

ОСТЕОПОРОЗ, ДЕПРЕССИЯ И ПЕРЕЛОМЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

А.Г. ЗАКРОЕВА¹, Е.В. КОЖЕМЯКИНА², О.М. ЛЕСНЯК^{3*}

¹ к.м.н. доцент кафедры семейной медицины УГМА;

² Аспирант кафедры семейной медицины УГМА;

³ д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины УГМА

Для изучения взаимосвязей остеопороза, депрессии и переломов проанализировано более 200 публикаций, для анализа отобрано 124. Остеопороз (ОП) и депрессивное расстройство (ДР) имеют несколько общих факторов риска, биологических, психологических и психосоциальных факторов, ассоциированных с обоими заболеваниями. Патогенез ОП и ДР тесно взаимосвязан. ОП и переломы ведут к развитию ДР, ухудшающего реабилитацию и снижающего приверженность терапии ОП, а ДР, в свою очередь, ассоциировано со снижением МПК, падениями и увеличением риска переломов. Целенаправленное выявление и лечение ДР у пациентов с ОП, так же как выявление и лечение ОП у пациентов с депрессией, должны стать неотъемлемой частью общемедицинской практики. Остаётся много открытых для изучения аспектов взаимосвязей ОП, ДР и переломов.



В числе изучаемых психосоциальных аспектов ОП особое место занимает депрессия – одно из распространённых социально значимых заболеваний и одна из причин потери работоспособности во всём мире. ДР характеризуется стойким, болезненно ухудшенным настроением, сниженной самооценкой, пессимизмом, потерей удовольствия от ранее любимых занятий, когнитивными, поведенческими и соматическими нарушениями [114]. ДР страдают от 6,3%–22% взрослого населения разных стран [84, 112, 117]; и от 14% до 42% лиц, живущих в домах престарелых или хосписах [10, 21]. Ещё больше распространены клинические симптомы, свидетельствующие о высоком риске ДР – их имеют от 7,2% до 49% населения [1, 2, 57, 66]. Негативное бремя ДР растёт, и к 2030 г., по мнению экспертов ВОЗ, оно займёт первое место по распространённости во всём мире [84, 114].

Современные особенности клинической картины и эпидемиологии депрессии и ОП

Эпидемиологические данные свидетельствуют о вероятных взаимосвязях ОП и ДР. Так же как и ОП, депрессией значительно чаще страдают женщины, причём заболеваемость существенно возрастает в старших возрастных группах, где составляет 10%–35,9% [2, 26, 57, 96, 112]. Некоторые из доказанных факторов риска ДР напрямую или опосредованно имеют отношение к ОП – женский пол, длительное ограничение подвижности, хроническая боль, наличие сахарного диабета, болезни или синдрома Кушинга, ревматоидного артрита [42, 45, 57, 64]. Целенаправленные исследования пожилой популяции выявили, что ДР – самое распространённое психическое расстройство в этой возрастной группе [114]. Причём чаще заболевают те, кто проживает в одиночку, теряет социальные контакты, имеет низкий уровень образования, структурные заболевания ЦНС, хроническое инвалидизирующее соматическое заболевание [10, 21, 26, 41, 96, 112]. Последний из этих факторов наиболее изучен [10, 21, 41, 53]. В частности, было показано, что наличие хронического заболевания увеличивает риск ДР у пожилых мужчин в 1,53 раза [RR 1.53, 95%CI:1.20-1.97]. У пожилых женщин этот риск возрастает в 2,4 раза [RR:2.40, 95%CI:1.94-2.97] также в случае низкой самооценки состояния здоровья [16]. Обнаружились и другие, специфические для пожилых, факторы риска ДР, имеющие отношение к ОП, падениям и переломам – ухудшение зрения и слуха, нарушения сна, недавнее выявление нового заболевания [16, 41], курение и злоупотребление алкоголем [96, 101, 112] – доказанные факторы риска ОП [3, 50].

У больных ОП большая депрессия встречается в 4%–11% случаев. При переломах, сопровождающихся постоянной болью, малоподвижностью и уменьшением социальных контактов, депрессией страдает до 47% пациентов [92, 93,

110]. Депрессивные симптомы имеет ещё большее число больных ОП – более 60% перенёсших перелом шейки бедра [93, 110]. Доказана особая роль длительного болевого синдрома как предиктора депрессии, ассоциированного с ней состояния [5, 8, 10, 37, 41, 64 103] и фактора, ухудшающего прогноз [5, 45, 64]. Поэтому результаты исследований, свидетельствующие, что ДР ухудшает течение ОП, замедляя реабилитацию и снижая приверженность лечению, были достаточно предсказуемы. Показано, что пациенты, перенесшие операцию по поводу перелома шейки бедра, через год после выписки возвращаются к повседневной активности почти в 96,7% случаев, если не имеют риска депрессии, и только в 41,2% случаев, если у них высокий риск этого расстройства [92].

Однако выявление и лечение депрессии при ОП является проблемой, в частности, из-за особенностей клинической картины современного ДР и её специфических черт, присущих пациентам преклонного возраста [45, 57, 58, 79]: отсутствия или минимальной выраженности психологических симптомов – печали, тоски, жалоб на плохое настроение [114]. ДР все чаще манифестирует только (или преимущественно) соматическими нарушениями: интенсивными, упорными болями разной локализации, слабостью, вегетативной дисфункцией, ухудшением физической работоспособности, изменениями сна, аппетита, веса. Выраженность этих симптомов тесно коррелирует с тяжестью психического расстройства [37, 42, 45, 57, 58, 79, 81]. Было обнаружено, что больных ДР в 78% случаев беспокоят постоянная усталость, полный упадок сил, в 59% случаев – субъективное ощущение, что «состояние здоровья гораздо хуже, чем у большинства друзей». В 54% случаев пациенты жалуются на «плохое физическое самочувствие последние несколько лет», в 45% – на слабость или боли в какой-либо из частей тела, чаще всего головные боли или боли в спине[!], выраженные «от умеренной степени до сильной» [103]. В пожилом возрасте часто встречаются сочетание ДР с соматической патологией [23, 75], ипохондрическая фиксация и высокая обращаемость за медицинской помощью [45]. При этом большинство больных (50–70%) имеют лёгкую или умеренную степень тяжести ДР, преимущественно соматические симптомы, и не попадает в поле зрения психиатров [84, 45, 117]. Всё вышеназванное диктует необходимость своевременного целенаправленного выявления и лечения ДР у больных с ОП в общемедицинской сети, что согласуется с рекомендациями ВОЗ, но пока не является повседневной практикой.

Дальнейшие исследования показали, что взаимосвязи ОП и ДР носят достаточно сложный и многоуровневый характер.

* e-mail: lesnyak@sky.ru

Депрессия и МПК

В 1994 г. впервые было обнаружено, что у лиц с ДР МПК на 15% ниже, чем у здоровых ровесников [91]. В нескольких последующих одномоментных популяционных исследованиях были получены согласующиеся данные [46, 88, 119], в частности, в самом масштабном, NHANES III, включавшем 1571 участника [76]. Хотя в работах, выполненных на других популяциях, не было найдено подобных ассоциаций [86, 115], обобщенные результаты свидетельствуют, что больные ДР характеризуются более низкой МПК [6, 121]. Это снижение больше выражено у женщин в период менопаузы, в сравнении с постменопаузой; у пациенток с большой депрессией, диагностированной психиатром, в сравнении с женщинами, имеющими только большое количество депрессивных симптомов [121]. В нескольких более поздних клинических исследованиях [6, 15, 28, 50, 82, 119] также было обнаружено, что у больных ДР МПК ниже, чем в контроле. Хотя не все авторы обнаружили подобные взаимосвязи [20, 24, 29, 94, 113], данные двух мета-анализов [18, 120] свидетельствуют о незначительной, но достоверной отрицательной ассоциации между выраженностью симптомов ДР и показателями МПК. У больных депрессией МПК позвоночника была ниже на 4,73% [18] и 5,9% [120], 95%ДИ соответственно –7,28%–2,19%; и –8,1%–3,8% ($p<0,0001$). МПК бедренной кости – была ниже на 3,53% [18] и на 6,0% [120], 95%ДИ соответственно –5,66% – –1,41%; и –7,9%–4,1%; ($p<0,001$), а МПК шейки бедра – ниже на 7,32% [18] (95%ДИ 10,67%–3,96%, $p<0,0005$), в сравнении с контролем. Длительность ДР увеличивала дефицит костной массы, и авторы сделали вывод, что ДР ассоциировано со снижением МПК, это имеет клиническое значение, а ДР может рассматриваться как предположительный фактор риска ОП [120].

Полученные результаты стимулировали проведение долгосрочных когортных исследований. В 3 из них было обнаружено, что у мужчин и женщин с ДР снижение МПК прогрессирует в большей степени и быстрее, чем в контрольной группе [24, 73, 91]. В других работах потери костной массы при депрессии выявить не удалось [94, 95, 115, 116]. Но обобщенные результаты подтвердили, что ДР ведет к незначительному, но достоверному снижению показателей костной массы в течение года: по бедру на 0,25% [95%ДИ 0,05–0,45%, $p=0,02$], а по позвоночнику на 0,29% [95%ДИ 0,075–0,64%, $p=0,02$] [120].

Депрессия и остеопоротические переломы.

Предметом дальнейшего научного поиска стала оценка влияния ДР на исходы ОП – переломы. Из 13 опубликованных долгосрочных исследований в 9 доказано, что депрессия (депрессивные симптомы) увеличивают их риск [19, 29, 37, 77, 83, 94, 95, 102, 115]. В 4 работах не было получено данных об увеличении риска переломов при ДР [33, 70, 113, 120]. При этом в двух исследованиях было отдельно подчеркнуто, что ДР повышает частоту переломов даже при отсутствии влияния на МПК, что имеет самостоятельное клиническое значение [95, 115]. Forsen L et al. рассчитали, что при ДР риск перелома бедра у женщин возрастает в 1,95 раз [95%ДИ=1,2–3,3], независимо от исходной массы тела, курения, уровня физической активности, соматической патологии [29]. Сводные результаты 14 исследований последних 10 лет по этой проблеме, представленные в мета-анализе Q. Wu J Liu, свидетельствуют: ДР достоверно, в 1,17 раз, увеличивает риск переломов [HR=1,17 95%ДИ 1,0–1,36, $p=0,05$] [120], а её продолжительность прогрессивно увеличивает этот риск. Шансы иметь переломы у лиц с депрессией в 1,52 раза выше, чем у здоровых [RR=1,52, 95%ДИ 1,26–1,85, $p<0,001$]. Это позволяет считать ДР не только предположительным, но и доказанным фактором риска переломов при ОП.

Патогенетические аспекты влияния ДР на МПК и переломы

На роль вероятных факторов, потенцирующих ОП при депрессии, претендуют несколько: активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ассоциированная с гиперкортизолиемией (I), напряжение, дисрегуляция, а затем истощение симпат-адреналовой НС (II); хроническое воспаление с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов; усилением катаболизма, подавлением процессов роста и пролиферации [III]; снижение уровня половых гормонов [IV] и уменьшение соотношения «гормон роста (GH)/инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1» [V] [14, 34, 39, 61]. Названные составляющие задействованы в патогенезе ДР, что продемонстрировано ещё во 2-й половине XX века. Но в последнее десятилетие к ним вновь привлечено внимание в контексте взаимодействия этих факторов друг с другом и возможного их влияния на костный метаболизм. [17, 18, 19, 28, 34, 49].

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и гиперкортизолия – узловые факторы патогенеза обоих изучаемых заболеваний [14, 39, 53, 68]. Однако у больных депрессией обнаруживают как повышение уровня кортизола и АКТГ в биологических жидкостях [30, 49, 67, 90, 111], так и нормальные показатели этих гормонов [17, 18, 28, 82]. Некоторые авторы [49, 71] сообщают, что у пациентов с ДР гиперкортизолия незначительна, но это повышение стойкое, длительное, и может быть достаточным для ускорения потери кости. В проспективном исследовании Greendale была особо подчеркнута положительная корреляция между риском переломов и уровнем кортизола мочи при ДР [33]. Однако, по результатам схожего по дизайну исследования Vreeburg SA., гиперкортизолия, ассоциированная с тяжестью ДР, – показатель, не имеющий отношения к самой депрессии, а отражающий влияние хронических соматических заболеваний, сопутствующих депрессии у пожилых людей [111].

Обобщив данные 361 исследования по данному вопросу, Stetler C et al., 2011 [97] показали, что при ДР уровень кортизола и АКТГ плазмы повышается, но активность АКТГ-рилизинг фактора не меняются, причем метаболические изменения больше выражены у лиц старшего возраста, при эндогенной, меланхолической и психотической депрессии, что согласуется с современными представлениями о патогенезе и клиническом течении разных форм ДР [97, 111]. Пока неизвестно, первична или вторична гиперкортизолия по отношению к ДР. Тем не менее её роль как фактора, способствующего потере массы кости и (прямо или опосредованно) приводящего к переломам при ДР, не должна сбрасываться со счетов и может рассматриваться как вероятная область терапевтического воздействия в будущем.

В двух крупных исследованиях были отмечены повышенные показатели концентрации адреналина, норадреналина и дофамина в моче [97] у больных ДР. Однако в уже названном исследовании POWER и нескольких других не было выявлено таких изменений [37], что их авторы связали с невысокой чувствительностью использованных тестов. Кроме этого, они предположили, что повышение уровня катехоламинов более ожидаемо для больных, переживающих начальный период стресса, – во время наибольшей активации адаптационных систем организма, нежели в последующие периоды дисрегуляции и истощения этих систем [75]. Это предположение подтверждается в целом ряде работ, выявивших гиперкатехоламинемия у больных разными формами тревожных расстройств и посттравматическим стрессовым расстройством [32, 75, 111–122]. Принимая во внимание, а) что ДР часто сочетается с тревожными расстройствами; б) что патологическая тревога и её соматические проявления – один (не обязательный) из множества оттенков спектра негативного аффекта при ДР; в) невысо-

кую чувствительность существующих методов лабораторной оценки; г) некоторые методологические ограничения исследований, можно объяснить различия лабораторных показателей при ДР в разных работах. Высказанным предположениям не противоречат и клинические данные [70, 90, 122], свидетельствующие о снижении риска переломов на фоне терапии β -блокаторами, не влияющими напрямую на костный метаболизм, но снижающими симпатно-адреналовую активность.

С концепцией хронического стресса согласуется обнаруживаемое увеличение концентрации маркеров воспаления в крови у больных депрессией [49, 105]. Разные авторы выявили у больных ДР повышение концентрации фактора некроза альфа (TNF- α), С-реактивного протеина (СРП), интерлейкина 6 (IL-6) [50, 62, 123], увеличение числа лейкоцитов и концентрации фибриногена периферической крови [58], аналогично таковым при ОП [31, 123]. В мета-анализе Howgen MB было подсчитано, что при ДР увеличиваются практически все доступные к измерению маркеры воспаления, и существует положительная корреляционная связь между уровнем воспалительных маркеров крови и выраженностью психического расстройства, независимая от возраста, пола, ИМТ, проводимой терапии [40]. Таким образом, сопровождающее депрессию хроническое неинфекционное воспаление, которое, как было доказано ранее, индуцирует потерю костной массы, подавляет процессы роста, пролиферации и усиливает катаболизм, может занять своё место в ряду других вероятных путей воздействия ДР на ОП и переломы.

Изучается роль других изменений метаболизма в патогенезе ДР и ОП. Есть данные о снижении уровней С-терминального телопептида коллагена I типа и остеокальцина плазмы [49, 50], равно как и данные о повышении этих индексов у больных депрессией [28, 54, 70]. По данным Negran et al. 2000, у пациенток с депрессией одновременно повышен уровень как остеокальцина (маркера функции остеобластов), так и С- и N-телопептида (маркеров функции остеокластов); а уровень паратгормона ниже, чем у здоровых [38]. Другие исследователи сообщали о повышенном уровне паратгормона, щелочной фосфатазы, и снижении концентрации ионизированного кальция сыворотки у больных депрессией [28]. В нескольких публикациях указано, что депрессия ассоциирована с нарушением экспрессии инсулина в поджелудочной железе, адипонектина в жировой ткани и гиперинсулинемией [70, 97, 109]. Эти биохимические изменения при ДР были ассоциированы с изменением толерантности к глюкозе, увеличением сердечно-сосудистого риска и даже показателями смертности [58]. Изучается роль лептина – гормона, содержащегося в адипоцитах, угнетающего костеобразование, и активирующего симпатическую нервную систему [13, 45, 85]. В нескольких работах указано, что его уровень одинаков у лиц с депрессией и в контроле [60], в других – были найдены положительные ассоциации между повышенным уровнем лептина сыворотки и наличием депрессивного расстройства [13, 17, 18, 28, 42, 53, 109]. Все эти данные требуют дальнейшего изучения.

Обмен витамина Д и депрессия

На сегодняшний день доказано, что недостаток витамина Д (концентрация в крови <30 ng/mL) широко распространён в популяции лиц старше 65 лет – в 40–100% случаев [9, 11, 12, 48]. Также однозначны данные, свидетельствующие в пользу снижения показателей смертности у пожилых на фоне терапии витамином Д 800 МЕ/сутки при увеличении его концентрации в сыворотке [12, 11, 63]. Но в последние годы было обнаружено также, что дефицит витамина Д тесно ассоциирован с плохим настроением и даже коррелирует с тяжестью депрессии [48, 72, 82, 118]. К сожалению, эти работы были проведены на разных, в том числе неклинических

и смещённых, выборках. Существенно разнятся количество наблюдений, пол, возраст, социокультурные и расовые признаки участников, методы измерения и статистической обработки. При этом было обнаружено несколько клинко-лабораторных находок, согласующихся с современными представлениями о роли витамина Д, паратгормона и кальция в патогенезе ДР и ОП. У женщин с ДР концентрация холекальциферола снижалась параллельно снижению концентрации ионизированного кальция плазмы [28]. У пациенток с мягкой депрессией уровень витамина Д крови в среднем был на 14% ниже, а у женщин с большим депрессивным эпизодом – на 28% ниже, чем в контроле; а уровень паратгормона сыворотки при мягкой депрессии был на 5%, а при тяжёлой – на 33% выше, чем в контроле ($p < 0,005$) [118]. Пожилые женщины с концентрацией витамина Д крови <50 нмоль/л в 2 раза чаще заболевали большим ДР в течение последующих 3 и 6 лет, чем женщины с нормальным уровнем витамина Д [HR=2.0; 95%ДИ 1.2-3.2; $p=0.005$] [72].

В нескольких когортных исследованиях и РКИ назначение витамина Д даже приводило к купированию мягкой депрессии [48, 50, 80]. Дозы и продолжительность терапии варьировали, а в 2 работах было отмечено, что не только витамин Д, но и инсоляция улучшали состояние больных [50, 12], что было ассоциировано со снижением концентрации паратгормона без увеличения сывороточного кальция [48]. Однако в других РКИ, несмотря на увеличение концентрации витамина Д у лиц, принимавших холекальциферол, динамики симптомов депрессии не наблюдалось [11, 12, 89]. Пока неизвестно, влияет ли витамин Д на обмен моноаминов, стресс-реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и на купирование тяжёлой и умеренной депрессии, а также является ли витамин Д протекторным фактором для депрессии. Всё это требует дальнейшего изучения.

Гендерные аспекты взаимосвязей депрессии и ОП

Как ни парадоксально, но многие гендерные аспекты ОП и депрессии оказались недостаточно изучены, в частности, причины, по которым подверженность переломам у женщин с ДР увеличивается в большей степени, нежели у депрессивных мужчин [94]. Ряд авторов связывают это с особенностями гормонального статуса, изначально меньшими размерами костей и общей костной массой у женщин [3, 53]. Отмечается, что женщины теряют костную ткань быстрее и в большем количестве в связи с менопаузой и большей продолжительностью жизни [53], а также то, что женщины заболевают депрессией чаще, чем мужчины. Отмечалось, что ДР у мужчин сопровождается сравнительно большим дефицитом костной массы, в сравнении с женщинами [36, 76, 116]. При этом, по некоторым данным, повышенная склонность к переломам у мужчин с ОП наблюдалась при более высоких показателях МПК, чем у женщин [15, 36]. Собственно роли эстрогенов в патогенезе найденных ассоциаций в литературе уделено немного внимания. Возможно, это обусловлено тем, что не пока не выявлено значимых различий в традиционных (хотя и не прямых) показателях, характеризующих обмен эстрогенов, между женщинами с депрессией и в контроле: числе беременностей, возрасте наступления менархе, приёме эстрогенов, нарушениях менструальной функции и т.д. [25, 28, 82]. Не известна до конца роль антидепрессантов с позиции их воздействия на обмен половых гормонов [70].

Психосоциальные факторы риска депрессии и ОП

Ещё один аспект возможного взаимовлияния депрессии и ОП – несколько взаимосвязанных психосоциальных факторов риска и ассоциированных с ДР и ОП состояний. К ним можно отнести: курение; нарушения питания; злоупотре-

бление алкоголем; низкий ИМТ < 20 кг/м² и/или вес < 57 кг; низкую физическую активность, склонность к падениям, в том числе, связанную с немощностью, нарушения сна. Работ, посвящённых системному анализу психосоциальных аспектов ДР и ОП, не было найдено. Изучались отдельные психосоциальные составляющие, причём результаты работ иногда противоречат друг другу.

Курение и злоупотребление алкоголем – факторы риска ОП [3, 51, 52]. Что касается депрессии, то есть работы, в которых показано достоверное 1, 2, 2-х и 3-кратное увеличение доли курильщиков среди больных ДР [18, 101], равно как исследования, не выявившие подобных различий [25, 26, 28, 82, 88, 93, 116]. Тем не менее два недавно завершившихся в Германии и Японии когортных исследования, целенаправленно изучавших здоровье пожилых людей, доказали, что курение – специфический фактор риска депрессии для лиц старше 75 лет [101, 112]. Проблемы, связанные с избыточным употреблением алкоголя, у больных депрессией также наблюдаются чаще, чем в популяции [28, 36, 46, 76, 116]. В двух работах злоупотребление алкоголем даже было доказано как фактор риска депрессии: для лиц старше 75 лет [112] и для афроамериканцев [96]. То есть роль курения и алкоголя в иерархии факторов, снижающих МПК и увеличивающих риск переломов при ДР, требует дальнейшего изучения.

Малоподвижный образ жизни – другой ассоциированный с потерей костной массы фактор, имеющий отношение к ДР. В ряде работ отмечается, что пациенты с ДР ведут «неправильный», менее активный образ жизни, чем здоровые, независимо от наличия других ограничивающих физические возможности детерминант [59, 88]. В других работах различия в уровне физической активности между депрессивными пациентами и в контроле не было найдено [28, 77]. При этом не учитывалось, что уровень физической активности значительно отличается у больных разными клиническими формами и тяжестью ДР, что требует учёта при проведении дальнейших исследований.

Не изучена до конца роль слабости (упадка сил) – одного из главных симптомов ДР [114], как возможного участника патологической цепочки: «депрессия → слабость → снижение физической активности → склонность к падениям → переломы» [74]. Исследуются нарушения сна, являющиеся неотъемлемой составляющей большого ДР, как возможный фактор, увеличивающий риск переломов при депрессии [70, 79, 83, 99]. Механизмами этого влияния, наряду с закономерным снижением концентрации внимания, устойчивости и большей склонностью к падениям при бессоннице, исследователи называют гиперкортизолемию и стимуляцию высвобождения провоспалительных цитокинов, ассоциированные с инсомнией. Не исключается влияние на частоту переломов и таких специфических для пожилой популяции факторов ДР, как ухудшение зрения и слуха [70]. Возможно, последние являются конфаундерами, увеличивающими одновременно как риск ДР, так и частоту падений, но это требует уточнения. При всём вышесказанном исследований, в которых была бы доказана роль увеличенного числа падений при ДР как самостоятельного предиктора переломов, независимо от влияния депрессии на МПК, недостаточно, и они несут методологические ограничения [59, 74, 115].

Данные о взаимосвязях между депрессией, ОП и питанием противоречивы. Пока доказано лишь, что различий в показателях потребления кальция у лиц с ДР и в контроле нет [25, 28, 76]. При этом в настоящее время трансформируются представления о взаимосвязях ДР, ОП и массы тела. Ещё в середине XX века с депрессией связывали в основном, ухудшение аппетита, снижение удовольствия от еды и потерю веса, а дефицит массы тела был доказан как предиктор переломов, в частности шейки бедра [22, 49, 59, 109]. Однако недавние эпидемиологические находки

свидетельствуют в пользу увеличения распространённости депрессии у женщин с ожирением или избыточным весом [19, 48, 65]. В ряде работ 2000–2010 гг. ожирение было названо ассоциированным с депрессией состоянием [17, 19, 41, 72, 96, 101]. Было доказано, что ожирение увеличивает шанс заболеть депрессией в 1,55 раз [95% ДИ 1.22–1.98; $p < 0,001$], а избыточный вес – в 1,27 раз [95% ДИ, 1.07–1.51; $p < 0,01$]. В свою очередь, у больных ДР возрастали шансы к развитию ожирения (не избыточного веса) в будущем [69]. Sriwattanakomen et al. назвали ожирение предиктором ДР для афроамериканцев [96]. В контексте влияния депрессии на ОП и переломы обнаружилась ещё одна закономерность, связанная с массой тела: по данным исследования POWER и других, ДР одновременно увеличивало риск как потери костной массы, так и абдоминального ожирения [19, 73]. Была выдвинута гипотеза, что не только дефицит веса, но и абдоминальное ожирение, сопряжённое с метаболическим синдромом и депрессией (опосредованно), может негативно влиять на костный обмен. Составляющие предполагаемого общего патологического процесса, лежащего в основе депрессии и ОП, авторами были дополнены гиперинсулинемией, абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [19, 73].

В целом, полученные из разных источников, несистематизированные данные о психосоциальных аспектах ОП и ДР могут послужить толчком к новым, объединяющим исследованиям и пересмотру клинических подходов к ведению больных.

Потенциальные конфаундеры

В качестве конфаундеров – состояний, влияющих как на ДР, так и на ОП, а поэтому изменяющих результаты исследований, могут выступать ряд соматических заболеваний (сахарный диабет, эпилепсия, болезнь Крона, ревматоидный артрит и СКВ), а также приём психотропных препаратов. В частности, показано, что сахарный диабет ассоциирован как с увеличением риска ДР, так и снижением МПК [107, 114]. Причём при диабете 2 типа чаще встречается нормальная или повышенная МПК, тогда как диабет 1 типа более стойко ассоциирован со сниженной МПК, при этом диабет 1, и 2 типа сопряжён с увеличением риска переломов [10, 109]. Эпилепсия, болезнь Крона, РА и СКВ – состояния, увеличивающие и потерю МПК, и риск большого ДР. Часть из этих ассоциаций, возможно, имеет ятрогенные причины [21, 23, 70, 120]. Исследований по комплексной оценке роли этих заболеваний для депрессии и ОП пока не проводилось.

В качестве фармакологических препаратов, которые могут изменять МПК, влиять на риск падений и переломов и изменить течение депрессии, могут выступать: глюкокортикоиды, препараты лития, антиконвульсанты, антидепрессанты, антипсихотические препараты, эстрогены, статины, тиазидовые диуретики [70]. Наиболее изучены антидепрессанты. Но оценить их влияние на МПК и переломы по результатам многих из уже названных исследований оказалось затруднительно. В части работ по оценке ассоциаций ДР и МПК указано, что психофармакотерапия рассматривалась либо как критерий исключения, либо проводилась специальная статистическая подгонка для нивелирования влияния лечения на результаты [46, 70, 86, 88, 91, 119]. В тех работах, где указано, что приём антидепрессантов учитывался, МПК у лиц с депрессией не отличалась достоверно от контроля [94, 115, 116]. Ещё в нескольких работах, где лечение антидепрессантами рассматривалось как самостоятельный фактор, были найдены ассоциации между депрессией и МПК, но приём лекарств никак не отражался на результатах [70, 91]. В некоторых работах [56, 76, 77] было постулировано отсутствие ассоциаций между лечением антидепрессантами и МПК, хотя другие авторы обнаружили, что приём селективных ингибиторов захвата серотонина (СИОЗС) сопряжён

со снижением МПК в поясничной области и бедре [15, 87]. При этом ни в одном из этих исследований диагноз депрессии не был установлен клинически (использовались различные опросники), а конечной точкой не были переломы. Но их результаты несколько ограничили применение антидепрессантов класса СИОЗС в дальнейшем [24, 25, 35].

Что касается переломов, то выявлено, что их число при лечении антидепрессантами возрастает независимо от класса препаратов [43, 78, 87, 100, 163]. Наибольший риск был показан Van der Brand et al: применение СИОЗС увеличивало риск переломов бедренной кости или шейки бедра в 2,35 раза [ДИ 95% 1,94–2,84], а трициклических антидепрессантов – в 1,76 раз [ДИ 95% 1,45–2,15] [104]. По данным Vestergaard [106, 108] и Ziere G [124], на частоте переломов, всё же более негативно сказывалось использование СИОЗС, чем препаратов других групп. Но во всех названных работах было указано, что текущее (продолжающееся) употребление психотропных лекарств было более строгим предиктором переломов, нежели употребление антидепрессантов в прошлом. При этом не учитывалось клиническое течение самой депрессии. Поэтому не удалось получить ответа на вопрос: являются ли переломы следствием психофармакотерапии, самого ДР, или что-то влияло на то и на другое? Одно из объяснений увеличения риска переломов на фоне психофармакотерапии – возрастающая частота падений, сопряжённых с риском переломов [78, 87, 108, 120], из-за побочного действия психотропных лекарств [7, 106, 108].

Таким образом, проведённые исследования позволяют сделать ряд выводов: ОП и ДР имеют ряд общих факторов риска и патогенетических факторов, ассоциированных с обоими заболеваниями. ОП и переломы, сопряжённые с болью, физическими ограничениями, социальной изоляцией, приводят к развитию ДР, ухудшающего реабилитацию и снижающего приверженность терапии ОП. ДР, в свою очередь, ведёт к снижению МПК и увеличению риска переломов. Возможно, что этот эффект реализуется за счёт снижения МПК, увеличения падений, изменения поведения при депрессии, не исключено также влияние фармакотерапии. Целенаправленное выявление и лечение ДР у пациентов с ОП, также как выявление и лечение ОП у пациентов с ДР, должны стать неотъемлемой частью терапевтической практики.

SUMMARY

To study the relationship of osteoporosis, depression and fractures analyzed more than 200 publications, selected for analysis 124. Osteoporosis (OP) and depressive disorder (DD) have several common risk factors. Biological, psychological and psychosocial factors associated with both diseases. The pathogenesis of OP and DD are closely correlated. OP and fractures lead to the development of DD, degrades rehabilitation and reduce adherence to OP therapy. DD in turn is associated with a decrease in BMD and an increase the risk of falls and fractures. Early detection and treatment of DD in patients with OP, as well as detection and treatment of OP in patients with depression should be an integral part of general medical practice.

Keywords: osteoporosis, depression, falls fractures.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закроева А.Г. Андриянова О.В., Солодовников А.Г. Сравнительное исследование показателей психического здоровья и их ассоциаций с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в сельской и городской популяциях. Уральский медицинский журнал 2009 2[56], с 83–93.
2. Закроева А.Г. Андриянова О.В., Солодовников А.Г. Исследование качества жизни, распространённости тревожных и депрессивных расстройств у сельского населения Свердловской области Уральский медицинский журнал. 2007. № 11[39]. Приложение к журналу. С. 7–10.
3. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

4. 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 Mar;61(3):416–20.
5. Ang QQ, Wing YK, He Y, Sulaiman AH, Chiu NY, Shen YC, Wang G, Zhang C, Lee KH, Singh P. Association between painful physical symptoms and clinical outcomes in East Asian patients with major depressive disorder: a 3-month prospective observational study. *Int J Clin Pract.* 2009 Jul; 63[7]:1041–9.
6. Bab I.A., Yirmiya R., Depression and bone mass. *Ann NY Acad Sci.* 2010, Mar: 1: 1192 [1].
7. Bab I.A., Yirmiya R., Depression, selective serotonin inhibitors and osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2010 Sep 1.
8. Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med.* 2008 Oct;70[8]:890–7.
9. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporosis Int.* 2006;17[3]:441–6.
10. Barca ML, Selbaek G, Laks J, Engedal K. Factors associated with depression in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009 Apr;24[4]:417–25.
11. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Feb;8[1]:4–33.
12. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL, Dodd S. Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Med Hypotheses.* 2007;69[6]:1316–9. Epub 2007 May 11.
13. Blum M, Harris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003;73:27–32.
14. Brown ES Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Oct;1179:41–55.
15. Cauley J., Fullman R., Stone R, Factors associated with the lumbar spine and proximal femur BMD in older men. *Osteoporosis Int* 2007; 16: 1525–1537.
16. Chang-Quan H, Xue-Mei Z, Bi-Rong D, Zhen-Chan L, Ji-Rong Y, Qing-Xiu L. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age Ageing.* 2010 Jan;39[1]:23–30.
17. Cizza G, Nguyen VT, Eskandari F, Duan Z, Wright EC, Reynolds JC, Ahima RS, Blackman MR, POWER Study Group. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression [POWER] study. *J Clin Psychiatry.* 2010 Aug; 71[8]:1079–87.
18. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgoutis L, Csako G Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2010 Jun;42[7]:467–82.
19. Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13[1]:73–87.
20. Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H. Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res.* 1999 Jan;46(1):29–35.
21. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2003 Jun;160[6]:1147–56.
22. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporosis Int.* – 2005. – № 16. – P. 1330–1338.
23. Devenand DP. Comorbid psychiatric illness in late life depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:236–42.
24. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Cauley JA, Whooley MA, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jun;55[6]:824–31.
25. Diem SJ. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007;167:1240–1245.
26. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 May;113[5]:372–87.
27. adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:1181–1188.
28. Eskandari F, Duan Z, Wright EC, Reynolds JC, Ahima RS, Blackman MR, Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med.* 2007;167:2a9–2336.
29. Forsen L, H. E. Meyer, A. J. Sogaard, S. Naess, B. Schei, and T. H. Edna Mental distress and risk of hip fracture. Do broken hearts lead to broken bones? *J Epidemiol Community Health.* 1999 June; 53[6]: 343–347.
30. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, Gettes DR, Evans DL. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry.* 2005 Apr 15;57(8):911–7.

31. Ganesan K, Tekleahaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.* 2005 Mar; 97 [3]:329–33.
32. Golier JA, Yehuda R, Bierer LM, Mitropoulou V, New AS, Schmeidler J, Silverman JM, Siever LJ. The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am J Psychiatry* 2003;160:2018–24.
33. Greendale G, Unger J, Rower J. The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur Studies. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:799–803.
34. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, Thalassinou N. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol [Oxf]* 2003;58:72–7.
35. Haney E., Chan B., Diem S., Associations of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Int Med* 2007; 167 1246–1251.
36. Haney EM, Bliziotis MM. Male osteoporosis: new insights in an understudied disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:423–428.
37. Hartman JM, Berger A, Baker K, Bolle J, Handel D, Mannes A, Pereira D, St Germain D, Ronsaville D, Sonbolian N, Torvik S, Calis KA, Phillips TM, Cizza G; P.O.W.E.R. [Premenopausal, Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression] Study Group. Quality of life and pain in premenopausal women with major depressive disorder: the POWER Study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Jan 18;4:2.
38. Herrán A, Amado JA, García-Unzueta MT, Vázquez-Barquero JL, Perera L, González-Macías J. Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2000 Nov-Dec; 62[6]:779–82.
39. Heuser I. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis in depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:10–3.
40. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009 Feb;71[2]:171–86.
41. Huang CQ, Dong BR, Lu ZC, Yue JR, Liu QX. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res Rev.* 2010 Apr;9[2]:131–41. Epub 2009 Jun 11.
42. Huang K-C, Cheng W-C, Yen R-F, Tsai K-S, Tai T-Y, Yang W-S. Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clin Endocrinol* 2004;61:204–8.
43. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003 Jul 1;158(1):77–84.
44. Huijbregts KM, van der Feltz-Cornelis CM, van Marwijk HW, de Jong FJ, van der Windt DA, Beekman AT. Negative association of concomitant physical symptoms with the course of major depressive disorder: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2010 Jun;68[6]:511–9.
45. Iwamoto I, Oouchi T, Kosha A, Murakami M, Fujino T, Nagata Y. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1060–4.
46. Jacka FN, Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Dodd S, Nicholson GC, Berk M. Depression and bone mineral density in a community sample of perimenopausal women: Geelong Osteoporosis Study. *J Menopause.* 2005 Jan-Feb;12(1):88–91.
47. Jain R. The epidemiology and recognition of pain and physical symptoms in depression. *J Clin Psychiatry.* 2009 Mar 9;70[3]:e04.
48. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med.* 2008 Dec;264[6]:599–609. Epub 2008 Sep 10.
49. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, Schweiger U. Cortisol, the cortisol–dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*
50. Kai G, Kahl M.D., Sebastian Rudolf, Beate M. Stoeckelhuber, M.D., Leif Dibbelt, M.D., Hans-Björn Gehl, M.D., Kerstin Markhof, Fritz Hohagen, M.D., and Ulrich Schweiger, M.D. Bone Mineral Density, Markers of Bone Turnover, and Cytokines in Young Women With Borderline Personality Disorder With and Without Comorbid Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 162:168–174, January 2005 © 2005 American Psychiatric Association.
51. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737–42. Epub 2004 Sep 29.
52. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):155–62. Epub 2004 Jun 3.
53. Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – № 19. – P. 893–899.
54. Kavuncu V, Kuloglu M, Kaya A, Sahin S, Atmaca M, Firidin B. Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J.* 2002 Feb;43(1):101–8.
55. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication [NCS-R]. *JAMA.* 2003 Jun 18;289[23]:3095–105.
56. Kinjo M., Setoguchi S., Schneeweiss S, Solomon DH. Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *Am J Med* 2005; 118 1414. e7–1414e12.
57. Koopmans PC, Roelen CA, Bültmann U, Hoedeman R, van der Klink JJ, Groothoff JW. Gender and age differences in the recurrence of sickness absence due to common mental disorders: a longitudinal study. *BMC Public Health.* 2010 Jul 20; 10:426. Epub 2010 Jul 20.
58. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener JS. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med.* 2010 Sep;72[7]:626–35.
59. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index—a population-based study. *Bone.* 2006;39:385–391.
60. Kraus T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology.* 2001;73:243–247.
61. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481–8.
62. Lanquillon S, Krieg J-C, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:370–9.
63. Lee DM, Tajar A, O'Neil T.W. Lower vitamin D levels are associated with depression among community dwelling European men. *J Psychopharmacol.* 2010 Sep 7.
64. Lee P, Zhang M, Hong JP, Chua HC, Chen KP, Tang SW, Chan BT, Lee MS, Lee B, Gallagher GL, Dossenbach M. Frequency of painful physical symptoms with major depressive disorder in asia: relationship with disease severity and quality of life. *J Clin Psychiatry.* 2009 Jan;70[1]:83–91.
65. Legenbauer T, De Zwaan M, Benecke A, Muhlans B, Petrak F, Herpertz S. Depression and anxiety: their predictive function for weight loss in obese individuals. *Obes Facts.* 2009;2[4]:227–34.
66. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7[Suppl 1]:3–7. Epub 2011 May 31.
67. Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, Schweiger U, Philipsen A, Hellhammer DH, Bohus M. Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2004;38:559–65.
68. Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Oct; 34[9]:1272–83. Epub 2009 May 5.
69. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220–9.
70. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int.* 2008 Jan;19[1]:1–12.
71. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med.* 1996 Oct 17;335[16]:1176–81.
72. Milaneschi Y, Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95[7]:3225–33. Epub 2010 May 5.
73. Milliken LA, Wilhelmy J, Martin CJ, Finkenthal N, Cussler E, Metcalfe L, Guido TA, Going SB, Lohman TG. Depressive symptoms and changes in body weight exert independent and site-specific effects on bone in postmenopausal women exercising for 1 year. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 May;61[5]:488–94.
74. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2004. – № 52. – P. 1121–1129.
75. Muhsen K, Lipsitz J, Garty-Sandalon N, Gross R, Green MS. Correlates of generalized anxiety disorder: independent of comorbidity with depression: Findings from the first Israeli National Health Interview Survey [2003–2004]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008;43:898–904.
76. Mussolino ME. Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychosom Med.* 2004;66:533–537. [PubMed].
77. Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep.* 2005;120:71–75.

78. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Kivelä SL. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study *BMC Public Health*. 2010 Jul 6;10:396.
79. Paudel ML, Taylor BC, Diem SJ, Stone KL, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association between depressive symptoms and sleep disturbances in community-dwelling older men. *Am J Geriatr Soc*. 2008 Jul;56[7]:1228–35.
80. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, Mustian KM, Janelins MC, Purnell JQ, Morrow GR. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127[1]:171–7. Epub 2011 Mar 8.
81. Perugi G, Canonico PL, Carbonato P, Mencacci C, Muscettola G, Pani L, Torta R, Vampini C, Fornaro M, Parazzini F, Dumitriu A; Come To Me Study Group/ Unexplained somatic symptoms during major depression: prevalence and clinical impact in a national sample of Italian psychiatric outpatients. *Psychopathology*. 2011;44[2]:116–24.
82. Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, Stefanović D, Radonjić N, Ristić G, Damjanović A, Paunović V. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone*. 2008;42:582–590.
83. Pritola M., Vahlberg T., Isoaho R., Aarino P., Kivela SL., Predictors of fractures among the aged: a population-based study with 12-year follow-up in Finnish municipality. *Aging Clin Exp Res* 20[3]: 242–252.
84. Rait G, Walters K, Griffin M, Buszewicz M, Petersen I, Nazareth I. Recent trends in the incidence of recorded depression in primary care. *Br J Psychiatry*. 2009 Dec;195[6]:520–4.
85. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schonau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998;63:453–5.
86. Reginster JY, Deroisy R, Paul I, Hansenne M, Anseau M. Depression vulnerability is not an independent risk factor of osteoporosis in postmenopausal women. 1999 *Maturitas* 33: 133–137.
87. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 22;167[2]:188–94.
88. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:732–736.
89. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berk M. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011 May;198[5]:357–64.
90. Schlienger RG. Use of beta-blockers and risk of fractures. *Jama*. 2004;292:1326–1332.
91. Schweiger U, Weber B, Deuschle M, Heuser I. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:118–20.
92. Shyu YI, Chen MC., Cheng HS., Liang J, Wu CC, Deng -C. Wu CC, Tsai W-C. Severity of depression risk predicts health outcomes and recovery following for hip-fractured elders. *Osteoporosis Int* [2008] 19: 1541–1547.
93. 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 Jan;34[1]:140–4.
94. Sogaard A.J., Joakimsen R.M., Tverdal A., Fonnebo V., Magnus J.S., Berntsen G.K.R., Long-term mental distress, bone mineral density and non-vertebral fractures. The Tromsø Study. *Osteoporosis Int* 2005 16: 887–897.
95. Spangler L., Scholes D, Brunner R L., Robbins J, Reed S/D, Newton K M., Melville J. L., MD, LaCroix A.Z., . Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. *J Gen Intern Med*. 2008;23 [5]:567–574. Published online 2008 February 20. doi: 10.1007/s11606-008-0525-0.
96. Sriwattanakomen R, McPherron J, Chatman J, Morse JQ, Martire LM, Karp JF, Houck PR, Bensasi S, Houle J, Stack JA, Woods M, Block B, Thomas SB, Quinn S, Reynolds CF 3rd. A comparison of the frequencies of risk factors for depression in older black and white participants in a study of indicated prevention. *Int Psychogeriatr*. 2010 Dec; 22[8]:1240–7.
97. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011 Feb-Mar;73[2]:114–26. Epub 2011 Jan 21.
98. Stewart A., Hirani G. Relationship Between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Older Residents From a National Survey Population *Psychosom. Med*. 2010;72:608–612.
99. Stone K.L. Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – № 54[8]. – P. 1177–1183.
100. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis // *Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 30[2]. – P. 171–184.
101. Tanaka H, Sasazawa Y, Suzuki S, Nakazawa M, Koyama H. Health status and lifestyle factors as predictors of depression in middle-aged and elderly Japanese adults: a seven-year follow-up of the Komo-Ise cohort study. *BMC Psychiatry*. 2011 Feb 7;11:20.
102. Tolea MI, Black SA, Carter-Pokras OD, Kling MA. Depressive symptoms as a risk factor for osteoporosis and fractures in older Mexican American women. *Osteoporosis Int*. 2007;18:315–322.
103. Vaccarino AL, Sills TL, Evans KR, Kalali AH. Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2008 Oct;110[3]:270–6. Epub 2008 Feb 15.
104. Van der Brand M.W.M., Samson M.M., Pouwels S. T.P. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporosis Int* 2009 20: 1705–1713.
105. Van West D, Maes M. Activation of the inflammatory response system: a new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrinol Lett* 1999;20:11–7.
106. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2008;82:92–101.
107. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // *Osteoporosis Int.* – 2007. – № 18. – P. 427–444.
108. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and risk of fracture. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 807–816.
109. Vickers MH, Reddy S, Ikenasio BA, Breier BH. Dysregulation of the adipoinflammatory axis – a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming. *J Endocrinol* 2001;170:323–32.
110. Voshaar RC, Banerjee S, Horan M, Baldwin R, Pendleton N, Proctor R, Tarrier N, Woodward Y, Burns A. Predictors of incident depression after hip fracture surgery. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Sep;15[9]:807–14. Epub 2007 Aug 13.
111. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66[6]:617–26.
112. Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Köhler L, Jessen F, Maier W, Fuchs A, Pentzek M, Kaduszkiewicz H, Bachmann C, Angermeyer MC, Lupp M, Wiese B, Mösch E, Bickel H; German AgeCoDe Study group [German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients]. Prevalence and risk factors for depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older *J Affect Disord*. 2008 Dec;111[2-3]:153–63.
113. Whitson H. E., Sanders L., Pieper C F., Gold D. T., Papaioannou A., Richards J. B., Adachi J. D., Lyles K.W., the CaMos Research Group. Depressive symptomatology and fracture risk in community-dwelling older men and women *Aging Clin Exp Res*. 2008 December; 20[6]: 585–592.
114. WHO Guide to Mental and Neurological Health in Primary Care. World Health Organization / Ed. Rachel Jenkins. – 2004. – 305 p.
115. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Arch Intern Med. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. 1999 Mar 8;159[5]:484–90.
116. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC. Depressive symptoms and bone mineral density in older men. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:88–92.
117. Williams DR, González HM, Neighbors H, Nesse R, Abelson JM, Sweetman J, Jackson JS. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64[3]:305–15.
118. Witte J. G. Hoogendijk MD, PhD; Paul Lips, MD, PhD; Miranda G. Dik, PhD; Dorly J. H. Deeg, PhD; Aartjan T. F. Beekman, MD, PhD; Brenda W. J. H. Penninx, PhD. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65[5]:508–512.
119. Wong S.Y.S., Lau E.M.C., Lynn H, Leung P.C., Woo J., Cummings S.R., Orwoll E. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr Os Osteoporosis Int 2005 16: 610–615.
120. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporosis Int*. 2010 Oct;21[10]:1627–35. Epub 2010 Mar 4.
121. Yirmiya R., Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2009 Sep 1: 66[5]:423–32.
122. 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;25:559–564.
123. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, De Groote D, Zangerle PF, Collette J, Franchimont N, Geenen V, Albert A, Reginster JY. Increase in cytokine production [IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF] by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1997; 26:63–71.
124. Zieme 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;28:411–417.