

Depresyon Osteoporoz İlişkisi

Depression Between Osteoporosis Relationship: Review

Şule ŞAHİN ONAT^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 05.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Şule ŞAHİN ONAT

Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,

Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

sahinsulester@gmail.com

ÖZET Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve anormal kemik mikromimarisiyle karakterize sistemik bir hastalıktır. Osteoporoz gibi depresyon da ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan, yaşam kalitesi ve üretkenliği bozan bir durumdur. Osteoporoz ile depresyon arasında iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Yani hem depresyon osteoporozu hem de osteoporoz depresyona yol açmaktadır. Depresyonlu bireylerde hipotalamo hipofizer adrenal aksdaki bozukluk ve hiperkortizolemi, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımı, leptin salınımı ve D vitamini seviyesindeki düşüklük gibi, endokrin ve immün dengesizlikler sonucunda osteoporoz görülmektedir. Depresyonda kullanılan antidepressan ilaçlar da hem kemik mineral yoğunluğunda azalmaya hem de kırık riskinde artışa neden olmaktadır. Depresyonda sıklıkla alkol ve sigara tüketiminin artması ve yorgunluk nedeni ile fiziksel aktivitenin azalması kemik mineral yoğunluğunda azalmayı arttırmaktadır. Osteoporozla ilgili olarak fiziksel aktivitenin azalması da mobilite kaybına neden olarak, bireyin günlük aktivitelerini kısıtlayarak sosyal aktiviteyi azaltmakta, izolasyona neden olmakta, duygu durumunu olumsuz etkilemekte, kendine güvenin azalmasına ve yaşam kalitesinin daha da bozulmasına neden olmaktadır. Vertebral kompresyon kırığı ve dolayısıyla hastanın ağrısının olması osteoporotik bireylerde depresyon gelişimini arttırmaktadır. Osteoporoz, bireyde ağrı, kırık, deformiteler, fonksiyonel kayıp, sosyal rol kaybı (bireyler ve aileyle), sosyal iletişimde başarısızlığa ve dolayısıyla da depresyona yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı her depresyonlu bireyi osteoporozla, her osteoporozlu bireyi de depresyona aday olarak düşünmeli, klinik yaklaşımımızı bu gerçeğe göre düzenlemeliyiz.

Anahtar Kelimeler: Depresyon; osteoporoz; osteoporotik kırıklar

ABSTRACT Osteoporosis is a systemic disease which characterized low bone mass and abnormal bone micromimari. Depression is a condition that increases with age and disrupts the quality of life and productivity such as osteoporosis. There is two-way relationship between depression and osteoporosis. So, both depression can lead to osteoporosis and osteoporosis can lead to depression. Imbalances in the endocrine and immune system such as hypothalamic pituitary adrenal axle disorder and hypercortisol, excessive activation of the sympathetic system, pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor- α secretion in individuals, leptin secretion, low level of vitamin D cause osteoporosis in individuals with depression. Antidepressant medication causes a decrease in bone mineral density and also an increase in fracture risk. Frequently increased consumption of alcohol and smoking, fatigue, reduced physical activity in depression cause decrease in bone mineral density. Reduced physical activity due to osteoporosis, causes reduced social activity, isolation, a negative impact on mood, decreased self-confidence, restriction daily activities and further deterioration of the quality of life by loss of mobility and restricting daily activities of the individuals. Vertebral compression fracture and pain in the patients enhance the development of depression in the osteoporotic individuals. Osteoporosis causes to pain, fracture, deformity, functional impairment, loss of social roles (individuals and families), failure in the social communication, and therefore lead to depression. For these reasons we have to think that depression as a candidate for the individual to osteoporosis, osteoporosis as a candidate for the individuals to depression, we should hold our clinical approach according to this fact.

Key Words: Depression; osteoporosis; osteoporotic fractures

Osteoporoz, multifaktöriyel etiyojisi olan, kronik, progresif bir metabolik kemik hastalığıdır.¹ Azalmış kemik kütlesi, bozulmuş kemik kalitesi ve kırıklara eğilim ile karakterizedir.¹ İlerleyen yaşla birlikte artan sıklığı, önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. 2020 yılında 14 milyon kişiyi etkilemesi ve yıllık 25 milyon dolar maliyet getirmesi beklenmektedir.² Osteoporoz gibi depresyon da ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan, yaşam kalitesi ve üretkenliği bozan, dolaylı olarak mevcut kronik hastalıkların kötüleşmesine ve buna bağlı olarak da ekonomik kayba yol açan bir durumdur.³ Depresyonun Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansının %16 oranında olduğu bildirilmiştir.⁴ Osteoporozla depresyon arasında iki yönlü bir ilişki söz konusudur. Yani hem depresyon osteoporozda hem de osteoporoz depresyona yol açmaktadır.

DEPRESYONDA OSTEOPOROZUN OLASI MEKANİZMALARI

HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS VE KORTİZOLÜN ROLÜ

Depresyon prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve hipotalamustaki nöronlar aracılığıyla hipotalamik kortikotropin-releasing hormonu (CRH) aktive etmekte ve kortizol salınımını arttırmaktadır. Dokuz depresyonu olan, 10 depresyonu olmayan postmenopozal kadının karşılaştırıldığı bir çalışmada, stres altındaki birinci grubun hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksının orta derecede etkilendiği gösterilmiştir.⁵ Depresyonda artmış plazma kortizol veya idrarda serbest kortizol miktarının Cushing sendromundan daha az olduğu bulunmuştur. Yani depresyonlu hastalarda HHA aks sisteminin bozulduğu bilinmekte fakat depresyonun şiddetinin HHA aks sistemi belirteçleriyle tespit edilip edilmeyeceği bilinmemektedir.

SEMPATİK SİSTEMİN ROLÜ

Yirmiye ve ark., katekolaminerjik sistemin depresyondaki rolüne dikkat çektikleri çalışmalarında iki haftalık ciddi stres altında kalan sıçanlarda katekolaminerjik sistemin aktifliğini ve buna bağlı kemik kaybının olduğunu, antidepressanlar ve beta-blokerlerle kemik kaybında düzelme olduğunu gös-

termişlerdir.⁶ Bu hipotezi kanıtlamanın gerekliliği üzerine POWER çalışmasında depresif kadınlarla kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda epinefrin, norepinefrin ve dopamin seviyelerine bakılmış fakat farklılık bulunmamıştır.⁷ Yu ve ark. da sempatik sistemdeki değişikliklere sekonder mood değişimlerinde üriner katekolamin seviyelerinin çok hassas olmadığını ifade etmiştir.⁸ Yine beta-bloker kullanan bireylerde kırık riskinin daha düşük olması da adrenerjik sistemde artmış sempatik aktivitenin osteoporozda rol aldığını desteklemektedir.⁹

LEPTİNİN ROLÜ

Leptin sıçanlarda sempatik sistem aktivasyonu yaparak santral yolla kemik yapımını inhibe etmektedir.¹⁰ Depresif bireylerde yapılan çalışmalarda ise serum leptin seviyesinin değişken olduğu bilinmektedir.¹¹⁻¹⁴ Bazı çalışmalarda depresif bireylerle kontrol grubu arasında serum leptin seviyesi açısından farklılık yokken, bazı çalışmalarda serum leptin seviyesinin kontrol grubuna göre depresif erkeklerde daha düşük olduğu, bazı çalışmalarda da serum leptin seviyesinin hem kadın hem de erkeklerde daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Leptinin osteoporozdaki etkisi hayvan deneylerinde kanıtlanmışken insandaki etkilerini göstermek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İMMÜN FAKTÖRLER: SİTOKİNLERİN ROLÜ

Depresif bireylerde interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'da artış olduğu için depresyonda immün disregülasyon olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Bu sitokinler HHA aksındaki hiperkortizolizm için potent aktivatördür. Bir çalışmada depresif premenopozal kadınlarda sağlıklı kontrollere göre plazma IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α proinflatuar sitokinlerin seviyesinin daha fazla, antiinflatuar sitokin IL-10 seviyesinin daha düşük, yine antiinflatuar bir sitokin olan IL-13 seviyesinin ise her iki grupta da benzer olduğu bulunmuştur.⁷ Kahl ve ark.'nın bir çalışmasında, TNF- α ve IL-6 seviyesinin arttığı, başka bir çalışmada da TNF- α reseptörleri açısından farklılık olmadığı rapor edilmiştir.^{11, 12}

D VİTAMİNİ VE PARATİROİD HORMONUN ROLÜ

Depresyonlu kadınlarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında paratiroid hormon (PTH) seviyesi-

nin hafif yüksek, 25-OH D vitamini ve iyonize kalsiyum seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir.⁷ Düşük D vitamini seviyelerinin depresyonun farklı klinik varyantlarından olan mevsimsel afekt bozukluğunda rol oynaması ve Kuzey Yarım Küre’de bu bozukluğun D vitamini desteği ve güneşe maruziyetle tedavi edilmesi ilginçtir.¹⁶ D vitamininin hipotalamus, Meynert nukleus, substansia nigra gibi insan beynindeki bazı bölgelerde reseptörlerinin olması depresyonda D vitamininin direkt santoral etkisinin olduğunu kanıtlamaktadır.¹⁷

ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN ROLÜ

Hayvan deneylerinde serotoninin kemik kütlesi üzerine özellikle büyüme dönemlerinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Osteoblastların serotonin taşıyıcı reseptörlere sahip olduğu ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI)’nin bu yolla direkt kemik kitlesini etkilediği ifade edilmiştir.¹⁹ İki çalışmada antidepressanların kullanımıyla düşük kemik kitlesi arasında ilişki olmadığı, başka bir çalışmada ise aynı SSGİ’leri alanlar arasında benzer kemik kitlesi kayıpları olduğu görülmüştür.^{7,20,21} Yaşlı kadınlarda SSGİ kullanımının kalçadaki kemik kaybıyla ilişkili olduğu, trisiklik antidepressanlar (TSAD)’ın böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.²² SSGİ ve TSAD kullanımı özellikle yaşlılarda kardiyak aritmi ve postural hipotansiyon yaparak düşmeye ve kırıklara neden olmaktadır.²² Yüz otuz yedi SSGİ kullanan hastanın beş yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, SSGİ kullanımının kemik mineral yoğunluğu azalmasına ve düşme riskinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir.²³ SSGİ’lerin kullanımının 2,25 kat artmış kırık riskiyle birlikte olduğu Rotterdam çalışmasında da gösterilmiştir.²⁴

Antidepressan ilaç kullanımıyla kırık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı çalışmalarda da depresyonun ilaç etkisi olmadan da kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir.²⁵ Hatta farklı antidepressan ilaçların kırık riskinin de farklı olabileceği, doza bağlı kırık riskinin arttığı vurgulanmıştır.²⁶ Amitriptilin ve klomipramin gibi TSAD’ların sedatif etkisi kırık riskini artırırken, imipraminde bu etkinin olamaması avantaj oluşturmaktadır. Yine mianserin ve mirtazapin gibi diğer antidepressanlar

da kırık riski taşımadığı için bu popülasyonda tercih edilebilir.

OSTEOPOROZDA DEPRESYONUN OLASI MEKANİZMALARI

OSTEOPOROZ, DEPRESYON VE CİNSİYET İLİŞKİSİ

Osteoporozla ilişkili depresyonda östrojenin rolünün çok az olduğuna dikkat çekilmiştir. Yapılan çalışmalarda, depresyonlu hastalarla kontrol grubu arasında menarş yaşı, gebelik sayısı, oral östrojen kullanımı, düzensiz menstrüel siklus arasında büyük bir farklılık saptanmamıştır.^{7,20-22,27,28} Depresyonu olan erkeklerde kontrol grubuna göre femur kemik kitlesinin daha düşük olduğu, depresyonu olan kadınlarla kontrol grubu arasında ise hem lomber hem de femur kemik kitlesi arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir.²⁹⁻³² Fakat bu durumda depresyonla ilişkili kırıkların kadınlarda erkeklerden daha çok olmasını açıklamak güçleşmektedir.¹⁶ Çünkü yapılan çalışmalarda depresyonun pre ve postmenopozal kadınlarda artmış kırık riskiyle ilişkili olduğu gösterilirken, erkeklerde bu ilişki kurulmamıştır.³³ Tüm bu farklı sonuçlar bu konuda yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Bu durumda cinsiyetin osteoporozda depresyon gelişimine etkisini göstermek için iyi kurgulanmış, randomize, kontrollü, vaka sayısının çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

OSTEOPOROZ, DEPRESYON VE YAŞAM ŞEKLİ İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda depresyonlu hastalar ve kontrol grubu arasında diyetle kalsiyum alımı veya kalsiyum desteği açısından farklılık bulunmamıştır.^{7,16,22,30} Depresyonlu osteoporotik bireylerin daha yüksek sigara içme oranına sahip olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra sigara içmenin osteoporozda depresyon için risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{7,21,22,30,31} Yine yapılan çalışmalarda, depresyon ve kontrol grubunda alkol kullanım oranlarının benzer olduğu, bazı çalışmalarda da depresyonlu osteoporotik bireylerde alkol alımının düşük olduğu ve bu yüzden alkol alımının depresyon ve düşük kemik kitlesi ilişkisinde önemli bir faktör olmadığı ifade edilmiştir.^{7,16,30,31}

Bireylerin osteoporozla birlikte fiziksel aktivitesi azalmakta, vücut kompozisyonu değişmekte ve sağlıklı ilişkili riskleri artmaktadır. Depresyonlu osteoporotik bireylerde fiziksel aktivite artırılarak kemik kitlesi korunmaktadır.³⁴ Ayrıca artmış fiziksel aktivite; denge, koordinasyon, kas güçlenmesi, reaksiyon zamanını düzeltmektedir ve bireyi düşme ve kırığa karşı korumaktadır.³⁴ Böylece depresyon oluşumu da azalmaktadır. Lasaite ve ark.nın çalışmasında, fiziksel aktivite, emosyonel durum ve yaşam kalitesi skorlarının ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁵

Depresyonda yemek alışkanlıklarında artma veya azalma olabilir. Obezite adipoz dokuda östrojen yapımı ve kemikte mekanik yüklenme etkileriyle kemik mineral yoğunluğunda koruyucu etki oluşturmaktadır.³⁶ Bunun yanında HHA aks ve sempatik sinir sisteminin işleyişindeki hiperaktivite nedeniyle kemik kaybını arttırmaktadır.³⁶ Yine obezite D vitamini yetersizliği için önemli bir risk faktörüdür.³⁷

OSTEOPOROZ, DEPRESYON VE KIRIK İLİŞKİSİ

Osteoporoz mobilite kaybına neden olarak, ağrıya yol açarak ve bireyin günlük aktivitelerini kısıtlayarak sosyal aktiviteyi azaltmakta, duygu durumunu olumsuz etkilemekte, kendine güvenin azalmasına ve yaşam kalitesinin daha da bozulmasına neden olmaktadır.³⁸ Bianchi ve ark. osteoporoz hastalarının %40'ında depresif semptomların olduğunu göstermiştir.³⁹ Yani osteoporoz bireyde ağrı, kırık, deformiteler, fonksiyonel kayıp, sosyal rol kaybı (bireyler ve aileyle), sosyal iletişimde başarısızlık ve sosyal izolasyona, dolayısıyla da depresyona yol açmaktadır.⁴⁰

Vertebral kompresyon kırığı ve hastanın ağrısının olması osteoporotik bireylerde depresyon gelişimini arttırmaktadır. MORE çalışmasında vertebral kırığı olan postmenopozal kadınlarda vertebral kırığı olmayan kadınlardan daha fazla

depresif semptom olduğu gözlenmiş ama depresyonun kırığın nedeni mi sonucu mu olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır.⁴¹ Cook ve ark.nın çalışmalarında, vertebral kırığın osteoporoz hastalarının %75'inde kronik ağrıya yol açtığı, emosyonel bir stres kaynağı olduğu, kişinin işini sürdürmesi, rekreasyonel ve sosyal aktivitelere katılımını ileri derecede kısıtladığını rapor ederek, kırık varlığının yaşam kalitesi üzerindeki yıkıcı etkilerinden söz etmişlerdir.⁴² Bunun yanı sıra vertebral kırığı olan Norveçli kadınlarda sağlıklı kontrollere göre yüksek oranda tespit edilen ağrının anksiyeteye neden olduğu ama depresyona neden olmadığı da ifade edilmiştir.⁴³ Bazı hastalarda ilk vertebral kırık kısıtlılık ve ağrı oluşturmayınca psikososyal etkilenime neden olmamakta, zamanla bu semptomlar arttıkça fonksiyonel disabilite, ağrı ve deformiteyle birlikte psikososyal etkilenim artmaktadır.⁴⁴ Yine Alekna ve ark., subklinik vertebral kırığı olan kadınların yaşam kalitesinin ağrı, sosyal fonksiyon, genel sağlık algılaması komponentlerinin daha kötü olduğunu göstermiştir.⁴⁵ Kadınlarda sırt ağrısı, depresyon düzeyleri ve yaşam tarzının değerlendirildiği bir çalışmada Beck Depresyon Ölçeğine göre hastaların %30.8'inin depresyonda, %7.7'sinin ise ağır depresyonda olduğu ve bu durumun hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir.⁴⁶

Sonuç olarak, depresyonlu bireylerde hiperkortizolemi, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı, leptin salınımı, düşük D vitamini düzeyleri gibi kompleks endokrin ve immün dengesizlikler sonucunda osteoporoz; osteoporozlu bireylerde de mobilite kaybı, ağrı, kırık, deformite ve düşme korkusu sosyal izolasyon, kendine olan güvenin azalması gibi nedenlerle depresyon gelişebilmektedir. Bundan dolayı her depresyonlu bireyi osteoporozla, her osteoporozlu bireyi de depresyona aday olarak düşünmeli, klinik yaklaşımımızı bu gerçeğe göre düzenlemeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Arasil T. [Epidemiology of osteoporosis and data for Turkey]. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):6-10.
2. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22(3):465-75.
3. Nease DE Jr, Maloin JM. Depression screening: a practical strategy. *J Fam Pract* 2003;52(2):118-24.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6): 593-602.
5. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005;57(8):911-7.
6. 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 U S A* 2006;103(45):16876-81.
7. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, et al.; Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167(21): 2329-36.
8. Yu BH, Kang EH, Ziegler MG, Mills PJ, Dimsdale JE. Mood states, sympathetic activity, and in vivo beta-adrenergic receptor function in a normal population. *Depress Anxiety* 2008;25(7):559-64.
9. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004;292(11):1326-32.
10. Takeda S. Central control of bone remodeling. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6):802-7.
11. Kahl KG, Greggerson W, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Bergmann-Koester CU, Dibbelt L, et al. Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2006;68(5):669-74.
12. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Hohagen F, et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005;16(4):424-9.
13. Kraus T, Haack M, Schulz A, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2001;73(4):243-7.
14. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res* 1998;32(6):403-10.
15. Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry* 2005;10(3):239-50.
16. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(8):367-73.
17. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
18. 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(2):685-93.
19. Blizotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wiren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001;29(5):477-86.
20. Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, Stefanović D, Radonjić N, Glisić B, et al. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone* 2008;42(3):582-90.
21. Kavuncu V, Kuloglu M, Kaya A, Sahin S, Atmaca M, Firdin B. Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J* 2002;43(1):101-8.
22. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Cauley JA, Whooley MA, et al.; Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures. Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(6):824-31.
23. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167(2):188-94.
24. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of non-vertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4):411-7.
25. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159(5):484-90.
26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008;82(2):92-101.
27. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Devenci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):416-20.
28. Yazici AE, Bagis S, Tot S, Sahin G, Yazici K, Erdogan C. Bone mineral density in premenopausal women with major depression. *Joint Bone Spine* 2005;72(6):540-3.
29. Esel E, Ozsoy S, Tutus A, Sofuoglu S, Kartalci S, Bayram F, et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(4):565-70.
30. Mussolino ME, Jonas BS, Looker AC. Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychosom Med* 2004;66(4):533-7.
31. Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep* 2005;120(1):71-5.
32. Bistrović IL, Roncević-Grzeta I, Crncević-Orlić Z, Francisković T, Ljubicić R, Orlić A, et al. Connection of depression and bone loss in perimenopausal and postmenopausal women. *Coll Antropol* 2012;36(4):1219-23.
33. Sogaard AJ, Joakimsen RM, Tverdal A, Førnebø V, Magnus JH, Berntsen GK. Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures. The Tromsø Study. *Osteoporos Int* 2005;16(8):887-97.
34. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. *Sports Med* 2000;29(1):1-12.
35. Lasaitė L, Krasauskiene A. Psychological state, quality of life, and body composition in postmenopausal women with osteoporosis in Lithuania. *Arch Osteoporos* 2009;4(1-2):85-90.
36. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Life-long risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index—a population-based study. *Bone* 2006;39(2):385-91.
37. 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(8):1013-9.

38. de la Loge C, Sullivan K, Pinkney R, Marquis P, Roux C, Meunier PJ. Cross-cultural validation and analysis of responsiveness of the QUALIOST: QUALity of Life questionnaire In OSTeoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:69.
39. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:78.
40. Gold DT, Solimeo S. Osteoporosis and depression: a historical perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4(4):134-9.
41. Silverman SL, Shen W, Minshall ME, Xie S, Moses KH. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol* 2007;34(1):140-4.
42. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF, Austin PA, et al. Development and validation of the mini-osteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. *Osteoporosis Quality of Life Study Group. Osteoporos Int* 1999;10(3):207-13.
43. Falch JA, Bentzen H, Dahl AA. [Pain, functional level and emotional problems of women with osteoporosis and vertebral fractures]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123(23):3355-7.
44. Haczynski J, Jakimiuk A. Vertebral fractures: a hidden problem of osteoporosis. *Med Sci Monit* 2001;7(5):1108-17.
45. Alekna V, Tamulaitiene M, Būtenaitė V. [The impact of subclinical vertebral fractures on health-related quality of life in women with osteoporosis]. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(9):744-50.
46. Kul Panza E, Güven Z, Akyüz G, Ofluoğlu D. [Depression in osteoporotic and osteopenic patients and the relation with lifestyle]. *Turkish Journal of Osteoporosis* 2004;10(1):29-31.