

Deprese a osteoporóza

L. BRUNEROVÁ

Osteocentrum, Mediscan Euromedic Praha a II. interní klinika FN KV a 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Brunerová L.: Deprese a osteoporóza

Vztah deprese a osteoporózy je reciproční. Depresivní osoby mají sníženou minerálovou kostní hustotu a vyšší riziko fraktur z důvodu „nezdravějšího“ životního stylu, vyššího rizika pádů, antidepresivní medikace, ale také hormonálních a mediátorových změn (zvláště serotoninergního systému). Z antidepresiv se za nejrizikovější stran osteoporózy považují antidepresiva ze skupiny SSRI (zpětné vychytávání serotoninu); riziko fraktur z důvodu vegetativních změn obvykle strmě stoupá po zahájení léčby, po adjustaci vegetativního systému toto riziko mírně stoupá s délkou léčby v důsledku vlivu na minerálovou kostní hustotu prostřednictvím přímého působení antidepresiv na kostní serotoninergní systém. Recipročně může pak osteoporóza zvláště svými komplikacemi akcentovat depresivní symptomy. Ze vztahu osteoporózy a deprese plynou možná praktická doporučení pro skrining osteoporózy u vybraných skupin depresivních osob a naopak léčba SSRI by měla rozšířit „rizikovou“ farmakologickou anamnézu osteologů v rámci diferenciální diagnostiky osteoporózy.

Klíčová slova: deprese, serotonin, SSRI, BMD, osteoporóza, fraktura

SUMMARY

Brunerová L.: Depression and osteoporosis

The relationship between depression and osteoporosis is reciprocal. Depressed patients show lower bone mineral density and a higher fracture risk due to their “unhealthy” lifestyle, higher risk of falls, use of antidepressant medication and hormonal and mediator changes (particularly of the serotonergic system). Among antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are thought to be associated with the highest risk for osteoporosis. The risk of fracture steeply increases after treatment initiation due to vegetative disturbances; after adjustment of the autonomic nervous system, the risk slightly increases with the length of the treatment due to the impact of SSRIs on bone mineral density mediated by the serotonergic system. On the contrary, osteoporosis complications could aggravate depression symptoms. The relationship between depression and osteoporosis may imply some practical recommendations for screening of osteoporosis in selected subgroups of depressed patients and osteologists should inquire about SSRI treatment when considering secondary pharmacology-induced osteoporosis.

Keywords: depression, serotonin, SSRI, BMD, osteoporosis, fracture

Osteologický bulletin 2015;20(1):10–14

Adresa: MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., Osteocentrum Mediscan Euromedic, Šustova 1930, 149 00 Praha 4-Chodov,
e-mail: brunerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 9. 2. 2015

Přijato k tisku: 12. 4. 2015

Úvod

Osteoporóza a deprese mají překvapivě mnoho společných rysů. Osteoporóza, chronické metabolické kostní onemocnění převážně postihující ženy, negativně ovlivňuje kvalitu života [1,2] rizikem fraktur spojeným se zvýšenou morbiditou a mortalitou [3], ale také chronickou bolestí omezující mobilitu a schopnost sebeobsluhy [4]. Všechny tyto faktory determinují značné ekonomické náklady [5]. Deprese je také chronické onemocnění s vysokou prevalencí v populaci (v Evropě se odhaduje na 8,5 % populace [6]) s vyšším zastoupením žen, obdobně negativním vlivem na kvalitu života a značnými ekonomickými náklady na léčbu [7].

Deprese a osteoporóza

Vztah osteoporózy a deprese je reciproční (*obr. 1*) a síla jejich vazby je v literatuře dobře dokumentována. Kauzalita vztahu však dosud nebyla jednoznačně určena [8]. Zatímco samotná nekomplikovaná osteoporóza nejspíš k depresi nevede, některé z jejích komplikací jako chronická bolest, snížená fyzická aktivita, omezení kvality života a nízké sebehodnocení představují jednoznačné rizikové faktory pro rozvoj depresivních příznaků [9,10].

V portugalské studii Coelhu a kol. vykazovaly ženy s osteoporózou signifikantně vyšší depresivní skóre (hodnoceno Beckovým dotazníkem deprese) ve srovnání s ženami bez diagnózy osteoporózy (16 ± 9 bodů versus 13 ± 10 , $p = 0,045$)

[11]. Obdobně popsala raloxifenová studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vyšší prevalenci depresivních symptomů (hodnoceno dotazníkem Geriatric Depression Scale, GDS) u žen s osteoporózou komplikovanou vertebrální frakturou ve srovnání s ženami bez fraktury (poměr rizik 1,54 versus 1,25; $p = 0,001$). Tato studie také ukázala absolutní nárůst rizika o 2,5 % ($p = 0,008$) v prevalenci pravděpodobné deprese (GDS nad 6 bodů), neboť v GDS nad 6 skórovalo 6,6 % žen s frakturou ve srovnání s 4,1 % žen bez fraktury. Prevalence deprese byla minimálně 3× vyšší u žen s více než třemi vertebrálními zlomeninami než u žen bez fraktur (12,8 % versus 4,1 %, $p = 0,001$) [12].

Jak deprese zvyšuje riziko osteoporózy a fraktur?

Literární data ohledně snížené minerálové kostní hustoty (BMD) u depresivních osob nejsou zcela konzistentní, byť většina studií a z nich vytvořených metaanalýz spíše potvrzuje pokles BMD u pacientů s depresí ve srovnání se „zdravou“ populací ve všech vyšetřovaných oblastech (proximální femur, páteř, předloktí) v podstatě ve všech věkových skupinách a u obou pohlaví, přičemž nejsilnější vztah mezi sníženou BMD a depresí byl pozorován u premenopauzálních žen [13,14]. Deprese samotná pravděpodobně negativně ovlivňuje kostní obrat (depresivní osoby ve většině studií ve srovnání s kontrolami vykazovaly zvýšené kostní markery jako například cross laps, osteokalcin, receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/RANKL/), ale je také spojena s významně sníženou hladinou vitamínu D [15].

Většina publikovaných studií se shoduje na zvýšeném riziku fraktur u depresivních osob. Depresivní ženy mají přibližně o 40 % zvýšené riziko nevertebrálních fraktur ve srovnání s kontrolami [16]. V Kramholzově studii vyšla dokonce deprese jako nezávislý prediktivní faktor fraktury krčku s poměrem rizik 1,9; a to po korekci na zkreslující faktory včetně užívání antidepresiv [17].

Důvodů, proč deprese vede ke snížení BMD a zvýšenému riziku fraktur, je několik a vyskytují se na různých úrovních. Na úrovni životního stylu je zřejmé, že depresivní osoby vedou „nezdravější životní styl“ s menší pohybovou aktivitou, nikotinismem, abúzem alkoholu, nízkým příjmem kalcia a malou expozicí slunečnímu záření vedoucí k významné

hypovitaminóze D. Všechny tyto faktory nepříznivě ovlivňují BMD [18,19]. Pády představují významný rizikový faktor zlomenin a deprese jednoznačně riziko pádu zvyšuje (relativní riziko je kolem 2,2) [17].

Deprese negativně ovlivňuje některé z klíčových hormonálních regulátorů kostního metabolismu – zvláště pohlavní hormony a kortizol. Hlavním patofyziologickým mechanismem je excesivní stimulace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny se zvýšenou produkcí CRH (corticotropin releasing hormone), ACTH (adrenokortikotropní hormon) a kortizolu se známým negativním kostním působením. Zvýšená stimulace této osy u obou pohlaví pak sekundárně tlumí osu gonadální, a vede tak k hypogonadizmu s další deteriorací kostního metabolismu [20].

Deprese je také spojena s prozánětlivým stavem (podle současných studií zatím není jasné, zda je primární deprese či zánět, nicméně existují některé práce ukazující efekt nesteroidních antirevmatik na pokles depresivního skóre, např. [21]). Prozánětlivé cytokiny (např. interleukin-6), jejichž zvýšená produkce byla u deprese opakovaně prokázána (např. [22]), také vedou ke zvýšené kostní resorpci a následnému poklesu BMD [23]. Jak již bylo zmíněno, většina publikovaných studií se také shoduje na snížené hladině vitamínu D a přítomnosti sekundární hyperparatyreózy u depresivních osob s negativním vlivem na kostní metabolismus [24,25].

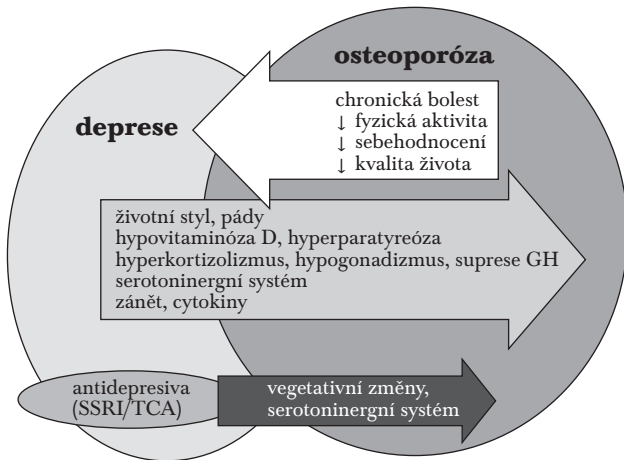
Faktorem, který pravděpodobně spojuje depresi s osteoporózou, je však zřejmě serotonin. Snížená hladina serotoninu je spojena s depresí a většina antidepresiv působí mechanismem zvýšení dostupnosti serotoninu [26]. Serotonin (5-hydroxytryptamin) v organismu pochází dominantně ze dvou zdrojů – mozku (převážně z nuclei raphe) a z gastrointestinálního traktu (odkud se částečně dostává do trombocytů). Mozkový a periferní serotonin jsou místně (přítomností hematoencefalické bariéry) a funkčně zcela odlišné entity a jejich dichotomické působení se neuplatňuje jen v metabolismu, ale také na všech kostních buňkách, na kterých jsou serotoninové receptory exprimovány [27].

Serotoninová signální kaskáda hraje důležitou úlohu v kostním metabolismu. Volně cirkulující serotonin v plazmě pocházející z gastrointestinálního traktu působí na osteoblasty přímo po navázání na receptor 5-HT_{1b} (jeden z asi 14 známých serotoninových receptorů). Po vazbě na

Tabulka 1
Riziko fraktur po dlouhodobé léčbě SSRI (upraveno podle [33])

SSRI antidepresivum	Relativní riziko fraktury po > 2,5 letech užívání SSRI	95% konfidenční interval	Hladina významnosti p
citalopram	1,15	1,1–1,19	< 0,01
fluoxetin	1,08	1,02–1,14	= 0,03
sertralin	1,10	1,03–1,17	< 0,01
fluvoxamin	1,12	0,87–1,45	= 0,74
paroxetin	1,04	0,96–1,12	= 0,78

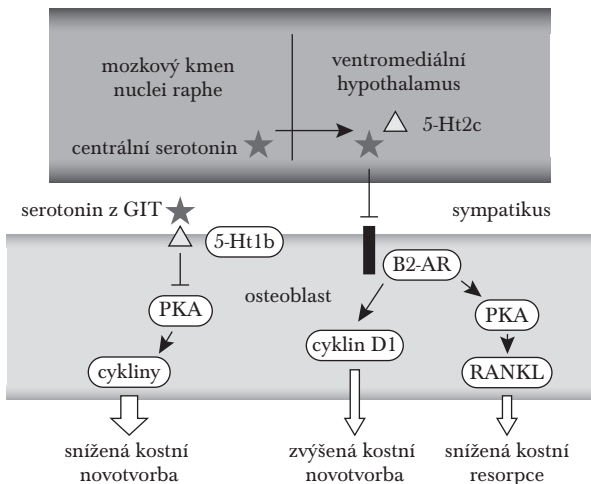
Obr. 1
Vzájemné ovlivnění deprese a osteoporózy
(Upraveno podle [39])



GH – růstový hormon, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

Obr. 2

Antagonistické působení centrálního a gastrointestinálního serotoninu na osteoblast. Serotonin pocházející z gastrointestinálního traktu (GIT) působí na osteoblast přes 5-HT_{1b} receptor. Tato vazba vede k inhibici proteinkinázy a snížené expresi cyklinových genů, což způsobuje sníženou kostní novotvorbu. Naopak centrální serotonin produkovaný v nucleu raphe po vazbě na 5-HT_{2c} receptor inhibuje syntézu adrenalinu v hypothalamu, a tak snižuje sympatický tonus. Snížený sympatický tonus vede v osteoblastech ke snížené aktivaci β₂-adrenergního receptoru. β₂-adrenergní receptor negativně kontroluje proliferaci osteoblastů prostřednictvím cyklinových genů a stimuluje osteoresorpci aktivací proteinkinázy A a RANKL. Inhibice sympatické aktivity centrálním serotoninem proto vykazuje účinky přesně opačné, tedy zvyšuje kostní novotvorbu a inhibuje kostní resorpci.
Upraveno podle [28].



5-HT_{2c} a 5-HT_{1b} – serotoninové receptory, β₂-AR – β₂-adrenergní receptor, PKA – proteinkináza A, RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

receptor dochází k inhibici proteinkinázy A, a tím inhibici fosforylace cílových proteinů vedoucí ke snížení exprese cyklinových genů s následným poklesem proliferační aktivity osteoblastů a tedy útlumem kostní novotvorby (obr. 2). Naopak serotonin produkovaný centrálně v nucleu raphe prostřednictvím vazby na 5-HT_{2c} receptory v oblasti ventromediálního hypothalamu tlumí syntézu adrenalinu a snižuje sympatický tonus. Osteoblasty exprimují β₂-adrenergní receptor, který po aktivaci prostřednictvím cyklinových genů inhibuje proliferaci osteoblastů a naopak stimuluje kostní resorpci aktivací kaskády proteinkinázy A, na jejímž konci stojí zvýšená syntéza RANKL. Inhibice sympatické aktivity centrálním serotoninem tedy nepřímo vykazuje účinky přímo opačné – zvyšuje kostní novotvorbu a snižuje kostní resorpci (obr. 2) [28].

Wnt (Wingless/Int-1) kaskáda stimuluje proliferaci a diferenciaci mezenchymálních buněk v osteoblasty a zvyšuje také syntézu osteoprotegerinu tlumícího aktivitu osteoklastů. Wnt je inhibována sklerostinem a Dkk1 (Dickkopf related protein 1), proteiny secernované osteoblasty a osteocyty. Expres Dkk1 je prostřednictvím negativní zpětné vazby potencována Wnt kaskádou. Wnt tedy zvyšuje kostní novotvorbu a inhibuje kostní resorpci [29]. Kaskáda Wnt je aktivována proteinem LRP5 (atypický člen receptorové rodiny lipoproteinů o nízké hustotě), který je přímo regulován cirkulujícím periferním serotoninem [28].

SSRI antidepresiva a BMD

Studie z posledních 5 let se shodují, že léčba SSRI je spojena s poklesem BMD. V prospektivní kohortové studii na více než 2 700 postmenopauzálních ženách průměrného věku 78,5 let [30] došlo po 5leté léčbě SSRI k dvojnásobně většímu poklesu BMD v oblasti proximálního femuru (0,82 % u uživatelů versus 0,47 % u žen bez užívání SSRI antidepresiv; $p < 0,001$). Výsledky se nezměnily ani po adjustaci na zkreslující faktory (BMI, funkční stav, tíže deprese).

K obdobným výsledkům došla prospektivní kohortová studie na téměř 6 000 starších mužích průměrného věku 73,7 let [31]. Léčba SSRI byla spojena s BMD nižší o 3,9 % v oblasti proximálního femuru (0,92 g/cm² versus 0,96 g/cm², $p = 0,002$), resp. o 5,9 % ($p < 0,001$) v oblasti bederní páteře u uživatelů SSRI ve srovnání s muži, kteří SSRI neužívali. Opět i v této studii zůstala statistická významnost rozdílů i po korekci na zkreslující faktory.

Detailní vliv různých SSRI na kostní mikroarchitekturu, mechanické vlastnosti kosti a kostní remodelaci zkoumala studie Bonnetta na myších modelech. Fluoxetin jako představitel SSRI vedl ke zhoršení kvality a mechanických vlastností jak trabekulární, tak kortikální kosti [32].

SSRI antidepresiva a riziko fraktury

Léčba SSRI je spojena s vyšším rizikem fraktur. V dánské studii Vestergaarda [33] mělo toto riziko dva vrcholy – první výrazné zvýšení rizika fraktury (relativní riziko 6,3) pozoroval autor v prvních 14 dnech po zahájení léčby SSRI, což přikládal vyššímu riziku pádů z důvodů zhoršené posturální stability při ortostatické hypotenzi, která relativně často zvláště začátky léčby SSRI provází. Po 42 dnech toto

riziko klesalo na 1,3, což zřejmě reflektuje negativní vliv SSRI na BMD. Po 2,5 letech užívání bylo absolutní i relativní riziko fraktury sice mírně, ale statisticky stále významně zvýšené s diskrétními rozdíly mezi jednotlivými SSRI antidepresivy (tab. 1).

Studie Verdelové a kol. [34] prokázala vyšší riziko osteoporotické fraktury u antidepresiv s vyšší afinitou k serotoninovému transportéru, kam patří všechny SSRI a z tricyklik pak imipramin a klomipramin (poměr šancí, OR = 1,86; 95% konfidenční interval, KI 1,63–2,13) ve srovnání s antidepresivy se střední a nízkou afinitou k serotoninovému transportéru, kam lze zařadit většinu bicyklických antidepresiv a antidepresiv z ostatních skupin (např. venlafaxin, mianserin, mirtazapim, moclobemid, trazodon apod.), s OR = 1,43; 95% KI 1,19–1,72 pro střední afinitu, resp. OR = 1,32; 95% KI 0,98–1,79 pro nízkou afinitu; p pro trend < 0,05.

Prospektivní kohortová studie tzv. Rotterdamská [35] sledovala téměř 8 000 osob starších 55 let průměrně po dobu 10 let. Relativní riziko nevertebrální fraktury u současných uživatelů SSRI antidepresiv bylo po adjustaci na různé zkreslující faktory 2,3 násobně zvýšené ve srovnání s osobami, které nikdy antidepresiva neužívaly, a dvounásobně zvýšené ve srovnání s osobami, které antidepresiva užívaly v minulosti. Také v této studii se ukázal trend iniciálního zvýšení rizika fraktury (výraznější u TCA) do 6 týdnů po zahájení léčby, následovaný mírným poklesem rizika pro uživatele v délce 6 týdnů až 6 měsíců. U uživatelů zvláště SSRI antidepresiv toto riziko po 6 měsících užívání opět výrazně stouplalo. U současných uživatelů SSRI riziko fraktury mírně lineárně stouplalo s délkou užívání (p pro trend = 0,004), tento vztah nebyl u pacientů na bicyklických antidepresivech prokázán. Nebyl zjištěn vztah mezi výší dávky a rizikem fraktury.

Vztah užívání SSRI antidepresiv a rizika fraktury shrnuje metaanalýza 13 kohortových studií a studií případů a kontrol, jejímž závěrem je významné zvýšení rizika fraktur při léčbě těmito antidepresivy (relativní riziko = 1,72; 95% KI 1,51–1,95; p < 0,001). Toto riziko zůstalo signifikantně zvýšené nezávisle na BMD a depresivním skóre [36].

Praktické implikace

Z těchto dat vyplývají pro obory řešící osteoporózu a naopak pro obory zabývající se poruchami nálady některé praktické výstupy. Zatímco osteologové by v rámci anamnézy měli pátrat po přítomnosti poruch nálady a „rizikovou“ farmakoterapii by měli rozšířit i o antidepresiva SSRI, psychiatři (či jiné odbornosti) léčící pacienty s depresivními poruchami by si měli být vědomi negativního vlivu deprese samotné i její léčby na BMD. Tyto tendence například již odrážejí současná kanadská doporučení pro léčbu poruch nálady (CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), která navrhuje pravidelný denzitometrický skrínink u osob starších 40 let s delší než 2letou expozicí SSRI, dále u osob dlouhodobě exponovaných stabilizátorům nálady (obvykle antiepileptika s prokázaným negativním vlivem na BMD) a konečně substituci vitamínem D v dávce 1 000 IU denně u pacientů s psychickými poruchami, kteří jsou v riziku hypovitaminózy D [37]. Také

Haney a kol. navrhuje, aby SSRI antidepresiva byla považována za medikaci přispívající k rozvoji osteoporózy a uživatelé SSRI by tedy měli být skrínováni odpovídajícím způsobem [38].

Závěr

Deprese různými mechanismy (modifikací životního stylu, hormonální odpovědi, změn na buněčné úrovni) snižuje BMD a zvyšuje riziko fraktur. Navíc antidepresivní léčbou (zvláště SSRI antidepresivy) toto riziko dále nezávisle zvyšujeme, jak akutně po zahájení léčby (zvýšeným rizikem pádů při navozené ortostatické hypotenzi), tak chronicky po dobu užívání negativním ovlivněním kostního serotoninového systému vedoucím ke zvýšené kostní resorpci a snížené kostní novotvorbě. Tato fakta nás nutí k zamyšlení nad případným rozšířením péče o kostní problematiku u depresivních osob léčených antidepresivy (v případě psychiatrů) a u pacientů s osteoporózou bychom se měli v rámci diferenciální diagnostiky dotazovat na přítomnost deprese (jako nezávislého rizikového faktoru nízké BMD a fraktur) a „rizikovou“ farmakoterapii pak rozšířit o SSRI antidepresiva.

Literatura

1. Becker DJ, Kilgore ML, Morrissey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186–191.
2. Cooper C, Jacob F, Chinn C. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporosis Int* 2008;19:493–501.
3. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2005;16:Suppl 2:3–7.
4. Nevitt M, Ettinger B, Black D. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:793–800.
5. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *Am J Manag Care* 2011;17:Suppl 6:164–169.
6. Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiat. pro praxi* 2006;6:276–280.
7. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the United States household population, 2005–2006. *NCHS Data Brief* 2008;7:1–8.
8. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgoutis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res* 2010;42:467–482.
9. Reid KJ, Harker J, Bala MM. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 2011;27:449–462.
10. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol* 2007;34:1551–1560.
11. Coelho R, Silva C, Maia A. Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res* 1999;46:29–35.
12. 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;34:140–144.
13. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporosis Int* 2009;20:1309–1320.
14. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66:423–432.
15. Atteritano M, Lasco A, Mazzaferro S. Bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and bone metabolism in postmenopausal women with depression. *Intern Emerg Med* 2013;8(6):485–491.
16. Søgaard AJ, Joakimsen RM, Tverdal A, Fønnebø V, Magnus JH, Berntsen GK. Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures. The Tromsø Study. *Osteoporosis Int* 2005;16:887–897.
17. Kamholz B, Unützer J. Depression after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:126–127.
18. Mamplekou E, Bountziouka V, Psaltopoulou T. Urban environment, physical inactivity and unhealthy dietary habits correlate to depression among elderly living in eastern Mediterranean islands: the MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly) study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:449–455.

19. Koster JB, Kühbauch BA. Vitamin D deficiency and psychiatric patients. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53:561–565.
20. Michelson D, Stratakis C, Hill L. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1006;335:1176–1181.
21. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(3):216–223.
22. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999;4:317–327.
23. Blumenfeld O, Williams FM, Valdes A, Hart DJ, Malkin I, Spector TD, Livshits G. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with hand osteoarthritis and hand osteoporosis. *Cytokine* 2014;69(1):94–101.
24. Pérez-López FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007;58:117–137.
25. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2011;25:1320–1328.
26. Pare CM. Treatment of depression. *Lancet* 1965;1(7392):923–925.
27. Bliziotes M. Update in Serotonin and Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 4124–4132.
28. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *JCB* 2010;191(1):7–14.
29. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116:1202–1209.
30. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1240–1245.
31. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E, Bliziotes MM. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1246–1251.
32. Bonnet N, Bernard P, Beaupied H, Bizot JC, Trovero F, Courteix D, Benhamou CL. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 221(1):111–118.
33. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(1):137–141.
34. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47(3):604–609.
35. 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 nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4): 411–417.
36. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23(1):365–375.
37. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:91–109.
38. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010;46:13–17.
39. Aloumanis K, Mavroudis K. The „depressive“ face of osteoporosis and the „osteoporotic“ face of depression. *Hormones (Athens)* 2013;12(3):350–362.