

Mira Hulkkonen

# DEPRESSIO JA OSTEOPOROOSI

Kirjallisuuskatsaus

# TIIVISTELMÄ

Hulkkonen, Mira: Depressio ja osteoporoosi – kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Ohjaaja: Professori Merja Viikki

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Kesäkuu 2023

---

Useissa tutkimuksissa on havaittu yhteys depression ja heikentyneen luuntiheyden välillä. Lisäksi depressiolääkkeiden, erityisesti SSRI-lääkkeiden, on raportoitu vaikuttavan luukudokseen, mutta tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli koota yhteen tietoa tutkimuksista, jotka käsittelevät depressiota ja osteoporoosia. Katsaukseen löytyi yhteensä 16 tutkimusartikkelia julkaisuvuosilta 2007–2020. Katsausartikkeleissa tarkasteltiin depression tai depressio-oireiden vaikutusta luuntiheyteen ja luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin. Lisäksi osa katsausartikkeleista tarkasteli SSRI-lääkkeiden ja trisyklisten depressiolääkkeiden vaikutuksia luukudokseen.

Useissa tutkimuksissa depressio tai depressio-oireet olivat yhteydessä pienentyneeseen luuntiheyteen tai muutoksiin luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineissa. Luuntiheysmittauksia koskevissa meta-analyseissä efektikoot vaihtelivat tutkimuksesta ja luuntiheyden mittauskohdasta riippuen ( $d=-0,12...-0,41$ ). Meta-analyseissä yhteys depression ja pienentyneen luuntiheyden välillä näytti korostuvan niissä tutkimuksissa, joissa depression arviointi perustui standardoituihin kriteereihin itsearviointikyselyiden sijaan. Laajassa meta-analyysissä lannerangan luuntiheys oli depressiota sairastavilla 4,7 % pienempi verrattuna terveisiin henkilöihin, kun depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin ja 2,3 % pienempi, kun depressio-oireita oli arvioitu itsearviointikyselyillä.

Kuusi tähän katsaukseen löytynyttä artikkelia tarkasteli depressiolääkkeiden vaikutuksia luukudokseen. Osassa tutkimuksista havaittiin SSRI-lääkkeiden käyttäjillä pienentynyt luuntiheys tai muutoksia aineenvaihdunnan merkkiaineissa verrattuna lääkkeitä käyttämättömiin henkilöihin.

Katsausartikkeleiden perusteella vaikuttaa mahdolliselta, että depressiopotilaat saattavat olla suuremmissa riskissä osteoporoosin kehittymiselle. Aiheesta tarvittaisiin lisää laadukasta tutkimusta, jossa depressio-oireita on arvioitu huolellisesti ja luukudokseen vaikuttavia tekijöitä (kuten ikä, paino, tupakointi, fyysinen aktiivisuus, ravitsemus, sairaudet ja lääkitykset) on otettu kattavasti huomioon.

Osteoporoosi on sairautena ”hiljainen” ja usein ensimmäinen merkki siitä on luunmurtuma. Osteoporoosin ehkäisyssä elintavoilla on keskeinen merkitys. Depressiopotilaita kohtaavan lääkärin olisi hyvä pitää mielessä, että useissa tutkimuksissa on saatu viitteitä luukudoksen muutoksista depressiota sairastavilla. Luiden terveyttä tukeviin elintapoihin olisikin depressiopotilaiden kohdalla syytä kiinnittää erityistä huomiota.

Avainsanat: psykiatria, depressio, masennus, osteoporoosi, luuntiheys

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

*Terveudeksi on iloinen sydän,  
mutta murtunut mieli kuivuttaa luut.  
(Sananlaskut 17:22)*

*A merry heart does good, like medicine,  
But a broken spirit dries the bones.  
(Proverbs 17:22)*

# **SISÄLLYS**

<b>1 JOHDANTO</b> .....	<b>1</b>
1.1 Depressio .....	1
1.1.1 Depression diagnostiikka ja hoito .....	1
1.1.2 Depressioläkkeet .....	3
1.1.2.1 SSRI-läkkeet.....	3
1.1.2.2 Trisykliset depressioläkkeet .....	4
1.1.3 Depressio yhteiskunnassa .....	4
1.2 Luukudos .....	5
1.2.1 Luukudoksen määritelmä .....	5
1.2.2 Osteoporoosi ja luuntiheys.....	5
1.3 Tutkimuksen tarkoitus.....	7
<b>2 MENETELMÄT</b> .....	<b>8</b>
<b>3 TULOKSET</b> .....	<b>9</b>
3.1 Depressio ja luuntiheys meta-analyyseissä.....	9
3.2 Muut luuntiheysmittauksia koskevat tutkimukset.....	15
3.3 Depressio ja luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineet .....	19
3.4 Depressioläkkeet ja luukudos.....	23
<b>4 POHDINTA</b> .....	<b>31</b>
<b>LÄHTEET</b> .....	<b>38</b>
<b>LIITTEET</b> .....	<b>42</b>

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Depressio

### 1.1.1 Depression diagnostiikka ja hoito

Depressio on yleinen psykiatrinen sairaus niin Suomessa kuin koko maailmassakin. Vuonna 2015 julkaistun seurantatutkimuksen mukaan Suomessa depressiota esiintyy vuosittain 5–7 prosentilla yli 30-vuotiaista aikuisista (1). Arvioiden mukaan mahdollisesti jopa kymmenellä prosentilla perusterveydenhuollon potilaista on diagnosoitavissa oleva depressio (2). Maailman terveysjärjestö WHO:n arvion mukaan yli 300 miljoona ihmistä sairasti depressiota vuonna 2015. Tämä vastaa hieman yli neljää prosenttia koko maailman väestöstä. (3) Depressio on naisilla yleisempää kuin miehillä ja naisten riski sairastua depressioon on arviolta noin kaksinkertainen miehiin verrattuna (1,2).

Usein termiä depressio käytetään masennuksen synonyyminä. Masennuksesta puhuttaessa ei kuitenkaan aina ole selvää mihin termillä viitataan. Masennuksella voidaan esimerkiksi tarkoittaa surullista tai alakuloista mielialaa. Sekä suru että alakulo ovat ihmisen normaaliin tunnemaailmaan kuuluvia tunteita, jotka monesti aiheutuvat erilaisista pettymyksistä, menetyksistä tai muista vaikeista elämäntilanteista. Depressiosta poiketen nämä tunteet ovat kuitenkin hetkellisiä, eivätkä ne merkittävästi heikennä ihmisen toimintakykyä ainakaan pitkäaikaisesti. (4) Varsinainen depressio on oireyhtymä, jolle on olemassa tietyt diagnostiset kriteerit. Depression ydinoireina pidetään masentunutta mielialaa, kiinnostuksen tai mielihyvän menetystä sekä vähentyneitä voimavaroja tai poikkeuksellista väsymystä. (2,4) Depressio jaetaan tautiluokitus ICD-10:ssä masennustilaan (F32) ja toistuvaan masennukseen (F33). Masennustilasta puhutaan silloin, kun potilaalla todetaan depressio ensimmäistä kertaa, kun taas toistuvassa masennuksessa potilaalla on ollut masennustila vähintään kerran aikaisemmin ja tila uusiutuu. (2)

Taulukossa 1 esitetään masennustilan diagnostiset kriteerit, joita sovelletaan myös toistuvan masennuksen diagnosoinnissa. Jotta depressiodiagnoosi voidaan asettaa, on kahden oireista oltava ns. depression ydinoireita (masentunut mieliala, kiinnostuksen tai mielihyvän menetys, vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys). Lisäksi oireilun on kestettävä yhtäjaksoisesti vähintään kahden viikon ajan. (2)

**Taulukko 1.** Depression diagnostiset kriteerit (mukaillen Depression Käypä Hoito). (2)

Masentunut mieliala	näistä oireista vähintään kahden on esiinnyttävä
Kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen	
Vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys	
Itseluottamuksen tai omanarvontunteen väheneminen	lisäksi näistä oireista on esiinnyttävä 1–3 lievässä, 3–5 keskivaikeassa ja 5–7 vaikea-asteisessa depressiossa
Perusteettomat tai kohtuuttomat itsesyytökset	
Toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käytös	
Keskittymisvaikeus	
Psykomotorinen kiihtymys tai hidastuneisuus	
Unihäiriöt	
Ruokahalun muutos ja ruokahalun muutokseen liittyvä painon muutos	

Masennustila tai toistuvan masennuksen jakso voi olla vaikeusasteeltaan lievä, keskivaikea tai vaikea. Lievissä depressioissa esiintyy yhteensä 4–5 taulukon oiretta ja keskivaikeissa 6–7 oiretta. Vaikea-asteisissa depressioissa esiintyy kaikki masennuksen ydinoireet ja oireita on kaikkiaan 8–10. Vaikeisiin depressioihin voi liittyä myös psykoottista oireilua. (2)

Depression tunnistamisen avuksi on kehitetty useita erilaisia oirekyselyitä ja -seuloja kuten Beckin depressioasteikko (engl. *Beck Depression Inventory, BDI*), suomalainen DEPS-testi (engl. *Depression Scale, DEPS*) ja yli 65-vuotiaille soveltuva geriatrinen depressioasteikko (engl. *Geriatric Depression Scale, GDS*). Kyselylomakkeet auttavat myös depression hoidon seurannassa. (2) Esimerkiksi BDI-kysely sisältää 21 kysymystä, joista potilas saa pisteitä vastaustensa mukaisesti. 0–12 pistettä voidaan pitää normaalina tuloksena, mutta potilaan pistemäärän ollessa 30 tai yli voi kyseessä olla vaikea depressio. (5) On kuitenkin huomioitava, ettei depressiodiagnoosia voida asettaa pelkän kyselylomakkeen tuloksen perusteella vaan kyselyt on tarkoitettu kliinisessä työssä käytettäviksi apuvälineiksi. Depression diagnostiikka perustuu aina lääkärin tekemään haastatteluun ja arvioon. (2)

Hamiltonin depressioasteikon (engl. *Hamilton Depression Rating Scale, HDRS* tai *HAM-D*) avulla voidaan arvioida depression vaikeusastetta. Kyseessä on 17-osainen arviointilomake, joka ottaa huomioon myös potilaan mahdollisesti kokemat somaattiset oireet, kuten erilaiset vatsaoireet ja päänsäryt ja jonka lääkäri täyttää potilaan haastattelun perusteella. (6) Asteikolla 14–18 pistettä viittaa lievään, 19–22 pistettä keskivaikeaan ja yli 23 pistettä vaikea-asteiseen depression (7).

Potilaan kokemat oireet ja depression vaikeusaste ohjaavat hoitomuotojen valintaa (4). Lievien ja keskivaikeiden depressioiden hoidossa erilaiset psykoterapiat ja lääkehoito ovat osoittautuneet yhtä tehokkaiksi hoitomenetelmiksi. Suositeltavampaa kuitenkin on näiden kahden hoitomuodon yhdistäminen, sillä sen on havaittu olevan tehokkaampaa kuin jompikumpi hoitomuodoista yksinään. Lääkehoidon merkitys korostuu etenkin vaikea-asteisten depressioiden hoidossa. Vaikea-asteisten sekä psykoottisten depressioiden hoidossa suositellaan aina lääkehoitoa. (2)

### **1.1.2 Depressioläkkeet**

Depressioläkkeiden osalta tämä katsaus on rajattu koskemaan SSRI-lääkkeitä ja trisyklisiä depressiolääkkeitä.

#### **1.1.2.1 SSRI-läkkeet**

Suomessa käytössä oleviin selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin eli SSRI-läkkeisiin (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) kuuluu kuusi lääkeainetta: essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami (8,2). SSRI-läkkeiden vaikutusmekanismin perustana on niiden kyky estää serotoniinin kuljettajaproteiinin toimintaa. Tällöin serotoniinin takaisinotto presynaptiseen hermopäätteeseen vähenee ja serotoniinin määrä synapsiraossa kasvaa. (8,9)

Depression hoidossa SSRI-läkkeiden katsotaan olevan yhtä tehokkaita kuin trisykliset depressioläkkeet, mutta SSRI-läkkeillä on havaittu olevan vähemmän haittavaikutuksia. SSRI-läkkeiden tavallisimpiin haittavaikutuksiin kuuluvat pahoinvointi, suolisto-oireet, hikoilu sekä seksuaalitoimintojen häiriöt kuten orgasmivaikeudet ja ejakulaatiohäiriöt. (8)

Depression lisäksi SSRI-lääkkeitä käytetään ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa.

Sen sijaan neuropaattisen kivun hoidossa tämän ryhmän lääkeaineet eivät ole osoittautuneet yhtä tehokkaiksi kuin SNRI-lääkkeet (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*) ja trisykliset depressiolääkkeet. (9)

### **1.1.2.2 Trisykliset depressiolääkkeet**

Suomessa käytössä olevien trisyklisten depressiolääkkeiden ryhmään kuuluu viisi lääkeainetta: amitriptyliini, doksepiini, klomipramiini, nortriptyliini ja trimipramiini (8,2). Trisykliset masennuslääkkeet estävät serotoniinin ja noradrenaliinin kuljettajaproteiinien toimintaa. Tällöin serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotto presynaptiseen hermosoluun vähenee ja näiden aineiden pitoisuudet hermosolujen välisessä synapsiraossa kasvavat. Lisäksi trisykliset depressiolääkkeet kykenevät salpaamaan esimerkiksi muskariini- ja histamiinireseptoreja. Kyky sitoutua eri kuljettajiin tai reseptoreihin vaihtelee lääkeaineittain. Muskariinireseptorien salpaus aiheuttaa trisyklisille depressiolääkkeille tyypillisiä antikolinergisia haittavaikutuksia kuten suun kuivumista, ummetusta ja virtsaamisvaikeuksia. Lisäksi haittoina voi esiintyä mm.

asentohypotensiota, pahoinvointia, painonnousua sekä seksuaalitoimintojen häiriöitä. (8)

Huomioitavaa on, että trisyklisten depressiolääkkeiden metabolia on yksilöllistä eri potilailla ja siksi trisyklisten depressiolääkkeiden pitoisuuksia tulisi seurata pitoisuusmittauksin (2,8).

Trisykliset depressiolääkkeet soveltuvat myös kroonisen kivun hoitoon, mutta tällöin hoitoannokset ovat yleensä pienempiä kuin depression hoidossa (8).

Hankalien haittavaikutustensa takia trisyklisten depressiolääkkeiden käyttö depression hoidossa on jäänyt vähemmälle, kun markkinoille on tullut uudempia vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkeaineryhmiä (8). Nykyisin trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään enää harvoin depression hoitoon.

### **1.1.3 Depressio yhteiskunnassa**

Depression vaikutukset yhteiskunnassa ovat merkittävät: WHO:n vuoden 2015 arvion mukaan depressio aiheutti yksittäisistä sairauksista maailmanlaajuisesti eniten vajaakuntoisena elettyjä elinvuosia (engl. *years lived with disability, YLD*) (3). Vuonna 2021 Suomessa 15 000 naista ja 8800 miestä sai työkyvyttömyyseläkettä masennuksen takia.



Masennus oli syynä noin 19 prosentissa kaikista työkyvyttömyyseläkkeistä. Huomionarvoista on, että mielenterveyssyyt korostuivat etenkin alle 35-vuotiaiden eläkkeissä. (10)

## 1.2 Luukudos

### 1.2.1 Luukudoksen määritelmä

Luukudos on sidekudosta, joka muodostuu erityyppisistä luusoluista ja soluväliaineesta. Soluväliaine koostuu sekä epäorgaanisesta materiaalista että erilaisista proteiineista. Luukudoksen solut ja väliaine ovat tiiviissä vuorovaikutuksessa keskenään. Väliaine muodostaa luukudoksen tukirakenteen ja lisäksi se säätelee tuottamiensa aineiden avulla luusolujen toimintaa. (11)

Suurin osa väliaineen proteiineista kuuluu kollageeniproteiineihin ja tyypin I kollageeni on väliaineen proteiineista yleisin (11). Kollageenisäikeet asettuvat luukudoksessa säännönmukaiseen järjestykseen, minkä ansiosta luukudoksella on hyvä vetolujuus (12).

Runsaasti kollageenia sisältävään proteiiniainekseen alkaa kertyä kalsiumpitoista hydroksiapatiittia ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Tätä tapahtumaa kutsutaan mineralisaatioksi. Proteiiniaineksen mineralisoituessa muodostuu kovaa ja kestäväää luukudosta. (13)

Luukudos on elävä ja jatkuvasti muokkautuva kudos. Terveellä aikuisella luukudoksen hajotus ja uuden luukudoksen muodostuminen on tarkasti säädellyssä tasapainossa. (14) Tämän tasapainon säätelyyn osallistuvat hormonit, luukudokseen kohdistuva mekaaninen rasitus sekä luukudoksen tuottamat molekyylit kuten monet sytokiinit ja kasvutekijät (11).

### 1.2.2 Osteoporoosi ja luuntiheys

Luun lujuus riippuu useasta eri tekijästä, kuten luun mineraalitiheydestä (engl. *bone mineral density, BMD*) ja luun rakenteesta. Luun lujuuden arvioinnissa käytetään apuna luuntiheyden mittaamista. (15,16)

Luuntiheys on suurimmillaan noin 30-vuotiaana ja se alkaa pienentyä vähitellen 40–50 vuoden iässä (15,16). Luuntiheyden pienentyminen on merkittävää etenkin vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, kun luukudosta suojaavan estrogeenin pitoisuus vähenee (16).

Osteoporoosi on luukudoksen sairaus, jossa luiden laatu on heikentynyt ja luuntiheys on pienentynyt merkittävästi. Pienentynyt luuntiheys altistaa murtumille ja usein osteoporoosi havaitaan vasta, kun potilaalla on jo esiintynyt murtuma. Osteoporoottiset murtumat ovat yleensä pienienergiaisia eli murtuma syntyy esimerkiksi kaatumisen yhteydessä. (16) Tyypillisiä osteoporoottisia murtumia ovat nikamien luhistumat, lonkkamurtumat ja rannemurtumat (15). Osteoporoottisia murtumia tapahtuu Suomessa vuosittain noin 30 000–40 000. Murtumat heikentävät merkittävästi potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä. (16)

Osteoporoosin diagnostiikka perustuu luuntiheyden mittaamiseen kaksiennergiaisella röntgensädeabsorptiometrialla (engl. *dual-energy X-ray-absorptiometry, DXA*) (15,16). Mittaus ilmoittaa luun mineraalitiheyden pinta-alaa kohden (yksikkö  $g/cm^2$ ) (15). Tyypillisesti DXA-mittaus tehdään lannerangasta (nikamat L1–L4), reisiluun kaulasta (engl. *femoral neck*) tai reisiluun koko yläosasta (engl. *total hip*) (16). Tarvittaessa mittaus voidaan tehdä myös varttinäluusta (15). Tarkimman mittaustuloksen saavuttamiseksi suositeltavinta on mitata luuntiheys kolmesta eri kohdasta (15).

Tulosten tulkinnassa DXA-mittauksen tuloksia verrataan arvoihin, jotka on saatu tutkimalla terveiden 20–40-vuotiaiden naisten luuntiheyksiä (16). Mittaustulos ilmoitetaan T-lukuna (engl. *T-score*), joka kuvaa keskihajontaa (engl. *standard deviation, SD*) viitearvoista.

Luuntiheyttä voidaan pitää normaalina silloin, kun T-luku poikkeaa viitearvoista korkeintaan 1 SD. Mikäli T-luku on yli 1 SD mutta korkeintaan 2,5 SD pienempi kuin viitearvot, on kyseessä osteopenia eli pienentynyt luuntiheys. Osteoporoosissa T-luku on yli 2,5 SD pienempi kuin viitearvot. (16) Taulukko 2 esittelee luuntiheyden raja-arvot T-luvun perusteella.

**Taulukko 2.** Luuntiheyden raja-arvot. (mukaillen Osteoporoosin Käypä Hoito). (16)

Normaali luuntiheys	Osteopenia (pienentynyt luuntiheys)	Osteoporoosi
T-luku $\geq -1$ SD	$-2,5$ SD < T-luku < $-1$ SD	T-luku $\leq -2,5$ SD

Huomioitavaa on, että T-luku soveltuu potilaan luuntiheysmittauksien tulkintaan silloin, kun potilas on vaihdevuosi-ikäinen tai vaihdevuodet ohittanut nainen tai yli 50-vuotias mies.

Nuorempien miesten ja fertiili-ikäisten naisten kohdalla luuntiheysmittausta tulisi tulkita Z-lukujen avulla. Z-luku ottaa huomioon myös potilaan iän ja sukupuolen. Z-lukua pidetään merkittävästi poikkeavana silloin, kun Z-luku on vähintään -2,0 SD. (17)

Arvioiden mukaan yli 40 prosentilla yli 65-vuotiaista on osteopenia tai varsinainen osteoporoosi. Primaarinen osteoporoosi liittyy ikääntymisen aiheuttamiin muutoksiin luukudoksessa, mutta osteoporoosi voi aiheutua myös lääkehoidosta (esim. glukokortikoidilääkitys) tai sairaudesta (esim. häiriöt sukupuolihormonien tuotannossa, hyperkortisolismi, diabetes, tulehdukselliset suolistosairaudet). Tällöin puhutaan sekundaarisesta osteoporoosista. (16)

Osteoporoosin ehkäisyn ja hoidon tavoitteena on murtumien estäminen. Osteoporoosin seulonta pyritään kohdistamaan suuren riskin potilaisiin eli niihin, joilla on jo esiintynyt murtuma tai joilla esiintyy muuten runsaasti riskitekijöitä. (16) Murtumariskiä voidaan arvioida FRAX-murtumariskilaskurilla, joka arvioi riskitekijöiden perusteella potilaan riskin saada osteoporoottinen murtuma seuraavan kymmenen vuoden aikana (18).

Osteoporoosin lääkehoitoa suositellaan niille potilaille, joilla on kokonaisarvion mukaan suuri riski saada murtuma. Osteoporoosin ehkäisyssä elintavoilla on suuri rooli. Osteoporoosin merkittävimpiin ehkäisykeinoihin kuuluvat riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, tupakoinnin välttäminen sekä säännöllinen luita kuormittava liikunta. (16)

### **1.3 Tutkimuksen tarkoitus**

Kuten edellä on todettu, sekä depressio että osteoporoosi koskettavat laajaa potilasjoukkoa. Lisäksi molempien sairauksien yhteiskunnalliset vaikutukset ovat merkittäviä.

Depressiopotilaat saattavat olla suuremmissa riskissä osteoporoosin kehittymiselle. Useissa tutkimuksissa on havaittu yhteys depression ja heikentyneen luuntiheyden välillä (19–22). Lisäksi depressiolääkkeiden, erityisesti SSRI-lääkkeiden, on raportoitu vaikuttavan luukudokseen (23,24). Tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet osin ristiriitaisiakin mikä lienee syy sille, ettei depressiota mainita osteoporoosin riskitekijöissä.

Depression aiheuttamat endokrinologiset muutokset tunnetaan vielä puutteellisesti. Myös näiden muutosten vaikutus luukudoksen aineenvaihduntaan on edelleen tutkimuksen kohteena.

Depressiopotilailla on havaittu muutoksia hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin eli HPA-akselin toiminnassa. HPA-akselin toiminnan häiriintyminen voi ilmetä esimerkiksi adrenokortikotropiinin (*ACTH*) ja kortisolin liikatuotantona. (25) Lisäksi depressiota sairastavilla on havaittu suurentuneita proinflammatoristen sytokiinien (kuten interleukiini-1, interleukiini-6 ja tuumorinekroositekijä alfa) pitoisuuksia (26). Esimerkiksi kortisolia (27–29) ja sytokiineja (27,30) on epäilty heikentyneiden luuntiheyksien taustatekijöiksi depressiopotilailla. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen tietoa tutkimuksista, jotka käsittelevät depressiota ja osteoporoosia. Katsauksessa tarkastellaan depression vaikutusta luuntiheyteen sekä luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineisiin. Lisäksi tässä katsauksessa tarkastellaan osin myös depressiolääkkeiden vaikutusta luukudokseen.

## 2 MENETELMÄT

Tätä kirjallisuuskatsausta varten tehtiin tiedonhaku PubMed®-tietokannasta hakulausekkeella ((depress\*) AND (osteoporosis OR "bone density")). Haku tehtiin 19.2.2021 ja se tuotti yhteensä 2124 hakutulosta. Hakutuloksista rajattiin pois systemaattiset kirjallisuuskatsaukset (Systematic Review), muut katsaukset (Review) sekä tutkimukset, joiden julkaisukieli oli jokin muu kuin suomi tai englanti.

Luuntiheysmittauksissa käytettävä DXA-teknologia on otettu käyttöön vuonna 1987 (31). Kuitenkin teknologian laajempi käyttöönotto on tapahtunut vasta 1990-luvun puolivälin jälkeen (32). Tästä syystä tämä katsaus rajattiin koskemaan artikkeleita, joiden julkaisuvuosi on aikaisintaan 1995. Depressiolääkkeiden osalta tämä katsaus rajattiin koskemaan SSRI-lääkkeitä, joita käytetään yleisesti depression hoidossa sekä trisyklisiä depressiolääkkeitä, joita on käytetty pitkään depression hoidossa.

Tehtyjen rajausten jälkeen hakutuloksia jäi jäljelle 140. Hakutuloksista rajattiin pois tutkimukset, jotka käsitelivät muita psykiatrisia sairauksia kuin depressiota (esim. kaksisuuntainen mielialahäiriö tai skitsofrenia). Otsikoiden perusteella tietokantahaun tuloksista valittiin 11 artikkelia jatkotarkasteluun.

Jatkotarkastelussa abstraktit luettiin läpi. Jatkotarkasteluun valituista artikkeleista hylättiin yksi artikkeli, sillä kyseisestä tutkimuksesta oli saatavilla päivitetty versio, joka otettiin mukaan tähän

katsaukseen. Lisäksi yksi artikkeli hylättiin kokotekstin puuttumisen vuoksi. Yhteensä 9 hakulausekkeen avulla löydettyä tutkimusartikkelia valittiin mukaan tähän katsaukseen.

Kesäkuussa 2021 tietokantahakua täydennettiin manuaalisella tiedonhaualla selaamalla artikkeleiden viitteitä ja PubMed®-tietokantaa. Manuaalisella tiedonhaualla katsaukseen löytyi vielä 5 artikkelia.

Helmikuussa 2023 katsausta varten suoritettiin lisähaku koskien depressiolääkkeitä. Haku suoritettiin Ovid MEDLINE®, PsychInfo ja Cochrane Library -tietokannoista. Hakusanoina olivat "SSRI", "antidepressive agents", "tricyclic antidepressants", "escitalopram", "fluoxetine", "fluvoxamine", "paroxetine", "sertraline", "citalopram", "amitriptyline", "doxepin", "clomipramine", "nortriptyline", "trimipramine", "osteoporosis" ja "bone density". Haku rajattiin koskemaan englanninkielisiä satunnaiskontrolloituja tutkimuksia ja meta-analyyssejä. Lisähaun avulla katsaukseen löytyi vielä kaksi depressiolääkitystä koskevaa tutkimusartikkelia. LIITE 1 esittelee kootusti kaikki tähän katsaukseen mukaan otetut artikkelit.

## 3 TULOKSET

### 3.1 Depressio ja luuntiheys meta-analyysissä

Schweigerin ym. (19) vuonna 2016 julkaistussa meta-analyysissä tarkasteltiin depression tai depressio-oireiden vaikutusta luuntiheyteen. Meta-analyysi sisälsi 21 tutkimusta, joissa depressiota sairastavia tai depressio-oireita kokevia henkilöitä oli yhteensä 1842 (naisia 1341, miehiä 501). Terveitä osallistujia oli yhteensä 17 401. Meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa luuntiheys oli mitattu DXA:n avulla lannerangasta (18 tutkimusta), reisiluusta (12 tutkimusta) tai reisiluun koko yläosasta (11 tutkimusta). Tutkimusten välillä oletettiin esiintyvän heterogeenisyyttä ja meta-analyysissä käytettiin satunnaisvaikutusmallia.

Kun tarkasteltiin miehiä ja naisia yhdessä, luuntiheyden havaittiin olevan depressioryhmässä pienempi kuin verrokeilla sekä lannerangassa ( $p=0,001$ ), reisiluussa ( $p=0,023$ ) että reisiluun yläosassa ( $p=0,002$ ). Eri tutkimuksissa efektikoot vaihtelivat pienestä keskikokoiseen. Otoksoon mukaan painotettu keskimääräinen efektikoko (engl. *composite weighted mean effect size*, Cohenin  $d$ ) oli lannerangassa  $-0,30$  (95 %:n luottamusväli, LV  $[-0,48; -0,11]$ ),

reisiluussa  $d=-0,34$  (95 %:n LV [-0,64; -0,05]) ja reisiluun yläosassa  $d=-0,14$  (95 %:n LV [-0,23; -0,05]).

Tarkasteltaessa pelkkiä naisia luuntiheyden havaittiin olevan depressioryhmässä pienempi kuin verrokeilla lannerangassa ( $d=-0,36$ , 95 %:n LV [-0,60; -0,11],  $p=0,005$ , 16 tutkimusta) ja reisiluussa ( $d=-0,37$ , 95 %:n LV [-0,72; -0,023],  $p=0,037$ , 12 tutkimusta). Sen sijaan reisiluun koko yläosan luuntiheydessä (7 tutkimusta) ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa eri ryhmien välillä.

Kun tarkasteluun otettiin pelkästään fertiili-ikäiset naiset, luuntiheyden havaittiin olevan depressioryhmässä pienempi kuin terveillä naisilla lannerangassa ( $d=-0,41$ , 95 %:n LV [-0,80; -0,042],  $p=0,030$ ). Sen sijaan reisiluun tai reisiluun yläosan luuntiheyksissä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja depressiota sairastavien tai depressio-oireita kokevien naisten ja terveiden naisten välillä.

Kun tarkasteltiin pelkkiä miehiä, luuntiheys oli depressioryhmässä pienempi kuin terveillä miehillä reisiluun yläosassa ( $d=-0,26$ , 95 %:n LV [-0,37; -0,15],  $p<0,001$ , 5 tutkimusta). Lannerangan (6 tutkimusta) tai reisiluun (3 tutkimusta) luuntiheyksissä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja verrattuna terveisiin miehiin.

Erot depressioryhmän ja terveiden osallistujien välillä vaikuttivat korostuvan niissä tutkimuksissa, joissa kyseessä oli lääkärin asettama depressiodiagnoosi, ei ainoastaan potilaan itseraportoimat depressio-oireet. Tutkijoiden mukaan meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa osallistujien depressiolääkityksen käyttö oli kontrolloitua ja osallistujista oli poissuljettu ne, joilla oli jokin tunnetusti luukudokseen vaikuttava sairaus tai lääkitys. Huomioitavaa on, että suurin osa meta-analyysiin mukaan otetuista tutkimuksista oli pilottitutkimuksia ja sekä otoskoot että tutkittavien ikäjakaumat vaihtelivat suuresti eri tutkimuksissa. Heterogeenisyyden esiintymistä ei tässä meta-analyysissä arvioitu tarkemmin.

Cizzan ym. (20) tutkimussynteesi vuodelta 2010 käsitti 33 tutkimusartikkelia ( $n=42\ 488$ ). 76 prosentissa tutkimussynteesin artikkeleista havaittiin käänteinen suhde depression tai depressio-oireiden ja luuntiheyden tai luukudoksen vaihtuvuuden välillä. Cizza ym. suorittivat

aineistosta myös meta-analyysin, johon oli koottu dataa 20 tutkimuksesta. Tutkimusten välillä oletettiin esiintyvän heterogeenisyyttä ja meta-analyysissä käytettiin satunnaisvaikutusmallia. Tutkimuksissa raportoidut luuntiheyden arvot muunnettiin prosenteiksi kuvaamaan eroa depressiota sairastavien tai depressio-oireita kokevien ja terveiden osallistujien välillä. 19 tutkimuksessa luuntiheys oli mitattu DXA:n ja yhdessä tutkimuksessa CT-kuvauksen avulla.

Meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa luuntiheyttä oli mitattu selkärangasta ("AP spine", 16 tutkimusta), reisiluusta ("total femur", 13 tutkimusta) ja reisiluun kaulasta (8 tutkimusta). "AP spine" tarkoittanee tässä lannerangaa ja "total femur" reisiluun koko yläosaa, sillä nämä ovat vakiintuneita luuntiheyden mittauskohтия.

Kun tarkasteltiin miehiä ja naisia yhdessä, depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla luuntiheys oli verrokkeihin nähden 4,73 % pienempi lannerangassa (95 %:n LV [-7,28; -2,19],  $p < 0,0005$ ), 3,53 % pienempi reisiluun yläosassa (95 %:n LV [-5,66; -1,41],  $p < 0,001$ ) ja 7,32 % pienempi reisiluun kaulan alueella (95 %:n LV [-10,67; -3,96],  $p < 0,0005$ ).

Lannerangan osalta erot luuntiheyksissä depressiota sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä näyttivät korostuvan tutkimuksissa, joissa potilailla oli lääkärin asettama depressiodiagnoosi (DSM-III tai DSM-IV tautiluokitus; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). DSM-kriteereitä käytettiin 11 tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa luuntiheys oli depressiota sairastavilla lannerangassa 4,68 % pienempi verrattuna terveisiin henkilöihin (95 %:n LV [-7,81; -1,44],  $p < 0,004$ ). Viidessä tutkimuksessa depressiodiagnoosi perustui johonkin muuhun kriteeriin (kuten itsearviointiin). Tällöin lannerangan luuntiheys oli depressio-oireita kokevilla 2,27 % pienempi verrattuna henkilöihin, jotka eivät raportoineet depressio-oireita (95 %:n LV [-4,41; -0,14],  $p < 0,04$ ).

Reisiluun yläosaa tarkasteltaessa erot luuntiheydessä olivat samansuuruiset depressiota sairastavien tai depressio-oireita kokevien ja terveiden henkilöiden välillä riippumatta siitä perustuiko depressiodiagnoosi DSM-kriteereihin (7 tutkimusta) vai oliko depressio-oireita arvioitu muulla tavoin (6 tutkimusta). Reisiluun kaulan luuntiheyden osalta 75 prosentissa tutkimuksista depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin eikä tarkempaa analyysiä diagnosointitavan vaikutuksesta tuloksiin ole tehty.

Meta-analyysissä tarkasteltiin myös miehiä ja naisia erikseen. Depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla naisilla luuntiheys oli terveisiin naisiin nähden 5,57 % pienempi lannerangassa (95 %:n LV [-8,51; -2,64],  $p < 0,0005$ ) ja 3,89 % pienempi reisiluun yläosassa (95 %:n LV [-6,85; -0,93],  $p < 0,01$ ). Depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla miehillä reisiluun yläosan luuntiheys oli 3,27 % pienempi kuin terveillä miehillä (95 %:n LV [-5,34; -1,19],  $p < 0,002$ ). Sen sijaan miehillä lannerangan luuntiheyksissä ei havaittu eroja. Tutkijoiden mukaan dataa miesten reisiluun kaulan luuntiheyksistä ei ollut riittävästi eikä reisiluun kaulan osalta tehty vastaavaa analyysia.

Suurin osa meta-analyysiin mukaan otetuista tutkimuksista oli poikkileikkaustutkimuksia. Mukaan otetut tutkimukset vaihtelivat suuresti esimerkiksi osallistujien iän, sukupuolen, tutkimuspopulaatioiden koon ja depressiolääkkeiden käytön suhteen. Myös depression diagnosointitapa vaihteli eri tutkimuksissa, vaikkakin yli puolet (60 %) mukaan otetuista tutkimuksista käytti DSM-diagnoosikriteereitä. Meta-analyysissä tutkimusten välillä esiintyi heterogeenisyyttä ( $I^2 > 60$  %). Huomionarvoista on, että tutkijoiden mukaan ainoastaan 4 meta-analyysiin mukaan otettua tutkimusta esitti mittaustulokset vakioituna luuntiheyteen tunnetusti vaikuttavien tekijöiden suhteen. Tämä voi heikentää meta-analyysin tulosten luotettavuutta.

Vuonna 2018 Wu ym. (21) raportoivat meta-analyysissään depression liittyvän 26–39 % suurentuneen murtumariskin. Meta-analyysiin oli kerätty dataa yhteensä 23 prospektiivisestä kohorttitutkimuksesta. Herkkyyssanalyysissä riski oli hieman suurempi niissä tutkimuksissa, joissa oli tarkasteltu pelkästään osteoporoottisia murtumia verrattuna tutkimuksiin, joissa oli raportoitu kaikenlaiset murtumat (34 % vs. 26 %).

Alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin sukupuolen, seuranta-ajan keston, tutkimusmaan, tutkitun populaation koon ja julkaisuvuoden vaikutusta tuloksiin eikä alaryhmäanalyysissä havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Murtumariskin suuruuteen ei myöskään vaikuttanut se oliko depressiolääkkeiden käyttö tai tupakointi kontrolloitua meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa.



Kahdeksassa meta-analyysin mukaan otetussa tutkimuksessa oli tarkasteltu myös depression tai depressio-oireiden vaikutusta luuntiheyteen. Luuntiheyden mittauskohtia raportoitiin kolme: lonkka ("hip"), selkäranka ("spine") ja trochanter. Lonkalla tarkoitettaneen tässä reisiluun koko yläosaa ja selkärangalla lannerankaa, sillä nämä ovat vakiintuneita luuntiheyden mittauskohtia.

Meta-analyysissä depression tai depressio-oireisiin havaittiin liittyvän luukudoksen vähentymistä. Kahdeksan tutkimusta (n=15 442) tarkasteli lonkan luuntiheyttä. Depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla henkilöillä luukudos väheni lonkan alueella vuosittain keskimäärin 0,32 prosenttiyksikköä enemmän kuin verrokeilla (95 %:n LV [0,18; 0,53], p<0,001). Lonkan osalta tuloksia analysoitiin myös alaryhmittäin. Sukupuolella, seuranta-ajalla, tutkimuksen julkaisuvuodella tai tutkimuspopulaation koolla ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Lannerangassa (4 tutkimusta) luukudoksen vähentymistä oli keskimäärin 0,32 prosenttiyksikköä (95 %:n LV [0,13; 0,77], p<0,001). Trochanterista mitattuna (2 tutkimusta) vastaava luku oli 0,57 prosenttiyksikköä (95 %:n LV [0,40; 0,70], p<0,001).

Tutkimusten välillä esiintyi heterogeenisyyttä. Meta-analyysissä ei esimerkiksi ole tarkempaa tietoa siitä, miten depressio on kussakin mukaan otetussa tutkimuksessa diagnosoitu. Ei myöskään ole tietoa siitä oliko luuntiheyttä koskevissa tutkimuksissa depressiolääkkeiden käyttö tai tupakointi kontrolloitua ja oliko tutkimukseen osallistuneista poissuljettu ne, joilla oli jokin luukudokseen tunnetusti vaikuttava sairaus tai lääkitys. Meta-analyysissä ei ole tarkempaa tietoa luuntiheysmittausten suorittamisesta. Toisaalta luuntiheyttä tarkastelevat tutkimukset ovat vuosilta 2004–2016, jolloin DXA-mittaus on ollut yleisesti käytössä. Ikä ei ollut vakioitu kolmessa murtumariskiä tarkastelevassa tutkimuksessa ja yhdessä luuntiheyttä tarkastelevassa tutkimuksessa. Sen sijaan sukupuoli oli vakioitu kaikissa niissä meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin sekä miehiä että naisia.

Yirmiyan & Babin (22) vuonna 2009 julkaistu meta-analyysi kokosi yhteen tietoa 22 tutkimuksesta, jossa tarkasteltiin depression tai depressio-oireiden ja luuntiheyden välistä yhteyttä. Depressiota sairastavia tai depressio-oireita kokevia oli yhteensä 2327 (naisia n=1870, miehiä n=457) ja terveitä henkilöitä 21 141 (naisia n=15 795, miehiä n=5346). Meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa luuntiheyttä oli mitattu kolmesta kohdasta: selkäranka ("spine")

18 tutkimusta), lonkka ("hip", 17 tutkimusta) ja kyynärvarsi ("forearm", 5 tutkimusta). Tässä tutkimuksessa lonkalla tarkoitetaan reisiluun koko yläosasta ("total hip") tai reisiluun kaulasta ("femoral neck") mitattua luuntiheyttä. Selkärangalla tarkoitettaneen tässä lannerankaa. Meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat vuosilta 1994–2007. Heikkoutena on, ettei artikkelissa ole mainintaa siitä millä tavoin luuntiheys on mitattu. Tutkimusten välillä oletettiin esiintyvän heterogeenisyyttä ja meta-analyysissä käytettiin satunnaisvaikutusmallia.

Tarkasteltaessa koko kerättyä dataa havaittiin depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla pienempi luuntiheys verrattuna terveisiin henkilöihin. Otoskoon mukaan painotettu keskimääräinen efektikoko  $d$  oli  $-0,219$  (95 %:n LV  $[-0,325; -0,126]$ ,  $p < 0,001$ ). Luuntiheyden havaittiin olevan pienempi sekä depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla naisilla ( $d = -0,24$ ,  $p = 0,0001$ ) että miehillä ( $d = -0,12$ ,  $p = 0,003$ ) kuin terveillä verrokeilla. Näiden tulosten osalta luottamusvälejä ei ole raportoitu.

Naisten osalta tuloksissa esiintyi heterogeenisyyttä ja naisten tuloksia analysoitiin myös alaryhmäkohtaisesti. Depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla naisilla luuntiheys oli pienempi kuin terveillä naisilla sekä selkärangan ( $p = 0,002$ ) että lonkan alueella ( $p = 0,003$ ). Sen sijaan kyynärvarren luuntiheydessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p = 0,128$ ). Meta-analyysin tekijät arvioivat yhden kyynärvarren luuntiheyttä käsittelevän tutkimuksen laadultaan heikoksi ja kun mittaustuloksia analysoitiin ilman kyseisestä artikkelista kerättyä dataa, ero oli myös kyynärvarren luuntiheydessä tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,011$ ). Depressiota sairastavilla naisilla luuntiheys oli pienempi terveisiin naisiin verrattuna niissä tutkimuksissa, joissa depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin ja ammattilaisen arvioon ( $p = 0,002$ ). Sen sijaan tutkimuksissa, joissa diagnoosi perustui henkilön itsearvioon ei luuntiheyksissä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa depressio-oireita kokevien ja terveiden naisten välillä ( $p = 0,079$ ).

Meta-analyysissä ei ole tietoa siitä kuinka hyvin eri tutkimuksissa depressiota sairastavat ja terveet osallistujat ovat vastanneet toisiaan. Tutkijoiden mukaan suurimmassa osassa meta-analyysiin mukaan otetuista tutkimuksista tutkittavat ovat vastanneet toisiaan ainakin joidenkin

muuttujien osalta. Meta-analyysissä ei ole pohdittu tarkemmin sitä miten mahdolliset sekoittavat tekijät ovat saattaneet vaikuttaa tuloksiin.

### 3.2 Muut luuntiheysmittauksia koskevat tutkimukset

Etelä-Afrikkalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2010 Govender ym. (27) tutkivat depression vaikutusta luuntiheyteen fertiili-ikäisten naisten keskuudessa, joilla oli diagnoosina toistuva vaikea depressio. Depressioryhmän (n=5) osallistujat olivat 20–40-vuotiaita psykiatrisen klinikan potilaita.

Lisäksi tutkimukseen osallistui 40 tervettä naista. Tutkimuksesta poissuljettiin osallistujat, joilla oli depression lisäksi jokin muu psykiatrinen diagnoosi. Luuntiheys mitattiin DXA:n avulla reisiluusta ("total left femur"), reisiluun päätä ("left femur head") ja lannerangasta. Depressio-oireiden arvioinnissa käytettiin BDI- ja Psychological General Well-Being Schedule -kyselyitä.

Terveiden naisten ryhmässä 26 naisella oli normaali luuntiheys (ryhmä 1) ja vastaavasti 14 naisella luuntiheys oli pienentynyt (ryhmä 2). Tutkimuksessa ei määritellä tarkemmin, mitä pienentyneellä luuntiheydellä tässä tarkoitetaan. Kun verrattiin ryhmän 1 ja 2 naisten itseraporttoimia depressio-oireita, ei näissä havaittu eroja eri ryhmien välillä. Tutkimusraportissa ei eritellä tämän tarkastelun tuloksia tarkemmin.

Terveiden naisten ryhmästä 4 naista osallistui jatkotarkasteluun, jossa terveitä naisia verrattiin depressioryhmän (n=5) naisiin. Kaikilla jatkotarkasteluun osallistuneista luuntiheys oli normaali (T-luku>-1). DXA-mittauksen tulokset olivat kuitenkin pienempiä depressioryhmässä kuin terveiden naisten ryhmässä lannerangasta, reisiluusta ja reisiluun päätä mitattuna (mediaanilukuna ilmaistuna T-luvut depressioryhmässä -0,08; 1,12; -0,15 ja terveillä naisilla vastaavasti 0,16; 1,505; 0,82).

Tutkimuksessa ei ole tietoa tutkittavien depression kestosta tai depressiojaksojen lukumäärästä. Myöskään depressiolääkkeiden käytöstä ei ole tietoa. Tutkijoiden mukaan depressioryhmän naiset eivät eronneet terveistä naisista mediaani-ikä, painoindeksi, alkoholin käytön, ehkäisyn käytön tai fyysisen aktiivisuuden suhteen. Tutkimusraportista ei käy ilmi miten kyseisiä tekijöitä on selvitetty. Myös luuntiheyden mittauskohdat ovat osin tulkinnanvaraisia.

Huomioitavaa on, että kyseessä oli pilottitutkimus ja tutkittavien määrä oli tutkimuksessa vähäinen. Myös tulosten tarkempi tilastollinen analysointi puuttuu.

Eskandarin ym. (30) vuonna 2007 julkaistuun Yhdysvaltalaiseen tutkimukseen osallistui 89 depressiota sairastavaa naista ja 44 tervettä naista. Naiset olivat fertiili-ikäisiä (ikäjakauma 21–45 vuotta) ja heiltä luuntiheys mitattiin DXA:n avulla lannerangasta, reisiluun kaulasta, reisiluun koko yläosasta ja varttinäluusta. Depressiota sairastavilla naisilla painoindeksi oli suurempi kuin terveillä naisilla, mutta muuten ryhmät eivät eronneet toisistaan esimerkiksi iän, tupakoinnin, hormonaalisen ehkäisyn käytön, alkoholin käytön, kalsiumin saannin tai kofeiinin käytön suhteen. Tutkimuksesta oli poissuljettu ne osallistujat, joilla oli jokin luukudokseen tunnetusti vaikuttava sairaus tai lääkitys.

Kun luuntiheysmittausten tulokset vakioitiin painoindeksin suhteen, depressiota sairastavilla luuntiheys oli pienempi sekä lannerangassa ( $1,02 \text{ g/cm}^2$  (SD=0,12) vs.  $1,043 \text{ g/cm}^2$  (SD=0,092)) että reisiluun kaulassa ( $0,849 \text{ g/cm}^2$  (SD=0,121) vs.  $0,866 \text{ g/cm}^2$  (SD=0,094)). Molemmissa ero oli tilastollisen merkitsevyyden rajalla ( $p=0,05$ ). Sen sijaan reisiluun koko yläosassa ja varttinäluussa ero eri ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Lisäksi depressiota sairastavilla pienentyntä luuntiheyttä (T-luku<-1) esiintyi reisiluun kaulassa ja reisiluun koko yläosassa yleisemmin kuin terveillä (reisiluun kaulassa 17 % vs. 2 %,  $p=0,02$  ja reisiluun koko yläosassa vastaavasti 15 % vs. 2 %,  $p=0,03$ ).

Tutkimuksessa depressiodiagnoosi perustui ammattilaisen arvioon ja DSM-IV-kriteereihin. Depressioryhmän naisista 82 % käytti depressiolääkitystä, suurin osa SSRI-lääkkeitä. Depressioryhmän sisäänottokriteerinä oli depressiojakson esiintyminen viimeisen kolmen vuoden sisällä. Sairauden kesto oli osallistujilla keskimäärin 5 vuotta ja depressiojaksoja oli osallistujilla esiintynyt keskimäärin 4. Kun depressio-oireita tarkasteltiin viimeisen neljän viikon ajalta, ainoastaan 17 % depressioryhmän osallistujista oli tutkimushetkellä varsinaisesti masentuneita.

Tutkimus laajeni kolmevuotiseksi seurantatutkimukseksi ja Cizza ym. (33) raportoivat seurantatutkimuksen tulokset vuonna 2012. Vuoden kohdalla depressioryhmästä oli jäljellä 78 % ja terveiden osallistujien ryhmästä 68 %. Osallistujakadossa ei ollut eroa eri ryhmien välillä

( $p=0,211$ ). Koko kolmen vuoden tutkimukseen osallistui depressioryhmästä 20 naista ja terveiden naisten ryhmästä 7. Luuntiheys mitattiin tutkimuksen alun lisäksi 6, 12, 24 ja 36 kuukauden kohdalla. Sekä depressiota sairastavilla että terveillä naisilla luuntiheys pysyi vakaana koko seurantatutkimuksen ajan. HAMD-pisteet pysyivät depressioryhmässä vakaina ja melko matalina ( $<10$ ) koko kolmivuotisen tutkimuksen ajan.

Vuonna 2012 Cizza ym. (34) luokittelivat Eskandarin ym. (30) tutkimuksessa esitellyt depressiopotilaat ryhmiin depression alatyypin perusteella. Luokittelu tehtiin DSM-IV-tautiluokituksen kriteerien mukaan melankoliseen ( $n=51$ ), epätyypilliseen ( $n=16$ ) ja määrittämättömään ( $n=22$ ) depression. Epätyypillistä tai määrittämätöntä depressiota sairastavilla naisilla oli korkeampi painoindeksi verrattuna verrokkiryhmän ( $n=44$ ) naisiin. Lisäksi määrittämätöntä depressiota sairastavat naiset olivat hieman vanhempia.

Tulokset vakioitiin painoindeksin suhteen. Määrittämätöntä depressiota sairastavien naisten ryhmässä reisiluun kaulan alueella esiintyi pienentyntä luuntiheyttä yleisemmin kuin terveillä naisilla (27,3 % vs. 2,3 %). Sen sijaan epätyypillistä tai melankolista depressiota sairastavien ryhmissä ei havaittu eroa verrokkiryhmään. Kun tuloksia analysoitiin GEE-mentelmällä (engl. *generalized estimating equations*) havaittiin, että lannerangassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun koko yläosassa pienentyneen luuntiheyden esiintyminen oli yleisempää määrittämätöntä depressiota (OR 6,81, 95 %:n LV [1,93; 24,77],  $p<0,004$ ), epätyypillistä (OR 5,83; 95 %:n LV [1,63; 20,92],  $p<0,007$ ) ja melankolista depressiota sairastavilla (OR 4,22, 95 %:n LV [1,44–12,39],  $p<0,009$ ) kuin terveillä naisilla.

Huomionarvoista on, että depression eri alatyyppejä sairastavien määrä ei ollut tutkimuksessa tasainen. Kuten aiemmin mainittu, vain osa depressioryhmän osallistujista oli tutkimushetkellä masentuneita ja suurimmalla osalla sairaus oli remissiossa.

Serbialaisessa tutkimuksessa vuodelta 2008 Petronijević ym. (35) vertasivat depressiota sairastavien fertiili-ikäisten naisten luuntiheyksiä terveiden naisten luuntiheyksiin. Tutkimukseen osallistui 73 depression takia sairaalahoidossa olevaa naista ja 47 tervettä naista. Depressiopotilaiden keski-ikä oli 40,7 vuotta ( $SD=4,6$ ). Depressiodiagnoosi perustui DSM-IV-kriteereihin ja tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat sairastaneet depressiota

vähintään 2 vuotta. Keskimääräinen sairauden kesto oli 5,2 vuotta (SD=2,7) ja depressiojaksoja potilailla oli elämänsä aikana ollut keskimäärin 3 (SD=1,4). HAMD-pisteiden keskiarvo oli 29 (SD=4,6). Depressiopotilaat eivät eronneet terveistä naisista iän, painoindeksin tai tupakoinnin suhteen. Myöskään raskauksien ja synnytysten määrissä tai kuukautisten alkamisiässä ei ollut eroja. Molemmissa ryhmissä sukulishistoria osteoporoosin suhteen oli samankaltainen. Osallistujien fyysistä aktiivisuutta kartoitettiin itsearviokyselyiden avulla ja depressiopotilaiden fyysinen aktiivisuus oli merkitsevästi vähäisempää kuin terveillä naisilla ( $p=0,001$ ).

Tutkimuksesta poissuljettiin ne osallistujat, joilla oli jokin osteoporoosiriskiä tunnetusti vaikuttava sairaus tai lääkitys. Lisäksi hormonaalista ehkäisyä ja kalsium- tai D-vitamiinilisää käyttävät naiset poissuljettiin tutkimuksesta. Luuntiheys määritettiin DXA:n avulla sekä lannerangasta että reisiluun kaulasta.

Depressiopotilailla luuntiheyden havaittiin olevan pienempi sekä lannerangassa ( $p=0,001$ ) että reisiluun kaulan alueella ( $p=0,001$ ). Depressiopotilailla lannerangan T-luku oli keskimäärin -1,62 (SD=0,92) ja Z-luku -1,39 (SD=0,80) (vs. terveet naiset T-luku -0,09 (SD=0,69) ja Z-luku 0,20 (SD=0,73)). Depressiopotilaiden lannerangan T-lukua tarkasteltaessa 26 prosentilla havaittiin osteoporoosi, 55 prosentilla osteopenia ja 19 prosentilla oli normaali luuntiheys. Sen sijaan terveistä naisista lannerangan luuntiheyden perusteella 13 prosentilla oli osteopenia ja 87 prosentilla luuntiheys oli normaali.

Reisiluun kaulasta mitattu T-luku oli depressiopotilailla keskimäärin -1,40 (SD=0,80) ja Z-luku -0,99 (SD=0,73). (vs. terveet naiset T-luku vastaavasti 0,16 (SD=0,97) ja Z-luku 0,26 (SD=0,95)). Reisiluun kaulasta määritetyn T-luvun perusteella osteoporoosi havaittiin 22 prosentilla depressiopotilaista. 52 prosentilla havaittiin osteopenia ja 26 prosentilla luuntiheys oli normaali. Terveillä naisilla reisiluun kaulan luuntiheys oli normaali 94 prosentilla ja osteopenia havaittiin 6 prosentilla.

Kun tarkasteltiin T- ja Z-lukuihin vaikuttavia tekijöitä, havaittiin näiden lukujen ja depression keston välillä negatiivinen korrelaatio. Korrelaatio ilmeni sekä lannerangassa (T-luku  $r=-0,663$ ,  $p=0,001$  ja Z-luku  $r=-0,652$ ,  $p=0,001$ ) että reisiluun kaulassa (T-luku  $r=-0,435$ ,  $p=0,03$  ja Z-luku  $r=-0,770$ ,  $p=0,001$ ). Sen sijaan depression vaikeusasteella ei havaittu olevan vaikutusta luuntiheyteen.

### 3.3 Depressio ja luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineet

Yirmiyan & Babin (22) meta-analyysissä käsiteltiin osin myös luukudoksen aineenvaihduntaan liittyviä tekijöitä. Meta-analyysiin otettiin mukaan yhteensä 8 tutkimusta, joissa verrattiin depressiota sairastavien (n=256) ja terveiden naisten (n=232) seerumin osteokalsiinipitoisuuksia. Lisäksi meta-analyysissä tarkasteltiin useita luukudoksen hajoamisen merkkiaineita (deoksyrydinoliini ja kollageenin telopeptidit). Tutkimusten vähäisen määrän vuoksi näitä merkkiaineita koskevat tulokset yhdistettiin yhdeksi muuttujaksi. Viidessä tutkimuksessa mitattiin yhtä luukudoksen hajoamisen merkkiainetta ja kahdessa tutkimuksessa mitattiin kahta eri hajoamisen merkkiainetta. Osteokalsiinipitoisuuksissa ei havaittu eroa depressiota sairastavien ja terveiden naisten välillä ( $d=0,153$ , 95 %:n LV [-0,49; 0,356,  $p=0,14$ ]). Sen sijaan luukudoksen hajoamisen merkkiaineet olivat korkeammat depressioryhmässä kuin terveillä naisilla ( $d=0,515$ , 95 %:n LV [0,310; 0,720],  $p=0,001$ ).

Tutkijoiden mukaan heterogeenisyyttä esiintyi, mutta tutkimusten vähäisen määrän vuoksi heterogeenisyyttä ei analysoitu tarkemmin. Meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa oli mukana sekä fertiili-ikäisiä että vaihdevuodet ohittaneita naisia. Meta-analyysissä ei pohdita iän mahdollista vaikutusta tuloksiin. Myöskään meta-analyysiin mukaan otettujen tutkimusten tutkimusasetelmista ei ole tietoa. Kuten aiemmin mainittu, meta-analyysissä ei ole tietoa siitä kuinka hyvin depressiota sairastavat ja terveet osallistujat vastasivat toisiaan. Kaikissa luukudoksen aineenvaihduntaa tarkastelevissa tutkimuksissa depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin, mutta esimerkiksi depressiolääkkeiden käytöstä, sairauden kestosta tai vaikeusasteesta ei ole tietoa.

Cizzan ym. (20) meta-analyysissä vuodelta 2010 ei havaittu eroa depressiota sairastavien ja terveiden osallistujien osteokalsiinipitoisuuksissa ( $p<0,27$ ). Dataa kerättiin yhteensä kahdeksasta tutkimuksesta ja kaikissa näissä tutkimuksissa depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin. Seitsemässä tutkimuksessa osallistujat olivat fertiili-ikäisiä naisia ja yhdessä tutkimuksessa oli fertiili-ikäisten naisten lisäksi vaihdevuodet ohittaneita naisia.

Puolalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2020 Skowrońska-Józwiak ym. (36) selvittivät luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden pitoisuuksia depressiopotilailta ja terveiltä osallistujilta.

Osteokalsiinipitoisuus valittiin luukudoksen muodostumisen merkkiaineeksi ja vastaavasti luukudoksen hajoamista kuvaavaksi merkkiaineeksi valittiin tyyppin I kollageenin beta-karboksiterminaalinen telopeptidi ( $\beta$ -CTX). Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin, oliko D-vitamiinitasoissa eroja eri ryhmien välillä.

Depressioryhmän osallistajat (n=99) olivat sairaalapotilaita, joilla diagnoosina oli joko masennustila tai toistuva masennus. Depressiopotilaiden keski-ikä oli 46,9 vuotta (SD=10,8). Keskimääräinen sairauden kesto oli 6,9 vuotta (SD=5,5) ja masennusjaksoja potilailla oli ollut keskimäärin 5,9 (SD=3,9).

Depression vaikeusasteen arviointiin käytettiin HAMD-asteikkoa. Potilaiden HAMD-pisteiden keskiarvo oli sairaalahoidon alussa 22,9 (SD=7,2) ja noin kaksi kuukautta myöhemmin 6,6 (SD=4,1). Nais- ja miespotilaiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa iässä, sairauden kestossa tai HAMD-pisteissä. Depressiopotilaat eivät myöskään eronneet merkitsevästi terveistä osallistujista (n=45) iän, painoindeksin, sukupuolen tai tupakoinnin suhteen ( $p>0,1$ ).

Ryhmien välillä ei havaittu eroa  $\beta$ -CTX:n pitoisuuksissa, mutta osteokalsiinin pitoisuudet olivat depressiota sairastavilla pienemmät kuin terveillä osallistujilla (19,17 ng/ml (SD=7,86) vs. 22,88 ng/ml (SD=9,44),  $p=0,03$ ).

Molemmissa ryhmissä D-vitamiinitasojen havaittiin olevan alle viiterajojen.

Kun miehiä ja naisia tarkasteltiin erikseen, havaittiin depressiota sairastavilla naisilla olevan suurempi  $\beta$ -CTX-pitoisuus kuin terveillä naisilla (521,08 ng/dl (SD=290,34) vs. 314,59 ng/dl (SD=115,78),  $p=0,01$ ).

Tutkimuksesta poissuljettiin osallistajat, joilla oli jokin luukudokseen tunnetusti vaikuttava sairaus tai lääkitys. Sen sijaan depressiolääkkeiden käyttöä ei tutkimuksessa kontrolloitu. Myöskään tietoa osallistujien ruokailutottumuksista, alkoholinkäytöstä tai fyysisestä aktiivisuudesta ei kerätty.

Myös Eskandarin ym. (30) tutkimuksessa mitattiin useita luukudoksen aineenvaihduntaan liittyviä merkkiaineita depressiota sairastavilta (n=89) ja terveiltä (n=44) fertiili-ikäisiltä naisilta. Luuspesifinen alkalinen fosfataasi ja osteokalsiini valittiin luukudoksen muodostumisen



merkkiaineeksi ja vastaavasti luukudoksen hajoamista kuvaavaksi merkkiaineeksi valittiin virtsanäytteestä määritettävä N-telopeptidi (NTX).

NTX:n tai seerumin osteokalsiinipitoisuuksissa ei ollut eroa depressiota sairastavien ja terveiden naisten välillä. Luuspesifisen alkalisen fosfataasin pitoisuus sen sijaan oli depressioryhmässä suurempi (9,6 µg/l (SD=2,7) vs. 8,5 µg/l (SD=2,3),  $p=0,03$ ). Kolmen vuoden seurannassa luuspesifisen alkalisen fosfataasin pitoisuus oli alkuketken lisäksi suurempi depressiota sairastavilla 12 kuukauden kohdalla (10,63 µg/l (SD=3,190) vs. 9,231 µg/l (SD=2,526),  $p=0,04$ ), mutta ei enää myöhemmässä vaiheessa tutkimusta (33).

On huomioitavaa, että ajan kuluessa osallistujia jäi pois tutkimuksesta. Kahden vuoden kohdalla depressioryhmästä oli jäljellä 33 naista ja terveiden ryhmästä 7. Kolmen vuoden kohdalla vastaavat luvut olivat 20 ja 7. (33)

Samoin Petronijević ym. (35) määrittivät tutkimuksessaan useita luukudoksen aineenvaihduntaan liittyviä merkkiaineita depressiota sairastavilta fertiili-ikäisiltä naisilta ( $n=73$ ) ja terveiltä verrokeilta ( $n=47$ ). Luukudoksen hajoamista kuvaaviksi merkkiaineiksi valittiin tartraatti-resistentti hapan fosfataasi 5b (engl. *tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP*) ja tyyppin I kollageenin aminotermiinalinen telopeptidi (NTX). Luukudoksen muodostusta kuvaavaksi merkkiaineeksi valittiin luuspesifinen alkalinen fosfataasi.

Depressiota sairastavilla naisilla sekä TRACP:n pitoisuus että NTX:n pitoisuus oli suurempi verrattuna terveisiin naisiin (TRACP:n osalta 3,87 U/l (SD=1,19) vs. 2,35 U/l (SD=0,87),  $p=0,001$  ja NTX:n osalta 82,13 nmol/mmol Krea (SD=46,75) vs. 51,60 nmol/mmol Krea (SD=21,58),  $p=0,035$ ). Myös luukudoksen muodostusta kuvaavan alkalisen fosfataasin pitoisuus oli suurempi depressioryhmässä (99,14 U/l (SD=21,36) vs. 56,12 U/l (SD=15,05),  $p=0,001$ ).

Tutkimuksessa havaittiin negatiivinen korrelaatio luuntiheyden ja luukudoksen hajoamista kuvaavien merkkiaineiden välillä sekä lannerangassa (TRACP  $r=-0,482$ ,  $p=0,02$  ja NTX  $r=-0,437$ ,  $p=0,02$ ) että reisiluun kaulan alueella (TRACP  $r=-0,386$ ,  $p=0,04$  ja NTX  $r=-0,386$ ,  $p=0,04$ ). Depression keston tai depressiojaksojen lukumäärän ja luukudoksen hajoamista kuvaavien merkkiaineiden välillä ei havaittu korrelaatiota.

Sen sijaan tarkasteltaessa depression vaikeusastetta havaittiin vahva positiivinen korrelaatio TRACP-pitoisuuksien ja HAMD-pisteiden välillä ( $r=0,775$ ,  $p=0,001$ ). Korrelaatio oli samaa suuruusluokkaa myös NTX-pitoisuuksien ja HAMD-pisteiden välillä ( $r=0,739$ ,  $p=0,001$ ).

Potilaiden fyysistä toimintakykyä kartoitettiin itsearviointikyselyllä, jossa korkea pistemäärä viittaa heikentyneeseen fyysiseen aktiivisuuteen ja toimintakykyyn. Tutkimuksessa havaittiin positiivinen korrelaatio kyselyssä saatujen pisteiden ja luukudoksen hajoamista kuvaavien merkkiaineiden välillä (TRACP  $r=0,66$ ,  $p=0,001$  ja NTX  $r=0,94$ ,  $p=0,001$ ).

Myös luukudoksen muodostumista kuvaavan alkalisen fosfataasin ja luuntiheyden välillä havaittiin negatiivinen korrelaatio. Korrelaatio oli samaa suuruusluokkaa sekä lannerangassa ( $r=-0,367$ ,  $p=0,04$ ) että reisiluun kaulan alueella ( $r=-0,394$ ,  $p=0,02$ ). Depression keston tai depressiojaksojen lukumäärän ei havaittu korreloivan alkalisen fosfataasin pitoisuuksien kanssa ja toisin kuin luukudoksen hajoamista kuvaavien merkkiaineiden kohdalla, alkalisen fosfataasin pitoisuuksien ja HAMD-pisteiden välillä ei havaittu merkitsevää korrelaatiota ( $r=0,158$ ,  $p=0,35$ ).

Myös Govenderin ym. (27) tutkimuksessa sekä depressioryhmässä ( $n=5$ ) että terveiden naisten ryhmässä ( $n=4$ ) mitattiin osteokalsiinin ja luuspesifisen alkalisen fosfataasin pitoisuudet. Lisäksi tutkimukseen osallistuneilta määritettiin kollageeniproteiinin hajoamiseen liittyvän pyridinoliinin (PYD) ja deoksyriidinoliinin (DPD) pitoisuudet. Tulokset ilmoitettiin mediaanilukuina. Kaikkien näiden luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuudet olivat suurempia depressiota sairastavilla naisilla. Lisäksi depressioryhmässä luuspesifisen alkalisen fosfataasin ja DPD:n pitoisuudet olivat hieman viitearvoja suuremmat.

Depressioryhmän osallistujat olivat psykiatrisen klinikan potilaita, joilla diagnoosina oli toistuva vaikea depressio. Kyseessä oli pilottitutkimus ja tutkittavien määrä oli vähäinen. Tutkimuksen heikkoudeksi mainittakoon myös se, ettei tulosten tarkempaa tilastollista analyysia ole raportoitu tutkimusartikkelissa.

Turkkilaisessa tutkimuksessa vuodelta 2007 Altindag ym. (28) tutkivat depressiota sairastavien fertiili-ikäisten naisten luuntiheyttä ja useita luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineita. Tutkimukseen osallistui 36 depressiota sairastavaa ja 41 tervettä naista. Depressiota sairastavien naisten keski-ikä oli 39,8 vuotta ( $SD=8,8$ ) ja terveiden osallistujien 42,8 vuotta

(SD=5,3). Depressiodiagnoosi perustui DSM-IV-kriteereihin ja depression vaikeusastetta arvioitiin HAMD-kyselyn avulla. Depressiota sairastavat naiset eivät eronneet terveistä naisista iän, painoindeksin, kuukautisten alkamisiän tai raskauksien lukumäärän suhteen. Tutkimuksesta poissuljettiin ne osallistujat, joilla oli jokin tunnetusti luukudokseen vaikuttava sairaus tai lääkitys. Tutkijoiden mukaan osallistujilta kartoitettiin elintapoihin liittyviä tekijöitä eikä kontrolliryhmän naisilla esiintynyt puutteellista ravitsemusta, tupakointia tai päihteidenkäyttöä. Depressioryhmän naisten osalta vastaavia tietoja ei ole raportoitu.

Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli vähintään 3 kuukautta kestänyt depressio. Depression kesto oli keskimäärin 14,8 kuukautta ja HAMD-pisteet keskimäärin 28 (SD=7,1). Kaikilla depressioryhmän naisilla oli käytössä jokin depressiolääkitys. 26 naista käytti SSRI-lääkkeitä ja loput 10 SNRI-lääkkeisiin kuuluvaa venlafaksiinia. Lääkitysten kestoja tai annosten suuruutta ei ole raportoitu. Osallistujien luuntiheys mitattiin DXA:n avulla lannerangasta ja reisiluun kaulasta.

Luuntiheyden havaittiin olevan pienempi depressiota sairastavilla naisilla kuin terveillä verrokeilla sekä lannerangassa ( $94,7 \text{ g/cm}^2$  (SD=3,2) vs.  $103,9 \text{ g/cm}^2$  (SD=2,8),  $p=0,04$ ) että reisiluun kaulan alueella ( $98,9 \text{ g/cm}^2$  (SD=2,5) vs.  $108,0 \text{ g/cm}^2$  (SD=2,2),  $p=0,01$ ).

Luukudoksen muodostumista kuvaavan osteokalsiinin pitoisuus oli depressiota sairastavilla naisilla pienempi verrattuna terveisiin naisiin ( $24,9 \text{ ng/ml}$  (SD=15,7) vs.  $32,7 \text{ ng/ml}$  (SD=17,9),  $p=0,04$ ). Luukudoksen hajoamista kuvaavan karboksiterminaalisen telopeptidin (CTX) pitoisuus oli suurempi depressiota sairastavilla naisilla ( $27,5 \text{ ng/ml}$  (SD=21,6) vs.  $16,4 \text{ ng/ml}$  (SD=13,9),  $p=0,008$ ), mutta alkalisen fosfataasin pitoisuuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa eri ryhmien välillä ( $p=0,1$ ).

### **3.4 Depressiolääkkeet ja luukudos**

Schweigerin ym. (37) meta-analyysissä vuodelta 2018 tarkasteltiin trisyklisten depressiolääkkeiden ja SSRI-lääkkeiden vaikutusta luuntiheyteen naisilla. Meta-analyysi sisälsi dataa neljästä tutkimuksesta. Meta-analyysin sisäänottokriteerinä oli lääkkeiden käyttäjien ( $n=934$ ) ja lääkkeitä käyttämättömien ( $n=5767$ ) luuntiheyden vertailu tutkimuksissa, joissa luuntiheys oli mitattu DXA:n avulla lannerangasta, reisiluun kaulasta tai koko reisiluun yläosasta.

Tutkimusten välillä oletettiin esiintyvän heterogeenisyyttä ja meta-analyysissä käytettiin satunnaisvaikutusmallia.

Kaksi tutkimusta tarkasteli lannerangan luuntiheyttä. SSRI-lääkkeiden käyttäjien ja lääkkeitä käyttämättömien lannerangan luuntiheydessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa (otoskoon mukaan painotettu keskimääräinen efektikoko  $d=-0,03$ , 95 %:n LV  $[-0,43;0,38]$ ,  $p=0,896$ ).

Kolme tutkimusta tarkasteli reisiluun kaulan luuntiheyttä. Myöskään reisiluun kaulan luuntiheydessä ei havaittu eroa SSRI-lääkkeitä käyttävien ja ei-käyttäjien välillä ( $d=-0,06$ , 95 %:n LV  $[-0,50;0,35]$ ,  $p=0,777$ ).

Kaksi tutkimusta tarkasteli reisiluun koko yläosasta mitattua luuntiheyttä. Myöskään reisiluun yläosan luuntiheydessä ei havaittu eroa SSRI-lääkkeiden käyttäjien ja lääkkeitä käyttämättömien välillä ( $d=0,11$ , 95 %:n LV  $[-0,38;0,59]$ ,  $p=0,665$ ).

Trisyklisten depressiolääkkeiden osalta kaksi tutkimusta tarkasteli reisiluun kaulan luuntiheyttä. Reisiluun kaulan luuntiheydessä ei havaittu eroa trisyklisten lääkkeiden käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä ( $d=-0,02$ , 95 %:n LV  $[-0,14;0,18]$ ,  $p=0,783$ ). Kaksi tutkimusta tarkasteli reisiluun koko yläosasta mitattua luuntiheyttä. Myöskään reisiluun yläosan luuntiheydessä ei havaittu eroa trisyklisten lääkkeiden käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä ( $d=0,02$ , 95 %:n LV  $[-0,12;0,17]$ ,  $p=0,966$ ).

Heterogeenisyyden esiintymistä testattiin ja heterogeenisyys oli vähäistä ( $I^2=6\%$ ). On kuitenkin huomioitava, että tutkimusten määrä oli meta-analyysissä vähäinen. Tutkijoiden mukaan ainoastaan yhdessä tutkimuksessa osallistujien depressiota oli arvioitu diagnostisten kriteerien mukaan. Meta-analyysissä ei ole tarkasteltu lääkkeiden annoksia tai lääkityksen kestoa. Meta-analyysissä ei ole myöskään tietoa siitä, kuinka hyvin lääkkeiden käyttäjät ja lääkkeitä käyttämättömät vastasivat toisiaan eri tutkimuksissa. Mukaan otetuissa tutkimuksissa oli tarkasteltu sekä fertiili-ikäisten että vaihdevuodet ohittaneiden naisten luuntiheyksiä. Ei ole tietoa siitä, oliko ikä vakioitu mukaan otetuissa tutkimuksissa.

Zhoun ym. (38) meta-analyysi vuodelta 2018 käsitti 11 tutkimusta, jossa vertailtiin SSRI-lääkkeiden käyttäjien ( $n=8590$ ) ja lääkkeitä käyttämättömien ( $n=18\,547$ ) luuntiheyksiä.

Meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa luuntiheys oli mitattu lannerangasta, reisiluun koko yläosasta tai reisiluun kaulasta.

Meta-analyysin mukaan otetut tutkimukset olivat joko poikkileikkaustutkimuksia (n=7) tai kohorttitutkimuksia (n=4). Tutkimusten välillä oletettiin esiintyvän heterogeenisyyttä ja meta-analyysissä käytettiin satunnaisvaikutusmallia.

Vain kahdessa meta-analyysiin mukaan otetussa tutkimuksessa ilmoitettiin luuntiheysmittaus T-lukuna, joten meta-analyysi on tehty Z-luvun tai absoluuttisen tiheysarvon (g/cm<sup>2</sup>) perusteella.

Kuusi tutkimusta ilmoitti lannerangan absoluuttisen luuntiheysarvon. SSRI-lääkkeiden käyttäjillä havaittiin pienempi luuntiheys verrattuna lääkkeitä käyttämättömiin. Standardoitu keskiarvojen erotus (engl. *standardized mean difference, SMD*) oli -0,40 (95 %:n LV [-0,79; 0,0]). Ero oli tilastollisen merkitsevyyden rajalla (p=0,05).

Myös lannerangan Z-luku (3 tutkimusta) oli SSRI-lääkkeiden käyttäjillä pienempi (SMD=-0,28, 95 %:n LV [-0,5; 0,05], p=0,02).

Sen sijaan koko reisiluun yläosan luuntiheyksissä (3 tutkimusta) tai reisiluun kaulan luuntiheyksissä (6 tutkimusta) ei havaittu eroa SSRI-lääkkeiden käyttäjillä verrattuna lääkkeitä käyttämättömiin (p>0,1).

Tutkimusten välillä havaittiin heterogeenisyyttä ja tuloksia analysoitiin myös alaryhmäkohtaisesti. Alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin iän, sukupuolen ja tutkimusasetelman vaikutusta tuloksiin.

Poikkileikkaustutkimuksissa havaittiin SSRI-lääkkeiden käyttäjillä pienentynyt luuntiheys lannerangassa verrattuna ei-käyttäjiin (SMD=-0,62, 95 %:n LV [-0,99; -0,26], p=0,0008), mutta reisiluun koko yläosan tai reisiluun kaulan luuntiheyksissä ei ollut eroa lääkkeitä käyttäjien ja lääkettä käyttämättömien välillä (p>0,2). Kohorttitutkimuksissa ei SSRI-lääkkeiden käyttäjien ja lääkettä käyttämättömien luuntiheyksissä ollut eroa missään mittauskohdassa (p>0,6).

Neljässä tutkimuksessa naisten luuntiheysmittaukset oli raportoitu erikseen. Kun tarkasteltiin pelkkiä naisia, ei SSRI-lääkkeiden käyttäjien ja lääkettä käyttämättömien luuntiheyksissä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa missään mittauskohdassa (p>0,6). Meta-analyysin mukaan otetuissa tutkimuksissa ei ollut riittävästi dataa pelkkien miesten luuntiheyksistä alaryhmäkohtaisen analyysin suorittamiseksi miesten osalta.

Alaryhmäanalyysissä iän havaittiin vaikuttavan tuloksiin. Yli 55-vuotiailla SSRI-lääkkeiden käyttäjillä lannerangan luuntiheys oli pienentynyt verrattuna lääkettä käyttämättömiin (SMD=-0,76, 95 %:n LV [-1,3; -0,21], p=0,007). Sen sijaan reisiluun koko yläosan tai reisiluun kaulan luuntiheyksissä ei tässä ikäluokassa ollut eroa (p>0,2). Meta-analyysin mukaan otetuissa tutkimuksissa ei ollut riittävästi dataa alaryhmäkohtaisen analyysin suorittamiseksi alle 55-vuotiaiden osalta.

Huomionarvoista on, että meta-analyysiin mukaan otettuja tutkimuksia oli vähän ja tutkimusten välillä esiintyi runsaasti heterogeenisyyttä. Artikkelista ei käy ilmi, miten luuntiheyttä on mukaan otetuissa tutkimuksissa mitattu, toisaalta tutkimukset ovat vuosilta 2007–2017, jolloin DXA-mittaus on ollut yleisesti käytössä. Meta-analyysistä ei käy ilmi onko mukaan otetuissa tutkimuksissa osallistujilla ollut depressio vai onko SSRI-lääkkeille ollut jokin muu käyttöaihe. Myöskään lääkitysten kestosta tai annostuksista ei ole tietoa.

Petronijevićin ym. (35) tutkimukseen osallistui 73 depression takia sairaalahoidossa olevaa fertiili-ikäistä naista. 32 potilaalla oli käytössään SSRI-lääkitys ja 35:lla trisyklinen depressiolääkitys. 41 naista käytti muihin depressiolääkkeisiin luokiteltavia lääkkeitä ja antipsykoottinen lääkitys oli 27 naisella. Tutkimuksessa havaittiin, ettei potilaiden lannerangan ja reisiluun kaulan luuntiheyksissä ollut eroa riippumatta siitä mikä lääkitys potilaalla oli käytössä. Huomionarvoista on, että lähes 70 prosentilla depressioryhmän naisista oli käytössään vähintään kahta eri lääkeainetta. Monoterapiaa saaneiden potilaiden osuus oli tutkimuksessa vähäinen (pelkästään SSRI-lääkitys n=10, pelkästään trisyklinen depressiolääkitys n=6). Potilaiden depression kesto oli keskimäärin 5,2 vuotta (SD=2,7), mutta lääkitysten kestoa tai annoksia ei ole raportoitu tutkimuksessa.

Yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa vuodelta 2007 Diem ym. (24) tarkastelivat depressiolääkkeiden vaikutuksia yli 65-vuotiaiden naisten luuntiheyteen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 2722 naista, joiden keski-ikä oli 79,1 vuotta. Osallistujista 2406 ei käyttänyt depressiolääkitystä. 198 osallistujalla oli käytössään SSRI-lääkitys ja 118 osallistujalla trisyklinen depressiolääkitys. Muiden depressiolääkkeiden käyttäjät poissuljettiin tutkimuksesta. Lisäksi tutkimuksesta poissuljettiin naiset, joiden kävelykyky oli merkittävästi heikentynyt.

Osallistujien luuntiheys mitattiin kahdella eri tutkimuskerralla DXA:n avulla reisiluun koko yläosasta, reisiluun kaulasta ja trochanterin alueelta. Tutkimuskertojen välillä oli aikaa keskimäärin 4,9 vuotta (SD=0,6). Osallistujien depressio-oireita arvioitiin geriatrisella depressioasteikolla (*GDS*). Osallistujat raportoivat itse lääkityksestään. Depressiolääkkeiden lisäksi kartoitettiin luukudokseen vaikuttavien lääkkeiden käyttöä (esim. bisfosfonaatit, estrogeeni) sekä D-vitamiinin ja kalsiumin saantia. Kyselyn avulla kartoitettiin osallistujien toimintakykyä ja myös fyysistä toimintakykyä testattiin (kävelynopeus, tuolista nousu).

Tutkittavat eivät eronneet toisistaan iän, painoindeksin, tupakoinnin tai kalsiuminsaannin suhteen. Sen sijaan depressiolääkkeiden käyttäjillä *GDS*-pisteet olivat korkeammat ja heillä fyysinen toimintakyky (esim. kävelynopeus) oli heikompi verrattuna lääkkeitä käyttämättömiin naisiin. Lisäksi trisyklisten depressiolääkkeiden käyttäjät käyttivät useammin D-vitamiinilisää tai estrogeenihoitoa.

Depressiolääkkeiden käyttäjät luokiteltiin kahteen ryhmään sen perusteella, käyttivätkö he depressiolääkkeitä molemmilla tutkimuskerroilla (yhtäjaksoiset käyttäjät) vai pelkästään toisella tutkimuskerralla (osittaiset käyttäjät). SSRI-lääkkeiden osalta yhtäjaksoisia käyttäjiä oli 43 ja osittaisia käyttäjiä 155. Trisyklisten depressiolääkkeiden käyttäjistä 42 oli yhtäjaksoisia ja 76 osittaisia käyttäjiä.

Seurannan aikana SSRI-lääkkeiden käyttäjien ikävakioitu luuntiheys pieneni lääkkeitä käyttämättömiin verrattuna kaikissa mittauskohdissa ( $p < 0,01$ ). SSRI-käyttäjillä reisiluun koko yläosasta mitattu luuntiheys pieneni vuosittain 0,77 % (95 %:n LV [-0,96; -0,58]), kun taas ei-käyttäjillä pientymistä oli vastaavasti 0,49 % vuodessa. Trochanterin alueella SSRI-lääkkeiden käyttäjillä luuntiheys pieneni vuosittain 0,89 % (95 %:n LV [-1,16; -0,63]) (vs. ei-käyttäjät 0,49 %) ja reisiluun kaulan luuntiheys pieneni 0,57 % vuosittain (95 %:n LV [-0,82; -0,03]) (vs. ei-käyttäjät 0,24 %).

SSRI-lääkkeiden käyttäjillä luuntiheyden pientyminen oli suurempaa kuin lääkkeitä käyttämättömillä kaikissa luuntiheyden mittauskohdissa myös silloin, kun analyyseissä otettiin huomioon mahdollisesti sekoittavia tekijöitä (esim. fyysinen toimintakyky, etninen alkuperä, painoindeksi, muut käytössä olevat lääkitykset tai lisäravinteet ( $p < 0,01$ )).

Koko reisiluun yläosassa luuntiheys pieneni 0,82 % vuosittain (95 %:n LV [-1,0; -0,64]).

Trochanterissa vastaava luku oli 0,93 % (95 %:n LV [-1,18; -0,68]) ja reisiluun kaulan alueella 0,60 % (95 %:n LV [-0,84; -0,36]).

Tutkijoiden mukaan luuntiheyden pienentyminen oli samansuuruista riippumatta siitä, käyttikö henkilö SSRI-lääkkeitä yhtäjaksoisesti vai oliko kyseessä osittainen käyttäjä. Kun analyyseista poistettiin ne naiset (n=336), joilla oli kyselyn perusteella lieviä depression oireita (GDS>6), SSRI-lääkkeiden käyttäjillä oli edelleen pienentynyt luuntiheys lääkettä käyttämättömiin verrattuna, mutta ero kaventui hieman. Kun mahdolliset sekoittavat tekijät otettiin huomioon myös tässä analyysissä, SSRI-lääkkeiden käyttäjillä koko reisiluun yläosan luuntiheys pieneni vuosittain 0,68 % (95 %:n LV [-0,89; -0,47]) kun taas ei-käyttäjillä pienentymistä oli vuosittain 0,43 % (95 %:n LV [-0,48; -0,38]). Muiden luuntiheyden mittauskohtien osalta tuloksia ei ole raportoitu.

Trisyklisten depressiolääkkeiden käyttäjillä luuntiheyden pienentymisessä ei ollut eroa verrattuna ei-käyttäjiin. Eroa trisyklisten lääkkeiden käyttäjillä ja lääkkeitä käyttämättömillä ei ollut myöskään silloin, kun analyysistä poistettiin osallistujat, joilla GDS-pisteet olivat yli 6 (p=0,99).

Huomionarvoista on, että depressiolääkkeiden käyttäjien määrä oli tutkimuksessa melko pieni. Yli 70 % lääkkeiden käyttäjistä luokiteltiin osittaisiksi käyttäjiksi eli he käyttivät depressiolääkkeitä vain yhden tutkimuskerran aikoihin. Tutkimuksessa ei ole raportoitu sitä, kuinka kauan kukin osallistuja on lääkitystä käyttänyt. Myöskään annostuksia ei ole raportoitu. Depressio-oireiden arviointi perustui 15-osaiseen itsearviointikyselyyn, joka toteutettiin vain ensimmäisellä tutkimuskerralla. Osallistujien kokemat depressio-oireet olivat voineet muuttua, sillä tutkimuskertojen välillä oli lähemmäs viisi vuotta.

Australialaisessa tutkimuksessa vuodelta 2018 Williams ym. (23) tutkivat SSRI-lääkkeiden vaikutuksia luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineisiin. Tutkimukseen osallistui 1138 miestä, jotka olivat iältään 20–96-vuotiaita. Miehistä 3,3 % (n=37) käytti jotakin SSRI-läkettä. Lääkityksen keston mediaani oli 2,7 vuotta (kvartiiliväli 1,1–4,6 vuotta). 52 % SSRI-lääkkeiden käyttäjistä sairasti tutkimushetkellä tai oli joskus elämänsä aikana sairastanut depressiota tai muuta mielialahäiriötä, johon liittyy depressiivisyyttä (dystymia eli pitkäaikainen



masentuneisuus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö). Lääkkeitä käyttämättömien ryhmässä (n=1101) vastaava luku oli 15 %. Depressio-oireiden arviointi perustui DSM-IV-kriteereihin. Luukudoksen hajoamisen merkkiaineeksi valittiin karboksiterminaalinen telopeptidi (CTX) ja luukudoksen muodostumisen merkkiaineeksi prokollageeni I:n aminotermiinalinen propeptidi (PINP).

Kun tarkasteltiin kaikenikäisiä miehiä yhdessä, ei merkkiainepitoisuuksissa ollut eroja SSRI-käyttäjien ja ei-käyttäjien välillä. Sen sijaan nuoremmilla miehillä (20–60-vuotiaat) sekä CTX-pitoisuudet että PINP-pitoisuudet olivat SSRI-käyttäjillä pienemmät verrattuna saman ikäryhmän ei-käyttäjiin (CTX:n osalta 16,1 pg/ml (SD=4,0) vs. 19,0 pg/ml (SD=4,4), p=0,02 ja PINP:n osalta 5,4 pg/ml (SD=1,3) vs. 6,4 pg/ml (SD=1,5), p=0,006). Vanhempien miesten ikäluokassa (61–96-vuotiaat) merkkiaineissa ei havaittu vastaavanlaista eroa (CTX:n osalta p=0,29 ja PINP:n osalta p=0,62).

Tutkimuksessa tiedot lääkityksestä olivat osallistujien itseraporttoimia. SSRI-lääkkeitä ei eroteltu eri lääkeaineisiin eikä myöskään lääkeannosten suuruutta raportoitu. Elintapoihin liittyviä tekijöitä selvitettiin kyselyiden avulla eikä näiden tekijöiden (esim. tupakointi, alkoholin käyttö, kalsiuminsaanti, fyysinen aktiivisuus) havaittu vaikuttavan tuloksiin. Tutkimuksessa myös depressiota tarkasteltiin sekoittavana tekijänä eikä sen havaittu vaikuttavan tuloksiin. Huomionarvoista on, että depressioryhmässä saattoi olla myös muita mielialahäiriöitä sairastavia (esim. kaksisuuntainen mielialahäiriö). Osalla tutkimukseen osallistuneista oli käytössä jokin luukudokseen vaikuttava lääkitys (esim. glukokortikoidilääkitys) tai depressiolääke, joka ei kuulunut SSRI-lääkkeisiin. Nämä tekijät otettiin tutkimuksessa huomioon eikä niiden havaittu vaikuttavan tuloksiin.

SSRI-lääkkeiden käyttäjien määrä oli tutkimuksessa pieni: nuorempien miesten ryhmässä SSRI-lääkkeiden käyttäjiä oli 15 ja vanhempien miesten ryhmässä 22. Lisäksi osalla niistä miehistä, jotka eivät käyttäneet SSRI-lääkkeitä oli tai oli joskus ollut depressio tai jokin muu mielialahäiriö. Nuorempien miesten ryhmässä tällaisia miehiä oli 20 % ja vanhempien miesten ryhmässä 8,3 %. Heidän osaltaan ei ole tietoa siitä olivatko he joskus käyttäneet SSRI-lääkkeitä. Vuonna 2014 julkaistussa yhdysvaltalaisessa Diemin ym. (39) tutkimuksessa ei havaittu SSRI-lääkkeisiin kuuluvan essitalopraamin käyttäjillä muutoksia luukudoksen aineenvaihdunnan

merkkiaineissa verrattuna lääkettä käyttämättömiin. Kyseessä oli satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jonka kesto oli 8 viikkoa. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu. Osallistujat olivat osteoporoositutkimukseen osallistuneita vaihdevuosi-iässä olevia tai vaihdevuodet ohittaneita naisia, joiden keski-ikä oli 53,7 vuotta (SD=4,1).

Osallistujat satunnaistettiin kahteen ryhmään: essitalopraamiryhmään (n=69) ja lumelääkeryhmään (n=72). Essitalopraamia (tai lumeläkettä) käytettiin vaihdevuosisoireiden lievittämiseen ja osallistuja sai itse määritellä käyttämänsä annoksen (10 mg tai 20 mg vuorokaudessa) kokemiansa oireiden perusteella.

Tutkimuksesta poissuljettiin osallistujat, jotka käyttivät psykotrooppisia lääkkeitä tai saivat hormonaalista hoitoa vaihdevuosisoireisiin. Poissulkukriteerinä oli myös edeltävän vuoden aikana todettu depressio. Depressio-oireita mitattiin PHQ-9-kyselyllä (engl. *Patient Health Questionnaire-9*) ja myös naiset, joilla todettiin kyselyn perustella keskivaikea depressio, poissuljettiin tutkimuksesta. Essitalopraamiryhmän tai lumelääkeryhmän naiset eivät eronneet toisistaan iän, painoindeksin, etnisyyden, tupakoinnin tai alkoholinkäytön suhteen. Myöskään D-vitamiinitasoissa tai TSH-pitoisuuksissa ei havaittu eroa eri ryhmien välillä.

Luukudoksen muodostumisen merkkiaineeksi valittiin prokollageeni I:n aminoterminaalinen propeptidi (PINP) ja luukudoksen hajoamisen merkkiaineeksi karboksiterminaalinen telopeptidi (CTX). PINP:n tai CTX:n tasoissa ei ollut eroa alkutilanteessa eri ryhmien välillä (p=0,68 ja p=0,16 vastaavasti).

8 viikon lääkekäytön jälkeen PINP:n pitoisuus väheni sekä essitalopraamiryhmässä että lumelääkeryhmässä. Ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p=0,65). CTX:n pitoisuus pysyi likimain samana alkutilanteeseen verrattuna eikä lääkekäytön jälkeen mitatuissa pitoisuuksissa ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (p=0,24).

Tutkimuksessa osallistujien määrä oli vähäinen ja lisäksi lääkekäytön kesto oli vain 8 viikkoa. Tutkimuksesta pyrittiin poissulkemaan naiset, joilla oli vähintään keskivaikea depressio, mutta depressio-oireita arvioitiin pelkän 9-osaisen itsearviointikyselyn avulla.

## 4 POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli koota tietoa tutkimuksista, jotka käsittelevät depressiota ja osteoporoosia. Katsaukseen löytyi yhteensä 16 artikkelia julkaisuvuosilta 2007–2020. Katsausartikkeleissa tarkasteltiin depression tai depressio-oireiden vaikutusta luuntiheyteen ja luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin. Lisäksi osa katsausartikkeleista tarkasteli SSRI-lääkkeiden ja trisyklisten depressiolääkkeiden vaikutuksia luukudokseen.

Useassa tutkimuksessa depressio tai depressio-oireet olivat yhteydessä pienentyneeseen luuntiheyteen tai muutoksiin luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineissa.

Luuntiheysmittauksia koskevissa meta-analyyseissä efektikoot vaihtelivat tutkimuksesta ja luuntiheyden mittauskohdasta riippuen ( $d=-0,12\dots-0,41$ ). Wun ym. (21) meta-analyysissä depressiota sairastavilla tai depressio-oireita raportoivilla luukudos vähentyi vuosittain 0,3–0,6 prosenttiyksikköä enemmän kuin verrokeilla.

Yirmiyan & Babin (22) meta-analyysin mukaan luuntiheyden pienentyminen oli suurempaa naisilla kuin miehillä. Toisaalta kyseisessä tutkimuksessa, kuten myös esimerkiksi Schweigerin ym. (19) meta-analyysissä, miesten määrä oli huomattavasti pienempi kuin naisten. Tämä ei liene yllättävää, sillä naisilla riski sairastua depressioon on noin kaksinkertainen miehiin verrattuna. Lisäksi naisten osteoporoosiriskiä pidetään suurempana, sillä luukudoksen määrä vähenee naisilla elämänaikana enemmän verrattuna miehiin (16). Meta-analyyseissä etenkin lannerangan luuntiheys oli pienentynyt depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla naisilla. Miesten osalta pienentynyttä luuntiheyttä havaittiin etenkin reisiluun yläosassa.

Myös suurin osa tähän katsaukseen löytyneistä alkuperäistutkimuksista tarkasteli pelkkiä naisia. Esimerkiksi Eskandarin ym. (30), Petronijevićin ym. (35) ja Govenderin ym. (27) tutkimuksiin osallistuneet olivat depressiota sairastavia fertiili-ikäisiä naisia. Kaikissa näissä tutkimuksissa havaittiin depressiota sairastavilla naisilla pienentynyt luuntiheys lannerangassa ja reisiluun päässä tai reisiluun kaulassa verrattuna terveisiin samanikäisiin naisiin.

Depression keston tai vaikeusasteen ja depressiojaksojen lukumäärän vaikutusta luuntiheyteen tai luukudoksen merkkiaineisiin arvioitiin katsausartikkeleissa yllättävän vähän.

Petronijevićin ym. (35) tutkimuksessa T- ja Z-lukujen sekä depression keston välillä havaittiin negatiivinen korrelaatio, mutta sen sijaan depression vaikeusasteen (HAMD-pisteillä arvioituna) ei havaittu vaikuttavan luuntiheyteen. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös positiivinen korrelaatio HAMD-pisteiden ja luukudoksen hajoamisen merkkiaineiden välillä.

Depression keston, depressiojaksojen lukumäärän ja depression vaikeusasteen vaikutusta luuntiheyden pienentymiseen ja luukudoksen merkkiaineisiin tulisi selvittää jatkossa tarkemmin.

Myös depression määrittelyllä näyttäisi olevan merkitystä. Esimerkiksi Sweigerin ym. (19), Yirmiyān & Babin (22) sekä Cizzan ym. (20) meta-analyyseissä luuntiheyden erot depressio-oireita kokevien ja terveiden osallistujien välillä korostuivat tutkimuksissa, joissa depressio-oireiden arviointi perustui psykiatrin haastatteluun ja standardoituihin kriteereihin (kuten DSM-kriteerit) eikä pelkästään tutkittavan itsearviointiin. Esimerkiksi Cizzan ym. (20) meta-analyysissä tutkimuksissa, joissa depressiodiagnoosi perustui DSM-kriteereihin, depressiota sairastavien lannerangan luuntiheys oli 4,7 % pienempi verrattuna terveisiin henkilöihin. Sen sijaan tutkimuksissa, joissa depression arviointi perustui johonkin muuhun kriteeriin (esim. itsearviointikyselyt) lannerangan luuntiheys oli 2,3 % pienempi.

Depression oletaminen itsearviointikyselyiden perusteella voi mahdollisesti johtaa virheellisiin tulkintoihin. On mahdollista, että joissain tutkimuksissa depressioryhmään on luokiteltu osallistujia, jotka eivät todellisuudessa sairasta depressiota.

Esimerkiksi vaikeassa elämäntilanteessa elävä henkilö voi saada itsearviointikyselyissä korkeita pisteitä ilman, että kyse on kliinisestä depressiosta. Olisikin tärkeää, että depressiota ja osteoporoosia koskevissa tutkimuksissa depressiodiagnoosi perustuisi lääkärin arvioon ja standardoituihin kriteereihin pelkkien itsearviointikyselyiden sijaan.

Meta-analyyseissä myös julkaisuharhan mahdollisuus tulisi ottaa huomioon. Julkaisuharhalla tarkoitetaan sitä, että tutkimuksia, joissa havaitaan tilastollisesti merkitseviä tuloksia, julkaistaan todennäköisemmin kuin tutkimuksia, joissa tulokset eivät ole tilastollisesti merkitseviä (40). Tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuissa meta-analyyseissä julkaisuharhaa arvioitiin esim. funnel plot -kaavioiden avulla ja julkaisuharhan esiintyminen todettiin hyvin epätodennäköiseksi. Julkaisuharhan mahdollisuutta ei tästä huolimatta voida täysin poissulkea. Useissa meta-analyyseissä esiintyi myös heterogeenisyyttä. Toisaalta tuloksia

pyrittiin analysoimaan myös alaryhmäkohtaisesti, mutta tällöin tilastollinen voima voi heikentyä, jos alaryhmän koko jää kovin pieneksi

Elintavat vaikuttavat merkittävästi luuntiheyteen ja osteoporoosiriskiin. Osteoporoosin riskitekijöitä ovat esimerkiksi alhainen painoindeksi, vähäinen kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, tupakointi sekä liikkumattomuus (15,16).

Yhtenä depression ydinoireista esiintyy poikkeuksellista väsymystä tai vähentyneitä voimavaroja. Myös heikentynyt ruokahalu voi olla yksi depression oireista. Vaikuttaa siis mahdolliselta, että depressioon sairastunut ei välttämättä kykene toteuttamaan luiden terveyttä ylläpitäviä elintapoja. Esimerkiksi liikunnan harrastaminen voi depressiota sairastavalla jäädä liian vähäiseksi, jolloin liikunnan luita vahvistavia terveyshyötyjä ei saavuteta.

Useissa tähän katsaukseen löytyneissä tutkimuksissa pyrittiin ottamaan luukudokseen vaikuttavia elintapatekijöitä huomioon. Alkuperäistutkimuksissa tupakointia ja D-vitamiinin sekä kalsiumin saantia pyrittiin kartoittamaan itsearviokyselyiden avulla. Alkuperäistutkimuksissa ei havaittu depressiota sairastavien tupakoivan runsaammin. Myöskään kalsiumin tai D-vitamiinin saanti ei ollut merkittävästi vähäisempää terveisiin osallistujiin verrattuna.

Kaikista luuntiheyttä koskevista meta-analyyseistä ei käynyt ilmi, oliko elintapoja huomioitu meta-analyysiin mukaan otetuissa tutkimuksissa. Esimerkiksi Yirmiya & Bab (22) kuitenkin raportoivat meta-analyysissään tupakoinnin olleen yleisempää depressiota sairastavien tai depressio-oireita kokevien keskuudessa. Itsearviokyselyissä on luotettava osallistujan raportointiin tietoihin. Esimerkiksi tupakoinnin tai alkoholinkäytön suhteen osallistuja ei välttämättä halua raportoida määriä totuudenmukaisesti. Tietoja voi olla myös vaikea arvioida takautuvasti, etenkin ravitsemusta koskevissa kysymyksissä.

D-vitamiinin vaikutuksia depressioon on tutkittu melko paljon. Useissa tutkimuksissa on havaittu depressiota sairastavilla tai depressio-oireita raportoivilla pienemmät D-vitamiinipitoisuudet verrattuna terveisiin henkilöihin (41–44). Tähän katsaukseen löytyneistä katsauksista vain kahdessa mitattiin D-vitamiinin tai kalsiumin pitoisuuksia.

Eskandarin ym. (30) tutkimuksessa kalsiumin kokonaispitoisuudessa ei ollut eroa depressiota sairastavien ja terveiden osallistujien välillä. D-vitamiinitasot sen sijaan olivat depressiota sairastavilla alhaisemmat kuin terveillä osallistujilla, mutta kuitenkin viiterajojen sisällä.

Skowrońska-Jóźwiakin ym. (36) tutkimuksessa D-vitamiinin puutosta havaittiin sekä depressiopotilailla että terveillä osallistujilla.

Muutamissa tutkimuksissa kartoitettiin myös osallistujien fyysistä kuntoa tai aktiivisuutta. Diemin ym. (24) depressiolääkkeiden käyttäjien luuntiheyksiä tarkastelevassa tutkimuksessa fyysistä toimintakykyä testattiin mittaamalla kävelynopeutta ja kykyä nousta tuolista ylös. Kyseisessä tutkimuksessa depressiolääkkeiden käyttäjien fyysinen toimintakyky oli heikompi kuin depressiolääkkeitä käyttämättömillä. Toisaalta kyseisessä tutkimuksessa ei otettu kantaa siihen käyttivätkö osallistajat depressiolääkitystä depression vai jonkin muun syyn takia. Osallistajat olivat myös iäkkäitä (keski-ikä 79 vuotta), jolloin fyysisessä toimintakyvyssä voi olla suuriakin eroja eri yksilöiden välillä.

Eskandarin ym. (30) tutkimuksessa arviointimenetelmänä käytettiin 12 minuutin Cooperin testiä eikä depressiota sairastavien ja terveiden osallistujien tuloksissa ollut eroa. Depressiota sairastavilla sairauden kesto oli keskimäärin 5 vuotta ja depressiojaksoja oli esiintynyt keskimäärin 4, mutta vain pieni osa depressioryhmän osallistujista arvioitiin tutkimushetkellä masentuneeksi. On mahdollista, että potilaan fyysinen aktiivisuus on ollut vähäisempää sairauden aktiivisessa vaiheessa ja toimintakyky on kohentunut depression hellittäessä. Petronijevićin ym. (35) tutkimuksessa fyysistä aktiivisuutta arvioitiin QUALEFFO-41-itsearviointikyselyn avulla, joka kartoittaa esimerkiksi kotitöiden tekemistä ja liikunnan harrastamista. Depressiota sairastavat naiset arvioivat fyysisen aktiivisuutensa vähäisemmäksi kuin terveet naiset. Toisin kuin Eskandarin ym. (30) tutkimuksessa, tässä tutkimuksessa depressioryhmän naiset olivat tutkimushetkellä HAMD-pisteiden perusteella arvioituna vaikeasti masentuneita.

On huomioitava, että yksittäiset testit tai kyselyt kuvaavat toimintakykyä tai aktiivisuutta tutkimushetkellä, mutta eivät välttämättä kerro mitään pidemmän ajan aktiivisuudesta tai toimintakyvystä.

Eskandari ym. (30) myös esittävät mielenkiintoisen hypoteesin koskien fyysistä aktiivisuutta: jos potilaat sairastuvat depression teini-ikässä tai nuorella aikuisiällä, onko mahdollista, ettei luuntiheys pääse kehittymään huippuunsa. Tällöin depression sairastuneiden luuntiheys olisi

lähtökohtaisesti keski-ikässä pienempi verrattuna henkilöihin, jotka eivät ole depressiota sairastaneet. Tällainenkin mahdollisuus lienee syytä ottaa huomioon.

Esimerkiksi useissa tähän katsaukseen löytyneissä tutkimuksissa nuoremmilla, fertiili-ikäisillä depressiota sairastavilla tai depressio-oireita kokevilla naisilla havaittiin pienentynyt luuntiheys verrattuna terveisiin samaa ikäluokkaa oleviin naisiin. Petronijevićin ym. (35) tutkimuksessa 26 prosentilla fertiili-ikäisistä depressiota sairastavista naisista havaittiin osteoporoosi lannerangan luuntiheysmittauksen perusteella ja 22 prosentilla reisiluun kaulan luuntiheysmittauksen perusteella. Vastaavasti tutkimukseen osallistuneista terveistä naisista yhdelläkään ei ollut luuntiheysmittausten perusteella osteoporoosia.

Elintapatekijöiden lisäksi yhdeksi mahdolliseksi selitykseksi depression ja pienentyneen luuntiheyden välillä on ehdotettu depressiota sairastavien suurentuneita kortisolin tai tulehdusreaktiota voimistavien eli proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia.

Kortisolin tiedetään vaikuttavan luukudosta heikentävästi. Kortisoli mahdollisesti estää luukudosta rakentavien luusolujen eli osteoblastien toimintaa, mutta vaikutusmekanismi ei kuitenkaan ole täysin tiedossa. (12) Proinflammatorisiin sytokiineihin kuuluvat tuumorinekroositekijä-alfa (*TNF-alfa*) sekä interleukiinit 1 ja 6 (*IL-1*, *IL-6*) stimuloivat luukudosta hajottavien luusolujen eli osteoklastien muodostumista (11). TNF-alfan on havaittu myös vähentävän tyypin I kollageenin synteesiä (45).

Kuten kaikki kuvantamistutkimukset, myös luuntiheyden mittaaminen DXA-laitteistolla on altis virheille. Suositeltua on mitata luuntiheys lannerangasta (nikamat L1–L4), reisiluun kaulasta tai reisiluun koko yläosasta. Osassa tähän katsaukseen löytyneistä tutkimuksista raportoidut luuntiheyden mittauskohdat olivat osin tulkinnanvaraisia. Mittauskohdat tulisi raportoida täsmällisesti, jotta tulosten vertailu on luotettavaa.

Myös kuvien tulkinnassa voi tapahtua virheitä, sillä kuvien tulkinta vaatii erityisosaamista. Erityisesti lannerangan anteroposteriorisen suunnan luuntiheysmittauksen tulkinta voi olla hankalaa. Esimerkiksi nivelrikko ja aortan tai ligamenttien kalkkeumat voivat johtaa virheellisesti liian suuriin mittaustuloksiin. (15)

Laadukkaasti tehdyn ja tulkittun luuntiheysmittauksen luotettavuutta pidetään kuitenkin hyvänä ja myös luuntiheysmittauksen toistettavuus on hyvä (16,17).

Luukudoksen osteoblasti- ja osteoklastisolusta on löydetty serotoniinireseptoreita ja serotoniinin kuljettajaproteiineja (46,47). Serotoniinin vaikutukset luukudokseen ovat vielä osin epäselviä, mutta serotoniinin on esimerkiksi havaittu säätelevän osteoklastien erilaistumista (46). On epäilty, että depressiolääkkeet pystyisivät heikentämään luukudosta vaikuttamalla luusolujen toimintaan (46,47). Esimerkiksi SSRI-lääkkeisiin kuuluvan fluoksetiinin on havaittu estävän osteoklastien erilaistumista estämällä serotoniinin kuljettajaproteiinien toimintaa (46). Tutkimustulokset depressiolääkkeiden vaikutuksista luukudokseen ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia. Tähän katsaukseen löytyneistä tutkimuksista 6 käsitteli depressiolääkkeiden vaikutusta luuntiheyteen tai luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

Trisyklisiä depressiolääkkeitä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu eroa lääkkeiden käyttäjien ja lääkkeitä käyttämättömien luuntiheyksissä. Myöskään luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineissa ei havaittu eroa.

Schweigerin ym. (37) meta-analyysissä ja Petronijevićin ym. (35) tutkimuksessa SSRI-lääkkeiden käyttäjien luuntiheys ei eronnut lääkkeitä käyttämättömien luuntiheyksistä. Sen sijaan Zhoun ym. (38) meta-analyysissä lannerangasta mitattu Z-luku oli SSRI-lääkkeiden käyttäjillä pienempi kuin lääkkeitä käyttämättömillä ja myös Diemin ym. (24) noin 5 vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa SSRI-lääkkeiden käyttäjien ikävakioitu luuntiheys pieneni ei-käyttäjiin verrattuna kaikissa luuntiheyden mittauskohdissa (reisiluun koko yläosa, reisiluun kaula, trochanter). Williams ym. (23) havaitsivat nuoremmilla (alle 61-vuotiailla) SSRI-lääkkeitä käyttävillä miehillä muutoksia luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineissa, mutta yli 61-vuotiailla miehillä tällaisia muutoksia ei havaittu. Diemin ym. (39) kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ei havaittu SSRI-lääkkeisiin kuuluvan essitalopraamin käyttäjillä muutoksia luukudoksen aineenvaihdunnan merkkiaineissa verrattuna lääkkeitä käyttämättömiin.

Depressiolääkkeitä koskevien tutkimusten heikkoutena oli se, ettei lääkitysten kesto tai annostuksia pääsääntöisesti raportoitu. Diemin ym. (39) vuoden 2014 tutkimus oli tästä poikkeus, mutta kyseisen tutkimuksen kesto oli lyhyt. Ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että depressiolääkkeiden annostuksilla ja lääkityksen kestolla on voinut olla vaikutusta tuloksiin. Kuten aiemmin mainittu, trisyklisiä depressiolääkkeitä käytetään nykyään harvoin depression hoidossa ja esimerkiksi neuropaattisen kivun hoidossa näiden lääkkeiden annostukset ovat



yleensä pienempiä kuin depression hoidossa. Depressiolääkkeitä koskevissa tutkimuksissa ei juuri raportoitu sitä käyttivätkö osallistujat depressiolääkkeitä depression vai jonkin muun syyn takia.

Tämän kirjallisuuskatsauksen teossa on pyritty tarkkuuteen. On kuitenkin mahdollista, ettei kaikkia sisäänottokriteerit täyttäviä tutkimuksia ole löytynyt mukaan tähän katsaukseen. Depressiolääkkeiden osalta katsaus rajattiin koskemaan trisyklisiä depressiolääkkeitä ja SSRI-lääkkeitä. Katsauksen aihepiirin laajentaminen myös muita depressiolääkkeitä koskeväksi samoin kuin tietokantojen laajempi käyttö olisi voinut tuoda lisäarvoa tähän kirjallisuuskatsaukseen.

Katsausartikkeleiden tulosten perusteella vaikuttaa mahdolliselta, että depressiopotilaat saattavat olla suuremmassa riskissä osteoporoosin kehittymiselle. Aiheesta tarvittaisiin lisää laadukasta tutkimusta, jossa depressio-oireita on arvioitu huolellisesti ja luukudokseen vaikuttavia tekijöitä (kuten ikä, paino, tupakointi, fyysinen aktiivisuus, ravitsemus, sairaudet ja lääkitykset) on otettu kattavasti huomioon.

Osteoporoosi on sairautena ”hiljainen” ja usein ensimmäinen merkki siitä on luunmurtuma. Osteoporoosin ehkäisyssä elintavoilla on keskeinen merkitys. Depressiopotilaita kohtaavan lääkärin olisi hyvä pitää mielessä, että useissa tutkimuksissa on saatu viitteitä luukudoksen muutoksista depressiota sairastavilla. Luiden terveyttä tukeviin elintapoihin olisikin depressiopotilaiden kohdalla syytä kiinnittää erityistä huomiota.

## LÄHTEET

Sisäsivun sitaatit Kirkkoraamattu 1933/-38 ja New King James Version

1. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, ym. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up--results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord* 2015;173:73–80
2. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021. Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi) (luettu 2.11.2021).
3. WHO: Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva 2017. Saatavilla internetissä: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (luettu 2.11.2021)
4. Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J. Masennuksen monet kasvot. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017. s. 10–18
5. Kustannus Oy Duodecim: BDI-kysely. Saatavilla internetissä: <https://www.kaypahoito.fi/xmedia/pgr/BDI.pdf> (luettu 3.11.2021)
6. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62.
7. National Collaborating Centre for Mental Health: Depression – The Nice Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults. Saatavilla internetissä: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/pdf/Bookshelf\\_NBK63748.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/pdf/Bookshelf_NBK63748.pdf) (luettu 8.6.2023)
8. Hietala J, Piepponen P, Syvälahti E. Masennuslääkkeet ja mielialan tasaajat. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, toim. Farmakologia ja toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2018. s.431–44
9. Korpi ER, Piepponen P. Masennuslääkkeet. Kirjassa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K, toim. Lääketieteellinen Farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018. s. 409–20
10. Eläketurvakeskus: Suomen työeläkkeensaajat 2021. Saatavilla internetissä: <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2022061446232> (luettu 24.10.2022)
11. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, ym. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746.
12. Barret EJ, Barret PQ. The parathyroid glands and vitamin D. Kirjassa: Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Philadelphia PA: Elsevier 2017. s. 1054–69
13. Vrahnas C, Blank M, Dite TA, ym. Increased autophagy in EphrinB2-deficient osteocytes is associated with elevated secondary mineralization and brittle bone. *Nat Commun* 2019;10(1):3436

14. Datta HK, Ng WF, Walker JA, ym. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 2008;61(5):577–87.
15. Rautio P. Luuston mineraalitiheyden mittaaminen. Kirjassa: Sovijärvi A, Hartiala J, Knuuti J, Laitinen T, Malmberg P, toim. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018. s. 246–51
16. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (luettu 06.11.2022). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
17. Uusitalo A. DXA-luuntiheysmittauksen tulkinta. *Duodecim* 2020; 136(9):1029–37
18. FRAX-murtumariskilaskuri. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. Saatavilla internetissä: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx> (luettu 8.11.2022)
19. Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, ym. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav*, julkaistu verkossa 18.5.2016. DOI: 10.1002/brb3.489
20. Cizza G, Primma S, Coyle M, ym. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res* 2010;42(7):467–82
21. Wu Q, Liu B, Tonmoy S. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. *Osteoporosis Int* 2018;29(6):1303–12
22. Yirmiä R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66(5):423–32.
23. Williams LJ, Berk M, Hodge JM, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2018;103(2):125–30.
24. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, ym. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1240–5.
25. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29(3):185–93.
26. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;169:15–20.
27. Govender C, Du Plessis AME, Bipath P, ym. Bone density and depression in premenopausal South African women: a pilot study. *Afr J Psychiatry* 2010;13(1):58–60.
28. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, ym. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):416–20.

29. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, ym. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005;57(8):911–7.
30. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, ym. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167(21):2329–36.
31. Tao W. Hologic Bone Densitometry and the Evolution of DXA. Saatavilla Internetissä: [www.hologic.ca/sites/default/files/white-papers/WP-00068%20HistoryDXA.pdf](http://www.hologic.ca/sites/default/files/white-papers/WP-00068%20HistoryDXA.pdf) (luettu 7.2.2021)
32. WHO: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva 1994. Saatavilla Internetissä: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO\\_TRS\\_843\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf) (luettu 7.2.2021)
33. Cizza G, Mistry S, Nguyen VT, ym. Do premenopausal women with major depression have low bone mineral density? A 36-month prospective study. *PLoS One*, julkaistu verkossa 27.7.2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0040894.
34. Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, ym. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study. *PLoS ONE*, julkaistu verkossa 3.1.2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0028912.
35. Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, ym. Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression. *Bone* 2008;42(3):582–90.
36. Skowrońska-Jóźwiak E, Gałęcki P, Głowacka E, ym. Bone metabolism in patients treated for depression. *Int J Environ Res Public Health*, julkaistu verkossa 2.7.2020. DOI: 10.3390/ijerph17134756.
37. Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, ym. The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, julkaistu verkossa 30.6.2018. DOI: 10.3390/ijerph15071373
38. Zhou C, Fang L, Chen Y, ym. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1243–51.
39. Diem SJ, Joffe H, Larson JC, ym. Effects of escitalopram on markers of bone turnover: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9): E1732–7.
40. Uusaro A, Martikainen T. Meta-analyysien arvo ja mahdolliset heikkoudet tutkimustiedon arvioinnissa. *Finnanest*. 2014; 4:350–4
41. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, ym. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508–12.

42. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, ym. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *Journal of Psychopharmacology*. 2011;25(10):1320–28.
43. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, ym. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):444–51.
44. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, ym. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202:100–7.
45. Verrecchia F, Mauviel A. TGF-beta and TNF-alpha: antagonistic cytokines controlling type I collagen gene expression. *Cell Signal*. 2004;16(8):873–80.
46. Battaglino R, Fu J, Späte U, ym. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res*. 2004;19(9):1420–31.
47. Hodge JM, Wang Y, Berk M, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):32–9.

## LIITE 1

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut artikkelit otsikoiden mukaisessa aakkosjärjestyksessä:

Govender C, Du Plessis AME, Bipath P, ym. **Bone density and depression in premenopausal South African women: a pilot study.** Afr J Psychiatry 2010;13(1):58–60.

Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, ym. **Bone density and depressive disorder: a meta-analysis.** Brain Behav, julkaistu verkossa 18.5.2016. DOI: 10.1002/brb3.489

Skowrońska-Jóźwiak E, Gałęcki P, Głowacka E, ym. **Bone metabolism in patients treated for depression.** Int J Environ Res Public Health, julkaistu verkossa 2.7.2020. DOI: 10.3390/ijerph17134756.

Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, ym. **Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study.** PLoS ONE, julkaistu verkossa 3.1.2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0028912.

Cizza G, Primma S, Coyle M, ym. **Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis.** Horm Metab Res 2010;42(7):467–82

Wu Q, Liu B, Tonmoy S. **Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies.** Osteoporosis Int 2018;29(6):1303–12

Cizza G, Mistry S, Nguyen VT, ym. **Do premenopausal women with major depression have low bone mineral density? A 36-month prospective study.** PLoS One, julkaistu verkossa 27.7.2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0040894.

Zhou C, Fang L, Chen Y, ym. **Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis.** Osteoporosis Int. 2018 Jun;29(6):1243-1251.

Diem SJ, Joffe H, Larson JC, ym. **Effects of escitalopram on markers of bone turnover: a randomized clinical trial.** J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):E1732-7.

Eskandari F, Martinez PE, Torvik S, ym. **Low bone mass in premenopausal women with depression.** Arch Intern Med 2007;167(21):2329–36

Petronijević M, Petronijević N, Ivković M, ym. **Low bone mineral density and high bone metabolism turnover in premenopausal women with unipolar depression.** Bone 2008;42(3):582–90.

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

Altindag O, Altindag A, Asoglu M, ym. **Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression.** Int J Clin Pract 2007;61(3):416–20.

Williams LJ, Berk M, Hodge JM, ym. **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men.** *Calcif Tissue Int* 2018;103(2):125–130.

Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, ym. **Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures.** *Arch Intern Med* 2007;167(12):1240–5.

Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, ym. **The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: a meta-analysis.** *Int J Environ Res Public Health*, julkaistu verkossa 30.6.2018.  
DOI: 10.3390/ijerph15071373