

## بررسی رابطه افسردگی ماژور با دانسیته استخوانی

دکتر مزده ذبیحی یگانه<sup>۱\*</sup>، دکتر سید عادل جاهد<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا رجایی<sup>۳</sup>، دکتر همایون امینی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه روماتولوژی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران

<sup>۲</sup> بخش غدد و متابولیسم، بیمارستان بوعلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

<sup>۳</sup> گروه روماتولوژی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۴</sup> گروه روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** افسردگی ماژور به دلیل ایجاد تغییرات در سیستم نورواندوکراین و اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌تواند عامل خطر برای کاهش تراکم استخوانی باشد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین رابطه افسردگی ماژور با دانسیته استخوانی بود.

**روش بررسی:** در یک مطالعه از نوع هم‌گروهی تاریخی، ۷۵ نفر در دو گروه مورد، شامل ۲۵ بیمار مبتلا به افسردگی ماژور بر اساس معیارهای DSM-IV و ۵۰ نفر در گروه شاهد از داوطلبین سالم با انجام دانسیتومتری مورد بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر عوامل دموگرافیک مانند سن، جنس، نمایه توده بدنی (BMI) و وضعیت یائسگی یکسان شدند. دانسیتومتری به روش DXA انجام شد. T Score و دانسیته استخوانی در نواحی ستون فقرات کمری (L2-L4) و لگن بین دو گروه مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** دو گروه از نظر سن، جنس، BMI، مصرف کلسیم بین یکسان بودند. تراکم استخوان (BMD بر حسب  $gr/cm^2$ ) در گروه مورد برابر  $0.94 \pm 0.13$  و در گروه شاهد کمتر بود (به ترتیب در گردن فمور  $0.92 \pm 0.12$ ، در برابر  $0.99 \pm 0.14$ ، در توتال فمور  $0.94 \pm 0.13$  در برابر  $1.16 \pm 0.15$  و همچنین در L2-L4،  $1.05 \pm 0.22$  در برابر  $1.32 \pm 0.21$ ). فراوانی استئوپروز در گروه بیمار بیشتر از شاهد بود: در ناحیه توتال فمور به ترتیب ۳۲٪ در برابر ۸٪ (OR=5.4, CI 95%: 1.4-20.3)، در ناحیه L2-L4 به ترتیب ۳۶٪ در برابر ۱۴٪ (OR=3.5, CI 95%: 1.1-10.8).

**نتیجه‌گیری:** مبتلایان به بیماری افسردگی ماژور در مقایسه با گروه کنترل تراکم استخوانی کمتر و فراوانی استئوپروز بیشتری دارند، بنابراین بهتر است بیماران مبتلا به افسردگی ماژور از تراکم استخوان بررسی شوند.

**واژگان کلیدی:** افسردگی ماژور، استئوپروز، تراکم استخوانی.

### مقدمه

استئوپروز ثابت شده است. اما گاه با مواردی از پوکی استخوان مواجه هستیم که هیچ یک از فاکتورهای خطر شناخته‌شده را ندارند و به نظر می‌رسد که فاکتورهای ناشناخته دیگری نیز در بروز پوکی استخوان مؤثر هستند. افسردگی ماژور یکی از این فاکتورهای ناشناخته است که به تازگی مورد توجه قرار گرفته است.

افسردگی ماژور با ایجاد تغییرات هورمونی می‌تواند بر بافت‌های مختلف از جمله استخوان اثراتی داشته باشد. به عنوان مثال، افزایش سطح کورتیزول سرم در افسردگی ماژور

استئوپروز شایع‌ترین بیماری استخوانی بشر است که منجر به افزایش خطر شکستگی استخوان می‌شود. نقش فاکتورهای خطر متعددی از جمله سن، سابقه فردی یا خانوادگی شکستگی، سیگار، وزن پایین و مصرف استروئید در ایجاد

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مزده ذبیحی یگانه؛ تهران، میدان ولیعصر، خیابان به‌آفرین،

بیمارستان فیروزگر، بخش روماتولوژی، پست الکترونیک: mozhdehzbabihi@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۳/۳۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۱۶

کلسیم وجود فعالیت فیزیکی منظم (حداقل سه بار در هفته و هر بار نیم‌ساعت) یکسان‌سازی شدند.

دانسیتومتری به روش DXA و با استفاده از دستگاه Lunar-DPXIQ انجام شد. در این روش مقدار  $T$  Score اندازه‌گیری شد. BMD بر اساس  $g/cm^2$  و Bone Mineral Content بر اساس گرم بیان شد. T Score مساوی یا بیشتر از -۱ به عنوان نرمال، بین -۱ تا -۲/۵ به عنوان استئوپنی و کمتر یا مساوی -۲/۵ استئوپروز در نظر گرفته شد (۴). سنجش تراکم استخوان توسط تکنسین آموزش‌دیده دانسیتومتری انجام شد. نکات تکنیکی از نظر اعتبار (Validity) کارکرد دستگاه بخصوص، وضعیت قرارگیری بیمار و تعیین منطقه مورد سنجش به دقت رعایت شد. در طی زمان تحقیق، روزانه جهت دستگاه کنترل کیفیت انجام شد و به منظور کنترل دقیق‌تر، دانسیتومتری Phantum spine روزانه انجام شد. صحت (Accuracy) دستگاه ۰/۹۰٪، دقت (Precision) دستگاه در ناحیه کمر ۰/۱٪ و در ناحیه Femur ۰/۱۵٪ بود.

تمام دانسیتومتری‌ها توسط یک روماتولوژیست واحد گزارش شدند. داده‌های کمی به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون من ویتنی و برای متغیرهای کیفی از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. در مواردی که اختلاف داده‌های کیفی معنی‌دار بود، شانس نسبی (OR) و فاصله اطمینان ۰/۹۵٪ آنها نیز محاسبه شد. برای تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ استفاده شد. طرح توسط کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تأیید شد. همه بیماران از روش انجام طرح مطلع شدند و فرم رضایت‌نامه را امضا کردند.

## یافته‌ها

پراکندگی موارد مورد بررسی در گروه شاهد به تفکیک سن و جنس نشان دادند که تمامی افراد گروه شاهد مؤنث بودند و بیشترین فراوانی سنی در گروه ۳۹-۳۰ سال با ۱۹ بیمار (۴۶٪) قرار داشت. در گروه مورد نیز بجز یک نفر، بقیه مؤنث بودند. بیشترین فراوانی در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال (۸ مورد) قرار داشت. میانگین سنی در گروه شاهد ۳۶ سال و در گروه

یکی از فرضیه‌های مطرح در مکانیسم ایجاد پوکی استخوان است. به تازگی مطالعاتی در مورد افزایش احتمال بروز پوکی استخوان در مبتلایان به افسردگی ماژور انجام شده است. Cizza و همکارانش ارتباط بین افسردگی ماژور و پوکی استخوان را نشان دادند (۱)؛ ولی در مطالعه ای دیگر، Ozsoy و همکارانش تفاوتی بین تراکم استخوانی مهره‌های کمری و گردن استخوان فمور در بیماران افسرده و گروه کنترل نیافتند (۵).

به دلیل تناقضی که در نتایج مطالعات قبلی وجود داشت، این مطالعه، به منظور مقایسه دانسیته استخوانی در دو گروه افراد سالم و بیماران مبتلا به افسردگی ماژور انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت هم‌گروهی تاریخی انجام شد. ۲۵ بیمار مبتلا به افسردگی ماژور در گروه مورد و ۵۰ فرد از داوطلبین سالم که بر اساس معیارهای DSM IV (۳) مبتلا به افسردگی نبودند در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

بیماران گروه مورد، به صورت متوالی از بین مراجعین به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان روزبه انتخاب شدند. تشخیص افسردگی ماژور در این گروه توسط روانپزشک بر اساس معیارهای DSM-IV داده شد. این بیماران باید حداقل سابقه یک حمله افسردگی ماژور به طول حداقل سه ماه را داشتند.

افرادی که یکی از موارد سابقه مصرف سیگار، مصرف داروهای ضد تشنج (بیشتر از یکسال)، مصرف کورتیکواستروئید (بیش از یک ماه در شش ماه گذشته)، آمنوره (قطع پریود بیش از ۶ ماه) همزمان با حملات افسردگی، سندرم سوء‌جذب، بیماری کبدی و کلیوی، بیماری تیروئید درمان نشده، سن زیر ۲۰ سال، رژیم گیاه‌خواری یا هر گونه اختلال در خوردن داشتند، و نیز ورزشکاران حرفه ای از مطالعه حذف شدند.

گروه شاهد از بین داوطلبین انجام دانسیتومتری بر اساس آگهی‌های نصب‌شده در بیمارستان لقمان حکیم و اکثراً از بین همراهان بیماران انتخاب شدند. عدم ابتلا این افراد به افسردگی ماژور توسط روان‌پزشک بر اساس همان معیارهای DSM IV تأیید شد.

دو گروه با استفاده از روش همسان‌سازی گروه‌ها (group matching) از نظر عوامل دموگرافیک شامل سن، جنس، نمایه توده بدنی، وضعیت یائسگی<sup>۱</sup> مصرف داروی

<sup>۲</sup> تفاوت تراکم استخوان فرد با حداکثر تراکم استخوان در فرد همجنس بر حسب انحراف معیار

<sup>۱</sup> خانمهایی یائسه تلقی شدند که حداقل ۱۲ ماه آمنوره داشته‌اند.

## بحث

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، بعد از همسان سازی متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، جنس، وضعیت قاعدگی، مصرف کلسیم، و فعالیت فیزیکی، میزان تراکم استخوان در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد کمتر بود و همچنین فراوانی استئوپروز در توتال فمور و در L2-L4 در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۲). این فرضیه که افسردگی ماژور می تواند به عنوان یک فاکتور خطر برای ایجاد پوکی استخوان مطرح باشد در سال های اخیر موضوع مطالعات محدودی با نتایج متناقض بوده است. Jacka و همکارانش (۵) در مطالعه ای نشان دادند که در سفیدپوستان، وجود علائم افسردگی با کاهش BMD همراه است. Schweiger و همکارانش در مطالعه دیگری نشان دادند که مبتلایان به افسردگی در ناحیه مهره های کمری دانسیته استخوانی کمتری دارند (۶). در یک مطالعه مورد-شاهدی ۲۴ خانم در سن بعد از یائسگی مبتلا به افسردگی ماژور با ۲۴ خانم منوپوز سالم مقایسه شدند و مشخص شد که دانسیته استخوانی در ستون فقرات ۶٪ و در ناحیه لگن ۱۴٪ در افراد افسرده کمتر بوده است (۷). نتایج مطالعه ما شباهت زیادی به این مطالعه داشته است. در بررسی مشابهی که توسط Kavuncu و همکارانش انجام شده است علیرغم افزایش میزان مارکرهای جذب استخوانی در سرم خانم های مبتلا به افسردگی در سن قبل از منوپوز، دانسیته استخوانی پایین در این بیماران گزارش نشد (۸). Ozsoy و همکارانش نیز تفاوتی بین مقادیر BMD مهره های کمری و گردن فمور در مطالعه ای که در بیماران مبتلا به افسردگی انجام دادند، نیافتند (۲).

مکانیسم مؤثر در کاهش BMD در مبتلایان به افسردگی دقیقاً شناخته شده نیست. افسردگی منجر به تغییراتی در سیستم نورواندوکرین و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می شود که این تغییرات می توانند در کاهش تراکم استخوان مؤثر باشند (۱). نشان داده شده است که افسردگی ماژور با افزایش سطح کورتیکواستروئید سرم در ارتباط است. فاکتورهای آندوکرین مانند ترشح بیش از حد هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، هایپرکورتیزولیسم، هیپوگوناדיسم، کاهش هورمون رشد و افزایش غلظت خونی اینترلوکین ۶ می توانند نقش مهمی در کاهش توده استخوانی در بیمارانی که از افسردگی ماژور رنج می برند داشته باشند (۹). افزایش ترشح کورتیزول در پاسخ به استرس می تواند

مورد  $10 \pm 34/9$  بود (جدول ۱). بر اساس نتایج به دست آمده، از نظر میانگین سن، نمایه توده بدنی، و همچنین فراوانی دو جنس و مصرف داروی کلسیم، وضعیت یائسگی در خانم ها، فعالیت فیزیکی منظم بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد. میانگین میزان تراکم استخوان (BMD بر حسب  $gr/cm^2$ ) در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد کمتر بود (به ترتیب در گردن فمور  $0/92 \pm 0/12$  در برابر  $1/09 \pm 0/14$ ، در تروکانتر  $0/94 \pm 0/13$  در برابر  $0/94 \pm 0/14$ ، در توتال فمور  $1/05 \pm 0/22$  در برابر  $1/16 \pm 0/15$  و همچنین در L2-L4  $1/05 \pm 0/22$  در برابر  $1/32 \pm 0/21$ ). همچنین شیوع استئوپروزیس در توتال فمور و نیز در L2-L4 در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر بود (به ترتیب  $32\%$  در برابر  $8\%$ ،  $OR=5/42$ ، با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $1/44$  تا  $20/32$  و  $36\%$  در برابر  $14\%$ ،  $OR=3/46$  با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $1/10$  تا  $10/83$ ). سابقه مصرف داروهای روانپزشکی از بیماران اخذ شد؛ ولی با توجه به عدم اطمینان به پاسخ های صحیح توسط بیماران افسرده، از این اطلاعات استفاده ای نشد.

جدول ۱) ویژگی های دموگرافیک افراد تحت مطالعه

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	P
تعداد	۵۰	۲۵	-
سن (سال)	$36 \pm 8/9$	$34/9 \pm 10/1$	$0/8$
جنس مؤنث	۵۰	۲۴	$0/9$
نمایه توده بدنی	$28 \pm 5$	$28 \pm 6$	$0/9$
وضعیت قاعدگی*	۳۳	۱۶	$0/8$
مصرف کلسیم	۲۲	۱۵	$0/1$
فعالیت فیزیکی منظم	۶	۳	۱

\*تعریف منوپوز: حداقل ۱۲ ماه سیکل قاعدگی وجود نداشته باشد.

جدول ۲) ویژگی های دانسیتومتری یک افراد مطالعه

متغیر	شاهد	مورد	P
گردن فمور <sup>۱</sup>	$1/09 \pm 0/14$	$0/92 \pm 0/12$	$<0/01$
Ward BMD ( $gr/cm^2$ )	$0/95 \pm 0/17$	$0/89 \pm 0/17$	$0/18$
تروکانتر	$0/94 \pm 0/14$	$0/94 \pm 0/13$	$<0/01$
توتال فمور	$1/16 \pm 0/15$	$0/94 \pm 0/13$	$<0/01$
فراوانی توتال فمور <sup>۲</sup>	۴ ( $8\%$ )	۸ ( $32\%$ )	$0/02$
استئوپروز L2-L4 <sup>۳</sup> (درصد)	۷ ( $14\%$ )	۹ ( $36\%$ )	$0/04$

اختلاف معنی دار بر اساس آزمون T در دو گروه مستقل  
 اختلاف معنی دار بر اساس آزمون دقیق فیشر ( $Odds Ratio=5/41$ )، با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $1/44$  تا  $20/32$   
 اختلاف معنی دار بر اساس آزمون دقیق فیشر ( $Odds Ratio=3/46$ )، با محدوده اطمینان  $95\%$  از  $1/10$  تا  $10/83$

فاکتورهای خطر است که ناشناخته مانده است و هنوز به عنوان یک علت مهم استئوپروز در کتب مرجع وارد نشده است. شناسایی افسردگی به عنوان فاکتور خطر برای استئوپروز منجر به تشخیص و درمان به موقع خواهد شد. در این مطالعه با بررسی ۲۵ بیمار مبتلا به افسردگی و مقایسه آن با گروه شاهد که از نظر سنی، BMI و سایر فاکتورهایی که احتمال مخدوش نمودن نتایج مطالعه را داشتند نشان داده شد که ابتلا به بیماری افسردگی ممکن است یک ریسک فاکتور برای استئوپروز محسوب شود.

در ارزیابی یافته‌های این مطالعه باید به محدودیت‌های موجود توجه نمود. از جمله این محدودیت‌ها، ارزیابی رابطه افسردگی با دانسیته استخوانی بدون سنجش این رابطه با افزایش خطر شکستگی می‌باشد؛ هر چند که کاهش دانسیته استخوانی یک فاکتور مهم برای افزایش خطر شکستگی می‌باشد. محدودیت دیگر این مطالعه طیف وسیع است که می‌تواند حاکی از دقت پایین مطالعه باشد. انجام مطالعه در جنس مذکر و مؤنث به تفکیک جنس و نیز انجام مطالعه در گروه سنی خاص مثلاً زنان قبل و بعد از منوپوز به تفکیک می‌تواند نتایج دقیقتری داشته باشد. اگر چه سابقه مصرف داروهای ضد افسردگی کاملاً از بیماران اخذ شد ولی آنالیز در مورد رابطه نوع داروی مصرفی و تراکم استخوانی انجام نشد.

قسمتی از اثر افسردگی بر تراکم استخوان در زنان پس از منوپوز را توضیح دهد. همچنین این احتمال نیز مطرح شده که بسیاری از داروهای که برای درمان افسردگی تجویز می‌شوند، علاوه بر اینکه احتمال سقوط را افزایش می‌دهند و از این طریق منجر به افزایش خطر شکستگی می‌شوند، بر متابولیسم کلسیم نیز مؤثر هستند. بعضی از داروها از جمله لیتیم، بر متابولیسم کلسیم و هورمون پاراتیروئید مؤثرند. نشان داده شده که مصرف لیتیم باعث تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود. در یک مطالعه ارتباط بین مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و BMD و شکستگی لگن ارزیابی شد. افسردگی حدود ۳ برابر در بیماران مبتلا به شکستگی لگن بیشتر از گروه کنترل بود و شیوع شکستگی هیپ در افرادی که داروهای فوق را مصرف می‌کردند بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین هورمون لپتین نیز به نظر می‌رسد در ایجاد استئوپروز در افراد افسرده مؤثر باشد. ترشح این هورمون شب هنگام در افراد افسرده افزایش می‌یابد و باعث مهار ساخت استخوان می‌شود (۱۰). از طرفی مصرف داروهای ضد افسردگی را به دلیل کاهش سطح کورتیزول سرم می‌توان عامل محافظت کننده در برابر کاهش BMD دانست (۱۱).

در نهایت اینکه شناخت فاکتورهای خطر ناشناخته در بروز استئوپروز بسیار اهمیت دارد و افسردگی اساسی نیز یکی از

## REFERENCES

1. Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? Trends Endocrinol Metab. 2001 Jul;12(5):198-203.
2. Ozsoy S, Esel E, Turan MT, Kula M, Demir H, Kartalci S, et al. [Is there any alteration in bone mineral density in patients with depression?]. Turk Psikiyatri Derg. 2005 summer; 16(2):77-82.
3. Mussolino ME, Jonas BS, Looker AC. Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. Psychosom Med. 2004 Jul-Aug;66(4):533-7.
4. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2006 May; 81(5):662-72.
5. Wong SY, Lau EM, Lynn H, Leung PC, Woo J, Cummings SR, et al. Depression and bone mineral density: is there a relationship in elderly Asian men? Results from Mr. Os (Hong Kong). Osteoporos Int. 2005 Jun;16(6):805-811.
6. Konstantynowicz J, Kadziela-Olech H, Kaczmarek M, Zebaze RM, Iuliano-Burns S, Piotrowska-Jastrzebska J, et al. Depression in anorexia nervosa: a risk factor for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5382-5.
7. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G. Bone mineral density in women with depression. N Engl J Med 1996;335(16):1176-81.
8. Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. Biol Psychiatry. 2005 Apr 15;57(8):911-7.
9. Ilias I, Alesci S, Gold PW, Chrousos GP. Depression and osteoporosis in men: association or casual link? Hormones (Athens). 2006 Jan-Mar;5(1):9-16.
10. Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H. Bone mineral density and depression: a community study in women. J Psychosom Res. 1999 Jan;46(1):29-35.
11. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. J Am Geriatr Soc. 2001 Jun; 49(6):732-6.