

ارتباط TSH و افسردگی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید

افسانه طلایی*، نسربین رفیعی، فاطمه رفیعی، علی چهره‌ای

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۳۰

چکیده:

زمینه و هدف: بسیاری از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که تحت درمان با لو تیروکسین هستند، با وجود رسیدن به حد طبیعی هورمون‌های تیروئید در خون محیطی، همچنان از علائم افسردگی رنج می‌برند که نشان می‌دهد لازم است حد طبیعی TSH به‌طور اختصاصی در رابطه با افسردگی تعیین شود.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی- تحلیلی ۱۷۴ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد، مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان با لو تیروکسین که TSH آنان برای بیش از یک سال، بین محدوده ۵-۰/۵ میلی یونیت بر لیتر بوده، وارد مطالعه شدند. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل اندازه‌گیری TSH، T4 و T3 انجام شد. پرسشنامه افسردگی بک برای همه بیماران توسط افراد آموزش‌دیده تکمیل گردید. بر اساس آزمون افسردگی بک نمره کمتر از ۱۰ سالم و نمره بیش از ۱۰ افسرده در نظر گرفته شد. سپس نقطه برش TSH برای تعیین افسردگی با استفاده از آزمون Roc Curve مشخص گردید.

یافته‌ها: تعداد ۱۷۴ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (۱۱۶ زن، ۵۸ مرد) با میانگین سنی $45/0 \pm 11/7$ سال وارد مطالعه شدند. آزمون Roc Curve نقطه برش TSH را بر اساس افسردگی، $2/5$ میلی یونیت بر لیتر برآورد کرد که با حساسیت $89/66\%$ مناسب‌ترین نقطه برش می‌باشد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که تعیین نقطه برش TSH برای درمان افسردگی بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نباید بر اساس مطالعات جمعیتی بلکه می‌بایستی با در نظر گرفتن افسردگی به‌طور اختصاصی تعیین گردد. مطالعه ما مناسب‌ترین نقطه برش TSH را برای تعیین افسردگی، $2/5$ میلی یونیت بر لیتر برآورد کرد.

واژه‌های کلیدی: TSH، نقطه برش، کم کاری تیروئید، افسردگی.

مقدمه:

کرد (۳). شیوع علائم افسردگی در کم کاری تیروئید حدود 60% است (۴). درحالی‌که $0/5\%$ تا 8% بیماران افسرده مبتلا به کم کاری تیروئید می‌باشند (۵). شایع‌ترین علائم عصبی در کم کاری تیروئید شامل فراموشی، خستگی، کندذهنی و بی‌ثباتی هیجانی می‌باشند. کم کاری تیروئید تأثیر مهمی بر کیفیت زندگی داشته و حتی در بعضی موارد ممکن است کشنده باشد (۶).

Yu و همکاران نشان دادند که کم کاری خفیف تیروئید متعاقب درمان گریوز با ید، موجب افزایش بروز افسردگی شد و درمان با لو تیروکسین منجر به بهبود علائم

هورمون‌های تیروئید نقش مهمی در تکامل مغز دارند و کمبود آن‌ها در طی بارداری منجر به تأخیر تکامل سیستم عصبی و نهایتاً کرتینیسم می‌شود. هورمون‌های تیروئید اثرات بسیاری بر روندهای متعددی از قبیل تشکیل نرون‌ها، تکامل گلیاها، میلیناسیون، تشکیل سیناپس‌ها و پرولیفراسیون دندریت‌ها دارند؛ بنابراین آن‌ها برای تکامل طبیعی مغز و عملکرد آن ضروری هستند (۱). ارتباط بین مغز و تیروئید اولین بار توسط parry در سال ۱۷۸۶ گزارش شد (۲). یک قرن بعد از آن ارتباط بین میکزدم و سایکوز را گزارش

*نویسنده مسئول: اراک- دانشگاه علوم پزشکی اراک- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم- تلفن: ۰۹۱۲۳۷۹۴۰۶۲

E-mail: afsanehtalaeii@yahoo.com

هورمون‌های تیروئید در خون محیطی، همچنان علایم افسردگی رنج می‌برند، تعیین نقطه برش TSH بر مبنای علایم افسردگی به‌طور اختصاصی ضروری به نظر می‌رسد (۱۳). هدف از این مطالعه تعیین مناسب‌ترین نقطه برش TSH در رابطه با علایم افسردگی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید می‌باشد.

روش بررسی:

این مطالعه به‌صورت یک مطالعه مقطعی-تحلیلی بر روی کلیه افراد بالغ مبتلا به کم کاری تیروئید که تحت درمان با لوتیروکسین، یوتا پروید بوده و TSH آنان بین ۵-۰/۵ میلی یونیت بر لیتر بود و به درمانگاه غدد مراجعه کرده بودند، انجام شد. نمونه‌گیری به‌صورت آسان و از بین مراجعه‌کنندگان به کلینیک‌های خصوصی و دولتی غدد شهر اراک انتخاب شدند. حجم نمونه بر اساس فرمول برآورد میانگین‌ها با $\alpha = 0/05$ و توان ۰/۸، ۱۷۴ نفر برآورد شد. پس از گرفتن شرح حال و انجام معاینات از بیماران توسط یک فرد واحد، سطح خونی T3، T4 (با روش ایمونواسی و کیت ایزوتوپ بوداپست- مجارستان) و TSH (با روش IRMA و کیت Turku, Finland) بیماران اندازه‌گیری و پرسشنامه افسردگی بک برای آنان تکمیل شد. پرسشنامه افسردگی بک مهروموم‌هاست. برای بررسی افسردگی مورد استفاده قرار گرفته است و روایی و پایایی آن بارها بررسی شده است. ضرایب همسانی درونی خرده مقیاس‌های آزمون بین ۰/۷ تا ۰/۸۵ و ضرایب آزمون مجدد آن‌ها بعد از یک هفته بین ۰/۴۳ تا ۰/۷۹ گزارش شده است (۱۴).

از کلیه بیماران پس از توضیحات در مورد روش کار، رضایت کتبی اخذ شده و مصوبات اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک در کلیه مراحل تحقیق در نظر گرفته شد. همچنین اصل محرمانه بودن اطلاعات شخصی بیماران رعایت شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار MED CALC تحلیل شد و نقطه برش TSH با استفاده از آزمون Roc curve تعیین گردید.

افسردگی شد (۷). شباهت علایم افسردگی و کم کاری تیروئید منجر به ارائه فرضیه کم کاری تیروئیدی مغزی شد. این فرضیه پیشنهاد می‌کند که کم کاری موضعی تیروئید در مغز به علت مهار دیناز نوع دو در مغز و نیز آسیب انتقال T4 از طریق سد مغزی-خونی، علی‌رغم طبیعی بودن هورمون‌های تیروئیدی در خون محیطی، منجر به افسردگی می‌شود (۸). این فرضیه با فرضیه شناخته‌شده کمبود سروتونین در افسردگی مطابقت دارد (۹). مطالعات نشان داده‌اند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید (HPT) در بیماران افسرده دچار اختلال می‌شود. مطالعات متعددی ارتباط بین محور سروتونین و HPT را نشان داده‌اند. افزایش سروتونین نقش مهمی روی TRH (هورمون آزادکننده تیروتروپین) دارد و کمبود سروتونین در افسردگی موجب افزایش TRH در مغز می‌شود و این به‌نوبه موجب کاهش پاسخ TSH (هورمون تحریک‌کننده تیروئید) به TRH می‌شود (۸). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئید بر روی نوروترانسمیترهای نورآدرنژیک و سروتونینرژیک تأثیر دارند و این نوروترانسمیترها نقش اساسی در بروز افسردگی دارند (۱۰). اندازه‌گیری TSH معمولاً بیشترین کاربرد را برای بررسی عملکرد تیروئید دارد. یکی از بحث‌برانگیزترین مسائل در مورد ارتباط افسردگی و تیروئید، تعیین محدوده طبیعی TSH بوده است. از جمله Wartofsky نشان داده است که یک حد مطلق برای TSH نمی‌تواند عملکرد طبیعی تیروئید را از غیرطبیعی افتراق دهد. باوجود این او بیان می‌کند که با توجه به اینکه ۹۵ افراد سالم جامعه TSH بیش از ۲/۵ میلی یونیت در لیتر دارند، TSH بالاتر از ۲/۵ را باید غیرطبیعی در نظر گرفت (۱۱). تعیین محدوده طبیعی TSH ممکن است برای همه افراد جامعه طبیعی نباشد و ارائه یک محدوده طبیعی از TSH برای همه افراد صدق نکند (۱۲).

تاکنون مطالعه‌ای برای ارائه نقطه برش TSH بر مبنای افسردگی صورت نگرفته است. با توجه به اینکه بسیاری از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که تحت درمان با لوتیروکسین هستند، علی‌رغم طبیعی بودن

یافته‌ها:

در این مطالعه ۱۷۴ نفر بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید (۱۱۶ زن، ۶۶/۷٪ و ۵۸ مرد، ۳۳/۳٪) با میانگین سنی $45/5 \pm 11$ (۶۸-۱۹) سال که با درمان با لوتیروکسین یوتایروئید بودند، از نظر سطح هورمون TSH و ابتلا به افسردگی توسط پرسشنامه بک (Beck) مورد بررسی قرار گرفتند. نمره کمتر از ۱۰ سالم و بالاتر از ۱۰ افسرده در نظر گرفته شد و بر این اساس ۱۱۶ نفر افسرده و ۵۸ نفر سالم شناسایی شدند. نقاط برش مختلف TSH بر اساس افسردگی برای تعیین بهترین نقطه برش TSH بررسی و مقایسه شدند (جدول شماره ۱ و ۲). آزمون Roc Curve نشان داد که بهترین نقطه برش TSH بر اساس افسردگی ۲/۵ میلی یونیت بر لیتر است که حساسیت

۸۹/۶۶٪ و ویژگی ۸۷/۹۳٪ و سطح زیر منحنی (AUC) آن ۰/۸۶ می‌باشد (تصویر شماره ۱).

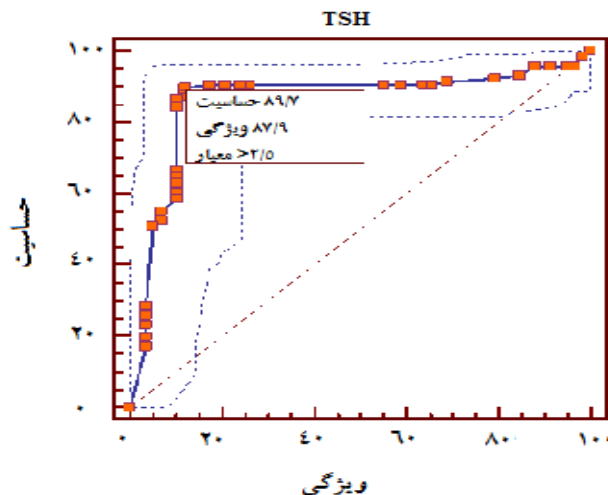
جدول شماره ۱: مشخصات نقطه برش TSH ۲/۵

میلی یونیت بر لیتر بر اساس افسردگی

		آزمون بک	سالم <۱۰	افسرده >۱۰
		TSH		
	<۲/۵	۵۱	۱۲	
	≥۲/۵	۷	۱۰۴	
	کل	۵۸	۱۱۶	

جدول شماره ۲: حساسیت و ویژگی نقاط برش مختلف TSH

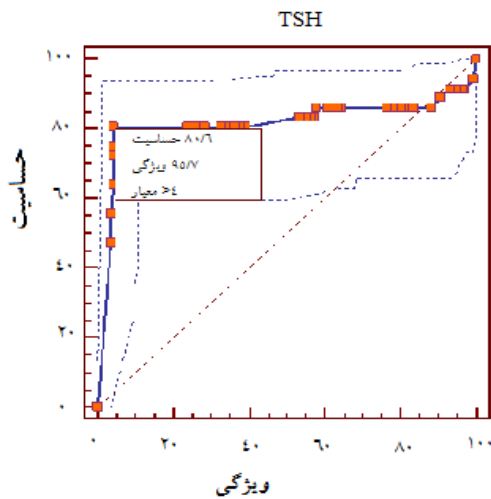
نقطه برش TSH (MIU/L)	حساسیت (درصد)	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای حساسیت		ویژگی (درصد)	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ویژگی	
		حد بالا	حد پایین		حد بالا	حد پایین
۲	۵۲/۹۰	۷/۸۳	۲/۹۵	۱۴/۷۴	۶۱	۷/۸۴
*۲/۵	۶۶/۸۹	۶/۸۲	۵/۹۴	۹۳/۸۷	۷/۷۶	۹۵
۳	۳۸/۶۶	۵۷	۵/۷۴	۶۶/۸۹	۸/۷۸	۱/۹۶



تصویر شماره ۱: AUC برای نقاط برش مختلف TSH

Area Under Curve=AUC

TSH مقایسه شدند (جدول شماره ۴ و ۵). آزمون Roc Curve نشان داد که بهترین نقطه برش TSH بر اساس افسردگی شدید، ۴ میلی یونیت/لیتر است (تصویر شماره ۲). ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، نسبت درستنمایی مثبت، نسبت درستنمایی منفی نقاط برش مختلف TSH برای افسردگی شدید تعیین و مقایسه شدند (جدول شماره ۶).



تصویر شماره ۲: AUC برای نقاط برش مختلف TSH بر اساس افسردگی شدید

جدول شماره ۴: مشخصات نقطه برش TSH ۴ میلی یونیت بر لیتر بر اساس افسردگی شدید

TSH آزمون بک	سالم < ۱۹	افسرده >= ۱۹
< ۴	۱۳۲	۷
>= ۴	۶	۲۹
کل	۱۳۸	۳۶

جدول شماره ۵: حساسیت و ویژگی نقاط برش مختلف TSH بر اساس افسردگی شدید

TSH (MIU/L)		حساسیت		فاصله اطمینان ۹۵٪ برای حساسیت		ویژگی
حد بالا	حد پایین	حد بالا	حد پایین	حد بالا	حد پایین	(درصد)
۳/۵	۳/۵	۸۰/۵۶	۶۴	۹۱/۸	۹۴/۶۵	۵۷/۴
۴	۴	۸۰/۵۶	۶۴	۹۱/۸	۹۴/۶۵	۹۰/۸
۴/۵	۴/۵	۶۳/۸۹	۴۶/۲	۷۹/۲	۹۵/۶۵	۹۰/۸

ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی، نسبت درستنمایی مثبت، نسبت درستنمایی منفی برای نقاط برش مختلف TSH تعیین و مقایسه شدند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: ارزش اخباری مثبت و منفی و نسبت درستنمایی مثبت و منفی برای نقاط برش مختلف TSH بر اساس افسردگی (PPV, NPV, PLR, NLR)

TSH (MIU/L)	۲	*۲/۵	۳
PLR (درصد)	۳/۵	۷/۴۳	۶/۴۱
CI 95% for PLR	حد پایین	۶/۶	۵/۵
حد بالا	۴/۱	۸/۳	۷/۵
NLR (درصد)	۰/۱۳	۰/۱۲	۰/۳۷
CI=95% for NLR	حد پایین	۰/۰۵	۰/۲
حد بالا	۰/۳	۰/۳	۰/۸
PPV (درصد)	۸۷/۵	۹۳/۷	۹۲/۸
CI=95% for PPV	حد پایین	۸۰/۲	۸۴/۹
حد بالا	۹۲/۲	۹۷/۴	۹۷/۳
NPV (درصد)	۷۹/۶	۸۱	۵۷/۱
CI=95% for NPV	حد پایین	۶۶/۵	۴۶/۳
حد بالا	۸۹/۴	۸۹/۸	۶۷/۵

PLR نسبت درستنمایی مثبت؛ NLR نسبت درستنمایی منفی؛ PPV ارزش اخباری مثبت؛ NPV ارزش اخباری منفی.

سپس برای بررسی بیشتر، افرادی که افسردگی شدید و متوسط داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند که نمره بالاتر از ۱۹ در آزمون بک، به عنوان افسردگی شدید در نظر گرفته شد و نقاط برش مختلف TSH بر اساس افسردگی شدید برای تعیین بهترین نقطه برش

جدول شماره ۶: ارزش اخباری مثبت و منفی و نسبت درستمایی مثبت و منفی برای نقاط برش مختلف TSH برای نقاط برش مختلف بر اساس افسردگی شدید (PPV, NPV, PLR, NLR)

TSH (MIU/L)	۴/۵	*۴	۳/۵	
PLR (درصد)	۱۴/۶۹	۱۸/۵۳	۲/۳۷	
CI 95% for PLR	۱۱/۵	۱۵/۷	۱/۹	حد پایین
	۱۸/۸	۲۱/۸	۲/۹	حد بالا
NLR (درصد)	۰/۳۸	۰/۲	۰/۲۹	
CI=95% for NLR	۰/۲	۰/۰۷	۰/۱	حد پایین
	۰/۹	۰/۶	۰/۶	حد بالا
PPV (درصد)	۷۹/۳	۸۲/۹	۳۸/۲	
CI=95% for PPV	۵۹/۹	۶۶/۱	۲۷/۲	حد پایین
	۹۲/۲	۹۳/۶	۵۰/۱	حد بالا
NPV (درصد)	۹۱	۹۵	۹۲/۹	
CI=95% for NPV	۸۵/۲	۸۹/۹	۸۵/۸	حد پایین
	۹۵/۵	۸۹	۹۷/۱	حد بالا

بحث:

مطالعه ما ارتباط معنی داری را بین TSH و T4 با نمره افسردگی بک نشان داد. مطالعه ما همچنین نشان داد که نقطه برش TSH، ۲/۵ میلی یونیت/لیتر بهترین نقطه برش بر اساس افسردگی است. تا جایی که می‌دانیم این اولین مطالعه برای تعیین نقطه برش TSH بر اساس افسردگی است. بسیاری از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید علی‌رغم یوتیروئید بودن از تداوم علائمی از قبیل اختلالات خواب، خستگی و مخصوصاً افسردگی رنج می‌برند که ممکن است مربوط به پلی مورفیسم های ژن‌های دیدیناز نوع دو و OATPC1 (پلی پپتید انتقال‌دهنده آنیون‌های ارگانیک) باشد (۱۳، ۱۵، ۱۶).

ارتباط بین کم کاری تیروئید و افسردگی به خوبی شناخته شده است (۱۷). افسردگی شایع‌ترین علامت عصبی - روانی کم کاری تیروئید است (۱۸). با توجه به

شبهات علائم افسردگی و کم کاری تیروئید به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های مشابهی در هر دو مورد دخیل باشند (۱۷). افسردگی با تغییرات محور HPT (هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید) همراه است (۱۹). از سال ۱۹۶۰ بسیاری از پزشکان برای درمان افسردگی از هورمون تیروئید استفاده می‌کنند (۲۰).

Brain Res Bull نشان داد که فعالیت هابنولای طرفی (LHb) در موش‌های افسرده مبتلا به کم کاری تیروئید افزایش داشت و این به نوبه خود منجر به کاهش سطح سروتونین درسته رافه دورسال (DRN) شد و هورمون‌های تیروئید از طریق LHb بر میزان سروتونین در DRN تأثیر داشته است (۲۱).

با توجه به اینکه ۶۳/۵٪ افراد مبتلا به کم کاری تیروئید افسردگی دارند و درمان با لوتیروکسین منجر به بهبودی کامل علائم آنان نمی‌شود، نقاط برش مختلفی از TSH برای درمان افسردگی تعیین شده‌اند که عمدتاً بر اساس مطالعات جمعیتی می‌باشند (۲۲، ۲۳). ولی با توجه به تداوم علائم کم کاری تیروئید علی‌رغم یوتیروئید بودن در بسیاری از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که تحت درمان با لوتیروکسین هستند، لازم است نقطه برش TSH بر اساس افسردگی تعیین شود (۱۴). مشخص است که بهترین نقطه برش TSH می‌بایستی بر اساس همه علائم کم کاری تیروئید باشد و یکی از این علائم افسردگی است. مطالعه ما نقطه برش TSH را برای تعیین افسردگی بر اساس آزمون افسردگی بک، تعیین کرد. نقطه برش پیشنهادی ما ۲/۵ میلی یونیت/لیتر است که ۸۹/۷٪ حساسیت و ۸۷/۹٪ ویژگی دارد که مناسب‌تر از نقاط برش ۲ و ۳ میلی یونیت است. همچنین ارزش اخباری مثبت ۹۳/۷٪، ارزش اخباری منفی ۸/۱٪، نسبت درستمایی مثبت ۸/۳ و نسبت درستمایی منفی ۰/۱۲ این نقطه برش مشخصاً مناسب‌تر از سایر نقاط برش است. این بدان معناست که نقطه برش ۲/۵ به درستی ۹۳/۷٪ افراد افسرده را شناسایی می‌کند و نیز به درستی در ۸/۱٪ موارد افسردگی را رد می‌کند.

TSH حمایت نمی‌کنند که ممکن است مربوط به تفاوت‌هایی در نوع مطالعه، حجم نمونه و تنوع نژادی و ژنتیکی باشد (۳۳).

از آنچه در بالا گفته شد برمی‌آید، ارائه یک محدوده طبیعی TSH لزوماً برای همه سنین و نیز مردان و زنان صدق نمی‌کند؛ بنابراین در تعیین نقطه برش TSH، لازم است موارد متعددی در نظر گرفته شود. مطالعه حاضر، نقطه برش TSH را در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید بر مبنای افسردگی پیشنهاد می‌کند. تنظیم دوز درمانی لوتیروکسین در این بیماران بر اساس نقطه برش پیشنهادی، ممکن است در بهبود علائم افسردگی بیماران موثر باشد.

نتیجه‌گیری:

مطالعه ما نشان داد که نقطه برش TSH ۲/۵ میلی یونیت/لیتر حد مناسبی برای درمان بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، تحت درمان با لوتیروکسین است، به طوری که این نقطه برش می‌تواند بیشترین تأثیر را از نظر بهبود افسردگی و کیفیت زندگی برای این بیماران فراهم کند.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مراتب تشکر را از دانشگاه علوم پزشکی اراک برای حمایت‌هایشان جهت انجام این مطالعه ابراز می‌نمایند. این مطالعه منتج از پایان‌نامه با کد ۹۲-۱۵۴-۶ می‌باشد و در تاریخ ۹۲/۸/۲۰ تصویب شد.

به نظر می‌رسد که نقطه برش TSH ۴ میلی یونیت/لیتر در مقایسه با سایر نقاط برش ۳/۵ و ۴/۵ با حساسیت ۸۰/۵٪، ویژگی ۹۴/۶٪، کمترین نسبت درست‌نمایی منفی و بیشترین نسبت درست‌نمایی مثبت برای تعیین افسردگی شدید مناسب است.

درحالی که مطالعات مربوط به تعیین نقطه برش TSH عمدتاً بر اساس مطالعات جمعیتی است، مقایسه نقطه برش پیشنهادی ما که بر اساس افسردگی است، با آن‌ها مطابقت دارد (۲۳). مطالعات متعددی در جمعیت‌های مختلف برای تعیین نقطه برش TSH در افراد بدون شواهد بالینی کم‌کاری تیروئید و نیز بدون شواهد سرولوژیک صورت گرفته است. نقاط برش TSH ۳/۴، ۳/۷-۰/۶، ۴/۶-۰/۲، ۴/۲-۰/۳۸، ۳/۴-۰/۴، ۵/۱-۰/۳، ۳/۱-۱/۳، ۴/۲-۰/۳۹، ۷-۰، ۵/۲-۰/۲۹ میلی یونیت بر لیتر به ترتیب توسط محققین پیشنهاد شده‌اند (۳۱-۲۳).

El-Haddad در تکرار گریه نقطه برشی از TSH را پیشنهاد نکرد ولی دریافت که TSH پایین‌تر منجر به رفع خستگی می‌شود (۳۲). Kutluturk و همکاران نیز پیشنهاد کرد که TSH باید در هر جمعیتی به طور اختصاصی تعیین شود (۲۶). Marwaha و همکاران نیز نتیجه‌گیری کرد که TSH باید به طور اختصاصی با در نظر گرفتن سن و جنس تعیین شود (۲۹). Yoshihara و همکاران نشان دادند که حد بالای محدوده طبیعی TSH با افزایش سن در سالمندان ژاپنی افزایش یافت (۳۰).

گرچه مطالعاتی نیز وجود دارند که ارتباطی بین افسردگی و سطح TSH پیدا نکرده‌اند و از کاهش

منابع:

1. Rahman MH, Ali MY. The Relationships between thyroid hormones and the brain serotonin (5-HT) system and mood: Of synergy and significance in the adult brain-A review. Faridpur Med College J. 2015; 9(2): 98-101.
2. Esposito S, Prange Jr AJ, Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: Overview and future prospects. Psychopharmacol Bull. 1997; 33(2): 205-17.

3. Jackson IM, Asamoah EO. Thyroid function in clinical depression: Insights and uncertainties. *Thyroid Today*. 1999; 22(2): 1-11.
4. Bathla M, Singh M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(4): 468.
5. Radhakrishnan R, Calvin S, Singh JK, Thomas B, Srinivasan K. Thyroid dysfunction in major psychiatric disorders in a hospital based sample. *Indian J Med Res*. 2013; 138(6): 888.
6. Dos Santos Vigario P, Vaisman F, Coeli CM, Ward L, Graf H, Carvalho G, et al. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life—a Brazilian multicentre study. *Endocrine*. 2013; 44(2): 434-40.
7. Yu J, Tian A-J, Yuan X, Cheng X-X. Subclinical hypothyroidism after 131I-treatment of graves' disease: A Risk Factor for Depression? *PloS one*. 2016; 11(5): e0154846.
8. Foltyn W, Nowakowska-Zajdel E, Danikiewicz A, Brodziak A. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression. *Psychiatr Pol*. 2002; 36(2): 281-92.
9. Jacobsen JP, Medvedev IO, Caron MG. The 5-HT deficiency theory of depression: Perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse. *Phil Trans R Soc B*. 2012; 367(1601): 2444-59.
10. Andree B. The serotonin hypothesis is one of several explanatory models for depression and anxiety. *Lakartidningen*. 2012; 109(46): 2106-7.
11. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9): 5483-8.
12. Biondi B. The normal TSH reference range: What has changed in the last decade? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(9): 3584-7.
13. Kalra S, Khandelwal SK. Why are our hypothyroid patients unhappy? Is tissue hypothyroidism the answer? *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15(2): S95.
14. Gh R, Atari Y, Haghghi J. Factor analysis of beek depression inventory (II) among male student of Chamran University in Ahvaz. *J Psychiatry Behav Sci Chamran Univ*. 2001; 8(3): 4.
15. Verloop H, Dekkers OM, Peeters RP, Schoones JW, Smit JW. Genetics in endocrinology: Genetic variation in deiodinases: A systematic review of potential clinical effects in humans. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(3): 123-35.
16. Van Der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol*. 2008; 69(5): 804-11.
17. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(3): 168-79.
18. Bathla M, Singh M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(4): 468-74.
19. Ge J-F, Xu Y-Y, Qin G, Cheng J-Q, Chen F-H. Resveratrol ameliorates the anxiety-and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: Possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/ β -catenin pathway. *Front Endocrinol*. 2016; 7: 44.
20. Prange JR AJ, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry*. 1969; 126(4): 457-69.
21. Zhang Q, Feng JJ, Yang S, Liu XF, Li JC, Zhao H. Lateral habenula as a link between thyroid and serotonergic system modulates depressive symptoms in hypothyroidism rats. *Brain Res Bull*. 2016; 124: 198-205.
22. Demartini B, Masu A, Scarone S, Pontiroli A, Gambini O. Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. *Panminerva Med*. 2010; 52(4): 277-82.
23. Zarkovic M, Ciric J, Beleslin B, Ciric S, Bulat P, Topalov D, et al. Further studies on delineating thyroid-stimulating hormone (TSH) reference range. *Horm Metab Res*. 2011; 43(13): 970-6.

24. Chan AO, Iu Y, Shek C. The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese. *J Clin Pathol.* 2011; 64(5): 433-6.
25. Rosario PW, Calsolari MR. TSH reference range in older adults: A Brazilian study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(4): 389-93.
26. Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, et al. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies. *Endocr Res.* 2014; 39(2): 57-61.
27. Langen VL, Niiranen TJ, Maki J, Sundvall J, Jula AM. Thyroid-stimulating hormone reference range and factors affecting it in a nationwide random sample. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(12): 1807-13.
28. Sriphrapadang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W, Chailurkit Lo, Ongphiphadhanakul B, Aekplakorn W. Reference ranges of serum TSH, FT4 and thyroid autoantibodies in the Thai population: the national health examination survey. *Clin Endocrinol.* 2014; 80(5): 751-6.
29. Marwaha RK, Tandon N, Ganie MA, Mehan N, Sastry A, Garg M, et al. Reference range of thyroid function (FT3, FT4 and TSH) among Indian adults. *Clin Biochem.* 2013; 46(4-5): 341-5.
30. Yoshihara A, Noh JY, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, et al. Reference limits for serum thyrotropin in a Japanese population. *Endocr J.* 2011; 58(7): 585-8.
31. Kim M, Kim TY, Kim SH, Lee Y, Park S-y, Kim H-D, et al. Reference interval for thyrotropin in a ultrasonography screened Korean population. *Korean J Intern Med.* 2015; 30(3): 335.
32. El-Haddad B, El Bizri I, Kallail K J, Zackula R. E, Hoffman J. M. Fatigue and TSH Levels in Hypothyroid Patients. *Kansas J Med.* 2012; 5(2): 51-7.
33. Eskelinen S, Vahlberg T, Isoaho R, Lopponen M, Kivela S-L, Irjala K. Associations of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults. *Endocr Pract.* 2007; 13(5): 451-7.

The relation of TSH and depression in hypothyroid patients

Talaeii A^{*}, Rafiei N, Rafiei F, Chehrehei A

Endocrinology and Metabolism Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak,
I.R. Iran.

Received: 23/Jun/2016

Accepted: 18/Feb/2017

Background and aims: Many of hypothyroid patients that are under treatment with levothyroxine. In spite of normal blood level of thyroid hormones, they are suffering of depression symptoms that show it is necessary the normal level of TSH be detected specifically related to depression.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 174 hypothyroid patients who referred to Endocrinology Clinic with levothyroxine with TSH levels of 0.5-5 MIU/L for more than one year. Laboratory surveys including TSH, T4 and T3 were performed. Beck depression questionnaire was completed for all patients by trained experts. Based on Beck depression test, score less than and more than 10 was considered healthy and depressed people, respectively. Then, TSH cut-off values based on depression was determined by Roc Curve analysis.

Results: 174 hypothyroid patients (Female: 116, Male: 58) with mean age 45.5 ± 11.7 years old were entered to the study. According to Roc curve analysis, the optimal cut-off value of TSH based on depression estimated 2.5 MIU/L with 89.66% sensitivity.

Conclusion: The present study suggested that a TSH cut-off value for treatment of depression in hypothyroid patients should be based on depression, not just based on population studies. Based on the assessment of depression, our study concludes that a TSH cut-off value of 2.5 MIU/L is optimal.

Keywords: TSH, Cut-off, Hypothyroid, Depression.

Cite this article as: Talaeii A, Rafiei N, Rafiei F, Chehrehei A. The relation of TSH and depression in hypothyroid patients. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2018; 20(1): 70-78.

***Corresponding author:**

Endocrinology and Metabolism Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, I.R. Iran. Tel: 00989123794062, E-mail: afsanehtalaeii@yahoo.com