

Kronik Psikolojik Stresin Osteoporoz Patogenezindeki Rolü: İlişkili Mekanizmalar ve Potansiyel Biyobelirteçleri

The Role of Chronic Psychological Stress in the Pathogenesis of Osteoporosis: Associated Mechanisms and Potential Biomarkers

ÖZ

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin yıkımı ile karakterize kırık riskine neden olan yaşa bağlı bir kemik hastalığıdır. Organizmalar sürekli olarak fizyolojik süreçleri etkileyen çeşitli stresli uyaranlara maruz kalırlar. Günümüzde, fiziksel stresin kemik remodelingini uyararak kemik yapısını etkilediği gösterilmiştir. Literatürde, fiziksel stresin yanı sıra kronik psikolojik stresin de çeşitli sinyal yollarıyla osteoporoz için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, kronik psikolojik stresin hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksenini, sempatik sinir sistemi ve diğer endokrin faktörleri dahil olmak üzere çeşitli yolları etkileyerek kemik kütlesinde azalmaya ve kemik kalitesinde bozulmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu derlemede, osteoporoz için risk faktörü olarak kronik psikolojik stres, ilişkili mekanizmalar ve potansiyel biyobelirteçler tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, Osteoporoz, Psikolojik Stres

ABSTRACT

Osteoporosis is an age-related bone disease characterized by reduced bone mass and destruction of bone microarchitecture, leading to fracture risk. Organisms are constantly exposed to various stressful stimuli that affect physiological processes. At the present time, it has been shown that physical stress affects the bone structure by stimulates the bone remodeling. It is reported in the literature that chronic psychological stress as well as physical stress is a risk factor for osteoporosis by various signaling pathways. Both animal and human studies show that chronic psychological stress causes reduction in bone mass and deterioration in bone quality by affecting various pathways, including the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, sympathetic nervous system, and other endocrine factors. This review discusses for psychological stress as risk factor for osteoporosis, associated mechanisms and potential biomarkers.

Keywords: Biomarker, Osteoporosis, Physiological Stress

 Cihan Akdoğan¹

 Funda Bayındır¹

¹Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Sorumlu Yazar:

Cihan AKDOĞAN Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye,
E-Posta: dt.cakdogan@gmail.com,
Telefon: +90530 017 99 60

Nasıl Atf Yapılmalı: Akdoğan C, Bayındır F. Kronik Psikolojik Stresin Osteoporoz Patogenezindeki Rolü: İlişkili Mekanizmalar ve Potansiyel Biyobelirteçler. Geriatrik Bilimler Dergisi 2023;6(1)
Doi: 10.47141/geriatrik.1147586

Geliş Tarihi: 23.07.2022

Kabul Tarihi: 01.02.2023



Bu dergide yayınlanan makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
Articles published in this journal are licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

GİRİŞ

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin yıkımı ile karakterize, kemik gücünde azalma, kırılabilirliğinde artış ve kırık riskine neden olan yaşa bağlı bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporoz, artan osteoklast aktivitesi ve/veya azalan osteoblast sayısı ile sonuçlanan, iskelette yeniden şekillenme dengesizliği ile karakterizedir, bu da kemik gücü ve kütlelerinin azalmasına ve ayrıca kırılmaya karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir (2). Osteoporoz, iskelet sisteminin bir parçası olan maksiller ve mandibular rezidüel kretleri de etkilemektedir. Yaşlı osteoporotik kadınlarda çenelerin kemik yapısı, ince gözenekli kortikal kemik lamelleri ve azalmış trabeküler kemik miktarı ile karakterizedir (3, 4). Bu nedenle hareketli protez kullanan hastalar belirli aralıklarla takip edilmeli ve alveol kretlerde rezorpsiyon olduğunda astarlama yapılmalıdır (5, 6). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda osteoporozlu hastalarda implant tedavisi sonrası komplikasyonlar bildirilmiştir ve total veya kısmen dişsiz hastalarda implant tedavisinin başarısının osteoporozlu kadınlarda daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Osteoporoz ile implant bölgesindeki kemik kaybı riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (7-11).

Osteoporoz, insanlarda en sık görülen kemik hastalığı olup kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Ayrıca kırık için bir risk faktörüdür (12). Yaşlanan nüfusla birlikte, osteoporoz dünya çapında önemli bir sağlık ve sosyoekonomik sorun olarak artan bir ilgi görmektedir. Osteoporoz, genetik ve çevresel bileşenleri içeren karmaşık bir patogeneze ve çok faktörlü etiyojolojiye sahiptir. Menopoz, sigara, düşük fiziksel aktivite ve kortikosteroid tedavisi gibi çeşitli risk faktörleri osteoporoz gelişiminde rol oynamaktadır (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik psikolojik stresin de osteoporoz için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (14-16). Bu derlemede, protetik diş tedavisi hastalarının büyük çoğunluğunu etkileyen osteoporoz için risk faktörü olarak kronik psikolojik stres, ilişkili mekanizmalar ve potansiyel biyobelirteçler tartışılacaktır.

PSİKOLOJİK STRES

Stres, homeostazın tehdit altında olduğu veya öyle algılandığı bir durumdur (17). Bu duruma yanıt olarak merkezi ve periferik nöroendokrin tepkileri sağlayan karmaşık bir stres sistemi mevcuttur (18). Stres tepkileri, gerçek veya potansiyel tehdit altındaki homeostaz ile etkili bir şekilde başa çıkmak için nöroendokrin, otonom sinir sistemi ve davranışsal değişiklikleri içerir. Stresör, adrenalin ve noradrenalinin adrenal medulladan salınmasını destekleyen sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu tetikler (19).

Psikolojik stres, öngörülebilir biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği duygusal bir durum olarak tanımlanmaktadır (20). Psikolojik stres, yaşamı tehdit eden veya travmatik bir olaya verilen savaş ya da kaç tepkisinde olduğu gibi akut bir olaya yanıt olarak ortaya çıkabilir veya yüksek stresli mesleklere olduğu gibi kronik stres olabilir (21). Hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksen, memeli organizmasının dış ve iç tehdit edici uyaranlara karşı adaptif tepkilerinde yer alan en önemli nöroendokrin düzenleyici sistemlerden biridir (22). Akut psikolojik ve fiziksel strese, stres sinyali hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksen ve semptomodüller (SAM) yolu aracılığıyla glukokortikoidler (kortizol) ve katekolaminler (epinefrin, norepinefrin) içeren stres hormonlarının salgılanması yoluyla başlatılır (21). Hipotalamustan kaynaklanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP), HPA ekseninde bilgi aktarımı için ana sinyaller olarak görev yapar. İç ve dış stresörler, hipotalamusun, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sentezini ve salgılanmasını uyarmak için ön hipofiz üzerinde sinerjistik olarak hareket eden CRH ve AVP'yi serbest bırakmasını tetikler. ACTH daha sonra adrenal korteksten glukokortikoid üretimini ve salınımını uyarmak için adrenal korteks üzerinde hareket eder (23).

Glukokortikoidin fizyolojik ve farmakolojik etkisine, ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan glukokortikoid reseptörü aracılık eder (24). Glukokortikoidin pleiotropik etkileriyle

uyumlu olarak, glukokortikoid reseptörü vücudun hemen hemen her hücresinde ekspres edilir. Glukokortikoid, stres faktörlerine davranışsal tepkinin tetiklediği enerji talepleriyle başa çıkmak için enerjiyi harekete geçirir (25). Bu adaptif yanıtlar yetersiz, aşırı veya uzun süreli ise büyüme, metabolizma, dolaşım, üreme ve inflamatuvar/bağışıklık yanıtı gibi hayati fizyolojik fonksiyonlar üzerinde ciddi olumsuz etkileri olabilir (18).

Kronik psikolojik stres, birden fazla fizyolojik sistemi etkilediği için dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Kronik psikolojik stres, en belirgin etkileri depresyon, solunum yolu enfeksiyonları, HIV/AIDS ve kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, ateroskleroz ve kanser gibi birçok hastalık ve nörodejeneratif hastalıklar için bir risk faktörüdür (21, 26-28). Son zamanlarda, kronik psikolojik stres ve osteoporoz arasındaki ilişki, büyüyen bir araştırma grubunun konusu olmuştur. Literatürde, özellikle son zamanlarda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, kronik psikolojik stresin osteoporoz gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14-16, 29, 30).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TARAFINDAN DÜZENLENEN KEMİK HOMEOSTAZI VE OSTEOPOROZ

Osteoklastlar, osteoblastlar, osteositler ve osteojenik kök hücreler olmak üzere dört ana kemik hücresi vardır. Miyeloid kökenli osteoklastlar, kemiğe yapışan ve kemiği proteolitik sindirim yoluyla rezorbe eden çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoblastlar, yeni kemik oluşturmak üzere mineralize olan osteoid salgılayarak osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu önler. Eski veya hasarlı kemiğin osteoklastlar tarafından rezorbe edilmesi ile kemik kütlelerini ve iskelet homeostazını korumak için osteoblastlar tarafından yeni kemiğin oluşturulması arasında bir denge vardır. Osteoid salgılanmasından sonra, osteoblastlar ya osteoid içinde sıkışıp kalır ve terminal olarak osteositlere farklılaşır, ya da apoptoza uğrar. Osteositler, kemik hücre popülasyonunun

%90-95'ini oluşturur (31). Mineralize dokuya gömüldüklerinde, kemik boyunca interkalasyon yapan sitoplazmik projeksiyonlar geliştirirler ve diğer osteositlerle doğrudan iletişim kurmak için bir sinyal ağı oluştururlar (32). Bu ağ aracılığıyla, osteositler fosfat homeostazını düzenler ve mekanik stres sinyallerini kemik rezorpsiyonunu veya oluşumunu uyarmak için biyolojik aktiviteye dönüştürür. Osteojenik kök hücreler, osteoblastların ve osteositlerin kaynağıdır ve kemik onarımı, rejenerasyonu ve gelişiminde rol oynar. Bu hücre tiplerinin işlevleri ve sayısı, kemik hasarını takiben veya osteoporoz gibi hastalık durumlarında bozulabilir (2).

Osteoporoz, kemik homeostazındaki bir başarısızlıktan kaynaklanır, ancak kemik homeostazını kontrol eden kesin moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Merkezi sinir sisteminin kemiğin yeniden şekillenmesiyle yakından ilgili olduğuna dair çok sayıda kanıt, kemik homeostazı için yeni bir düzenleyici mekanizmaya ışık tutmaktadır. Yapılan çalışmalar, sinir sistemi ve kemiğin yeniden şekillenmesi arasındaki etkileşimlere dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Kemiğin yeniden şekillenmesi, diğer homeostatik işlevler gibi beynin, özellikle de hipotalamusun kontrolü altındadır (22).

Hipotalamus, uyku, sirkadiyen ritimler, çekirdek vücut ısısı, kan basıncı, susuzluk ve iştah dahil olmak üzere birçok farklı fizyolojik sürecin homeostatik düzenleyicisidir (33). Hipotalamus ayrıca adipositler tarafından sentezlenen bir peptid hormonu olan leptinin de işlevlerine aracılık eder. Literatürde leptinin kemiğin remodelingini etkilediği gösterilmektedir. Leptin eksikliğinde kemik rezorpsiyonundaki artışa rağmen yüksek kemik kütleli varlığı kemik oluşumunun kontrolünün leptinin birincil işlevlerinden biri olduğunu gösterir (34, 35). Bununla birlikte fareler üzerinde yapılan çalışmalarda leptin veya reseptörü eksikliği olan farelerin obez ve hipogonadik olduğu bildirilmektedir (36, 37). Bu hipogonadizm, düşük kemik kütleli fenotipine yol açmalıdır, çünkü gonadal yetmezlik, kemik oluşumundan ziyade kemik

rezorpsiyonuna neden olur (38). Bu hayvanların hiperkortizolizmi, kemik oluşumunu inhibe ederek osteoporoz lehine başka bir durumdur (39). Buna göre, leptin tarafından düzenlenen kemik homeostazı, hipotalamusun bütünlüğünü gerektirir ve bu da sempatik aktiviteyi etkiler (34). Sonuç olarak, sempatik sinir sistemi beyin ve kemik arasında önemli bir bağlantıyı gösterir (34, 35, 40, 41).

Adrenalin ve noradrenalin, sempatik sinir sisteminin ana nörotransmitterleridir. Adrenalin ve noradrenalinin fizyolojik işlevine adrenalin reseptörü aracılık eder. Osteoblastlar, sempatik sistemin vücuttaki çeşitli işlevleri düzenlediği yüksek düzeyde β_2 adrenerjik reseptör (β_2 -AR) eksprese eder. β_2 -AR'den yoksun fareler, artmış kemik oluşumu ile birlikte yüksek bir kemik kütlesi fenotipi göstermektedir (34). Bununla birlikte literatürde, daha yüksek sempatik aktivitenin kemik kütlesi ile ters orantılı olduğu ve β_2 agonistlerinin kırık riskini artırdığını gösterilmektedir (42, 43).

Kemik homeostazı da hipotalamus tarafından HPA eksenini aracılığıyla modüle edilir. HPA ekseninin aktivasyonu, glukokortikoid salgılanmasına neden olur. Glukokortikoidin etkisine glukokortikoid reseptörü aracılık eder. Glukokortikoidin osteoblastik farklılaşmayı inhibe ettiği ve osteoblastların ve osteositlerin apoptozunu uyardığı ve böylece kemik oluşumunun baskılanmasına yol açtığı bilinmektedir. Glukokortikoid ayrıca osteoklast apoptozunu azaltmak için doğrudan osteoklastlar üzerinde de etki eder (44). Nöropeptid Y, hipotalamusta ve periferik dokularda üretilir (45). Nöropeptid Y, anksiyete depresyon gibi stresle ilişkili davranışların düzenlenmesinde ilişkili olduğu bildirilmektedir (35). Öte yandan kemikte nöropeptid Y'e immünoreaktif sinir liflerinin varlığı çalışmalarda gösterilmektedir (46, 47). Ayrıca, bu nöropeptid Y immünreaktivitesinin, sempatikektomi uygulanmış hayvanlarda azaldığı tespit edilmiştir ve bu, bu sinir uçlarının sempatik kökenine işaret etmektedir (46). Bununla birlikte periosteum ve kortikal kemikte nöropeptid Y-immünoreaktif

liflerinin de tanımlanmasının kemik biyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (48, 49). Önceki çalışmalar, osteoblastların nöropeptid Y ile tedaviye duyarlı olduğunu göstermiştir bu da kemik hücrelerinde nöropeptid Y reseptörlerinin varlığını düşündürmüştü ve nöropeptid Y'nin osteoblast aktivitesinin düzenlenmesinde doğrudan yer aldığı gösterilmiştir (50, 51).

OSTEOPOROZ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ; KRONİK PSİKOLOJİK STRES

Osteoporoz gelişiminde; ileri yaş, menopoz, kadın cinsiyet, östrojen eksikliği, malnütrisyon, düşük fiziksel aktivite, kemik remodelingi etkileyen kronik hastalık varlığı, alkol ve sigara tüketimi gibi çeşitli risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır (52-54). Günümüzde depresyonun yani kronik psikolojik stresin de osteoporoz için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (2, 14). Schweiger ve ark.'ları 1994 yılında, depresyon ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmayı yayınlamışlardır. 70 depresif hasta üzerinde yapılan bu çalışmada depresif grubun kontrol grubuna göre %15 daha düşük KMY sahip olduğu gösterilmiştir (55). İlerleyen zamanlarda yapılan benzer çalışmalarda da depresif semptomları olan hastalarda daha düşük KMY bildirilmiştir (56-59). Böylelikle epidemiyolojik çalışmalar, depresyonun osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (60-62).

KRONİK PSİKOLOJİK STRES VE OSTEOPOROZ İLİŞKİSİNDE OLASI MEKANİZMALAR

Psikolojik stresin hastalık üzerindeki fizyolojik ve biyokimyasal etkisinin altında yatan mekanizmalar iyi anlaşılmamış olsa da birçok çalışma, beyin-bağıışıklık bağlantısı yoluyla stres hormonu sinyalinin önemli bir etkisinin olduğunu göstermektedir (63). Kronik stres, artmış sistemik inflamasyon ve değişmiş hematopoez ile ilişkilendirilmektedir. Enflamatuar faktörlerin, osteoklast farklılaşmasını ve osteoblast apoptozisini uyararak osteoporoz üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (64-68). Kronik stresin neden olduğu bu etkiye HPA

ekseni, sempatik sinir sistemi ve diğer faktörler dahil olmak üzere birkaç sinyal yolu aracılık edebilir (22).

HPA ekseninin hiperaktivitesi veya hiperkortizolemi, stres kaynaklı kemik kaybı için önemli bir faktör olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda, düşük KMY ile birlikte depresif hastalarda kan kortizol düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (69, 70). Kronik stres, hipotalamusu kortikotropin serbestleştirici hormon salgılaması için uyarır, HPA eksenini aktive eder ve glukokortikoid salgılanmasını uyarır. Glukokortikoidin osteoblastik fonksiyonu inhibe ettiği ve kemik kaybına neden olduğu kanıtlanmıştır (44).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, kemik homeostazında potansiyel olarak önemli bir role sahiptir (71). Glukokortikoid tedavisi, osteoporoz ve kırıklarla ilişkilendirilmiştir ve ilaca bağlı osteoporozun en yaygın nedeni olarak bildirilmektedir. Glukokortikoid kaynaklı osteoporozun patofizyolojisi hem hematopoietik hem de mezenkimal kaynaklı kemik hücreleri üzerindeki etkileri nedeniyle karmaşıktır (72). Glukokortikoidin neden olduğu osteoporoz esas olarak, kemik rezorpsiyonunda bir artış ile birlikte uzun vadede kemik oluşumunda bozulma veya azalma olarak kendini gösterir. Glukokortikoidler osteoblastogenezi inhibe eder ve osteoklastların ömrünü uzatırken osteoblastların ve osteositlerin apoptozuna neden olarak etki eder (71).

Son zamanlarda, glukokortikoidlerin osteoporoz patogeneziinde Nükleer faktör- κ B (RANK)-RANK ligandı (RANKL)-osteoprotegerin (OPG) sisteminin kritik rolü tanımlanmıştır (73). RANK/RANKL/OPG sinyal yolunun reseptör aktivatörü glukokortikoidlerden etkilenir. Osteoblastlarda ve osteositlerde, glukokortikoidler RANKL üretimini artırır ve osteoprotegerin mRNA transkripsiyonunu azaltır. Osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini artıran osteoblastlardan kaynaklanan bir parakrin faktör olan makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonu da glukokortikoidlerin etkisi altında artar (71).

Dolayısıyla psikolojik strese yanıt olarak artan glukokortikoid, RANK/RANKL/OPG sinyal yolu aracılığıyla osteoporozu neden olduğu bildirilmektedir (2).

Katekolaminler

Katekolaminler, norepinefrin, epinefrin ve dopamini içeren stres hormonlarıdır. Norepinefrin ve epinefrin, strese karşı hızlı savaş ya da kaç tepkisinin bir parçası olarak adrenal bezler tarafından salınır. Bu yükselme tipik olarak bir fiziksel stres etkenine tepki olarak ortaya çıkar; bununla birlikte, psikolojik stres de katekolamin salınımını tetikleyebilir. Psikolojik strese yanıt olarak norepinefrin veya epinefrinde kronik ve/veya tekrarlayan yükselmeler depresyon gelişimine katkıda bulunabilir (74). Dopamin ayrıca ağrı veya strese yanıt olarak belirli beyin bölgelerinde de artar. Diğer katekolaminler gibi, dopamin de kronik stres durumunda düzensiz hale gelebilir (75).

Psikolojik stresin osteoporotik hastalık riskini ve şiddetini etkileyebileceği bir yol, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki β -adrenerjik reseptörlerin katekolamin ile indüklenen aktivasyonudur. β -adrenerjik reseptör aktivasyonunun RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklast farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (76). Kondo ve ark.'larının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada β -agonist ile tedavi edilen farelerde, artan kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kemik kaybı meydana geldiği bildirilmiştir (77). Bir başka çalışmada β -adrenerjik sinyallemenin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla osteoklastogenezi teşvik ederek kemik kaybını şiddetlendirdiği de gösterilmiştir (78). Bu çalışmalar, kronik strese bağlı katekolaminlerdeki değişikliklerin kemik sağlığını etkileyebileceğini ve osteoporoz riskine ve şiddetine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin-5-HT), santral olarak bilişsel işlev, duygusal refah ve mutluluk ile ilişkili olduğu bilinen triptofandan üretilen monoamin nörotransmitterdir (79). Son kanıtlar, 5-HT'nin iskelet içindeki etkiler de dahil

olmak üzere, gastrointestinal sistem (GI) ve kardiyovasküler sistemin ötesinde periferik etkileri olduğunu göstermektedir (80). 5-HT reseptörleri tüm ana kemik hücre tiplerinde (osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar) tanımlanmıştır ve bu reseptörlerin uyarılması kemik hücre aktivitelerini etkiler (81-85). Osteoblastlarda, bilinen 14 serotonin reseptöründen sadece Htr1b (en yüksek düzeyde), Htr2b ve Htr2a olmak üzere 3 reseptör ekspere edilir. Htr1b, beyin dışındaki kemik ve osteoblastlarda eksprese edilirken Htr2b ve Htr2a daha geniş bir ekspresyon modeline sahiptir (86). Htr2b'nin global bir inaktivasyonu, azalan kemik oluşumu nedeniyle 4 aylık veya daha büyük dişi farelerde kemik yoğunluğunun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (87).

Periferik olarak bağırsak serotoninini kanda salındığında, serbest dolaşımdaki formu osteoblastların proliferasyonunu azalttığı ve kemik oluşumunu inhibe ettiği bildirilmektedir (79). GI sistemde 5-HT, peristaltizmi uyarmak için enterik sinir uçlarına yayılmadan önce mukozal uyarıya yanıt olarak enterokromaffin hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. GI kanalında, serotonerjik aktivitenin süresi ve yoğunluğu, sinaptik ve hücre dışı konsantrasyonları kontrol etmek için 5-HT'den salınan sodyum klorüre bağımlı bir taşıyıcı olan 5-HT taşıyıcısı (5-HTT) tarafından düzenlenir (88, 89). Osteoblastlar, osteositler ve periosteal fibroblastlarda 5-HT reseptörleri ve 5-HTT tanımlanmıştır (80). Destekler nitelikte, fare kaval kemiğinden alınan tüm kemik bölümlerinin immünohistokimyası, osteoblastlar ve osteositlerde 5-HT reseptörlerinin ve 5-HTT'nin yerinde ekspresyonunu göstermiştir (90). Bu da kemik hücrelerinin 5-HT'ye hem yanıt vermek hem de alımını düzenlemek için fonksiyonel serotonerjik yollara sahip olduğunu göstermiştir ve 5-HT ve 5-HTT'nin kemik metabolizmasına dahil olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca hem osteoblastların hem de osteositlerin potansiyel olarak 5-HT'yi sentezleme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. Bunu destekleyen kanıt, bu hücre tiplerinde triptofan hidroksilaz için mRNA ve protein sentezidir. Triptofan hidroksilaz,

5-HT biyosentezinde ilk ve hız sınırlayıcı adım olan triptofandan 5-hidroksitriptofanın sentezini katalize ettiği için 5-HT sentezi için bir belirteçdir. 5-HT'nin hücre içi sentezinin doğrulanması, iskelet içindeki herhangi bir 5-HT etkisinin otokrin/parakrin yapıda olabileceğini gösterir. 5-HT sinyalinin ve kemik sağlığının bozulması 5-HT'ye hem yanıt vermek hem de alımını düzenlemek için kemikteki fonksiyonel yolların tanımlanmasının potansiyel olarak önemli klinik sonuçları vardır. 5-HT ve 5-HTT'nin majör depresif bozukluk ve diğer duygulanım bozukluklarında yer aldığı iyi bilinmektedir (91, 92). 5-HTT'yi antagonize ederek, serotonerjik aktivite güçlendirilebilir ve depresyon semptomları hafifletilebilir. Bu en yaygın olarak seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) kullanılarak elde edilir. Yaşam süresi boyunca farklı aşamalarda bu ilaçlara maruz kalmanın potansiyel olarak kemik sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olabilir (80). Osteoporoz psödoglioma (OPPG) sendromlu hastalarda serum serotonin düzeylerindeki artış ve dolaylı olarak selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) kullanımını takiben postmenopozal kemik kaybının hızlanması ve kemik kütlesi artışıdaki azalma ile desteklenmektedir (93-96).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler)

IGF-1 ve IGF-2 iskelet dokusunda en çok bulunan büyüme faktörleridir. IGF-1 osteoblastik fonksiyonun sistemik ve lokal düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (97). IGF-1'in kemik oluşumundan ziyade kemik rezorpsiyonu üzerindeki işlevi daha az nettir. IGF-1, RANKL sentezini ve bunun bir sonucu olarak osteoklastogenezi indükler ve osteoklast fonksiyonunu artırır (98). IGF-1 sinyallenmesinde bozulmanın, daha düşük kemik hacmi ve trabeküler kalınlık ile sonuçlandığı gösterilmektedir. (99). Bununla birlikte, IGF-1 ve onun bağlayıcı proteinlerinin birçoğu kemik mineral yoğunluğunun korunması ile ilişkili olduğu (100, 101) ve düşük IGF-1 seviyelerinin osteoporoz ve kırık riski için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (102-105). Ayrıca İnsan kortikal kemiğindeki IGF-1 içeriği yaşla birlikte azalır. IGF-1'in serum konsantrasyonlarında

gözlenene paralel bir düşüş göstermesi, iskelet IGF-1 sentezinin baskılanmasından ziyade sistemik dolaşımdan iskelet IGF-1 birikimindeki bir azalmaya bağlı olduğunu düşündürür. Azalmış iskelet IGF-1, glukokortikoid kaynaklı osteoporozda gözlenen ve kemik oluşumunun baskılanmasına yol açan osteoblast sağkalımı ve fonksiyonundaki azalmayı açıklayabilir (97).

Glukokortikoidler ve IGF'lerin birbirini düzenlediği bilinmektedir, bu da ruh halinin IGF-1 düzeylerini etkileyebileceğini düşündürür (106, 107). Literatürde dolaşımdaki IGF-1'in, depresyon veya anksiyete bozukluğu olan bireylerde arttığı gösterilmiştir (108, 109). Bu veriler doğrultusunda IGF'yi osteoporoz ve psikolojik stres arasında potansiyel bir bağlantı yolu olarak düşünmek mümkündür.

Oksidatif Stres ve Sitokinler

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen radikallerin (ROS) üretimi ile antioksidanların bunların yarattığı hasarı onarma kapasitesi arasında dengesizlik meydana geldiğinde ortaya çıkar. OS kaçınılmaz olarak yaşlanma ile bağlantılıdır ve osteoporoz dahil olmak üzere birçok yaşlı hastalığın patolojik sürecinde yer alıyor gibi görünmektedir (110). Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar, OS'nin osteoklastik ve osteoblastik fonksiyonlar üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir (111-113).

OS kemik metabolizması yolları aracılığıyla kemik mineral yoğunluğunu etkilediği öne sürülmektedir. Yani, OS; osteoklastogenezini artırabilir, osteoprogenitör hücrelerin osteoblasta farklılaşmasını azaltabilir, osteoblast aktivitesini azaltabilir ve osteoblast ve osteosit apoptozunu artırabilir. OS'de artan osteoklastogenez, osteoklastik aktivite aktivatörü olan RANKL'nin yukarı regülasyonu ve osteoklastik aktivite inhibitörü olan OPG'nin aşağı regülasyonu sonucu meydana gelir (114). Osteoporozda meydana gelen artmış osteoklastik aktivite, artan serum malondialdehit (MDA) seviyesi ile kendini gösteren, süperoksit formundaki artan ROS üretimine bağlanabilir. Lipid peroksidasyonu, ROS'un en zararlı etkilerinden biridir. Son

ürünü olan MDA, aynı zamanda osteoklastik aktivitenin bir ölçüsü olarak da hizmet etmektedir (110). Bununla birlikte artmış osteoblast ve osteosit apoptozu da OS ile ortaya çıkmaktadır. Osteosit ölümüyle, osteoblastik aktivite için sitokinler azalır, bu da osteoklastogenezin daha fazla baskın olmasına yol açar (114). Böylelikle osteoklast ve osteoblast fonksiyonunun kaybı muhtemelen OS'in neden olduğu değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

Ayrıca artmış OS'in sonucu olarak proinflatuar sinyal yollarının aktivasyonunun depresyonun patogeneze katkıda bulunmaktadır (115). Depresif hastalarda yüksek düzeyde interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12A, IL-18, interferon gama (IFN gama) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi proinflatuar sitokinlerin saptanması bu yolların aktivasyonun göstermektedir (116). Literatürde, depresyonun beyin fonksiyonundaki değişiklikler, nöronal plastisite ve frontal korteks ve hipokampus hacmindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (117). Depresyon sırasında beyin yapısındaki bu yapısal ve işlevsel bozulmaların ana nedenlerinden biri OS'tir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, artan ROS üretiminin ve antioksidan savunmaların tükenmesinin, değişen beyin yapısından sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu hipotez, 'depresif bozuklukların OS hipotezi' olarak bilinmektedir (118-120).

SONUÇ

Kronik psikolojik stres, çoklu fizyolojik sistemleri etkilediği için önemli bir sağlık sorunudur. Kronik psikolojik stres, HPA eksenini ve sempatik sinir sistemini aktive eder, gonadal hormon ve büyüme hormonunun salgılanmasını baskılar ve enflamatuvar sitokinleri artırır, bu da sonunda osteoblastik kemik oluşumunu engelleyerek ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyararak kemik kaybına yol açar. Sonuç olarak, osteoporoz ve psikolojik stres farklı mekanizmalar yoluyla ortaya çıksa da strese verilen patolojik tepki ile kemik hastalığının gelişimi arasında var olan birkaç potansiyel moleküler bağlantı olduğunu söylemek mümkündür. Bunlar; HPA

ekseni, sempatik sinir sistemi, IGF sinyali, serotonin, glukokortikoidler, RANKL ve OS'dir. Ayrıca, yaşa bağlı risk faktörlerinin kemik sağlığını bozup bozmayacağı hakkında az da olsa bir belirsizlik mevcuttur. Bu bağlamda bu derlemenin psikolojik stres altında olan hastalarda osteoporozla yönelik profilaktik veya terapötik stratejilerin gelecekteki gelişimine rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz. Protetik diş hekimliği hastaları çoğunlukla geriatrik bireylerdir. Osteoporozdan en çok etkilenen hasta grubu olan hastalarımızın dental implant tedavisi ve protetik rehabilitasyonu sırasında bazı zorluklarla karşılaşılabilen düşünülerek gerekli önlemler alınmalıdır.

Çıkar Çatışması

"Kronik Psikolojik Stresin Osteoporoz Patogenezindeki Rolü: İlişkili Mekanizmalar ve Potansiyel Biyobelirteçler" derlememiz ile ilgili herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması yoktur ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Etik Onay

Bu çalışma bir derleme makalesi olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir ve bu çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

Yazar Katkıları

Fikir: FB, CA, Tasarım: FB, CA, Gözetim: FB, CA, Araç gereç: FB, CA, Veri toplama ve işleme: CA, Analiz ve yorumlama: FB, Literatür taraması: CA, Yazma: CA, Eleştirisel inceleme: FB.

KAYNAKLAR

1. He Y, Wuertz K, Kuehl L, Wippert P-M. Extracellular Vesicles: Potential Mediators of Psychosocial Stress Contribution to Osteoporosis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:5846.
2. Kelly RR, McDonald LT, Jensen NR, Sidles SJ, LaRue AC. Impacts of Psychological Stress on Osteoporosis: Clinical Implications and Treatment Interactions.

Frontiers in psychiatry. 2019;10:200.

3. Singhal S, Chand P, Singh BP, Singh SV, Rao J, Shankar R, et al. The effect of osteoporosis on residual ridge resorption and masticatory performance in denture wearers. *Gerodontology*. 2012;29(2):e1059-e66.
4. von Wowern N, Kollerup G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1992;67(5):656-60.
5. Berkey DB, Berg RG, Ettinger RL, Mersel A, Mann J. The old-old dental patient: the challenge of clinical decision-making. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 1996;127(3):321-32.
6. Duymuş ZY, Esra K. Total protez olgularında sistemik hastalıkların önemi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.24(Supplement 8):125-30.
7. de Medeiros F, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honório HM, et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(4):480-91.
8. Alghamdi HS, Jansen JA. Bone regeneration associated with nontherapeutic and therapeutic surface coatings for dental implants in osteoporosis. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19(3):233-53.
9. Alghamdi H, Cuijpers V, Wolke J, Van den Beucken J, Jansen J. Calcium-phosphate-coated oral implants promote osseointegration in osteoporosis. *Journal of dental research*. 2013;92(11):982-8.
10. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, Van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(7):610-7.
11. Von Wowern N, Gotfredsen K. Implant-supported overdentures, a prevention of bone loss in edentulous mandibles? A 5-year follow-up study. *Clinical oral implants research*. 2001;12(1):19-25.
12. Sözen T, Özışık L, Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*. 2017;4(1):46-56.
13. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*. 2001;285(6):785-95.
14. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2009;20(8):367-73.
15. Bab I, Yirmiye R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2010;8(4):185-91.
16. Erez HB, Weller A, Vaisman N, Kreitler S. The relationship of depression, anxiety and stress with low bone mineral density in post-menopausal women. *Archives of osteoporosis*. 2012;7:247-55.
17. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews Endocrinology*. 2009;5(7):374-81.

18. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6-19.
19. Kvetnansky R, Lu X, Ziegler MG. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2013;68:359-97.
20. Baum A. Stress, intrusive imagery, and chronic distress. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 1990;9(6):653-75.
21. Miller GE, Murphy ML, Cashman R, Ma R, Ma J, Arevalo JM, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;41:191-9.
22. Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo KY. Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis. *Journal of UOEH*. 2015;37(4):245-53.
23. Schulz A, Vögele C. Interoception and Stress. *Frontiers in psychology*. 2015;6:993.
24. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(5):1033-44.
25. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*. 2000;21(1):55-89.
26. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *Jama*. 2007;298(14):1685-7.
27. Marin MF, Lord C, Andrews J, Juster RP, Sindi S, Arseneault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of learning and memory*. 2011;96(4):583-95.
28. Proietti R, Mapelli D, Volpe B, Bartoletti S, Sagone A, Dal Bianco L, et al. Mental stress and ischemic heart disease: evolving awareness of a complex association. *Future cardiology*. 2011;7(3):425-37.
29. Furuzawa M, Chen H, Fujiwara S, Yamada K, Kubo KY. Chewing ameliorates chronic mild stress-induced bone loss in senescence-accelerated mouse (SAMP8), a murine model of senile osteoporosis. *Experimental gerontology*. 2014;55:12-8.
30. Kurahashi M, Kondo H, Iinuma M, Tamura Y, Chen H, Kubo KY. Tooth loss early in life accelerates age-related bone deterioration in mice. *Tohoku J Exp Med*. 2015;235(1):29-37.
31. Zigdon-Giladi H, Rudich U, Michaeli Geller G, Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. *World journal of stem cells*. 2015;7(3):630-40.
32. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(2):229-38.
33. Yoo S, Blackshaw S. Regulation and function of neurogenesis in the adult mammalian hypothalamus. *Progress in neurobiology*. 2018;170:53-66.
34. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305-17.
35. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197-207.
36. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature*. 1995;372:425-32.
37. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83(7):1263-71.
38. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 1986;314(26):1676-86.
39. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*. 1999;140(6):2755-62.
40. Ahima RS. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *The New England journal of medicine*. 2004;351(10):959-62.
41. Eleftheriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcified tissue international*. 2014;94(1):140-51.
42. de Vries F, Pouwels S, Bracke M, Leufkens HG, Cooper C, Lammers JW, et al. Use of beta-2 agonists and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(6):612-9.
43. Farr JN, Charkoudian N, Barnes JN, Monroe DG, McCready LK, Atkinson EJ, et al. Relationship of sympathetic activity to bone microstructure, turnover, and plasma osteopontin levels in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):4219-27.
44. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(1):59-70.
45. Franquinho F, Liz MA, Nunes AF, Neto E, Lamghari M, Sousa MM. Neuropeptide Y and osteoblast differentiation--the balance between the neuro-osteogenic network and local control. *The FEBS journal*. 2010;277(18):3664-74.
46. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell and tissue research*.

- 1991;264(3):469-80.
47. Bjurholm A, Krecioberg A, Terenius L, Goldstein M, Schultzberg M. Neuropeptide Y-, tyrosine hydroxylase- and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerves in bone and surrounding tissues. *Journal of the autonomic nervous system*. 1988;25(2-3):119-25.
 48. Ahmad T, Ugarph-Morawski A, Li J, Bileviciute-Ljungar I, Finn A, Ostenson CG, et al. Bone and joint neuropathy in rats with type-2 diabetes. *Regulatory peptides*. 2004;119(1-2):61-7.
 49. Ahmed M, Srinivasan GR, Theodorsson E, Bjurholm A, Krecioberg A. Extraction and quantitation of neuropeptides in bone by radioimmunoassay. *Regulatory peptides*. 1994;51(3):179-88.
 50. Bjurholm A. Neuroendocrine peptides in bone. *International orthopaedics*. 1991;15(4):325-9.
 51. Bjurholm A, Krecioberg A, Schultzberg M, Lerner UH. Neuroendocrine regulation of cyclic AMP formation in osteoblastic cell lines (UMR-106-01, ROS 17/2.8, MC3T3-E1, and Saos-2) and primary bone cells. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1992;7(9):1011-9.
 52. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(4):420-6.
 53. Kerschman-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;166(1-2):22-7.
 54. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:583-91.
 55. Schweiger U, Deuschle M, Körner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(11):1691-3.
 56. Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H. Bone mineral density and depression: a community study in women. *Journal of psychosomatic research*. 1999;46(1):29-35.
 57. Jacka FN, Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Dodd S, Nicholson GC, et al. Depression and bone mineral density in a community sample of perimenopausal women: Geelong Osteoporosis Study. *Menopause (New York, NY)*. 2005;12(1):88-91.
 58. 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). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(6):610-5.
 59. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchyshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosomatic medicine*. 1995;57(5):485-91.
 60. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2010;42(7):467-82.
 61. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biological psychiatry*. 2009;66(5):423-32.
 62. Wu Q, Magnus JH, Liu J, Bencaz AF, Hentz JG. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(8):1309-20.
 63. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrinology: a concise review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1437(1):31-42.
 64. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(5 Suppl):S275-91.
 65. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(16):5995-9.
 66. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic research*. 2014;58(2-3):193-210.
 67. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature medicine*. 2014;20(7):754-8.
 68. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16069.
 69. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, et al. Bone mineral density in women with depression. *The New England journal of medicine*. 1996;335(16):1176-81.
 70. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *International journal of clinical practice*. 2007;61(3):416-20.
 71. Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437-47.

72. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Current osteoporosis reports*. 2019;17(1):1-7.
73. Vega D, Maalouf NM, Sakhae K. The Role of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin: Clinical Implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(12):4514-21.
74. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
75. Vaessen T, Hernaus D, Myin-Germeys I, van Amelsvoort T. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;56:241-51.
76. Rodrigues WF, Madeira MF, da Silva TA, Clemente-Napimoga JT, Miguel CB, Dias-da-Silva VJ, et al. Low dose of propranolol down-modulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. *British journal of pharmacology*. 2012;165(7):2140-51.
77. Kondo H, Togari A. Continuous treatment with a low-dose β -agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation. *Calcified tissue international*. 2011;88(1):23-32.
78. Kondo H, Takeuchi S, Togari A. β -Adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2013;304(5):E507-15.
79. Dimitri P, Rosen C. The Central Nervous System and Bone Metabolism: An Evolving Story. *Calcified tissue international*. 2017;100(5):476-85.
80. Warden SJ, Bliziotis MM, Wires KM, Eshleman AJ, Turner CH. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;242(1-2):1-9.
81. Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wires KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*. 2001;29(5):477-86.
82. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28961-8.
83. Battaglini R, Fu J, Späte U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(9):1420-31.
84. Bliziotis M, Eshleman A, Burt-Pichat B, Zhang XW, Hashimoto J, Wires K, et al. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone*. 2006;39(6):1313-21.
85. Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, Tommeras K, Westbroek I, Waldum HL, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *Journal of cellular biochemistry*. 2006;98(1):139-51.
86. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schütz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*. 2008;135(5):825-37.
87. Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, Maroteaux L, Launay JM, de Vernejoul MC. The serotonin 5-HT_{2B} receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(2):418-27.
88. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions*. 2004;4(2):109-23.
89. Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(7):2352-64.
90. Bliziotis M. Update in Serotonin and Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4124-4132.
91. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 Suppl):99s-105s.
92. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(5):357-73.
93. Feuer AJ, Demmer RT, Thai A, Vogiatzi MG. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and bone mass in adolescents: An NHANES study. *Bone*. 2015;78:28-33.
94. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-23.
95. Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, Tuppurainen MT, Kröger HP, Koivumaa-Honkanen H. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss - A 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone*. 2016;89:25-31.
96. Sheu YH, Lantaigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*. 2015;21(6):397-403.
97. Canalis E. Growth factor control of bone mass. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;108(4):769-77.

98. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T, et al. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*. 1992;131(3):1075-80.
99. Crane JL, Zhao L, Frye JS, Xian L, Qiu T, Cao X. IGF-1 Signaling is Essential for Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Peak Bone Mass. *Bone research*. 2013;1(2):186-94.
100. Amin S, Riggs BL, Melton LJ, 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S. High serum IGFBP-2 is predictive of increased bone turnover in aging men and women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22(6):799-807.
101. Yamaguchi T, Kanatani M, Yamauchi M, Kaji H, Sugishita T, Baylink DJ, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF); IGF-binding proteins-3, -4, and -5; and their relationships to bone mineral density and the risk of vertebral fractures in postmenopausal women. *Calcified tissue international*. 2006;78(1):18-24.
102. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sørensen OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(1):44-8.
103. Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, Orwoll E, Ljunggren O, Karlsson MK, et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(4):865-72.
104. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Chen Y, Zhang LZ, Sun LH, et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2008;26(2):159-64.
105. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocrine reviews*. 2008;29(5):535-59.
106. Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone - IGF-1 axis. *Clinical endocrinology*. 2007;66(4):459-65.
107. Luo JM, Murphy LJ. Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor-I (IGF-I) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces IGF-I mRNA abundance in the intact rat. *Endocrinology*. 1989;125(1):165-71.
108. Bot M, Milaneschi Y, Penninx BW, Drent ML. Plasma insulin-like growth factor I levels are higher in depressive and anxiety disorders, but lower in antidepressant medication users. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:148-55.
109. Deuschle M, Blum WF, Strasburger CJ, Schweiger U, Weber B, Körner A, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(7):493-503.
110. Zhao F, Guo L, Wang X, Zhang Y. Correlation of oxidative stress-related biomarkers with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of osteoporosis*. 2021;16(1):4.
111. Bai XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke ZY, Li XM, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;314(1):197-207.
112. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(6):915-23.
113. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology*. 2005;146(2):728-35.
114. Kimball JS, Johnson JP, Carlson DA. Oxidative Stress and Osteoporosis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2021;103(15):1451-61.
115. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug discovery today*. 2020;25(7):1270-6.
116. Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018;80(Pt C):309-21.
117. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological psychiatry*. 2019;85(6):443-53.
118. Michel TM, Frangou S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K, et al. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder--a postmortem study. *Psychiatry research*. 2007;151(1-2):145-50.
119. Michel TM, Thome J, Martin D, Nara K, Zwerina S, Tatschner T, et al. Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2004;111(9):1191-201.
120. Michel TM, Camara S, Tatschner T, Frangou S, Sheldrick AJ, Riederer P, et al. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):314-20.