

Hábitos del desayuno en mujeres bajo tratamiento con levotiroxina*

* Trabajo parte del proyecto de UBACYT 2012-2015
Celeste Squillace, Beatriz Alorda, Paula Álvarez, Samia Kassis,
Martín Mazzeo, Guadalupe Salas, María Elena Torresani**

** 1ª Cátedra de Dietoterapia del Adulto, Carrera de Nutrición,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Glánd Tir Paratir 2013; (22): 14-20

Resumen

Introducción: se ha demostrado que factores alimentarios presentes en el desayuno disminuyen, retrasan, incrementan o aceleran la absorción de levotiroxina administrada para el tratamiento del hipotiroidismo.

Objetivos: asociar hábitos del desayuno y valores séricos de TSH en mujeres adultas bajo tratamiento con levotiroxina.

Metodología: diseño observacional transversal en muestra no probabilística de mujeres adultas tratadas con levotiroxina, concurrentes a control de laboratorio (agosto-octubre 2012). Se excluyeron aquellas que cursaban con desorden malabsortivo o medicadas con drogas que pudieran interferir en absorción del fármaco. Variables: hábitos del desayuno, según horario y consumo de factores alimentarios críticos para biodisponibilidad de levotiroxina: fibra dietética (g), grasas (g), vitamina C (mg), nueces y café. Se controló según valor sérico de TSH ($\mu\text{U/ml}$) y la adherencia al tratamiento farmacológico con test de Morinsky-Green. El cálculo nutricional se obtuvo con programa informático "Módulo de Evaluación y Salud Alimentaria" (MESA). Análisis estadístico con SPSS 15.0 estableciendo medidas de tendencia central, ANOVA y prueba de correlación de Pearson con valor $p < 0,05$.

Resultados: sobre 82 mujeres evaluadas (53,3 \pm 6,8 años), con valor de TSH de 2.33 \pm 1.65 $\mu\text{U/ml}$, la adherencia a la toma del fármaco fue de 76,8% observándose que 3,7% no esperaba 30 minutos como mínimo para desayunar. El análisis nutricional del desayuno arrojó un consumo de fibra dietética de 0,72 \pm 0,99 g aportada fundamentalmente por panificados integrales; grasas: 4,0 \pm 4,1 g; energía: 181,4 \pm 115,0 kcal y vitamina C: 5,4 \pm 21,3 mg. El 84,8% no incluye alimentos fuente de vitamina C, 46,3% toma café y 10,9% consume nueces en esta comida. No se encontró asociación entre los valores de TSH y el consumo de factores alimentarios críticos estudiados.

Conclusiones: independientemente de la adherencia al tratamiento farmacológico y de la forma de administración del fármaco, en este tamaño muestral no se encontró asociación entre los valores de TSH y los hábitos del desayuno, o con cada uno de los factores alimentarios críticos estudiados.

Palabras claves: desayuno; interacción; levotiroxina; mujeres adultas.

Summary

BREAKFAST HABITS AMONG WOMEN TREATED WITH LEVOTHYROXINE

Introduction: It has been demonstrated that dietary factors present in breakfast may reduce, delay, increase or accelerate the absorption of levothyroxine administered for treatment of hypothyroidism.

Objectives: To associate breakfast habits and serum TSH values in adult women under levothyroxine treatment.

Methodology: Cross-sectional design, non-random volunteer sample of adult women treated with levothyroxine, attending for laboratory control (August-October 2012). Those with malabsorptive disorders or taking drugs that might interfere with drug absorption were excluded. Variables: breakfast habits, according to schedule and food intake of critical factors for levothyroxine bioavailability: Dietary fiber (g), fat (g), vitamin C (mg), nuts and coffee. There were controlled by serum TSH ($\mu\text{U/ml}$) and adherence was monitored with Morinsky-Green test. The nutritional calculation software was obtained with "Module Assessment and Food Safety" (MESA). Statistical

Recibido para publicación: 20/10/2013

Aceptado: 08/12/2013

Correspondencia: Carrera de Nutrición UBA, Marcelo T de Alvear 2202, 4º Piso (1460) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
mtorresani@fmed.uba.ar

analysis was performed with SPSS 15.0 establishing measures of central tendency, ANOVA and Pearson correlation test with statistical significance level $p < 0.05$.

Results: Among 82 women (53.3 ± 6.8 years), with serum TSH 1.65 ± 2.33 $\mu\text{U/ml}$, adherence to drug intake was observed in 76.8%. A minority of patients (3.7%) did not wait at least 30 minutes before taking breakfast. Breakfast nutritional analysis showed a dietary fiber intake of 0.72 ± 0.99 g, provided mainly by baked whole bread; fat 4.0 ± 4.1 g; energy 181.4 ± 115.0 kcal and vitamin C 5.4 ± 21.3 mg. The majority of patients (84.8%) do not include food sources of vitamin C, 46.3 % drink coffee and 10.9 % consume nuts in this meal. No association was found between TSH values and critical consumption of the dietary factors studied.

Conclusions: Regardless of adherence to drug therapy and pill ingestion habits, in this sample no association was found between TSH values and breakfast composition, at least for the critical dietary factors studied.

Key words: Breakfast; Interaction; Levothyroxine; Adult women.

Introducción

La prevalencia del hipotiroidismo varía considerablemente dependiendo de la población estudiada. Es mayor en mujeres que en hombres y esta diferencia se incrementa con la edad¹⁻⁵.

En la mayoría de los pacientes, es una situación permanente que requiere terapia de restitución de por vida para alcanzar el estado eutiroideo⁶⁻⁸, siendo la droga de elección la levotiroxina (LT4)^{9,10}. Su propósito es lograr una concentración de tirotrófina (TSH) dentro de los límites normales, de manera de contrarrestar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. La dosis a emplear, individualizada para cada paciente de acuerdo a la respuesta de las concentraciones de TSH, se vehiculiza como levotiroxina sódica, aumentando el sodio la absorción de la hormona. A nivel del tracto gastrointestinal, su biodisponibilidad presenta una variabilidad inter e intraindividual del 48 al 80%. Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno proximal y medio, pudiendo reducirse en casos de esteatorrea, diverticulosis y síndrome de malabsorción, y aumentar en el hipotiroidismo. Sin embargo no se observa una variación significativa en la absorción hasta los 70 años^{11,12}.

Tras su administración, los niveles séricos de T4 alcanzan un pico máximo de acción a las 2-4 horas, siendo su vida media de 6 a 7 días. La dosis diaria de LT4 puede variar de un paciente a otro y a su vez en el mismo paciente. Es conveniente ingerirla aproximadamente entre 30 a 60 minutos antes del desayuno ya que su absorción es mayor en ayunas que asociada a la comida. Se ha demostrado que factores alimentarios presentes en esta comida,

disminuyen, retrasan, incrementan o aceleran su absorción. Mientras observaciones preliminares indican que la coadministración de compuestos ácidos como la vitamina C podrían mejorar la absorción de LT4¹³, ciertos factores alimentarios tales como el alto aporte de grasas, proteína de soja, isoflavonas, frutas secas como las nueces¹⁴ y fibra dietética¹⁵, así como la ingesta de café (16), podrían reducir su biodisponibilidad, necesitando en consecuencia en algunos pacientes la indicación de mayores dosis de LT4. En base a estas evidencias, se planteó como objetivo de este trabajo valorar los hábitos del desayuno y su asociación con los valores séricos de TSH en mujeres adultas bajo LT4, controladas por la adherencia al tratamiento farmacológico.

Metodología

Diseño observacional transversal en una muestra no probabilística de mujeres adultas bajo tratamiento con LT4, que concurrían a realizar control de laboratorio al Instituto de Análisis Múltiples Automatizado (IAMA) de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en el período comprendido entre los meses de agosto y octubre de 2012.

Se incluyeron mujeres adultas de 40 años o más, con diagnóstico de hipotiroidismo primario tratadas con LT4, que presentaban el dato de laboratorio del valor de TSH y aceptaron participar en forma voluntaria del estudio.

Se excluyeron aquellas mujeres con alguna enfermedad gastrointestinal que pudiera alterar la absorción de LT4, así como las que estaban tomando medicamentos que interfieren con el metabolismo y/o absorción de la hormona tales como sulfato ferroso, carbonato de

calcio, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, orlistat, raloxifeno, tamoxifeno, altas dosis de glucocorticoides (>20 mg/día de prednisona o equivalente) y de metformina (>1.700 mg/día)¹⁷. También se excluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Se analizaron como variables los hábitos alimentarios del desayuno, según horario en relación a la toma de LT4 y el consumo de factores alimentarios críticos para la biodisponibilidad del fármaco (fibra dietética, grasas, frutas secas, café y vitamina C). Se controló la adherencia al tratamiento por el valor sérico de TSH, y se registró la forma de administración del fármaco.

Recolección de datos y análisis estadístico

Los datos de edad, hábitos del desayuno, adherencia al tratamiento y forma de administración del fármaco se obtuvieron por interrogación directa.

Para conocer los hábitos del desayuno se utilizó una encuesta estructurada y los alimentos consumidos en esta comida se obtuvieron por recordatorio de consumo. Se cuantificó su aporte calórico (kcal), fibra dietética (g), grasas (g), y vitamina C (mg) aportada por alimentos. Se analizó la presencia o no en esta comida de frutas secas y café. Se trabajó con modelos visuales de alimentos¹⁸ y tabla estandarizada de pesos y equivalencias para estandarizar las porciones de alimentos. El cálculo de los factores alimentarios críticos se realizó a través del programa informático "Módulo de Evaluación y Salud Alimentaria" (MESA)¹⁹.

Los datos del perfil tiroideo (TSH) fueron obtenidos directamente de la historia clínica correspondientes a un tiempo retrospectivo no mayor a 6 meses. Su valor fue expresado en $\mu\text{U/ml}$ ²⁰.

La variable adherencia al tratamiento farmacológico fue medida con el test de Morinsky-Green²¹ y categorizada en "adhiera" y "no adhiera".

La variable forma de administración del fármaco se analizó si fue o no en ayunas, y el tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el desayuno como primera comida del día.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 15.0, estableciendo medidas de tendencia central, ANOVA para comparación de medias y prueba de correlación de Pearson con valor $p < 0,05$.

Consideraciones éticas y declaración de conflictos de interés

Se respetaron en este trabajo las consideraciones éticas con la finalidad de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de las pacientes encuestadas. Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de interés que haya afectado el informe final del presente trabajo.

Resultados

Se evaluaron 82 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. En la Tabla 1 se describen sus características descriptivas, presentando edad promedio de $53,3 \pm 6,8$ años, un IMC de $26,8 \pm 4,6$ kg/m^2 y un valor de TSH de $2,33 \pm 1,65$ $\mu\text{U/ml}$.

Tabla 1. Descripción de la muestra. Valores medios, desvíos y rango

Descripción de la muestra	x	DE	Mínimo	Máximo
Edad (en años)	53,3	6,8	40	67
IMC (kg/m^2)	26,8	4,6	19,5	39,6
TSH ($\mu\text{U/ml}$)	2,33	1,65	0,13	7,93

$x = \text{media}$

DE = desvío estándar

Según el test de Morinsky-Green el 76,8% de la muestra adhirió a la toma del fármaco, si bien el 3,7% lo administró en forma conjunta con los alimentos. Al analizar el tiempo transcurrido entre la toma de LT4 y el desayuno como primera comida del día, se observó que

el 64,6% de las mujeres esperaban el tiempo mínimo aconsejado de 30 minutos y un 8,5% de la muestra no tuvo en cuenta el horario para desayunar.

Cuando se compararon los valores medios de TSH según la adherencia a la toma del

fármaco y su forma de administración, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2).

En la Tabla 3 se refleja el aporte energético del desayuno y el consumo de los factores alimentarios críticos para la biodisponibilidad de la LT4 en esta comida, siendo los alimentos más incorporados los panificados integrales y el café (34,1 y 32,3% respectivamente del total de alimentos referidos). El 85,4% refirió no

incluir alimentos fuente de vitamina C en la ingesta habitual del desayuno (Figura 1).

Al comparar los valores medios de TSH según el consumo o no de los factores alimentarios estudiados, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4).

Por último se correlacionó el consumo de los factores alimentarios críticos en el desayuno con los valores de TSH, sin encontrar asociación entre ellos (Tabla 5).

Tabla 2. Valores medios de TSH según adherencia al tratamiento y forma de administración de la levotiroxina

Caracterización de la muestra según adherencia a toma del fármaco		Valores de TSH ($\mu\text{U/ml}$)		
		x	DE	p
Adherencia al tratamiento según Morinsky-Green	Adhieren (n=63)	2,27	1,60	0,56
	No adhieren (n=19)	2,52	1,83	
Forma de administración de la LT4	En ayunas (n=79)	2,33	1,65	0,83
	Con o luego del desayuno (n=3)	2,12	1,63	
Tiempo entre la toma de LT4 y el desayuno	30 minutos (n=53)	2,19	1,58	0,72
	60 minutos (n=13)	2,66	1,50	
	2 o más horas (n=9)	2,71	2,41	
	Sin horario (n=7)	2,23	1,48	

x= media
 DE= desvío estándar
 p significativa <0,05

Tabla 3. Aporte energético y consumo de factores alimentarios críticos presentes en el desayuno. Valores medios y desvío estándar

Valores medios de los factores alimentarios críticos presentes en el desayuno	x	DE
Aporte energético (kcal)	189,0	116,0
Aporte de vitamina C (mg)	6,3	23,5
Aporte de fibra dietética (g)	0,8	1,1
Aporte de grasas (g)	4,5	4,8
% kcal aportadas por grasas	19,1	12,9

x= media
 DE= desvío estándar

Discusión

La terapia sustitutiva en los pacientes con hipotiroidismo se realiza convencionalmente con la administración de LT4. Su propósito es reponer la carencia de las hormonas tiroideas para combatir los síntomas y favorecer una satisfacción de calidad de vida. La prescripción se hace por la mañana, en ayunas, siendo aconsejable el transcurso de un lapso de

30 a 60 minutos para llevar a cabo la primera comida del día, a los fines de mejorar su absorción y evitar factores que interfieran con la misma^{22,23}.

Autores como Loto y col definen a la no adherencia del paciente al tratamiento de LT4, como un cuadro de pseudomalabsorción de levotiroxina²⁴. En nuestro trabajo solo el 3,7% de la muestra refirió tomar el fármaco con el

desayuno o después del mismo y un 8,5% no tenía en cuenta el horario para desayunar.

Se ha documentado que la absorción de LT4 disminuye por la ingesta concomitante de alimentos, fundamentalmente por el tiempo transcurrido entre la ingesta de los mismos y la toma del fármaco, y/o el tipo de alimentos o bebidas ingeri-

das. Wenzel y Kirschsieper reportaron sobre una muestra de pacientes que ingirieron una misma dosis de la hormona en dos situaciones diferentes (en ayunas e inmediatamente antes de consumir alimentos), que la absorción de la misma fue significativamente mayor en estado de ayuno que con la ingesta simultánea de comida²⁵.

Tabla 4. Valores medios de TSH según el consumo de factores alimentarios críticos para la biodisponibilidad de la levotiroxina

Factores alimentarios críticos presentes en el desayuno		(n= 82)		Valores de TSH (µU/ml)		
		n	%	x	DE	p
Consumo de cítricos	Sí	12	14,6	1,75	1,20	0,19
	No	70	85,4	2,43	1,70	
Consumo de Panificados integrales	Sí	33	40,2	2,57	2,01	0,28
	No	49	59,8	2,16	1,32	
Consumo de frutas secas	Sí	9	10,9	2,71	1,15	0,46
	No	73	89,1	2,28	1,70	
Consumo de café	Sí	38	46,3	2,30	1,86	0,89
	No	44	53,7	2,35	1,45	

x= media

DE: desvío estándar

p significativa <0,05

Tabla 5. Prueba de correlación múltiple entre el consumo de los factores alimentarios críticos y los valores de TSH

Factores alimentarios críticos presentes en el desayuno	r	p
Aporte energético (kcal)	0,124	0,267
Aporte de vitamina C (mg)	-0,111	0,322
Aporte de fibra dietética (g)	-0,08	0,459
Aporte de grasas (g)	0,149	0,181

r= r de Pearson

p significativa <0,05

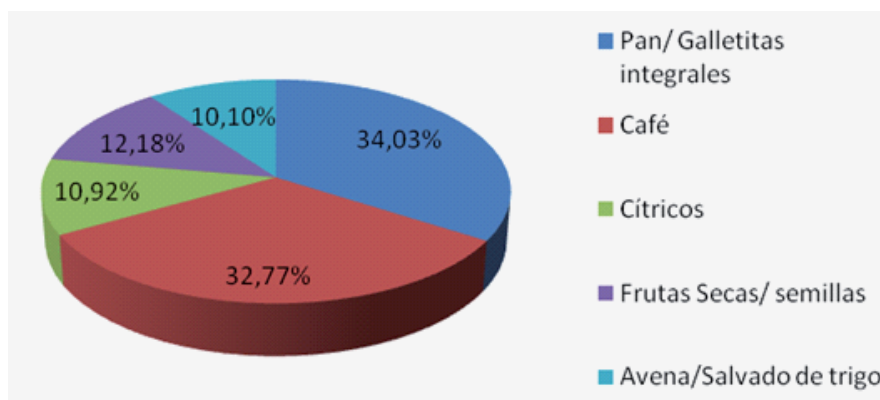


Figura 1. Distribución porcentual de alimentos críticos para la absorción de la levotiroxina presentes en el desayuno de la muestra. Fuente: Elaboración propia

Otros estudios demuestran la interferencia en la absorción de LT4 con la ingesta de fibra dietética y/o café (7,10,26,27). Si bien en nuestro trabajo se pudo observar que 45% de la muestra refirió consumir diariamente café en el desayuno, un porcentaje similar consume pan o galletitas de salvado, y un porcentaje menor otros alimentos fuente de fibra dietética a través de frutas secas y semillas, no encontramos asociación entre el consumo de dichos alimentos y los valores séricos de TSH.

Un estudio publicado por Antúnez y Licht, reportó que se logra mejorar la absorción de LT4 tomando el fármaco con 1 gramo de vitamina C disuelto en agua, facilitando la normalización u optimización de los niveles séricos de TSH (13). Nuestra investigación arroja que el 84,8% de la muestra no recibe esta vitamina con los alimentos ingeridos en el desayuno, y el 15,2% restante la consume pero en cantidades insuficientes respecto a las recomendaciones. Se observó una media de consumo de $6,3 \pm 23,5$ mg de vitamina C aportada por alimentos, llegando a un valor máximo de 135 mg en el desayuno habitual. En nuestro trabajo tampoco se encontró asociación significativa entre el consumo de vitamina C y el valor sérico de TSH. Dado que en la muestra estudiada se refleja gran variabilidad en el consumo de esa vitamina, se sugiere para futuras investigaciones sobre el tema, indagar acerca de la toma de suplementos vitamínicos.

Por presentar nuestro estudio una muestra acotada y selectiva de mujeres, deben interpretarse con cautela los resultados, sin extrapolarse los mismos a la población en general. Se hace necesario llevar a cabo nuevas investigaciones a los fines de cotejar los valores hallados y profundizar el conocimiento de la influencia de otros componentes de la alimentación sobre la biodisponibilidad de la LT4 y los valores séricos de TSH.

Conclusiones

A partir de los resultados de este trabajo se puede concluir que:

- La mayoría de las mujeres estudiadas adhiere al tratamiento farmacológico, lo administra en condiciones de ayunas y respeta el tiempo mínimo indicado para llevar a cabo la primera comida del día.

- En relación a los hábitos alimentarios del desayuno, los panificados integrales y el café fueron los alimentos más consumidos.

- Independientemente de la adherencia al tratamiento farmacológico y de la forma de administración del fármaco, en esta muestra no se encontró asociación entre los hábitos del desayuno y los valores de TSH, o con cada uno de los factores alimentarios críticos estudiados.

Agradecimientos: este estudio forma parte del Proyecto de Investigación UBACYT (Participación de los Factores Nutricionales sobre los desórdenes de la Glándula Tiroidea en Mujeres Adultas; años 2012-2015) y cuenta con el subsidio de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires. Se expresa el agradecimiento a las autoridades y personal del Instituto de Análisis Múltiples Automatizado que permitieron la realización del presente trabajo.

Referencias

1. Habra M, Sarlis NJ. Thyroid and aging. Rev Endocr Metab Dis 2005; 6: 145-154.
2. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Children 2000; 83: 207-210.
3. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández-Valencia M. Principales problemas de salud en la mujer adulta. Acta Med Gpo Ang 2006; 4: 57-60.
4. Sender Palacio MJ, Vernet Vernet M, Pérez Lopez S, Faro Colomé M, Rojas Blanc M, Pallisa Gabril L. Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. At Primaria 2004; 34: 192-197.
5. Zárate A, Basurto L, Saucedo R y Hernández Valencia M. Enfermedad tiroidea: un tema de revisión constante por el ginecólogo, por su frecuencia en las mujeres. Ginecol Obstet Mex 2009; 77: 96-102.
6. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469.
7. Walsh PJ, Ward L, Burke V, Bhagat Ch, Shiels L, 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.
8. Roos A, Linn-Rasker S, Domburg R, Tijssen J, Berg-hout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2005; 165: 1714-1720.
9. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363: 793-803.

10. Domínguez J, Bevilacqua M, DiBella G, Barbagallo M. Diagnosing and managing thyroid disease in the nursing home. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 9-17.
11. Herrera Pombo JL. Hipotiroidismo. *Medicine* 2008; 10: 922-929.
12. Bros JM, Lluís PG, Cabot GL, Pedragós AC. [Primary hypothyroidism: Considerations for a rational use of levothyroxine therapy]. *Med Clin* 2011; 136: 207-214.
13. Antúnez PB, Licht SD. Vitamin C improves the apparent absorption of levothyroxine in a subset of patients receiving this hormone for primary hypothyroidism. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2011; 48: 16-24.
14. Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. *Endocrinologist* 1995; 5: 222-228.
15. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto AM, et al. La fibra dietética y su interacción con los fármacos. *Nutr Hosp* 2010; 25: 535-539.
16. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008; 18: 293-301.
17. Kalarickal JJ, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007; 17: 763-765.
18. Vázquez MB, Witriw AM. Modelos visuales de alimentos y tablas de relación peso/volumen (edición de los autores). Buenos Aires, 1997.
19. MESA, software para recordatorios de 24 hs. y composición química de alimentos, Equipo de Programación de Zona Pediátrica. Disponible en: www.zona-pediatrica.com. Acceso 26 de octubre de 2012.
20. Hollowell JG, Stehling NW, Flanders D, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1998 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
21. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amarilesc P, Rodríguez Chamorro A, Fause MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *At Primaria* 2008; 40: 413-417.
22. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3905-3912.
23. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1996-2003.
24. Loto MG, Gadea F, Mana DL, et al. Pseudomalabsorción de levotiroxina. *Casos Clínicos*. 2006; 67.
25. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1-8.
26. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781-792.
27. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 857-859.