

DEPRESIVNI POREMEĆAJ U SVETLU SUPKLINIČKE DISFUNKCIJE TIROIDNE ŽLEZDE

Slobodan Simić¹

Nataša Šikanić²

Srdan Milovanović³

UDKč 616.89'008.454č616.441'008

- 1 Klinika za psihijatriju, Kliničko bolnički centar "Zvezdara", Beograd
- 2 Klinika za psihijatriju, Kliničko bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd
- 3 Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd

UVOD

Supklična disfunkcija štitne žlezde predstavlja endokrinološki poremećaj koji pogadja mnoge organe i organske sisteme. Psihijatrijski simptomi i aspekti ovih poremećaja su česti i razlikuju se u etiologiji i prezentaciji. Ove manifestacije mogu prethoditi pojavi oboljenja ili se pojaviti u bilo koje vreme tokom bolesti.

Istorijat

Uticao hormona štitne žlezde na ponašanje i raspoloženje privlači pažnju istraživača još od početka XIX veka, kada su (Perry & Graves) opisali izmene u ponašanju kod hipertiroidizma (tireotoksikoze) [1,2]. Postepeno hormoni štitne žlezde se sve više proučavaju, kao i njihov uticaj na

Kratak sadržaj: Cilj istraživanja je bio da se ustanovi postojanje abnormalnih vrednosti TSH hormona kod pacijenata sa prvom epizodom depresivnog poremećaja koji nisu lečeni i nemaju klinički manifestno oboljenje štitne žlezde.

Pažnja je usmerena na hormone štitne žlezde jer moduliraju fenotipsku ekspresiju afektivnih poremećaja i gensku ekspresiju i sintezu neurotransmiterskih sistema (NA, 5HT, GABA, G-proteina).

Može se zaključiti da supklična disfunkcija štitne žlezde predstavlja faktor rizika za razvoj depresivnog poremećaja.

Gljučne reči: depresija, supklična disfunkcija štitne žlezde

mentalne procese. Ubrzo, započinje i njihovo korišćenje u terapiji psihijatrijskih poremećaja. Norveški lekari (Gjessing, 1938.) upotrebljavaju hormone iz suvog ostatka štitne žlezde ovce u terapiji pacijenata sa cikličnim poremećajem raspoloženja, i katatonijom [3]. Otkriće T3 i T4, kao glavnih hormona štitne žlezde tokom 1950-ih, kao i njihova sinteza, uz otkriće TRH i TSH tokom 1960-ih, omogućava njihovu primenu, samostalno ili u kombinaciji sa standardnim psihotropnim lekovima, i proučavanje u terapiji poremećaja raspoloženja [4]. Kastin i Prange (1972) su pokazali da primena TRH ima rapidan antidepresivni efekat, koji je trajao nekoliko dana posle iv. aplikacije [5,6]. Postojali su i drugi pokušaji da se ova otkrića potvrde, ali bez većeg uspeha.

Marangel i saradnici (1997) pokazali su obećavajući antidepresivni efekat TRH u obliku intratekalne infuzije [7]

Uloga hormona štitne žlezde

Hormon štitne žlezde je glavni fiziološki regulator razvoja mozga kod sisara [8]. Sazrevanje fetalnog mozga, kritički, zavisi od tiroidnih hormona [9]. Smatra se da je fiziološka uloga tiroidnih hormona da omogućće vremensku koordinaciju različitih razvojnih događaja, kroz specifične efekte na neuronsku diferencijaciju, migraciju ćelija, gensku ekspresiju, kao i smrt ćelije [9]. Zbog ove uloge tiroidnih hormona, njihov nedostatak u perinatalnom periodu rezultira teškim, ireverzibilnim oštećenjem mozga i mentalnom retardacijom, poznatom pod nazivom “hipotiroidni kretenizam”. Hipotiroidizam tokom ranog detinjstva, takođe dovodi do oštećenja mozga i mentalne retardacije, ali nešto blažeg stepena [10]

Tiroidni hormoni su neophodni u regulaciji različitih metaboličkih funkcija i homeostaze. Deluju na periferiji, u različitim ciljnim organima kao i u CNS-u gde modifikuju gensku ekspresiju, sintezu m-RNA, i proteina. Od najvećeg značaja za etiologiju psihijatrijskih poremećaja je uloga hormona štitne žlezde u sintezi ključnih enzima koji su neophodni za sintezu neurotransmiterskih sistema - noradrenergičkog, serotonergičkog, GABA-ergičkog, uz značajan uticaj na aktivnost i sintezu G-proteina [11]. Promene u ekonomiji tiroidnog hormona u CNS-u su udružene sa aberantnim ponašanjem pacijenata sa disfunkcijom štitne žlezde i sa promenama u fenotipskoj

ekspresiji psihijatrijskih poremećaja [4]. Primeri su brojni: psihološke izmene koje srećemo kod pacijenata sa hiper- i hipotiroidizmom; depresivni simptomi kod supkliničkog hipotiroidizma; udruženosť brzociklirajućeg bipolarnog poremećaja sa hipotiroidizmom; terapijski efekti tiroidnih hormona kod depresije i bipolarnog poremećaja. Poremećaj biogenih amina, i kod afektivnih i kod tiroidnih poremećaja, ima ulogu medijatora u ovim asocijacijama [13]. Obzirom na psihološke simptome kod disfunkcije štitne žlezde - kod hipotiroidnih pacijenata srećemo “nalik poput depresije” simptome, dok kod hipertiroidnih - “nalik maniji”, što zajedno čini bipolarni fenotip [9,10]

Tiroidni hormoni imaju značajnu ulogu u regulaciji centralnog noradrenergičkog funkcionisanja, te je tiroidna disfunkcija povezana sa poremećajima u centralnoj noradrenergičkoj transmisiji. Postoji neuromodulatorna veza između tiroidnih hormona i centralnih NA sistema [12]. Najnovija istraživanja ukazuju da bi T3 mogao imati ulogu kotransmitera sa NA u adrenergičkom nervnom sistemu [13].

Neuroendokrine studije hipotiroidnih pacijenata pokazuju sniženi serotonergički odgovor koji je reverzibilan sa tiroidnom supstitucionom terapijom. U većini studija na životinjama, koje su veštački uvedene u hipotiroidizam, primenom tiroidnih hormona došlo je do povećanja kortikalnog serotonina. Postoje brojni dokazi da tiroidni hormoni imaju modulirajući uticaj na serotoninski sistem u CNS-u. Jedan od mogućih mehanizama putem kog tiroidni hormoni ispoljavaju modulatorni uticaj na afek-

tivne poremećaje je preko povećanja serotoninergičke neurotransmisije, posebno redukujući senzitivnost 5HT1A autoreceptora u nc.raphe, kao i povećanjem 5HT2 receptorske senzitivnosti [14]

U poslednje vreme brojne studije koje su koristile PET- scan pokazale su da tretman sa tiroidnim hormonima pogađa regionalni metabolizam mozga kod pacijenta sa hipotiroidizmom i bipolarnim poremećajem, što upućuje na potrebu za daljim istraživanjima u ovoj oblasti [11]

METOD

Naše istraživanje je izvršeno u Dnevnoj bolnici Centra za psihijatriju KBC Zvezdara u intervalu od oktobra 2006. god do marta 2007. god.

U istraživanje je uključeno 27 pacijenata, od toga 15 žena (56%) i 12 muškaraca (44%) starosne dobi od 45 do 58 godina. (62% u braku, 87% sa završenom srednjom školom, 62% u radnom odnosu)

Kriterijumi za uključenje u istraživanje:

- Prva klinički manifestna depresivna epizoda po kriterijumima MKB-10 klasifikacije. (F 32)
- Odsustvo klinički manifestnog i dijagnostikovanog poremećaja štitne žlezde.
- Odsustvo drugih psihijatrijskih poremećaja.
- Odsustvo ozbiljnih somatskih oboljenja.

Dijagnoza depresivnog poremećaja potvrđena je HAMD i MADRS skalama za procenu depresivnosti.

Svi pacijenti su pregledani internistički radi isključivanja prisustva kliničkih

znakova poremećaja štitne žlezde ili ozbiljnih somatskih oboljenja.

Svim ispitanicima je izvršena laboratorijska analiza i ustanovljavanje vrednosti TSH u krvi.

REZULTATI

Od ukupnog broja ispitanih, 6 pacijenata (22%) imalo je abnormalne vrednosti TSH i to 4 žene i 2 muškarca.

Referentne vrednosti TSH smatraju se od 0,4- 5.5 miv-l.

Povišene vrednosti TSH iznad 5.5 imale su 3 žene (11%) i kretale su se od 5.7 do 9.0.

Snižene vrednosti TSH ispod 0.4 imala su 2 muškarca (7%) i 1 žena (3%) i kretale su se u okviru 0.3.

ZAKLJUČAK

Hipotiroidizam je najčešći poremećaj disfunkcije štitne žlezde. Kod hipotiroidizma lučenje hormona je sniženo, a posledično nivo TSH je povišen /negativni feedback/. Najčešći simptomi hipotiroidizma su slabost, zamor, intolerancija hladnoće, dobitak na težini, somnolencija uz psihološke simptome koji se ispoljavaju u vidu depresija-like fenotipa /psihomotorna retardacija, neraspoloženje, slabost, usporen misaoni tok, loša memorija, .../. Pored depresivnih simptoma, u ozbiljnijim slučajevima mogu se razviti psihotična depresija /melanholija/, psihotične reakcije, kognitivne disfunkcije, kao i demencija. Neurokognitivni deficit i psihotične reakcije značajno se popravljaju vraćanjem u eutiroidno stanje.

Hipotiroidizam je udružen sa redukcijom centralne serotoninergičke funkcije i

sa povećanom incidencom depresije. Depresivni simptomi se u značajnoj meri popravljaju uvođenjem supstitucione terapije tiroksinom. Cleare i sar. su ispitali hipotezu da se redukovana serotonergička funkcija vraća u normalne vrednosti uvođenjem supstitucione terapije. Zaključili su da je nivo TSH u pozitivnoj korelaciji sa depresivnom simptomatologijom, a da su vrednosti TSH u negativnoj korelaciji sa kortizolskim odgovorom. Ova otkrića Cleare i sar., podržavaju hipotezu da je centralna serotonergička transmisija pogođena hipotiroidizmom. Takođe su zaključili da je redukcija 5-HT odgovora reverzibilna sa supstitucionom terapijom tiroksinom [17].

Većina naših depresivnih pacijenata bila je eutiroidna, međutim 22% ispi-

tanih depresivnih pacijenata je imalo abnormalne vrednosti TSH, od toga 11% povišene vrednosti, a 11 % snižene vrednosti. Naši podaci su saglasni sa podacima iz literature, gde se navodi da 5-15% depresivnih pacijenata ima hipotiroidizam [15]. U studiji na 250 pacijenata u psihijatrijskoj klinici, koji su pregledani zbog depresivnih simptoma ili anergije, Gold i sar. su otkrili hipotiroidizam kod 8% pacijenata. Ovi podaci upućuju da značajan broj pacijenata sa depresijom ili anergijom može imati rani hipotiroidizam [16]. Vrlo često depresivni simptomi mogu biti i jedini simptomi supkliničke tiroidne disfunkcije. Supklinička disfunkcija štitne žlezde takođe predstavlja faktor rizika za razvoj depresivnog poremećaja.

SUBCLINICAL DYSFUNCTION OF THYROID DISEASE VIEWED AS DEPRESSIVE DISORDER

Slobodan Simić¹
Nataša Šikanić²
Srđan Milovanović³

- 1 Clinical Centre "Zvezdara",
Department of psychiatry, Belgrade
- 2 Clinical Centre "Dr. Dragiša Mišović",
Department of psychiatry, Belgrade
- 3 Clinical Center of Serbia, Institute of
psychiatry, Belgrade

Summary: Aim of work was to In order to assess presence of abnormal laboratory values of thyreostimulating hormone (TSH) the authors investigated patients diagnosed for the first time as depressive episode according to ICD – 10 classification. The patients didn't have clinically significant symptoms of thyroid disease, and therefore did not receive any treatment. Attention was focused on thyroid hormones because they modulate phenotypic expression of affective disorders and genetic expression and synthesis of neurotransmitter systems (NA, 5HT, GABA, G-protein). Results of the study shows that subclinical dysfunction of thyroid gland is risk factor for development of depressive disorder.

Key words: depression, subclinical dysfunction of thyroid gland

Literatura:

1. Parry CH. Collections from the unpublished writings of the late. Vol 2. London, UK: Underwoods; 1825.
2. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. Lond Med Surg J. 1835; 7:516-517.
3. Gjessing LR. A review of periodic catatonia. Biol Psychiatry. 8:23-45, 1947
4. Bauer M., Whybrow PC. Thyroid hormone, Neural Tissue and Mood Modulation. World J Biol Psychiatry 2001;2:59-69.
5. Prange Aj, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. Am J Psychiatry. 1969;126(4):457-469.
6. Prange AJ, Haggerty JJ, Browne JL, Rice JD: Marginal hypothyroidism in mental illness: Preliminary assessments of prevalence and significance in Neuropsychopharmacology. New York, Springer-Verlag, 1990.
7. Marangell LB, Ketter tA, George MS. Inverse relationship of peripheral thyrotropin – stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. Am J Psychiatry. 1997;154(2):224-230.
8. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinology, 1995: 133(4):390-398.
9. Kohrle J. Thyroid hormone metabolism and action in the brain and pituitary. Acta Med Austriaca. 2000;27(1):1-7.
10. Pfening A, Frye MA, Koberle U, Bauer M. The Mood Spectrum and Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. Prim Psychiatry. 2004;11(10):42-47.
11. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry. 2002;7(2):140-156.
12. Whybrow PC, Prange AJ, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective, psychological measurement. Arch Gen Psychiatry. 1969;20(1):48-63.
13. Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, Dratman MB. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its NA targets via anterograde axonal transport. Neuroscience, 1999;93:943-954.
14. Bauer M, London ED, Silverman DHS, Rasgon N, Kirshheiner, Whybrow PC. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: Insights from Molecular research and functional brain imaging. Pharmacopsychiatry. 2003;36:215-221.
15. Haggerty JJ, Prange AJ. Borderline hypothyroidism and depression. Annu Rev Med. 1995;46:37-46.
16. Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. JAMA; 1981;245(19).
17. Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-HT activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. Neuroendocrinology. 1996;64(1):65-9.

Slobodan Simić
Kliničko bolnički centar Zvezdara
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
E-mail: svibor@sezampro.yu
tel +381 11 3810202