

EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES EN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ÚNICO. ¿DESREGULACIÓN A NIVEL CENTRAL?

Por LUIS RISCO,¹ MARCO GONZÁLEZ,² JOSÉ LUIS GARAY,²
PABLO ARANCIBIA,¹ ANTONIO NÚÑEZ,³
GRACE HASLER³ y TAMARA GALLEGUILLOS.¹

RESUMEN

A pesar de que los pacientes depresivos habitualmente no presentan un trastorno tiroideo característico (hipotiroidismo o hipertiroidismo, clínico o subclínico), se ha reportado en la literatura distintas alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides (HHT). El objetivo de este estudio es la evaluación funcional del eje tiroideo en pacientes cursando un episodio depresivo mayor. En nuestro grupo de pacientes (n=30), con primer episodio depresivo, sin tratamiento previo y sin antecedentes de patología tiroidea, un 97% muestra una alteración del eje HHT a nivel de la regulación TRH-TSH-T3, medida por la T3 a los 120 minutos postestímulo con TRH. Esto, sin constituir una patología tiroidea clásica, no puede ser atribuido al efecto del uso de fármacos por largo plazo a posibles desórdenes neurobiológicos resultado del proceso depresivo recurrente. En consecuencia, una alteración a nivel central del eje HHT parece estar presente en forma primaria en pacientes con depresión melancólica.

ABSTRACT

Although the depressive patients don't present a characteristic thyroid dysfunction (hypothyroidism or hyperthyroidism, clinical or subclinical) it has been reported in the literatura different alterations in the axis Hipotalamo-Hipofisis-Thyroid (HHT). The objective of this study is the functional evaluation of the thyroid axis in patients with a bigger depressive episode. In our group of patient (n=30) with first depressive episode without previous treatment and without antecedents of thyroid pathology, 97% shows the alteration of the axis HHT at level of the regulation TRH-TSH-T3, measured by the T3 to the 120 minutes post stimulus with TRH. This without constituting a pathology thyroid classic clinic, it cannot be attributed to the effect of the medicine used by long term or to possible neurobiologic disorders result of the recurrent depressive process. In consequence an alteration at central level of the axis HHT seems to be present in primary form in patient with melancholic depression.

1. Clínica Psiquiátrica Universitaria de Chile.
2. Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz B.
3. Internos de medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
E-mail: Irisco@tutopia.com

PALABRAS-CLAVE : Tiroides en depresión, eje hipotálamo-hipofisiario.
KEY WORDS : Thyroid dysfunction in depression hipotalamo-hypofissis-thyroid (HHT).

INTRODUCCIÓN

La asociación entre las alteraciones del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides (HHT) y los trastornos de ánimo ha sido objeto de estudio en numerosos ensayos clínicos. La existencia de un ritmo circadiano encargado de regular este eje es un hecho comprobado.^{7,8,9,10,11} Pruebas funcionales de respuesta a TRH, en pacientes con cuadro de depresión mayor, con y sin tratamiento previo, muestran una curva circadiana de TSH aplanada al compararlos con sujetos normales.^{12,13,14} En la literatura encontramos una frecuencia de hipotiroidismo subclínico (TSH alterada con valores de hormona periféricas normales) entre un 4% a un 8% en grupos de pacientes depresivos.^{1,2} A nivel de la TSH se han descrito distintas alteraciones, reportándose que su liberación frente a la exposición de TRH es menor en pacientes depresivos con ataques de pánico que sin éstos,³⁶ así como una secreción aumentada de TSH nocturna o la presencia de TSH de mayor bioactividad en pacientes depresivos (respondedores y no respondedores respectivamente) sometidos a privación de sueño.³¹ Respecto de hallazgos en hormonas periféricas, análisis realizados en grupos seleccionados de pacientes depresivos muestran diferencias en los niveles basales de T4 libres con respecto a su grupo control,^{3,4} mientras otros investigadores describen descensos en los niveles de T3 y T4 con aumento de TSH en pacientes depresivos bipolares (tratados previamente con Litio).⁵ Se ha visto que en pacientes depresivos unipolares no psicóticos los niveles de T3, y no los niveles de TSH y T4, se correlacionan inversamente con el riesgo de

recurrencia de episodios depresivos.² Los estudios funcionales, ya sean con estimulación por TRH o con Privación de Sueño muestran alteraciones en la respuesta de TSH, a pesar que los pacientes presentan un perfil eutiroideo basal periférico según los marcadores usados habitualmente en clínica para detectar alteraciones del eje HHT (niveles basales de TSH, T3, T4 y T4 libre).

En el tratamiento de la depresión, la incorporación de hormonas tiroideas se ha reportado como un efectivo agente potenciador al arsenal terapéutico disponible. Los esquemas de tratamiento actuales en casos de pacientes depresivos no respondedores a terapias con antidepresivos recomiendan la adición de T3.^{15,16,17,18,19} Un reciente meta-análisis demuestra la eficacia del uso de T3 desde el inicio del tratamiento antidepresivo, acelerando la respuesta clínica de los triciclitos en pacientes con depresión no refractaria.²⁰

Al intentar establecer una relación entre el eje HHT y Depresión, la mayoría de los estudios llegan a conclusiones discordantes. Este hecho pudiera estar explicado por: muestras de pacientes que incluyan a aquellos tratados previamente con fármacos que pudieran alterar la función tiroidea, diferencias en las características clínicas del trastorno depresivo, tiempo de evolución del episodio depresivo y presencia o no de recurrencia, entre otros factores.

El presente estudio consiste en la evaluación del eje tiroideo mediante pruebas funcionales en 30 pacientes con primer Episodio Depresivo Mayor de Perfil Melancólico.

SUJETOS Y MÉTODO

Se reclutó una muestra de 30 pacientes con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 55 años.
- Ambos sexos, en caso de género femenino se exigió que estuvieran en período premenopáusic.
- Estar cursando un episodio depresivo mayor grave sin síntomas psicóticos (DSM-IV 296.22), con Síndrome Melancólico. El diagnóstico se realizó a través de entrevista clínica llevada a cabo por psiquiatras de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile.
- Puntaje en la Escala de Hamilton para Depresión de 17 ítems, mayor o igual a 15.
- Sin antecedente de patología tiroidea conocida.
- Ausencia de otra patología médica concomitante.
- Sin tratamientos psicofarmacológicos previos.

A cada paciente se le midió los niveles hormonales de función tiroidea (TSH, T3, T4 y T4 libre) a las 8:30 am., considerándose éstas como medidas basales; inmediatamente después se le administró 200 µg intravenosos de TRH disueltos en 1cc. de suero fisiológico (TRH en forma de acetato, proveniente de Sigma, U.S.A.), midiéndose niveles séricos de TSH y T3 a los 30 y a los 120 minutos postestímulo de TRH. Las mediciones de hormonas T3 y T4 se llevaron a cabo con técnicas de R.I.A. con separación de tubo recubierto para T4 (catálogo CA-1555) y T3 (catálogo Ca-1561); para la medición de TSH se utilizó la técnica inmunoradiométrica IRMA (catálogo CA-1742). Los reactivos provienen de Incestar Corporation USA (actualmente Diasorin).

En el análisis funcional, para la respuesta a TRH se definió el facto Δ (delta), que es la diferencia entre los valores a los 30

y 120 minutos, y el valor basal de una variable. El análisis de los datos se realizó con la Planilla de Cálculo Excel 97. Inicialmente se hizo un análisis de frecuencias, con el cual se seleccionaron grupos de pacientes que por interés clínico o porque exhibieron resultados fuera de los rangos normales, merecían un análisis de comparación. Este análisis fue llevado a cabo utilizando un Test de Hipótesis para el promedio de las muestras (t de Student).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los promedios generales y las desviaciones estándares de las variables clínicas y endocrinológicas evaluadas en la muestra.

De los 30 pacientes, 29 (97%) exhibieron valores de TSH y T3 basal dentro de rangos normales; sólo uno (3%) tuvo un nivel plasmático de TSH superior a 5 µUI/ml con T3, T4 y T4 libre normal (Hipotiroidismo Subclínico), siendo el único con una alteración tiroidea que constituye una entidad clínica reconocida. Otro paciente presentó un nivel de T3 basal superior a 200 ng/dl con TSH normal. Por otro lado, 26 pacientes (87%) tuvieron una T4 basal normal y 4 (13%) tuvieron una T4 basal elevada (> 11,5 ng/dl) con T3 y TSH normal.

Como se muestra en la tabla 1, la respuesta de TSH a los 30 minutos estimulada por TRH, es decir, los niveles séricos de TSH posterior a la estimulación de TRH, cae dentro del rango normal, como es esperado en pacientes eutiroideos. Por lo mismo el Δ TSH 30' también se encuentra en rango normal. Sin embargo, el Δ T3 a los 120 minutos, es decir, la diferencia entre los valores de T3 posterior a la estimulación con TRH con el valor basal, es normal en sólo 2 pacientes (Δ T3 120' > 40) y anormalmente baja en los restantes 28 (Δ T3 120' < 40), co-

TABLA I

**VARIABLES CLÍNICAS Y ENDOCRINOLÓGICAS DE 30 PACIENTES MAYOR MELANCÓLICA
EPISODIO ÚNICO LIBRES DE TRATAMIENTO PREVIO**

Promedios obtenidos de las distintas variables con desviaciones estándares

Variable	Promedio \pm DE	Valor Normal ⁽³⁾
Edad	30,66 \pm 10,21	
Duración semanas ⁽¹⁾	10,63 \pm 7,91	
Puntaje Ham-D ⁽²⁾	17,31 \pm 2,16	
TSH Basal (μ UI/ml)	1,40 \pm 1,27	<5
TSH 30 min (μ UI/ml)	10,43 \pm 5,89	
TSH 120 min (μ UI/ml)	3,75 \pm 3,18	
Δ TSH (UI/ml)	8,08 \pm 4,10	2-25
T3 Basal (ng%)	134,13 \pm 27,66	80-200
T3 120 min (ng%)	148,60 \pm 36,40	
Δ T3 120 min (ng%)	14,83 \pm 16,86	>40
T4 Basal (ng%)	8,57 \pm 2,40	4,5-11,5
T4 Libre Basal (ng%)	1,43 \pm 0,27	0,8-2,0

1. Duración en semanas del episodio depresivo.

2. Puntaje en Escala de Hamilton para Depresión de 17 ítem

3. Valores extraídos de la Página Web: www.endocrineweb.com

rrespondiendo al 98% del total de la muestra. Por lo tanto, a pesar de existir una adecuada liberación de TSH, ésta no se ve reflejada en la liberación de T3. Incluso existe un subgrupo de pacientes que no tan sólo presenta una elevación subnormal de T3 a los 120 minutos, sino que no los eleva e incluso son menores que sus basales (Δ T3 120' <0).

Se realizó un estudio comparativo de los grupos de pacientes que pudieran tener diferencias entre todas las variables medidas.

En las tablas se muestran sólo aquellos valores que resultaron con diferencias estadísticamente significativas:

- I. Diferencias por sexo (Hombres = 17, Mujeres = 13). Tabla 2.
- II. Diferencias entre pacientes con Δ T3 120 minutos < 0 ($n_1 = 5$) y aquellos con Δ T3 120 minutos > 0 y < 40 ($n_2 = 23$). (Tabla 3).

En el primer grupo (Tabla 2) se realizó un análisis estadístico de los promedios de

las distintas variables medidas, buscando diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El grupo de hombres exhibió TSH 30 minutos y Δ TSH 30 minutos menor que el de mujeres. Lo contrario sucede con la T4 libre basal, la cual es significativamente más alta en hombres.

Al comparar los grupos que tuvieron Δ T3 a los 120 minutos anormal (Tabla 3) se observó diferencias significativas presentando el grupo con Δ T3 a los 120 minutos negativo, una TSH basal significativamente inferior y un Δ TSH 30 minutos mayor que el grupo con valores entre de Δ T3 entre 0-40 ng%.

TABLA 2

VARIABLES ENDOCRINOLÓGICAS SEGÚN GÉNERO EN 30 PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR MELANCÓLICA

Variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa, al comparar hombres y mujeres. ($p < 0,05$)

<i>Variable</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Valor p</i>
TSH 30 min (μ UI/ml)	8,± 4,69	12,92±6,53	0,041
Δ TSH 30 min (μ UI/ml)	5,62±3,61	10,53±3,35	0,003
T4 Libre Basal (ng%)	1,53±0,26	1,29±0,24	0,015

TABLA 3

DIFERENCIA EN TSH BASAL Y Δ TSH 30 MINUTOS SEGÚN Δ T3 120 MINUTOS, EN 30 PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR MELANCÓLICA

Variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa, al comparar grupos de pacientes que tuvieron un Δ T3 120 minutos Negativo ($n_1=5$), y pacientes que tuvieron un Δ T3 120 minutos >0 , pero <40 [normal Δ T3 120 minutos >40] ($n_2=23$)

<i>Variable</i>	<i>Δ T3 120 minutos Negativa</i>	<i>Δ T3 120 minutos Positivos No-normales</i>	<i>Valor p</i>
TSH Basal (μ UI/ml)	2,98±2,08	0,94±0,38	0,00009
Δ TSH 30 min(μ UI/ml)	11,92±4,41	6,54±3,37	0,00830

CONCLUSIONES

En nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes exhiben un eutiroidismo basal. Sólo en uno se descubrió hipotiroidismo subclínico y en 5 pacientes se encontró en forma aislada, niveles fuera del rango normal de hormonas tiroideas periféricas en una de todas las mediciones realizadas, con TSH normal. Estas diferencias pueden ser explicadas por la variabilidad individual que existe en los valores hormonales séricos. Se ha demostrado hasta un 25% de variación de las pruebas tiroideas al realizar una medición única en pacientes eutiroideos comparado con mediciones reiteradas de T3, T4, T4 libre y TSH.²¹

Del estudio funcional del eje, los resultados obtenidos en respuesta a la estimulación con TRH, lo más destacable es la deficiente elevación de T3 total a los 120 minutos. Incluso en cinco pacientes los valores postestimulación son menores a los basales (valores negativos), a pesar de que los Δ TSH están en rangos normales. No existe una entidad nosológica definida en la que se describa este patrón hormonal.
22,23,24,25,26,27,28

En relación al resultado obtenido mediante esta prueba funcional podemos diferenciar dos subgrupos: 1° aquellos en que el Δ T3 fue positivo subnormal comparado con un 2° grupo en que los valores del Δ T3 fueron menores al basal (negativos). En estos últimos se observa tanto una TSH basal como un Δ TSH 30' mayores.

Una posible explicación a este hallazgo es la diferencia que existiría en la bioactividad de la TSH en los pacientes depresivos. La Bioactividad está determinada por la isoforma molecular de TSH que presenta una mayor capacidad de inducir actividad en las células tirotropas, determinando un

aumento de AMPc.^{29,30,31,32,33} Nuestros pacientes podrían presentar una menor bioactividad de la TSH, siendo ésta inefectiva para ejercer un efecto liberador de T3 sobre la glándula tiroides. Este hallazgo ha sido reportado en individuos con hipotiroidismo central, tanto hipotalámico como hipofisiario.³² Esto también ha sido estudiado en sujetos normales e individuos que presentan hipotiroidismo primario, encontrándose marcadas influencias circadianas tanto en la proporción de TSH total / TSH bioactiva^{29,30} como en los valores basales de TSH plasmática.^{7,9,10,11,12,29} Aún más, se ha encontrado que pacientes depresivos respondedores a tratamiento de privación de sueño (TDS) tienen un aumento mayor de los niveles de TSH séricos basales y post-TDS asociado a la mejoría de sus síntomas, que aquellos no respondedores en los cuales se evidenció sólo una mayor bioactividad de su TSH.³¹

A nivel periférico ninguno de nuestros pacientes muestran alteración de las pruebas tiroideas basales. Sin embargo, se evidencia una alteración a nivel de la interacción de la TRH con la TSH, sugiriendo una desregulación hipotálamo-hipofisiario. Varias observaciones sostienen la existencia de una alteración a nivel central de los ejes hormonales en pacientes deprimidos, con aumento de la actividad pulsátil del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal y el consecuente aumento de cortisol plasmático,^{34,35} o alteraciones circadianas de la oscilación de TSH en pacientes Bipolares.⁹ El hecho de que el grupo de pacientes con Δ T3 a los 120 minutos entre 0-40 ng%, presente un Δ TSH a los 30 minutos significativamente menor que el grupo con Δ T3 a los 120 minutos menor a 0, se debe quizás a la existencia de un aumento relativo de la TSH bioactiva, a diferencia de aquellos que tuvieron un mayor Δ TSH pero menos efectivo en provocar una respuesta de la tiroides, con valores negativos de Δ T3, resultado que podría corres-

ponder a una deficiencia en la capacidad de aumentar la TSH biológicamente más activa.

Con todo esto se podría aventurar que para cada subgrupo de trastornos del ánimo (y quizás en las patologías psiquiátricas en general) pudiera existir una alteración del eje HHT distinta, la cual a su vez se podría relacionar con diferentes patrones sintomáticos e importancia relativa de cada uno de los síntomas dentro de cada cuadro, los que como sabemos difieren entre sí en el grado de ansiedad, repercusiones cognitivas, etc. Pero más importante aún es la posible

influencia que esto pudiera tener en el tratamiento farmacológico, ya que podría entenderse mejor el papel de las hormonas tiroideas en los esquemas de potenciación de los tratamientos antidepresivos.

Una de las limitaciones de este estudio es la de que no fue posible determinar la bioactividad de la TRH. Sin embargo, apoya lo encontrado por otros investigadores en relación a la existencia de alteraciones primarias, no inducidas por drogas ni por la cronicidad de la enfermedad en el eje HHT en la Depresión.^{3,14}

BIBLIOGRAFÍA

1. Pop Citor J, Maartens Luc H., Leusink Geraline, et al. Area Autoimmune Thyroid Dysfunction and Depression Related? *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1998; Vol 83. N° 9.
2. Haggerty J, Stern R., Mason G., Beckwith J. Subclinical Hypothyroidism: a modifiable risk factor for Depression? *Am J Psychiatry*. 1993; 150(3): 508-510.
3. Kumar Vinoid, Ram Chopra, Ram Daya. Basal Thyroid Functions in First Episode Depressive Illness: A Controlled Study. *Indian J Psychiatry*. 2001; 43(1): 61-66.
4. Dorn Lorah D., Burgess Ellen S., Dicheck Helen L., et al. Thyroid Hormone Concentrations in Depressed and Nondepressed Adolescents Group Differences and Behavioral Relations. *J Am Acad Child & Adol Psychiatry*. 1996; 35:299-306.
5. Frye Mark A., Denicoff Kirk D., Bryan Ann L., et al. Association Between Lower Serum Free T4 and Greater Mood Instability and Depression in Lithium-Maintained Bipolar Patients. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1909-1914.
6. Joffe Russell T., Marriot Michael. Thyroid Hormone Levels and Recurrence of Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:10, October.
7. Allan James S., Czeisler Charles A. Persistence of the Circadian Thyrotropin Rhythm under Constant Conditions

- and After Light-Induced Shifts of Circadian Phase. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1994; Vol 79, N° 2.
8. Goichot Bernard, Weibel Laurence, Chapotot Florian, et al. Effect of the Shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am Physiological Society*. 1998; E243 E248.
 9. Souetre Eric, Salvati Edouard, Wehr Thomas, et al. Twenty-Four-Hours Profiles of Body Temperature and Plasma TSH in Bipolar Patients During Depression and During Remission and in Normal Control Subjects. *Am J Psychiatry*. 1998; 145:9.
 10. Hirschfeld U., Moreno R., Akseki E., et al. Progressive Elevation of Plasma Thyrotropin during Adaptation to Simulated Jet Lag. Effects of treatment with Bright Light and Zolpidem. *J Clin Endocrinology and Metabolism*, 1996, Vol 81, N° 9.
 11. A.S.I. Loudon, N.L. Wayne, R Krieg et al. Ultradian Endocrine Rhythms are altered by a Circadian Mutation in the Syrian Hamster. *Endocrinology*, 1994; Vol 135, N° 2.
 12. Duval Fabrice, Mokrani Marie-Claude, Bailey Paul, et al. Thyroid Axis Activity and Serotonin Function in Major Depressive Episode. *Psychoneuroendocrinology*. 1999; 24(7): 695-712.
 13. Staner L, Duval F, Calvi-Gries F, et al. Morning and evening TSH response to TRH and sleep EEG disturbances in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25(3): 535-47.
 14. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(3): 650-5.
 15. Ables Adrienne Z, Baughman Otis L. Antidepressant: Update on New Agents and Indications. *Am Family Physician*. 2003; Vol 67, N° 3.
 16. Fava Maurizio. Augmentation and Combination Strategies in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(18):4-11.
 17. Craig Nelson J. Augmentation Strategies in SSRI-Resistant Depression Patients. *CNS News Special Edition*. 2001; December.
 18. Joffe Russell T. The Use of Thyroid Supplements to Augment Antidepressant Medication. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(5):26-29.
 19. Fava Maurizio. New Approaches to the Treatment of Refractory Depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 6(1): 26-32
 20. Altshuler Lori L, Bauer Michael, Frye Mark A, et al. Does Thyroid Supplementation Accelerate Tricyclic Antidepressant Response? A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1617-1622.
 21. Andersen Stig, Peedersen Kalus M, Bruun Niels H, et al. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(3): 1068-1072.
 22. Michael T., Mc Dermott, Chester E. Subclinical Thyroid is Mild Thyroid Failure and Should Be Treated. *J Clin*

- Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(10):4585-4590.
23. Vahab Fatourehchi. Adverse Effects of Subclinical Hyperthyroidism. *The Lancet*, 2001; Vol 358:856-857.
 24. James W. Chu, Laurence M. Crapo. The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86(10): 4591-4599.
 25. Paschke R., Ludgate M. Mechanisms of Disease: The Thyrotropin Receptor in Thyroid Diseases. *N Engl J Med*. 1997; 357:1675-1681.
 26. Dayan Colin M. Interpretation of thyroid function test. *Lancet*. 2001, 357: 619-24.
 27. Martin I. Surks, Rubens Sievent. Drugs and Thyroid Function. *The New England Journal of Medicine*, 1995; Vol 33, N° 25.
 28. Adverse Effects of Subclinical Hyperthyroidism. *Lancet*. 2001; Vol 385.
 29. Persani Luca, Terzolo Massimo, Astera Carmela, et al. Circadian Variations of Thyrotropin Bioactivity in Normal Subjects and Patients with Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1995; Vol 80, N° 9.
 30. Persani Luca, Borgato Stefano, Romoli Roberto, et al. Changes in the Degree of Sialylation of Carbohydrate Chains Modif. The Biological Properties of Circulating Thyrotropin Isoforms in Varius Physiological and Pathological States. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1998; Vol 83, N° 7.
 31. Orth David N, Shelton Richard C, Nicholson Wendell E, et al. Serum Thyrotropin Concentrations and Bioactivity During Sleep Deprivation in Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; Vol 58.
 32. Persani Luca, Ferretti Elisabetta, Borgato Stefano, et al. Circulating Thyrotropin Bioactivity in Sporadic Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 2000; Vol 85, N° 10.
 33. Solberg Leah C, Olson Susan L, Turek Fred W, et al. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *Am Physiological Society*. 2001; 281:R786-R794.
 34. Deuschle Michael, Schweiger, Weber Bettina, et al. Diurnal activity and Pulsatility of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal System in Male Depressed Patients and Healthy Controls. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 1997; Vol 82, N° 1.
 35. Weber Bettina, Lewicka Sabina, Deuschle M, et al. Increased Diurnal Plasma Concentrations of Cortisone in Depressed Patients. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 2000; Vol 85, N° 3.
 36. Bunevi I. Robertas. Endocrinologic and Behavioral responses to thyrotropin-releasing hormone stimulation in depressed women with and without concurrent panic attacks. *Nord J Psychiatry*. 1998; 52:475-480.