

مروری بر رخداد و مکانیسم‌های ایجاد استئوپروز به دنبال آسیب نخاعی

ابوالفضل برزگر بفرولی^۱، موسی جاودانی^{۲*}

مقاله مروری

مقدمه: آسیب طناب نخاعی (SCI) سبب بروز جراحات ویرانگری در مبتلایان می‌شود. مکانیسم‌های اصلی پاتوژنز آسیب ثانویه شامل انحطاط عصبی، گلیوز و التهاب هستند. آسیب نخاعی وارده، اختلال یا نارسایی در چندین اندام را به علت نقش حیاتی نخاع در تنظیم عملکردهای بدن، القاء می‌کند. استئوپروز تحت عنوان پیامدی از آسیب نخاعی شناخته می‌شود که در اکثریت قریب به اتفاق هر بیمار مبتلا به آسیب نخاعی رخ می‌دهد.

در نگارش این مقاله مروری از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Pubmed Springer و Science و Google scholar استفاده شدند. مجموعه مقالات بررسی شده شامل ۱۲۰ مقاله بود که تحقیقات کیفی و کمی مربوط به ۵۷ سال (از سال ۱۹۶۲ تا سال ۲۰۱۹) را به زبان انگلیسی دربرداشت. این مقاله مروری بر پایه ۱۲۰ مقاله مذکور و با استفاده از کلمات کلیدی آسیب نخاعی، استئوپروز، التهاب، استئوبلاست و استئوکلاست نگارش شده است.

نتیجه‌گیری: اگرچه عدم وزن‌گیری اندام‌های حرکتی عاملی مهم در پاتوژنز استئوپروز به دنبال آسیب نخاعی است، اما التهاب، ضایعه عصبی و تغییرات هورمونی نیز در این فرآیند مشارکت می‌کنند. تغییرات هورمونی با واسطه آسیب نخاعی ممکن است با چند مکانیسم در بروز استئوپروز پس از آسیب نخاعی شرکت کنند. این مکانیسم‌ها عبارت‌اند از: افزایش دفع کلیوی و کاهش جذب روده‌ای کلسیم و بالتبع بالانس منفی یون کلسیم؛ کمبود ویتامین D؛ تضعیف عملکرد غدد جنسی و مهار فعالیت استئوآنابولیک (استخوان‌سازی) استروئیدهای جنسی؛ افزایش لپتین خون؛ سرکوب هیپوفیزی هورمون پاراتورمون و هم‌چنین کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی ممکن است (حداقل بخشی از آن) مستقیماً به‌وسیله مقاومت به انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین ایجاد شود.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، استئوپروز، التهاب، استئوبلاست، استئوکلاست

ارجاع: برزگر بفرولی ابوالفضل، جاودانی موسی. مروری بر رخداد و مکانیسم‌های ایجاد استئوپروز به دنبال آسیب نخاعی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۱): ۷۴-۳۳۵۵.

۱- دانشجوی دکترای عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۲- دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، بخش جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۸۳۲۳۲۴۴۲۷، پست الکترونیکی: javdani59@gmail.com، صندوق پستی: ۸۱۸۶۳۴۱۴۱

مقدمه

در حالی که عفونت‌های نخاعی، ایسکمی و تومورها خطر ابتلا به آسیب نخاعی غیر تروماتیک را افزایش می‌دهند اما غالب آسیب‌های نخاعی به وسیله آسیب فیزیکی (ضربه) وارده به مهره‌های ستون فقرات در آسیب‌های ورزشی، تصادفات با وسایل نقلیه موتوری، سقوط از ارتفاع و اصابت گلوله حادث می‌شوند. آسیب نخاعی ضربه‌ای (تروماتیک) به واسطه کوفتگی نخاع ایجاد می‌شود که به وسیله یکی از دو فاز پاتولوژیک آسیب‌های اولیه و ثانویه مشخص می‌شود (۱). آسیب نخاعی، سالیانه در ۵۷/۸ - ۱۲/۱ مورد در هر یک میلیون انسان در گستره جهانی بروز می‌کند و ناتوانی همیشگی و کاهش کیفیت زندگی فرد مبتلا را سبب می‌شود (۲). آسیب اولیه می‌تواند نتیجه‌ای از فشردگی نخاع، بافت عصبی یا اختلال در خون‌رسانی موضعی باشد. این ترومای ایجاد شده مسبب تغییر شکل مهره‌های ستون فقرات، باریک شدن کانال نخاعی و تغییراتی در حجم نخاع است. آسیب مکانیکی وارده هم‌چنین ممکن است عروق خونی را فشرده کند و بنابراین منجر به خون‌ریزی داخل نخاعی یا کاهش خون‌رسانی شود. از منظر پاتولوژی، آسیب اولیه در یک زمان کوتاه و در ناحیه‌ای محدود بروز می‌کند که از آسیب مستقیم به نورون‌ها، سلول‌های گلیال یا اندوتلیال به علت آسیب‌های مکانیکی ناشی می‌شود که مشخصه آن خون‌ریزی، ادم و ایسکمی است. افزایش تدریجی حجم نواحی آسیب‌دیده، باعث بروز اختلالاتی می‌شود که از القای آپوپتوز در بافت‌های عصبی سالم مجاور آسیب وارده ناشی می‌شود. پرولیفراسیون و هایپرتروفی سلول‌های گلیال فعال شده همانند میکروگلیاها و استروسیت‌ها باعث تشکیل اسکارهای گلیال می‌شود. میکرومحیط‌های التهابی متعاقب آسیب نخاعی، به‌طور غیر مستقیم توسط استروسیت‌ها و میکروگلیاها فعال شده و نفوذ ماکروفاژها در پیشرفت آسیب ثانویه مشارکت می‌کنند (۷-۳). علاوه بر این، پاسخ‌های التهاب سیستمیک ناشی از آسیب نخاعی، سلول‌های ایمنی در گردش خون و بافت‌های ثانویه را افزایش می‌دهد و منجر به فعال شدن سلول‌های ایمنی و ترشح سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی نیز

می‌شود؛ همه آن‌ها در آسیب ثانویه ارگان‌های مختلف پس از بروز آسیب نخاعی، شرکت می‌کنند (۲). آسیب نخاعی می‌تواند سبب بروز پاسخ التهابی نیز شود که ارگان‌های تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). هم‌چنین پاسخ‌های رگ‌زایی و بازآرایی ساختارهای عروقی نیز در پیشرفت آسیب ثانویه مشارکت می‌کنند. به‌خوبی تأیید شده که جلوگیری مؤثر از بروز آسیب ثانویه نقشی اساسی در به حداقل رساندن انحطاط عصبی و تقویت چشم‌گیر ریکاوری حرکتی بعد از آسیب نخاعی ایفا می‌کند. بدین ترتیب، تلاش‌های زیادی برای توسعه راهبردهایی انجام گرفته تا آسیب‌های ثانویه را بهبود دهند و بازسازی بافت عصبی را با به‌کارگیری رویکردهایی همانند مهار التهاب، بلاک مهارکننده‌های رشد درون‌زاد آکسونی و کاهش اسکارهای گلیال تسهیل کنند. اختلالات عملکردی ناشی از آسیب نخاعی عمدتاً به وسیله سطح، وسعت و تمامیت آسیب وارده مشخص می‌شوند. در گام نخست، تأثیر آسیب نخاعی بر از دست رفتن عملکرد حرکتی و غیر حرکتی به ناحیه آسیب بستگی دارد. اعصاب به وسیله قطعات نخاعی زیر ناحیه آسیب کنترل می‌شوند که غالباً در ارتباط آن‌ها با یکدیگر اختلال ایجاد می‌شود؛ بنابراین ارتباط بدنه مغز از طریق مسیرهای حرکتی نزولی و مسیرهای حسی صعودی در آسیب نخاعی قطع می‌شود. به علت سازمان‌دهی آناتومیکی نخاع، اکثر آسیب‌های قدامی به بروز سطوح بیشتری از آسیب‌های عملکردی منجر می‌شوند. آسیب‌های وارده به قطعات گردنی نخاع منجر به ایجاد فقدان عملکرد حرکتی و یا حسی در اندام‌های حرکتی قدامی، خلفی و غالباً تنه (تتراپلازی یا کوآدری‌پلازی) می‌شوند در حالیکه آسیب‌های وارده به نواحی قطعات سینه‌ای، کمری یا خاجی عموماً عملکرد اندام‌های حرکتی قدامی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند و سبب بروز درجات متنوعی از اختلال در عملکرد اندام‌های حرکتی خلفی و تنه (پاراپلازی) می‌شوند (۸). متعاقباً، میزان یا تمامیت آسیب نیز یکی از دیگر از عوامل تعیین‌کننده اختلال عملکردی متعاقب آسیب نخاعی است. در غالب سطوح پایه، آسیب‌های نخاعی به یکی از انواع آسیب‌های کامل یا ناقص تقسیم‌بندی می‌شوند.

علاوه بر موارد مذکور، مکانیسم‌های عصبی و مکانیکی و همچنین تغییرات هورمونی را نیز باید مدنظر قرار داد؛ زیرا اگرچه در بیماران مبتلا به پاراپلازی، اندام‌های حرکتی فوقانی طور طبیعی تعصیب و بارگذاری می‌شوند اما کاهش مقادیر استخوان در اندام‌های حرکتی فوقانی در این بیماران نیز بروز می‌کند. مشخص شده که التهاب، یک عامل خطر قوی در ایجاد استئوپروز است و سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و TNF- α دارای نقشی با اهمیت در پاسخ ایمنی هستند و همچنین واسطه‌های التهابی مهمی در بازجذب استخوان قلمداد می‌شوند (۲۱). شواهد مطالعات برون تنی و حیوانی پیشنهاد می‌کند که افزایش سایتوکین‌های مذکور، بازجذب استخوان را از طریق چندین مکانیسم از جمله افزایش تمایز، فعال‌سازی و بقای استئوکلاست‌ها، افزایش بیان گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپا و مهار بقای استئوبلاست تشویق می‌کند (۲۲، ۲۳). علاوه بر این، نشان داده شده که ازدیاد کاهش مقادیر استخوان ناشی از کاهش استروژن ممکن است توسط افزایشی در سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی میانجی‌گری شود (۲۲، ۲۳). تسریع و تشدید کاهش مقادیر استخوان در بسیاری از بیماری‌های التهابی مشاهده شده است که نشانگر آن است که افزایش موضعی و سیستمیک سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی منجر به عدم پیوستگی بازسازی استخوان و تسهیل بازجذب استخوان می‌شود (۲۴، ۲۵). بیومارکرهای التهابی ممکن است ابزارهای تشخیصی مکملی را برای درمانگران در تشخیص میزان خطر بروز شکستگی فراهم آورند. همچنین با بررسی درمان‌های ضد التهابی می‌توان چنین استنباط نمود که این داروها می‌توانند کاهش مقادیر استخوان را در بیماری‌های التهابی کاهش دهند (۲۶-۲۹) و به‌عنوان یک راه درمانی جدید بالقوه برای جلوگیری از استئوپروز استفاده شوند. مطالعه حاضر بر مکانیسم‌های استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی تمرکز می‌کند همراه با منابع خاصی که بیانگر آثار سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، عدم بارگذاری، ضایعه عصبی و تغییرات هورمونی دخیل در این پاتوژنز هستند.

آسیب نخاعی کامل، فقدان عملکردی حرکتی و حسی در قطعات خاجی چهار تا پنج نشان می‌دهد در حالی‌که آسیب نخاعی ناقص برخی از عملکردهای حرکتی یا حسی زیر سطح آسیب را حفظ می‌کند. استئوپروز، نوعی بیماری مربوط به سیستم اسکلتی است که به‌واسطه کاهش مقادیر توده استخوانی و تخریب بافت استخوانی می‌شود که خطر شکستگی استخوان‌ها را افزایش می‌دهد. استئوپروز یکی از عوارض حتمی آسیب نخاعی است که به‌طور برجسته در لگن و اندام‌های حرکتی تحتانی بروز می‌کند (۹، ۱۰، ۱۱). کاهش تراکم مواد معدنی استخوان و محتویات معدنی استخوان به وفور در مستندات مربوط به بیماران مبتلا به آسیب نخاعی حاد و مزمن، مشهود است (۱۲، ۱۳، ۱۴). علاوه بر این، ساختارهای میکروسکوپی تراکولار در استخوان‌های ناحیه زیر ضایعه در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، تخریب می‌شوند (۱۵، ۱۶). چند مطالعه بالینی شواهد قابل‌توجهی از (محدوده‌ای از ۱٪ تا ۳۴٪) شکستگی اندام‌های حرکتی تحتانی در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی را نشان می‌دهند (۱۷، ۱۸). به‌طور متداول، درمان‌های بالینی مدنظر برای درمان بیماران مبتلا به آسیب نخاعی بر خود ضایعه عصبی و عوارضی که فوراً پس از آن به وقوع می‌پیوندند، تمرکز می‌کند. از منظر تاریخچه‌ای، استئوپروز پیامدی رایج از آسیب نخاعی است که اهمیت آن در درجه دوم است. پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی عموماً کاهش استفاده از اندام در نظر گرفته می‌شود (۱۹). با این حال، مطالعاتی پیشنهاد می‌کنند که بازسازی استخوان به‌وسیله سیگنال‌های عصبی‌ای همانند پلی‌پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP)، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (CGRP)، پلی‌پپتید فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیز (PACAPs)، نوروپپتید Y (NPY) و ماده P (SP) و نیز واسطه‌های عصبی همانند نورآدرنالین، سروتونین و گلوتامات تنظیم می‌شود (۲۰). اگرچه عدم وزن‌گیری اندام حرکتی نقشی اساسی در پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی ایفا می‌کند، اما نمی‌توان از مکانیسم‌های عصبی دخیل در این فرآیند چشم‌پوشی کرد.

اختلال در عملکرد ارگان‌های مختلف پس از بروز آسیب نخاعی

علاوه بر بروز اختلالاتی در حرکات ارادی و حسی پس از رخداد آسیب نخاعی، سیستم اعصاب خودکار نیز مختل می‌شود و آسیب نخاعی وارده اختلال یا نارسایی در چندین اندام را به علت نقش حیاتی نخاع در تنظیم عملکردهای بدن، القاء می‌کند (۳۰). عوارض بلند و کوتاه‌مدت ناشی از آسیب نخاعی می‌تواند در سیستم عصبی (همانند درد نورولوژیک، دپرسیونگ)، ریه‌ها (همانند ادم ریوی و نارسایی ریوی)، سیستم قلبی-عروقی (همانند افت فشار خون وضعیتی و عدم بازتاب خودکار)، طحال (همانند آتروفی طحال و لوسمی)، سیستم ادراری (همانند مثانه نورولوژیک، آسیب کلیوی و عفونت مجاری ادراری)، عضلات اسکلتی (همانند اسپاسم و آتروفی عضلانی)، استخوان و بافت نرم (همانند استئوپروز و استخوان‌سازی نابجا) و پوست (همانند زخم‌های فشاری) بروز کند و سبب رخداد اختلالات جنسی، آسیب‌های کبدی، اختلالات نورولوژیک، حباب نخاعی و مستعد شدن بیمار به عفونت مجاری ادراری شود. اعصاب مغزی نشأت گرفته از نواحی ساقه مغز (همانند پل مغزی و بصل‌النخاع)، عملکردهای چندین اندام را کنترل می‌کنند و گزارش شده که رفلکس‌های ساقه مغز در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی تغییر می‌یابند (۳۱).

تغییرات استخوانی و استئوپروز پس رخداد آسیب نخاعی

استئوپروز به‌وسیله کاهش تراکم (دانسیته) مواد معدنی تشکیل‌دهنده استخوان مشخص می‌شود که پس از رخداد آسیب نخاعی به وقوع می‌پیوندد (۳۲، ۳۳). از جمله مستعدترین محل‌ها برای کاهش دانسیته مواد معدنی تشکیل‌دهنده استخوان می‌توان به انتهای تحتانی استخوان ران، انتهای فوقانی استخوان درشت‌نی و نواحی تحتانی استخوانی در سطوح زیرین ضایعه اشاره نمود (۳۴، ۳۵). پس از بروز آسیب نخاعی، کاهش دانسیته مواد معدنی تشکیل‌دهنده استخوان فرآیندی پیش‌رونده است و هم‌چنین خطر بروز شکستگی استخوان این بیماران را افزایش می‌دهد (۳۶). بسیاری از عوامل در پاتوژنز استئوپروز متعاقب رخداد آسیب نخاعی مشارکت می‌کنند. علاوه بر این، نقص‌های موجود در کنترل عصبی،

تنظیم هورمونی، عملکرد عروقی (۳۷، ۳۸) و محیط‌های میکروسکوپی التهابی در استخوان، به‌طور غیر مستقیم تمایز استئوکلاست‌ها را میانجی‌گری می‌کنند و در نهایت منجر به کاهش مقادیر استخوان می‌شوند (۴۰، ۳۹). گزارش شده که کشت مغز استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، سطوح بالای اینترلوکین ۶ را نشان داده است (۴۱). به‌طور مشابه، افزایش چشم‌گیر سطوح سرمی اینترلوکین ۶ (حدوداً ۲/۵ برابر در مقایسه با گروه شم) و mRNA اینترلوکین ۶ (حدوداً ۶ برابر در مقایسه با گروه شم) در استخوان ران موش‌های صحرایی پیش از آسیب نخاعی، مشاهده گردیده است (۴۲). سیگنالینگ اینترلوکین ۶، سلول‌های پروژنیاتور استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند و تمایز آن‌ها را به استئوکلاست‌های بالغ رقم می‌زند (۴۳، ۴۴) که در نهایت منجر به بازجذب استخوان می‌شود. بلاک اینترلوکین ۶ به‌وسیله آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده آن، تشکیل سلول‌های شبه استئوکلاست در کشت‌های مغز استخوان مشتق شده از بیماران مبتلا به آسیب نخاعی را مهار می‌کند (۴۱). علاوه بر این، رسوراترول (Resveratrol) به‌طور چشم‌گیری بیان اینترلوکین ۶ را در استخوان ران سرکوب می‌کند و تشکیل سلول‌های استئوکلاست در موش‌های صحرایی مبتلا به آسیب نخاعی را کاهش می‌دهد (۴۲). از این رو، واسطه‌های التهابی، بازیگران فعال و اصلی بروز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی به شمار می‌روند و چنین به نظر می‌آید که برای اتخاذ رویکردهای درمانی ضد استئوپروز، بااهمیت هستند.

تغییرات بافت نرم اطراف استخوان به دنبال ایجاد آسیب

طناب نخاعی

تشکیل استخوان نابجای نورولوژیک تحت عنوان فرآیندی تعریف می‌شود که استخوان جدید خارج از سیستم اسکلتی و ترجیحاً اطراف بافت‌های نرم ایجاد می‌شود و عارضه‌ای غیر قابل برگشت ناشی از آسیب نخاعی است که در اکثر موارد در بیماران جوان مشاهده می‌شود (۴۶، ۴۵). آسیب‌های نخاعی گردنی و سینه‌ای، استخوان‌سازی نابجا را بیش از آسیب‌های نخاعی کمری القاء می‌کنند و مفصل لگن عمده‌ترین ناحیه

نسبت به نیاز بدن به ترمیم حفرات استخوانی منجر به کاهش مقادیر استخوان پس از بروز آسیب نخاعی می‌شود که ممکن است عامل بسیار مهمی در پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی باشد. افزایش بازجذب استخوان متعاقب آسیب نخاعی در مستندات بالینی به وضوح هویدا است؛ بنابراین نشان داده شده که آسیب نخاعی، افزایش دفع ادراری هیدروکسی‌پرویلین، پیریدینولین، دنوکسی‌پیریدینولین و تلویپتید C کلاژن تیپ یک را باعث می‌شود (۵۶). هم‌سو با یافته‌های مذکور، کشف شده که آسیب نخاعی تشکیل استئوکلاست‌های انسانی را در شرایط برون‌تنی تشویق می‌کند (۴۱). هنگامی که RANKL بیان شود، سلول‌های پیش‌استئوکلاست به هم پیوند می‌خورند و موسم پیشرفت فعالیت آن‌ها در قالب استئوکلاست‌های فعال، فرا می‌رسد (۵۷). مولکول کلیدی در جهت توسعه و گسترش استئوکلاست، گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی (RANKL) است (۵۸) که در سطح سلول‌های پیش‌ماده استروما/ استئوبلاست مغز استخوان، سلول‌های B و T بیان می‌شود. گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی (RANKL) با گیرنده خویش یعنی گیرنده فعال‌کننده عامل هسته‌ای کاپای بی (RANK) در سلول‌های بنیادین استئوکلاست‌ها باند می‌شود (۵۹) و به‌وسیله گیرنده تله و استئوپروتگرین (OPG) که به‌وسیله سلول‌های بنیادین استئوبلاستیک تولید می‌شوند، خنثی می‌گردند (۶۰). در مطالعه‌ای عنوان شده که پروتئین و mRNA گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی در کشت سلول‌های شبه استئوبلاست رت‌های مبتلا به آسیب نخاعی به‌طور چشم‌گیری افزایش یافت، در حالی‌که بیان استئوپروتگرین به‌طور چشم‌گیری رو به کاهش گذاشت و افزایشی در نسبت OPG به RANKL ممکن است به افزایش ساخت استئوکلاست‌ها منجر شود؛ بنابراین مجموعه موارد مذکور در نهایت باعث بروز استئوپروز پس از آسیب نخاعی می‌شود (۶۱). علاوه بر این در باب آثار آسیب نخاعی بر بیان گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی و استئوپروتگرین، آسیب نخاعی هم‌چنین تولید سایتوکین‌های اضافی در سلول‌های مغز استخوان را

مستعد استخوانی شدن به‌شمار می‌رود. تنظیم پیشرفت استخوان‌سازی نابجا وابسته به چندین عامل است (۴۸، ۴۷) که پاسخ التهابی، عامل مشارکت‌کننده اصلی و با اهمیت در مراحل اولیه استخوان‌سازی نابجا تلقی می‌گردد. از میان چندین گزینه درمانی، تجویز داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بلافاصله پس از بروز آسیب نخاعی به عنوان درمان پیشگیرانه مؤثر بر علیه استخوان‌سازی نابجا در نظر گرفته می‌شود (۵۱، ۵۰، ۴۹، ۴۵). گزارش شده که سطوح پروتئین واکنشی C-که مارکر رایج مورد استفاده در ارزیابی التهاب حاد پس از بروز آسیب نخاعی است- پس از بروز سریع استخوان‌سازی نابجا افزایش می‌یابد و غلظت پروتئین مذکور هنگام فروکش کردن علائم بروز استخوان‌سازی نابجا در مراحل بعدی، کاهش می‌یابد (۵۲). در یک مدل استخوان‌سازی نابجا در موش سوری نشان داده شده که ماکروفاژهای فاگوسیتیک، نقشی حیاتی در پیشرفت این فرآیند ایفا می‌کنند (۵۳). هم‌چنین این مطالعه (۵۳)، آثار مخرب محیط‌های میکروسکوپی التهابی بر استخوان‌سازی نابجا را برجسته می‌کند؛ از این رو، ممکن است کشف راهبردهای درمانی ضد التهابی جدید بر علیه استخوان‌سازی نابجا مفید واقع شود.

استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها در آسیب‌های طناب نخاعی

حفظ هم‌وستاز استخوان بر بازسازی بافت استخوانی متکی است که استخوان‌های پیر و آسیب‌دیده به‌طور متناوب با استخوان جدید جایگزین می‌شوند تا بدین ترتیب استحکام و انعطاف‌پذیری بافت استخوانی حفظ شود (۵۴). دو نوع سلول استخوانی اصلی در فرآیند بازسازی استخوانی مشارکت می‌کنند که عبارت‌اند از: (۱) استئوکلاست‌ها که از سلول‌های خون‌ساز نشأت گرفته و مسؤول بازجذب استخوان هستند و (۲) استئوبلاست‌ها که خاستگاه آن‌ها از سلول‌های مزانشیمی است و مسؤول ساخت استخوان هستند (۵۵). کاهش مقادیر استخوانی ناشی از آسیب نخاعی در نهایت منجر به برهم خوردن تعادل در فرآیند تشکیل استخوان می‌شود. بنابراین، افزایش بیش از حد به‌کارگیری استئوکلاست‌ها نسبت به نیاز بدن به جذب استخوان یا کاهش به‌کارگیری استئوبلاست‌ها

تنظیم می‌کند؛ بنابراین فعالیت استئوکلاستیک به شیوه پاراکرین تعدیل می‌شود. شواهدی مبنی بر بازجذب استخوان توسط سایتوکین‌های التهابی همانند اینترلوکین ۶ وجود دارد که ممکن است کاندیدای قوی‌ای برای میانجی‌گری کاهش مقادیر استخوان پس از بروز آسیب نخاعی باشد (۵۷).

سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی و استئوپروز

در پاسخ به آسیب نخاعی، سلول‌های ایمنی مقیم فعال می‌شوند و مضافاً سلول‌های ایمنی با منشأ خونی در ناحیه آسیب به کار گرفته می‌شوند (۶۲). از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است (۶۳). TLR-4، در سلول‌های میکروگلیا در سیستم اعصاب مرکزی بیان می‌شود که فعال شدن آن سبب تولید سایتوکین‌های التهابی می‌شود. مهار ژن بیان‌کننده TLR-4، سبب کاهش معنادار درد در حیوانات مبتلا به آسیب نخاعی می‌شود و نیز تولید واسطه‌های التهابی از سلول‌های میکروگلیاها را کاهش می‌دهد (۶۴). گزارش شده که در بیماران مبتلا به استئوپروز، افزایش خطر خود به خودی برون‌تنی ترشح اینترلوکین ۱ به وسیله سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی وجود دارد (۶۵) و تولید بیشتری از اینترلوکین یک بتا، اینترلوکین ۶ و TNF- α در محدوده ۴۷-۲۹ درصد در کشت خون این بیماران در مقایسه با گروه سالم مشخص شد (۶۶). عنوان شده که در مقایسه زنان مبتلا به استئوپروز با زنان سالم، زنان مبتلا به استئوپروز میانگین غلظت سرمی کمتری از آگونیست‌های گیرنده‌های اینترلوکین ۱ (IL-1ra) داشتند که از کاهش مهار IL-1 در استئوپروز حکایت دارد (۶۷). همچنین گزارش شده که زنان مبتلا به استئوپروز نسبت IL-1 α به IL-1ra معنادار بیشتری (۶/۴ در برابر ۴/۴) در مقایسه با زنان سالم دارند که پیشنهاد کننده افزایش فعالیت بیولوژیکی IL-1 α است (۶۷).

سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی، میزان حجم استخوان و

کاهش مقادیر استخوان

هر گونه آثار مخرب سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی بر توده استخوانی ممکن است از قرار گرفتن مزمن و طولانی‌مدت

استخوان در معرض سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی ناشی شود که التهاب افزایش می‌یابد. بنابراین مارکرهای حجم استخوان و تغییرات طولی تراکم مواد معدنی استخوان، ارزیابی پویاتری را از مکانیسم‌های ایجاد شده در سطح اسکلتی ارائه می‌کنند که بهتر از اندازه‌گیری ایستا همانند اندازه‌گیری تراکم مواد معدنی استخوان به‌تنهایی نشانگر آثار مخرب سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی است. گزارش شده که افزایش سطوح سرمی IL-6 بیش از ۳ سال مرتبط و افزایش TNF- α به افزایش کاهش مقادیر استخوان در مهره‌ها و کل بدن وابسته است (۶۸). بیس‌فسفونات‌ها میل ترکیبی زیادی به کلسیم دارند؛ در نتیجه مواد معدنی استخوان را مورد هدف قرار می‌دهند. چنین به نظر می‌آید که بیس‌فسفونات‌ها به طور انتخابی با استئوکلاست‌های بازجذب‌کننده استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرند و سبب مهار عملکرد آن‌ها و تشویق آپوپتوز می‌شوند؛ بنابراین بازجذب و کاهش مقادیر استخوان را کاهش می‌دهند (۶۹). علاوه بر این، نشان داده شده که آلدروناک بر پیشگیری از کاهش مقادیر استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مؤثر است (۷۰). آنالیز هیستومورفومتریک نشان داده که تشکیل استخوان در خلال یک ماه پس از آسیب افزایش می‌یابد و چنین به نظر می‌آید که استخوان‌های تحت ضایعه در یورش ثانویه کاهش تشکیل استخوان مشارکت می‌کنند (۷۱). با این حال، سطوح سرمی طبیعی یا افزایش‌یافته استئوکلسین و فسفاتاز قلیایی (AKP) در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی قابل توجه هستند (۷۲). همچنین نشان داده شده که تغییرات واضحی در فاکتور آلفای یک باند شونده هسته‌ای (Cbfa-1) و بیان mRNA فسفاتاز قلیایی در کشت سلول‌های شبه استئوبلاست در رت‌های مبتلا به آسیب نخاعی با گذشت ۳ هفته پس از آسیب مشاهده می‌شود که نشان می‌دهد ممکن است آسیب نخاعی در مراحل اولیه آسیب بر عملکرد استئوبلاست‌ها تأثیرگذار نباشد (۶۱). در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، کاهش مواد معدنی استخوان در استخوان‌های طویل اندام‌های حرکتی تحتانی بیمار بسیار برجسته‌تر است و نواحی تراکولار متافیزیال-اپی‌فیزیال انتهای

استئوبلاست‌ها در القای تشکیل استخوان و توسط استئوکلاست‌ها در مهار بازجذب استخوان مشارکت می‌کنند. تأثیر بارگذاری مکانیکی بر بافت استخوانی با افزایش تشکیل استخوان در سطوح پری‌استئال استخوان مشخص می‌شود؛ بنابراین سبب تقویت استحکام استخوان و کاهش تخلخل آن می‌شود. عدم بارگذاری، سرکوب سلول‌های استئوبلاستیک و فعال شدن سلول‌های استئوکلاستیک را القاء می‌کند که در نهایت منجر به کاهش مقادیر استخوان می‌شود (۸۲). آسیب نخاعی سبب عدم وزن‌گیری (بارگذاری) و محدود شدن حرکت مفاصل اندام‌های حرکتی تحتانی می‌شود و همچنین آتروفی عضلانی چشم‌گیر نیز در دوره‌های طولانی مدت در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی گزارش شده است (۸۳). عدم بارگذاری ممکن است نقشی مهم در پیشرفت استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی ایفا کند (۸۴). اگر کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی از عدم وزن‌گیری اندام ناشی می‌شود، حال این سوال در ذهن ایجاد می‌شود که آیا ورزش عملکردی می‌تواند از کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی جلوگیری کند؟ زیرا استئوپنی متعاقب استراحت در بستر یا وضعیت بی‌وزنی می‌تواند وسیله حرکت یا بازگشت به وزن‌گیری طبیعی بدن، معکوس شود (۸۵، ۸۶). با این حال، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات تحمل وزن به صورت ایستاده یا با استفاده از دوچرخه در جلوگیری از استئوپروز یا بازگرداندن مواد معدنی استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی بی‌تأثیر است (۸۷). برخلاف آن گزارش شده که تحریکات الکتریکی، انقباضات عضلانی را تحت تأثیر قرار داده و تراکم استخوان متعاقب آسیب نخاعی را کاهش می‌دهد (۸۸، ۸۹). همچنین نشان داده شده که سیستم عصبی سمپاتیک، یک انتقال‌دهنده مکانیکی بارگذاری در استخوان است (۹۰) و عدم تأثیر بارگذاری مکانیکی بر استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی ممکن است به عدم تعصیب سیستم عصبی سمپاتیک وابسته باشد.

تغییرات هورمونی به دنبال رخداد آسیب‌های نخاعی

بازآرایی استخوانی، فرآیندی است که به وسیله فعالیت دو نوع از سلول‌های استخوانی متخلف تکمیل می‌شود: ۱- بازجذب

تحتانی استخوان ران و انتهای فوقانی استخوان درشت‌نی، بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۷۴، ۷۳). با این حال، بیشترین کاهش مقادیر استخوان در استخوان‌های پاشنه و لگن پس از کاهش حرکات مکانیکی (با درگیری کم‌تر استخوان درشت‌نی) بروز می‌کند و کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی، بسیار شدیدتر از کاهش آن متعاقب عدم تحریک مکانیکی است (۷۵). علاوه بر این، سطوح سرمی مارکرهای بازجذب‌کننده استخوان پس از بروز آسیب نخاعی (۱۰) در مقایسه با مقادیر گزارش شده آن‌ها پس از دس‌یوز (۷۶) بسیار بیشتر است.

عدم وزن‌گیری اندام‌های حرکتی به دنبال رخداد

آسیب‌های نخاعی

در طول فاز بازآرایی استخوانی، تنظیم موضعی تشکیل استخوان به وسیله تحریک مکانیکی صورت می‌گیرد (۷۷). وزن‌گیری (بارگذاری مکانیکی) به‌عنوان یک تحریک حیاتی برای تشکیل استخوان و بازجذب آن شناخته می‌شود که در نتیجه منجر به کنترل توده استخوانی، ساختار و استحکام آن می‌شود. در همین راستا قانون ولف بیان می‌دارد که استخوان‌های یک انسان یا حیوان سالم خود را با میزان فشار و باری که بر آن‌ها تحمیل می‌شود سازگار می‌کنند؛ بنابراین اگر میزان فشار زیادی بر استخوانی وارد شود، آن استخوان در طول زمان خود را بازسازی می‌کند تا قوی‌تر شده و بتواند آن فشار را تحمل کند. عکس این مسئله نیز صحیح است یعنی با کاهش فشار بر استخوان‌ها، آن‌ها نیز در طول زمان ضعیف‌تر می‌شوند و در نهایت به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان خواهد انجامید. به وضوح هویدا است که استئوسیت‌ها، سلول‌های اصلی و اساسی مکانیکی-حسی در استخوان هستند. استئوسیت‌ها در ماتریکس استخوانی قرار گرفته‌اند و مسئول پاسخ به سیگنال‌های بارگذاری مکانیکی (۷۹، ۷۸) هستند. همچنین استئوسیت‌ها انتقال‌دهنده سیگنال‌های بارگذاری مکانیکی (۸۰)، سیگنال‌های داخل سلولی (Ca^{2+} , IP3, cAMP, cGMP) (۴۹، ۵۰) و سیگنال‌های خارج سلولی (IGF-PGE2, PGI2, IGF-2 and TGF- β 1) (۸۱) هستند که به وسیله

استخوان توسط استئوکلاست‌ها و ۲- تشکیل استخوان به وسیله استئوبلاست‌ها. اگرچه اندام‌های حرکتی فوقانی به طور طبیعی بارگذاری و تعصیب می‌شوند اما کاهش مقادیر استخوان می‌تواند در اندام‌های حرکتی فوقانی بیماران مبتلا به پاراپلازی نیز بروز کند. بنابراین، هورمون‌های سیستمیک همانند پاراتورمون، ویتامین D₃، استروئیدهای جنسی و لپتین ممکن است در کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی دخیل باشند. پس از آسیب نخاعی حاد، محور پاراتورمون- ویتامین D با کاهش ترشح پاراتورمون و (OH)₂ vitamin D₃ ۱، ۲۵ سرکوب می‌شود. کاهش سطوح هورمون پاراتورمون در بیماران با گذشت ۳ هفته پس از بروز آسیب نخاعی مشاهده شده است (۹۱). در مطالعات دیگری نشان داده شده که سطوح هورمون پاراتورمون و ویتامین D در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی حاد در مقایسه با گروه کنترل، کاهش می‌یابند (۱۰). کاهش و سرکوب ترشح هورمون پاراتورمون در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، به میزان آسیب عصبی وارده نیز بستگی دارد. افزایش کلسیم خون پس از آسیب وارده ممکن است سبب سرکوب محور پاراتورمون- ویتامین D در فاز حاد آسیب نخاعی شود. با این حال بعید است که اختلال عملکرد محور پاراتورمون- ویتامین D سریعاً پس از آسیب نخاعی در پاتوژنز کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی مشارکت کنند. اختلال در متابولیسم ویتامین D در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مزمن یافت شده است.

گزارش شده که میانگین سطوح سرمی (OH)₂ vitamin D₃ ۱، ۲۵ در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مزمن در مقایسه با گروه کنترل به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد. این افزایش بازتابی از افزایش فعالیت هورمون پاراتورمون بر فعالیت ۱- آلفا-هیدروکسی‌لاز در سلول‌های توبولار کلیوی و افزایش مطلق سطوح سرمی هورمون پاراتورمون در برخی از بیماران مبتلا به آسیب نخاعی است که ممکن است سبب افزایش شدید سطوح (OH)₂ vitamin D₃ ۱، ۲۵ شود (۹۲). بنابراین کاهش ویتامین D ممکن است در پیشرفت استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی مشارکت کند.

تعادل کلسیم در زمان به دنبال رخداد آسیب‌های نخاعی

عموماً بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، تعادل منفی کلسیم را با افزایش دفع کلسیم در ادرار بعد از بروز آسیب نشان می‌دهند (۹۳، ۱۰). افزایش بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، اصلی‌ترین عامل افزایش دفع کلسیم از طریق ادرار پس از آسیب نخاعی است. علاوه بر این، کاهش عملکرد کلیوی در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مشاهده شده است (۹۴) و افزایش دفع کلسیم از طریق ادرار می‌تواند در پاسخ به آسیب نخاعی بروز کند که ممکن است به کاهش بازجذب کلسیم توسط توبول‌های کلیوی مرتبط باشد. ورزش و تحرک به طور چشم‌گیری سبب کاهش افزایش دفع کلسیم از طریق ادرار (هایپرکلسمی‌یوری) می‌شوند و تعادل کلسیم را در جهت مثبت تعدیل می‌کنند (۹۵)؛ در حالی که عدم تحرک ممکن است عاملی مهمی در تعادل منفی کلسیم قلمداد شود. دیده شده که جذب کلسیم از دستگاه گوارش نیز در فازهای اولیه آسیب نخاعی کاهش می‌یابد (۹۶). به طور ویژه‌ای، کاهش کلسیم جیره غذایی معمولاً برای کاهش دفع کلسیم و جلوگیری از بروز عوارض ناشی از افزایش دفع کلسیم از طریق ادرار توصیه شده است (۹۴) که ممکن است سبب تعادل منفی کلسیم شود؛ بنابراین محدودیت کلسیم رژیم غذایی نباید در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی اعمال شود. گزارش شده که تجویز روزانه ۱۶۰۰ میلی‌گرم کلسیم باید در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی برای اصلاح تعادل کلسیم تجویز به کار گرفته شود. حال این سوال پیش خواهد آمد که آیا سطوح بالای روزانه کلسیم سبب افزایش خطر ابتلا به سنگ‌های کلیوی خواهد شد؟ در جواب این سوال باید گفت که گزارش شده که هیچ ارتباطی بین سطوح کلسیم سرم و تشکیل سنگ کلیوی در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی وجود ندارد.

آثار آسیب نخاعی بر عملکرد غدد جنسی

استروئیدهای جنسی، نقشی بسیار مهم در تنظیم بازسازی استخوان ایفا می‌کنند. نشان داده شده که استروژن‌ها و آندروژن‌ها، آزاد شدن عوامل تحریک‌کننده موضعی برای تخریب استخوان را مهار می‌کنند (۹۷). بنابراین، کاهش غلظت این

استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی مشارکت کنند. چنین به نظر می‌آید که هورمون درمانی جایگزین برای رفع کوتاه مدت علائم یائسگی در زنان توصیه شده است اما مدیریت‌های هورمون درمانی جایگزین باید در راستای جلوگیری از بروز استئوپروز در زنان مبتلا به آسیب نخاعی صورت گیرد (۱۰۳). با این حال، این هورمون درمانی مذکور ممکن است سبب افزایش خطر بروز ترمبوآمبولیسم در زنان یائسه مبتلا به آسیب نخاعی شود.

لپتین و آسیب طناب نخاعی

گیرندهٔ لپتین در استئوبلاست‌ها، سلول‌های بنیادین مزانشیمی که به سلول‌های استخوانی تمایز می‌یابند و هم‌چنین در هیپوتالاموس وجود دارد. لپتین، عاملی اساسی و با اهمیت در تعدیل متابولیسم استخوان است و شواهد حاکی از آن است که تودهٔ استخوانی را با مسیرهای جای‌گزین تنظیم می‌کند. مسیر مستقیم فعالیت آن شامل اثر تحریکی لپتین بر رشد استخوان در هنگام تجویز محیطی (۱۰۴) و مسیر غیرمستقیم فعالیت آن شامل تقویت عملکرد غدهٔ هیپوتالاموس در سرکوب تشکیل استخوان در هنگام تجویز مرکزی آن است (۱۰۵). از نقطه نظر این که لپتین، هورمونی سیستمیک است، چنین به نظر می‌آید که آثار محیطی لپتین بر استخوان‌ها مهم‌تر از فعالیت مرکزی آن است (۱۰۶). آسیب نخاعی ممکن است سبب کاهش درصد تودهٔ استخوانی تام بدن و افزایش درصد تودهٔ چربی بدن شود. آتروفی ناشی از عدم تعصیب و کاهش مصرف انرژی بعد از بروز آسیب ممکن است در پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی مشارکت کنند (۱۰۷). گزارش شده که غلظت لپتین پلاسما به‌طور چشم‌گیری در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد (۱۰۹، ۱۰۸). اگرچه افزایش سطوح لپتین بازتابی ساده از افزایش بافت چربی تولیدکنندهٔ این هورمون است اما افزایش غلظت پلاسمایی لپتین در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی با افزایش تجمع چربی در بدن حاکی از امکان افزایش حساسیت به لپتین است (۱۱۰). افزایش غلظت پلاسمایی لپتین در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی و افزایش هم‌زمان اختلال عملکرد طبیعی بافت استخوان در این بیماران، منجر به بروز استئوپروز خواهد شد (۱۰۸).

هورمون‌ها در گردش خون سبب افزایش تشکیل سلول‌های پیش‌استئوکلاست در مغز استخوان و افزایش تعداد استئوکلاست‌های بالغ در استخوان اسفنجی می‌شوند (۹۸). کاهش غلظت استروئیدهای جنسی در خون زنان پس از یائسگی یا برداشت تخمدان و در مردان پس از برداشت بیضه‌ها منجر به افزایش کاهش یافتن مقادیر استخوان خواهد شد. علاوه بر هورمون FSH، مستقیماً تشکیل استئوکلاست‌ها و بازجذب استخوان را افزایش می‌دهد (۹۹). بنابراین، جای‌گزینی هورمون‌های جنسی می‌تواند در بروز این تغییرات جلوگیری کند. در صورت عدم هورمون درمانی جایگزین، استئوپروز می‌تواند به‌عنوان نتیجه‌ای از کاهش تشکیل و تحریک بازجذب استخوان، ایجاد شود (۱۰۰). تأثیر مهار آسب نخاعی بر ساخت و ترشح استروئیدهای جنسی در پاتوژنز بروز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی مشارکت می‌کند. گزارش شده که مردان مبتلا به آسیب نخاعی با کاهش نسبی یا مطلق آندروژن روبه‌رو هستند (۳۴). هم‌چنین عنوان شده که تستوسترون تام و شاخص آندروژن آزاد به‌طور معناداری در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی در مقایسه با گروه کنترل، کاهش می‌یابد (۳۴). تغییرات معناداری در غلظت سرمی گنادوتروپین در مردان مبتلا به آسیب نخاعی مشاهده نشده است (۱۰۱). ماحصل این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که آسیب نخاعی ممکن است محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه را در سطوح مختلفی از جمله هیپوتالاموس، غدهٔ هیپوفیز قدامی یا بیضه سرکوب کند. این اختلالات درون‌ریز ممکن است مکانسیم‌های مشارکت‌کننده در بروز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی باشند. گزارش شده که سطوح سرمی استروژن‌ها در زنان مبتلا به آسیب نخاعی به‌طور معناداری از گروه کنترل کم‌تر است. افزایش پاسخ گنادوتروپین به هورمون آزادکنندهٔ هورمون لوتئینه‌کننده در زنان مبتلا به آسیب نخاعی گزارش شده که از بروز اختلالی در هیپوتالاموس در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان حکایت دارد (۱۰۲). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که شیوع بالایی از اختلالات محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان در زنان مبتلا به آسیب نخاعی وجود دارد که این اختلالات ممکن است در پاتوژنز بروز

هورمون رشد و آسیب طناب نخاعی

انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و فاکتور رشد شبه انسولین ۲ بر متابولیسم استخوان تأثیرگذار هستند. گیرنده‌های انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در سلول‌های استئوبلاستیک (۱۱۱) حضور دارند که تمایز و بقای استئوبلاست‌ها را تشویق و از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند (۱۱۲). مشخص شده که بیماران مبتلا به آسیب نخاعی از کاهش قابل توجه انتقال گلوکز در سراسر بدن نیز رنج می‌برند که به نظر می‌رسد از کاهش نسبی توده عضلانی (۱۱۳) و عدم تعصیب عضلات اسکلتی ناشی شود که در نهایت سبب مقاومت به انسولین خواهند شد. مقاومت به انسولین ممکن است عامل مشارکت‌کننده دیگری در بروز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی باشد. علاوه بر این، چنین گزارشی شده که ترشح فاکتورهای رشد و پیک‌های ثانویه آنها همانند فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مزمن، سرکوب می‌شوند. عنوان شده که کاهش آزاد شدن هورمون رشد در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی با تجویز آرژنین داخل وریدی تحریک می‌شود (۱۱۴). همچنین بیان شده که میانگین سطوح پلاسمایی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در بیماران مبتلا به تتراپلازی در مقایسه با گروه کنترل قادر به حرکت، کاهش یافته شود (۱۱۵). کاهش سطوح هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ هم‌چنین سبب افزایش مقاومت به انسولین خواهد شد (۱۱۶). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی به وسیله سرکوب ترشح فاکتورهای رشد شبه انسولین ایجاد می‌شود.

گلوکوکورتیکوئیدها و آسیب طناب نخاعی

گلوکوکورتیکوئیدها، فعالیت‌های متابولیکی و پرولیفراسیون استئوبلاست‌ها را مختل می‌کنند، تولید استئوبلاست‌ها را کاهش می‌دهند و آپوپتوز استئوبلاست‌ها را تشویق می‌کنند (۱۱۷)؛ بنابراین منجر به کاهش تشکیل استخوان شده و سرانجام سبب کاهش مقادیر استخوان خواهند شد. افزایش کورتیزول در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی حاد دیده شده که ممکن است از درمان یا استرس ناشی شود (۱۱۸). بنابراین

گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است در کاهش مقادیر استخوان متعاقب آسیب نخاعی مشارکت کنند. با این حال، یافته‌ها حاکی از آن است که آثار آسیب نخاعی مزمن بر سطوح کورتیزول سرم منجر به کاهش آن می‌شود. مطالعات انجام گرفته، داده‌های متناقضی را در باب دامنه گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مزمن ارائه کرده‌اند زیرا برخی ادعا دارند که میزان آنها کاهش می‌یابد، برخی معتقداند که میزان آنها طبیعی است اما برخی دیگر ادعا می‌کنند که غلظت بالای کورتیزول و متابولیت حاصل از آن یعنی ۱۷-هیدروکسی کورتیکواستروئید در گردش خون این بیماران یافت شده است (۱۱۹). با این حال، داده‌های حاصل از مطالعات به‌طور قطعی از امکان دخیل بودن سطح کورتیزول در پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی پشتیبانی نمی‌کند.

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازها

استئوپروز تحت عنوان پیامدی از آسیب نخاعی شناخته می‌شود که در اکثریت قریب به اتفاق هر بیمار مبتلا به آسیب نخاعی رخ می‌دهد. استئوپروز، خود را به صورت افزایش خطر بروز شکستگی در اندام‌های حرکتی تحتانی نشان می‌دهد. الگوی مشاهده شده کاهش مقادیر استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی با آنچه معمولاً ناشی از اختلالات غدد درون‌ریز است، متفاوت است. عموماً کاهش مقادیر مواد معدنی در نواحی فوقانی ضایعه متعاقب آسیب نخاعی وجود ندارد. چنین به نظر می‌آید که متعاقب بروز آسیب نخاعی چندین عامل دارای آثاری عمده بر توده استخوانی هستند که از این بین می‌توان به شدت آسیب، قدرت اسپاسم عضلانی، سن و جنس بیمار و مدت زمان سپری شده پس از آسیب اشاره کرد. در مهره‌های کمری، کاهش مواد معدنی استخوان در مقایسه با استخوان‌های طویل موجود در زیر ناحیه آسیب، کم‌تر است. آسیب نخاعی ممکن است تنها باعث کاهش مقادیر استخوان نشود بلکه دگرگونی ساختار استخوانی و ساختارهای میکروسکوپی را نیز باعث شود. در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی، استخوان تراپکولار بیشتر از استخوان کورتیکال تحت

شده در زنان یائسه یا مردان مبتلا به استئوپروز که با دوز استاندارد (۱۰ میلی گرم در روز) تحت درمان قرار گرفتند، کم‌تر بود (۵۶) که بسیاری از مشکلات موجود در استفاده خوراکی از بیس فسفونات در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی همانند زمان تجویز و دوز ایده‌آل آن باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. بیس فسفونات‌ها برای درمان بیماری‌های متابولیک استخوان شامل استخوان‌سازی هتروتوپیک، بیماری متاستاتیک استخوانی، میلوم چندگانه و افزایش کلسیم خون در بیماری پازۀ استخوانی (Paget's disease) استفاده می‌شوند (۱۲۰) که در بیماری پازۀ استخوانی، باز جذب استخوان بیش از حد زیاد است و یا استئوکلاست‌ها غیر طبیعی هستند. باز جذب استخوان پس از آسیب نخاعی بسیار زیاد است. دنوسومب (Denosumab)، یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که با میل ترکیبی بسیار زیاد و به صورت اختصاصی با گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی باند می‌شود و واکنش بین گیرنده فعال‌کننده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای بی و گیرنده فعال‌کننده فاکتور هسته‌ای کاپای بی را بلاک می‌کند و بنابراین از آثار درون‌زاد استئوپروتگرین تقلید می‌کند. دنوسومب ممکن است جایگزینی برای درمان استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی باشد. هورمون درمانی جایگزین، انتخاب اول در پیشگیری از استئوپروز پس از یائسگی است. با این حال، افزایش خطر بروز ترومبوآمبولیسم یکی از عوارض هورمون درمانی جایگزین در زنان مبتلا به آسیب نخاعی قلمداد می‌شود. در نهایت می‌توان چنین بیان نمود که درک پاتوژنز استئوپروز پس از آسیب نخاعی، می‌تواند محققان و پژوهشگران را در کشف راهبردهای درمانی نوین یاری دهد.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

تأثیر قرار می‌گیرد. پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی، امری پیچیده و شگفت‌انگیز است که از عدم تعادل بین تشکیل و باز جذب استخوان ناشی می‌شود و باز جذب استخوان به صورت برجسته به علت افزایش تعداد استئوکلاست‌ها، افزایش می‌یابد. با این حال، آسیب نخاعی آثار آشکاری بر عملکرد استئوبلاست‌ها ندارد. اگرچه عدم بارگذاری بعد از آسیب نخاعی به عنوان مهم‌ترین عامل در پیشرفت استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی قلمداد می‌شود اما تنها عامل ایجاد استئوپروز نیست. بنابراین، خود ضایعۀ عصبی پس از بروز آسیب نخاعی ممکن است نقشی محوری در پاتوژنز استئوپروز ایفا کند. خود ضایعۀ عصبی می‌تواند با عدم تعصیب به استخوان، نقش مستقیم خویش و با ایجاد اختلال در تنظیم عروقی، نقش غیر مستقیم خویش را در ایجاد استئوپروز ایفا کند. آثار وابسته به آسیب نخاعی در گسترۀ وسیعی از بافت‌های بدن بروز می‌کند که ممکن است در روده‌ها، کلیه‌ها، غدد جنسی، غدد پاراتیروئید و چربی ایجاد شوند و در پاتوژنز بروز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی دخیل باشند. پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی، فرآیندی پیچیده است که نباید به سادگی استئوپروز ناشی از کاهش استفاده از اندام (دیس یوز) در نظر گرفته شود. فهم پاتوژنز استئوپروز متعاقب آسیب نخاعی به اتخاذ راهبردهای نوین درمانی کمک شایانی خواهد کرد. اگر چنین به نظر آید که ورزش‌های عملکردی بر تراکم مواد معدنی استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی مؤثر نیست، حال این سوال به ذهن خواهد آمد که آیا کاربرد نوروپپتیدهای منتخب می‌تواند در افزایش تراکم مواد معدنی استخوان تأثیرگذار باشد؟ در جواب این سوال باید گفت که تغییرات مشاهده شده در میزان تراکم مواد معدنی استخوان در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی که تحت درمان با آلدرونا قرار گرفتند از تغییرات مشاهده

References:

- 1-Oyinbo CA. *Secondary Injury Mechanisms in Traumatic Spinal Cord Injury: A Nugget of this Multiply Cascade*. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2011; 71(2): 281-99.
- 2-Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. *Effect of Selenium Nanoparticle Supplementation on Tissue Inflammation, Blood Cell Count, And IGF-1 Levels in Spinal Cord Injury-Induced Rats*. Biological Trace Element Res 2019; 187(1): 202-11.
- 3-Zhou X, He X, Ren Y. *Function of Microglia and Macrophages in Secondary Damage after Spinal Cord Injury*. Neural Regeneration Res 2014; 9(20): 1787.
- 4-Wang X, Cao K, Sun X, Chen Y, Duan Z, Sun L, et al. *Macrophages in Spinal Cord Injury: Phenotypic and Functional Change From Exposure to Myelin Debris*. Glia 2015; 63(4): 635-51.
- 5-Guo L, Rolfe AJ, Wang X, Tai W, Cheng Z, Cao K, et al. *Rescuing Macrophage Normal Function In Spinal Cord Injury with Embryonic Stem Cell Conditioned Media*. Molecular Brain 2016; 9(1): 1-14.
- 6-Ren Y, Young W. *Managing Inflammation after Spinal Cord Injury Through Manipulation of Macrophage Function*. Neural Plasticity 2013; 2013.
- 7-Hausmann Ob. *Post-Traumatic Inflammation Following Spinal Cord Injury*. Spinal Cord 2003; 41(7): 369-78.
- 8-Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (Revised 2011)*. J Spinal Cord Med 2011; 34(6): 535-46.
- 9-Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. *Long-Term Changes in Bone Metabolism, Bone Mineral Density, Quantitative Ultrasound Parameters, And Fracture Incidence after Spinal Cord Injury: A Cross-Sectional Observational Study in 100 Paraplegic Men*. Osteoporosis Int 2004; 15(3): 180-9.
- 10-Ma L, Couret I, Micallef JP, Peruchon E, Mariano-Goulart D, Rossi M, et al. *Use of Bone Biochemical Markers With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Early Determination of Bone Loss in Persons with Spinal Cord Injury*. Metabolism 2002; 51(8): 958-63.
- 11-Lazo M, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere M, Muppidi M. *Osteoporosis and Risk of Fracture in Men with Spinal Cord Injury*. Spinal Cord 2001; 39(4): 208-14.
- 12-Griffiths HJ, Zimmerman RE. *The Use of Photon Densitometry to Evaluate Bone Mineral in a Group of Patients With Spinal Cord Injury*. Spinal Cord 1973; 10(4): 279-84.
- 13-Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. *Osteoporosis in Patients with Paralysis after Spinal Cord Injury*. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2001; 121(1-2): 75-8.
- 14-Warden S, Bennell K, Matthews B, Brown D, Mcmeeken J, Wark J. *Quantitative Ultrasound Assessment of Acute Bone Loss Following Spinal Cord Injury: A Longitudinal Pilot Study*. Osteoporosis International 2002; 13(7): 586-92.

- 15-Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. *Trabecular Bone is More Deteriorated in Spinal Cord Injured Versus Estrogen-Free Postmenopausal Women*. Osteoporosis International 2005;16(3): 263-72.
- 16-Modlesky CM, Majumdar S, Narasimhan A, Dudley GA. *Trabecular Bone Microarchitecture is Deteriorated in Men with Spinal Cord Injury*. J Bone and Mineral Res 2004; 19(1): 48-55.
- 17-Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. *Fracture Rates and Risk Factors for Fractures in Patients with Spinal Cord Injury*. Spinal Cord 1998; 36(11): 790-6.
- 18-Comarr AE, Hutchinson RH, Bors E. *Extremity Fractures of Patients with Spinal Cord Injuries*. The American J Surgery 1962;103(6):732-9.
- 19-Kiratli B, Smith A, Nauenberg T, Kallfelz C, Perkash I. *Bone Mineral and Geometric Changes Through the Femur with Immobilization Due to Spinal Cord Injury*. J Rehabilitation Res and Development 2000; 37(2): 225.
- 20-Elefteriou F. *Neuronal Signaling and the Regulation of Bone Remodeling*. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS 2005; 62(19-20): 2339-49.
- 21-Hof bauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. *The Roles of Osteoprotegerin And Osteoprotegerin Ligand in the Paracrine Regulation of Bone Resorption*. J Bone and Mineral Res 2000; 15(1): 2-12.
- 22-Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. *The Role of the Immune System in the Pathophysiology of Osteoporosis*. Immunological Rev 2005; 208(1): 207-27.
- 23-Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. *Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton*. Endocrine Rev 2002; 23(3): 279-302.
- 24-Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. *Epidemiology of Osteoporosis in Rheumatic Diseases*. Rheumatic Disease Clinics 2006; 32(4): 631-58.
- 25-Goldring SR. *Inflammatory Mediators as Essential Elements in Bone Remodeling*. Calcified Tissue International 2003; 73(2): 97-100.
- 26-Hoff M, Kvien T, Kälvesten J, Elden A, Haugeberg G. *Adalimumab Therapy Reduces Hand Bone Loss in Early Rheumatoid Arthritis: Explorative Analyses from the PREMIER Study*. Annals of Rheumatic Dis 2009; 68(7): 1171-6.
- 27-Visvanathan S, Van Der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. *Effects of Infliximab on Markers of Inflammation and Bone Turnover and Associations with Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis*. Annals of the Rheumatic Dis 2009; 68(2): 175-82.
- 28-Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. *Prospective Assessment of Body Weight, Body Composition, And Bone Density Changes in Patients with Spondyloarthritis Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Treatment*. J Rheumatology 2008; 35(5): 855-61.
- 29-Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. *The Effect of Anti TNF a Therapy on Spinal Bone Mineral Density in Patients with*

- Crohn's Disease*. Annals of the New York Academy of Sci 2006; 1068(1): 543-56.
- 30-Stein DM, Menaker J, Mcquillan K, Handley C, Aarabi B, Scalea TM. *Risk Factors for Organ Dysfunction and Failure in Patients with Acute Traumatic Cervical Spinal Cord Injury*. Neurocritical Care 2010; 13(1): 29-39.
- 31-Kumru H, Kofler M. *Effect of Spinal Cord Injury and of Intrathecal Baclofen on Brainstem Reflexes*. Clinical Neurophysiology 2012; 123(1): 45-53.
- 32-Qin W, Sun L, Cao J, Peng Y, Collier L, Wu Y, et al. *The Central Nervous System (CNS)-Independent Anti-Bone-Resorptive Activity of Muscle Contraction and the Underlying Molecular and Cellular Signatures*. J Biological Chemistry 2013; 288(19): 13511-21.
- 33-Dudley-Javoroski S, Shields RK. *Muscle and Bone Plasticity after Spinal Cord Injury: Review of Adaptations to Disuse and to Electrical Muscle Stimulation*. J Rehabilitation Res and Development 2008; 45(2): 283.
- 34-Maimoun L, Couret I, Mariano-Goulart D, Dupuy A, Micallef J-P, Peruchon E, et al. *Changes in Osteoprotegerin/RANKL System, Bone Mineral Density, And Bone Biochemicals Markers in Patients with Recent Spinal Cord Injury*. Calcified Tissue International 2005; 76(6): 404-11.
- 35-Coupaud S, Mclean AN, Purcell M, Fraser MH, Allan DB. *Decreases in Bone Mineral Density at Cortical and Trabecular Sites in the Tibia and Femur During the First Year of Spinal Cord Injury*. Bone 2015;74: 69-75.
- 36-Bauman WA, Cardozo CP. *Osteoporosis in Individuals with Spinal Cord Injury*. PM&R. 2015; 7(2): 188-201.
- 37-Tan CO, Battaglini RA, Morse LR. *Spinal Cord Injury and Osteoporosis: Causes, Mechanisms, And Rehabilitation Strategies*. International J Physical Medicine & Rehabilitation 2013; 1.
- 38-Alexandre C, Vico L. *Pathophysiology of Bone Loss in Disuse Osteoporosis*. Joint Bone Spine 2011; 78(6): 572-6.
- 39-Matzelle MM, Gallant MA, Condon KW, Walsh NC, Manning CA, Stein GS, et al. *Resolution of Inflammation Induces Osteoblast Function and Regulates the Wnt Signaling Pathway*. Arthritis Rheum 2012; 64(5): 1540-50.
- 40-Baum R, Gravalles EM. *Impact of Inflammation on the Osteoblast in Rheumatic Diseases*. Curr Osteoporosis Rep 2014; 12(1): 9-16.
- 41-Demulder A, Guns M, Ismail A, Wilmet E, Fondou P, Bergmann P. *Increased Osteoclast-Like Cells Formation in Long-Term Bone Marrow Cultures From Patients with a Spinal Cord Injury*. Calcif Tissue Int 1998; 63(5): 396-400.
- 42-Wang HD, Shi YM, Li L, Guo JD, Zhang YP, Hou SX. *Treatment with Resveratrol Attenuates Sublesional Bone Loss in Spinal Cord Injured Rats*. Br J Pharmacol 2013; 170(4): 796-806.
- 43-Peruzzi B, Cappariello A, Del Fattore A, Rucci N, De Benedetti F, Teti A. *C-Src and IL-6 Inhibit Osteoblast Differentiation and Integrate IGF1 Signalling*. Nature Commun 2012; 3: 630.
- 44-Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, Higuchi C, Hirao M, Okamoto M, et al. *IL-6 Negatively Regulates*

- Osteoblast Differentiation Through the SHP2/MEK2 And SHP2/Akt2 Pathways in Vitro*. J Bone and Miner Metabol 2014; 32(4): 378-92.
- 45-Sullivan M, Torres S, Mehta S, Ahn J. *Heterotopic Ossification after Central Nervous System Trauma: A Current Review*. Bone Joint Res 2013; 2(3): 51-7.
- 46-Edwards DS, Clasper J. *Heterotopic Ossification: A Systematic Review*. J R Army Med Corps 2015; 161(4): 315-21.
- 47-Zychowicz ME. *Pathophysiology of Heterotopic Ossification*. Orthopaedic Nursing 2013; 32(3): 173-7.
- 48-Sakellariou V, Grigoriou E, Mavrogenis A, Soucacos P, Papagelopoulos P. *Heterotopic Ossification Following Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury: Insight into the Etiology and Pathophysiology*. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12(4): 230-40.
- 49-Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong VW, Forsberg J, Davis TA, et al. *Heterotopic Ossification: Basic-Science Principles and Clinical Correlates*. JBJS 2015; 97(13): 1101-11.
- 50-Aubut J-AL, Mehta S, Cullen N, Teasell RW, Group E, Team SR. *A Comparison of Heterotopic Ossification Treatment within the Traumatic Brain and Spinal Cord Injured Population: An Evidence Based Systematic Review*. NeuroRehabilitation 2011; 28(2): 151-60.
- 51-Teasell RW, Mehta S, Aubut J, Ashe MC, Sequeira K, Macaluso S, et al. *A Systematic Review of the Therapeutic Interventions for Heterotopic Ossification after Spinal Cord Injury*. Spinal Cord 2010; 48(7): 512-21.
- 52-Estrores IM, Harrington A, Banovac K. *C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients With Heterotopic Ossification after Spinal Cord Injury*. J Spinal Cord Med 2004; 27(5): 434-7.
- 53-Genêt F, Kulina I, Vaquette C, Torossian F, Millard S, Pettit AR, et al. *Neurological Heterotopic Ossification Following Spinal Cord Injury Is Triggered by Macrophage Mediated Inflammation in Muscle*. J Pathology 2015; 236(2): 229-40.
- 54-Parfitt AM. *Osteonal and Hemi Osteonal Remodeling: The Spatial and Temporal Framework for Signal Traffic In Adult Human Bone*. J Cell Biochem 1994; 55(3): 273-86.
- 55-Manolagas SC. *Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. Endocr Rev 2000; 21(2): 115-37.
- 56-Zehnder Y, Risi S, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Kraenzlin M, et al. *Prevention of Bone Loss on Paraplegics Over 2 Years with Alendronate*. J Bone and Mineral Res 2004; 19(7): 1067-74.
- 57-Khosla S. *Minireview: The Opg/Rankl/Rank System*. Endocrinology 2001; 142(12): 5050-5.
- 58-Lacey D, Timms E, Tan HL, Kelley M, Dunstan C, Burgess T, et al. *Osteoprotegerin Ligand is a Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation*. Cell 1998; 93(2): 165-76.
- 59-Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. *Tumor Necrosis Factor Receptor Family Member RANK Mediates Osteoclast Differentiation and Activation Induced by Osteoprotegerin Ligand*. Proc Nat Acad Sci 1999; 96(7): 3540-5.

- 60-Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. *Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density*. Cell 1997; 89(2): 309-19.
- 61-Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. *Effects of Spinal Cord Injury on Osteoblastogenesis, Osteoclastogenesis and Gene Expression Profiling in Osteoblasts in Young Rats*. Osteoporos Int 2007;18(3): 339-49.
- 62-Barzegar Bafruei A, Javdani M. *Interplays between Nociceptors and Immune Cells; Mast Cells*. Neurosci J Shefaye Khatam 2019; 7(3): P209.
- 63-Dehkordi FM, Kaboutari J, Zendejdel M, Javdani M. *The Antinociceptive Effect of Artemisinin on The Inflammatory Pain and Role of Gabaergic and Opioidergic Systems*. The Korean J Pain 2019; 32(3): 160.
- 64-Ghorbani R, Javdani M, Safdari F. *Spinal Cord Neuropathic Pain and Key Role TLR-4*. Neurosci J Shefaye Khatam 2019; 7(3): P244.
- 65-Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S, Slatopolsky E, Mccracken R, Bergfeld M, et al. *Spontaneous Release of Interleukin 1 from Human Blood Monocytes Reflects Bone Formation in Idiopathic Osteoporosis*. Proceedings of National Academy of Sci 1987; 84(13): 4616-20.
- 66-Zheng S, Vrindts Y, Lopez M, De Groote D, Zangerlé P-F, Collette J, et al. *Increase in Cytokine Production (IL-1 β , IL-6, TNF-A but Not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by Stimulated Whole Blood Cells in Postmenopausal Osteoporosis*. Maturitas 1997; 26(1): 63-71.
- 67-Khosla S, Peterson JM, Egan K, Jones JD, Riggs BL. *Circulating Cytokine Levels in Osteoporotic and Normal Women*. J Clinical Endocrinology & Metabolism 1994; 79(3): 707-11.
- 68-Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. *Circulating Levels of Inflammatory Markers Predict Change in Bone Mineral Density and Resorption in Older Adults: A Longitudinal Study*. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2008; 93(5): 1952-8.
- 69-Rogers MJ, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkonen J, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates*. Cancer: Interdisciplinary International J American Cancer Society 2000; 88(S12): 2961-78.
- 70-De Brito CM, Battistella L, Saito E, Sakamoto H. *Effect of Alendronate on Bone Mineral Density in Spinal Cord Injury Patients: A Pilot Study*. Spinal Cord 2005; 43(6): 341-8.
- 71-Hill EL, Martin RB, Gunther E, Morey-Holton E, Holets VR. *Changes in Bone in a Model of Spinal Cord Injury*. J Orthopaedic Res 1993;11(4): 537-47.
- 72-Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J. *Increased Serum Osteocalcin Levels in Patients with Paraplegia*. Spinal Cord 1992; 30(3): 204-9.
- 73-Biering-Sørensen F, Bohr H, Schaadt O. *Longitudinal Study of Bone Mineral Content in the Lumbar Spine, The Forearm and the Lower Extremities after Spinal Cord Injury*. European J Clin Investigat 1990; 20(3): 330-5.
- 74-Dauty M, Verbe BP, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. *Supralesional and Sublesional Bone Mineral*

- Density in Spinal Cord-Injured Patients*. Bone 2000; 27(2): 305-9.
- 75-Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM. *Bone Mineral Loss And Recovery after 17 Weeks of Bed Rest*. J Bone and Mineral Res 1990; 5(8): 843-50.
- 76-Inoue M, Tanaka H, Moriwake T, Oka M, Sekiguchi C, Seino Y. *Altered Biochemical Markers of Bone Turnover in Humans During 120 Days of Bed Rest*. Bone 2000; 26(3): 281-6.
- 77-Petrtyl M, Heřt J, Fiala P. *Spatial Organization of the Haversian Bone in Man*. J Biomechanics 1996; 29(2): 161-9.
- 78-Doty SB. *Morphological Evidence of Gap Junctions between Bone Cells*. Calcified Tissue International 1981; 33(1): 509-12.
- 79-Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. *Candidates for the Mechanosensory System in Bone*. Journal of biomechanical engineering 1991; 113(2): 191-7.
- 80-Palumbo C, Palazzini S, Marotti G. *Morphological Study of Intercellular Junctions During Osteocyte Differentiation*. Bone 1990; 11(6): 401-6.
- 81-Duncan RL, Turner CH. *Mechanotransduction and the Functional Response of Bone to Mechanical Strain*. Calcified Tissue International 1995; 57(5): 344-58.
- 82-Kondo H, Nifuji A, Takeda S, Ezura Y, Rittling SR, Denhardt DT, et al. *Unloading Induces Osteoblastic Cell Suppression and Osteoclastic Cell Activation to Lead to Bone Loss Via Sympathetic Nervous System*. J Biological Chemistry 2005; 280(34): 30192-200.
- 83-Giangregorio LM, Craven B, Webber CE. *Musculoskeletal Changes in Women with Spinal Cord Injury: A Twin Study*. J Clinical Densitometry 2005; 8(3): 347-51.
- 84-Takata S, Yasui N. *Disuse Osteoporosis*. J Medical Investigation 2001; 48(3/4): 147-56.
- 85-Claus-Walker J, Singh J, Leach C, Hatton D, Hubert C, Di Ferrante N. *The Urinary Excretion of Collagen Degradation Products by Quadriplegic Patients and During Weightlessness*. JBJS 1977; 59(2): 209-12.
- 86-Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM, Hattner RS, Bayers JH, Mcmillan DE. *Effect of Prolonged Bed Rest on Bone Mineral*. Metabolism-Clinical and Experimental 1970; 19(12): 1071-84.
- 87-Jones L, Legge M, Goulding A. *Intensive Exercise May Preserve Bone Mass of the Upper Limbs in Spinal Cord Injured Males but Does Not Retard Demineralisation of The Lower Body*. Spinal Cord 2002; 40(5): 230-5.
- 88-Shields RK, Dudley-Javoroski S, Law LAF. *Electrically Induced Muscle Contractions Influence Bone Density Decline after Spinal Cord Injury*. Spine 2006; 31(5): 548.
- 89-Mohr T, Pødenphant J, Biering-Sørensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. *Increased Bone Mineral Density after Prolonged Electrically Induced Cycle Training of Paralyzed Limbs in Spinal Cord Injured Man*. Calcified Tissue International 1997; 61(1): 22-5.
- 90-Levasseur R, Sabatier JP, Potrel-Burgot C, Lecoq B, Creveuil C, Marcelli C. *Sympathetic Nervous System as Transmitter of Mechanical Loading in Bone*. Joint Bone Spine 2003; 70(6): 515-9.
- 91-Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, et al. *Longitudinal Study of Bone*

- Turnover after Acute Spinal Cord Injury.** J Clinical Endocrinology & Metabolism 1998; 83(2): 415-22.
- 92-Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. **Vitamin D Deficiency in Veterans with Chronic Spinal Cord Injury.** Metabolism-Clinical and Experimental 1995; 44(12): 1612-6.
- 93-Vaidyanathan S, Watson I, Jonsson O, Buczynski A, Grases F, Heilberg IP, et al. **Recurrent Vesical Calculi, Hypercalciuria and Biochemical Evidence of Increased Bone Resorption in an Adult Male with Paraplegia Due to Spinal Cord Injury: Is There a Role for Intermittent Oral Disodium Etidronate Therapy for Prevention of Calcium Phosphate Bladder Stones?** Spinal Cord 2005; 43(5): 269-77.
- 94-Maynard F, Imai K. **Immobilization Hypercalcemia in Spinal Cord Injury.** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1977; 58(1): 16-24.
- 95-Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richards L, Goldschmidt JW. **Reduction of Hypercalciuria in Tetraplegia after Weight-Bearing and Strengthening Exercises.** Spinal Cord 1981;19(5): 289-93.
- 96-Zhou X, Vaziri N, Segal J, Winer R, Eltorai I, Brunnemann S. **Effects of Chronic Spinal Cord Injury and Pressure Ulcer on 25 (OH)-Vitamin D Levels.** J American Paraplegia Society 1993;16(1): 9-13.
- 97-Syed F, Khosla S. **Mechanisms of Sex Steroid Effects on Bone.** Biochemical and Biophysical Res Communications 2005; 328(3): 688-96.
- 98-Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, et al. **Increased Osteoclast Development after Estrogen Loss: Mediation by Interleukin-6.** Science 1992; 257(5066): 88-91.
- 99-Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. **FSH Directly Regulates Bone Mass.** Cell 2006; 125(2): 247-60.
- 100-Ducy P, Schinke T, Karsenty G. **The Osteoblast: A Sophisticated Fibroblast Under Central Surveillance.** Science 2000; 289(5484): 1501-4.
- 101-Tsitouras P, Zhong YG, Spungen AM, Bauman W. **Serum Testosterone and Growth Hormone Insulin-Like Growth Factor-I in Adults with Spinal Cord Injury.** Hormone and Metabolic Research. 1995; 27(06): 287-92.
- 102- Huang TS, Wang YH, Lai JS, Chang CC, Lien IN. **The Hypothalamus-Pituitary-Ovary and Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axes in Spinal Cord—Injured Women.** Metabol 1996; 45(6): 718-22.
- 103-Khong S, Savic G, Gardner B, Ashworth F. **Hormone Replacement Therapy in Women with Spinal Cord Injury—A Survey with Literature Review.** Spinal Cord 2005; 43(2): 67-73.
- 104-Cornish J, Callon K, Bava U, Lin C, Naot D, Hill B, et al. **Leptin Directly Regulates Bone Cell Function in Vitro and Reduces Bone Fragility in Vivo.** J Endocrinology 2002; 175(2): 405-16.
- 105-Karsenty G. **Leptin Controls Bone Formation Through a Hypothalamic Relay.** Recent Progress in Hormone Res 2001; 56: 401-16.
- 106-Reid I, Comish J. **Direct Actions of Leptin on Bone Remodeling.** Calcified Tissue International 2004; 74(4): 313-6.
- 107-Sedlock D, Laventure S. **Body Composition and Resting Energy Expenditure in Long Term Spinal Cord Injury.** Spinal Cord 1990; 28(7): 448-54.

- 108- Hjeltnes N, De Groot P, Birkeland KI, Falch JA, Iversen PO. *Tetraplegic Subjects Have Hyperleptinaemia With Marked Circadian Variation*. *Clinical Endocrinology* 2005; 62(2): 223-7.
- 109- Wang YH, Huang TS, Liang HW, Su TC, Chen SY, Wang TD. *Fasting Serum Levels of Adiponectin, Ghrelin, And Leptin in Men with Spinal Cord Injury*. *Archives of Physical Med and Rehabilitation* 2005; 86(10): 1964-8.
- 110- Rayner DV, Trayhurn P. *Regulation of Leptin Production: Sympathetic Nervous System Interactions*. *J Molecular Med* 2001; 79(1): 8-20.
- 111- Hock Jm, Centrella M, Canalis E. *Insulin-Like Growth Factor I Has Independent Effects on Bone Matrix Formation and Cell Replication*. *Endocrinology* 1988; 122(1): 254-60.
- 112- Thomas T, Gori F, Spelsberg TC, Khosla S, Riggs BL, Conover CA. *Response of Bipotential Human Marrow Stromal Cells to Insulin-Like Growth Factors: Effect on Binding Protein Production, Proliferation, And Commitment to Osteoblasts and Adipocytes*. *Endocrinology* 1999; 140(11): 5036-44.
- 113- Aksnes A, Hjeltnes N, Wahlstrom E, Katz A, Zierath J, Wallberg-Henriksson H. *Intact Glucose Transport in Morphologically Altered Denervated Skeletal Muscle from Quadriplegic Patients*. *American J Physiology-Endocrinology and Metabol* 1996; 271(3): E593-E600.
- 114- Bauman W, Spungen AM, Flanagan S, Zhong YG, Alexander L, Tsitouras P. *Blunted Growth Hormone Response to Intravenous Arginine in Subjects with a Spinal Cord Injury*. *Hormone and Metabolic Res* 1994; 26(03): 152-6.
- 115- Shetty KR, Sutton CH, Mattson DE, Rudman D. *Hyposomatomedinemia in Quadriplegic Men*. *The American J Medical Sci* 1993; 305(2): 95-100.
- 116- Camacho-Hubner C, Woods KA, Clark AJ, Savage MO. *Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Gene Deletion*. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2002; 3(4): 357.
- 117- Ziegler R, Kasperk C. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Prevention and Treatment*. *Steroids* 1998; 63(5-6): 344-8.
- 118- Bugaresti J, Tator C, Silverberg J, Szalai J, Malkin D, Malkin A, et al. *Changes in Thyroid Hormones, Thyroid Stimulating Hormone and Cortisol in Acute Spinal Cord Injury*. *Spinal Cord* 1992; 30(6): 401-9.
- 119- Culpepper-Morgan JA, Twist DJ, Petrillo CR, Soda KM, Jeanne KM. *B-Endorphin and Cortisol Abnormalities in Spinal Cord-Injured Individuals*. *Metabol* 1992; 41(6): 578-81.
- 120- Lewiecki EM. *Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians*. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2010; 1(3): 115-28.

A Review of the Occurrence and Mechanisms of Induction of Osteoporosis Following Spinal Cord Injury

Abolfazl Barzegar-Bafrouei¹, Moosa Javdani^{†2}

Review Article

Introduction: Spinal cord injury (SCI) causes devastating injuries in patients. The main mechanisms of the pathogenesis of secondary injury include nerve degeneration, gliosis, and inflammation. Spinal cord injury induces a disorder or failure in several organs due to the vital role of the spinal cord in regulating bodily functions. Osteoporosis is a consequence of spinal cord injury that occurs in the vast majority of patients with spinal cord injury.

Articles on the related topic were searched in the following databases: Science Direct, Scopus, Springer Science, PubMed and Google scholar to have been used in writing from this review article. A total of 120 related research papers, including quantitative and qualitative researches in English, from the last 57 years papers (1962- 2019) were included in this study. The review article is written according to 120 articles and the keywords “Spinal cord injury, Osteoporosis, Inflammation, Osteoblast and Osteoclast”.

Conclusion: Although weight loss is an important factor in the development of osteoporosis following SCI, inflammation, nerve damage, and hormonal changes also contribute to this process. Hormonal changes mediated by SCI may contribute to postoperative osteoporosis with several mechanisms. These mechanisms included: increased renal excretion and decreased intestinal absorption of calcium, consequently, a negative balance of calcium ions; Vitamin D deficiency; impair the function of the gonads and inhibits the osteoanabolic (ossification) activity of sex steroids; elevated blood leptin; Pituitary suppression of parathyroid hormone, and bone loss following SCI may (at least in part) be caused directly by insulin resistance and insulin-like growth factor.

Keywords: Spinal cord injury, Osteoporosis, Inflammation, Osteoblast, Osteoclast.

Citation: Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. A Review of the Occurrence and Mechanisms of Induction of Osteoporosis Following Spinal Cord Injury. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(1): 3355-74.

¹Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

²Department of Clinical Sciences, Surgery Section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

*Corresponding author: Tel: 038-32324427, email: javdani59@gmail.com