

UČESTALOST DEPRESIJE KOD PACIJENATA SA SUBKLINIČKOM I KLINIČKOM HIPOTIREOZOM - STUDIJA PRESEKA

KORESPONDENT

Marijana Jandrić-Kočić
Dom zdravlja Krupa na Uni
Republika Srpska, BiH
marijanajandrickocic@gmail.com

AUTOR

Marijana Jandrić-Kočić^{1,2}, Snežana Knežević^{3,4}

¹ Dom zdravlja Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

² doktorand, Univerzitet u Banja Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³ Dom zdravlja Kraljevo, Srbija

⁴ doktorand, Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija

SAŽETAK

Uvod. Hipotireozu mogu pratiti različite psihijatrijske manifestacije u rasponu od blage depresije i anksioznosti do psihoze.

Cilj. Istraživanje je imalo za cilj utvrditi učestalost prisustva depresije kod pacijenata sa hipotireozom (kliničkom i subkliničkom).

Metod. Istraživanje je sprovedeno u periodu od dvadeset četiri mjeseca, od 01. 07. 2017. do 01. 07. 2019. u Domu zdravlja Krupa na Uni. Studijom presjeka bilo je obuhvaćeno 160 osoba, odnosno dvije grupe po 80 osoba. U prvoj su bile osobe sa novotkrivenom hipotireozom, dok su kontrolnu grupu činile osobe sa urednom funkcijom štitne žlijezde. Pored opšteg upitnika, u istraživanju su korišćeni Bekov indikator depresije i laboratorijske analize (enzimski testovi za određivanje vrijednosti tireostimulirajućeg hormona i tiroksina). U statističkoj analizi podataka korišćen je hi kvadrat test.

Rezultati. Prvu grupu su činila 62 (38.7%) ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i 18 (11.3%) sa kliničkom hipotireozom, 51 (63.7%) žena i 29 (36.3%) muškaraca prosječne starosti 52±6.9 godina. Kontrolnu grupu su činile 42 (52.5%) žene i 38 (47.5%) muškaraca prosječne starosti 51±4.3 godina. Blaga depresija je verifikovana kod 50 (31.2%) ispitanika, umjereno teška kod 43 (26.9%), dok je teška depresija utvrđena kod 3 (1.9%). Istraživanje je detektovalo postojanje statistički značajno češće umjereno teške depresije kod učesnika u istraživanju sa subkliničkom hipotireozom ($p < 0.05$).

Zaključak. Rezultati naše studije ukazuju na statistički značajno češće prisustvo umjereno teške depresije kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. Potrebna je rana detekcija i adekvatna terapijska intervencija poremećaja štitne žlijezde kod oboljelih od depresije. Naši nalazi favorizuju potrebu za ranim i rutinskim skriningom za hipotireozu i depresiju.

Ključne riječi: hipotireoza, depresija, skrining, štitna žlezda

ENGLISH

FREQUENCY OF DEPRESSION IN PATIENTS AFFECTED BY SUBCLINICAL AND CLINICAL HYPOTHYROIDISM - A CROSS - SECTION STUDY

Marijana Jandrić-Kočić^{1,2}, Snežana Knežević^{3,4}

¹ Health center Krupa na Uni, Republic Srpska, Bosnia and Hercegovina

² Ph.D student, University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka

³ Health center Kraljevo, Serbia

⁴ Ph.D student, University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction. Hypothyroidism can be accompanied by various neuropsychiatric manifestations ranging from mild depression and anxiety to psychosis.

Objective. The study aimed to determine the presence of depression in patients with hypothyroidism (clinical and subclinical).

Methods. The survey was conducted over twenty-four months, from 01. 07. 2017. to 01. 07. 2019., at the Health Center Krupa na Uni. The cross-sectional study included 160 persons, two groups of 80 persons each. The first group included those with newly diagnosed hypothyroidism, while the control group consisted of people with neat, thyroid function. In addition to the

general questionnaire, the study used Beck's Depression Inventory and laboratory analyzes (enzymatic assays to determine thyroid stimulating hormone and thyroxine). The chi-square test was used in the statistical analysis.

Results. The first group consisted of 62 (38.7%) subjects with subclinical hypothyroidism and 18 (11.3%) with clinical hypothyroidism, 51 (63.7%) women and 29 (36.3%) men with a mean age of 52 ± 6.9 years. The control group consisted of 42 (52.5%) women and 38 (47.5%) men, with a mean age of 51 ± 4.3 years. Mild depression was verified in 50 (31.2%), moderately severe in 43 (26.9%), and severe depression in 3 (1.9%). The study found the existence of statistically significantly moderate-severe depression in participants with subclinical hypothyroidism ($p < 0.05$).

Conclusion. The results of our study indicate a statistically significant presence of moderately severe depression in patients with subclinical hypothyroidism. Early detection and adequate therapeutic intervention of thyroid gland disorders in patients with depression. Our findings favor the need for early and routine screening for hypothyroidism and depression.

Keywords: hypothyroidism, depression, screening, thyroid gland

UVOD

Hormoni štitne žlijezde, tiroksin (engl. L-3,5,3',5'-tetraiodothyronine, T4) i trijodtironin (engl. L-3,5,3'-triodothyronine, T3), su usko povezani s neuropsihološkim funkcijama, uključujući mentalno stanje i kognitivne funkcije. U centralnom nervnom sistemu isti regulišu ekspresiju gena uključenih u mijelinizaciju i diferencijaciju neuronskih i glijalnih ćelija, neuronsku održivost i funkciju (citoskeletne sisteme potrebne za migraciju i rast neurona). Imaju značajnu ulogu u regulaciji noradrenergičkog (trijodtironin je kostransmitter norepinefrina u adrenergičkom nervnom sistemu), serotoninškog (mjenjaju senzitivnost 5HT1A autoreceptora u nucleus raphe i 5HT2 receptora u corpus amygdaloideum) i GABA-ergičkog (modulira koncentraciju receptora γ -aminobuterne kiseline u hipokampusu) sistema [1,2,3]. Hipotireoza je stanje koje nastaje kao posljedica nedovoljne količine biološki aktivnih hormona štitne žlijezde na tkivnom nivou ili nesposobnosti tkiva da ih koristi [4]. Ista može uzrokovati promjene u mentalnom stanju (depresivne simptome, anksioznost) i kognitivnoj funkciji (usporena brzina obrade informacija i smanjena efikasnost u izvršnim funkcijama dovodi do lošeg učenja i pamćenja, poremećaja raspoloženja i problema sa verbalnom fluentnošću) [1,2,3]. Depresija je najčešća neuropsihijatrijska manifestacija hipotireoze. Depresiju, kao samostalan entitet, karakteriše stanje „hipotireoze mozga“ (sa normalnim perifernim hormonima štitnjače). U istoj se smanjuje transtiretin (transportni protein štitnjače koji se sintetizira u horoidnom pleksusu i izlučuje u cerebrospinalnu tekućinu), i α -nuklearni receptori hormona štitnjače, dolazi do mutacije transportera monokarboksilaze 8 (specijalizovanog proteina plazma membrana glijalnih ćelija). Povećana koncentracija oslobađajućeg hormona za tireotropin (engl. Thyrotropin releasing hormone, TRH) kao rezultat smanjene intracerebralne koncentracije serotonina rezultira poremećajem TRH receptora i oslabljenog odgovora tireostimulirajućeg hormona (engl. Thyroid stimulating hormone, TSH). Terapija tricikličkim antidepressivima i selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina podstiče aktivnost deindinaze tipa 2 u glijalnim ćelijama i povećava koncentraciju trijodtironina [5,6]. Američko udruženje kliničkih endokrinologa (engl. American Association of Clinical Endocrinologists) preporučuje rutinski skining hipotireoze kod oboljelih od depresije [5]. Kod oboljelih od hipotireoze liječenih levotiroksin natrijumom vrijednost tireostimulirajućeg hormona od 2,5 mIU/L predstavlja optimalnu granicu za predviđanje simptoma depresije [6].

CILJ RADA

Istraživanje je imalo za cilj utvrditi postojanje statistički značajno češćeg prisustva depresije kod pacijenata sa hipotireozom (kliničkom i subkliničkom).

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u periodu od dvadeset četiri mjeseca, od 01.07.2017. do 01.07.2019. u Domu zdravlja Krupa na Uni. Studijom presjeka bilo je obuhvaćeno 160 osoba, odnosno dvije grupe po 80 osoba. U prvoj grupi bile su osobe sa sa novootkrivenom hipotireozom (kliničkom i subkliničkom), dok su drugu grupu činile osobe kod kojih ista nije dijagnostikovana. Iz studije su isključene osobe: starosti iznad 79 i ispod 20 godina, bez završene osnovne škole, sa poznatom istorijom bolesti štitne žlijezde kao i sve osobe sa psihijatrijskim poremećajima. Određivanje vrijednosti TSH i FT4 vršeno je iz pune krvi (5 ml venske krvi u vakuum epruveti sa etilendiamintetraacetom kiselinom) pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG Menarini Njemačka) u Domu zdravlja Krupa na Uni. Referentna vrijednost TSH iznosila je 0,5-5 mIU/L, za T4 4,5-12 ug/dL. Hipotireoza je podrazumjevala vrijednosti TSH > 5 mIU/L, T4 < 4,5 ug/dL, subklinička hipotireoza TSH > 5 mIU/L, T4 4,5-12 ug/dL. Opštim upitnikom prikupljeni su demografski podaci (pol i uzrast). Bekov indikator depresije (engl. Beck's Depression Inventory, BDI) se koristi kao indikator postojanja i intenziteta depresivnih simptoma koji su u saglasnosti sa aktuelnim Dijagnostičkim i statističkim priručnikom za mentalne poremećaje (engl. Diagnostic and Statistical Manual, DSM). Danas je u upotrebi druga revidirana verzija preporučena od strane Američke asocijacije psihijatarata (engl. American Psychiatric Association's, APA). Sastoji se od 21 izjave (svaki izjava je lista od četiri navoda rangiranih prema intenzitetu određenog simptoma depresije) koja bodujemo ocjenom od 0 do 3. U zavisnosti od ukupnog skora upitnikom se isključuje postojanje depresije (ukupan skor 0-13), govori o blagoj (ukupan skor 14-19), umjerenoj (ukupan skor 20-28) ili teškoj depresiji (ukupan skor 29-63) [7,8]. U statističkoj analizi podataka korišćen je hi-kvadrat test.

REZULTATI

Ispitivanje je obuhvatilo 160 osoba, 80 eutiroidnih osoba i 80 osoba sa dijagnostifikovanom hipotireozom (kliničkom i subkliničkom). Među osobama sa dijagnostifikovanom hipotireozom je bilo 51 (63,7%) žena i 29 (36,3%) muškaraca.

U kontrolnoj grupi bilo je 42 (52,5%) žena i 38 (47,5%) muškaraca. Rezultati su prikazani u tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Distribucija pacijenata sa hipotireozom prema polu i uzrastu
Table 1. Distribution of patients with hypothyroidism by gender and age

Uzrast (godine)/ Age (years)	Muškarci/Men No (%)	Žene/Women No (%)	Ukupno/Total No (%)
20-39	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (7.5)
40-59	24 (30.0)	35 (43.7)	59 (73.7)
60-79	3 (3.8)	12 (15.0)	15 (18.8)
Ukupno/Total	29 (36.3)	51 (63.7)	80 (100.0)

p - vrednost prema hi kvadrat testu < 0.05
p - value according to hi square test < 0.05

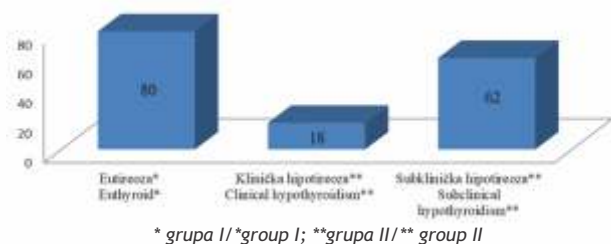
Tabela 2. Distribucija eutiroidnih osoba prema polu i uzrastu
Table 2. Distribution of euthyroid people by gender and age

Uzrast (godine)/ Age (years)	Muškarci/Men No (%)	Žene/Women No (%)	Ukupno/Total No (%)
20-39	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (11.3)
40-59	28 (35.0)	30 (37.5)	58 (72.5)
60-79	6 (7.5)	7 (8.7)	13 (16.2)
Ukupno/Total	38 (47.5)	42 (52.5)	80 (100.0)

p - vrednost prema hi kvadrat testu < 0.05
p - value according to hi square test < 0.05

Prosječna starost ispitanika sa smanjenom funkcijom žlijezde iznosi 52±6,9 godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi 40-59 godina, njih 59 (73,7%). Prosječna starost ispitanika sa smanjenom funkcijom žlijezde iznosi 51±4,3 godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi 40-59 godina, njih 58 (72,5). U istraživanju je učestvovalo 80 (50%) osoba sa urednom funkcijom štitne žlijezde, 62 (38,7%) osoba sa subkliničkom hipotireozom i 18 (11,3%) osoba sa kliničkom hipotireozom (Grafikon 1).

Grafikon 1. Distribucija funkcije štitne žlijezde učesnika u istraživanju
Figure 1. Distribution of thyroid function of study participants



* grupa I / *group I; **grupa II / ** group II

Depresiju nije imalo 64 (40,0%) ispitanika. Blaga depresija je verifikovana kod 50 (31,2%) ispitanika, umjereno teška kod njih 43 (26,9%). Tešku depresiju imalo je 3 (1,9%) učesnika u istraživanju (Grafikon 2).

Grafikon 2. Intenzitet depresivnih tegoba učesnika u istraživanju po upitniku BDI
Figure 2. Intensity of depressive disorders of participants in the study according to BDI Questionnaire

BDI 0-13 = 64 (40,0%) nema simptome depresije
BDI 14-19 = 50 (31,2%) ima blago izražene simptome depresije
BDI 20-28 = 43 (26,9%) ima umjereno izražene simptome depresije
BDI > = 29 = 3 (1,9%) ima ozbiljno izražene simptome depresije



Blaga depresija je utvrđena kod 38 (23,8%) eutiroidnih ispitanika, 5 (3,1%) ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i 7 (4,4%) ispitanika sa kliničkom hipotireozom. Nije utvrđeno postojanje statistički značajno češće blage depresije kod učesnika u istraživanju sa hipotireozom (subkliničkom i kliničkom) (p>0,05). Međusobni odnos funkcije štitne žlijezde i intenziteta depresivnih tegoba je prikazan u tabeli 3.

Tabela 3. Međusobni odnos funkcije štitne žlijezde i intenziteta depresivnih tegoba po Beck's Depression Inventory index-u
Table 3. Relationship between thyroid function and intensity of depression by Beck's Depression Inventory index

BDI skor/ BDI score	Eutiroidna/ Euthyroid No (%)	Klinička hipotireoza/ Clinical hypothyroidism No (%)	Subklinička hipotireoza/ Subclinical hypothyroidism No (%)	*p vrijednost *p value
** BDI skor 0-13 ** BDI score 0-13	40 (25.0%)	16 (10.0%)	8 (5.0%)	> 0.05
*** BDI skor 14-19 *** BDI score 14-19	38 (23.8%)	5 (3.1%)	7 (4.4%)	> 0.05
**** BDI skor 20-28 **** BDI score 20-28	2 (1.2%)	40 (25.0%)	1 (0.7%)	< 0.05
***** BDI skor ≥ 29 ***** BDI score ≥ 29	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	> 0.05

* Prema hi kvadrat testu ili Fisher-ovom testu / According to hi square test or Fisher test;
** Odsustvo depresivnih tegoba / absence of depressive symptoms;
*** Blago izražene depresivne tegobe / Mild depressive symptoms;
**** Umjereno izražene depresivne tegobe / Moderate depressive symptoms;
***** Ozbiljno izražene depresivne tegobe / Severe depressive symptoms

Umjereno teška depresija je utvrđena kod 2 (1,2%) eutiroidnih ispitanika, 40 (25,0%) ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i 1 (0,7%) ispitanika sa kliničkom hipotireozom. U istraživanju je utvrđeno postojanje statistički značajno češće umjereno teške depresije kod učesnika sa subkliničkom hipotireozom (p<0,05). Teška depresija je utvrđena kod 1 (0,7%) ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i 2 (1,3%) ispitanika sa kliničkom hipotireozom. Nije utvrđeno postojanje statistički značajno češće depresije kod učesnika u istraživanju sa hipotireozom (subkliničkom i kliničkom) (p>0,05).

DISKUSIJA

Istraživanje (koje istraživanje?) je detektovalo prisustvo depresije kod 56 (70,0%) osoba sa utvrđenom hipotireozom (blaga 15,0%, 51,3% umjereno teška, 3,7% teška depresija). Visok procenat depresivnih poremećaja može se objasniti dugotrajnim periodom neadekvatne zdravstvene zaštite bez mogućnosti utvrđivanja poremećaja štitne žlijezde u ambulanti porodične medicine. Istraživanje grupe autora iz Saudijske Arabije utvrdilo je depresiju kod 33,9% hipotireoznih pacijenata (blaga 10,7%, umjereno teška 19,6%, teška depresija 3,6%) [9]. Istraživanje (koje istraživanje?) je detektovalo postojanje je statistički značajno češće umjereno teške depresije kod učesnika u istraživanju sa subkliničkom hipotireozom (p<0.05). Velika multicentrična studija sprovedena u Koreji koja je uključivala 92206 muškaraca i žena mlade i srednje odrasle dobi nije utvrdila postojanje statistički značajne povezanosti između subkliničke hipotireoze i depresije [10]. Istraživanja grupe autora u Nizozemskoj i Norveškoj došla su do sličnih zaključaka [11, 12]. S druge strane, nedavno objavljena meta-analiza utvrdila je postojanje statistički značajne povezanosti subkliničke hipotireoze i depresije [13]. Kao mogući razlog autori navode razlike u starosti ispitanika. Osobe starije životne dobi imaju povećanu osjetljivost 5-hidroksitriptaminskog sistema na smanjenu

koncentraciju tiroksina (u odnosu na mlade pojedince) referenca.

Povezanosti subkliničke hipotireoze i depresije kod osoba starosti ispod 60 godina potvrdila je grupa autora iz Kine [14]. Ista nije verifikovana kod ispitanika starije životne dobi. Istraživanja sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama (6869 ispitanika mlađe životne dobi) i Velikoj Britaniji (2269 ispitanika mlađe životne dobi), prema rezultatima već pomenute meta-analize imale su slične rezultate [13]. Kineski autori ukazuju na nedostatak referentnih vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u serumu povezanih s dobi i posljedničnim podcjenjivanjem rizika od depresije među starijim osobama sa subkliničkom hipotireozom [14]. Kod osoba mlađih od 49 godina 97,5% standardne koncentracije tireostimulirajućeg hormona u serumu iznosi 3,9 mIU/L, dok je kod osoba starijih od 80 godina ista 6,3 mIU /L [14]. U prilogu navedenim istraživanjima govori studija autora iz Koreje koji su verifikovali postojanje terapijski rezistentne depresije kod eutiroidnih žena u perimenopausalnom razdoblju sa visokim vrijednostima tireostimulirajućeg hormona [10]. Istraživanja sprovedena u Švajcarskoj potvrdila su negativan uticaj istih na antidepresivni učinak selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina [15]. Studije američkih autora su utvrdile statistički značajno češće prisustvo depresije kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom liječenih levotiroksin natrijumom [16].

“Učinak označavanja“ (bolesnici s hipotireozom i njihovi ljekari možda su svjesniji depresivnih simptoma i pripisuju

ih bolesti štitnjače) i polimorfizma Thr92Ala u deiodinazi 2 (niža unutarćelijska aktivnih hormona štitnjače) navode se kao mogući razlozi [16]. Istraživanja sprovedena u Indiji i Turskoj ukazuju na statistički značajno češće prisustvo anti-tijela tiroidne peroksidaze u hipotireoznih depresivnih pacijenata (9-25%), u odnosu na opštu populaciju (5%) [17]. Pro-inflamatorni citokini u autoimunom poremećaju štitnjače narušavaju cirkadijalni ritam tireostimulirajućeg hormona (smanjenje vrijednosti u toku noći) i narušavaju funkciju hipotalamičko-pituitarno-nadbubrežne osovine [18,19]. Treba naći radove koji su slični Vašem radu i uporediti ih, npr. “Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link?“. Tu se pominje umerena depresija. U diskusiji ima malo Vaših rezultata, a mnogo iz drugih istraživanja. Treba više povezati Vaše istraživanje sa drugim, npr. U skladu sa našim istraživanjem, ili Suprotno našem istraživanju.....

ZAKLJUČAK

Rezultati naše studije ukazuju na statistički značajno češće prisustvo umjereno teške depresije kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. Potrebna je rana detekcija i adekvatna terapijska intervencija poremećaja štitne žlijezde kod oboljelih od depresije. Naši nalazi favorizuju potrebu za ranim i rutinskim skriningom za hipotireozu i depresiju.

LITERATURA

1. Simić S, Šikanić N, Milovanović S. Depresivni poremećaj u svetlu supkliničke disfunkcije tiroidne žlezde. *Engrami*. 2007; 29(1-2): 39-43.
2. Puia G, Losi G. Thyroid hormones modulate GABA(A) receptor-mediated currents in hippocampal neurons. *Neuropharmacology*. 2011; 60(7-8): 1254-1261. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.12.013
3. Araya AV, Massardo T, Fiedler J, Risco L, Quintana JC, Liberman C. 2012. Depressive Disorders and Thyroid Function.
4. Jandrić-Kočič M. Uloga hipotiroidizma u nastanku metaboličkog sindroma i hepatične steatoze. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor'*. 2019; 24(75): 47-56.
5. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012; 2012: 590648. doi:10.1155/2012/590648
6. Talaei A, Rafee N, Rafei F, Chehrei A. TSH cut off point based on depression in hypothyroid patients. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1): 327. doi:10.1186/s12888-017-1478-9
7. Stanojević D, Jaredić B, Manić S. Depresivnost kod adolescenata na Kosovu i Metohiji. *Timočki medicinski glasnik*. 2012; 37(4): 223-8.
8. Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory. *Occup Med (Lond)*. 2016; 66(2): 174-175. doi:10.1093/occmed/kqv087
9. Mohammad MYH, Bushulaybi NA, AlHumam AS, et al. Prevalence of depression among hypothyroid patients attending the primary healthcare and endocrine clinics of King Fahad Hospital of the University (KFHU). *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(8): 2708-2713. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_456_19
10. Kim JS, Zhang Y, Chang Y, et al. Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Young and Middle-Age Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5): 1827-1833. doi:10.1210/jc.2017-01247
11. Tang R, Wang J, Yang L, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 340. doi:10.3389/fendo.2019.00340
12. Fjaellegaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity - a general population study. *Nord J Psychiatry*. 2015; 69(1): 73-78. doi:10.3109/08039488.2014.929741
13. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019; 19(1):12. doi:10.1186/s12888-018-2006-2
14. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018; 8(1): 239. doi:10.1038/s41398-018-0283-7

15. Cohen BM, Sommer BR, Vuckovic A. Antidepressant-Resistant Depression in Patients With Comorbid Subclinical Hypothyroidism or High-Normal TSH Levels. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(7): 598-604. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17080949
16. Samuels MH. Subclinical Hypothyroidism and Depression: Is There a Link?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5): 2061-2064. doi:10.1210/jc.2018-00276
17. Naseem MY, Jayakumari C, Nair A, Kumar AS, Beegum BM. Depression in Hypothyroidism and Risk Factors. *JMSCR*. 2017; 5(3): 19478-19484. doi:https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i3.182
18. Kvetny J, Ellervik C, Bech P. Is suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) associated with subclinical depression in the Danish General Suburban Population Study?. *Nord J Psychiatry*. 2015; 69(4): 282-286. doi:10.3109/08039488.2014.972454
19. Rupani K, De Sousa A, Shah N. Autoimmune thyroid disorder and recurrent depression: Clinicians must be aware of the links. *Thyroid research & Practice*. 2016; 13 (3): 146-147. doi:10.4103/0973-0354.193138