

Densidade mineral óssea após lesão medular

Bone mineral status after spinal cord injury

Christina May Moran de Brito*
Linamara Rizzo Battistella**
Hatsue Sakamoto*
Elizabeth Tsubomi Saito*

RESUMO

A osteoporose é uma das reconhecidas complicações da lesão medular, mas na prática clínica muitas vezes tem sido deixada para segundo plano quando comparada às outras complicações decorrentes da lesão. Grande parte da perda óssea ocorre nos primeiros quatro a seis meses após a lesão e se estabiliza doze a dezesseis meses após. Ocorre em todos os segmentos, mas é mais acentuada nos segmentos paralisados, situando-se em torno de 4% ao mês em áreas ricas em osso trabecular e 2% ao mês em áreas com predomínio de osso cortical no primeiro ano após a lesão. A incidência de fraturas se situa entre 1% a 7% e estas são muitas vezes decorrentes de traumas mínimos. Os mecanismos envolvidos na perda óssea não estão totalmente esclarecidos. Trabalhos com ortostatismo e cinesioterapia não demonstraram benefício significativo no que diz respeito à redução da perda de massa óssea e trabalhos com estimulação elétrica funcional apresentam resultados divergentes, parecendo resultar em algum benefício local. O uso de medicação anti-reabsortiva parece constituir opção promissora, juntamente com a ingestão diária adequada de cálcio, mas estudos são ainda necessários para este fim. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da lesão medular na densidade mineral óssea de 20 pacientes lesados medulares crônicos em acompanhamento ambulatorial na Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e possíveis fatores de influência sobre o padrão de perda óssea. Os métodos utilizados incluíram exames clínico e laboratorial e densitometria óssea de corpo inteiro. Foram incluídos nesse estudo 15 homens e 5 mulheres, entre 17 e 50 anos (mulheres até 35 anos), sendo 8 com tetraplegia e 12 com paraplegia, e o tempo de lesão variou de 10 meses a 10 anos. A avaliação densitométrica não evidenciou diferença significativa entre pacientes com e sem espasticidade. Também não houve correlação entre a porcentagem de massa magra e a densidade mineral óssea. A dissociação da densidade mineral óssea entre a coluna lombar e a pelve, com maior perda óssea em nível da pelve, foi um achado comum. A maior perda foi evidenciada em membros inferiores com média de -3,3 desvios-padrão em comparação ao pico de massa óssea do adulto jovem. Conclui-se então que tanto pacientes tetraplégicos quanto paraplégicos apresentam perda óssea significativa, particularmente em pelve e membros inferiores, sem influência do grau de espasticidade.

UNITERMOS

Lesão medular, Osteoporose, Densidade óssea, Paraplegia, Tetraplegia

* Médica Fisiatra da Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

** Médica Fisiatra, Diretora da Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Christina May Moran de Brito
R. Diderot, 43
CEP 04116-030 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 5549-0111
Fax: (0xx11) 5549-7501
E-mail: cmoranbrito@aol.com

Data de recebimento do artigo: 5/7/2002 – Data de aprovação: 7/10/2002

SUMMARY

Osteoporosis is a well-known complication of spinal cord injury (SCI), but in clinical practice it has been frequently given less importance when compared to other complications. Most authors agree that a good part of bone loss occurs during the first four to six months and stabilises twelve to sixteen months later. It affects the whole body but is more profound in paralyzed areas, being around 4%/month in trabecular bone and 2%/month in cortical bone during the first year after injury. Mechanisms involved are not totally understood. The incidence of fractures is around 1 to 7%, and frequently a result of minor trauma. Therapies involving orthostatism and exercises showed no benefit in reducing bone loss and studies with functional electric stimulation have diverging results with some studies showing local benefit. The use of anti-reabsorptive drugs together with adequate amount of calcium seem to be the best option, but more studies are necessary. The impact of SCI on later bone mineral status was studied in 20 adults who sustained their injury for more than 6 months. The methods used in the study were clinical interview and examination, laboratory tests to exclude other potential causes of osteoporosis and total-body densitometry with dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The group of patients studied included 15 men and 5 women, between 17 and 50 years of age (women up to 35 years), 12 tetraplegics and 8 paraplegics, and length of time from injury varied between 10 months and 10 years. Densitometric evaluations did not show significant difference between patients with or without spasticity. Mineral bone dissociation between the lumbar column and the pelvis, with more loss at the pelvis and lower extremities, was a common finding. Mean standard deviation decrease in lower extremities when compared to young adults mean was 3.3. We concluded that paraplegic and tetraplegic patients present significant bone loss, particularly at the pelvis and lower extremities, without significant influence of degree of spasticity or lean mass.

KEYWORDS

Spinal cord injury, Osteoporosis, Bone density, Paraplegia, Tetraplegia

Introdução

A osteoporose é uma das reconhecidas complicações crônicas da lesão medular¹⁻¹³, mas na prática clínica muitas vezes é relegada ao segundo plano quando comparada às outras complicações decorrentes da lesão. A Organização Mundial de Saúde a define como uma condição clínica na qual existe uma perda óssea significativa, com uma redução de sua massa além de 2,5 desvios-padrão quando comparada através de densitometria óssea com o adulto jovem. Quando a perda óssea se situa entre 1 e 2,5 desvios-padrão é definida como osteopenia.

Grande parte da perda ocorre ao longo dos primeiros 4 a 6 meses após a lesão e se estabiliza entre o décimo segundo e o décimo sexto mês, quando a densidade de massa óssea chega a dois terços da inicial, e um terço da massa óssea é perdida ao longo dos primeiros 3 a 4 meses^{1-2,5-6}. Essa perda ocorre inicialmente em todo esqueleto, restringindo-se mais tardiamente aos segmentos paralisados⁷⁻¹⁰. A perda nos segmentos paralisados

é de cerca de 4% ao mês em áreas ricas em osso trabecular e 2% ao mês naquelas ricas em osso cortical, ao longo do primeiro ano. Na metafise superior da tíbia, área particularmente rica em osso trabecular, a perda chega a 50% após 18 meses, enquanto na porção proximal do fêmur chega a 20% no mesmo período¹².

Mecanismos que envolvem a perda óssea não estão totalmente esclarecidos^{1,3-4}. A perda da tensão mecânica sobre o osso é certamente uma das causas. No entanto, não explica por si só a intensidade de perda óssea que se segue à lesão, estando implicadas: alterações neurovasculares secundárias a afecções do sistema nervoso autônomo, resistência ao fator de crescimento do tipo 1 e seu decréscimo¹³. Foi também sugerido que a lesão possa levar a alterações estruturais do colágeno, induzindo ao aumento de sua reabsorção^{6,13}, ainda que a seqüência exata dos fatos não seja conhecida. A complexidade desses mecanismos explica o fato de que a perda óssea nesses pacientes é mais complexa do que naqueles que se apresentam restritos ao leito ao longo de um período prolongado⁵. O termo osteoporose neurogênica foi utilizado primeiramente por Albright et al.¹⁴ para descrever a atrofia óssea aguda simulando o hiperparatireoidismo.

A avaliação histomorfométrica pela técnica invasiva de biópsia óssea da crista íliaca desses pacientes evidencia: o aumento da reabsorção óssea, a redução da formação óssea e o aumento do conteúdo de tecido gorduroso do osso⁵.

A perda de massa óssea leva à desestruturação óssea e ao aumento da fragilidade óssea, com aumento do risco de fraturas. Lazo et al.¹⁵ evidenciaram que o risco de fratura é no mínimo duplicado para cada um desvio-padrão de perda óssea em relação ao adulto jovem em nível do colo do fêmur, e que a medida da densidade mineral óssea neste local pode ser utilizada para quantificação do risco de fraturas em pacientes com lesão medular.

Nestes pacientes a incidência de fraturas situa-se entre 1% a 7%¹⁵⁻²⁵, podendo ser decorrente de trauma mínimo durante atividades da vida diária¹⁶, exercícios de alongamento¹⁷, transferências¹⁸, ou durante estimulação elétrica funcional do músculo quadríceps¹⁹, e na maioria dos casos o paciente não se recorda do mecanismo de trauma²⁰.

A perda é acompanhada por um amplo espectro de distúrbios metabólicos que podem ser avaliados por uma variedade de marcadores biológicos²⁶⁻³⁵, como o cálcio urinário, a hidroxiprolina e a piridolina urinárias (aminoácidos constituintes do colágeno), sobretudo na fase aguda. Mas no que diz respeito ao diagnóstico de osteoporose, a densitometria óssea constitui método preferencial. Finsen

et al.³⁶ demonstraram que o déficit de massa óssea nos membros paralisados aumenta progressivamente ao longo do tempo e a intensidade de perda óssea está relacionada à severidade da lesão e à capacidade para deambulação.

Biering-Sorensen et al.³⁷ observaram, por meio de um estudo prospectivo de 3 anos, que há uma perda de 50% do conteúdo mineral do osso nos membros paralisados, particularmente no colo femoral e na metáfise proximal da tíbia.

Um estudo avaliou o uso da tomografia computadorizada quantitativa na avaliação da osteoporose da coluna de 64 pacientes com lesões medulares e concluiu que este método seria superior à densitometria óssea para a avaliação da coluna de pacientes com lesão medular³⁸.

No que diz respeito às intervenções terapêuticas, os estudos que procuraram avaliar o papel do ortostatismo e da cinesioterapia como medida de tratamento e prevenção tiveram resultados variáveis³⁹⁻⁴³. Estudos com uso de estimulação elétrica funcional demonstraram resultados variáveis⁴⁴⁻⁵⁰, parecendo haver algum benefício localizado, como demonstraram Bélanger et al.⁵⁰. Quanto ao tratamento medicamentoso, os bisfosfonatos constituem um grupo terapêutico eficiente e seguro para o tratamento da osteoporose^{50,51}, porém poucos são os estudos que avaliam seus efeitos em pacientes com lesão medular⁵²⁻⁵⁷. Szollar²¹ sugere que a intervenção preventiva deveria ser iniciada um ano após a lesão e caso a avaliação densitométrica evidencie perda óssea significativa antes deste período, o tratamento deve ser iniciado ainda mais precocemente e sugere avaliação densitométrica semestral.

A existência da osteoporose como complicação é sabida; no entanto, na prática clínica, tem sido deixada para segundo plano quando comparada à atenção dedicada a outras complicações decorrentes da lesão, como: complicações cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, urinárias, outras metabólicas, cutâneas, neurológicas, psicológicas, entre outras. Este estudo deve avaliar o impacto da lesão medular na densidade mineral óssea de pacientes lesados medulares crônicos em acompanhamento ambulatorial na Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DMR – HC-FMUSP) e avaliar possíveis fatores de influência sobre o padrão de perda óssea.

Material e métodos

Entre maio e setembro de 2000 foram selecionados 20 pacientes do ambulatório de lesão

medular da DMR – HC-FMUSP. Constituíram critérios de inclusão: lesão medular crônica Frankel A, B ou C, mulheres até 35 anos e homens até 50 anos, ou seja, pacientes sem motricidade funcional abaixo do nível de lesão e fora da faixa etária em que se inicia a perda óssea fisiológica. E constituíram critérios de exclusão: evidência de ossificação heterotópica em atividade, nefropatia, endocrinopatia, neoplasia, alcoolismo, gravidez, amamentação, uso crônico de corticóides, heparina e anticonvulsivantes, exame recente com radioisótopos e impossibilidade de posicionamento correto para realização de densitometria óssea.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes foram informados do conteúdo e da natureza do estudo e assinaram um termo de consentimento de participação, quando optaram pela participação no estudo, e foram submetidos à história e aos exames clínicos laboratoriais para exclusão de possíveis causas secundárias de osteoporose. Os exames laboratoriais incluíram dosagem sérica em jejum de: glicose, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, eletroforese de proteína, cálcio, fósforo, hemograma, velocidade de hemossedimentação e hormônios tireoidianos.

Foi realizada a avaliação densitométrica por meio de densitometria óssea de corpo inteiro, tendo em vista sua alta sensibilidade, acurácia e reprodutibilidade⁵⁸⁻⁶³, utilizando os seguintes critérios de avaliação: a densidade de massa óssea expressa em g/cm² e os índices T (variação em relação ao pico de massa óssea) e Z (variação em relação a indivíduos do mesmo sexo, raça e faixa etária), expressos em DPs, seguindo critérios diagnósticos padronizados pela OMS. Os exames foram realizados no Setor de Densitometria Óssea do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC-FMUSP, com aparelho Lunar DPX (Figura 1).

Resultados

Foram estudados 20 pacientes, 5 mulheres e 15 homens, 12 portadores de paraplegia e 8 de tetraplegia, com idade de 17 a 50 anos (média: 34,6 anos) e tempo de lesão de 10 meses a 130 meses (média: 36,4 meses). A etiologia mais freqüente de lesão foi ferimento por arma de fogo, 8 pacientes, seguida de acidente automobilístico, 7 pacientes, queda, 4 pacientes, e infecção, 1 paciente.



Figura 1 – Paciente do protocolo sendo submetida à densitometria óssea de corpo inteiro no Setor de Densitometria Óssea do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC-FMUSP

Nenhum dos pacientes referiu apresentar antecedente familiar sabido de osteoporose. A grande maioria era sedentária antes da lesão, tendo antecedente de atividade física regular apenas 2 pacientes do grupo-controle e 2 pacientes do grupo-tratamento. Dos 20 pacientes, 6 realizam condicionamento físico na Divisão de Medicina de Reabilitação do HC-FMUSP há no mínimo 6 meses. Para avaliação da espasticidade foi utilizada a escala de Ashworth modificada, tendo sido considerada espasticidade leve (graus 1 e 1+), moderada (grau 2) e acentuada (graus 3 e 4). Na avaliação, 12 pacientes apresentaram espasticidade leve, 5 pacientes apresentaram espasticidade moderada e 3 pacientes não apresentaram espasticidade.

A média da densidade mineral óssea (DMO) total foi de -1,2 desvios-padrão (DP) em relação ao índice T (pico de massa óssea), a DMO média em membros superiores foi de +0,3 DP e inferiores -3,3 DP em relação ao índice T. Estes últimos dois índices foram analisados em 17 dos 20 pacientes, pois o método de avaliação utilizado pelo aparelho só disponibiliza estes dados para pacientes com mais de 20 anos de idade. Os resultados encontram-se resumidos na tabela 1.

Não houve diferença significativa entre pacientes quanto ao grau de espasticidade ou quanto às diferentes etiologias das lesões, no que diz respeito ao padrão e à intensidade de perda óssea. Não houve diferença em relação à DMO em membros inferiores entre pacientes tetraplégicos e paraplégicos, confirmando os resultados obtidos por outros autores. Também foi confirmada a típica dissociação da desmineralização óssea entre a coluna e o quadril, sendo mais acentuada neste último. Outro fato a ser ressaltado

é o de que a técnica empregada para avaliação da DMO total não possibilitou a discriminação regional em pacientes com menos de 20 anos, informando apenas a DMO corporal total, como já mencionado anteriormente.

O paciente 10 apresenta antecedente de ossificação heterotópica de quadril direito, fato que leva a superestimação da DMO local e conseqüentemente interferência na DMO total, no entanto não influi na avaliação de outras regiões⁶⁴. Nenhum dos pacientes referiu antecedente de fratura.

Discussão

Os resultados obtidos neste estudo corroboram outros achados de literatura, como aqueles encontrados por Szollar et al.²², que, ao avaliar a densidade mineral óssea de 176 lesados medulares, evidenciaram um decréscimo significativo de massa óssea, atingindo limiares de fratura em pelve e membros inferiores após 1 a 5 anos, o que não foi evidenciado em nível de coluna lombar, seja no grupo de pacientes tetraplégicos ou paraplégicos. Outro trabalho, publicado em 1998, com avaliação prospectiva de 55 lesados medulares ao longo do primeiro ano depois da lesão, com realização de densitometrias ósseas seriadas (oitava e vigésima quarta semanas) de coluna lombar, quadril, rádio distal e membros inferiores, evidenciou perda óssea significativa apenas em membros inferiores⁶.

A dissociação da desmineralização óssea entre a coluna e o quadril é tida como um achado típico dos pacientes com lesão medular^{3-4,8}. Em contraste, as doenças endócrinas levam a perdas mais acentuadas em coluna lombar⁸. A literatura sugere que a preservação relativa da densidade mineral óssea em nível da coluna lombar seja decorrente da manutenção da carga proveniente da sedestação⁸.

A acelerada perda óssea implica na necessidade de avaliação densitométrica semestral no primeiro ano, e então anual ou bianual na dependência da velocidade de perda óssea e da terapêutica empregada, para acompanhamento desses pacientes, de forma a evidenciar aqueles com maior risco de fratura²¹.

Neste estudo foram selecionados pacientes com mais de 6 meses de lesão medular, mas, idealmente, para obtenção de um grupo mais homogêneo a ser avaliado, devem ser selecionados pacientes em fase semelhante de perda óssea. Ao estudar pacientes crônicos, devem ser avaliados pacientes que já se encontrem na fase de estabilização de perda óssea, que se situa entre 12 e 16 meses após a lesão⁵. Sendo assim, devem ser

Tabela 1
Resumo dos resultados

Paciente	Sexo	Idade (anos) Peso (kg)	Data da lesão	Etiologia	Nível neurológico	Espasticidade	Densitometria óssea (índice T)
1	M	40 78	1/12/97	Ac. Auto	Motor C6D C4E Sens T3	Grau 1	MMSS = 0,93 MMII = 0,22 Total = 0,84
2	M	17 78	26/4/98	FAF	Motor T1 Sens T2	Grau 1+	Total = -2,19
3	F	32 56	21/8/94	Ac. Auto	Motor C4 Sens C4	Grau 1+	MMSS = -1,2 MMII = -2,2 Total = -0,3
4	M	31 85	16/2/99	Ac. Auto	Motor C4 Sens C4D C6E	Grau 1	MMSS = -0,21 MMII = -3,09 Total = -1,00
5	M	47 100	19/6/96	Queda	Motor T12 Sens L2D/ L1E	Grau 1+	MMSS = 2,68 MMII = -4,26 Total = -1,06
6	F	19 76	27/6/98	Queda	Sens T11D T12E	Grau 1	Total = 1,31
7	M	30 67	24/8/98	FAF	Motor C7 Sens C6	Grau 2	MMSS = 1,39 MMII = -2,40 Total = -1,33
8	M	38 72	20/6/98	FAF	Sens T4	Grau 2	MMSS = -1,75 MMII = -6,86 Total = -3,78
9	M	50 74	11/10/98	Queda	Motor T1 Sens L1	Grau 1+	MMSS = 0,35 MMII = -3,37 Total = -2,23
10	M	23 65	3/5/98	Ac. Auto	Motor C7 Sens T1	Grau 1+ OH quadril D	MMSS = 1,22 MMII = -3,13 Total = -0,27
11	F	21 60	11/3/97	FAF	Motor T1 Sens T7	Grau 1	MMSS = 0,30 MMII = -4,60 Total = -1,95
12	M	24 57	4/98	Abscesso T12	Sens T7	Grau 2	MMSS = -0,43 MMII = -4,56 Total = -2,45
13	M	44 80	16/11/89	FAF	Sens T4	Grau 2	MMSS = 0,36 MMII = -5,42 Total = -1,69
14	M	18 80	4/12/99	Ac. Auto	Sens T5	Grau 1+	Total = -2,22
15	M	26 72	10/9/99	FAF	Motor T10 Sens T12	Ausente	MMSS = -0,15 MMII = -1,15 Total = -0,12
16	M	46 80	27/11/99	Queda	Sens T6	Ausente	MMSS = 0,09 MMII = -1,25 Total = 0,07
17	M	32 75	17/6/98	FAF	Motor T12 Sens T12	Ausente	MMSS = 0,38 MMII = -4,34 Total = -2,06
18	M	34 83	17/4/99	FAF	Motor C5D C6E Sens C5D T1E	Grau 2	MMSS = -0,35 MMII = -3,58 Total = -1,40
19	F	26 64	11/4/97	Ac. Auto	Motor C7 Sens C7	Grau 1	MMSS = 0,64 MMII = -3,13 Total = -0,73
20	F	34 63	12/4/94	Ac. Auto	Motor C7 Sens C7	Grau 1	MMSS = 0,66 MMII = -2,48 Total = -0,42

Legenda: D = direito, FAF = ferimento por arma de fogo; MMII = membros inferiores; MMSS = membros superiores; OH = ossificação heterotópica.

selecionados pacientes com mais de 16 meses de lesão. Poderiam ainda ser utilizados marcadores bioquímicos de perda óssea para complementação do estudo, mas estes são mais relevantes sobretudo na fase aguda²⁶⁻³³.

Quanto à terapêutica a ser utilizada, ainda não existe um consenso. Trabalhos com o uso de cinesioterapia são ainda escassos e os poucos trabalhos disponíveis na literatura envolvem pequeno número de pacientes e curto acompanhamento, o que dificulta avaliação de possíveis benefícios, e até o momento não há comprovação de resultados significativos. Estudos envolvendo terapêutica medicamentosa também são poucos, mas parecem constituir intervenção promissora, particularmente os bisfosfonatos, devendo também ser empregadas doses diárias adequadas de cálcio. A intervenção deve ser, idealmente, iniciada precocemente, uma vez que grande parte da perda óssea ocorre nos primeiros 16 meses. A calcitonina pode constituir uma alternativa, mas ainda necessita de maior número de estudos para avaliar seu papel e benefício.

Conclusões

O paciente lesado medular apresenta perda óssea acentuada, sobretudo em membros inferiores, fazendo com que o limiar de fratura seja atingido já nos primeiros anos após a lesão. A perda ocorre em todos os segmentos, mas é mais acentuada em membros inferiores, seja em pacientes paraplégicos ou tetraplégicos. Não houve diferença significativa quanto ao grau de espasticidade ou quanto às diferentes etiologias das lesões, no que diz respeito ao padrão ou à intensidade de perda óssea neste estudo. Não houve diferença em relação à DMO em membros inferiores entre pacientes tetraplégicos e paraplégicos, confirmando os resultados obtidos por outros autores. Neste estudo foi confirmada a típica dissociação da desmineralização óssea entre a coluna e o quadril, sendo mais acentuada neste último.

Referências bibliográficas

- Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36:822-5.
- Lee TQ, Shapiro TA, Bell DM. Biomechanical properties of human tibias in long-term spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 1997; 34:295-302.
- Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, Satoris DJ, Deftos LJ. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord* 1997; 35:223-8.
- Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, Satoris DJ, Deftos LJ. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal Cord* 1997; 35:374-82.
- Uebelhart D, Demiaux DB, Roth M, Chantraine A. Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilisation. A review. *Paraplegia* 1995; 33:669-73.
- Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:415-22.
- Claus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: compounded neurologic dysfunctions. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:632-8.
- Leslie WD, Nance PW. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:960-4.
- Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992; 10:371-8.
- Kocina P. Body composition of spinal cord injury adults. *Sports Med* 1997; 23:48-60.
- Griffiths HJ, Bushuef B, Zimmerman RE. Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1976; 14:207-12.
- Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995; 33:674-7.
- Rodriguez GP, Claus Walker J, Kent MC, Garza HM. Collagen metabolite excretion as a predictor of bone and skin related complications in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:442-4.
- Albright F, Burnett CH, Cope O, Parson W. Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 1941; 1:711-6.
- Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M, et al. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001; 39: 208-14.
- Freehafer AA, Hazel CM, Becker CL. Lower extremity fractures in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1981; 19:367-72.
- Barros Filho TE, Greve JM, Oliveira RP, Chiovatto J, Carneiro JF. Fratura de fêmur em pacientes portadores de lesão medular. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1991; 46:289-92.
- Keating JF, Kerr M, Delargy M. Minimal trauma causing fractures in patients with spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 1992; 14:108-9.
- Hartkopp A, Murphy RJ, Mohr T, Kjaer M, Biering-Sorensen F. Bone fracture during electrical stimulation of the quadriceps in a spinal cord injured subject. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:1133-6.
- Ragnarsson KT, Sell GH. Lower extremity fractures after spinal cord injury: a retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:418-23.
- Szollar SM. Osteoporosis in men with spinal cord injuries. *West J Med* 1997; 166:270.
- Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, Satoris DJ, Deftos LJ. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77:28-35.
- Frisbie JH. Fractures after myelopathy: the risk quantified. *J Spinal Cord Med* 1997; 20:66-9.
- Vestergaard P, Krough K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36:790-6.
- Ingram RR, Suman RK, Freeman PAF. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia* 1989; 27:133-9.
- Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW. Mineral metabolism in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61:139-42.
- Kearns PJ, Thompson JD, Werner PC, Pipp TL, Wilmot CB. Nutritional and metabolic response to acute spinal cord injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:11-5.
- Claus-Walker J, Halsted LS, Rodrigues GP, Henry YK. Spinal cord injury hypercalcemia: therapeutic profile. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:108-15.
- Maynard FM. Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:41-4.

30. Bergmann P, Heilporn A, Schoutens A, Paternot J, Tricot A. Longitudinal study of calcium and bone metabolism in paraplegic patients. *Paraplegia* 1977; 15:147-59.
31. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, Herzberg M. Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1980; 18:174-80.
32. Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipic J, *et al.* Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992; 30:204-9.
33. Uebelhart D, Hartmann D, Viagnat H, Castanier M, Hachen HJ, Chantraine A, *et al.* Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:766-9.
34. Varizi ND, Pandian MR, Segal JR, Winer RL, Eltorai I, Brunnemann S, *et al.* Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:766-9.
35. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982; 306:1136-9.
36. Finsen V, Intredavic B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992; 30:343-7.
37. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia* 1988; 26:293-301.
38. Liu CC, Theodorou DJ, Theodorou SJ, Andre MP, Sartoris DJ, Szollar SM, *et al.* Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2000; 11:889-96.
39. Kunkel CF, Scremin AME, Eisenberg B, Gareia JF, Roberts S, Martinez S, *et al.* Effect of standing on spasticity, contracture, and osteoporosis in paralyzed males. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:73-8.
40. Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richards L, Goldschmidt JW. Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981; 19:289-93.
41. Salzstein RJ, Hardin S, Hastings J. Osteoporosis in spinal cord injury: using an index of mobility and its relationship to bone density. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15:232-4.
42. Goemare S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporos Int* 1994; 4:138-43.
43. de Bruin ED, Frey Rindova P, Herzog RE, Dietz V, Dambacher MA, Stussis E. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:214-20.
44. Needham-Shropshire BM, Broton JG, Klose KJ, Lebowl N, Guest RS, Jacpbs PL, *et al.* Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 3 Lack of effect on bone mineral density. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:799-803.
45. Sipski ML, Findley TW, Glaser RM, Schweer S, Ramach C. Prevention of osteoporosis through early use of electrical stimulation after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:795.
46. Mysiw J, Jackson R, Bloomfield S. Hypercalciuria prevented by functional electric stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:795.
47. Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, Serafini A, Green BA. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:207-9.
48. Mohr T, Podenphant J, Biering-Sorensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. Increased bone mineral density after prolonged electrically induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:22-5.
49. BeDell KK, Scremin AME, Perell KL, Kunfel CF. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord injury patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75:29-34.
50. Bélanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B. Electrical stimulation: Can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:1090-8.
51. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, *et al.* Effects of alendronate on BMO and fracture risk: The Fosit Study. *Osteoporos Int* 1999; 9:461-8.
52. Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwig S. Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:269-72.
53. Minaire P, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Goedert G, Pilonchery G, *et al.* Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on bone loss in paraplegic patients. *J Clin Invest* 1981; 68:1086-92.
54. Minaire P, Depassio J, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Pilonchery G, *et al.* Effects of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 1987; 8(suppl 1):S63-8.
55. Chappard D, Minaire P, Privat C, Berard E, Mendonza-Sarmiento J, Tournebise H, *et al.* Effects of tiludronate on bone loss in paraplegic patients. *J Bone Miner Res* 1995; 10:112-8.
56. Carey DE, Raisz LG. Calcitonin therapy in prolonged immobilization hypercalcemia. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66:640-4.
57. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW. Spinal cord injury: effect of thyrocalcitonin on calcium, magnesium and phosphorus in paraplegic rats. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61:575-9.
58. Verheij LF, Blokland JA, Papappoulos SE, Zwinderman AH, Pauwels EK. Optimization of follow-up measurements of bone mass. *J Nucl Med* 1992; 33(7):1406-10.
59. Nuti R, Martini G, Frediani B, Giovani S, Valenti R. Methodological basis and clinical applications of total-body densitometry. *Minerva Endocrinol* 1992; 17(4):173-81.
60. Pouilles JM, Tremolieres F, Todorovsky N, Ribot C. Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6(9):997-1002.
61. Singh A, Holmes RA. Radiographic technics for early detection of osteoporosis. *J Assoc Acad Minor Phys* 1991; 2(1):36-9.
62. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(2):267-88.
63. Fuleihan GE, Testa MA, Angell JE, Porrino N, Leboff MS. Reproducibility of DXA absorptiometry: a model for bone loss estimates. *J Bone Miner Res* 1995; 10(7):1004-14.
64. Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EM, Foldes K, Szollar SM, Deftos LJ. Influence of heterotopic ossification of the hip on bone densitometry: a study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 1998; 36(9):647-53.