



Depresyon ve Osteoporoz

Depression and Osteoporosis

Ülkü Akarınmak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve osteoporoz prevalansı artışı majör depresyon tanısı konan hastalarda, özellikle kadınlarda bildirilmektedir. İlk kez 1994'de osteoporoz ile depresyon bağlantısına dikkat çekilmiştir. Depresyon ile osteoporoz bağlantısı konusunda yapılmış araştırmalar ve özellikle kırık açısından değerlendirmede bulunan beş longitudinal çalışma gözden geçirilmiştir. Depresyon ile osteoporoz ve kırık bağlantısı KMY değerlerinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, osteoporoz ve kırık açısından anlamlı bir klinik risk faktörü olarak araştırılması önerilebilir. (Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:63-7)

Anahtar kelimeler: Depresyon, düşük kemik mineral yoğunluğu, SSRİ kullanımı

Summary

Increased prevalence of low bone mineral density (BMD), and an increase in osteoporosis has been reported in major depression, especially women. Studies evaluating the correlation between osteoporosis and depression and increased fracture risk, especially five longitudinal studies were reviewed. Fracture risk may be increased in women with depression independent of low BMD. Depression, may be assessed as a risk factor for low BMD and osteoporosis. (Turkish Journal of Osteoporosis 2012;18:63-7)

Key words: Depression, low bone mineral density, SSRİ kullanımı

Giriş

Düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) prevalansı artışı majör depresyon tanısı konan hastalarda, özellikle kadınlarda daha sık olmak üzere bildirilmektedir.

Majör depresyon yaygındır ve majör bir dizabilite nedenidir. Duygudurum değişikliği yanında depresyon morbidite ve mortalite artışı ile de bağlantılıdır.

Majör depresyonlu hastalarda medikal tedaviye komplyansın düşük olması ve yaşam tarzı faktörleri dışında, endokrin, immun ve otonomik düzenleme bozukluğu da, özellikle 2-3. derecelerde medikal hastalıkların oluşumunda etken olabilir (1).

Depresyon, düşük KMY ve kırık riski arasındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir. Bu bağlantıda sorumlu olan patofizyolojik yolakların ve diğer etkenlerin, bu arada kullanılan antidepressan ilaçların etkisinin değerlendirilmesi gerekir.

Osteoporoz açısından depresyonun da risk faktörü olması düşünülebilir (2). Majör depresyonun erişkin Amerikan toplumunda

prevalansı yaklaşık %16 olarak bildirilmektedir (3). Depresyon ile düşük KMY arasındaki bağlantı ilk kez 1994 yılında bildirilmiştir (4).

Depresyon tanısı konan hastalarda kontrol grubuna göre %15 kadar daha düşük KMY saptanmıştır. Bu çalışmayı destekleyen çalışmaların yanında anlamlı olarak KMY'da fark bulunmayan çalışmalar da yapılmıştır (5). Doğal olarak bu konuda yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerin çeşitliliği bulunan sonuçların karşılaştırılmasında ve yorumlanmasında güçlükler neden olmaktadır. Gerek depresyon veya depresyon benzeri semptomların değerlendirilmesi, gerekse osteoporoz tanısında kullanılan densitometrik yöntemlerin farklı olması dikkati çekmektedir.

Kesitsel çalışmalar, vaka kontrollü çalışmalar ve daha az sayıda longitudinal olarak yürütülen çalışmalar bildirilmiştir (6).

Retrospektif olarak yürütülen bir çalışmada 61 osteoporotik veya osteopenik postmenopozal kadında sırt ağrısı, depresyon düzeyleri ile yaşam tarzı değerlendirilmiştir. Beck Depresyon Ölçeğine göre hastaların, %30,8'inin depresif, %7,7'sinin ise ağır depresif olduğu görülmüştür. Osteoporotik ve osteopenik hastalarda depresyonun

sık görülen bir klinik durum olup yaşam kalitesi üzerine de etkili olduğu, hastaların tedavi ve takiplerinde dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (7).

Longitudinal Çalışmalar

İlk kez 1994 yılında depresyon ile düşük KMY bağlantısını bildiren Schweiger, aynı hasta grubunun uzun dönem takibini yaparak 2000 yılında sonuçlarını yayınladıkları prospektif bir çalışma gerçekleştirmişlerdir (8). İki yıllık takip sonunda depresyon tanısı konan erkek ve kadınlarda anlamlı olarak kemik yoğunluğunda kaybın devam ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçları desteklemeyen prospektif çalışmalarda yöntem farklılıkları dikkat çekicidir.

Depresyon ve Kırık

Depresyon ve kırık bağlantısı KMY değerlerinden bağımsız olarak da değerlendirilmiştir ve kırık açısından anlamlı bir klinik risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.

Depresyon ile kırık ilişkisini irdeleyen prospektif çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Prospektif toplam 5 çalışmadan 4 tanesinde depresyon veya depresif semptomlar ile artmış kırık riski arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (9-12). Bir longitudinal çalışmada ise depresyon ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (13).

Kırık oluşumunda genel olarak KMY, düşmenin şiddeti ve açısı önem taşıyan etkenler olarak bilinmektedir. Depresyonda hem KMY'nun azaldığını hem de düşme riskinin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14).

Etki mekanizmaları ve etkileşimleri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Fizyoloji

Osteoporoz oluşumunda bilinen üç patofizyolojik süreç etkilidir. 1. Gençlikte erişilen doruk kemik kütlesinin yetersiz olması; 2. Kemik kütlesinin artmış rezorpsiyonu; menopoza bağlı olarak ve kemik metabolizmasını etkileyen bazı hastalıklar sonucu gelişen süreç; 3. Sürekliliği olan kemik döngüsü içerisinde yeni kemik yapımının yetersizliği. Her üç mekanizma sürekli olarak etkileşim halindedir ve yaşamın dönemlerine ve cinsiyete göre farklılık gösterir (6).

Kemik yapım ve yıkım olaylarında rol oynayan değişik nöroendokrin hormonlar bulunmaktadır. Osteoklast aktivitesini ve buna bağlı olarak kemik yıkımını artıran maddeler enflamatuvar sitokinler, interlökin-6 (İL-6) ve İL-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), paratiroid hormon ve CRP'dir. Osteoblast aktivitesini ve böylece kemik formasyonunu inhibe eden leptin ve kortizol

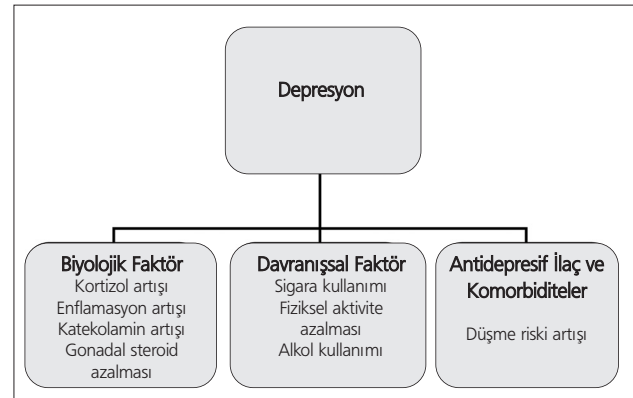
hormonları ise düşük KMY ile ilişkilidir. Kemik metabolizması üzerinde etkili olan birçok hormonun düzeyinin depresyonda değiştiği bilinmektedir. Örneklenirse hiperkortizolizm, hipofizer-pitüiter-adrenal aks aktivasyonunun bir sonucudur ve depresyon ile ilişkilidir (15). Kortizolün kemik metabolizması üzerine etkinliği gösterilmiştir (6). Depresyonda, İL-6 ve CRP gibi başka enflamasyon belirleyicilerinin düzeyi artmıştır. Bu proinflatuvar belirleyicilerin düzeyinin artışı düşük KMY ile ilişkilidir (16,17). Sempatik sinir sistemi aktivitesi katekolamin sentezi ve tirozin hidroksilaz ile norepinefrin gibi hormonların düzeyi ile ölçülür ve bu düzeyler depresyonda artmaktadır. Bu hormonların artışı ile düşük KMY arasında bağlantı saptanmıştır (18).

Depresyon kemik formasyonunda temel role sahip olan gonadal hormonlardan östrojen ve testosteron düzeyinin azalması ile bağlantılı bulunmuştur (19). İnsülinin kemik kütlesini koruduğu ve yüksek insülin düzeyinin depresif duygu durumu ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (6).

Depresyon, kemik yıkımını artıran kortizol gibi hormonlar ile diğer yandan kemik yapımı üzerine etkiyi artıran insülin gibi hormonların etkisini uyarır. Depresyonun kemik döngüsü üzerine etkisini irdeleyen çalışmalarda bu kemik döngüsü belirleyicilerinin artış gösterdiği bulunmuştur. Depresyonlu olgularda plazma kortizol ve çapraz-bağların düzeyinin yüksekliğinin yanında osteokalsin düzeyinde düşüklük saptanmıştır (20).

Majör depresyon bugün halen osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Depresyonun düşük KMY'na neden olabilmesi biyolojik olarak birkaç mekanizmaya bağlı olarak olasıdır (21).

Farklı endokrin mekanizmalar kemik kaybını açıklayabilir. Bunlar arasında hiperkortizolemi ve hiperadrenerejik durum sayılabilir. İmün sistemdeki değişiklikler de, interlökin 6 (İL-6) artışına -en etkili kemik rezorpsiyonu faktörlerinden biridir- ve kemik kaybına katkıda bulunabilir (21). Deneysel bir çalışmada, kronik stresin



Şekil 1. Depresyon ile osteoporoz ve osteoporotik kırık bağlantısı

Tablo 1. Depresyon ile kırık ilişkisini irdeleyen prospektif çalışmalar

Otör	Hasta Sayısı	Takip Süresi	Kırık Tipi	Sonuç
Greendale	684	7 yıl	Kalça, önkol, kol, omurga	Depresyon ile kırık riski arasında bağlantı yok
Forsen	18612	3 yıl	Kalça	Depresyon-kırık riski artışı
Whooley	7414	4 yıl	Omurga ve omurga dışı	Depresyon-kırık riski artışı
Sogaard	12270	7 yıl	Omurga dışı, kalça, pelvis, humerus, önkol	Depresyon-kırık riski artışı kadınlarda
Mussolino	6195	18 yıl	Kalça	Depresyon-kırık riski artışı

sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla kemik kaybını başlatabileceği ve bu sürecin antidepresanlar tarafından kısmen önenebileceği gösterilmiştir (22).

Davranışlar

Depresyon, KMY üzerine etkili olabilecek fizyolojik sonuçları bulunan bazı olumsuz davranışlara neden olabilir. Sigara kullanımı ve alkol tüketiminde artış, fiziksel aktivitede azalma bunlar arasındadır. Sigara içmenin östrojen aktivitesini baskıladığı ve barsaktan kalsiyum emiliminin inhibe ettiği bildirilmektedir (23). Alkolün aşırı tüketimi kemik hücre proliferasyonunu ve işlevinin azması ile bağlantılıdır (24). Fiziksel aktivitenin yeni kemik yapımı ve dolayısıyla KMY artışı üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Depresyonda sıklıkla alkol tüketiminin artması veya yorgunluk ile fiziksel aktivitenin azalması davranışları ile karşılaşılmaktadır. Yemek alışkanlıklarında artma veya azalma şeklinde değişiklikler de saptanabilir. Obezitenin adipöz dokuda östrojen yapımı veya yüklenme etkileriyle KMY koruyucu etkisi olabilirse de, diğer yandan hipofizer-pitüiter-adrenal aks ve sempatik sinir sistemi işleyişlerindeki hiperaktivite nedeniyle kemik kaybı ortaya çıkabilir (14). SSRİ grubu antidepresan ilaçların ve trisiklik antidepresanların iskelet üzerine doğrudan negatif bir etkisi gözlemlenmiştir. İlaçların fiziksel aktivite düzeyi üzerine etkisi deneysel bir çalışmada değerlendirilmiştir. İlaçların iskelet sistemi üzerine etkilerinin inaktiviteden bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (25). Ek olarak, son yıllarda obezitenin D vitamini yetersizliği için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (26).

Diğer Etkenler

Birlikte Bulunan Hastalıklar

Depresyon, osteoporoz ve kırık riskini etkileyen değişik hastalıklar bilinmektedir. Diyabet artmış depresyon riski ile ilişkilidir (27). Tip1 ve 2 diyabet, KMY düzeyinde azalma veya artma şeklinde değişikliklerle birlikte gitmektedir. Tip 2 diyabet daha çok normal veya artmış KMY ile ilişkilendirilmektedir. Tip 1 diyabette ise genellikle düşük KMY düzeyi bildirilmektedir. Her iki tip diyabette de kırık riskinin arttığı belirtilmektedir (28). Hem depresyon hem düşük KMY ile ilişkili olduğu bildirilen diğer hastalıklar arasında epilepsi (29), Crohn hastalığı (30), romatoid artrit (31) ve sistemik lupus eritematosus vardır. Bağlantının daha çok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı iatrojenik olduğu düşünülmektedir. Ancak ilaç etkisi dışında kronik hastalığa bağlı depresyon, D vitamini eksikliği, enflamasyon vb. gibi etkiler dikkate alınmalıdır.

Antidepresan İlaç Kullanımı ve KMY

Depresyon ile düşük KMY bağlantısının olduğunu ve antidepresan kullanımı açısından değerlendirme yapıldıktan sonra da devam ettiğini bildiren 2 çalışma bulunmaktadır (32,33). Herhangi bir dönemde antidepresan kullanan hastaların dahil edilmediği 2 çalışmada da depresyon ile osteoporoz riski bağlantısı saptanmıştır (34,35). İlaç kullanımının kemik döngüsü üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda fosfodiesteraz inhibitörlerinin hayvan deneylerinde

kemik yapımını artırdığı bildirilmiştir (36). Hayvan deneylerinde serotoninin kemik kütlesi üzerine özellikle büyüme dönemlerinde etkili olduğu gösterilmiştir (37).

Antidepresanların kemik metabolizması üzerine etkisinin büyüme dönemi dışında menopozal durumu ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (38). Antidepresanların insan üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada SSRİ grubu ilaçların o anda devam eden kullanımının düşük bel omurga ve kalça KMY ile bağlantılı olduğunu, trisiklik antidepresan grubunun ise bağlantı göstermediği bulunmuştur.

Kırıklar ve Antidepresan İlaçlar

Depresyon tedavisinde SSRİ grubu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan ilaç kullanımı ile kırık riski arasındaki bağlantıyı değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Antidepresan ilaçlar genelde SSRİ ve trisiklik antidepresan gruplarındadır. Her iki gruptaki antidepresan ilaç kullanımı kırık riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (39). Antidepresan ilaçların kullanımı süresince kırık riskinin eski kullanıma göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40). İlaç kullanımının KMY üzerine etkisinden çok, ilaç kullanımına bağlı düşme sonucunda kırık riskinin arttığı bildirilmektedir. Antidepresan ilaç kullanımının hücre metabolizmasına etki etmesi için birkaç haftalık bir sürenin geçmesi gerekmektedir (41). Antidepresan ilaç kullanımı ile kırık riski arasındaki bağlantıyı değerlendiren 3 progresif çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda depresyon etkisi ve antidepresan ilaç etkisi değerlendirildiğinde, depresyonun ilaç etkisi olmaksızın kırık riskini artırdığı gösterilmektedir (9-11). Bu nedenle antidepresan ilaçların etkisini inceleyen çalışmaların depresyonu ve depresif semptomları da değerlendirmeleri gereklidir. SSRİ grubu ilaçların etki mekanizması irdelendiğinde, bloke etikleri serotonin taşıyıcıların kemikte de bulunduğu ve bu nedenle kemik metabolizması üzerine etkili olabilecekleri bildirilmektedir (42). SSRİ grubu içerisinde bulunan sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin veya sertralin kullanan 137 hasta 5 yıl süreyle takip edilmiştir. Bu çalışmada SSRİ kullanımının anlamlı olarak KMY azalmasına ve düşme riskinin artmasına neden olduğu ve sonucunda kırık riskinde anlamlı bir artış oluştuğu gösterilmiştir. SSRİ grubu ilaçların, doza bağlı olarak kırık riskini artırabileceği ve günlük SSRİ kullanımının klinik frajilite kırığı riskini 1,5-2 kat kadar artırdığı, bu nedenle önemli bir sağlık sorunu oluşturabileceği bildirilmiştir (43).

Kırık geçiren hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışma anksiyolitik ve sedatif ilaçların kullanımının kırık riskinde hafif bir artışa neden olduğunu göstermektedir. İlaç yarı ömrünün 24 saatten uzun olduğu ilaçlarda, yarı ömrü daha kısa olanlara göre daha yüksek bir kırık riski bulunmaktadır. Bu bulgular doza bağlı bir etkinin söz konusu olabileceğine ve kırığın düşme riski ile bağlantılı olabileceğine işaret etmektedir (44).

Premenopozal Kadınlarda Düşük KMY ve Osteoporoz

Genç ve premenopozal kadınlarda majör depresyonun düşük KMY ile birlikte olabileceği birkaç çalışmada gösterilmiştir (2). Majör depresyon - düşük KMY ilişkisi imün, pituituer-adrenal ve

sempatik biyomarkerlerin de ölçüldüğü prospektif bir çalışmada değerlendirilmiştir (45).

Premenopozal majör depresyonlu kadınlarda osteopeni ve osteoporoz prevalansının sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olup olmadığı araştırılmıştır. Son üç yılda depresif bir epizod geçirilmesi öngörülmüştür. Hipertiroidi, vitamin D yetersizliği, kemik döngüsünü etkileyebilecek etkenlerin bulunduğu hastalar dışlanmıştır. Depresyon tedavisi gören hastaların medikal tedavisi çalışma sırasında sürdürülmüştür. Kontrollü, prospektif olarak yapılan bu çalışmada başlangıç KMY değeri 89 premenopozal, majör depresyon saptanan, 21- 45-yaş arasında premenopozal kadında ve 44 sağlıklı kontrol hastasında değerlendirildi. Majör depresyon tanısı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)10 (Dördüncü baskı) tanımına uygun olarak konuldu. Çalışmanın sonucunda majör depresyonlu 5 premenopozal kadında anlamlı olarak düşük KMY saptandı. Özellikle kalça KMY değerleri düşük olarak bulundu. Sonuç olarak depresyonun osteoporoz ve kırık açısından önemli bir klinik risk faktörü olarak kabul edilmesinin önerilebileceği ileri sürülmüştür (45).

Majör depresyon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, belirgin olarak plazma sitokin düzeyleri arasında fark bulunmaktadır. Proinflamatuvar sitokin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken antienflamatuvar sitokin düzeyi majör depresyonlu hastalarda düşük bulunmaktadır. Sitokinlerin, İL-6 dahil olmak üzere, kemik rezorpsiyonu yapma özelliğine sahip olduğu bilinmektedir (46).

Düşük KMY için ek bir faktör doruk kemik kütlelerinin yeterli oluşturulmaması olabilir. İlk depresif epizod sıklıkla geç ergenlik döneminde geçirilebilir, bu nedenle kemik kütlelerinin oluşumu tam olmayabilir. Geleneksel osteoporoz risk faktörlerinin premenopozal kadınlarda oynadığı rol tam belirlenmemiştir (47).

Prospektif bir çalışmada selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) kullanımı klinik frajilite kırıklarında 2 kat bir risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (42). Antidepresanların majör depresyonda kemik kaybını önleme etkisi değerlendirilmelidir. Prospektif çalışmalarda, majör depresyonda perimenopozal veya postmenopozal dönemde kemik kaybının daha fazla olup olmadığı değerlendirilmelidir. Diğer sinir sistemi hastalıklarında da kemik kütlesi değerlendirilmelidir. Depresyonlu hastalarda doruk kemik kütlelerine ulaşıp ulaşılamadığı saptanmalıdır.

Düşük KMY prevalansı artışı ve proinflamatuvar sitokinlerin premenopozal dönemde kadınlarda artışı, majör depresyonda saptanmaktadır. Majör depresyonlu kadınlarda kırık riski artmış olabilir ve menopozdan sonra daha fazla artabilir. Majör depresyonun yaygın görülen kronik bir hastalık olmasını ve osteopeninin sıklıkla klinik olarak sessiz seyrettiğini göz önüne alarak, tanısı konulmayan büyük bir popülasyonun osteoporoz yönünden risk altında olduğu düşünülebilir. Majör depresyonun düşük KMY için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

Sonuç

Düşük KMY yaşlı popülasyonda yaygındır ve gelecek yıllarda toplum piramidinin ileri yaşlara doğru kayma göstermesi ile birlikte osteopeni ve osteoporoz prevalansının da artacağı beklenmektedir. Düşük KMY'nun tüm kırık tipleri ile ilişkisi irdelenmiştir. Bu nedenle de modifiye edilebilir risk faktörlerinin tanınması kırıkların önlenmesi ve toplum sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir.

Depresyon, özellikle majör depresyon yaygın bir psikiyatrik hastalıktır ve farmakolojik veya bilişsel-davranışsal yöntemlerle tedavi edilmektedir. Depresyon ile düşük KMY arasındaki ilişki değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Depresyon bunun dışında artmış kırık riski ile de ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle depresyonun değişik, fizyolojik ve davranışsal yollarla hem düşük bir KMY değerine hem de kırıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Değerlendirmede bu etkilerin yanında antidepresan ilaç kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Depresyon ile kırık riski bağlantısını aydınlatmak ve olası koruma ve tedavi yöntemlerini geliştirmek için bu konuda yoğunlaşacak araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58:175-89.
2. Cizza G, Ravn P, Chrousos G. Depression, a major risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:198-203.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
4. Schweiger U, Deuschle M, Körner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, et al. Low bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151: 1691-3.
5. Kavuncu V, Kuloglu M, Kaya A, Sahin S, Atmaca M, Firidin B. Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J* 2002;43:101-8.
6. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
7. Kul Panza E, Güven Z, Akyüz G, Ofluoğlu D. Osteoporotik ve Osteopenik Hastalarda Depresyon ve Yaşam Tarzı ile İlişkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:29-31.
8. Schweiger U, Weber B, Deuschle M, Heuser I. Lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:118-20.
9. Forsén L, Meyer HE, Sogaard AJ, Naess S, Schei B, Edna TH. Mental distress and risk of hip fracture: do broken hearts lead to broken bones? *J Epidemiol Community Health* 1999;53:343-7.
10. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls and risk of fracture in older women. *Arch Int Med* 1999;159: 484-90.
11. Soogard A, Joakimsen R, Tverdal A, et al. Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures: the Toronto Study. *Osteoporos Int* 2005;16:2887-97.
12. Mussolino M. Depression and hip fracture: the NHANES I Epidemiologic followup study. *Public Health Rep* 2005;53:343-7.
13. Greendale GA, Unger JB, Rowe JW, Seeman TE. The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur Studies. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:799-803.
14. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fracture in elderly women with low body mass index-a population based study. *Bone* 2006;39:385-91.
15. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerman AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976;6:43-50.
16. Licinio J, Wong M. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-response systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999;4:317-27.
17. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of c-reactive protein and bone mineral density in community dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc* 2005;128:127-37.
18. Raisz L. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;48:1353-58.

19. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266-74.
20. Altındag O, Altındag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007;61:416-20.
21. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2522-30.
22. Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, Kreisel T, Feldman S, Tam J, et al. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:16876-81.
23. Kapoor D, Jones T. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152:491-9.
24. Chakkalakal D. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;9:2077-90.
25. Warden SJ, Hassett SM, Bond JL, Rydberg J, Grogg JD, Hillis EL, et al. Psychotropic drugs have contrasting skeletal effects that are independent of their effects on physical activity levels. *Bone* 2010;46:985-92.
26. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, Ljunggren O, Krishnarajah G, Lim SK, et al. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2006;60:1013-9.
27. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Soyupak S, Canataroğlu A, Koçak M. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there any association? *Acta Diabetol* 2003;40:105-8.
28. Vestergaard P, Reynmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk inpatients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
29. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk-a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:277-86.
30. Héla S, Nihel M, Faten L, Monia F, Jalel B, Azza F, Slaheddine S. Osteoporosis and Crohn's disease *J Bone Joint Surg* 2005;72:403-7.
31. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheum* 2005;19:1065-79.
32. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P. Bone mineral density in women with depression. *NEJM* 1996;335:1176-81.
33. Wong SY, Lau EM, Lynn H, Leung PC, Woo J, Cummings SR, et al. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr Os (Hong Kong). *Osteoporos Int* 2005;16:610-5.
34. Coelho R, Silva C, Maia A, et al. Bone mineral density and depression: a community study of women. *J Psychosom Res* 1999; 46: 29-35.
35. Yazici KM, Akinci A, Sütçü A, Özçakar L. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;117:271-5.
36. Kinoshita T, Kobayashi S, Ebara S, Yoshimura Y, Horiuchi H, Tsutsumimoto T, et al. Phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. *Bone* 2000;27:811-7.
37. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Blizotes MM, Turner CH. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology* 2005;146:685-93.
38. Bonnet N, Bernard P, Beaupied H, Bizot JC, Trovero F, Courteix D, et al. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Applied Pharmacol* 2007;221:111-8.
39. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Safety* 2007;30:171-84.
40. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2003;158:77-84.
41. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998;351:1303-7.
42. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.
43. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: A population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:384-91.
44. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: Effects of half-life. *Calcified Tissue International* 2008;82:34-44.
45. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, et al. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167(21):2329-36.
46. Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, et al. Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:168-74.
47. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15:439-46.