Depresija kao uzrok osteoporoza u fertilnih žena

Boban, Mara

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:303029

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mara Boban

Depresija kao uzrok osteoporoze u fertilnih žena

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mara Boban

Depresija kao uzrok osteoporoze u fertilnih žena

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Milana Vrkljana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS KRATICA:

ARC - arkuatna jezgra hipotalamusa (eng. arcuate hypothalamus)

BMD - mineralna gustoća kostiju (eng. bone mineral density)

BMI - indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

CRH - kortikotropin oslobađajući hormon (eng. corticotropin releasing hormone)

CTx - C-telopeptid

DSM-IV - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izdanje

(eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)

DXA - dvoenergijska rtg denzitometrija (eng. dual X-ray absorptiometry)

GBD - svjetsko opterećenje bolestima (eng. global burden of disease)

HHA axis - os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (eng. hypothalamic–hypophysis–adrenal axis)

IL-6 - interleukin-6

MDD - veliki depresivni poremećaj (eng. major depressive disorder)

OPG - osteoprotegerin

PTH - paratiroidni hormon (eng**.** parathyroid hormone)

SSRI - selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitor)

TCA - triciklički antidepresiv (eng. tricyclic antidepressant)

VMH - ventromedijalna jezgra hipotalamusa (eng. ventromedial hypothalamus)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization, WHO)

5-HT - 5-hidroksitriptamin, serotonin

5-HTT - 5-hidroksitriptaminski transporter, serotoninski transporter

Sadržaj

SAŽETAK I

ABSTRACT II

1 UVOD 1

1.1 Međusobna povezanost depresije i osteoporoze 1

1.2 Depresija 2

1.2.1 Definicija 2

1.2.2 Epidemiologija depresije 4

1.2.3 Podaci za Republiku Hrvatsku 5

1.3 Osteoporoza 7

2 RASPRAVA 9

2.1 Problematika i prikaz literature 9

2.2 Čimbenici zabune 11

2.3 Mogući patofiziološki mehanizmi 11

2.3.1 Životni stil 12

2.3.2 Hormonski utjecaj 12

3 ZAKLJUČAK 18

3.1 Značaj 18

3.2 Daljnja istraživanja 19

3.3 Primjena u praksi 19

3.3.1 Rano prepoznavanje depresije, uloga liječnika obiteljske medicine 19

3.3.2 Multidisciplinarno liječenje s racionalnom farmakoterapijom 20

3.3.3 Denzitometrija i biomarkeri koštane razgradnje 20

4 ZAHVALE 22

5 LITERATURA 23

6 ŽIVOTOPIS 29

SAŽETAK

Depresija kao uzrok osteoporoza u fertilnih žena

Mara Boban

Depresija i osteoporoza dvije su kronične bolesti sa značajnom i rastućom prevalencijom, smrtnošću i smanjenom kvalitetom života. Većina znanstvenih dokaza podupire teoriju o depresiji kao uzročniku osteoporoze. Međutim, zbog nedostatne svijesti o toj poveznici, fertilne žene bez drugih rizičnih čimbenika pod većim su rizikom za razvoj neprepoznate osteoporoze. Neki od predloženih patofizioloških mehanizama u podlozi su: prejaka aktivacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda s hiperkortizolizmom, pojačan simpatički tonus i izlučivanje proupalnih citokina, smanjenje hormona rasta i gonadalnih hormona te životni stil. Serotoninsko djelovanje je i kataboličko i anaboličko, ovisno o podrijetlu, a djelovanje leptina još je uvijek nedovoljno razjašnjeno. Ne smije se zanemariti ni učinak selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i tricikličkih antidepresiva jer ih neke studije povezuju sa smanjenjem mineralne gustoće kostiju. Budući da se radi o izuzetno važnom zdravstvenom i društvenom problemu, veliki depresivni poremećaj bi se službeno trebao uvrstiti na popis rizičnih čimbenika za razvoj osteoporoze u premenopauzalnih žena. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se dodatno pojasnili mehanizmi povezanosti i postavili novi terapijski ciljevi. Pritom je bitno ujednačiti kriterije odabira ispitanika i izbjeći čimbenike zabune koji su dosada otežavali shvaćanje ove tematike. S druge strane, liječnici bi u svom svakodnevnom radu trebali posvetiti veću pozornost ranom otkrivanju depresije te provjeri mineralne gustoće kostiju denzitometrijom kod rizičnih pojedinaca.

Ključne riječi: depresija, osteoporoza, mineralna gustoća kostiju, denzitometrija, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi

ABSTRACT

Depression as a cause of osteoporosis in fertile women

Mara Boban

Depression and osteoporosis are two chronic diseases with significant and growing prevalence, mortality and reduced quality of life. Most studies confirm the causative relationship between depression and osteoporosis. However, due to insufficient recognition of depression as a risk factor, fertile women without other contributing factors may be under increased risk of developing unrecognized osteoporosis. The proposed underlying pathophysiological mechanisms associating depression and osteoporosis include: increased activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis with hypercortisolism, increased sympathetic tone and proinflammatory cytokine production, hypogonadism and growth hormone deficiency as well as the lifestyle. Serotonin has both anabolic and catabolic effect, depending on its origin, while leptin influence on bone remodeling remains unclear. Moreover, effect of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants on bone mineral density have also been proposed as negative contributing factors. Considering proportions and impact of this medical and social problem, major depressive disorder should be officially recognized as a risk factor for osteoporosis in premeopausal women. Further studies are warranted to determine underlying mechanisms which would reveal new therapeutic targets. However, researchers must take into account numerous potential confounders when planning studies in order to aviod unclear and limited conclusions. On the other hand, physicians in their everyday practice should focus more on early detection of depression and bone densitometry in suspected patients.

Keywords: depression, osteoporosis, bone mineral density, densitometry, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants

1 UVOD

1.1 Međusobna povezanost depresije i osteoporoze

Osteoporoza i depresija dvije su kronične bolesti koje pogađaju velike skupine ljudi te imaju značajan utjecaj na morbiditet, mortalitet i kvalitetu života (Aloumanis and Mavroudis 2013; Carlone et al. 2015). U literaturi je opisana dvosmjerna veza između njih-osteoporoza vjerojatno pogoršava simptome depresije, ali je mnogo više podataka koji upućuju na značajan utjecaj depresije na razvoj osteoporoze s povećanim rizikom za prijelome (Aloumanis and Mavroudis 2013). Taj odnos još uvijek je predmet istraživanja jer nisu utvrđeni točni uzroci niti čvrsta patofiziološka poveznica. Ipak, s obzirom na veliku učestalost i dosadašnje iskustvo u liječenju depresije i osteoporoze, postojeća saznanja su klinički jasno utemeljena i značajna (L. J. Williams et al. 2009).

Analiza rezultata studija koje su istraživale ovu problematiku često je otežana zbog velike raznolikosti ispitanika. Budući da je dob glavni predisponirajući čimbenik za razvoj osteoporoze (pridonose i tjelesna neaktivnost, komorbiditeti i njihovo liječenje, također često vezani uz dob), prebacivanjem fokusa sa žena u menopauzi na fertilne žene, nastojalo se smanjiti utjecaj ovog važnog čimbenika zabune te na taj način u većoj mjeri izolirati učinak depresije na razvoj osteoporoze.

U tom kontekstu značajni su podaci nekih studija po kojima fertilne žene, kojima je depresija dijagnosticirana po kriterijima četvrtog izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition-DSM-IV), imaju najlošije rezultate mineralne gustoće kostiju (bone mineral density-BMD) (Altindag et al. 2007; Yirmiya and Bab, 2009). Subkliničko smanjenje cirkulirajućih gonadalnih steroida moglo bi biti povezano s postizanjem niže vršne koštane mase te s progresivnim gubitkom kosti u inače reproduktivno normalnih žena. Također, premenopauzalni prijelomi povećavaju rizik za prijelom u postmenopauzi i do tri puta. (Vondracek, Hansen, McDermott, 2009)

Pojačana koštana razgradnja i značajno niži BMD u takvih pacijentica ukazuju na važnost ranog prepoznavanja i liječenja depresije (Petronijevic et al. 2008).

Pritom različiti biomarkeri mogu pomoći u identifikaciji žena u premenopauzi s pojačanim koštanim modeliranjem (Khan and Syed 2004).

Zadaća je ovog diplomskog rada na temelju članaka iz medicinske literature prikazati najvažnije podatke i pretpostavljene mehanizme povezanosti depresije i osteoporoze kao i utjecaj antidepresivne terapije na mineralnu gustoću kostiju.

1.2 Depresija

1.2.1 Definicija

Depresivni poremećaji, iz skupine poremećaja raspoloženja, obilježeni su tugom koja ometa funkcioniranje te smanjuje zanimanje za aktivnosti ili uživanje u njima (Pratt and Brody 2008). Iako su točni uzroci nepoznati, utvrđena je uloga nasljeđa, promjena endokrine funkcije i razine neurotransmitora te utjecaj psihosocijalnih čimbenika (APA 2015; Gross and Muñoz 1995). Nakon postavljene dijagnoze započinje liječenje koje, ovisno o težini bolesti, može obuhvaćati psihoterapiju, farmakoterapiju, a ponekad i elektrokonvulzivnu terapiju (APA 2015).

Pod pojmom depresija često se misli na bilo koji od depresivnih poremećaja, no prema DSM–IV razlikuju se tri vrste poremećaja. To su: veliki depresivni poremećaj (major depressive disorder, MDD), distimija i neklasificirana (netipična) depresija. Posljednja dva poremećaja dijele se prema etiologiji na depresiju zbog općeg tjelesnog stanja i depresiju izazvanu tvarima ("MSD priručnik dijagnostike i terapije").

MDD je sindrom dugotrajno tužnog, disforičnog raspoloženja, praćen poremećajima sna i apetita i nemogućnošću uživanja u svakodnevnim aktivnostima. Dijagnoza se postavlja na temelju najmanje pet od navedenih simptoma u trajanju od barem dva tjedna: svakodnevno depresivno raspoloženje koje traje veći dio dana, anhedonija, promjene težine nevezane uz dijetu, poremećaji sna, psihomotorna agitacija ili retardacija, gubitak energije, osjećaj bezvrijednosti ili neprimjerene krivnje, poremećaji pažnje, misli o smrti, ideje i planovi o samoubojstvu (Gross and Muñoz, 1995; Vrkljan et al. 2001) (Tablica 1).

Tablica br. 1 Dijagnostički kriteriji za veliki depresivni poremećaj.
(Prema APA 2015)

VELIKI DEPRESIVNI POREMEĆAJ
najmanje pet od navedenih simptoma u razdoblju od dva tjedna
JEDAN OD SIMPTOMA: DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE VEĆI DIO DANA, SVAKI DAN ili **ANHEDONIJA** **+**
promjene apetita-dobivanje ili gubljenje na težini (bez dijete)
promjene sna-nesanica ili prekomjerno spavanje
psihomotorna agitacija ili retardacija
umor, gubitak energije
osjećaj bezvrijednosti ili neprimjerene krivnje
poremećaji pažnje-oslabljena koncentracija i neodlučnost
misli o smrti, ideje i planovi o samoubojstvu

1.2.2 Epidemiologija depresije

Broj ljudi koji oboli od depresije tijekom života prosječno je 8-12%, no značajno varira između različitih zemalja pa primjerice u Japanu iznosi svega 3%, a u SAD-u 17% (Kessler and Bromet 2013; Wikipedia). Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) depresivno je 350 milijuna ljudi (WHO 2016).

Žene obolijevaju dva puta češće (12-20%) od muškaraca (5-12%), kako od MDD, tako i od pojedinačnh depresivnih sindroma (Altemus, Sarvaiya, Epperson 2014). Dakle gotovo svaka peta žena i svaki deseti muškarac tijekom života dožive barem jednu ozbiljnu depresivnu epizodu (Kessler and Bromet 2013). Adolescencija i mlađa odrasla dob su razdoblja u kojima se depresija najčešće javlja (Altemus, Sarvaiya, Epperson 2014).

MDD je vodeći uzrok invalidnosti u svijetu (Ferrari et al. 2013; WHO, 2016). Povezan je i s drugim kroničnim bolestima i posljedično velikim zdravstvenim troškovima. Čak su i pojedinačni depresivni simptomi, koji ne zadovoljavaju kriterije za za MDD, povezani s lošim zdravstvenim stanjem i narušenim funkcioniranjem (Pratt and Brody 2008).

Značajan je i doprinos depresivnih poremećaja svjetskom opterećenju bolestima (GBD-global burden of disease). Pretpostavlja se da će do 2020. godine prestići sve druge bolesti, osim ishemijske bolesti srca, i naći se na visokom drugom mjestu GBD-a (Murray and Lopez 1997; WHO 2001).

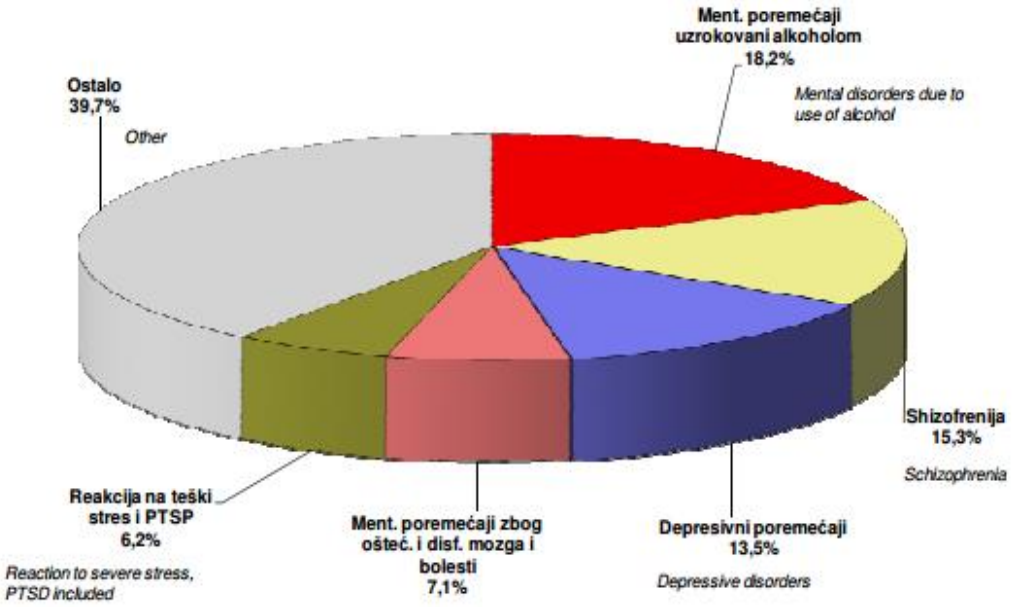
U najgorem slučaju, depresija može dovesti i do samoubojstva. Oko 15% depresivnih bolesnika počini suicid, a broj pokušaja suicida čak je dvadeset puta veći. Žene češće pokušavaju, a muškarci češće uspijevaju počiniti suicid. Posebno su ugrožene mlađe dobne skupine (15-29 godina) gdje je samoubojstvo drugi vodeći uzrok smrti (WHO 2016).

Prema rezultatima objavljenog ispitivanja u SAD-u, ekonomski teret depresije za jednu godinu iznosi 43,7 milijardi dolara, od čega na izravne troškove otpada 28%, a na neizravne 72%. Od izravnih troškova najskuplje je bolničko liječenje (45%) (Tešić 2011).

1.2.3 Podaci za Republiku Hrvatsku

Depresivni poremećaj je obrađen u sklopu skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja koja je bila na šestom mjestu u ukupnim hospitalizacijama u Hrvatskoj 2015. godine s udjelom od 6,8%. No, kada se uzme u obzir broj hospitalizacija u radnoaktivnoj dobi (20-59 godina) nalazi se na drugom mjestu (12,4%) i to odmah iza novotvorina (14,1%).

Gledajući pak pojedinačne mentalne bolesti među vodećim uzrocima hospitalizacija, depresivni poremećaji su se našli na visokom trećem mjestu (udio 13.5%), slijedeći poremećaje uzrokovane alkoholom (18,2%) te shizofreniju (15,3%) (Slika 1).



Slika 1. Vodeće dijagnoze u hospitalizacijama zbog mentalnih poremećaja u RH 2015.godine (HZJZ 2016)

Osim što su mentalni poremećaji značajni uzrok hospitalizacija, bitno je napomenuti da one nažalost nisu kratkotrajne. Naime, po broju korištenih dana bolničkog liječenja nalaze se na prvom mjestu, s udjelom od 23,7% u ukupnom broju dana bolničkog liječenja, što praktički znači da se u Hrvatskoj gotovo svaki četvrti dan bolničkog liječenja koristio za skupinu mentalnih poremećaja!

Gledajući detaljnije, tj. pojedinačne mentalne poremećaje po broju korištenih dana bolničkog liječenja, i u ovoj kategoriji depresivni poremećaji s udjelom od 11,4% zauzimaju treće mjesto, prateći opet iste bolesti-shizofreniju s udjelom od 27,8% i poremećaje uzrokovane alkoholom s 12,6% (HZJZ 2016).

1.3 Osteoporoza

Albright je prvi put prepoznao osteoporozu kao poremećaj koštanog metabolizma 1947. (Albright 1947) Riječ je o najčešćoj bolesti koštanog metabolizma koja kronično mijenja strukturu kosti s posljedičnim smanjenjem koštane mase i snage, krtošću kostiju i povećanim rizikom od prijeloma (Rachner, Khosla, Hofbauer 2011) (Altindag et al. 2007; Schwan and Hallberg 2009). Rizik za razvoj osteoporoze dvostruko je veći u žena, a o učestalosti govori i podatak da gotovo 40% žena starijih od 60 godina živi s osteoporozom (Wark and Westmore 1998). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji gustoća kostiju se dijeli na četiri stupnja:

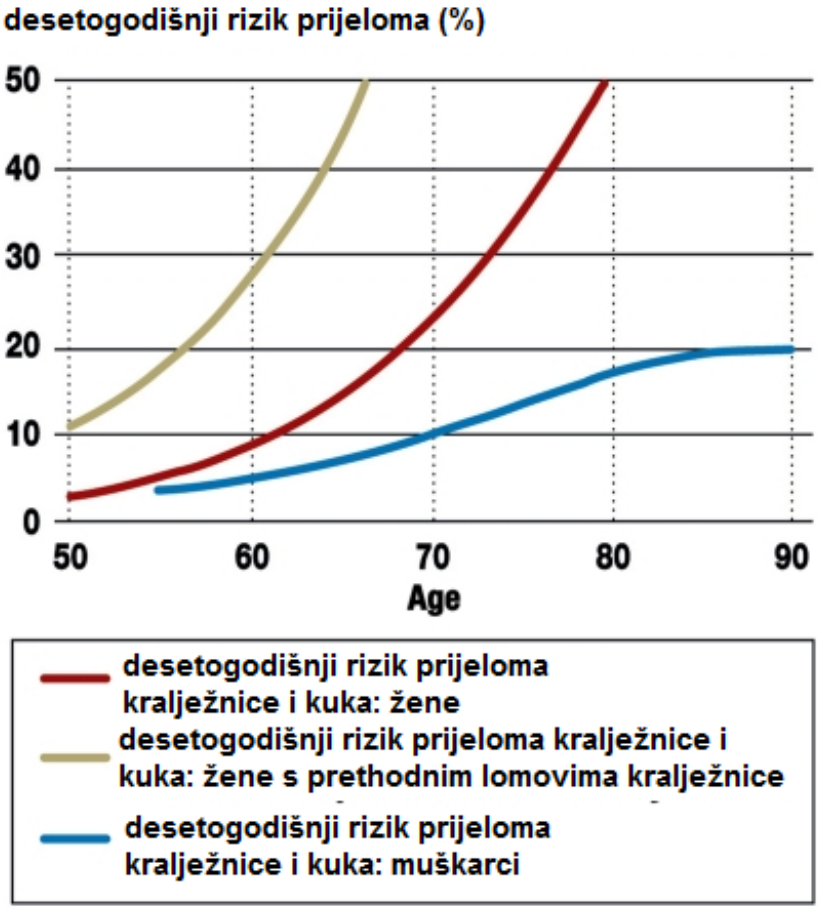
1) normalna
2) smanjena koštana masa (osteopenija)
3) osteoporoza bez prijeloma
4) prijelomi kao posljedica osteoporoze

Osteoporoza je najčešće klinički „tiha“ dok se slučajno ne otkrije u tijekom obrade drugih bolesti ili dok se ne dogodi prijelom uzrokovan razmjerno blagom traumom (Eskandari et al. 2007). BMD je pokazatelj napredovanja bolesti i utvrđuje se dvoenergijskom rtg denzitometrijom (dual X-ray absorptiometry-DXA). Pretragom dobivena T-vrijednost predstavlja razliku između pacijentove BMD i prosječne BMD zdravih 30-godišnjaka, a razlika se izražava u standardnim devijacijama. Osteoporozu definira T-vrijednost od najmanje 2.5 standardne devijacije manje u odnosu na prosjek (Baum and Peters 2008).

Uravnotežena prehrana s dostatnom količinim kalcija i vitamina D, tjelovježba i prestanak pušenja su i preventivna i prva terapijska linija, a lijekovi su predviđeni za osobe s visokim rizikom za prijelom.

Životni rizik za prijelom kod pacijenta s osteoporozom je 40%, a najčešći lomovi su u području kralježnice (50%), kuka (25%) i distalnog radijusa (25%) (Vrkljan et al. 2001). Rizik se izrazito povećava s dobi. Najniži je u muškaraca, viši u žena, a najviši u žena s prethodnim lomovima kralježnice (Slika 2). Prijelomi i gubitak pokretljivosti predstavljaju značajan pad kvalitete života za pacijenta.

Uz to, prijelomi kralježnice i kuka povezani su s povećanjem stope smrtnosti za 20% u narednih godinu dana, budući da zahtijevaju hospitalizaciju koja sama predstavlja rizik za razvoj komplikacija poput tromboembolije i upale pluća (Rachner et al. 2011). Iz svega navedenog, jasno je da osteoporoza predstavlja značajan medicinski i socioekonomski problem (Rachner et al. 2011).



Slika 2. Desetogodišnji rizik za prijelom kralježnice i kukova u žena i muškaraca (prilagođeno prema Baum and Peters 2008)

2 RASPRAVA

2.1 Problematika i prikaz literature

Uloga depresije kao rizičnog čimbenika za razvoj osteoporoze još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a poznavanje signalnih mehanizama u patofiziološkoj podlozi je oskudno (Yirmiya and Bab 2009). Ipak, većina istraživanja i novijih meta-analiza jasno govori u prilog povezanosti depresije i osteoporoze (Cizza et al. 2010; Lee et al. 2015; Mezuk, Eaton and Golden 2008; Petronijevic et al. 2008; Vrkljan et al. 2001; Wu et al. 2010; Yirmiya and Bab 2009).

Na temelju pregleda dvadeset studija o povezanosti depresije i BMD-a i pet izvješća o povezanosti depresije i lomova iz 2008., utvrđeno je da većina studija podupire povezanost, no zbog različtog dizajna studije, uzorkovanja i mogućih čimbenika zabune, otežana je međusobna usporedba. (Mezuk et al. 2008).

Meta-analizom osam presječnih i šest slučaj-kontrola epidemioloških studija Wu i sur. ustvrdili su povezanost depresije sa značajnim padom BMD-a u području kralježnice i kuka (Wu et al. 2009). To su svojom meta-analizom iste godine potvrdilli i proširili Yirmiya i Bab jer su, osim u kralježnici i kuku, primijetili smanjenje BMD-a i u podlaktici. Također, jasnu povezanost su utvrdili i među ženama u premenopauzi kojima je psihijatar postavio dijagnozu MDD po DSM-IV kriterijima. Zato smatraju da su denzitometrija i antiosteoporotične profilaktičke i kurativne mjere preporučljive takvim pacijenticama (Yirmiya and Bab 2009) (Bab and Yirmiya 2010).

Altindag i sur. također su istraživali povezanost depresije i BMD-a u premenopauzalnih žena i pronašli da je prosječni BMD značajno niži u područjima lumbalne kralježnice i proksimalnog femura. Razine kortizola su bile značajno više, kao i osteokalcina i C-telopeptida (CTx-a), biljega koštane aktivnosti (Altindag et al. 2007). To zapažanje potvrđuju i Yazici i sur. utvrdivši da premenopauzalne žene s MDD-om mogu imati snižen BMD već u ranim stadijima bolesti što se treba uzeti u obzir pri njihovom liječenju (Yazici et al. 2003). S druge strane, isti autori u publikaciji dvije godine poslije (Yazici et al., 2005) nisu pronašli značajnu povezanost između blage i umjerne depresije i promjene BMD-a, razine kortizola te osteokalcina i CTx-a u pacijenata naspram kontrolnih skupina.

Eskandari i sur. nadodaju da je smanjenje BMD-a ne samo klinički značajno, već i po jakosti usporedivo s već ustaljenim i poznatim čimbenicima rizika za razvoj osteoporoze, poput smanjenog unosa kalcija ili pušenja (Eskandari et al. 2007).

S namjerom da se utvrdi jačina povezanosti depresije i osteoporoze i njezina klinička važnost, 2010. je provedena sinteza istraživanja s meta-analizom. Ustvrđeno je da 76% od kvalificiranih članaka (25/33) potvrđuje obrnuto-proporcionalnu povezanost između stupnja depresije i BMD-a. U 20 studija je pokazano da je na svim područjima mjerenja (kralježnica, cijeli femur, glava femura) smanjena gustoća kosti, s najvećim smanjenjem na području vrata femura (čak 7.32%) (Cizza et al. 2010).

I najnovija istraživanja u posljednje dvije godine potvrđuju prethodne navode. Primjerice, Lee i sur. su proveli retrospektivnu kohortnu studiju u Tajvanu 2015. u kojoj su računali stope novodijagnosticirane osteoporoze u razdoblju od 1998.-2008., prateći kohortu depresivnih i zdravih osoba. Njihovi rezultati ukazuju da depresivni pacijenti oba spola imaju 1.30 puta veći rizik za razvoj osteoporoze u odnosu na mentalno zdrave, s tim da je najveći rizik zapažen u osoba 35-49 godina. Također, opisuju pozitivan utjecaj liječenja depresije koji dovodi do smanjenja nastanka osteoporoze (Lee et al. 2015).

Slično, Williams i sur. izmjerili su čak 1.6. puta veći rizik za prijelome kod depresivnih pacijenata, kao i povećanje desetogodišnjeg rizika za prijelom od 68%. Slažu se s prethodno spomenutim rezultatima i u tvrdnji da liječenje depresije smanjuje rizik za osteoporozu (Lana J. Williams et al. 2016).

S druge strane, neki rezultati ne pokazuju povezanost depresije i smanjene gustoće kostiju, posebice u mlađih, inače zdravih ljudi. Objašnjenje bi se moglo naći i u činjenici da su u toj skupini izraženiji kompenzatorni mehanizmi poput povišenog osteoprotegerina (OPG), fizičke aktivnosti i višeg indeksa tjelesne mase (body mass index- BMI) (Malik et al. 2013). Ipak, kako pacijenti s MDD-om često imaju popratne bolesti, čija terapija ponekad također ima negativan utjecaj na kosti, trebali bi se smatrati visokorizičnima za razvoj osteoporoze (Malik et al. 2013).

2.2 Čimbenici zabune

Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze su ženski spol, dob (rizik se udvostručava svako desetljeće), prethodni prijelomi kralježnice i periferni lomovi, pozitivna obiteljska anamneza o proksimalnom prijelomu femura u roditelja, višestruki padovi u posljednjih godinu dana, pušenje, alkoholizam, imobilizacija i BMI<20 (Baum and Peters 2008).

S obzirom na navedene čimbenike, stil života koji uključuje manjak tjelesne aktivnost i pušenje predstavlja rizik za razvoj osteoporoze, a može biti i čimbenik neovisan o depresiji u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. Ukoliko se ne potvrdi postojanje takvog načina života, a zatim i njegova povezanost s depresijom, tj. vrijeme nastanka i duljina trajanja, dobiveni rezultati mogu biti lažno uvećani ili umanjeni.

Ispitivane skupine mogu biti prethodno opterećene komorbiditetima koji zasebno utječu na razvoj osteoporoze, ali se također i u depresivnim sindromima mogu razviti bolesti poput dijabetesa i malapsorpcije (Uzun et al. 2009) koje negativno utječu na koštani metabolizam. Nažalost, ponekad i njihovo liječenje, kao i liječenje same depresije, može rezultirati smanjenjem BMD-a (Rizzoli et al. 2012).

Činjenica je i da se dosta istraživanja provodilo upravo na starijim osobama ženskog spola, tj. na rizičnoj populaciji za razvoj osteoporoze.

Sve navedeno se može svrstati u čimbenike zabune i uvećati utjecaj koji sama depresija ima na rizik pojedinca za razvoj osteoporoze. To ujedno povećava kompleksnost pristupa i objašnjava raznolikost dosadašnjih rezultata.

2.3 Mogući patofiziološki mehanizmi

Patofiziološki mehanizmi povezanosti depresije i osteoporoze slični su u premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena (Vondracek et al. 2009). Obuhvaćaju životni stil te hormonske promjene (Tablica 2).

2.3.1 Životni stil

Nezdravi obrasci ponašanja potiču razvoj depresije koja pak podržava i produbljuje te negativne navike. To je podloga za razvoj mnogih kroničnih bolesti, između ostalog i osteoporoze.

Suvremeno stanovništvo jede previše i nekvalitetno, prevladava sjedilački način života u zatvorenim prostorima s premalo izloženosti suncu, premalo sna i u socijalnoj izolaciji. Svi navedeni čimbenici doprinose razvoju depresije (Mamplekou et al. 2010; Hidaka 2012). S druge strane, ljudi s depresivnim poremećajem su skloniji takvom načinu života. Manje su fizički aktivni (Mamplekou et al., 2010), skloniji prekomjernom pijenju alkohola (Bolton, Robinson and Sareen 2009) i češće su pušači (između ostalog i zbog nikotinskog antidepresivnog djelovanja) (Ischaki and Gratziou 2009). Također, najvjerojatnije zbog navedenog rizičnog ponašanja (manjka fizičke aktivnosti i izloženosti suncu te loših prehrambenih navika) imaju niske razine vitamina D (Penckofer et al. 2010) s posljedičnim povišenjem paratiroidnog hormona (PTH) (Aloumanis and Mavroudis 2013). Sve to pospješuje nastanak osteoporoze. Rezultati nekih istraživača (Petronijevic et al. 2008) prikazuju razvoj osteoporoze u depresivnih premenopauzalnih žena prvenstveno kao posljedicu životnog stila, točnije manjka fizičke aktivnosti.

2.3.2 Hormonski utjecaj

2.3.2.1 Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i hiperkortizolizam

U velikom depresivnom poremećaju primijećene su biokemijske abnormalnosti poput pojačane aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (hypothalamic–hypophysis–adrenal axis, HHA axis) s hiperkortizolizmom rezistentnim na deksametazonsku supresiju. To su zapažanje potvrdili i Vrkljan i sur. određujući 31 bolesniku s MDD-om i njihovim kontrolama razinu kortizola u 24-satnom urinu, serumski kortizol u 8 i 17h, kortizol u testu supresije deksametazonom te BMD denzitometrijom. Mjerenja su pokazala povišene razine kortizola uz posljedičan razvoj osteoporoze, s napomenom da je hiperkortizolizam bio izraženiji što je liječenje depresije bilo duže (Vrkljan et al. 2001). Slično primijećuju i Altindag i sur. izmjerivši značajno više razine kortizola u depresivnih pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu. Potvrđuju i obrnutno proporcionalan odnos razine kortizola i BMD-a (Altindag et al. 2007).

2.3.2.2 Simpatička aktivnost, proupalni citokini

Također, kortikotropin oslobađajući hormon (corticotropin releasing hormone, CRH) stimulira i otpuštanje kateholamina s posljedičnim pojačanim stvaranjem interleukina 6 (IL-6) koji pojačava djelovanje osteoklasta, tj. koštanu resorpciju (Mezuk et al. 2008). Eskandari i sur. su mjerili koncentraciju citokina u plazmi svakih sat vremena 25h u kontinuitetu u depresivnoj i kontrolnoj skupini. Depresivnu skupinu su karakterizirale mnogo više razine proupalnih citokina IL-1β, IL-2, IL-6 i TNF-a, slične razine protuupalnog IL-10 i niže razine protuupalnog IL-13 naspram kontrola. (Eskandari et al. 2007).

2.3.2.3 Hormon rasta i spolni hormoni

Povećana aktivnost HHA osi u oba spola inhibira reproduktivnu funkciju (Handa et al. 1994).

Zaključno, istovremena aktivacija HHA osi i simpato-adrenalne osi s visokim IL-6 uz supresiju gonadalnih i somatotropnih hormona su neki od predloženih mehanizama nastanka osteoporoze (Ilias et al. 2006).

2.3.2.4 Serotonin

Serotonin, koji se proizvodi u mozgu i gastrointestinalnom sustavu, također igra važnu ulogu u oblikovanju i raspoloženja i kosti. Serotoninski receptori su pronađeni u svim najvažnijim koštanim stanicama: osteoblastima, osteoklastima i osteocitima što upućuje na važnost djelovanja neuroendokrinog sustava na koštani (Bliziotes 2010).

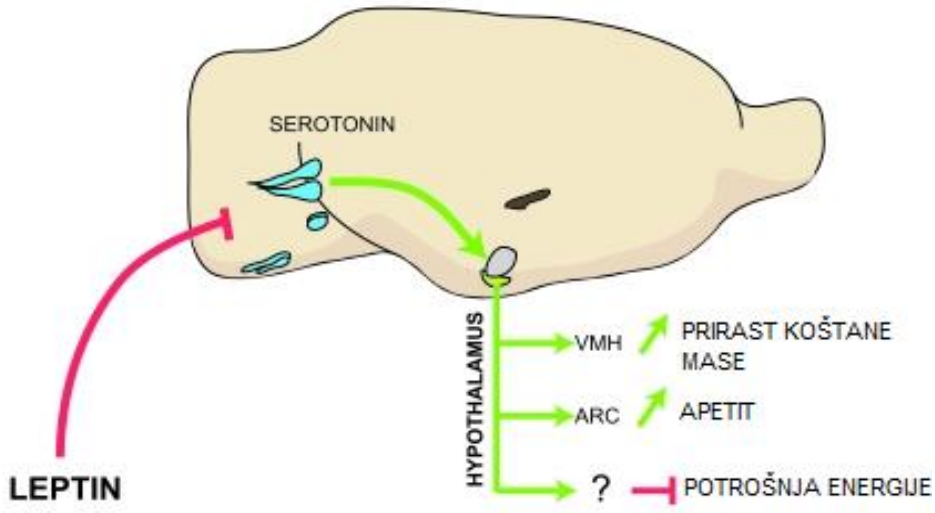
Predloženo je dvostruko djelovanje serotonina na koštani metabolizam - anaboličko zahvaljujući mozgovnom serotoninu koji inhibira simpatički tonus te kataboličko koje je posljedica djelovanja gastrointestinalnog serotonina izravno na kosti (Aloumanis and Mavroudis 2013).

Serotonin sintetiziran u moždanom deblu, djelujući na Htr2c receptore u ventromedijalnoj jezgri hipotalamusa, pozitivno djeluje na prirast koštane mase, a djelujući na Htr1a i 2b receptore potiče apetit. Nasuprot tome, serotonin sintetiziran u enterokromafinim stanicama duodenuma negativno djeluje na prirast koštane mase. Dakle, serotoninsko djelovanje je ovisno o njegovom podrijetlu (Oury and Karsenty 2010).

2.3.2.5 Leptin

Još jedan hormon, leptin, proizvod adipocita, utječe neizravno na metabolizam kosti i to preko već spomenutog serotonina. Inhibira serotoninsku sintezu i otpuštanje u središnjem živčanom sustavu (Yadav et al. 2009) (Yadav and Karsenty 2009) što bi ukazivalo na njegovo negativno djelovanje na koštanu masu (Slika 3).

S druge strane, neki istraživači ukazuju upravo na suprotne učinke, tj. da injekcije leptina promoviraju proosteogene čimbenike u koštanoj srži i posljedično poboljšavaju stvaranje kosti (Bartell et al. 2011), odnosno da leptinska terapija u miševa kojima je inaktiviran gen za leptin povećava endostealno stvaranje kosti i mineralnu gustoću kostiju (Nelson-Dooley et al. 2005). Iz navedenoga proizlazi da učinak leptina na koštani rast zahtijeva daljnja istraživanja.

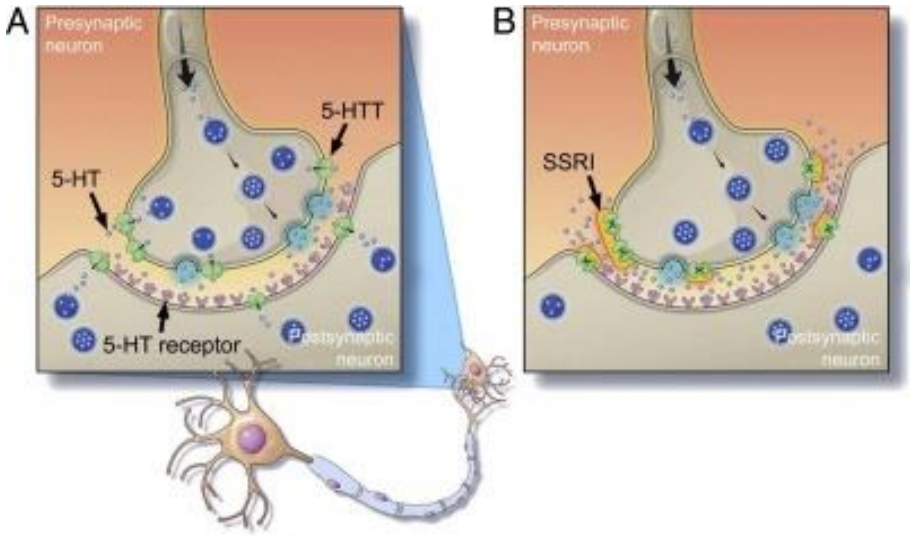


Slika 3. Prikaz djelovanja serotonina i leptina; utjecaj na koštanu masu, apetit i potrošnju energije (prilagođeno prema Yadav and Karsenty 2009)

Serotonin u središnjem živčanom sustavu pozitivno djeluje na prirast koštane mase i apetit. Leptin inhibira oslobađanje serotonina što ukazuje na mogući negativan utjecaj na koštanu masu. (VMH-ventromedijalna jezgra hipotalamusa, ARC-arkuatna jezgra hipotalamusa)

2.3.2.6 Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

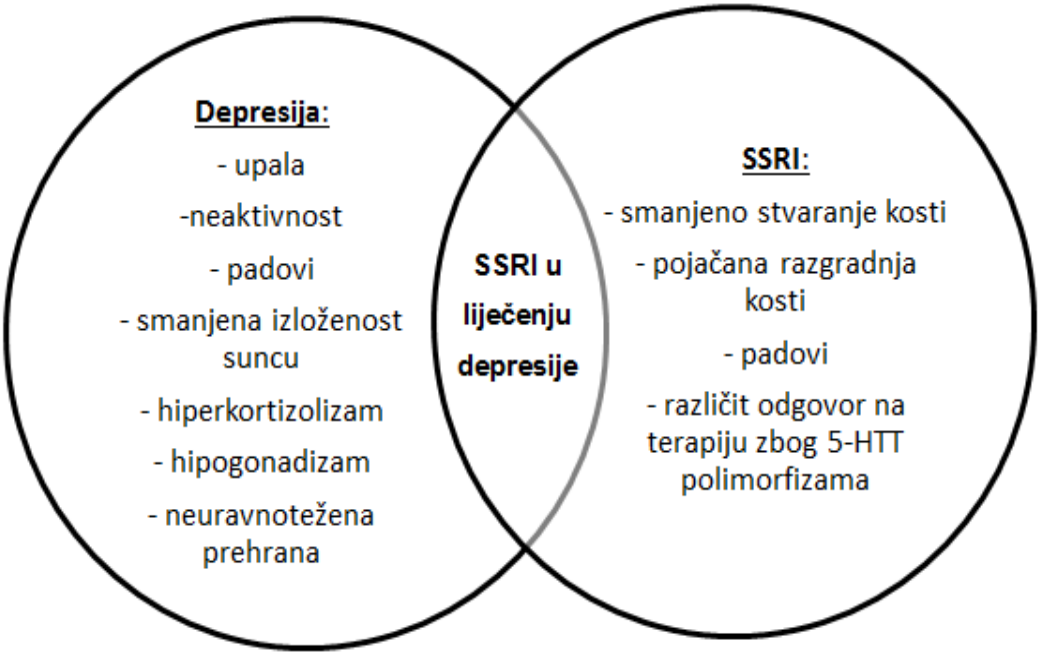
Zbog značajne uloge serotonina u modeliranju koštanog razvoja, očekivano je i da antidepresivi koji djeluju na serotoninske receptore utječu na zdravlje kostiju (Aloumanis and Mavroudis 2013). Serotonin se sintetizira u presinaptičkim neuronima, a nakon otpuštanja iz vezikula stimulira postsinaptički neuron. Medikamentnim blokiranjem serotoninskog transportera ograničava se ponovna pohrana serotonina u presinaptički neuron. Posljedično, serotonin se nakuplja u sinapsi i produžuje aktivnost postsinaptičkih receptora (Slika 4). Isto se događa i na osteoblastima, osteoklastima i osteocitima s izraženim serotoninskim receptorima.



Slika 4. Serotoninsko signaliziranje u središnjem živčanom sustavu (A) i djelovanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (B) (5-HT-serotonin, 5-HTT-serotoninski transporter, SSRI-selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina) (prema Bliziotes 2010)

Korištenje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) i tricikličkih antidepresiva (tricyclic antidepressant, TCA) dvostruko povećava rizik za prijelom u usporedbi s ljudima koji ih ne koriste, čak i nakon prilagodbe mogućih čimbenika zabune (Rizzoli et al. 2012). Rizik je najveći na početku liječenja, doseže vrhunac nakon 1 mjeseca za TCA te nakon 8 mjeseci za SSRI, a opada kroz godinu dana nakon prekida terapije (Bliziotes 2010; Rizzoli et al. 2012).

Rizik je prisutan već u terapijskim dozama (Tsapakis et al. 2012). S obzirom na široku primjenu, trebaju se oprezno propisivati u rizičnim skupinama za pad ili razvoj osteoporoze (Tsapakis et al. 2012).



Slika 4. Mehanizmi djelovanja depresije i SSRI na gubitak koštane mase i nastanak prijeloma (prilagođeno prema Bliziotes 2010)

Neke studije u kohorti žena srednje dobi, međutim, pokazale su anabolički učinak SSRI na kosti, a neke da jednostavno nema povezanosti između korištenja SSRI i TCA sa smanjenjem BMD-a kralježnice (Diem 2013).

Ipak, većina govori o negativnim učincima, tj. o smanjenju koštane mase, promjeni koštane arhitekture i lošijim mehaničkim svojstvima kosti. Učinak se pripisuje smanjenom stvaranju kosti i izravno je povezan s dozom lijeka (Kerbage et al. 2014).

Tablica br. 2 Čimbenici koji utječu na oblikovanje kosti-anabolički i katabolički. U depresivnih pacijenata su izraženi gotovo svi katabolički čimbenici.

	ANABOLIČKI	**KATABOLIČKI**
Životni stil	Fizička aktivnost, izloženost suncu, raznolika prehrana, bez konzumacije duhana, umjerena konzumacija alkohola	Sjedilački način života, u zatvorenim prostorima, loša prehrana, pušenje, pretjerana konzumacija alkohola
Kortizol		+
Simpatička aktivnost		+
Spolni hormoni	+	
Hormon rasta	+	
Leptin	+/-	+/-
Serotonin	Sintetiziran u CNS-u	Sintetiziran u GI-sustavu
IL-6		+

3 ZAKLJUČAK

3.1 Značaj

S obzirom na navedene epidemiološke podatke, nesumnjivo je da su depresija i osteoporoza rastuće patologije sa značajnim posljedicama za kvalitetu života, radnu učinkovitost i ekonomiju (Nelson-Dooley et al. 2005). Stoga je rad na prevenciji i ranom prepoznavanju i liječenju od iznimne važnosti.

Depresija nažalost još uvijek nije dovoljno prepoznata niti u svakodnevnom radu niti kao rizični čimbenik za osteoporozu. Povezano s tim i razvoj osteoporoze lakše ostaje nezapažen, posebice kod premenopauzalnih žena (Altindag et al. 2007). Ukoliko je došlo do razvoja bolesti, potreban je multidisciplinarni pristup u liječenju (Petronijevic et al. 2008).

Prevencija osteoporoze se sastoji od promjena životnog stila koje idu u prilog jačanju koštane mase. To su primjeren unos kalcija i vitamina D, redovita tjelovježba, umjerena konzumacija kave i alkohola te izbjegavanje duhana (Vondracek et al. 2009). Takvo djelovanje može poboljšati BMD i prije i poslije nastupa menopauze (Khan and Syed 2004) .

Dakle, s obzirom na sve podatke o važnosti i težini ovih bolesti i s obzirom na dokaze o njihovoj povezanosti, MDD bi se službeno trebao uvrstiti na popis rizičnih čimbenika za smanjenjenje BMD, odnosno razvoja osteoporoze u premenopauzalnih žena!

3.2 Daljnja istraživanja

Sve veća učestalost i posljedice bi s vremenom trebali voditi prepoznavanju značaja depresije, tj. otvoriti put istraživanju i još boljem razumijevanju međuodnosa s osteoporozom. Neka pitanja poput utjecaja leptina i PTH tek su načeta. Otkrivanje podležećih mehanizama je značajno i za utvrđivanje novih terapijskih zahvatnih mjesta i strategija. Primjerice inhibicija gastrointestinalnog serotonina predložena je kao mogući novi terapijski pristup u liječenju osteoporoze (Oury and Karsenty 2010). Značajan je i način provođenja istraživanja koji bi trebao udovoljavati jasno definiranim kriterijima uključivanja ispitanika. U suprotnom, studija rezultira nejasnim zaključcima što onemogućava njihovu interpretaciju i uspoređivanje.

3.3 Primjena u praksi

3.3.1 Rano prepoznavanje depresije, uloga liječnika obiteljske medicine

Iako je liječenje depresije razmjerno uspješno, primjenjuje ga manje od pola ljudi koji boluju od depresije. Prvi razlog za takvo stanje je nedovoljno prepoznavanje depresije-unatoč velikoj učestalosti, depresija u čak 50% slučajeva nije prepoznata! Uz to ide i manjak sredstava i zdravstvenih djelatnika kao i društvena stigma povezana s duševnim poremećajima (WHO 2016).

Liječnici obiteljske medicine, koji imaju najširi doticaj sa svojom zajednicom, mogli bi na temelju kratkih upitnika za procjenu mentalnog stanja pridonijeti boljem prepoznavanju depresije i posljedično ranijem liječenju. Osim toga, njihov je zadatak uspostava dobre komunikacije s pacijentom, naglašavanje značaja bolesti i liječenja te aktivno poticanje pacijenta na angažman prema vlastitoj bolesti (Savard 2004). Neliječena depresivna epizoda prosječno traje šest do trinaest mjeseci, a u većine liječenih dva do tri mjeseca. Ta vremenska ušteda znači bolje zdravlje i kvalitetu života za pacijente i njihove obitelji te smanjenje troškova zdravstvenog sustava.

Jedna od mogućih dijagnostičkih metoda koja se rjeđe koristi za prepoznavanje i praćenje depresivnih pacijenata je dekasametazonski test supresije. Njime se utvrđuje, za depresiju specifična, hiperaktivacija osi hipotalamus hipofiza-nadbubrežna žlijezda (Vrkljan et al. 2001).

3.3.2 Multidisciplinarno liječenje s racionalnom farmakoterapijom

Kako je već istaknuto, postoji jasna povezanost korištenja SSRI i TCA i povećanja rizika za osteoporozu ili prijelome kostiju (Bliziotes 2010; Rizzoli et al. 2012).

S obzirom na to da su antidepresivi jedni od najšire primjenjivanih lijekova, a njihov je učinak na razvoj osteoporoze vidljiv već u terapijskim dozama, neophodno je na vrijeme prepoznati rizične skupine za pad ili razvoj osteoporoze te izbjegavati ili vrlo oprezno propisivati te lijekove.

Osim spomenute farmakoterapije, uloga liječnika je provođenje psihoterapije, formiranje smjernica o promjeni životnog stila i podrška, što bi moglo poboljšati BMD i smanjiti padove pacijenata.

Također, postoji nastojanje da se izbjegnu velike ustanove za mentalne bolesti ukoliko je moguće jer više ne predstavljaju najprimjereniji oblik liječenja za pacijente i njihove obitelji. Naime, narušavaju socijalne vještine, pretjerano su rigorozne, postavljaju pacijenta u ovisan položaj i smanjuju priliku za rehabilitaciju. Nove spoznaje bi trebale voditi stvaranju boljih alternativa u zajednici (WHO 2001).

3.3.3 Denzitometrija i biomarkeri koštane razgradnje

Kao i kod svakog važnog zdravstvenog i socijalnog problema, postavlja se pitanje aktivnog traženja oboljelih, tj. pitanje potrebe za probirom. Primjerice Yirmia i Bab, primijetivši jaču povezanost između depresije i osteoporoze u žena u premenopauzi, kojima je psihijatar postavio dijagnozu MDD po DSM-IV kriterijima, preporučuju denzitometriju i antiosteoporotične profilaktičke i kurativne mjere takvim pacijenticama (Yirmiya and Bab 2009) (Bab and Yirmiya 2010).

Promatrajući pak zdrave premenopauzalne žene, Vondracek i sur. smatraju da denzitometrija kao test probira nije preporučljiva njima, ali se može predložiti onima koji imaju određene bolesti ili terapiju koja bi mogla uzrokovati sekundarni gubitak kosti (Vondracek et al. 2009).

Khan i Syed s druge strane, smatraju da u svrhu prepoznavanja žena s povećanim rizikom za razvoj prijeloma treba uzeti u razmatranje i utvrđivanje biomarkera koštane aktivnosti (Khan and Syed 2004).

Zaključno, ukoliko postoji klinički značajna istovremena pojavnost depresije i osteoporoze (koja se može dodatno pogoršati psihotropnim lijekovima), od iznimne je važnosti raditi na formiranju kriterija za testove probira kao i na njihovom provođenju u rizičnim skupinama (Williams et al. 2016).

4 ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu, na predlaganju teme te pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost želim izraziti cijeloj svojoj obitelji, svom Petru te kolegama i prijateljima na strpljenju, razumijevanju i podršci tijekom studija.

5 LITERATURA

1. Albright F. (1947) Osteoporosis. Ann Intern Med 27(6): 861-82.

2. Aloumanis K, Mavroudis K. (2013) The "depressive" face of osteoporosis and the "osteoporotic" face of depression. Hormones (Athens) 12(3): 350-62.

3. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. (2014) Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. Front Neuroendocrinol 35(3): 320-30.

4. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. (2007) Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. Int J Clin Pract 61(3): 416-20.

5. American Psychiatric Association APA. (2015) [Internet] [pristupljeno 06.05.2016.] Dostupno https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression

6. Bab IA, Yirmiya R. (2010) Depression and bone mass. Ann N Y Acad Sci 1192: 170-5.

7. Bartell SM, Rayalam S, Ambati S, Gaddam DR, Hartzell DL, Hamrick M, . . . Baile CA. (2011) Central (ICV) leptin injection increases bone formation, bone mineral density, muscle mass, serum IGF-1, and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. J Bone Miner Res 26(8): 1710-20.

8. Baum E, Peters KM. (2008) The Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis According to Current Guidelines. Deutsches Ärzteblatt International 105(33): 573-82.

9. Bliziotes M. (2010) Update in serotonin and bone. J Clin Endocrinol Metab 95(9): 4124-32.

10. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. (2009) Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Affect Disord 115(3): 367-75.

11. Carlone C, Rusconi AC, Valeriani G, Todini L, Coccanari De' Fornari MA, Biondi M. (2015) Osteoporosis and major depression: open debate on a bidirectional relationship. Riv Psichiatr 50(4): 161-7.

12. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. (2010) Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. Horm Metab Res 42(7): 467-82.

13. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S et al. (2007) Low bone mass in premenopausal women with depression. Archives of Internal Medicine 167(21): 2329-36.

14. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, . . . Whiteford HA. (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med 10(11), e1001547.

15. Gross JJ, Muñoz RF. (1995) Emotion Regulation and Mental Health. Clinical Psychology: Science and Practice 2(2): 151-64.

16. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. (1994) Gonadal Steroid Hormone Receptors and Sex Differences in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. Hormones and Behavior 28(4): 464-76.

17. Hidaka BH. (2012) Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. J Affect Disord 140(3): 205-14.

18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016. [pristupljeno 11.05.2016.] Dostupno na: (http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/05/Ljetopis_2015.pdf).

19. Ilias I, Alesci S, Gold PW, Chrousos GP. (2006) Depression and osteoporosis in men: association or casual link? Hormones (Athens) 5(1): 9-16.

20. Ischaki E, Gratziou C. (2009) Smoking and depression: Is smoking cessation effective? Ther Adv Respir Dis 3(1): 31-8.

21. Wark JD, Westmore A. (1998) Studies of drugs and other measures to prevent and treat osteoporosis; a brief guide. [pristupljeno 12.05.2016.] Dostupno na: http://www.who.int/ageing/publications/noncommunicable/alc_osteoporosis_brief.pdf

22. Kerbage H, Bahadori S, Leger J, Carel JC, Purper Ouakil D. (2014) Effect of SSRIs on bone metabolism. Encephale 40(1): 56-61.

23. Kessler RC, Bromet EJ. (2013) The epidemiology of depression across cultures. Annual review of public health 34: 119-38.

24. Khan AA, Syed Z. (2004) Bone densitometry in premenopausal women: synthesis and review. J Clin Densitom 7(1): 85-92.

25. Lee CWS, Liao CH, Lin CL, Liang JA, Sung FC, Kao CH. (2015) Increased Risk of Osteoporosis in Patients With Depression: A Population-Based Retrospective Cohort Study. Mayo Clinic Proceedings 90(1): 63-70.

26. Malik P, Gasser RW, Moncayo RC, Kandler C, Koudouovoh-Tripp P, Giesinger J, Sperner-Unterweger B. (2013) Bone mineral density and bone metabolism in patients with major depressive disorder without somatic comorbidities. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 44: 58-63.

27. Mamplekou E, Bountziouka V, Psaltopoulou T, Zeimbekis A, Tsakoundakis N, Papaerakleous N, . . . Panagiotakos D. (2010) Urban environment, physical inactivity and unhealthy dietary habits correlate to depression among elderly living in eastern Mediterranean islands: The MEDIS (MEDiterranean ISlands elderly) study. The journal of nutrition, health & aging 14(6): 449-55.

28. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. (2008) Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. Osteoporos Int 19(1): 1-12.

29. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Depresivni poremećaji. [pristupljeno 10. 5. 2016] Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/poremecaji-raspolozenja/depresivni-poremecaji

30. Murray CJ, Lopez AD. (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 349(9064): 1498-504.

31. Nelson-Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. (2005) Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes. Curr Med Chem, 12(19): 2215-25.

32. Oury F, Karsenty G. (2010) Serotonin, two faces of a unique molecule in the regulation of bone mass. Med Sci (Paris) 26(8-9): 713-8.

33. Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. (2010) Vitamin D and depression: where is all the sunshine? Issues Ment Health Nurs 31(6): 385-93.

34. Petronijevic M, Petronijevic N, Ivkovic M, Stefanovic D, Radonjic N, Glisic B, . . . Paunovic V. (2008) Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. Bone 42(3): 582-90.

35. Pratt LA, Brody DJ. (2008) Depression in the United States household population, 2005-2006. NCHS Data Brief(7): 1-8.

36. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. (2011) Osteoporosis: now and the future. Lancet 377(9773): 1276-87.

37. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML, . . . Vestergaard P. (2012) Antidepressant medications and osteoporosis. Bone 51(3): 606-13.

38. Savard M. (2004) Bridging the Communication Gap Between Physicians and Their Patients With Physical Symptoms of Depression. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry 6(suppl 1): 17-24.

39. Schwan S, Hallberg P. (2009) SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures--a review. Eur Neuropsychopharmacol 19(10): 683-92.

40.Diem SJ, Cauley JA, Lian YL, Bromberger JT, Finkelstein JS, Greendale GA, Solomon DH. (2013) Rates of Bone Loss Among Women Initiating Antidepressant Medication Use in Midlife. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 98(11): 4355-63.

41. Tešić V. (2011) Depresija, vodeća bolest našeg doba. Hrvatski časopis za javno zdravstvo.[pristupljeno11.05.2016.]
Dostupno:http://www.izlog.info/tmp/hcjz/clanak.php?id=13035

42. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A, Tsiridis E. (2012) The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. Eur Psychiatry 27(3): 156-69.

43. Uzun S, Kozumplik O, Topic R, Jakovljevic M. (2009) Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. Psychiatr Danub 21(3): 391-8.

44. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. (2009) Osteoporosis risk in premenopausal women. Pharmacotherapy 29(3): 305-17.

45. Vrkljan M, Thaller V, Lovricevic I, Gacina P, Resetic J, Bekic M, Sonicki Z. (2001) Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. Coll Antropol 25(2): 485-92.

46. World health Organization Geneva, Switzerland (2001) The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope. [pristupljeno11.05.2016.] Dostupno na: http://www.who.int/whr/2001/en/

47. World health Organization (2016) Depression. [pristupljeno11.05.2016.] Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/

48. Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. Epidemiology of depression. [ažurirano 29.03.2016.] [pristupljeno19.05.2016.] Dostupno na https://en.wikipedia.org/wiki/Epidemiology_of_depression

49. Williams LJ, Pasco JA, Jacka FN, Henry MJ, Dodd S, Berk M. (2009) Depression and bone metabolism. A review. Psychother Psychosom 78(1): 16-25.

50. Williams LJ, Pasco JA, Jackson H, Kiropoulos L, Stuart AL, Jacka FN, Berk M. (2016) Depression as a risk factor for fracture in women: A 10 year longitudinal study. J Affect Disord 192: 34-40.

51. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. (2010) Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int 21(10): 1627-1635.

52. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. (2009) Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. Osteoporos Int 20(8): 1309-20.

53. Yadav VK, Karsenty G. (2009) Leptin-dependent co-regulation of bone and energy metabolism. Aging (Albany NY) 1(11): 954-6.

54. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, . . . Karsenty G. (2009) A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. Cell 138(5): 976-89.

55. Yazici AE, Bagis S, Tot S, Sahin G, Yazici K, Erdogan C. (2005) Bone mineral density in premenopausal women with major depression. Joint Bone Spine 72(6): 540-3.

56. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A, Ozcakar L. (2003) Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. Psychiatry Res117(3): 271-5.

57. Yirmiya R, Bab I. (2009) Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. Biol Psychiatry 66(5): 423-32.

6 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27. rujna 1991. u Milwaukeeju u SAD-u. Nakon završene prirodoslovno-matematičke III. gimnazije u Splitu, upisala sam studij medicine 2010. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta prve godine. Za vrijeme studija bila sam članica udruženja CroMSIC i EMSA te sam sudjelovala na studentskim radionicama i kongresima. Na neurološkom kongresu u Rijeci 2016. godine s kolegicom sam izlagala prikaz slučaja "SIADH i tetraplegija uzrokovani teškim oblikom akutne intermitentne porfirije". Pri katedri interne medicine KBC-a "Sestre milosrdnice" bila sam dvije godine demonstratorica u jedinici intenzivnog liječenja. Služim se engleskim jezikom (razina znanja C1) u govoru i u pismu.

e-mail: boban.mara@gmail.com