

## Investigating the Association between Aquaporin-4 and Osteoporosis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

Zhila Maghbooli<sup>1\*</sup> (M.D.), Solaleh Emamgholipour<sup>2</sup> (Ph.D.), Majid Ramezani<sup>3</sup> (M.D.),  
Mohammad Ali Sahraian<sup>4</sup> (M.D.)

1 Associate Professor, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Professor, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

Received: 22 Jan. 2025

Accepted: 11 Mar. 2025

**Background and Aim:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) is an uncommon disorder of the central nervous system mainly affecting the optic nerves and spinal cord. NMOSD is associated with IgG antibody binding to aquaporin-4 (AQP4) that triggers astrocyte and axon loss. Aquaporin 4 is also expressed skeletally and affects bioenergetic regulation pathways and calcium (Ca<sup>2+</sup>) translocations. The aim of this study was the association between AQP4 and bone loss in NMOSD patients.

**Materials and Methods:** In this study, 32 NMOSD patients were enrolled as the case group, and 37 age-matched individuals without a history of neurological disorders or other acute or chronic conditions served as the control group. Patients with NMOSD were diagnosed based on the criteria established by Wingerchuk et al. Dual x-ray absorptiometry (DEXA) was used to assess bone mineral density (BMD) at three bone sites: the total hip, femoral neck, and spinal lumbar vertebrae (L1-L4). Bone status was defined based on the Z-score in these regions, with a Z-score less than -2 classified as severe bone loss.

**Results:** Among patients with NMOSD, 15.6% exhibited severe bone densitometry loss in at least one area (total hip, femoral neck, or spine), compared to 5.4% in the control group (P=0.01). Bone densitometry results showed that the Z-score in the femoral neck and hip regions was significantly lower in individuals with NMOSD compared to the control group (P<0.05). In NMOSD patients, the Z-score in the femoral neck and hip regions was considerably lower in aquaporin-4 positive patients compared to the control group (P<0.05). In the regression model, after adjusting for age, sex, body mass index, and history of vitamin D supplementation, patients with aquaporin-4 had lower bone mass (P=0.02).

**Conclusion:** The study results indicate that aquaporin-4 may play a mediating role in the bone status of patients with NMOSD.

**Keywords:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Aquaporin-4, Bone Density Loss, Osteoporosis

\* Corresponding Author:  
Maghbooli Zh

Email:  
z-maghbooli@sina.tums.ac.ir

## بررسی همراهی بین آکوپورین-۴ و پوکی استخوان در بیماران مبتلا به اختلالات طیف نورومیلیت اپتیکا

ژیلا مقبولی<sup>۱\*</sup>، سلاله امام‌قلی‌پور<sup>۲</sup>، مجید رضانی<sup>۳</sup>، محمدعلی صحرائیان<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** اختلالات طیف نورومیلیت اپتیکا یک اختلال نادر در سیستم عصبی مرکزی است که عمدتاً بر اعصاب بینایی و نخاع تأثیر می‌گذارد. این اختلالات با اتصال آنتی‌بادی IgG به آکوپورین-۴ مرتبط است که باعث تخریب آستروسیت‌ها و آکسون‌ها می‌شود. آکوپورین-۴ همچنین در عضلات اسکلتی بیان می‌شود و بر مسیرهای تنظیمی انرژی زیستی و جابه‌جایی‌های کلسیم ( $Ca^{2+}$ ) تأثیر می‌گذارد. هدف این مطالعه بررسی همراهی بین آنتی‌بادی آکوپورین-۴ مثبت و تراکم استخوان پایین در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه، ۳۲ بیمار مبتلا به نورومیلیت اپتیکا و ۳۷ فرد که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همگن بودند و سابقه بیماری نورولوژیکی و دیگر بیماری‌های حاد و مزمن نداشتند، به‌عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. بیماری نورومیلیت اپتیکا بر اساس معیارهای وینگرچاک شناسایی شد. میزان تراکم استخوانی با استفاده از روش دگزا در سه ناحیه‌ی استخوانی ارزیابی شد: کل هیپ، گردن فمور، و مهره‌های کمری نخاعی (L1-L4) و تراکم استخوان بر اساس امتیاز Z جهت تعیین همراهی کاهش تراکم با بیماری تعریف شد. امتیاز Z کمتر از منفی ۲ به‌عنوان کاهش شدید تراکم استخوان طبقه‌بندی شد.

**یافته‌ها:** از بین بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا، ۱۵/۶٪ بیماران حداقل در یک ناحیه (کل هیپ، گردن فمور یا کمر) همراه با کاهش شدید تراکم استخوانی بودند؛ درحالی‌که فقط ۵/۴٪ از افراد گروه شاهد با کاهش شدید تراکم استخوان همراه بودند ( $P=0/01$ ). نتایج تراکم استخوان نشان می‌دهد که امتیاز Z در ناحیه گردن فمور و لگن در افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود ( $P<0/05$ ). همچنین، در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا، امتیاز Z ناحیه گردن فمور و لگن در بیماران با تست آنتی‌بادی آکوپورین-۴ مثبت به طور معناداری پایین‌تر از گروه شاهد بود ( $P<0/05$ ). در مدل رگرسیون بعد از تطبیق سن، جنس، شاخص توده‌بدنی و سابقه‌ی مصرف مکمل ویتامین D، بیماران با تست آنتی‌بادی آکوپورین-۴ مثبت تراکم استخوانی پایین‌تری داشتند ( $P=0/02$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه نشان می‌دهد که آکوپورین-۴ ممکن است در متابولیسم استخوان بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا نقش داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** نورومیلیت اپتیکا، آکوپورین-۴، کاهش تراکم استخوان، پوکی استخوان

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۳

پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۲۱

\* نویسنده مسئول:

ژیلا مقبولی؛

پژوهشکده علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email:

z-magbooli@sina.tums.ac.ir

۱ دانشیار مرکز تحقیقات ام‌اس، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ استاد گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ استاد مرکز تحقیقات ام‌اس، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اختلالات طیف نورومیلیت اپتیکا (Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)) اختلال نادری است که به عنوان یک بیماری ایدیوپاتیک دمیلینه‌زای التهابی سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود و عمدتاً بر اعصاب بینایی و طناب نخاعی تأثیر می‌گذارد (۱). این بیماری به عنوان یک اختلال ناتوان‌کننده و گاه تهدیدکننده‌ی زندگی مطرح است. بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا حملاتی از التهاب اعصاب بینایی یا میلیت را تجربه می‌کنند که در فواصل ماه یا سال رخ می‌دهد. پیش‌آگهی برای این بیماران اغلب ضعیف است؛ به طوری که ظرف پنج سال از شروع بیماری، در بیش از نیمی از بیماران اختلال شدید دوطرفه‌ی بینایی بروز می‌کند و از دست دادن بینایی در حداقل یک چشم یا ناتوانی در راه رفتن بدون کمک رخ می‌دهد (۲). اگرچه سطح سرمی آنتی‌بادی آکوپورین-۴ (Aquaporin (AQP-4)) در تمام بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا مثبت نیست، اما به عنوان یک تست تشخیصی با عملکرد اختصاصی در این بیماران شناخته شده است (۳). سلول‌های هدف این آنتی‌بادی، آستروسیت‌ها هستند و اختلال در عملکرد این سلول‌ها منجر به از دست رفتن آکسون‌ها می‌شود (۴).

آکوپورین-۴ یک پروتئین کانال آب است که عمدتاً در سیستم عصبی مرکزی و ماهیچه‌های اسکلتی بیان می‌شود و نقش مهمی در حفظ هموستاز آب و عملکردهای سلولی دارد (۵). سطح بیان آکوپورین-۴ می‌تواند بر اساس فعالیت عضلانی تغییر کند. هنگامی که ماهیچه‌ها به طور فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند (به عنوان مثال، در طول تمرین ورزشی)، بیان آکوپورین-۴ افزایش یافته و انتقال آب را با مدیریت تغییرات اسمزی که در طول انقباضات عضلانی رخ می‌دهد افزایش می‌دهد. برعکس، در هنگام بی‌فعالیتی، بیان آکوپورین-۴ کاهش می‌یابد که می‌تواند منجر به آتروفی یا اختلال عملکرد عضلانی شود (۶ و ۷). به بیانی دیگر، آکوپورین-۴ برای تنظیم انتقال آب در سلول‌های عضلانی ضروری است؛ بنابراین اختلال در آن می‌تواند منجر به اختلال عملکرد عضلانی شود. به طوری که در بیماری دیستروفی‌های عضلانی ارثی، بیان آکوپورین-۴ به شدت کاهش می‌یابد (۸ و ۹). باتوجه به اهمیت آنتی‌بادی آکوپورین-۴ در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مرتبط با سیستم اسکلتی-عضلانی، امکان همراهی آنتی‌بادی آکوپورین-۴ را با کاهش تراکم استخوان مطرح می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی همراهی بین آکوپورین-۴ و کاهش تراکم استخوان در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا طراحی شده است تا بینش بهتری در مورد وضعیت سلامت اسکلتی این بیماران فراهم آورد.

این مطالعه یک تحقیق مورد-شاهدی است که توسط مرکز تحقیقات مولتیپل اسکروزیس دانشگاه علوم پزشکی تهران طراحی شده است. شرکت‌کنندگان شامل بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا مراجعه‌کننده به کلینیک ام‌اس بیمارستان سینا و همچنین افراد بدون بیماری عصبی مراجعه‌کننده به درمانگاه عمومی این بیمارستان بودند. در مجموع، ۳۲ بیمار مبتلا به نورومیلیت اپتیکا و ۳۷ فرد بدون این بیماری که از نظر سن و جنس با گروه مورد همخوانی داشتند، وارد مطالعه شدند. افراد با تشخیص قطعی نورومیلیت اپتیکا بر اساس معیارهای بین‌المللی تشخیص منتشر شده در سال ۲۰۱۵ (معیار تشخیصی وینگرچاک) (۱۰) و توسط نورولوژیست در گروه تأیید شدند. این معیارها شامل:

معیارهای تشخیصی برای نورومیلیت اپتیکا با آکوپورین-۴ (AQP4-IgG) مثبت:

۱. حداقل یک مشخصه‌ی بالینی اصلی
۲. تست مثبت برای AQP4-IgG
۳. حذف تشخیص‌های جایگزین

معیارهای تشخیصی برای نورومیلیت اپتیکا بدون AQP4-IgG یا نورومیلیت اپتیکا با وضعیت ناشناخته AQP4-IgG:

۱. حداقل ۲ ویژگی اصلی بالینی که با همراهی یک یا چند حمله‌ی بالینی رخ می‌دهد و همه شرایط زیر را برآورده می‌کند:
- الف) حداقل یک مشخصه‌ی بالینی اصلی شامل نوریت اپتیک، میلیت حاد همراه با میلیت عرضی گسترده‌ی طولی (Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)) یا سندرم پوستی ناحیه‌ای تشخیص داده شود.
- ب) انتشار در فضا (۲ یا چند ویژگی اصلی بالینی مختلف)
- ج) معیارهای تشخیصی بر اساس تصویربرداری پرتو مغناطیسی (MRI) را داشته باشد.

۲. آزمایش‌های منفی برای AQP4-IgG با استفاده از بهترین روش تشخیص موجود، یا آزمایش در دسترس نباشد.
۳. حذف تشخیص‌های جایگزین

تاریخ تشخیص بیماری نورومیلیت اپتیکا، نتایج تست آنتی‌بادی آکوپورین-۴، سابقه درمان با دوز بالای کورتن (پالس‌های داخل وریدی متیل پردنیزولون و کورتیکواستروئیدهای خوراکی)، داروهای مصرفی کنونی (درمان‌های اصلاح‌کننده‌ی بیماری)، و آخرین امتیاز مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده

انرژی دوگانه (GE, Lunar 7164), و مدیسون, WI, ایالات متحده آمریکا) در سه ناحیه استخوانی استفاده شد: کل ران, گردن فمور, و مهره‌های کمری نخاعی (L1-L4). با توجه به جامعه جوان مورد مطالعه میزان تراکم استخوانی هر فرد بر اساس امتیاز Z طبقه‌بندی شدند: توده استخوانی پایین (امتیاز ۱- تا ۲-), و کاهش شدید تراکم استخوان (امتیاز کمتر از منفی ۲).

**آنالیز داده‌ها:** تمام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ارائه شد. مقایسه‌ی بین گروه‌ها با آزمون‌های تی (T-test) و کای دو ( $\chi^2$ ) انجام شد. مدل رگرسیون لجستیک برای تنظیم عوامل مخدوش‌کننده از جمله تست مثبت آنتی‌بادی آکوآپورین-۴, چاقی و دریافت مکمل ویتامین D استفاده گردید. معناداری ( $P\text{-value} < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### • ویژگی‌های کلی جمعیت مورد مطالعه

در مجموع, تعداد ۳۲ بیمار مبتلا به نورومیلیت اپتیکا در گروه مورد و ۳۷ فرد سالم در گروه شاهد وارد مطالعه شدند که همگی سن ۵۰ سال یا کمتر داشتند. یافته‌های به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که دو گروه از نظر شاخص توده‌بدنی, سن و جنس, تفاوت معناداری نداشتند. مشخصات دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و بالینی در گروه بیماران مبتلا به (نورومیلیت اپتیکا) و گروه شاهد

معناداری	گروه شاهد (۳۷)	گروه مورد (تعداد ۳۲)	مشخصات دموگرافیک و بالینی
۰/۹۱	۳۴/۸±۵۶/۸۱	۳۴/۸±۳۴/۶۴	سن (سال)
۰/۷۷	٪۲۱/۶ (۸)	٪۱۸/۸ (۶)	جنس (مرد)
۰/۵۸	۲۵/۵±۳۱/۲۵	۲۵/۴±۹۷/۶۸	شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم بر متر مربع قد)
-	-	۴/۲±۶۸/۷۸	طول مدت ابتلا (سال)
-	-	٪۵۱/۶ (۱۶) <sup>‡</sup>	سابقه دریافت کورتین
۰/۳	٪۸/۱ (۳)	٪۱۸/۷ (۶)	سابقه مصرف سیگار
<b>داروهای تحت درمان</b>			
-	-	٪۷۱/۹ (۲۳)	ریتوکسی‌مب
-	-	٪۲۸/۱ (۹)	آزارام
-	-	۲/۱±۲۰/۴۶	EDSS*
۰/۵۴	٪۸/۱ (۳)	٪۱۲/۵ (۴)	سیگار
-	-	٪۵۹/۴ (۱۹)	AQP4-IgG مثبت
۰/۰۷	٪۶۴/۹ (۲۴)	٪۹/۸۳ (۲۶) <sup>‡</sup>	مکمل ویتامین D
۰/۴۴	٪۳۷/۸ (۱۴)	٪۴۶/۹ (۱۵)	فعالیت فیزیکی (حداقل فعالیت)

Expanded Disability Status Scale (EDSS)\*

<sup>‡</sup> اطلاعات مربوط به این متغیر برای یک بیمار موجود نبود.

(Expanded Disability Status Scale (EDSS)) ثبت شده از پرونده پزشکی تمامی بیماران استخراج شد. بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا که از داروهای استروئیدی (پردنیزولون, دگزامتازون و سایر کورتیکواستروئیدها) در ۳ ماه گذشته استفاده می‌کردند, در مطالعه‌ی حاضر انتخاب نشدند. معیارهای خروج برای هر دو گروه شامل سابقه‌ی بیماری مزمن همچون قلبی عروقی, دیابت, کبدی, کلیوی, بدخیمی و عفونت حاد یا مزمن و همچنین تزریق سیکلوفسفامید طی ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه بود. این مطالعه بر اساس بیانیه هلسینکی انجام گردید و رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه از هر شرکت‌کننده اخذ شد.

### • جمع‌آوری داده‌ها

برای هر دو گروه مورد مطالعه, پرسش‌نامه‌ای در ارتباط با سلامت استخوان شامل سوالات مربوط به قد, وزن, یائسگی, وضعیت سیگار, و فعالیت فیزیکی و دریافت مکمل‌های ویتامین D تکمیل شد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شرکت‌کنندگان با استفاده از تکنیک‌های آنتروپومتریک استاندارد انجام شد. شاخص توده‌بدنی (Body Mass Index (BMI)) به‌صورت تقسیم وزن بدن (بر حسب کیلوگرم) بر مجذور قد (بر حسب متر) محاسبه شد. چاقی به‌عنوان داشتن شاخص توده‌بدنی برابر یا بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع تعریف شد.

### • اندازه‌گیری میزان تراکم استخوان

سنجش تراکم استخوان با استفاده از روش جذب‌سنجی اشعه ایکس با

در گروه مورد ۶ نفر و در گروه شاهد ۸ نفر را مردان تشکیل می‌دهند. نسبت مبتلا به نورومیلیت اپتیکا از لحاظ جنسی یک به ۵ می‌باشد. در ارتباط با شاخص چاقی، شاخص توده بدنی در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا تفاوت معناداری در مقایسه با گروه شاهد نداشت ( $P=0/5$ ). اگرچه در زیرگروه‌های نورومیلیت اپتیکا مشاهده شد که گروه AQP4-IgG مثبت شاخص توده بدنی بالاتری نسبت به گروه AQP4-IgG منفی داشتند ( $26/75 \pm 4/43$  در مقابل  $24/83 \pm 4/95$ ) اما از نظر آماری معنادار نبود ( $P=0/49$ ). در ارتباط با دیگر عوامل مداخله‌گر، همچون طول مدت ابتلا ( $4/84 \pm 2/39$  در مقابل  $4/47 \pm 3/23$ ،  $P=0/7$ )، سابقه دریافت کورتیکواستروئید دوز بالا ( $50\%$  در مقابل  $53/8\%$ )، تفاوت معناداری بین دو زیر گروه بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا وجود نداشت.

در زمان جمع‌آوری داده‌ها، تمامی بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا در حال درمان با داروهایی نظیر آزارام یا ریتوکسی‌مب بودند. درمان انتخابی بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، به طوری که  $31\%$  از بیماران گروه AQP4-IgG منفی

و  $28\%$  از بیماران گروه AQP4-IgG مثبت تحت درمان با ریتوکسی‌مب قرار داشتند. در بیشتر بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا، مکمل ویتامین D تجویز می‌شد؛ به طوری که  $85\%$  از گروه AQP4-IgG منفی و  $83\%$  از گروه AQP4-IgG مثبت از این مکمل استفاده می‌کردند. در مقایسه، در گروه شاهد،  $65\%$  از افراد مکمل ویتامین D دریافت می‌کردند.

در ارتباط با فعالیت فیزیکی، بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا تفاوت معناداری با گروه شاهد نداشتند و این نتایج در زیرگروه‌های نورومیلیت اپتیکا نیز مشابه بود و تفاوت معناداری مشاهده نشد:  $46\%$  در بیماران AQP4-IgG منفی در مقایسه با  $47\%$  بیماران AQP4-IgG مثبت ( $P=0/9$ ).

#### • شاخص‌های توده‌ی استخوان در گروه مبتلا به نورومیلیت اپتیکا و

#### گروه شاهد

نتایج دانسیتومتری استخوان نشان می‌دهد که امتیاز Z در منطقه‌ی گردن فمور و لگن در افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۲).

جدول ۲: شاخص‌های تراکم استخوان در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا و گروه شاهد

شاخص‌های تراکم استخوان	AQP4-IgG مثبت (تعداد=۱۹)	AQP4-IgG منفی (تعداد=۱۳)	شاهد (تعداد=۳۷)	معناداری
Total BMD hip	$0/90 \pm 0/21$	$0/87 \pm 0/45$	$0/97 \pm 0/12$	$0/34$
T Score Hip	$-0/67 \pm 1/45$	$-0/23 \pm 1/16$	$0/02 \pm 0/78$	$0/08$
Z Score Hip	$-0/75 \pm 1/31$	$-0/16 \pm 1/00$	$0/08 \pm 0/88$	$0/02$
BMD Femoral neck	$0/83 \pm 0/22$	$0/90 \pm 0/14$	$0/83 \pm 0/12$	$0/36$
T Score Femoral Neck	$-1/01 \pm 1/41$	$-0/72 \pm 0/98$	$-0/31 \pm 0/98$	$0/08$
Z score Femoral Neck	$-0/87 \pm 1/23$	$-0/54 \pm 0/87$	$-0/05 \pm 0/98$	$0/02$
BMD Lumbar (L1-L4)	$0/11 \pm 0/18$	$1/09 \pm 0/18$	$1/01 \pm 0/11$	$0/05$
T Score Lumbar	$-0/12 \pm 1/21$	$-0/48 \pm 1/41$	$-0/48 \pm 0/93$	$0/05$
Z Score Lumbar	$-0/18 \pm 1/10$	$-0/52 \pm 1/48$	$-0/28 \pm 0/90$	$0/96$

\* تست پست هاک، معناداری کمتر از  $0/05$ ، تراکم استخوان: BMD (Bone Mineral Density)

تفاوت در بیماران AQP4-IgG منفی، در مقایسه با گروه شاهد معنادار نبود. در مدل رگرسیون لوجستیک، متغیر «وضعیت استخوانی بر اساس امتیاز Z» به‌عنوان متغیر وابسته (امتیاز  $Z > -1$ ، و امتیاز  $Z \leq -1$ ) و متغیرهای سن، جنس، شاخص توده بدنی و دریافت مکمل ویتامین D به‌عنوان متغیرهای کنترلی و همچنین متغیر AQP4-IgG مثبت وارد مدل شدند. نتایج آنالیز نشان داد که پس از تطبیق عوامل مداخله‌گر، متغیر AQP4-IgG مثبت با وضعیت استخوانی ارتباط معناداری داشت ( $P=0/02$ ،  $\text{Beta}=0/09$ ). شاخص توده بدنی ( $P=0/02$ ).

بر اساس طبقه‌بندی انجام شده بر امتیاز Z،  $15/6\%$  از بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا کاهش شدید تراکم استخوان حداقل در یک ناحیه (کل هیپ، گردن فمور یا کمر) داشتند، در حالی که تنها  $5/4\%$  از افراد گروه شاهد کاهش شدید تراکم استخوان نشان دادند ( $P=0/01$ ).

بر اساس آنالیز داده‌ها در زیرگروه‌های AQP4-IgG مثبت و منفی، در گروه بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا، امتیاز Z ناحیه گردن فمور و لگن در بیماران AQP4-IgG مثبت به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه شاهد بود، در حالی که این

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، تراکم استخوان در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا با در نظر گرفتن وضعیت تست آنتی‌بادی آکوپورین-4 در بیماران بررسی گردید. بر اساس داده‌های به دست آمده از امتیاز Z (z-score) مشخص شد که بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا، در منطقه لگن، گردن فمور، تراکم استخوانی کمتری در مقایسه با افراد سالم دارند. این تفاوت در زیر گروه بیماران AQP4-IgG مثبت در مقایسه با افراد سالم که سن، جنس، و شاخص توده‌بدنی مشابهی داشتند، از نظر آماری معنادار بود.

بر اساس آخرین مطالعات، نقش خودایمنی آکوپورین-4 ممکن است بر عملکرد اسکلتی-عضلاتی نیز تأثیر بگذارد که نشان‌دهنده نقش فراتر و گسترده‌تر این پروتئین از سیستم عصبی مرکزی است (۱۱ و ۱۲). از دست دادن آکوپورین-4 در بافت عضلات به ضعف عضلانی منجر می‌شود و این امر می‌تواند تأثیرات منفی بر تحرک کلی و سطح فعالیت بدنی فرد داشته باشد. این عوامل برای حفظ تراکم استخوان بسیار حیاتی هستند (۱۱).

کاهش تراکم استخوان و یا پوکی استخوان با عدم تعادل بین جذب و تشکیل استخوان مشخص می‌شود که منجر به افزایش خطر شکستگی می‌گردد. عواملی مانند کمبود استروژن، استرس اکسیداتیو و التهاب نقش مهمی در پاتوژنز پوکی استخوان دارند (۱۳ و ۱۴). آکوپورین-4 ممکن است متأثر از این عوامل باشد و به‌طور بالقوه بر فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، استرس اکسیداتیو می‌تواند عملکرد آکوپورین-4 را مختل کند، در نتیجه منجر به آسیب انتقال آب و سیگنال‌های سلولی لازم برای سلامت استخوان شود (۱۳). شواهد نشان می‌دهد که بیان آکوپورین-4 ممکن است با فعالیت استئوبلاست، که برای تشکیل استخوان بسیار مهم است، مرتبط باشد. استئوبلاست‌ها مسئول سنتز ماتریکس استخوان و تنظیم معدنی‌سازی هستند. بیان آکوپورین-4 در استئوبلاست‌ها نشان می‌دهد که این پروتئین ممکن است انتقال آب لازم برای فرایندهای متابولیک در طول بازسازی استخوان را تسهیل کند (۱۳). علاوه بر این، آکوپورین-4 در تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی داخل سلولی که بر استخوان‌سازی تأثیر می‌گذارد، نقش دارد. از جمله‌ی این مسیرها می‌توان به مسیر RUNX2 (Runt-related transcription factor 2)

اشاره کرد که برای تمایز و عملکرد استئوبلاست‌ها ضروری است (۱۳). RUNX2 با چندین مسیر سیگنال‌دهی، از جمله فاکتور رشد فیبروبلاست (Fibroblast growth factors (FGF)) و سیگنالینگ پروتئین مورفوژنتیک استخوان (Bone morphogenetic proteins (BMPs))، تعامل دارد و نقش مهمی در هماهنگی سیگنال‌های مختلف که بر رشد استخوان تأثیر می‌گذارد، ایفا می‌کند. این تعاملات به RUNX2 اجازه می‌دهد تا به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی در فرایند تمایز استخوانی عمل کند و به تنظیم فعالیت‌های متابولیکی و ساختاری استئوبلاست‌ها کمک کند (۱۶ و ۱۵). مکانیسم دیگری که در ارتباط با کاهش توده استخوانی در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا مطرح است، استفاده از کورتیکواستروئید با دوز بالاست. نورومیلیت اپتیکا یک اختلال التهابی شدید است که معمولاً با استفاده از کورتیکواستروئیدها به‌عنوان خط اول درمان در مراحل اولیه و همچنین در طول حملات حاد مدیریت می‌شود. این داروها به کاهش التهاب و تسریع بهبودی کمک می‌کنند و حتی پس از شروع درمان برای کنترل حملات حاد و جلوگیری از عود بیماری نیز استفاده می‌شوند. با این حال، استفاده‌ی طولانی‌مدت از کورتیکواستروئیدها خطرات قابل توجهی برای سلامت استخوان به همراه دارد. از جمله این خطرات می‌توان به به افزایش خطر پوکی استخوان و شکستگی اشاره کرد. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا AQP4-IgG مثبت، شیوع بیشتری از شکستگی‌ها را در مقایسه با افراد سالم دارند (۱۸ و ۱۷) که این امر نیاز به پایش و مدیریت مناسب سلامت استخوان را بیشتر می‌کند. عواملی مانند دوز جمععی استروئید و سن، نقش مهمی در کاهش تراکم استخوان دارند. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که نیاز به نظارت دقیق بر سلامت استخوان در بیماران در حال درمان با کورتیکواستروئیدها وجود دارد تا عوارض ناشی از درمان به حداقل برسد (۱۷). در مطالعه‌ی حاضر، سابقه‌ی پالس‌تراپی در بیماران به‌عنوان عامل مؤثر بر وضعیت استخوانی بررسی شده است. نیمی از افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا سابقه‌ی دریافت کورتیکواستروئید با دوز بالا داشته‌اند که می‌تواند نقش مهمی در کاهش توده استخوانی در مقایسه با افراد سالم با سن و جنس مشابه ایفا کند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که نقش AQP4-IgG در وضعیت استخوانی این بیماران مستقل از مصرف کورتیکواستروئید و طول مدت ابتلا به بیماری است. این یافته‌ها اهمیت آکوپورین-4 را در وضعیت استخوانی بیماران نورومیلیت اپتیکا بیشتر نمایان می‌کند و نشان‌دهنده‌ی تأثیر مستقیم این پروتئین بر سلامت استخوان‌هاست.

علاوه بر مصرف استروئیدها، چاقی به عنوان یکی از عوامل مؤثر بر وضعیت توده استخوانی شناخته می‌شود. در مطالعه‌ای مروری که ارتباط بین چاقی و اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا را بررسی می‌کند، ارتباطی بین شاخص توده بدنی و خطر بروز بیماری دیده نشد (۱۹). مطالعاتی که اثرات شاخص توده بدنی را بر تظاهرات بالینی و پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا با آنتی‌بادی AQP4 بررسی کرده، نشان می‌دهد که میزان عود سالانه پس از درمان سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی در بیماران با شاخص توده بدنی پایین به‌طور قابل توجهی کمتر بود (۲۰). ارتباط بین چاقی و پوکی استخوان در زمینه‌ی اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا پیچیده است. درحالی‌که تصور می‌شود که چاقی به دلیل افزایش بار مکانیکی روی استخوان‌ها، اثر محافظتی در برابر پوکی استخوان دارد، اما می‌تواند به یک حالت التهابی مزمن نیز کمک کند که بر سلامت استخوان تأثیر منفی می‌گذارد. در مطالعه‌ی پیش‌رو، نبودن تفاوت معنی‌دار در شاخص توده بدنی بین بیماران نورومیلیت اپتیکا و گروه شاهد نشان می‌دهد که چاقی ممکن است تأثیر قابل توجهی بر خطر پوکی استخوان در این جمعیت نداشته باشد. این یافته نیاز به توجه به سایر عوامل مانند فعالیت بدنی و وضعیت تغذیه را برجسته می‌کند که ممکن است نقش مهمی در تعیین سلامت استخوان در میان افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا ایفا کند.

در رابطه با نقش داروها، ریتوکسی‌مب و آزارام نقش مهمی در مدیریت وضعیت خودایمنی در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا دارد. تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که ریتوکسی‌مب ممکن است اثر محافظتی بر تراکم استخوان در این بیماران داشته باشد. در مطالعه‌ای که توسط Al-Khayyat و همکاران انجام شد (۲۱)، بهبودهایی در تراکم معدنی استخوان مهره و حفظ تراکم استخوانی در منطقه‌ی ران پس از درمان با ریتوکسی‌مب گزارش شده است. بنابراین، ریتوکسی‌مب ممکن است یک گزینه درمانی مناسب برای مدیریت شرایط خودایمنی بدون تشدید نگرانی‌های سلامت استخوان باشد. در حالی‌که نتایج مطالعه‌ی Hein و همکاران که بر تأثیر ریتوکسی‌مب بر نشانگرهای تشکیل استخوان و پارامترهای تحلیل استخوان انجام شد، نشان داد که هیچ تغییر قابل توجهی در این نشانگرها پس از درمان با ریتوکسی‌مب وجود نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دریافت ریتوکسی‌مب تأثیر منفی بر بازسازی سیستمیک استخوان ندارد (۲۲).

در ارتباط با تأثیرگذاری دریافت آزارام مطالعه‌ای وجود ندارد. یافته‌های ما نشان می‌دهد که دریافت آزارام و ریتوکسی‌مب بین دو زیرگروه مبتلا به نورومیلیت

اپتیکا تفاوت معناداری نداشته است و بر اساس این نتایج نمی‌توان نقش حمایتی یا تأثیر منفی آن را پیش‌بینی کرد. در هر حال، با توجه به تشابه دو زیرگروه از لحاظ دریافت کورتیکواستروئیدها و همچنین درمان با ریتوکسی‌مب یا آزارام، نقش مستقل آکوپورین-۴ در ارتباط با کاهش توده‌ی استخوانی در منطقه‌ی لگن مطرح می‌شود. این یافته‌ها می‌تواند به درک بهتر از تأثیرات درمان‌های مختلف بر وضعیت استخوانی بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا کمک کند و نیاز به بررسی‌های بیشتر برای ارزیابی دقیق‌تر این روابط را نشان می‌دهد.

مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی همراه است: اولاً، فرایندهای مداوم فعالیت بدنی و تغذیه در دوران نوجوانی و جوانی، قبل از شروع بیماری، به سختی قابل اندازه‌گیری و کنترل است و به‌طور بالقوه نتایج را مخدوش می‌کند. این جنبه‌ی گذشته‌نگر ممکن است باعث سوگیری شود؛ زیرا به خطرات شرکت‌کنندگان از رفتارهای گذشته‌ی خود متکی است. دوم، نتایج این مطالعه منتج از یک طرح مورد-شاهدی است، که اگرچه برای مطالعه بیماری‌های نادر مانند اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا مفید است، اما به دلیل ماهیت گذشته‌نگر آن، ذاتاً توانایی ایجاد علیت را محدود می‌کند. علاوه بر این، نورومیلیت اپتیکا یک بیماری نادر است که منجر به تعداد محدودی از شرکت‌کنندگان می‌شود که ممکن است به اندازه‌ی کافی جمعیت وسیع‌تری را نشان ندهند؛ بنابراین بر تعمیم‌پذیری یافته‌ها تأثیر می‌گذارد. در نهایت، استفاده از درمان با دوز کم کورتیکواستروئید در طول مرحله درمان نیز ممکن است تفسیر نتایج سلامت استخوان را پیچیده کند، زیرا تجویز دوره‌ای می‌تواند بر تراکم استخوان مستقل از درمان اولیه مورد ارزیابی، تأثیر بگذارد. این محدودیت‌ها چالش‌های پیش‌رو در نتیجه‌گیری قطعی از داده‌ها را برجسته می‌کنند و بر نیاز به تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر و روش‌شناسی‌های کنترل‌شده‌تر تأکید می‌کنند.

## نتیجه‌گیری

این مطالعه شیوع نگران‌کننده‌ی پوکی استخوان را در میان بیماران مبتلا به اختلال طیف نورومیلیت اپتیکا در گروه سنی ۵۰ سال و کمتر نشان می‌دهد؛ به‌طوری‌که تراکم استخوان در افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا که AQP4-IgG مثبت بودند در ناحیه گردن فمور و لگن، به‌طور قابل توجهی پایین‌تر بود. این امر نشان‌دهنده‌ی خطر بیشتر برای عوارض سلامت استخوان، پوکی استخوان و شکستگی‌های مرتبط با آن، در این جامعه می‌باشد. این یافته‌ها بر اهمیت نظارت

## تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی و نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی با کدرهگیری مصوب IR.TUMS.SINAHOSPITAL.REC.1403.004 با کد اخلاق ۱۴۰۲-۴-۲۳۳-۶۹۷۴۲ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت پذیرفت.

دقیق بر سلامت استخوان در بیماران مبتلا به نورومیلیت اپتیکا تأکید می‌کند. پیشنهاد می‌شود که تحقیقات آینده بر توسعه راهبردی هدفمند برای مدیریت سلامت استخوان در این جمعیت متمرکز شود تا این خطرات کاهش یابد و نتایج کلی بهبود یابد.

## References

- Jarius S, Wildemann B & Paul F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clinical and Experimental Immunology* 2014; 176(2): 149-64.
- Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2018; 5(4): 1-4.
- Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Medicine* 2007; 4(4): 0669-74.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS & Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of Experimental Medicine* 2005; 202(4): 473-7.
- Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 2004; 43(33): 4278-90.
- Basco D, Nicchia GP, Desaphy JF, Camerino DC, Frigeri A & Svelto M. Analysis by two-dimensional Blue Native/SDS-PAGE of membrane protein alterations in rat soleus muscle after hindlimb unloading. *European Journal of Applied Physiology* 2010; 110(6): 1215-24.
- Frigeri A, Nicchia GP, Desaphy JF, Pierno S, De Luca A, Camerino DC, et al. Muscle loading modulates aquaporin-4 expression in skeletal muscle. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2001; 15(7): 1282-4.
- Au CG, Butler TL, Egan JR, Cooper ST, Lo HP, Compton AG, et al. Changes in skeletal muscle expression of AQP1 and AQP4 in dystrophinopathy and dysferlinopathy patients. *Acta Neuropathologica* 2008; 116(3): 235-46.
- Frigeri A, Nicchia GP, Repetto S, Bado M, Minetti C & Svelto M. Altered aquaporin-4 expression in human muscular dystrophies: a common feature? *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2002; 16(9): 1120-2.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
- Zekeridou A & Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(4): 1-10.
- Pittock SJ & Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: A decade later. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2016; 1366(1): 20-39.
- Zhivodernikov IV, Kirichenko TV, Markina YV, Postnov AY & Markin AM. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(21): 15772.
- Tonk CH, Shousrah SH, Babczyk P, El Khaldi-Hansen B, Schulze M, Herten M, et al. Therapeutic treatments for osteoporosis—which combination of pills is the best among the bad? *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(3): 1393.
- Komori T. Roles of Runx2 in Skeletal Development. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 962(1): 83-93.

16. Wang LT, Lee YW, Bai CH, Chiang HC, Wang HH, Yen BL, et al. A rapid and highly predictive in vitro screening platform for osteogenic natural compounds using human Runx2 transcriptional activity in mesenchymal stem cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; 8(1): 607383.
17. Kwon YN, Im SY, Park YS, Ahn SH, Seo J, Kim SB, et al. Bone health in neuromyelitis optica: Bone mineral density and fractures. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 42(1): 102080.
18. Olsson A, Oturai DB, Sørensen PS, Oturai PS & Oturai AB. Short-term, high-dose glucocorticoid treatment does not contribute to reduced bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* (Houndmills, Basingstoke, England) 2015; 21(12): 1557-65.
19. Lopez A, Luna G, Mantilla G, Muñoz JV, Uriol-Alvino S & Lazo MC. Association between body mass index (BMI) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A systematic review with meta-analysis. *Neurology* 2024; 103(S 1): S120-S1.
20. Luo W, Wang X, Kong L, Chen H, Shi Z & Zhou H. Initial BMI effects on clinical presentation and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2023; 10(9): 1673-81.
21. Al-Khayyat SG, Falsetti P, Conticini E, D'Alessandro R, Bellisai F, Gentileschi S, et al. Bone-sparing effects of Rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis - retrospective study. *Reumatologia* 2021; 59(4): 206-10.
22. Hein G, Eidner T, Oelzner P, Rose M, Wilke A, Wolf G, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: A prospective open-label pilot study. *Rheumatology International* 2011; 31(2): 269-72.