دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۱، صفحه ۱۴۰ - ۱۱۹ (فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۵)
ISMJ 2016; 19(1): 119-140

تنظیم تشکیل و بازجذب استخوان توسط سیستم بتا آدرنرژیک

فاطمه محمدعلی [۱]، سعید آبرون [۱*]، امیر آتشی [۱]، مسعود سلیمانی [۱]،
سعید کاویانی [۱]، غلامرضا خمیسی‌پور [۲]

[۱] گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۲] گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۳/۶/۵- پذیرش مقاله: ۹۳/۱۱/۱۹)

چکیده

زمینه: متعاقب مطالعات اولیه‌ای که حضور گیرنده‌های بتا آدرنرژیک را بر سطح سلول‌های استخوانی نشان دادند، مطالعات متعددی به بررسی نقش سیستم بتا آدرنرژیک در تشکیل و بازجذب استخوان پرداختند. هدف از این مقاله مرور مطالعات در زمینه تأثیر سیستم بتا آدرنرژیک و واسطه‌های عصبی- استخوانی بر تنظیم هموستاز استخوان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مقاله مروری سنتی، بیش از ۱۰۰ مقاله چاپ شده در زمینه تأثیر آدرنرژیک بر بازسازی استخوان مورد بررسی قرار گرفت و بر پیشرفت‌های اخیر در این زمینه اشاره گردید.

یافته‌ها: بر اساس نتایج مطالعات مختلف دارویی، ژنتیکی و بالینی که به بررسی سیگنالینگ گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در سلول‌های استخوانی پرداخته‌اند، نشان داده شد که فعالیت آدرنرژیک سیستم عصبی سمپاتیک تنظیم کننده منفی توده استخوانی است. سیگنالینگ آدرنرژیک باعث مهار تکثیر استئوبلاست‌ها و افزایش سنتز استئوکلاست‌ها می‌شود.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته این مشاهدات و یافته‌های مرتبط از اهمیت بالایی برخوردار هستند چون باعث افزایش دانش ما در زمینه فیزیولوژی استخوان شده و منجر به شناسایی رویکردهای درمانی جدید در زمینه طراحی داروهای آنابولیک استخوان می‌شوند. مسلماً شناخت عوامل پایین دست سیستم بتا آدرنرژیک می‌تواند در تصمیم‌گیری در زمینه مداخلات درمانی مناسب، مفید باشد.

واژگان کلیدی: استخوان، استئوبلاست، استئوکلاست، گیرنده آدرنرژیک، بتاآدرنرژیک

*تهران، گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
E-mail:Abroun @modares.ac.ir

مقدمه

بافت استخوان یک نوع بافت هم‌بند اختصاصی و به شدت سازمان یافته است که به طور مداوم توسط چهار نوع سلول استئوسیت، استئوکلاست، استئوبلاست، و سلول‌های پوششی نوسازی می‌شود. برای حفظ عملکرد استخوان، این بافت به طور مداوم توسط استئوکلاست‌ها بازجذب شده و توسط استئوبلاست‌ها سنتز می‌شود، این فرآیند بازسازی استخوان نامیده می‌شود، که عملکرد اصلی آن تجدید بافت استخوان به منظور حفظ استحکام استخوان است (۱ و ۲).

فرایند تشکیل و بازجذب استخوان توسط دو سطح متفاوت موضعی و محیطی تنظیم می‌شود. تنظیم موضعی با تعاملات مستقیم استئوبلاست با استئوکلاست و تعاملات بین سلول‌های ایمنی و استخوانی انجام می‌شود (۳). تنظیم مرکزی بازسازی استخوان توسط سه محور: ۱) هیپوتالاموس- هیپوفیز- تیروئید، ۲) سیستم عصبی سمپاتیک و ۳) سیستم عصبی پاراسمپاتیک انجام می‌شود (۴-۷).

عملکرد دو محور سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک توسط فعالیت آدرنرژیک و کولینرژیک (که بازوهای عملکردی سیستم عصبی اتونوم هستند) میانجی‌گری می‌شود (۴). سیستم عصبی سمپاتیک مهم‌ترین ارتباط فیزیولوژیکی بین سیستم اعصاب مرکزی و بافت استخوان است (۸). فعالیت آدرنرژیک سیستم عصبی سمپاتیک تنظیم کننده منفی توده استخوانی است و فعالیت کولینرژیک آن به نفع افزایش توده استخوانی می‌باشد (۹).

سیستم عصبی آدرنرژیک از کاتکول آمین‌ها (اپی نفرین و نوراپی نفرین) به‌عنوان واسطه‌های عصبی استفاده می‌کند و اتصال کاتکول آمین‌ها به گیرنده‌های آدرنرژیک باعث تحریک سیستم عصبی سمپاتیک می‌شود. مطالعات عمده در توصیف اثرات گیرنده آدرنرژیک بر استخوان به دنبال این کشف که لپتین، (هورمون مشتق از چربی) مهار کننده تشکیل استخوان است آغاز شد (۱۰) از آنجا که بین وزن بدن و تراکم استخوان و همچنین بین نقص عملکرد غدد جنسی و پوکی استخوان ارتباط وجود دارد، در ابتدا تصور می‌شد عامل مشترکی تنظیم کننده وزن بدن، غدد جنسی و توده استخوانی باشد. لپتین عملکردهای اصلی فیزیولوژیکی، از جمله تنظیم وزن بدن و تولید مثل، را از طریق هیپوتالاموس انجام می‌دهد و یک مهار کننده قوی استخوان در داخل بدن است که احتمالاً از طریق سیستم اعصاب مرکزی اقدام می‌کند (۱۳-۱۱). فنوتیپ توده استخوانی حجیم در چند مدل موشی لیپودیستروفیک (که با عدم حضور یا سطوح پایین لپتین سرمی و وزن طبیعی بدن شناخته می‌شود) بیشتر حمایت کننده اثر مهاری لپتین بر تشکیل استخوان می‌باشد (۱۴ و ۱۵).

گیرنده‌های آدرنرژیک به خانواده بزرگ پروتئین‌های هفت‌بار گذر از غشا تعلق دارند که از طریق پروتئین‌های اتصال یابنده به نوکلئوتید گوانین (پروتئین G) انتقال سیگنال را انجام می‌دهند و به آگونیست‌های فیزیولوژیک اپی نفرین یا نور اپی نفرین پاسخ می‌دهند. گیرنده‌های آدرنرژیک به دو نوع آلفا و بتا تقسیم می‌شوند. نوع آلفا به زیر گروه‌های آلفا ۱ و ۲ و گیرنده‌های بتا به زیر گروه‌های بتا ۱، ۲ و ۳ طبقه‌بندی می‌شوند. با اینکه این گیرنده‌ها در انتشار سیگنال عصبی از یک نورون به نورون دیگر، و یا به یک اندام (به عنوان مثال عضله) شناخته شده‌اند، شواهد نشان می‌دهد که این گیرنده‌ها توسط طیف گسترده‌ای از سلول‌ها بیان می‌شوند و بسیاری از اعمال سلولی را میانجی‌گری می‌کنند (۱۶). پس از کشف این حقیقت که استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها گیرنده‌های بتا-۲- آدرنرژیک را بیان می‌کنند (که مهم‌ترین گیرنده برای آزادسازی نوراپی

نفرین توسط نورون‌های سمپاتیک می‌باشد)، مطالعات مختلفی به بررسی تأثیر سیستم عصبی سمپاتیک بر تشکیل و بازجذب استخوان پرداختند. نتایج مطالعات مختلف نشان داد که سیستم عصبی آدرنرژیک با اثرات مهاری بر تکثیر استئوبلاست‌ها باعث مهار تشکیل استخوان می‌شود (۱۰ و ۱۷) و ازسوی دیگر با تحریک سنتز و تکثیر استئوکلاست‌ها باعث افزایش بازجذب استخوان‌ها می‌شود (۲۰-۱۸).

هدف از این مقاله مرور مطالعات مختلف مرتبط با نقش سیگنالینگ بتا آدرنرژیک در تنظیم هموستاز استخوان می‌باشد. در ابتدا اثرات سیستم بتا آدرنرژیک بر استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان و همچنین بر استئوکلاست‌ها و بازجذب استخوان بررسی می‌شود. در ادامه نقش واسطه‌های عصبی مختلف بر استخوان را بررسی خواهیم کرد و در نهایت با بررسی نتایج مطالعات آزمایشگاهی، مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی به مرور کلی اثرات سیستم بتا آدرنرژیک بر تشکیل و بازجذب استخوان می‌پردازیم. مسلماً بررسی مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر سیستم بتا آدرنرژیک بر استخوان در کشف روش‌های جدید در درمان بیماری‌های مرتبط با استخوان و پوکی استخوان کمک کننده خواهد بود.

اثرات سیستم بتا آدرنرژیک بر استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان

تأثیر سیستم بتا آدرنرژیک بر استئوبلاست‌ها اولین بار در سال ۱۹۵۰ بررسی گردید (۲۱). تحقیقات بعدی، افزایش cAMP متعاقب تیمار با اپی نفرین و آگونیست‌های بتا آدرنرژیک نشان دادند (۲۵-۲۲).

سپس در مطالعات مختلف حضور گیرنده‌های بتا آدرنرژیک بر سطح رده‌های سلولی مختلف استئوبلاستی و استئوبلاست‌های پریماری موشی نشان داده شد (۲۸-۲۶). فراوان‌ترین گیرنده در میان گیرنده‌های بتا آدرنرژیک بر سطح استئوبلاست‌ها، گیرنده بتا- ۲- آدرنرژیک می‌باشد (۲۹). برخلاف گیرنده‌های بتا-۲ آدرنرژیک گیرنده‌های بتا ۱ و ۳ در سطح رده‌های سلولی استئوبلاستی و استئوبلاست‌های موشی بیان بسیار کمی دارند (۲۹).

مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر گیرنده‌های بتا-۲-آدرنرژیک بر سلول‌های استخوانی نشان داده‌اند که مکانیسم احتمالی تأثیر آن به این ترتیب است که گیرنده‌های بتا-۲-آدرنرژیک فعال شده با GSα (زیر واحدی از گیرنده‌های اتصال یابنده به پروتئین G) باعث فعال شدن آدنیلات سیکلاز و تولید cAMP می‌شوند که منجر به فعال شدن پروتئین کیناز A (PKA) می‌شود که PKA فعال شده به عنوان واسطه پایین دست این مسیر سیگنالینگ باعث فسفوریلاسیون پروتئین‌های هدف مختلف، فاکتورهای رونویسی مختلف، کینازها و گیرنده‌های سطح سلول، از جمله خود گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک می‌شود که تمایز استئوبلاست و سنتز کلاژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۷ و ۳۰).

بیان گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در استئوبلاست‌ها و اثر آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک بر تشکیل استخوان پیشنهاد می‌کند که سیگنالینگ سمپاتیک، گیرنده‌های آدرنرژیک را بر سطح استئوبلاست‌ها مورد هدف قرار می‌دهد (۳۱). در حمایت از این نتایج، حذف ژن گیرنده بتا -۲- آدرنرژیک (Adr β 2)، و همچنین کمبود آدنیلیل سیکلاز ۵، (یک مدیاتور پایین دست سیگنالینگ گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک)،هر دو منجر به ایجاد فنوتیپ توده استخوانی حجیم می‌شوند (۳۲ و ۳۳).

مهم‌تر از همه اینکه، این توده استخوانی حجیم در غیاب اختلالات اندوکرینی و متابولیکی، در موش OB/OB گزارش شد. بنابراین این نتایج نشان می‌دهد که سیگنالینگ سمپاتیک از طریق گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک در استئوبلاست‌ها مانع از تشکیل استخوان می‌شود، و توده استخوانی حجیم در موش OB/OB به علت کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک آن است. علاوه‌بر این، این واقعیت که تزریق داخل مغزی لپتین در موش با نقص در گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک باعث کاهش توده استخوانی نمی‌شود نشان می‌دهد که نه تنها سیستم عصبی سمپاتیک، از طریق گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک، باعث مهار لپتینی تشکیل استخوان می‌شود، بلکه نشان می‌دهد که هیچ واسطه دیگری این عمل را انجام نمی‌دهد. مکانیسمی که به موجب آن این عملکرد ضد استخوانی سیستم اعصاب سمپاتیک رخ می‌دهد به نظر می‌رسد شامل مهار تکثیر و عملکرد استئوبلاست‌ها باشد (۲۰).

از مدل‌های موشی مختلف و همچنین از روش‌های دارویی برای نشان دادن وجود ارتباط بین سیستم آدرنرژیک و استئوبلاست‌ها در داخل بدن استفاده شده است. فقدان دوپامین بتا هیدروکسیلاز، (آنزیم تولیدکننده نوراپی نفرین (NE) منجر به تأخیر در افزایش توده استخوانی می‌شود (۳۴). توده استخوانی افزایش یافته در موش با نقص در گیرنده بتا -۲- آدرنرژیک و همچنین موش تحت درمان با پروپرانولول مشاهده شد (۳۵). بنابراین، وجود انواع مختلف گیرنده‌های آدرنرژیک در ریز محیط مغز استخوان و پری استئوم نشان می‌دهد که سیستم عصبی سمپاتیک از طریق گیرنده‌های آدرنرژیک در استئوبلاست‌ها تشکیل استخوان را کنترل می‌کند. از سوی دیگر بیان گیرنده‌ی آدرنرژیک در سلول‌های دیگر به غیر از استئوبلاست‌ها در ریز محیط استخوان نشان می‌دهد که سیگنالینگ عصبی ممکن است بازسازی استخوان را به‌طور غیرمستقیم، از طریق رده‌های سلولی دیگر مانند استئوکلاست‌ها، سلول‌های چربی یا سلول‌های ایمنی تنظیم کند. تولید موش‌های حذف ژن شده از نظر این گیرنده‌ها، (از جمله گیرنده بتا-۲-آدرنرژیک) در رسیدن به پاسخ این سؤالات بسیار کمک کننده خواهد بود.

اثرات سیستم آدرنرژیک بر استئوکلاست‌ها و باز جذب استخوان

نگاه دقیق‌تر به موش فاقد گیرنده بتا -۲- آدرنرژیک که با نقص در استئوکلاستوژنز[1] همراه است، نشان می‌دهد که بازوی دیگر بازسازی استخوان (یعنی بازجذب استخوان)، نیز توسط سیستم اعصاب سمپاتیک (SNS)[2] و احتمالاً مراکز هیپوتالامیک تنظیم می‌شود. با اینکه استئوکلاست‌ها گیرنده بتا -۲- آدرنرژیک را بیان می‌کنند (۳۶)، اما نشان داده شده است که اثرات In vivo سیستم اعصاب سمپاتیک بر استئوکلاستوژنز عمدتاً غیرمستقیم و با واسطه استئوبلاست‌ها، (یعنی از طریق گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک و تحریک بیان فاکتور اصلی تمایز استئوکلاستی (لیگاند گیرنده فعال کننده[3] NF-kB (RANKL)[4]، می‌باشد (۲۰). در این مطالعات، مارکر تمایز استئوبلاستی، (یعنی فاکتور رونویسی[5]ATF4 (۳۵) به عنوان یک هدف رونویسی سیگنالینگ بتا-۲- آدرنرژیک در استئوبلاست‌ها و به عنوان یک عامل لازم برای افزایش با واسطه بتا-۲- آدرنرژیک در بیان

[1] Osteoclastogenesis
[2] sympathetic nervous system
[3] nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
[4] Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
[5] Activating transcription factor 4

RANKL شناخته شد (۳۷). ATF4 پس از تحریک بتا-۲- آدرنرژیک توسط نوراپی نفرین یا ایزوپرترنول، توسط پروتئین کیناز A فسفوریله می‌شود و به‌طور مستقیم به پروموتر RANKL متصل می‌شود و باعث فعال کردن رونویسی ژن RANKL می‌شود. بر این اساس، در هم کشتی[6] استئوبلاست / استئوکلاست، تیمار استئوبلاست‌ها با ایزوپرترنول باعث تحریک تمایز پیش‌سازهای استئوکلاست جدا شده از هر دو موش نوع وحشی و فاقد گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک شد. این اثرات زمانی که از استئوبلاست‌های فاقد گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک استفاده شد از بین رفت، که نشان می‌دهد اثر اصلی سیستم عصبی سمپاتیک بر استئوکلاستوژنز نیاز به استئوبلاست‌ها و گیرنده‌های بتا-۲- آدرنرژیک دارد. در in vivo، تزریق داخل مغزی لپتین نقص بازجذب استخوانی موش فاقد گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک را اصلاح نمی‌کند، که نشان می‌دهد لپتین استئوکلاستوژنز را از طریق سیستم عصبی سمپاتیک و گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک تنظیم می‌کند (۲۰).

مشاهدات دیگری در موش فاقد گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک، منجر به شناسایی مسیر دیگری در تنظیم بازجذب استخوان شد. عدم حضور لپتین در موش OB/OB باعث افزایش تکثیر و عملکرد استئوبلاست و در نتیجه تشکیل استخوان می‌شود، اما منجر به افزایش در تعداد استئوکلاست‌ها نیز می‌شود، که به نظر می‌رسد ثانویه به هیپوگنادیسم ناشی از فقدان این هورمون باشد. موش OB/OB را می‌توان از موش‌های فاقد گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک با چاقی و کاهش در بیان CART[7] هیپوتالامیک افتراق داد، که تأکید کننده نقش CART به عنوان یک کاندید سیستم اعصاب مرکزی در تنظیم تحلیل استخوان می‌باشد. CART نوروپپتیدی است که به‌طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی (شامل سلول‌های عصبی هیپوتالاموس) و همچنین در بافت‌های محیطی از قبیل پانکراس بیان می‌شود (۳۸). با در نظر گرفتن نقش حیاتی CART در تنظیم تحلیل استخوان، مدل‌های حیوانی با عدم بیان، بیان کاهش یافته یا افزایش یافته در CART هیپوتالامیک تولید شدند. افزایش بیان CART با فنوتیپ استخوانی افزایش یافته همراه بود (۳۹). موش فاقد CART فنوتیپ توده استخوانی کاهش یافته را نشان می‌داد که ناشی از افزایش استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان می‌باشد (۲۰).

این چرخه تحلیل استخوان تنظیم شده توسط CART ممکن است در انسان نیز حفاظت شده باشد و مشاهده شده است که افراد با افزایش سطح سرمی CART، با افزایش تراکم مواد معدنی استخوان (BMD)، و کاهش تحلیل استخوان همراه بودند (۲۰ و ۴۰).

مکانیسم مولکولی عملکرد CART بر تحلیل استخوان هنوز مبهم باقی مانده است و ممکن است شامل سیستم عصبی سمپاتیک یا مسیرهای مستقل نورواندوکرینی باشد، اما در نهایت RANKL نیز درگیر می‌باشد چرا که استخوان‌های فاقد CART سطح بالاتری از RANKL نسبت به استخوان‌های موش نوع وحشی نشان می‌دهند (۲۰). در نتیجه، به نظر می‌رسد همانند تشکیل استخوان، استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان نیز تحت کنترل واسطه‌های عصبی باشد، اما در هر دو مورد به نظر می‌رسد، وابسته به استئوبلاست‌ها و بیان RANKL باشد.

در پیش‌سازهای استئوکلاست انسانی، کاتکول آمین‌ها باعث القاء بلوغ و تحریک فعالیت استئوکلاستی می‌شوند (۳۶)، همچنین در سلول‌های چند هسته‌ای

[6] Co-Culture
[7] cocaine- and amphetamine-regulated transcript

شبه استئوکلاستی انسانی، ایزوپرنالین (آگونیست بتا آدرنرژیک) و اپی‌نفرین (آگونیست آلفا و بتا آدرنرژیک) باعث افزایش بیان مارکرهای استئوکلاستی بالغ مانند کاتپسین K و افزایش فعالیت باز جذبی آن می‌شود (۴۱).

به‌طور خلاصه، تحریک آدرنرژیک باعث افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها و در نتیجه بازجذب فضای استخوانی می‌شود، تحریک بتا ۲- آدرنرژیک همزمان باعث مهار عملکرد استئوبلاست‌ها نیز می‌شود و در نتیجه ناهماهنگی نسبی در تشکیل و تحلیل استخوان رخ می‌دهد که باعث تعادل منفی مینرالیزاسیون استخوان می‌شود.

سایر واسطه‌های عصبی- استخوانی

نوروپپتید Y[8] در هیپوتالاموس و همچنین بافت‌های محیطی از جمله سیستم عصبی سمپاتیک، بافت عروقی، استئوبلاست و استئوسیت‌ها تولید می‌شود (۴۲). NPY از طریق حداقل ۵ گیرنده Y (Y1، Y2، Y4، Y5 و Y6) عمل می‌کند. همه این گیرنده‌ها در هیپوتالاموس بیان می‌شوند اما گیرنده Y1 مهم‌ترین گیرنده بر سطح استئوبلاست‌هاست (۴۳). مهار NPY یا حذف ژنی گیرنده Y1 با افزایش حجم استخوان فمور موش و بهبود شکستگی همراه است (۴۴ و ۴۵). همچنین NPY تنظیم کننده اثرات لپتین است (۴۶). کاهش لپتین سرمی یا مقاومت لپتینی (که در افراد چاق دیده می‌شود) می‌تواند از طریق فعالسازی تولید NPY منجر به کاهش تشکیل استخوان‌های قشری شود (۴۷).

روی هم رفته به‌دلیل افزایش تراکم معدنی استخوان در موش‌های فاقد گیرنده Y1، عدم حضور فنوتیپ استخوانی در موش‌های فاقد گیرنده Y1 به خصوص در هیپوتالاموس و کاهش تعداد سلول‌های مغز استخوان متعاقب تیمار با NPY می‌توان نتیجه گرفت NPY به‌طور منفی بر پارامترهای استخوانی تأثیر می‌گذارد.

نورومدین U[9] نوروپپتید دیگری است که در نورون‌های هیپوتالاموس و روده کوچک بیان می‌شود و نقش تنظیم‌کنندگی اشتها و فعال سازی سیستم سمپاتیک را دارد (۴۸)، بیان نورومدین U نیز توسط لپتین تنظیم می‌شود. در مدل موشی با نقص در NMU چاقی مشاهده می‌شود (۴۹). همچنین این نوروپپتید در تنظیم توده استخوان نیز نقش دارد.

موش‌های با نقص در NMU فنوتیپ توده استخوانی حجیم ناشی از افزایش تشکیل استخوان را نشان می‌دهند (۵۰).

از آنجا که گیرنده‌های NPY و NMU هر دو اثرات منفی لپتین بر استخوان را واسطه‌گری میکنند، بنابراین داروهایی که باعث مهار NPY و یا NMU شوند را می‌توان در درمان پوکی استخوان و بیماری‌های استخوانی استفاده کرد.

اندو کانابینوئیدها[10]، مولکول‌های اندوژن سیگنالینگ چربی هستند که در غشای سلولی از پیش‌سازهای فسفولیپیدی ساخته می‌شوند و با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی باعث ایجاد خواص شبه کانابیس (ماده مخدر موجود در ماری جوآنا) می‌شوند (۵۱).

اندوکانابینوئیدها در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلفی همچون اشتها، تنظیم جذب مواد غذایی، تعادل انرژی و احساس درد نقش دارند (۵۲). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اندوکانابینوئیدها نیز در تنظیم هموستاز استخوان نقش دارند (۵۳ و ۵۴). اندوکانابینوئیدها از طریق رسپتورهای CB1[11] و

[8] NPY

[9] NMU
[10] *endocannabinoid*
[11] *cannabinoid receptor-1*

CB2[12] هفت‌بار گذر از غشاء انتقال سیگنال انجام می‌دهند، و بیان بالایی در سیستم اعصاب مرکزی دارند (۵۷-۵۵). CB1در سیستم اعصاب مرکزی و سیستم اعصاب محیطی (PNS)[13] بیان می‌شود و منجر به اثرات بسیاری از داروهای اندوکانابینوئیدی می‌شود. سیگنالینگ CB1 مانع از آزادشدن نوراپی نفرین (NE) توسط نورون‌های سمپاتیک می‌شود (۵۸ و ۵۹) و پیشنهاد می‌کند که توده استخوانی کاهش یافته در موش‌های با نقص در CB1 ممکن است حداقل تاحدی به دلیل افزایش سیگنالینگ نوراپی نفرین، ناشی از فقدان CB1 در پایانه‌های عصبی پیش سیناپسی باشد. افزایش آراشیدونوئیل گلیسرول-۲ با مهار آزادشدن نوراپی نفرین از پایانه‌های سمپاتیک استخوان همراه است که باعث کاهش مهار تشکیل استخوان می‌شود (۶۰).

از سوی دیگر، CB2 عمدتاً در بافت‌های محیطی، از جمله استئوبلاست، استئوسیت و استئوکلاست بیان می‌شود. موش‌های با نقص در CB2 با افزایش تحلیل استخوان مرتبط با سن همراه بودند که ناشی از بازگردش بالای استخوانی است. مطالعات مختلف دارویی در in vitro، افزایش توده استخوانی را متعاقب تیمار با آگونیست‌های گیرنده‌اند و کانابینوئیدی (با اثرات مستقیم بر استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها) نشان داده‌اند (۶۳-۶۱).

داده‌ها در زمینه اثر اندوکانابوئیدها بر سیستم اسکلتی در انسان محدود است. در انسان پلی‌مورفیسم در ژن CNR2 که کدکننده بیان گیرنده‌های کانابوئیدی است قویا با استئوپورز پس از یائسگی مرتبط است (۶۴). همچنین مطالعاتی، ارتباط CB2 و کاهش توده استخوانی در زنان را نشان داده‌اند (۶۵ و ۶۶). بنابراین نشان می‌دهد که می‌توان از این ترکیبات در درمان بیماری‌های استخوانی استفاده کرد (۶۷).

تعدادی از پپتیدهای مشتق از عصب نیز شناخته شده‌اند که در لیست رو به افزایش مولکول‌های تنظیم کننده بازسازی استخوان قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، برخلاف ژن‌های eNOS[14] و iNOS[15]، که هر دو در استئوبلاست‌ها بیان می‌شوند، NOS نورونی (nNOS) در استئوبلاست‌ها تشخیص داده نشده است، اما به شدت در سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود (۶۸). استئوبلاست‌های استخراج شده از موش‌های فاقد nNOS هیچ‌گونه نقص در تکثیر و تمایز را نشان نمی‌دهند (۶۹). بنابراین این نتایج منجر شد که nNOS به عنوان تنظیم کننده منفی بازسازی استخوان شناسایی شود.

تعدادی از مطالعات بر اساس بیان سیگنالینگ گلوتامات در سلول‌های استخوانی و حضور اعصاب گلوتامینرژیک[16] در استخوان پیشنهاد داده‌اند که سیگنالینگ گلوتامات ممکن است در تنظیم هموستاز استخوان نقش داشته باشد (۷۳-۷۰).

آمین‌های فعال مانند دوپامین و سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین) نیز ممکن است در تنظیم هموستاز استخوان نقش داشته باشند. سروتونین در دوازدهه و مغز از تریپتامین سنتز می‌شود. مقادیر بسیار کمی از سروتونین نیز در بافت استخوان تولید می‌شود. هر دو منبع تولید سروتونین باعث تنظیم بازسازی مجدد استخوان می‌شوند. داده‌های موجود اثرات مستقل سلولی سیگنالینگ سروتونین در استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها را نشان داده‌اند (۷۴ و ۷۵). موش‌های فاقد ناقل دوپامین (DAT)[17]

[12] *cannabinoid receptor -2*
[13] *peripheral nervous system*
[14] endothelial nitric oxide synthase
[15] Inducible nitric oxide synthase
[16] *glutaminergic*
[17] *dopamine active transporter*

فنوتیپ توده استخوانی کاهش یافته را نشان می‌دهند (۷۶ و ۷۷). از سوی دیگر، موش‌های تحت درمان با سروتونین، تراکم معدنی استخوانی [18]افزایش یافته‌ای را نشان می‌دادند (۷۸) و کمبود ترانسپورتر سروتونین (HTT) (۷۹) و یا گیرنده‌های سروتونین (HTR) (۸۰) در موش باعث فنوتیپ توده استخوانی کاهش یافته به دلیل کاهش در تشکیل استخوان می‌شود. مهار فارماکولوژیک بازجذب سروتونین با مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs)[19] نیز همان اثرات را داشت (۸۰) مطالعه گذشته‌نگر اخیری که ۱۱ سال را مورد بررسی قرار داده بود، نشان داد که مصرف کنندگان مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین تراکم استخوانی کمتری نسبت به گروه کنترل دارند (۸۱).

پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین (CGRP)[20] که توسط پایانه‌های عصبی ترشح می‌شود نیز از دیگر عوامل عصبی است که ممکن است با مکانیسمی مستقیم بر بیولوژی استئوبلاست‌ها تأثیر بگذارد. CGRP توسط سلول‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی ساخته می‌شود و به گیرنده بیان شده توسط استئوبلاست‌ها متصل می‌شود (۸۲). CGRP باعث سیگنالینگ داخل سلولی استئوبلاست‌ها (۸۵–۸۳)، تحریک تکثیر (۸۶)، سنتز فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها، سنتز کلاژن و تشکیل استخوان می‌شود (۸۷) CGRP همچنین باعث افزایش کلنی‌های استخوانی تشکیل شده از سلول‌های استرومایی مغز استخوان در شرایط in vitro می‌شود (۹۰–۸۸). CGRP همچنین ممکن است به عنوان یک فاکتور اتوکرین که توسط استئوبلاست‌ها بیان می‌شود عمل کند (۹۱ و ۹۲). در توافق با این فرضیه، موش‌های تراریخت با بیان افزایش یافته ژن CGRP در استئوبلاست‌های تمایز یافته، افزایش در حجم استخوان به علت افزایش در میزان تشکیل استخوان را نشان می‌دادند (۹۳). فیبرهای حاوی CGRP در تماس با استئوکلاست‌ها در ریز محیط استخوان نیز شناسایی شده‌اند که، نشان می‌دهد CGRP ممکن است در کنترل تمایز یا عملکرد استئوکلاست‌ها نیز نقش داشته باشد (۹۴ و ۹۵).

CGRP باعث مهار بازجذب استخوان در شرایط آزمایشگاهی نیز می‌شود (۹۹–۹۶) .با این حال، هیچ ناهنجاری تحلیل استخوانی در موش فاقد CGRP مشاهده نشده است (۱۰۰).

مولکول‌های شناخته شده مهم در بیولوژی نورون‌ها، از جمله" افرین‌ها [21] " (نوروتروفین و سمافورین) نیز با نقششان در بیولوژی استخوان شناخته شده‌اند (۱۰۴–۱۰۱). دستکاری‌های ژنتیکی با ایجاد جهش‌های حذفی و یا جهش‌های کسب عملکرد، در ژن‌های سیستم اعصاب مرکزی در سلول‌های استخوانی، در نشان دادن بیشتر ارتباط in vivo این عوامل مشتق شده از عصب بر بازسازی استخوان مؤثر خواهد بود.

تأثیر سیستم آدرنرژیک برتوده، ساختار و استحکام استخوانی

همان‌طور که در بخش قبل اشاره گردید سیستم عصبی بتا آدرنرژیک بر استئوبلاست‌ها و سلول‌های استخوانی تأثیر می‌گذارد. در این بخش با بررسی مطالعات فارماکولوژیک در محیط کشت، مدل‌های موشی و کارآزمایی‌های بالینی به بررسی تأثیر سیستم عصبی آدرنرژیک بر تنظیم توده استخوانی می‌پردازیم.

[18] bone mineral density
[19] Selective serotonin reuptake inhibitors
[20] *Calcitonin gene related peptide*
[21] ephrins

مطالعات فارماکولوژیک آگونیست‌های آدرنرژیک

مطالعات انجام شده بر روی اثرات آگونیست‌های آدرنرژیک بر استخوان نتایج بحث برانگیز و، گاهی مخالف را در بر داشته است. در مطالعه‌ای که توسط لی (Li) و همکاران (۱۰۵) در سال ۲۰۱۰ انجام شد افزایش mRNA و پروتئین گیرنده بتا ۲ آدرنرژیک را در طی تمایز استئوبلاستی نشان دادند. در این مطالعه که بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از مغز استخوان موش انجام شده بود، مهار تراکم ندول‌های استخوانی و کاهش بیان ژن‌های اختصاصی تمایز استئوبلاستی متعاقب تیمار با ایزوپرترنول و افزایش آن متعاقب تیمار با پروپرانولول به صورت وابسته به مقدار نشان داده شد.

در مطالعه ایتکن (Aitken) و همکاران (۱۰۶)، که بر استئوبلاست‌های جدا شده با کلاژناز از استخوان جمجمه موش انجام شد اثرات چشمگیری از ایزوپرترنول بر استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان مشاهده نکردند اما بیان ژن‌های مختص استئوکلاست افزایش پیدا کرده بود و پیشنهاد دادند که اثرات ایزوپرترنول بر استئوکلاست‌ها می‌تواند اثرات غیرمستقیمی بر رده استئوبلاستی نیز داشته باشد.

در مطالعه‌ای دیگر کاهش سنتز اکسی‌توسین توسط استئوبلاست‌ها متعاقب تیمار با آگونیست‌های بتا آدرنرژیک مشاهده شد. اکسی توسین با القای تمایز استئوبلاست به استئوبلاست‌های بالغ توده استخوانی را تنظیم می‌کند. بنابراین پیشنهاد شد که اثرات منفی تحریک آدرنرژیک بر تشکیل استخوان تاحدودی به علت کاهش سنتز اکسی‌توسین می‌باشد (۲۹).

پی‌یروز (Pierroz) کاهش تشکیل استخوان و تعداد استئوبلاست را در موش تحت درمان با ایزوپرترنول گزارش کرده بود (۱۰۷). نتایج مشابهی با استفاده از تعدادی از آگونیست‌های اختصاصی بتا آدرنرژیک، یعنی سلنبوترول[22] و سالبوتامول[23] گزارش شده است (۱۱۰-۱۰۸).

در مطالعه دیگری نشان داده شد که حذف رسپتورهای بتا ۱ و ۲ آدرنرژیک منجر به فنوتیپ‌های استخوانی متفاوتی می‌شود. سیگنالینگ بتا ۱ آدرنرژیک بواسطه IGF-1[24] دارای اثرات آنابولیک بر استخوان است درحالی‌که سیگنالینگ بتا ۲ آدرنرژیک به‌واسطه بیان RANKL در سطح استئوبلاست‌ها باعث افزایش تحلیل استخوان می‌شود (۱۱۱).

همان‌طور که اشاره گردید مسیر احتمالی سیگنالینگ بتا آدرنرژیک شامل فعالسازی پروتئین کیناز A می‌باشد. این نتایج با مطالعه‌ای که نشان داد اثرات ایزوپرترنول توسط مهارکننده PKA (یعنی H89) از بین می‌رود اثبات شد (۱۰۵). مطالعات مختلف افزایش cAMP وابسته به دز را در پاسخ به، آگونیست بتا-آدرنرژیک (ایزوپرترنول) در کشت‌های اولیه استئوبلاست نشان داده‌اند، که می‌توان آن را با بلاکر غیر انتخابی، (پروپرانولول) و سلول‌های با نقص گیرنده‌های بتا-۲- آدرنرژیک بلوکه کرد (۱۱۲).

تورکسن (Turksen) و همکاران (۱۱۳) نشان دادند که فعال کننده cAMP (فورسکولین)[25] در غلظت‌های کم باعث افزایش تشکیل ندول‌های استخوانی در موش می‌شود در حالی‌که در غلظت‌های بالا اثرات مهاری دارد. و فورسکولین باعث مهار فنوتیپ استئوبلاستی می‌شود (۱۱۴ و ۱۱۵). عواملی که فعالیت cAMP را مهار می‌کنند تمایز استئوبلاستی را افزایش می‌دهند (۱۱۴).

[22] Clenbuterol
[23] salbutamol
[24] Insulin Growth Factor 1
[25] forskolin

لی (Li) و همکاران (۱۱۶) نشان دادند که دی بوتیریل – cAMP (d-cAMP) بیان RUNX2 را در کندروسیت‌ها مهار می‌کند و H89 مهار RUNX2 را از بین می‌برد. با این وجود نتایج عکسی از برخی مطالعات گزارش شده است (۱۱۷ و ۱۱۸). تیمار سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی با (d-cAMP) باعث تحریک بیان مجموعه‌ای از ژن‌های استئوبلاستی در in vitro و تشکیل استخوان در in vivo می‌شود (۱۱۷). این تفاوت‌ها احتمالاً به زمان و طول مدتی که مهارکننده یا فعال کننده حضور دارد بستگی دارد اما مسلماً غلظت مهار کننده یا فعال کننده و همچنین ماهیت سیستم کشت سلول نیز در این تفاوت‌ها نقش دارند.

در سلول‌های شبه استئوبلاستی، فعال شدن cAMP و PKA به واسطه گیرنده بتا -۲-آدرنرژیک منجر به بیان ژن C-fos می‌شود (۱۱۹) پروتئین C-fos با پروتئین C- jun، هترودایمری تشکیل می‌دهد که باعث تنظیم رونویسی از ژن‌های پاسخ دهنده به فاکتوررونویسی AP-1 مانند استئوکلسین، آلکالن فسفاتاز و کلاژن نوع ۱ در سلول‌های استخوان موش و سلول‌های استئوسارکوم انسان می‌شود (۱۲۰) .

مطالعات انجام شده در مدل‌های موشی، نشان می‌دهند که تشکیل استخوان، تعداد استئوبلاست‌ها و سطوح مواد معدنی در موش تحت درمان با آگونیست غیرانتخابی بتا-۲- آدرنرژیک (ایزوپرترنول) یا آگونیست‌های انتخابی (مثل سلنبوترول یا سالبوتامول) کاهش می‌یابد و از سوی دیگر افزایش چشمگیر در مارکرهای باز جذب استخوانی پس از استفاده از آگونیست‌های بتاآدرنرژیک مشاهده می‌شود (۱۰۸). علاوه بر این، آگونیست بتا آدرنرژیک به طور قابل توجهی باعث کاهش میزان لپتین می‌شود، که احتمالاً ثانویه به کاهش توده چربی است، و این کاهش در ارتباط با پارامترهای بازجذب استخوان است (۱۲۱). کاهش میزان لپتین درپاسخ به آگونیست‌های آدرنرژیک می‌تواند کمک به مهار تشکیل استخوان‌های قشری کند (۱۲۲). این مطالعات نشان می‌دهند که تحریک آدرنرژیک باعث کاهش تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها و افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها و در نتیجه تعادل منفی هموستاز استخوان می‌شوند.

چندین مطالعه بالینی در انسان وجود دارد که در آن تحریک بیش از حد سیستم آدرنرژیک با کاهش توده استخوانی و یا افزایش شکنندگی استخوان همراه است: استفاده کنندگان آگونیست بتا-۲ آدرنرژیک به‌عنوان گشاد کننده برونش (به عنوان مثال در بیماری آسم) با ریسک دو برابری شکستگی استخوان ران/ لگن همراه بودند. این خطر بسته به شدت بیماری به‌طور قابل توجهی بالاتر بود، و با استفاده همزمان آن با گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می‌یافت (۱۲۳). در بیماری دیستروفی سمپاتیک رفلکسی[26] (۱۲۴)، (که با فعالیت بیش از حد مسیر آدرنرژیک شناخته می‌شود)، نیز کاهش تراکم استخوان ناشی از افزایش بازجذب استخوان مشاهده می‌شود. ورزشکارانی که با آگونیست بتا ۲ آدرنرژیک دوپینگ می‌کنند (به خاطر اثرات آنابولیک آن بر عضله و اثرات کاتابولیک آن بر توده چربی) منجر به تحلیل استخوان و افزایش خطر شکستگی می‌شود. از این رو، کلمپ (Collomp) و همکاران (۱۲۵) کاهش ۴ درصدی محتوای مواد معدنی استخوان در ستون فقرات کمری در مردان کم تحرک و ورزشکاری که ۱۲ میلی‌گرم سالبوتامول خوراکی در روز در طول ۳ هفته دریافت می‌کردند را گزارش کردند.

[26] reflex sympathetic dystrophy

همچنین بیماران مبتلا به فئوکروموسایتوما و دیگر بیماری‌های افزایش سطح کاتکول آمین با افزایش تحلیل استخوان همراه هستند و برداشتن غده آدرنال باعث طبیعی شدن پارامترهای خونی تحلیل استخوان می‌شود (۱۲۶).

آنتاگونیست‌های آدرنرژیک

تاکنون مطالعات مختلفی به بررسی اثرات سیستم عصبی سمپاتیک بر استخوان با استفاده از آنتاگونیست‌های بتا آدرنرژیک، به خصوص پروپرانولول (بلاکر غیراختصاصی بتا آدرنرژیک) پرداخته‌اند. اثرات مفید پروپرانولول بر استخوان برای اولین بار توسط مینکوویتز (Minkowitz) و همکاران در سال ۱۹۹۱ در مدل موشی نشان داده شد (۱۲۷). آن‌ها نشان دادند که ۹ هفته درمان با پروپرانولول با دوز کم (۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) باعث افزایش پارامترهای استخوانی در هر دو بخش پری استئوم و اندوستئوم استخوان می‌شود. در نتیجه نشان دادند که پروپرانولول باعث افزایش تشکیل استخوان در مدل‌های موشی می‌شود.

بونت (Bonnet) و همکاران نیز تأیید کردند که دوزهای کم پروپرانولول باعث افزایش شاخص‌های تشکیل استخوان در مدل موشی می‌شود (۱۲۸).

مطالعات دیگر نیز همین اثرات پیشگیرانه پروپرانولول بر تراکم معدنی استخوان و ریز محیط ترابکولار استخوان در مدل‌های موشی را نشان دادند (۱۲۹-۱۳۱).

همچنین افزایش تعداد و سطح استئوبلاست در موش‌های تحت تیمار باپروپرانولول در مقابل کنترل مشاهده شده است (۱۳۲) این بالاتر بودن شاخص‌های تشکیل استخوان در موش (β2R-/-، Adr-/-) نیاز به، گیرنده بتا ۲- آدرنرژیک عملکردی را نشان می‌دهد.

تاکدا (Takeda) و همکاران، نشان دادند که پروپرانولول می‌تواند از دست دادن استخوان ستون فقرات ناشی از تزریق مرکزی لپتین در موش‌های جوان و یا در حال رشد را جلوگیری کند (۳۴).

هنگامی که پروپرانولول همراه با هورمون پاراتیروئید به‌طور متناوب تزریق شود، این داروها با اثرات هم‌افزایی برهم بر حجم استخوان و همچنین شاخص‌های استخوانی (BFR[27] و پارامترهای مینرالیزاسیون) تأثیر می‌گذارند، که نشان می‌دهد با جداسازی تشکیل استخوان از باز جذب استخوان، پروپرانولول به نفع تعادل مثبت مینرالیزاسیون استخوان عمل می‌کند (۱۳۳ و ۱۳۴).

نکته مهم در تفسیر نتایج حاصل از این مطالعات، غلظت‌های مختلف آنتاگونیست می‌باشد. برای این منظور از دوزهای افزایش یابنده پروپرانولول (۱، ۰، ۵ و یا ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز، به مدت پنج روز در هفته تا ۱۰ هفته) در موش‌های بالغ استفاده شد. یائوییتا (Yaoita) و همکاران (۱۳۵) اثرات وابسته به دوز پروپرانولول را در مدل‌های موشی نشان دادند. در مقابل، توده استخوانی موش تحت درمان با کمترین دوز پروپرانولول (۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت.

ژانگ (Zhang) و همکاران نشان دادند که درمان با پروپرانولول کاهش تراکم معدنی استخوان و ناحیه ترابکولار را تعدیل می‌کند و همچنین به‌طور قابل توجهی باعث کاهش سطح ادراری دئوکسی پیریدینولین[28] (مارکر مهم بازجذب استخوانی) در مقایسه با دارونما می‌شود (۱۳۶ و ۱۳۷).

[27] *Bone formation rate*
[28] deoxypyridinoline

بوتوکسامین[۲۹] که آنتاگونیست اختصاصی گیرنده بتا-۲- آدرنرژیک می‌باشد در دوزهای کم (۰/۱ و ۱میلی‌گرم/کیلوگرم) باعث کاهش تعداد استئوکلاست‌ها و کاهش سطح پلاسمایی اسیدفسفاتاز ۵ مقاوم به تارتارات (که مارکر بیوشیمیایی فعالیت استئوکلاستی است) می‌شود و از سوی دیگر اندکس‌های تشکیل استخوانی و غلظت پلاسمایی استئوکلسین (که نشاندهنده فعالیت استئوبلاست‌هاست) را افزایش می‌دهد اما در دوزهای بالاتر (۱۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) دارای اثرات مهاری بر استئوبلاست‌ها می‌باشد (۱۳۸).

مطالعات مختلفی به بررسی اثر آنتاگونیست بتا آدرنرژیک بر استخوان در انسان پرداخته‌اند. پاسکو (PASCO) و همکاران در مطالعه‌ای که بر جمعیت ۱۳۴۴ نفره از زنان یائسه با میانگین سنی ۷۰ سال انجام دادند، نشان دادند که استفاده از بلاکرهای بتا با کاهش خطر ابتلا به هر گونه شکستگی استخوان همراه است (۱۳۹).

در مطالعه‌ای که بر ۳۴۸۸ مرد با وزن بالای ۵۰ سال انجام شد، مصرف بتا بلاکرها به خصوص بتابلاکرهای اختصاصی با کاهش خطر شکستگی همراه بود (۱۴۰). شلینگر (Schlienger) و همکاران اثر محافظتی، بتا بلاکرها در برابر شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان را پیشنهاد کردند (۱۴۱). این گروه مطالعات خود را بر ۳۰۶۰۱ نفر از مصرف کنندگان بتا بلاکر انجام دادند. در مقابل، رجنمارک (Rejnmark) و همکاران (۱۴۲) هیچ تفاوتی در تراکم معدنی استخوان بین مصرف کنندگان بتا بلاکر با گروه کنترل مشاهده نکردند. علاوه بر این، آن‌ها خطر شکستگی بالاتر را در گروه تحت درمان با بتابلاکرها نسبت به گروه کنترل گزارش کردند، با این حال، قدرت آماری این مطالعه در تشخیص تفاوت تراکم معدنی استخوان به خاطر کم بودن تعداد جمعیت مورد مطالعه (۳۸ نفر) و اینکه جمعیت آن‌ها نسبت به مطالعات قبلی جوان‌تر بود (۵۰ ساله)، کم بود.

ارتباط بین شاخص‌های استخوانی و بتا بلاکرها در چندین کارآزمایی بالینی بررسی شده است. یکی از این مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی بود که به مقایسه پروپرانولول ۱۶۰ میلی‌گرم/روز در مقابل دارونما در مدت بیش از ۳ ماه، پرداخته بود که در آن استئوکلسین و دئوکسی پیریدینولین آزاد، در گروه مصرف کننده بتابلاکر کاهش یافته بود، اما هیچ تغییری در آلکالن فسفاتاز و یا C – ترمینال کلاژن نوع یک (CTX)[۳۰] (بیومارکر بازگردش استخوانی) مشاهده نشد. در نتیجه این نتایج هیچ مدرکی دال بر نقش بتا، بلاکرها در بازجذب استخوان انسان را نشان نداد (۱۴۳). در مطالعه مشاهده‌ای دوم، پاسکو و همکاران نشان دادند که CTX، در مصرف کنندگان بتابلاکر در مقایسه با گروه غیرمصرف کننده کمتر بود (۱۴۴).

در یک مطالعه کوهورت که در بین ۹۴۴ زن، از جمله ۱۵۸ زن که بتا بلاکر استفاده کرده بودند و ۳۴۱ کنترل که از نظر سن و جنس با آن‌ها یکسان‌سازی شده بودند انجام شد، تراکم معدنی استخوان به طور چشمگیری در گروه مصرف کننده بتا بلاکر نسبت به گروه کنترل پس از تنظیم از نظر سن، وزن، مصرف تیازید و استاتین‌ها، بالاتر بود. علاوه بر این، مصرف بتا بلاکرها با تراکم معدنی استخوان در هر دو گروه زنان با/ بدون شکستگی ارتباط داشت (۱۴۵).

تأثیر مصرف بتابلاکرها بر توده استخوانی در مطالعه مورد- شاهدی در ۷۴ زن پس از یائسگی با تشخیص

[29] butoxamine

[30] C-terminal telopeptide of type I collagen

بیماری قلبی انجام شد و نشان داد که تراکم معدنی استخوان در گروه مصرف کننده بتابلاکر بالاتر از کنترل می‌باشد (۱۴۶).

مطالعات متا آنالیز مختلفی نیز به بررسی ارتباط، مصرف بتابلاکرها با شکستگی و / یا تراکم معدنی استخوان پرداخته‌اند. نتیجه متا آنالیزی که به بررسی هفت مطالعه در زمینه ارزیابی خطر شکستگی در بیماران استفاده کننده از بتابلاکرها پرداخته بود، نشان داد که استفاده از آن‌ها با کاهش ۲۸ درصدی خطر شکستگی لگن و کاهش ۱۴ درصدی هر نوع شکستگی همراه بود (۱۴۷). در مقابل، مطالعه متا آنالیز دیگری هیچ اثری، از مصرف بتا بلاکرها بر شکستگی مشاهده نکرد (۱۴۸). در مطالعه متا آنالیز دیگری که ۱۳ مطالعه را مورد بررسی قرار داده بود اثرات مفید مصرف بتابلاکرها بر کاهش خطر شکستگی به خصوص در افراد مسن تر را گزارش کرده بودند (۱۴۹).

درمان بیماری‌های استخوانی و پوکی استخوان

نتایج مشاهدات مختلف نشان می‌دهند که عملکرد ضداستخوان سیگنالینگ سمپاتیک از موش تا انسان حفاظت شده است و مفاهیمی که می‌توان از این نتایج استنباط کرد این است که می‌توان از بتا بلاکرها به‌عنوان عوامل آنابولیک و ضد کاتابولیک استخوان استفاده کرد. به‌طور کلی در درمان بیماری‌های استخوانی و پوکی استخوان از دو گروه عمده داروهای مهارکننده بازجذب استخوان و تحریک کننده تشکیل استخوان استفاده می‌شود.

بسیاری از بیماری‌های استخوانی با افزایش تحلیل استخوان ایجاد می‌شوند (۱۵۰). بنابراین با مهار تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها می‌توان از تحلیل استخوان جلوگیری کرد. نمونه‌هایی از داروهایی که می‌توانند بازجذب استخوان را مهار کنند عبارتند از: استروژن و تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)[31]، کلسی تونین[32] و بیس فسفونات‌ها[33] استروژن و SERMs باعث مهار تمایز استئوکلاست‌ها می‌شوند، در حالی که کلسیتونین و بیس فسفونات‌ها بیشتر باعث مهار فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شوند. بیس فسفونات‌ها، تا به امروز، مؤثرترین داروهایی هستند که باعث مهار بازجذب استخوان می‌شوند. بیس فسفونات‌ها آنالوگ‌های شیمیایی پایدار پیروفسفات غیر آلی می‌باشند. آن‌ها در استخوان متمرکز می‌شوند و توسط استئوکلاست‌ها جذب می‌شوند، و منجر به مهار فعالیت و بقای استئوکلاست‌ها می‌شوند. در نتیجه، این نتایج منجر به کاهش تحلیل استخوان، باز گردش کمتر استخوانی، و یک تعادل مثبت استخوانی می‌شود. از آنجا که بیس فسفونات‌ها باعث مهار فعالیت استئوکلاست‌ها بدون در نظر گرفتن علت آن می‌شوند، از آن‌ها برای درمان اشکال مختلف تحلیل استخوان از جمله پوکی استخوان پس از یائسگی و سرطان و پوکی استخوان ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شود (۱۵۱). در حال حاضر، داروهای جدیدی در حال توسعه هستند که باعث مهار بازجذب استخوان می‌شوند. یکی از امیدوار کننده‌ترین آن‌ها داروی مهار کننده RANKL (سایتوکاین کلیدی در تحریک تمایزاستئوکلاست) می‌باشد (۱۵۱ و ۱۵۲).

در مقابل داروهایی که هدف آن‌ها مهار تحلیل استخوان است، داروهای کمی شناخته شده‌اند که هدف آن‌ها تحریک تشکیل استخوان در داخل بدن باشد. هورمون پاراتیروئید (PTH)، نمونه‌ای از هورمون‌های محرک استخوان است. اثرات آنابولیک

[31] Selective estrogen receptor modulators
[32] Calcitonin
[33] *bisphosphonates*

PTH بر استخوان در مطالعات متعدد بالینی نشان داده شده است، که درمان متناوب با PTH باعث افزایش توده استخوانی و کاهش خطر شکستگی‌ها می‌شود (۱۵۶-۱۵۳). متقابلاً، درمان مداوم با PTH با تحریک غیرمستقیم تحلیل استخوان باعث کاهش توده استخوان می‌شود (۱۵۷).

داروی دیگری که به نظر می‌رسد هم در بازجذب و هم تشکیل استخوان تأثیر می‌گذارد استرنیوم رنلات است. با اینکه مکانیسم عمل آن به خوبی درک نشده است اما به نظر می‌رسد باعث مهار تحلیل استخوان و تحریک تشکیل استخوان در شرایط in vitro و در in vivo می‌شود، و در نتیجه باعث افزایش کیفیت استخوان و کاهش خطر شکستگی آن می‌شود (۱۵۸).

روش‌های درمانی جدید می‌تواند استفاده از مولکول‌های جدید با خاصیت مهار کنندگی سیستم بتا ۲ آدرنرژیک، NPY و نورومدین U و یا داروهایی تحریک کننده سنتز کانابوئیدها و سروتونین باشد و همان‌طور که اشاره شد یکی از راه‌های جلوگیری از تشدید پوکی استخوان به حداقل رساندن مصرف داروهای مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به بیان گیرنده‌های بتا ۲ آدرنرژیک در سطح استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها، می‌توان گفت سیستم عصبی آدرنرژیک تشکیل و بازجذب استخوان را تنظیم می‌کند. در این مقاله با استناد به مطالعات مختلف انجام شده در زمینه تأثیر سیستم بتا آدرنرژیک بر استخوان نشان داده شد که سیستم بتا آدرنرژیک تنظیم کننده منفی تشکیل استخوان است. مطالعات In vitro نشان دادند که آگونیست‌های بتا آدرنرژیک باعث مهار تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها و تحریک سنتز استئوکلاست‌ها می‌شوند. مطالعات مختلف in vivo اثرات مفید بلاکرهای بتا آدرنرژیک را بر توده استخوانی موش نشان دادند و مطالعات بالینی نشان دادند که بیماری‌هایی که با افزایش فعالیت سیستم بتا آدرنرژیک همراه هستند با افزایش تحلیل توده استخوانی همراه هستند و استفاده از بلاکرهای بتا آدرنرژیک باعث افزایش توده استخوانی می‌شود.

نتایج مطالعات انجام شده بر کنترل تشکیل و بازجذب استخوان تحت تأثیر سیستم عصبی آدرنرژیک می‌تواند ما را به سمت توسعه درمان‌های جدید که باعث تحریک تشکیل استخوان می‌شوند هدایت کند. بازدارنده‌های بازجذب استخوانی تنها از تحلیل استخوان در بیمار جلوگیری می‌کنند، اما قادر به بازگرداندن توده استخوانی از دست رفته نمی‌باشند.

بنابراین درمان‌هایی که منجر به تشکیل استخوان می‌شوند می‌توانند به عنوان درمان کمکی در بیمارانی که مهار کننده‌های بازجذب استخوانی دریافت می‌کنند بسیار کمک کننده باشد و مسلماً شناخت عوامل پایین دست سیستم بتا آدرنرژیک و نورومدیاتورهای استخوانی می‌تواند در تصمیم‌گیری در زمینه مداخلات درمانی مناسب، مفید باشد.

References:

1.Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature 2003; 423: 349-355.
2.Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Physical Therapy 2006; 86: 77–91.
3.Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmunemediated bone loss. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 698-706.
4.Katayama Y, Battista M, Kao WM, et al. Signals from the sympathetic nervous system

regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. Cell 2006; 124: 407-421.
5.Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic- pituitary-thyroid axis in bone. Bone 2008; 43: 418-426.
6.Rosen CJ. Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. Cell Metab 2008; 7: 7-10.
7.Shi Y, Oury F, Yadav VK, et al. Signaling through the m3 muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. Cell Metab 2010; 11: 231-238.
8.Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. Calcif Tissue Int 2014; 94: 140-151.
9.Bajayo A, Bar A, Denes A, et al. Skeletal parasympathetic innervation communicates central il-1 signals regulating bone mass accrual. Proc NatlAcad Sci USA 2012; 109: 15455-15460.
10.Qin W, Bauman WA, Cardozo CP. Evolving concepts in neurogenic osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2010; 8: 212-218.
11.Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425–432.
12.Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995; 83: 1263–1271.
13.Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol 2000; 62: 413–437.
14.Cock TA, Back J, Elefteriou F,et al . Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARγhyp/hyp mice relocates haematopoiesis to the spleen. EMBO Rep 2004; 5: 1007–1012.
15.Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:3258–3263.
16.Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, et al. Molecular characterization of the human b3-adrenergic receptor. Sci 1989; 245: 1118–1121.
17.Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodeling and its implications for the treatment of osteoporosis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; 8: 94-104.
18.Kondo H, Takeuchi S, Togari A. Beta-adrenergic signaling stimulates osteoclastogenesis via reactive oxygen species. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013; 304: E507-E515.
19.Takeuchi T, Tsuboi T, Arai M, et al. Adrenergic stimulation of osteoclastogenesis mediated by expression of osteoclast differentiation factor in MC3T3-E1 osteoblast-like cells. Biochem Pharmacol 2001; 61: 579–586.
20.Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. Nature 2005; 434: 514–520.
21.Maassen AP. The influence of adrenalectomy on the growth of rats. Arch Int Pharmacodyn Ther 1952; 88: 473–481.
22.Paul MI, Kvetnansky R, Cramer H, et al. Immobilization stress induced changes in adrenocortical and medullary cyclic AMP content in the rat. Endocrinology 1971; 88: 338–344.
23.Smith DM, Johnston CC Jr. Hormonal responsiveness of adenylate cyclase activity from separate bone cells. Endocrinology 1974; 95: 130–139.
24.Wong GL. Induction of metabolic changes and down regulation of bovine parathyroid hormone-responsive adenylate cyclase are dissociable in isolated osteoclastic and osteoblastic bone cells. J Biol Chem 1979; 254: 34–37.
25.Lipski S. Effects of beta-adrenergic stimulation on bonemarrow function in normal and sublethally irradiated mice. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1976; 29: 359–366.
26.Moore RE, Smith CK, Bailey CS, et al. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture. Bone Miner 1993; 23: 301–315
27.Togari A, Arai M, Mizutani S, et al. Expression of mRNAs for neuropeptide receptors and beta-adrenergic receptors in human osteoblasts and human osteogenic sarcoma cells. Neurosci Lett 1997; 233: 125–128.
28.Kellenberger S, Muller K, Richener H, et al. Formoterol and isoproterenol induce c-fos gene expression in osteoblast- like cells by activating beta2-adrenergic receptors. Bone 1998; 22: 471–478.
29.Cuscito C, Colaianni G, Tamma R, et al. Adrenergic stimulation decreases osteoblast oxytocin synthesis. Ann N Y Acad Sci 2011; 1237: 53-57.
30.Masi L. Crosstalk between the brain and bone. Clin Cases Bone Metab 2012; 9: 13-16.
31.Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers، ACE inhibitors، and calciumchannel blockers is associated with

a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J Hypertens 2006; 24: 581–589
32.Yan L, Vatner DE, O'Connor JP, et al. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. Cell 2007; 130: 247–258.
33.Kajimura D, Hinoi E, Ferron M, et al . Genetic determination of the cellular basis of the sympathetic regulation of bone mass accrual. J Exp Med 2011; 208: 841–851.
34.Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. Cell 2002; 111: 305–317.
35.Bassett CA. Bone biology. Science 1987; 236: 11-29.
36.Arai M, Nagasawa T, Koshihara Y, et al. Effects of beta-adrenergic agonists on bone-resorbing activity in human osteoclast-like cells. Biochim Biophys Acta 2003; 1640: 137–142.
37.Yang X, Matsuda, Bialek P, et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. Cell 2004; 117: 387–398.
38.Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. Nature 1998; 393: 72–76.
39.Singh MK, Elefteriou F, Karsenty G. Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript May Regulate Bone Remodeling as a Circulating
Molecule. Endocrinology 2008; 149: 3933-3941.
40.Ahn JD, Dubern B, Lubrano-Berthelier C, et al. Cart overexpression is the only identifiable cause of high bone mass in melanocortin 4 receptor deficiency. Endocrinolog 2006; 147: 3196–3202.
41.Frediani U, Becherini L, Lasagni L, et al. Catecholamines modulate growth and differentiation of human preosteoclastic cells. Osteoporos Int 1996; 6: 14-21.
42.Matic I, Mattheows BG, Kizivat T, et al. Bone-specific overexpression of NPY modulates osteogenesis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12: 209-218.
43.Khor EC, Baldock P. The NPY system and its neural and neuroendocrine regulation of bone. Curr Osteoporos Rep 2012; 10: 160-168.
44.Sousa DM, Mcdonald MM, Mikulek K, et al. Neuropeptide Y modulates fracture healing through Y1 receptor signaling. J Orthop Res 2013; 31: 1570-1578.
45.Lee NJ, Nguyen AD, Enriquez RE, et al. Osteoblast specific Y1 receptor deletion enhances bone mass. Bone 2011; 48: 461-467.
46.Gordeladze JO, Reseland JE. A unified model for the action of leptin on bone turnover. J Cell Biochem 2003; 88: 706-712.
47.Wong IP, Nguen AD, Khor EC, et al. Neuropeptide Y is a critical modulator of leptin´s regulation of cortical bone. J Bone Miner Res 2013; 28: 886-898
48.Brighton PJ, Szekeres PG, Willars GB. Neuromedin U and its receptors: structure, function, and physiological roles. Pharmacol Rev 2004; 56: 231–248.
49.Hanada R, Teranishi H, Pearson JT, et al. Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. Nat Med 2004; 10:1067–1073.
50.Sato S, Hanada R, Kimura A, et al. Central control of bone remodeling by neuromedin U. Nat Med. 2007; 13: 1234–1240.
51.Di Marzo V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. Rev Physiol Biochem Pharmacol 2006; 160: 1–24.
52.Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. Curr Opin Lipidol 2007; 18: 129–140.
53.Bab I, Zimmer A, Melamed E .Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss. Ann Med 2009; 41: 560–567.
54.Idris AI, Ralston SH. Cannabinoids and bone: friend or foe? Calcif Tissue Int 2010; 87: 285–297.
55.Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical، laboratory، and imaging correlation. J Nucl Med 1985; 26: 125–132.
56.Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, et al. Posttraumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. J Endocrinol Invest 1998; 21: 78–86.
57.Panikashvili D, Simeonidou C, Ben-Shabat S, et al. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. Nature 2001; 413: 527–531.
58.Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, et al. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. Br J Pharmacol 1996; 118: 2023–2028.
59.Niederhoffer N, Schmid K, Szabo B. The peripheral sympathetic nervous system is the major target of cannabinoids in eliciting cardiovascular depression. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2003; 367: 434–443.
60.Tam J, Trembovler V, Di Marzo V, et al. The cannabinoid CB1 receptor regulates bone

formation by modulating adrenergic signaling. FASEB J 2008; 22: 285-94.
61.Whyte LS, Ford L, Ridge SA, et al. Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro. Br J Pharmacol 2012; 165: 2584–2597.
62.Idris AI, Sophocleous A, Landao-Bassonga E, et al. Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. Cell Metab 2009; 10: 139–147.
63.Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof RJ, et al. The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation. Endocrinology 2011; 152: 2141–2149.
64.Bab I, Zimmer A, Melamed E. Cannabinoids and the skeleton: from mariujana to reversal of bone loss. Ann Med 2009; 41: 560-567.
65.Karsak M, Cohen-Solal M, Freudenberg J, et al. Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis. Hum Mol Genet 2005; 14: 3389–3396.
66.Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Int J Mol Med 2007; 19: 791–801.
67.Ofek O, Karsak M, Leclerc N, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 696–701
68.Helfrich MH, Evans DE, Grabowski PS, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. J Bone Miner Res 1997; 12: 1108–1115.
69.van't Hof RJ, Macphee J, Libouban H, et al. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. Endocrinology 2004; 145: 5068–5074.
70.Skerry TM, Genever PG. Glutamate signalling in non-neuronal tissues. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 174–181.
71.Chenu C. Glutamatergic regulation of bone remodeling. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002; 2: 282–284.
72.Taylor AF. Osteoblastic glutamate receptor function regulates bone formation and resorption. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002; 2: 285–290.
73.Merle B, Itzstein C, Delmas PD, et al. NMDA glutamate receptors are expressed by osteoclast precursors and involved in the regulation of osteoclastogenesis. J Cell Biochem 2003; 90: 424-36.
74.Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, et al. Expression of serotonin receptors in bone. J Biol Chem 2001; 276: 28961–28968.
75.Battaglino R, Fu J, Spate U, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. J Bone Miner Res 2004; 19: 1420–1431.
76.Bliziotes M, McLoughlin S, Gunness M, et al. Bone histomorphometric and biomechanical abnormalities in mice homozygous for deletion of the dopamine transporter gene. Bone 2000; 26: 15–19.
77.Bliziotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, et al. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. Bone 2001; 29: 477–486.
78.Gustafsson BI, Westbroek I, Waarsing JH, et al. Long-term serotonin administration leads to higher bone mineral density، affects bone architecture, and leads to higher femoral bone stiffness in rats. J Cell Biochem 2006; 97: 1283–1291.
79.Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, et al. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. Endocrinology 2005; 146: 685–693.
80.Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, et al. The serotonin 5-HT2B receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation. FASEB J 2008; 22: 418-427 .
81.Cortourier J, Sy A, Johnson N, et al. Bone mineral density in adolescents with eating disorders exposed to selective serotonin reuptake inhibitors. Eat Disord 2013; 21: 238-248.
82.Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. Nature 1982; 298: 240– 244.
83.Michelangeli VP, Fletcher AE, Allan EH, et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on cyclic AMP formation in chicken، rat، and mouse bone cells. J Bone Miner Res 1989; 4: 269–272.
84.Bjurholm A, Kreicbergs A, Schultzberg M, et al. 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. J Bone Miner Res 1992; 7: 1011–1019.

85.Kawase T, Burns DM. Calcitonin gene-related peptide stimulates potassium efflux through adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and produces membrane hyperpolarization in osteoblastic UMR106 cells. Endocrinology 1998; 139: 3492–3502.
86.Cornish J, Callon KE, Lin CQ, et al. Comparison of the effects of calcitonin gene-related peptide and amylin on osteoblasts. J Bone Miner Res 1999; 14: 1302–1309.
87.Vignery A, McCarthy TL. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide stimulates insulin-like growth factor I production by primary fetal rat osteoblasts. Bone 1996; 18: 331–335.
88.Bernard GW, Shih C. The osteogenic stimulating effect of neuroactive calcitonin gene-related peptide. Peptides 1990; 11: 625–632.
89.Shih C, Bernard GW. Calcitonin gene related peptide enhances bone colony development in vitro. Clin Orthop Relat Res 1997: 335–344.
90.Calland JW, Harris SE, Carnes DL Jr. Human pulp cells respond to calcitonin gene-related peptide in vitro. J Endod 1997; 23: 485–489.
91.Drissi H, Hott M, Marie PJ, et al. Expression of the CT/CGRP gene and its regulation by dibutyryl cyclic adenosine monophosphate in human osteoblastic cells. J Bone Miner Res 1997; 12: 1805–1814.
92.Imai S, Matsusue Y. Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide-، substance P-، and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone. Microsc Res Tech 2002; 58: 61–69.
93.Ballica R, Valentijn K, Khachatryan A, et al. Targeted expression of calcitonin gene-related peptide to osteoblasts increases bone density in mice. J Bone Miner Res 1999; 14: 1067–1074.
94.Hara-Irie F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP positive nerve fibers at the epiphyseal trabecules facing the growth plate of rat femurs. Bone 1996; 18: 29–39.
95.Imai S, Tokunaga Y, Maeda T, et al. Calcitonin gene-related peptide، substance P، and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms. J Orthop Res 1997; 15: 133–140.
96.D'Souza SM, MacIntyre I, Girgis SI, et al. Human synthetic calcitonin gene-related peptide inhibits bone resorption in vitro. Endocrinology 1986; 119: 58–61.
97.Roos BA, Fischer JA, Pignat W, et al. Evaluation of the in vivo and in vitro calcium regulating actions of non calcitonin peptides produced via calcitonin gene expression. Endocrinology 1986; 118: 46–51.
98.Zaidi M, Fuller K, Bevis PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits osteoclastic bone resorption: a comparative study. Calcif Tissue Int 1987; 40: 149–154.
99.Akopian A, Demulder A, Ouriaghli F, et al. Effects of CGRP on human osteoclast-like cell formation: a possible connection with the bone loss in neurological disorders? Peptides 2000; 21: 559–564.
100.Schinke T, Liese S, Priemel M, et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide. J Bone Miner Res 2004; 19: 2049–2056.
101.Mogi M, Kondo A, Kinpara K, et al. Anti-apoptotic action of nerve growth factor in mouse osteoblastic cell line. Life Sci 2000; 67: 1197–1206.
102.Harper J, Gerstenfeld LC, Klagsbrun M. Neuropilin-1 expression in osteogenic cells: downregulation during differentiation of osteoblasts into osteocytes. J Cell Biochem 2001; 81:82–92.
103.Gomez C, Burt-Pichat B, Mallein-Gerin F, et al. Expression of Semaphorin-3A and its receptors in endochondral ossification: potential role in skeletal development and innervation. Dev Dyn 2005; 234: 393–403.
104.Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrin B2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab 2006; 4: 111–121.
105.Li H, Fong C, Chen Y, et al. b2- and b3-,but not b1-adrenergic receptors are involved in osteogenesis of mouse mesenchymal stem cells via cAMP/PKA signaling. Arch Biochem Biophys 2010; 496: 77–83.
106.Aitken SJ, Landao-Bassonga E, Ralston SH, et al. Beta2-adrenoreceptor ligands regulate osteoclast differentiation in vitro by direct and indirect mechanisms. Arch Biochem Biophysics 2009; 482: 96–103.
107.Pierroz D, Bouxsein M, Muzzin P, et al. Bone loss following ovariectomy is maintained in absence of adrenergic receptor beta1 and beta2 signaling. J Bone Miner Res 2005; 20: S277-s.
108.Bonnet N, Brunet-Imbault B, Arlettaz A, et al. Alteration of trabecular bone under chronic

beta 2 agonists treatment. Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 1493-501.
109.Bonnet N, Benhamou CL, Brunet-Imbault B, et al. Severe bone alterations under beta 2 agonist treatment: bone mass,microarchitecture and strength analyses in female rats. Bone 2005; 37: 622-633.
110.Kitaura T, Tsunekawa N, Kraemer WJ. Inhibited longitudinal growth of bones in young male rats by clenbuterol. Med Sci Sports Exerc 2002; 34: 267-273.
111.Pierroz DD, Bonnet N, Bianchi EN, et al. Deletion of b-Adrenergic Receptor 1, 2, or Both Leads to Different Bone Phenotypes and Response to Mechanical Stimulation. JBMR 2012; 27: 1252–1262.
112.Majeska RJ, Minkowitz B, Bastian W, et al. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblastlike cell line. J Orthop Res 1992; 10: 379-384.
113.Turksen K, Grigoriadis AE, Heersche JN, et al. Forskolin has biphasic effects on osteoprogenitor cell differentiation in vitro. J Cell Physiol 1990; 142: 61-69.
114.Ishizuya T, Yokose S, Hori M, et al. Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblast differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells. J Clin Invest 1997; 99: 2961-2970.
115.Koh AJ, Beecher CA, Rosol TJ, et al. 3',5'-Cyclic AMP activation in osteoblastic cells: Effects on PTH-1 receptors and osteoblastic differentiation in vitro. Endocrinology 1999; 140: 3154–3162.
116.Li TF, Dong Y, Ionescu A, et al .Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) inhibits Runx2 expression. Exp Cell Res 2004; 299: 128–136.
117.Tintut Y, Parhami F, Bostrom K, et al. cAMP stimulates osteoblast-like differentiation of calcifying vascular cells. Potential signaling pathway for vascular calcification. J Biol Chem 1998; 273: 7547–7553.
118.Siddappa R, Martens A, Doorn J, et al. cAMP/PKA pathway activation in human mesenchymal stem cells in vitro results in robust bone formation in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 7281–7286.
119.Kellenberger S, Muller K, Richener H, et al. Formoterol and isopretrenol induce c-fos gene expression in osteoblast-like cells by activating beta2-adrenergic receptors. Bone 1998; 22: 471-478.
120.Owen TA, Bortell R, Yocum SA, et al. Coordinate occupancy of AP-1 sites in the vitamin D-responsive and CCAAT box elements by Fos-Jun in the osteocalcin gene: model for phenotype suppression of transcription. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 9990-9994.
121.Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, et al. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. J Bone Miner Res 2005; 20: 994-1001.
122.Hamrick MW, Pennington C, Newton D, et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. Bone 2004; 34: 376-383.
123.De Vries F, Pouwels S, Bracke M, et al. Use of beta-2 agonists and risk of hip/femur fracture: a population based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 612-619.
124.Schwartzman RJ. New treatments for reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med 2000; 343: 654-656.
125.Collomp K, Le Panse B, Portier H, et al. Effects of acute salbutamol intake during a Wingate test. Int J Sports Med 2005; 26: 513-517.
126.Veldhuis-Vlug AG, El Mahdiui M, Endert E, et al. Bone resorption is increased in pheochromocytoma patients and normalizes following adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E2093–E2097.
127.Minkowitz B, Boskey AL, Lane JM, et al. Effects of propranolol on bone metabolism in the rat. J Orthop Res 1991; 9: 869-875.
128.Bonnet N, Laroche N, Vico L, et al. Dose effects of propranolol on cancellous and cortical bone in ovariectomized adult rats. J Pharmacol Exp Ther 2006; 318: 1118-1127.
129.Levasseur R, Sabatier J, Potrel-Burgot C, et al. Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. Joint Bone Spine 2003; 70: 515-519.
130.Kondo H, Nifuji A, Takeda S, et al. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. J Biol Chem 2005; 280: 30192-30200.
131.Baek K, Hwang HR, Park HJ, et al. Propranolol, a β-adrenergic antagonist, attenuates the decrease in trabecular bone mass in high calorie diet fed growing mice. BMB Rep 2014; 47: 506-511.
132.Pierroz DD, Bouxsein ML, Rizzoli R, et al. Combined treatment with a beta-blocker and

intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice. Bone 2006; 39: 260-267.
133.De Souza RL, Pitsillides AA, Lanyon LE, et al. Sympathetic nervous system does not mediate the load-induced cortical new bone formation. J Bone Miner Res 2005; 20: 2159-2168.
134.Marenzana M, De Souza RL, Chenu C. Blockade of beta adrenergic signaling does not influence the bone mechano-adaptive response in mice. Bone 2007; 41: 206-215.
135.Yaoita H, Sakabe A, Maehara K, et al. Different effects of carvedilol,metoprolol,and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. Circulation 2002; 105: 975-980.
136.Zhang W, Kanehara M, Zhang Y, et al. Beta-blocker and other analogous treatments that affect bone mass and sympathetic nerve activity in ovariectomized rats. Am J Chin Med 2007; 35: 89-101.
137.Zhanga X, Lv X, Zhang Y, et al. Propranolol Prevents Osteoporosis and up-regulates Leptin in Ovariectomized Rats. Iran J Pharm Res 2013; 12: 557-562.
138.Arai M, Sato T, Takeuchi S, et al. Dose effects of butoxamine, a selective β2-adrenoceptor antagonist, on bone metabolism in spontaneously hypertensive rat. Eur J Pharmacol 2013; 701: 7-13.
139.Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004; 19: 19–24.
140.Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 1: 451-5.
141.Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA 2004; 292: 1326–1332.
142.Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers,ACE inhibitors, and calcium channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J Hypertens 2006; 24: 581–589.
143.Reid IR, Lucas J, Wattie D, et al. Effects of a beta blocker on bone turnover in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5212-5216.
144.Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, et al. Beta-blockers reduce bone resorption marker in early postmenopausal women. Ann Hum Biol 2005; 32: 738-745.
145.Bonnet N, Gadois C, McCloskey E, et al. Protective effect of beta blockers in postmenopausal women: influence on fractures,bone density,micro and macroarchitecture. Bone 2007; 40: 1209–1216.
146.Sosa M, Saavedra P, Gómez de Tejada MJ, et al. Beta-blocker use is associated with fragility in postmenopausal women with coronary heart disease. Aging Clin Exp Res 2011; 23: 112-117.
147.Wiens M, Etminan M, Gill SS, et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. J Intern Med 2006; 260:350–362.
148.Levasseur R, Dargent-Molina P, Sabatier JP, et al. Beta-blocker use,bone mineral density,and fracture risk in older women: results from the Epidemiologie de l'Osteoporose prospective study. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 550–552.
149.Yang S, Nguyen ND, Eisman JA, et al. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. Bone 2012; 51: 969-974.
150.Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2000; 289: 1508-1514.
151.Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med 2006; 12: 17-25.
152.Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption، density، geometry and strength. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 618-625.
153.Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3069-3076.
154.Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Br Med J 1980; 280:1340-1344.
155.Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441.

156.Hanyua R, Wehbi VL, Hayata T, et al. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β2-adrenergic receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2012: 109: 7433–7438.

157.Murray TM, Rao LG، Divieti P، et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. Endocr Rev 2005; 26: 78-113.

158.Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. Bone 2006; 38: S10-S14.

ISMJ 2016; 19(1): 119-140

Review Article

Regulation of bone formation and resorption by Beta Adrenergic system

F. Mohammadali [1], S. Abroun [1*], A. Atashi [1], M. Soleimani [1], S. Kaviani [1], Gh.R. Khamisipour [2]

[1] Department of Hematology and Blood Banking, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[2] Department of Hematology and Blood Banking, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 27 Aug, 2014 Accepted 6 Feb, 2015)

Abstract

Background Following initial studies reporting the presence of βeta adrenergic receptors on bone cells, several studies have investigated the role of the Beta adrenergic system in the formation and resorption of bone. The goal of this report was to review the data supporting the role of the beta adrenergic system and osteo-neuromediators in the regulation of bone homeostasis.

Materials and Methods: In this review, more than 100 published articles were reviewed for the evidence of the adrenergic effect on bone remodeling and focused on the latest advances in this area.

Results: Based on a variety of pharmacologic, genetic and clinical studies focused on b-adrenergic receptor (bAR) signaling in bone cells, The adrenergic activity of the sympathetic nervous system has been shown to be a negative regulator of bone mass; adrenergic signaling inhibits osteoblast proliferation and promotes osteoclastogenesis .

Conclusion: Altogether, these observations and linked findings are of great significance since they improve our understanding of bone physiology., and uncovered new potential therapeutic strategies for the design of bone anabolic drugs. Certainly, knowledge about downstream factors of beta-adrenergic system can be helpful in making decisions about appropriate therapeutic interventions.

Key words: Bone, osteoblast, osteoclast, adrenergic receptor, Beta adrenergic

**Address for correspondence*:: Saeid Abroun , Department of Hematology and Blood Banking, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, IRAN. Email: Abroun@modares.ac.ir