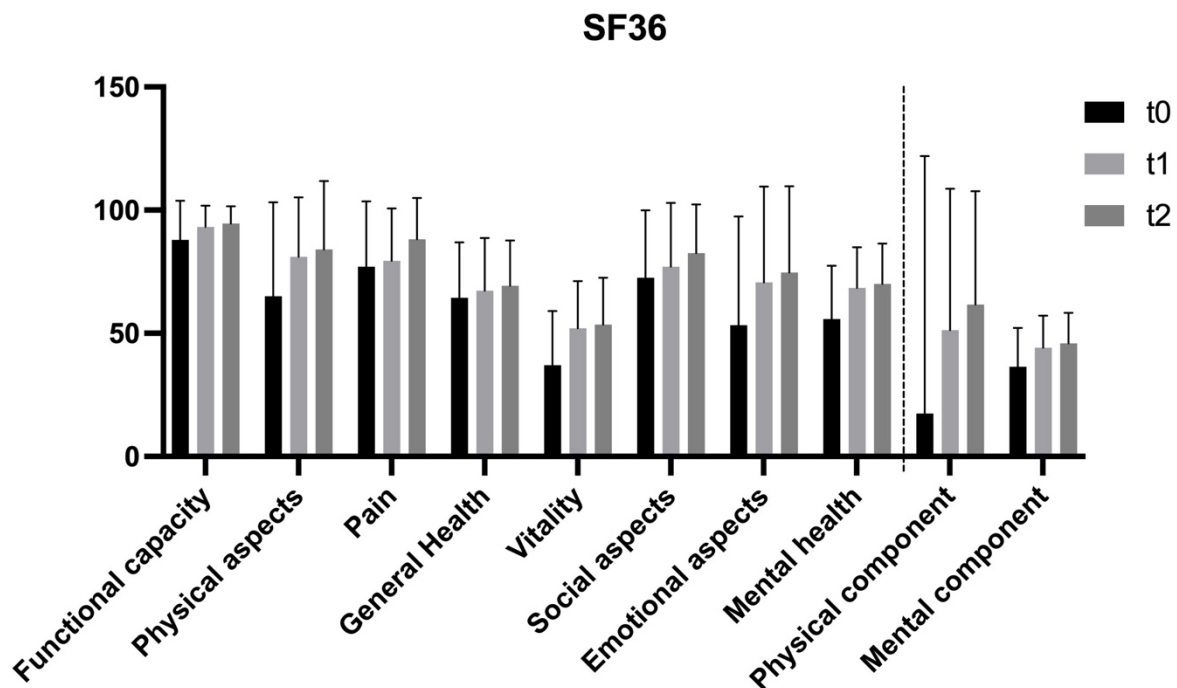


Figure 2: Changes in Dimensions of the SF-36

Signs and symptoms of hypothyroidism

Descriptive examination of the mean values of the 24 listed symptoms reveals a reduction in the stated values for 21 symptoms in comparison of t0 and t2. Only the means of the symptoms

loss of libido (+0.1), visible enlargement of the thyroid gland (+0.09) and change in voice (+0.06) increased very slightly non-significantly ($p > 0.05$) at t2 compared to t0.

A significant reduction of intensity between timepoints t0-t1 and t0-t2 were detected for fatigue ($\chi^2(2) = 21.294$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.15$, $r_{t0-t2} = 0.21$), weight gain ($\chi^2(2) = 17.718$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.20$, $r_{t0-t2} = 0.16$), lack of concentration ($\chi^2(2) = 12.366$, $p = 0.002$, $r_{t0-t1} = 0.11$, $r_{t0-t2} = 0.16$), adynamia ($\chi^2(2) = 12.667$, $p = 0.002$, $r_{t0-t1} = 0.13$, $r_{t0-t2} = 0.14$) and nervousness ($\chi^2(2) = 14.576$, $p < 0.001$, $r_{t0-t1} = 0.12$, $r_{t0-t2} = 0.16$).

Between time points t0 and t2, a significant decrease in intensity of the symptoms dry skin ($\chi^2(2) = 13.000$, $p = 0.002$, $r_{t0-t2} = 0.17$), cold sensitivity ($\chi^2(2) = 7.649$, $p = 0.022$, $r_{t0-t2} = 0.13$), constipation ($\chi^2(2) = 6.364$, $p = 0.042$, $r_{t0-t2} = 0.1$), swellings ($\chi^2(2) = 7.412$, $p = 0.025$, $r_{t0-t2} = 0.11$), early awakening ($\chi^2(2) = 7.194$, $p = 0.027$, $r_{t0-t2} = 0.12$), sadness ($\chi^2(2) = 9.088$, $p = 0.011$, $r_{t0-t2} = 0.13$) general discomfort ($\chi^2(2) = 8.448$, $p = 0.015$, $r_{t0-t2} = 0.13$) and lack of motivation ($\chi^2(2) = 16.030$, $p < 0.001$, $r_{t0-t2} = 0.18$) were observed.

There were no changes in the intensity of muscle stiffness ($p = 0.321$), amnesia ($p = 0.574$), anxiety ($p = 0.94$), reduced self-confidence ($p = 0.053$), loss of libido ($p = 0.864$), enlargement of the thyroid gland ($p = 0.943$), swallowing difficulties ($p = 0.057$), respiratory problems ($p = 0.105$), changes in voice ($p = 0.755$), hair loss (0.117), and rough / cracked nails (0.640) (Table 3, Figure 3).

Table 3: Severity of symptoms over time

	t0	t1	t2	p-value	Differences
Dry skin	2.73 ± 1.28	2.15 ± 1.12	1.84 ± 1.21	0,002*	t0 → t2 ¹
Fatigue	3.27 ± 1.21	2.58 ± 1.10	2.36 ± 1.11	< 0.001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Weight gain	2.73 ± 1.40	1.31 ± 1.32	1.56 ± 1.26	< 0,001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Sensitivity to cold	2.27 ± 1.61	1.77 ± 1.24	1.60 ± 1.29	0,022*	t0 → t2 ¹
Constipation	1.38 ± 1.20	0.92 ± 1.02	0.92 ± 1.19	0,042*	t0 → t2 ¹
Muscle stiffness	1.62 ± 1.50	1.46 ± 1.20	1.40 ± 1.26	0,321	-
Swellings	1.46 ± 1.65	1.23 ± 1.45	0.88 ± 1.10	0,025*	t0 → t2 ¹
Early awakening	2.12 ± 1.51	1.56 ± 1.26	1.32 ± 1.14	0,027*	t0 → t2 ¹
Amnesia	1.15 ± 1.35	1.12 ± 1.34	0.96 ± 1.21	0,573	-
Sadness	2.04 ± 1.48	1.65 ± 1.20	1.32 ± 1.22	0,011*	t0 → t2 ¹
Lack of concentration	2.42 ± 1.33	1.96 ± 1.31	1.56 ± 1.23	0,002*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
General discomfort	2.12 ± 1.56	1.58 ± 1.30	1.40 ± 1.22	0,015*	t0 → t2 ¹

Adynamia	2.15 ± 1.43	1.50 ± 1.14	1.44 ± 1.20	0,002*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Anxiety	1.04 ± 1.34	0.77 ± 1.00	0.64 ± 1.04	0,094	-
Nervousness	1.88 ± 1.37	1.17 ± 0.96	1.08 ± 1.07	< 0,001*	t0 → t1 ¹ t1 → t2 ¹
Reduced self-confidence	1.69 ± 1.61	1.46 ± 1.30	1.24 ± 1.23	0,053	-
Lack of motivation	2.23 ± 1.50	1.81 ± 1.27	1.20 ± 1.26	< 0,001*	t0 → t2 ¹
Loss of libido	1.19 ± 1.41	1.15 ± 1.26	1.20 ± 1.26	0,864	-
Enlargement of the thyroid gland	0.27 ± 0.72	0.27 ± 0.83	0.36 ± 0.95	0,943	-
Swallowing difficulties	0.50 ± 0.86	0.42 ± 0.81	0.20 ± 0.50	0,057	-
Respiratory Problems	0.73 ± 1.31	0.62 ± 0.98	0.44 ± 0.82	0,105	-
Voice changes	0.42 ± 0.64	0.50 ± 0.86	0.48 ± 0.82	0,755	-
Hair loss	1.73 ± 1.76	1.38 ± 1.50	1.36 ± 1.58	0,117	-
Rough / cracked nails	1.35 ± 1.44	1.31 ± 1.38	0.96 ± 1.34	0,640	-

*statistically significant change; ¹weak effect; ²moderate effect; ³strong effect

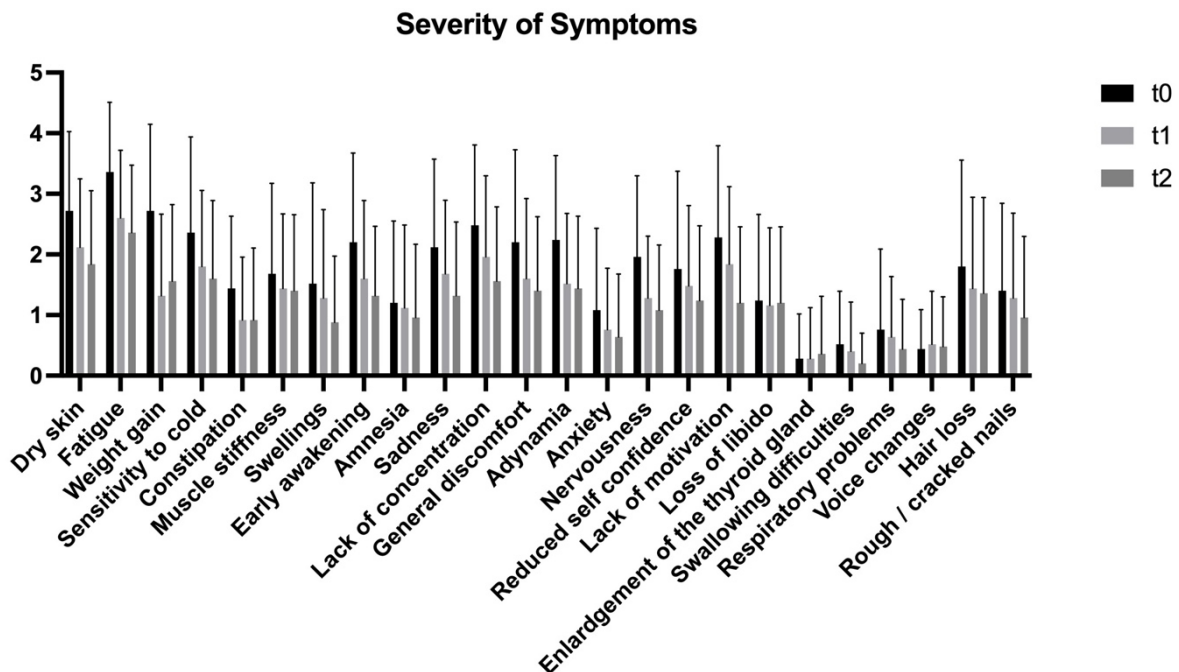


Figure 3: Changes in hypothyroidism specific symptoms

Discussion

In our study, the effects of L-T4 on QoL and hypothyroidism related symptoms in patients suffering from sHT were recorded. During the course of L-T4 treatment, TSH decreased from

5.95 ± 0.99 µIU/ml at the time of diagnosis to 1.29 ± 0.92 µIU/ml at the final screening. The hormones fT3 and fT4 remained unchanged.

A notable increase in QoL was observed by taking L-T4 in patients suffering from sHT. Besides the subscales pain, general health and social aspects of the SF-36, where a non-significant increase was observed, all other subscales including the physical and mental component increased significantly. Concomitantly, the complaints of twelve of the 24 listed symptoms decreased significantly. Nevertheless, only the four SF-36 domains functional capacity, pain, general health and the physical component out of all ten domains (including physical and mental component) reached the values of the German comparison sample (11). It can be emphasized that the subscales pain and general health were not significantly affected by L-T4 and correspondingly high baseline values were observed. Lankhaar et al. (2014) came to identical results in their study. The intake of L-T4 leads to an increased quality of life, but deficits on the physical and psychological level cannot be fully compensated by L-T4 in all patients (8).

Basically, the data situation regarding the influences of L-T4 on QoL is not clear. A systematic review with meta-analysis that included 21 studies showed that neither QoL nor hypothyroidism-related symptoms in sHT could be improved by L-T4 intake. However, subjects in 14 of the 21 included studies were asymptomatic at baseline measurements. The authors noted that patients with sHT should not expect improvement in QoL and symptoms, but symptomatic patients may benefit from L-T4 treatment (12). Similar results were noted in another review by Danicic et al. (2021). The authors assessed that L-T4 intake does not help to improve QoL in sHT. However, there is a subset of patients complaining of hypothyroidism-related symptoms who may benefit from L-T4 treatment (13). Our research supports this statement.

Nevertheless, despite treatment with L-T4, there is a large proportion of patients who suffer from hypothyroidism-related symptoms (7,8,14). The underlying reason is not clear. Circulating thyroid hormone concentrations are regulated by the hypothalamic-pituitary-thyroid axis with an individual set point (15). Differences in individual set point may explain why patients with similar TSH concentrations respond differently to L-T4 treatment. Nevertheless, studies targeting different TSH levels generally showed no changes in QoL or other clinical parameters (16–18). In addition, patients treated with L-T4 often have a higher ratio of free thyroxine to triiodothyronine than euthyroid individuals. In some patients with normalized TSH, serum triiodothyronine concentrations are below the reference range, while serum free thyroxine concentrations are within the normal range (19–21). Probably this

mechanism provides a contribution to the maintenance of complaints. Anyway, it was shown that L-T4 monotherapy could not restore physiological triiodothyronine concentrations in all tissues of hypothyroid rats (22,23).

Nevertheless, treatment of specific symptoms may provide starting points for further improvements in QoL. For example, it has been observed that QoL is lower in patients treated with L-T4 when high BMI values are present (24). These findings suggest that supplementary interventions, such as a targeted weight reduction, can further increase QoL.

Limitations

This study did not include a control group, which means that potential confounding effects such as placebo effects or dietary and exercise behavior are not taken into account. Likewise, a healthy control group would be interesting to assess whether the QoL and severity of symptoms of healthy individuals can be achieved by L-T4.

Conclusion

In conclusion, L-T4 intake may improve QoL in symptomatic patients with sHT. Further studies are needed to elucidate this fact and therefore to identify targets for complementary exercise, nutrition, or mental interventions.

References

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* (London, England) 2017;390(10101):1562–1562.
2. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res. Pract.* 2013;10(1):9–11.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379(9821):1142–1154.
4. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod. Heal.* 2017;23(2):55–62.
5. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/FENDO.2020.591588.
6. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1). doi:10.3390/MEDICINA56010040.
7. Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, Bonnema SJ, Hegedüs L, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur.*

- J. Endocrinol. 2006;154(4):501–510.
8. Lankhaar JAC, de Vries WR, Jansen JACG, Zelissen PMJ, Backx FJG. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance. *Res. Q. Exerc. Sport* 2014;85(3):365–389.
 9. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, Laurberg P. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am. J. Med.* 2016;129(10):1082–1092.
 10. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015;83(5):717–725.
 11. Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 2013;56(5–6):643–649.
 12. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, De Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. 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.
 13. Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Intern. Med. J.* 2021;51(9):1380–1387.
 14. Saravanan S, Chaz WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002;57(5):577–585.
 15. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(3):1068–1072.
 16. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, Gillett MJ, Gilbert R, Tanner M, Stuckey BGA. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(7):2624–2630.
 17. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, De Carvalho GA. Low-normal or

- high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011;21(4):355–360.
18. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. 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.
 19. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299(7):769–777.
 20. Gullo D, Latina A, Frasca F, Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One* 2011;6(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0022552.
 21. Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Kubota S, Amino N. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167(3):373–378.
 22. De Castro JPW, Fonseca TL, Ueta CB, McAninch EA, Abdalla S, Wittmann G, Lechan RM, Gereben B, Bianco AC. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J. Clin. Invest.* 2015;125(2):769–781.
 23. Escobar-Morreale HF, Del Rey FE, Obregón MJ, De Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996;137(6):2490–2502.
 24. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;173(4):507–515.