

# Prevalencia de hipotiroidismo subclínico, deterioro cognitivo y su posible asociación en adultos mayores de una clínica de la Ciudad de México 2016

Maria Magdalena Esquivel Salgado\*  
Ana María Olivares Luna\*\*  
Alberto González Pedraza Avilés\*\*\*

\*Médico especialista en Medicina Integrada. Residente de cuarto año en gerontología clínica. Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México. México.

\*\*Médico especialista en Medicina Familiar. Módulo de Gerontología. Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México. México.

\*\*\*Licenciado en Ciencias Biológicas. Maestro en Ciencias Biomédicas. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma Nacional de México. Ciudad de México. México

**Correspondencia:** Sr. Alberto González Pedraza Avilés. Torre de Investigación. 5° piso. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior s/n, Ciudad Universitaria. Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México. Tel: 044 55 22 98 71 19. Correo electrónico [albemari@unam.mx](mailto:albemari@unam.mx)

## Resumen

**Introducción:** el hipotiroidismo se ha asociado con deterioro cognitivo, así como con reducción en la calidad de vida; sin embargo, existe controversia al respecto porque la evidencia es contradictoria. El hipotiroidismo parece provocar alteraciones en el estado cognitivo y en el estado de ánimo en adultos mayores, por lo que se requieren estudios para establecer dicha asociación y de esta manera evaluar el tratamiento sustitutivo hormonal. **Objetivo:** determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, deterioro cognitivo en el adulto mayor y su posible asociación en pacientes adultos mayores. **Material y métodos:** estudio transversal, descriptivo, y analítico, realizado en el módulo de gerontología en la Clínica Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad De México, de junio a noviembre de 2016. Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia. Se aplicó el examen Mini mental para deterioro cognitivo. Se enviaron las muestras de sangre al laboratorio para la realización de pruebas de función tiroidea. El análisis estadístico se realizó con la prueba de chi cuadrado de independencia con nivel de significancia de 0,05. Se utilizó el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences, versión 22. **Resultados:** se estudiaron 120 adultos mayores con un promedio de edad de 78,2 años. El 35,8% de los pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico, y el 63% presentó algún grado de deterioro cognitivo. Al asociar estas variables, no se obtuvo significancia estadística ( $p=0,556$ ). **Conclusiones:** este estudio demuestra una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y de deterioro cognitivo en la población de estudio, sin que se haya presentado asociación entre ambas variables. **MÉD.UIS. 2018;31(3):21-25.**

**Palabras clave:** Hipotiroidismo. Disfunción cognitiva. Ancianos. Calidad de vida. Salud mental

## Prevalence of subclinical hypothyroidism and cognitive impairment and its possible linkage in older adults from a clinic in Mexico City 2016

### Abstract

**Introduction:** hypothyroidism has been related to cognitive impairment, as well as a reduction in life quality, however, controversy exists in this matter because evidence is contradictory. Hypothyroidism seems to cause changes in elderly's cognitive and emotional state. Studies are required to establish such relationship, and to evaluate substitute hormonal treatment. **Objective:** to determine the

prevalence of subclinical hypothyroidism and cognitive impairment in older adults and its possible association in elderly patients. **Material and Methods:** cross-sectional, analytic, descriptive study, carried out in a Gerontology Module from Family Medicine Clinic "Dr. Ignacio Chávez" in Mexico City, from June to November 2016. Non probabilistic convenience sampling was done. Mini Mental Status Exam was applied for cognitive impairment. Blood Samples were sent to laboratory to make thyroid function tests. Statistical Analysis including independence Chi-Square with significance level 0,05. Statistical Package for the Social Science version 22 was used. **Results:** 120 older adults were studied, the average age was 78,2. 35.8% of the patients presented subclinical hypothyroidism, and 63% presented some degree of cognitive impairment. While relating this variables, no statistical significance was obtained ( $p=0,556$ ). **Conclusions:** The present study demonstrated a high prevalence of subclinical hypothyroidism and cognitive impairment in the study population. The relationship between the two variables was not demonstrated. **MÉD.UIS. 2018;31(3):21-25.**

**Keyword:** Hypothyroidism. Cognitive dysfunction. Aged. Quality of life. Mental health.

---

**¿Cómo citar este artículo?:** Esquivel MM, Olivares AM, Pedraza AG. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico, deterioro cognitivo y su posible asociación en adultos mayores de una clínica de la Ciudad de México 2016. *MÉD.UIS.* 2018;31(3):21-25. doi:10.18273/revmed.v31n3-2018002

---

## Introducción

La importancia de las demencias de causa reversible estriba en que su diagnóstico oportuno y tratamiento precoz permiten en algunos casos su completa recuperación, siempre en función de las enfermedades asociadas<sup>1</sup>. El hipotiroidismo es una de las probables etiologías del Deterioro Cognitivo (DC) que resulta prevenible si se detecta de manera oportuna. El inicio temprano del tratamiento podría retardar el progreso del déficit cognitivo a demencia<sup>2</sup>.

A nivel mundial la prevalencia de hipotiroidismo primario varía entre 0,1 a 2%, es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y aumenta a un 7-10% en mayores de 60 años. En cuanto a la incidencia anual, se ha reportado de 3,5 por 1000 en mujeres y de 0,6 por 1000 en hombres, en la cohorte de Whickham. Con respecto al hipotiroidismo subclínico, se reporta una incidencia de 3 a 9% a nivel mundial, aumentando hasta un 10% en mujeres mayores de 55 años y hasta un 20% en mayores de 65 años. México presenta una prevalencia de hipotiroidismo primario del 1%, siendo de 3 a 8% para hipotiroidismo subclínico<sup>3</sup>.

La etiología es diversa; desde autoinmune, por deficiencia de yodo, asociado a resistencia hormonal, a utilización de fármacos como amiodarona, interferón alfa y litio; e incluso infecciosa, asociada a virus como influenza, adenovirus, VIH, entre otras<sup>4</sup>. Es necesario un alto índice de sospecha para diagnosticarlo, debido a que la sintomatología de debilidad, fatiga, constipación, parestesias, sensación de frío, alteraciones de la marcha, se confunde y sugiere otras patologías<sup>5</sup>. No es raro, que el motivo de consulta esté asociado a pérdida de memoria,

falta de concentración, alteración del lenguaje y de la función visoespacial<sup>6</sup>. El diagnóstico es mediante la realización de pruebas tiroideas, encontrando que el hipotiroidismo clínico se caracteriza por la disminución de la tiroxina libre (T4L) y triiodotironina libre (T3L) con elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y el hipotiroidismo subclínico con elevación de la TSH y niveles normales de T4L y T3L<sup>7</sup>. Los niveles de TSH considerados como parámetros normales fluctúan entre 0.4 y 4.0 mUI/L<sup>8</sup>.

El cuadro de hipotiroidismo subclínico es inespecífico, pero su presencia está asociada a mayor morbilidad por enfermedad coronaria<sup>9</sup>, mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, y posiblemente a aumentos en la mortalidad<sup>10</sup>.

Por otra parte, el deterioro cognitivo se identifica por la pérdida de funciones como la memoria, la atención y la velocidad del procesamiento de la información. Se presenta con el envejecimiento normal y depende de factores fisiológicos, ambientales y sociales. Se estima que existen 24.3 millones de pacientes con demencia, con el incremento de 4.6 millones de nuevos casos cada año<sup>11</sup>. En México, la prevalencia general de deterioro cognitivo en la población mayor de 65 años se encuentra alrededor del 8%<sup>12</sup>. Se considera que después de los 65 años de edad existe un aumento en la prevalencia de DC, principalmente en personas de nivel socioeconómico bajo, con un estancamiento posterior a los 85 años, en ambos sexos por igual, con la única diferencia de que las mujeres tienen mejores resultados en la memoria episódica verbal y los hombres en la memoria episódica viso-espacial<sup>13</sup>. El diagnóstico es complejo, no se han definido los parámetros, debido a que regularmente el inicio es

Septiembre – Diciembre

la pérdida de la memoria, aun así, se cuenta con los criterios de la Sociedad Española de Neurología<sup>14</sup> y los de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

La evidencia de la relación del DC con el hipotiroidismo es contradictoria. El hipotiroidismo provoca alteraciones en el estado cognitivo y en el estado de ánimo en adultos mayores (AM), por lo que se requiere mayores estudios para establecer la relación, y de esta manera, evaluar el tratamiento sustitutivo hormonal<sup>2,15</sup>. En función de lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico con deterioro cognitivo en el adulto mayor y su posible asociación, a través de un estudio transversal, en una clínica de primer nivel de atención, del sur de la Ciudad de México, durante el 2016.

## Materiales y Métodos

Estudio transversal, descriptivo, desarrollado en pacientes adultos mayores que asistieron a consulta de control de sus patologías crónico-degenerativas en la mayoría de los casos, al módulo de gerontología en la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez de Ciudad de México, durante los meses de junio a noviembre del 2016, y que aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con cualquier enfermedad del sistema nervioso central con déficit neurológico o con diagnóstico de demencia.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. El cálculo del tamaño de la muestra se obtuvo mediante la fórmula para variables cualitativas y distribución binominal (proporciones), con criterio de diferencia absoluta, con nivel de confianza de 95% y una precisión o error del 7%, y no se conoce el número poblacional. Se aplicó un cuestionario para recolección de variables socio-demográficas, y el examen Mini mental de Folstein<sup>16</sup>. El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se realizó con base en la Guía de Práctica Clínica Institucional, que la define como una enfermedad caracterizada por la alteración de la actividad funcional de la glándula tiroides: TSH aumentada, y T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> normales. Los valores normales de TSH identificados en la guía son:  $\leq 4,5$  mU/L en adultos,  $\leq 5,9$  mU/L en pacientes entre 70 y 79 años, y  $\leq 7,5$  en pacientes mayores de 80 años<sup>3</sup>.

Se enviaron las muestras de sangre al Laboratorio Central de Churubusco del Instituto de Seguridad

y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, para la determinación de niveles del perfil tiroideo. Para relacionar la presencia de hipotiroidismo subclínico con DC se utilizó la prueba no paramétrica de Chi cuadrado de independencia, con nivel de significancia de 0,05. Programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 22. Para determinar la razón de momios entre ambas variables se utilizó el programa EPI Info versión 7.

## Resultados

Se incluyeron 120 AM con un promedio de edad de 78,28 +/- 5,8 y un rango de 26 (66-92). De estos, el 78,3% correspondieron al sexo femenino. El 76,7% de la población presentó nivel de educación básico. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

Característica		Frecuencia	Porcentaje (%)
Grupos de edad	65 a 75 años	42	35
	76 a 85 años	60	50
	86 y más	18	15
Sexo	Masculino	26	21
	Femenino	94	78
Estado civil	Soltero	4	3
	Casado	64	53
	Divorciado	3	2
	Viudo	49	40
Escolaridad	Básico	92	76
	Medio	11	9
	Superior	17	14

Fuente: Autores

Se presentó hipotiroidismo subclínico en 43 pacientes (35,8%) y deterioro cognitivo en 76 (63,4%), de estos, 62 presentaron deterioro cognitivo leve (51,7%) y 14 moderado (11,7%). En 29 pacientes se presentó hipotiroidismo subclínico con deterioro cognitivo, 24,2% del total estudiado y 67,4% del total de pacientes con hipotiroidismo subclínico (Ver Tabla 2).

Al asociar la presencia de hipotiroidismo subclínico con DC, no se obtuvo significancia estadística ( $p=0,485$ ), razón de momios 1,32 (IC 95% 0,602 – 2,899).

**Tabla 2. Resultados de prevalencia de hipotiroidismo subclínico y deterioro cognitivo de la población de estudio**

	<b>Presencia de deterioro cognitivo</b>	<b>Ausencia de deterioro cognitivo</b>	<b>Totales</b>
<b>Presencia de hipotiroidismo</b>	29 (67.4%)	14 (32.55%)	43
<b>Ausencia de hipotiroidismo</b>	47 (61.03%)	30 (38.96%)	77
<b>Totales</b>	76	44	120

Fuente: Autores

## Discusión

La relación entre hipotiroidismo y DC ha generado controversia debido primordialmente a la diversidad de síntomas neuropsiquiátricos como son la atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas; reconociendo a la memoria como la más afectada de las funciones<sup>17</sup>. La relación potencial probable se puede deber a aumentos más drásticos y rápidos de TSH, cuando se presentan en un mismo paciente el hipotiroidismo y el DC, en comparación con aumentos leves o moderados cuando esta relación no está presente<sup>18</sup>.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico obtenida en este trabajo fue de 35,8%. Juárez Cedillo T *et al.*,<sup>19</sup> en 1 750 pacientes en un estudio de edad y demencia en México, refieren 15,4% de hipotiroidismo subclínico y 7,2% del clínico, el promedio de edad de su población fue de 72,6 años. Aubert C *et al.*<sup>20</sup>, reportan un 12% de hipotiroidismo subclínico, en 2 558 AM de entre 70 y 79 años, en Pennsylvania, Estados Unidos. González González C y col<sup>8</sup>, en 84 adultos mayores en Perú, obtuvieron 13.1% de pacientes con hipotiroidismo subclínico. Las diferencias posiblemente se deban a que en el presente estudio se realizó el tamizaje en consulta geriátrica a pacientes AM con multipatología y una mayor edad en promedio. Además, es importante considerar las limitaciones de este estudio, ya que se trata de un estudio transversal con muestreo no probabilístico por conveniencia, desarrollado en una única clínica de primer nivel, y en una población de adultos mayores, sesgos de selección que evidentemente afectan los porcentajes obtenidos y hacen difícil su comparación y análisis con otros trabajos.

El DC presente en los pacientes de este trabajo fue del 63,4%. Pedraza L *et al.*<sup>21</sup>, refieren 33,7%, utilizando el mismo instrumento diagnóstico, el promedio de edad de su población, fue de 68 años, comparado con 78,2 en este estudio. González-González C *et al.*,<sup>8</sup> refieren 13,1% en pacientes de un centro para AM, también en población más joven que la aquí estudiada, con promedio de 71,4 años y con el mismo instrumento de diagnóstico. Al parecer las diferencias también pudieran estar dadas por los tipos de población analizados y las limitaciones ya referidas.

Existe un buen número de escritos en la literatura que intentan asociar hipotiroidismo subclínico y DC. Sin embargo, la mayoría hace mención a una falta de asociación entre ambas variables. Como ejemplo de lo anterior, Wijsman L *et al.*,<sup>22</sup> desarrollaron un estudio prospectivo de cohorte con 5 154 participantes, en el que se les realizó perfil tiroideo y Mini mental, fue con un corte de 24 puntos, con un seguimiento a 3 años, donde no obtuvieron asociación, concluyendo que los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden revertir a eutiroidismo en corto tiempo, lo que representa pocas posibilidades de daño permanente al cerebro, e incluso se hace referencia a que niveles altos de TSH podrían servir como un posible mecanismo de protección, evitando así el DC en los adultos mayores<sup>23</sup>. Por su parte, Parsaik A *et al.*<sup>15</sup>, realizaron un estudio transversal con 1 904 pacientes de un centro de AM en Minnesota, refiriendo que no se presentó relación entre ambas patologías. González-González C *et al.*<sup>8</sup>, quienes desarrollaron un estudio transversal descriptivo con pacientes con promedio de edad de 71,4 años, utilizando el Mini mental, tampoco encontraron relación entre hipotiroidismo y DC. En un meta-análisis elaborado por Akintola A *et al.*<sup>18</sup> se examinó la relación entre hipotiroidismo y DC con los estudios disponibles (transversales y prospectivos), incluyendo un total de 15 trabajos, teniendo una población total de 19 944 participantes, de estos 1 199 tenían hipotiroidismo. Estos estudios rechazan la relación estadísticamente significativa entre el hipotiroidismo y el DC, aunque refieren estar limitados por sesgos y diferencias de los diseños de estudio de cada uno, principalmente en los diseños (la mayoría estudios transversales) y la falta de análisis estadísticos confiables. En el mismo escrito, Jorde R *et al.*<sup>24</sup>, y Parle J *et al.*<sup>25</sup> mencionan que los estudios clínicos no han demostrado efectividad en los tratamientos hormonales con T4 sobre las variables cognitivas.

## Conclusiones

Este estudio demuestra una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y de deterioro cognitivo en la población de estudio, sin que se haya presentado asociación entre ambas variables. Se plantea la posibilidad de desarrollar estudios longitudinales que disminuyan los sesgos de selección, como los de cohortes, o bien, ensayos controlados aleatorios y de seguimiento a varios años, que pueden proporcionar pruebas definitivas.

## Comité de ética

El estudio fue sometido al Comité de Investigación y Ética de la Clínica, así como de la coordinación de investigación de la Dirección Médica del ISSSTE. Registro No CONBIOETICA 09CHB01720130612. La investigación fue clasificada como con riesgo mínimo.

## Financiación

El estudio fue financiado por el autor principal, sin necesidad de requerimientos mayores.

## Conflicto de intereses

Los autores reconocen que no existen conflictos de intereses entre los participantes, ni las instituciones involucradas.

## Referencias bibliográficas

1. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Bendezú L, Cortijo P. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de alzheimer en países en vías de desarrollo: aproximación a nuestra realidad. *Interciencia*. 2010;1(1):11-21.
2. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the in Chianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):89-93.
3. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. Actualización 2016. [Internet]. *Cenetec.salud.gob.mx*. 2017 [Citado 17 Octubre 2016]. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/265\\_IMSS\\_10\\_Hipotiroidismo\\_Primario/GRR\\_IMSS\\_262\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/265_IMSS_10_Hipotiroidismo_Primario/GRR_IMSS_262_10.pdf)
4. Gómez-Meléndez GA, Ruiz-Betanzos R, Sánchez-Pedraza V, Segovia-Palomo A, Mendoza-Hernández CE, Arellano-Montaño S. Hipotiroidismo. *Med Int Mex*. 2010;26(5):462-471.
5. Doucet J, Trivalle C, Chassagna P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J. Am. Geriatr Soc*. 1994;42(9):984-6.
6. García BC. Enfermedades endocrinas en el adulto mayor. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(5):866-873.
7. Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008;337:a801.
8. Gonzales-Gonzales C, Deza F, León F, Poma J. Hipotiroidismo subclínico, depresión y deterioro cognitivo: experiencia en un centro de adultos mayores de Lambayeque. *An Fac Med*. 2014;75(4):327-30.
9. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-74.
10. Gencer B, Collet T, Virgini V, Bauer D, Gussekloo J, Cappola A, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9.
11. Joshi S, Morley JE. Cognitive Impairment. *Med Clin North Am*. 2006;90(5):769-87.
12. ENASEM. Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México. Archivos de Datos y Documentación (uso público). (Citado 15 Octubre 2018). Disponible en: <http://www.enasem.org>
13. Sánchez-Rodríguez JL, Torrellas-Morales C. Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol*. 2011;52(5):300-5.
14. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J. Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2002;17(1):17-32.
15. Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz Sh, Edwards KK, Geda YE, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):201-7.
16. Nguyen HT, Black SA, Ray LA, Espino DV, Markides KS. Predictors of decline in MMSE scores among older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(3):M181-185.
17. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):377-83.
18. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJ, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. Aug 2015; 7:150.
19. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Sánchez-Rodríguez M, Retana-Ugalde R, Juárez-Cedillo E, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(9): 945-952.
20. Aubert CE, Bauer DC, da Costa BR, Feller M, Rieben C, Simonsick EM, et al. The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87(5): 617-626.
21. Pedraza OL, Perilla HJ, Cruz A, Botero JA, Montalvo MC, Salazar AM, et al. Deterioro cognitivo y factores de riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de adultos de Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32(2): 91-99.
22. Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, Gussekloo J, Stott DJ, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *Plos One*. 2013; 8(3):e59199.
23. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004; 292(21): 2591-99.
24. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 145-153.
25. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham elderly thyroid study. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2010; 95(8):3623-32.