

Czy stan hormonalny kobiet w okresie menopauzy jest przyczyną zaburzeń nastroju o typie depresji?

Does hormonal status influence the mood of menopausal women?

Paweł Walaszek¹, Paweł Mazur¹, Zenon Płachta¹, Paweł Skorupski², Jacek Tomaszewski², Aneta Adamiak², Tomasz Rechberger²

Celem pracy była ocena związku pomiędzy występowaniem depresji a surowiczymi poziomami DHEAS, testosteronu, FSH oraz 17 β -estradiolu u pacjentek w okresie okołomenopauzalnym.

Materiały i metody: Badaniami objęto 50 kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Występowanie depresji diagnozowano przy pomocy skali depresji Becka. Liczba punktów równa lub większa od 12 wskazywała na występowanie tego schorzenia. Poziomy DHEAS, testosteron FSH i 17 β -estradiolu oznaczono przy pomocy zestawów RIA (Orion Diagnostica).

Wyniki: Przed rozpoczęciem leczenia osoczowe stężenia badanych hormonów nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między grupą kobiet z depresją oraz bez tego schorzenia. Porównanie wartości tych samych parametrów hormonalnych po 3 mies. HTZ także nie pozwoliło na stwierdzenie istotnych różnic między powyższymi grupami. Status hormonalny kobiet, u których po zastosowaniu 3-miesięcznej HTZ ustąpiły objawy depresyjne, także nie różnił się istotnie od tych pacjentek, u których depresja utrzymywała się nadal.

Wnioski: Poziomy DHEAS, testosteronu, FSH i 17 β -estradiolu w surowicy krwi nie wpływają na występowanie zaburzeń o charakterze depresji u pacjentek w okresie okołomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: depresja, menopauza, HTZ

(Przegląd Menopauzalny 2002, 3: 33–37)

Hormony steroidowe wywierają istotny wpływ na funkcjonowanie centralnego układu nerwowego (CUN), wpływając nie tylko na jego rozwój i różnicowanie zależne od płci, ale również na zmiany nastroju, zdolności poznawcze oraz funkcje reprodukcyjne. Identyfikacja re-

ceptorów estrogenowych, progesteronowych oraz androgenowych w różnych strukturach mózgu jednoznacznie wskazuje na udział hormonów steroidowych w funkcjonowaniu CUN [12]. Badania ostatnich lat wykazały ponad wszelką wątpliwość, że deficyt steroidów nadnerczo-

¹ Oddział Położniczo-Ginekologiczny Powiatowego Szpitala w Pionkach, ordynator Oddziału: dr med. Paweł Mazur

² II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. Jerzy Jakowicki



wych i jajnikowych wpływa na funkcjonowanie obszarów mózgu odpowiedzialnych za stany emocjonalne, czemu towarzyszy wydłużenie czasu reakcji, z bardzo często występującymi zaburzeniami emocjonalnymi o typie depresji [18]. Z punktu widzenia lekarza praktyka wydaje się oczywiste, że wiele pacjentek w okresie menopauzy ma problemy natury psychicznej i w związku z tym wprowadzono nawet pojęcie tzw. *inwolucyjnej melancholii* jako szczególnej formy zmian nastroju podczas menopauzy [5]. Pojęcie to zostało jednak zarzucone w roku 1979, kiedy to stwierdzono, że symptomatologia objawów depresyjnych w okresie menopauzy nie różni się od występujących w innych okresach życia [24]. Nie jest jednak do końca jasne, czy deficyt hormonów steroidowych, z jakim mamy do czynienia podczas menopauzy jest jednym z czynników sprawczych ujawniających objawy depresji. Z jednej strony wykazano, że częstość występowania depresji w okresie menopauzy nie jest istotnie różna od częstości tej choroby w innych okresach życia, a z drugiej strony, znaczna część badaczy sugeruje istnienie tego związku [24, 20, 6, 4]. Wyjaśnienie tego istotnego problemu jest niezwykle palącą kwestią, zwłaszcza w aspekcie prognoz, że w roku 2020 zaburzenia depresyjne zajmą po chorobach serca drugie miejsce na liście schorzeń cywilizacyjnych [11]. W oparciu o teorię amin biogennych, sugerującą brak określonych neurotransmiterów w krytycznych miejscach synaptycznych CUN jako przyczynę zaburzeń depresyjnych, estrogeny mogą wpływać na zawartość substancji przekąźnikowych w mózgu w wieloraki sposób. Po pierwsze – steroidy te wpływają na zwiększenie degradacji monoamino-oksydazy w obrębie ciała migdałowatego i podwzgórza, co wpływa na zwiększenie ośrodkowej zawartości serotoniny [17]. Po drugie – estrogeny wypierają tryptofan z jego miejsc wiążących z albuminami, co przyspiesza jego przemianę do serotoniny [2]. I wreszcie po trzecie – estrogeny wpływają na zwiększenie gęstości receptorów dla imipraminy w trombocytach, co z kolei modyfikuje synaptyczny obrót serotoniny [14].

Celem badań autorów była ocena częstości występowania zaburzeń o typie depresji u kobiet w okresie menopauzy w zależności od ich stanu hormonalnego. Ponadto oceniono wpływ stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na objawy depresyjne w omawianym okresie.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 50 kobiet w wieku 44–65 lat, będących w okresie okołomenopauzalnym, które zgłosiły się do ambulatorium Oddziału Położniczo-Ginekologicznego Szpitala w Pionkach. Do oceny zmian nasilenia zaburzeń depresyjnych zastosowano skalę depresji Becka (tekst zweryfikowany w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w 1997 r.). Pacjentkom po-

bierano krew z żyły odłokciowej przed rozpoczęciem HTZ i po upływie 3 mies. od wdrożenia terapii substytucyjnej. Próbkę krwi natychmiast po wytworzeniu skrzepu wirowano, a uzyskaną surowicę przechowywano do czasu analizy w temperaturze -20°C .

Oznaczeń stężenia estradiolu, DHEAS i testosteronu w surowicy krwi dokonywano metodą radioimmunologiczną, przy pomocy zestawów SPECTRIA (*Estradiol [^{125}I] Coated Tube Radioimmunoassay*; *DHEAS [^{125}I] Coated Tube Radioimmunoassay*; *Testosterone [^{125}I] Coated Tube Radioimmunoassay*) oraz FSH metodą immunoradiometryczną przy pomocy zestawu SPECTRIA (*FSH [^{125}I] firmy Orion Diagnostica (Finlandia)*). Obliczenia statystyczne wykonano z zastosowaniem testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych, przyjmując za poziom istotności wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Wiek kobiet objętych badaniem oraz wartość indeksu masy ciała nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy pacjentkami zgłaszającymi zaburzenia nastroju (skala Becka ≥ 12) oraz kobietami bez objawów depresji (skala Becka < 12). Przed rozpoczęciem leczenia, osobowe stężenia DHEAS, testosteronu, 17β -estradiolu oraz FSH nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między wyżej wymienionymi grupami (tab. I.).

Porównanie wartości tych samych parametrów hormonalnych po 3 mies. HTZ także nie pozwoliło na stwierdzenie istotnych różnic między grupą kobiet z depresją a pacjentkami bez objawów depresyjnych. Analiza, której celem było sprawdzenie, jaki jest związek między stężeniami hormonów (DHEAS, testosteron, FSH, 17β -estradiol) a zmianą punktacji w skali Becka podczas stosowania HTZ została przeprowadzona w grupie pacjentek, które przed rozpoczęciem leczenia uzyskały w skali Becka wynik ≥ 12 , a po 3 mies. HTZ nie zgłaszały (grupa I) lub nadal miały zaburzenia nastroju (grupa II). Okazało się, że żaden badany parametr, oczywiście poza punktacją w skali Becka, nie różnił się istotnie między porównywanymi grupami (tab. III.).

Dyskusja

Objawy psychoneurologiczne występują w mniejszym lub większym zakresie u prawie wszystkich kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Z psychologicznego punktu widzenia postrzeganiu okresu menopauzy jako choroby należy przeciwstawić pogląd, traktujący ten okres życia kobiety jako czas szczególnego narażenia na zaburzenia nastroju przy dołączeniu się dodatkowych czynników sprawczych. Nie ma wątpliwości, że oś podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowa wpływa na neurochemię CUN. Steroidy jajnikowe i nadnerczowe oddziałują na określone struktury mózgu bezpośrednio na dro-



Tab. I. Wartości parametrów klinicznych i hormonalnych przed rozpoczęciem HTZ

Zmienna	Depresja (wg skali Becka) (n=17)	Brak depresji (wg skali Becka) (n=33)	p
liczba punktów w skali Becka	16,8±5,3	5,8±3	<0,000001
wiek (lata)	53,1±6,1	52,7±4,8	0,8
BMI (kg/m ²)	24,7±4,7	25,6±4	0,5
DHEAS (mmol/l)	3,1±3,3	4,2±2,9	0,3
testosteron (nmol/l)	3,3±3,2	3,5±1,8	0,8
17β-estradiol (pmol/l)	197,8±274,6	280±683,8	0,6
FSH (mIU/ml)	48,1±30,7	45,5±25,4	0,7

Tab. II. Wartości parametrów hormonalnych po 3 mies. HTZ (BMI oraz masa ciała nie uległy istotnym zmianom w porównaniu do stanu sprzed rozpoczęcia terapii)

Zmienna	Depresja (wg skali Becka) (n=17)	Brak depresji (wg skali Becka) (n=33)	p
DHEAS (mmol/l)	2,3±4,3	0,1±0,2	0,5
testosteron (nmol/l)	2,4±1,7	2,02±1,5	0,5
17β-estradiol (pmol/l)	389,6±569	221,9±183	0,1
FSH (mIU/ml)	42,9±32,9	44,8±25,4	0,8

Tab. III. Porównanie wartości parametrów hormonalnych u pacjentek z depresją utrzymującą się podczas 3-miesięcznej HTZ oraz tymi, u których podczas terapii nastąpiła poprawa nastroju (tzn. przed HTZ w skali Becka ≥12 pkt, po leczeniu <12 pkt).

Zmienna	Brak poprawy nastroju podczas 3-miesięcznej HTZ (w skali Becka ≥12 pkt) (grupa I, n=9)	Poprawa nastroju podczas 3-miesięcznej HTZ (w skali Becka <12 pkt) (grupa II, n=8)	p
wiek (lata)	53,8±5,5	52,4±6,9	0,7
BMI (kg/m ²)	24,7±5,2	24,7±4,5	1
liczba punktów w skali Becka przed HTZ	15±2,6	18,8±7	0,2
liczba punktów w skali Becka po 3 mies. HTZ	16,1±3,6	8,4±2,9	0,0002
DHEAS przed HTZ (mmol/l)	1,6±1,1	4,6±4,3	0,1
DHEAS po 3 mies. HTZ (mmol/l)	4,4±6,3	1,1±0,4	0,4
testosteron przed HTZ (nmol/l)	3,7±4,3	2,9±2,2	0,7
testosteron po 3 mies. HTZ (nmol/l)	2,1±1,4	2,5±2,1	0,7
17β-estradiol przed HTZ (pmol/l)	137,6±167,9	223±351	0,1
17β-estradiol po 3 mies. HTZ (pmol/l)	624,4±806,3	178±164,8	0,5
FSH (mIU/ml) przed HTZ	46,6±28,4	41,3±24	0,7
FSH (mIU/ml) po 3 mies. HTZ	40,9±27,8	41±33,7	1



dze receptorowej poprzez ekspresję specyficznych genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów i neurotransmiterów oraz poprzez mechanizmy błonowe nie związane z pobudzeniem specyficznego białka receptora [19]. Okres menopauzy kojarzony jest z czasem zwiększonej drażliwości psychologicznej kobiet. Zależne od estrogenów zmiany nastroju u kobiet menopauzalnych związane są z wpływem tych steroidów na układ adrenergiczny, serotoninoergiczny oraz modulujący wpływ hormonów jajnikowych na ośrodkowe stężenia peptydów opiatowych. Chakravarti i wsp. [8] wykazali związek między kastracją chirurgiczną a depresją. Ponadto stwierdzono, że u pacjentek z hipoeestrogenizmem i nasilonymi objawami depresyjnymi zawartość serotoniny w trombocytach była istotnie statystycznie zmniejszona [13]. Aktualnie brak jest zgodności co do bezpośredniego związku stanu hormonalnego kobiety z występującymi objawami depresyjnymi. Chakravarti i wsp. [7] stwierdzili, że niskie stężenia estradiolu u pacjentek w okresie menopauzy korelują z występowaniem objawów wypadowych, ale nie z zaburzeniami nastroju. Z drugiej strony, Ballinger i wsp. [3] odnotowali wyższą punktację w generalnych kwestionariuszach zdrowia u tych pacjentek menopauzalnych, które miały wyższe stężenia estradiolu. Wykazano również, że etynyloestradiol wywierał pozytywny wpływ na objawy depresyjne u leczonych kobiet i wpływ ten nie mógł być jedynie wytłumaczony poprzez zmniejszenie objawów naczyńioruchowych [9]. Z kolei wyniki badań autorów nie potwierdzają związku między surowiczymi stężeniami DHEAS, testosteronu, FSH i 17 β -estradiolu, a występowaniem zaburzeń nastroju u kobiet w okresie menopauzalnym.

Hormonalna terapia zastępcza wpływa również na normalizację poziomu β -endorfiny, której obniżony poziom może odpowiadać za zaburzenia o charakterze depresji [1]. Zaobserwowano bowiem, że doustna hormonalna terapia zastępcza w sposób istotny statystycznie podwyższa poziom krążącej β -endorfiny [23]. Również hormony nadnerczowe mogą pozytywnie oddziaływać na zmiany nastroju u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Stwierdzono, że suplementacja siarczanem dehydrepianandrosteronu podawanym w dawce 50 mg/dzień nie wpływała pozytywnie na zmiany nastroju leczonych kobiet [21]. Ponadto zastosowanie tego hormonu u pacjentek z nasiloną depresją i niskimi wyjściowymi stężeniami tego steroidu miało afekt antydepresyjny [25]. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne wskazują, że estrogeny w dawkach standardowych stosowanych w HTZ nie wpływają istotnie na nastrój w ciężkiej depresji, natomiast wykazują zdecydowanie pozytywne działanie na ogólne samopoczucie i kondycję psychiczną zdrowych, nieobciążonych kobiet w okresie menopauzy [15, 10, 22]. Ten pozytywny wpływ substytucyjnej terapii jest z dużym prawdopodobieństwem spowodowany oddziaływaniem steroidów na czynność układów adrenergicznego i serotoninoergicznego. W rzeczywistości estradiol działa bowiem jak agonista serotoniny, zwiększając jej biosyntezę oraz stężenie jej głównego metabolitu, jakim jest kwas 5-hydroksyindoloctowy [16].

Reasumując można stwierdzić, że HTZ wpływa korzystnie na objawy psychoneurologiczne w okresie około- i pomenopauzalnym. W świetle aktualnej wiedzy terapia taka nie jest jednak wystarczająca dla kobiet z objawami ciężkiej depresji i w tych przypadkach może być traktowana jedynie jako uzupełnienie leczenia podstawowego, np. przy pomocy inhibitorów wchłaniania zwrotnego serotoniny.

Summary

Rationale for the study: The bulk of evidence exists that alterations in circulating levels of oestrogens and androgens could influence the mood in menopausal women. Moreover, the sex hormones do modulate the brain function by interacting with several neurotransmitters.

The aim of the study: To assess the association if any between depression and absolute levels of DHEAS, testosterone, FSH and estradiol-17 β among menopausal women.

Materials and methods: The study group consisted of 50 menopausal women. Depressive mood was assessed by the means of Beck scale. Patients scored more than 11 points in Beck scale were considered as depressive. Patients that did not fulfil above criteria were regarded as without mood disorder. Serum fasting levels of DHEAS, testosterone, FSH and estradiol-17 β were estimated using commercially available RIA kits (Orion Diagnostica).

Results: The mean age of patients was 53.1 $\pm$ 6.1 years in depressive group and 52.7 $\pm$ 4.8 years in women without mood disturbances, ($p=0.8$). Body mass index was 24.7 $\pm$ 4.7 kg/m² in depressive group and 25.6 $\pm$ 4.0 kg/m², $p=0.5$ in nondepressive patients. Depressive patient scored in Beck scale 16.8 $\pm$ 5.3 pts. whereas non-depressive subjects 5.8 $\pm$ 3.0, $p<0.000001$. The differences in hormones levels before and after 3 months of HTZ between investigated groups were not statistically different. Conclusion. The blood levels of DHEAS, testosterone, FSH and estradiol-17 β do not influence the mood in menopausal women. It seems clear that other than hormonal factors play role in the development of depression in menopausal women.

Key words: depression, menopause, HRT



Piśmiennictwo

1. Adler MW. *Minireview: opioid peptides*. Life Sci 1980; 26: 496-510.
2. Aylward M. *Plasma tryptofan levels and mental depression in postmenopausal subjects: effects of oral piperazine-oestrone sulphate*. IRCS Med Sci 1973; 1: 30-6.
3. Ballinger CB, Browning MC, Smith AH. *Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women*. Maturitas 1987; 9: 235-51.
4. Ballinger CB. *Psychiatric aspects of the menopause*. Br J Psychiatry 1990; 126: 773-87.
5. Ballinger CB. *Psychiatric morbidity and the menopause: survey of a gynecological outpatient clinic*. Br J Psychiatry. 1977; 131: 83-9.
6. Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. *Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause*. Br Med J 1980; 281: 181-3.
7. Chakravarti S, Collins WP, Thom MH, Studd JW. *Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause*. Br Med. J 1979; 1: 983-5.
8. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, et al. *Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women*. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 769-75.
9. Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. *Hormone therapy and affect*. Maturitas 1979; 1: 247-59.
10. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. *Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women*. Obstet Gynecol 1991; 78: 991-5.
11. Foote D, Seibert S. *The age of anxiety*. Newsweek Spring/Summer 1999: 68-75.
12. Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH, eds. *The brain: Source and Target for Sex Steroid Hormones*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996. Speroff L, Glass RH, Kase NH. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*, 5th edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1995.
13. Guicheney P, Leger D, Barrat J. *Platelet serotonin content and plasma tryptofan in peri- and postmenopausal women: variations with plasma estrogen levels and depressive symptoms*. Eur J Clin Invest 1988; 18: 297-304.
14. Klaibern EI, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y. *Estrogen therapy for severe persistent depression in women*. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 550-7.
15. Limouzin-Lamothe M, Mairon N, LeGal J. *Quality of life after the menopause: influence*. Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH, eds. *The brain: Source and Target for Sex Steroid Hormones*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996. Speroff L, Glass RH, Kase NH. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*, 5th edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1995 of hormonal replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 618-24.
16. Luine VL, Khylchevskaya RI, McEwen B. *Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain*. Brain Res 1975; 86: 293-7.
17. Luine VN, McEwen BS. *Effect of estradiol on turn-over of type A monoamine-oxidase in the brain*. J Neurochem 1977; 28: 1221-7.
18. McEwen BS, Alves SH. *Estrogen action in the central nervous system*. Endocr Rev 1999; 20: 278-396.
19. McEwen BS. *Basic research perspective: ovarian hormone influence on brain neurochemical function*. In: *The premenstrual syndrome*. Red. Gise LH, Kase NG, Berkowitz RL. Churchill Livingstone 1988; 21-34.
20. McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla DJ. *Health status and utilization behavior associated with menopause*. AM J Epidemiol 1987; 125: 110-21.
21. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. *Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age*. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78: 1360-7.
22. Palinkas LA, Barrett-Connor E. *Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women*. Obstet Gynecol 1992; 80: 30-6.
23. Stomati M., Bersi C, Rubino S. *Neuroendocrine effects of different oestradiol-progestin regimens in postmenopausal women*. Maturitas 1997; 28: 127-35.
24. Weigsmann MN. *The myth of involutional melancholia*. JAMA 1979; 242: 742-4.
25. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression*. Biol Psychiatry 1997; 41: 311-8,

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii, SPSK Nr 4
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel. (81) 742 52 30
faks (81) 742 55 08
e-mail: rechberg@asklepios.am.lublin.pl

