مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۲۲

بیماری‌های دستگاه ایمنی و بافت همبند (روماتولوژی)

فهرست

بخش سیزدهم: بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی استخوان ۹

فصل ۷۴ فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی ۱۰

فصل ۷۵ اختلالات مواد معدنی سرم ۲۷

فصل ۷۶ بیماری‌های متابولیک استخوان ۴۳

فصل ۷۷ استئوپوروز ۵۷

بخش چهاردهم: بیماری‌های عضلانی ـ اسکلتی و بافت همبند ۷۲

فصل ۷۸ نحوهٔ برخورد با فرد مبتلا به بیماری روماتیسمی ۷۳

فصل ۷۹ آرتریت روماتوئید ۸۰

فصل ۸۰ اسپوندیلوآرتریت ۹۳

فصل ۸۱ لوپوس اریتماتوی سیستمیک ۱۰۱

فصل ۸۲ اسکلروز سیستمیک ۱۲۰

فصل ۸۳ واسکولیت سیستمیک ۱۳۲

فصل ۸۴ آرتروپاتی‌های ناشی از بلور ۱۴۲

فصل ۸۵ استئوآرتریت ۱۵۲

فصل ۸۶ اختلالات غیرمفصلی بافت نرم ۱۶۰

فصل ۸۷ تظاهرات روماتیسمی اختلالات سیستمیک و سندرم شوگرن ۱۶۷

نمایه ۱۸۰

مقدمه

دل گرچه در این بادیه بسیار شتافت — یک موی ندانست ولی موی شکافت
گرچه زدلم هزار خورشید بتافت — آخر به کمال ذره‌ای راه نیافت

«منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربتست و بشکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرو می‌رود ممد حیات است و چون برمی‌آید مفرح ذات، پس در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمتی شکری واجب.»

همانگونه که مطلع هستیم دانش پزشکی در آغاز قرن بیست و یکم با پیشرفت‌های علوم ژنتیک و ایمنولوژی دست‌خوش تحوّل عمیق شده است و با توسعه این دو رشته روند شناخت بیماری‌های داخلی در رشته‌های مختلف مخصوصاً روماتولوژی چشمگیر تر شده است، لذا آنچه امروز در مورد روماتولوژی می‌نگاریم و می‌خوانیم فردا قدیمی شده است، زیرا روز بعد مطالب جدید که نتیجهٔ مطالعات و تحقیقات مراکز معتبر دنیا است عوض می‌شود این تحول عظیم در علم طب به ما توجه می‌دهد که اگر بخواهیم از قافله مطالب روز دور نمانیم و خود را با تازه‌های طب هم آهنگ سازیم این کار امکان‌پذیر نیست مگر آنکه به مطالب جدید به صورت کتاب‌های مدرن و مقالات روز دسترسی داشته باشیم.

روماتولوژی یکی از مهمترین قسمت‌های طب داخلی می‌باشد به‌طوری‌که ۳۰٪ افراد بالغ جهان از بیماری‌های این رشته رنج می‌برند. درکشور ما نیز افرادی که گرفتار این بیماری‌ها هستند درصد قابل توجهی را تشکیل می‌دهند، لذا هر چه در این زمینه کار و تحقیق و کتاب نوشته شود کمک بزرگی در جهت شناخت، تشخیص و درمان صحیح بیماران روماتولوژیک می‌باشد. ترقیات روزافزون دانش پزشکی و پیدایش راه‌های جدید تشخیص و در دسترس بودن وسایل مدرن، مطالعهٔ زیادی را برای متخصصین علوم پزشکی و پزشکان و دانشجویان رشتهٔ پزشکی ایجاب می‌کند. اطلاع از نکات علمی و تحقیقات پزشکی بدون دسترسی به کتب و مقالات و انتشارات سالانه غیرممکن خواهند بود، لذا مسئولین آموزش دانشگاهها ملزم هستند که هر سال اطلاعات علمی نو و متدهای جدید علمی را در دسترس دانشجویان و طالبان علم بگذارند تا فارغ‌التحصیلان دانشگاه‌های کشور ما نیز مانند سایر ممالک پیشرفته از اطلاعات علمی مربوط به رشتهٔ خود بهره‌مند شوند. لذا ایجاب می‌کند هنگامی که به کتب جدید دسترسی پیدا کردیم آنرا مطالعه کنیم و اگر این مطالب به دل نشست آنرا به زبان شیوای فارسی ترجمه کنیم و در اختیار علاقه‌مندان قرار دهیم کلیاتی از روماتولوژی مبانی طب داخلی سیسیل نمونه بارزی از این انتخاب است که ترجمه آن در نوع خود کم نظیر و باوسواس خاصی ترجمه و ویراستار شده است درک آن بسیار سهل و آسان است امیدوارم این کتاب که در نوع خود پر محتوا و گویا و از زمینهٔ علمی بالایی برخوردار است راه‌گشای دانشجویان علوم پزشکی و همکاران و علاقه‌مندان قرار گیرد دعای خیر مطالعه کنندگان بدرقه مترجم و ناشر و همه کسانی که به نحوی در نشر این آثار سهمی داشته‌اند.

دکتر علی خلوت

استاد روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش ۱۳

بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی استخوان

۷۴ فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی
Clemens Bergwitz, John J. Wysolmerski

۷۵ اختلالات مواد معدنی سرمی
Emily M. Stein, Yi Liu, Elizabeth Shane

۷۶ بیماری‌های متابولیک استخوان
Marcella D. Walker, Thomas J. Weber

۷۷ استئوپوروز
Susan L. Greenspan, Mary P. Kotlarczyk

Cecil ESSENTIALS

فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی

Clemens Bergwitz, John J. Wysolmerski

هومئوستاز (حفظ تعادل) کلسیم

غلظت کلسیم آزاد در گردش خون (یا یونیزه) از طریق مکانیسم‌های حفظ تعادل پیچیده در یک محدوده طبیعی باریک حفظ می‌شود. حفظ تعادل طبیعی کلسیم حداقل به سه دلیل، اهمیت دارد. نخست آن که، کلسیم به همراه فسفر، هیدروکسی‌آپاتیت[1] را تشکیل می‌دهد که ماده معدنی اصلی در اسکلت است. هیدروکسی‌آپاتیت موجب حفظ ساختار استخوان شده و همچنین یک ذخیره متابولیکی کلسیم فراهم می‌کند که در صورتی که کلسیم به راحتی از طریق محیط فراهم نشود، سطوح در گردش کلسیم را حفظ کند. کاهش سطح مواد معدنی اسکلت می‌تواند موجب اختلال در یکپارچگی بیومکانیکی آن شده و موجب شکستگی شود. دوماً، غلظت کلسیم یونیزه در گردش، میزان تحریک‌پذیریِ غشای بافت عضلانی و عصبی را تنظیم می‌کند. افزایش کلسیم سرم، باعث مقاومت نورون‌ها و سلول‌های عضلانی در برابر تحریک می‌شود که می‌تواند منجر به ضعف عضلانی و حتی اغما (کوما) شود. برعکس آن، کاهش کلسیم یونیزه منجر به افزایش تحریک‌پذیری عصبی ـ عضلانی می‌شود که تظاهر بالینی آن به صورت تشنج، اسپاسم‌های خودبه‌خودی عضلات، و انقباض‌هایی موسوم به اسپاسم کارپوپدال یا تتانی می‌باشد. نهایتاً، کلسیم داخل‌سلولی منجر به گروهی از عملکردهای سلولی شامل واکنش‌های آنزیمی، پیام‌رسانی داخل سلولی، انتقال وزیکولی و ساماندهی اسکلت سلولی می‌شود. بنابراین تمام سلول‌ها برای عملکرد مناسب نیاز به یک منبع پایدار کلسیم در مایع خارج‌سلولی دارند. پزشکان به‌طور روتین از داروهای مختلفی که کانال‌های کلسیمی و غلظت کلسیم داخل‌سلولی را تنظیم می‌کنند برای تغییر عملکرد سلولی و درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها استفاده می‌کنند.

سطح تام کلسیم در گردش که به‌طور معمول برای اهداف تشخیصی اندازه‌گیری می‌شود، عموماً ۸/۵–۱۰/۵mg/dL (۱mmol/L =۴mg/dL) است. از این مقدار کل، حدود ۵۰ درصد کلسیم به صورت آزاد یا یونیزه و ۵ درصد به صورت ترکیب‌های نامحلول مثل کلسیم سولفات، فسفات و سیترات است و مابقی آن (۴۵ درصد) به پروتئین‌های سرم (عموماً آلبومین) متصل است. کلسیم آزاد یونیزه برای فرایندهای فیزیولوژیک یا شرایط پاتوفیزیولوژیک با اهمیت است. تغییرات کلسیم تام معمولاً نشان‌دهندهٔ تغییرات کلسیم یونیزه است، اما در برخی موارد، کلسیم تام سرم ممکن است تغییر کند بدون آن که کلسیم یونیزه دستخوش تغییر شود. برای مثال، کاهش آلبومین سرم در اثر سیروز کبدی یا سندرم نفروتیک منجر به کاهش کلسیم تام سرم می‌شود؛ اما غلظت کلسیم یونیزهٔ سرم همچنان در حد طبیعی باقی می‌ماند. بنابراین اندازه‌گیری سطح کلسیم یونیزه سرم به‌طور مستقیم یا از طریق فرمول‌های ۱ و ۲ می‌تواند از نظر بالینی مهم باشد.

1- hydroxyapatite

فرمول ۱[1]:

$$Ca_{Ad}(mmol/L) = Ca_T(mmol/L) + ۰/۰۲۵ (۴۰ - albumin, g/L)$$

فرمول ۲[2]:

$$Ca^{2+}(mmol/L) = ۰/۱۸۸ - ۰/۰۰۴۶۹ protein(g/L) + ۰/۰۱۱۰ albumin(g/L) + ۰/۴۰۱ Ca_{Ad}(mmol/L)$$

مروری بر تعادل کلسیم در شکل ۱-۷۴ نشان داده شده است. همانطور که ترسیم شده است سطح در گردش کلسیم تحت تأثیر ۳ جریان اصلی کلسیم قرار دارد: (۱) جذب خالص کلسیم از غذا در روده، (۲) ذخیره کلسیم و آزاد شدن آن از مخزن هیدروکسی‌آپاتیت در اسکلت و (۳) پالایش و ترشح خالص کلسیم توسط کلیه‌ها. حفظ تعادل کلسیم و اختلالات متابولیسم کلسیم شامل تنظیم هورمونی جریان‌ها بین این ۳ قسمت است.

جریان‌های کلسیمی ورودی به مایع خارج‌سلولی و خروجی از آن

جذب کلسیم از روده

مقدار نرمال کلسیم در غذای روزانهٔ یک فرد بزرگسال، تقریباً ۱۰۰۰mg است. از این مقدار، حدود ۳۰۰mg جذب می‌شود (یعنی جذب یک‌طرفه معادل ۳۰ درصد است)، و این جذب عمدتاً در دوازدهه و ابتدای ژژنوم رخ می‌دهد. جالب توجه است که روزانه حدود ۱۵۰mg کلسیم توسط کبد (در صفرا)، پانکراس (ترشحات پانکراس)، و غدد روده ترشح می‌شود، بنابراین مقدار خالص جذب (یا به اصطلاح کسر جذبی[3]) کلسیم، حدود ۱۵ درصد از مقدار مصرفی آن است و ۸۵ درصد کلسیم وارد شده به لومن روده، روزانه در مدفوع ترشح می‌شود.

کفایت جذب کلسیم در سطح سلول‌های اپی‌تلیوم روده‌ی کوچک (انتروسیت‌ها)، توسط فرم فعال ویتامین D، ۲۵و۱ دی هیدروکسی ویتامین D ($1,25[OH]_2D$)[4]، که کلسی‌تریول[5] نیز نامیده می‌شود، تنظیم می‌شود. افزایش $1,25[OH]_2D$ باعث افزایش جذب کلسیم می‌شود، و کاهش $1,25(OH)_2$ D منجر به کاهش جذب کلسیم غذا می‌شود. بنابراین می‌توان جذب کلسیم غذایی را (در کوتاه‌مدت) یکی از طریق افزایش مقدار کلسیم در غذا، و دیگری از طریق افزایش غلظت $1,25(OH)_2$ D در پلاسما و یا هر دو حالت افزایش داد. افزایش پاتولوژیک کلسیم سرم (هیپرکلسمی) به دو طریق ممکن است ایجاد شود، یکی افزایش $1,25(OH)_2$ D در گردش خون (مثلاً در سارکوئیدوز)، و دیگری، مصرف بیش از حد کلسیم (سندرم شیر ـ قلیا). برعکس آن، هیپوکلسمی ممکن است در اثر کاهش $1,25(OH)_2$ D (مثلاً در نارسایی مزمن کلیوی، هیپوپاراتیروئیدی و کمبود ویتامین D) ایجاد شود.

تبادل کلسیم در کلیه

در صورت در نظر گرفتن میزان تصفیه گلومرولی (GFR) برابر ۱۰۰mL/min و کلسیم سرم ۱۰mg/dL، مقدار کلسیم تراوش شده توسط کلیه حدود ۱۰,۰۰۰mg در روز است. درنتیجه، کلیه مهمترین عامل تنظیم لحظه به لحظهٔ غلظت کلسیم سرم است. از سوی دیگر، می‌توان انتظار داشت که اختلالات تنظیم کلسیم در کلیه (مانند مصرف تیازید یا کم‌کاری پاراتیروئید) منجر به تغییرات شدیدی در هومئوستاز کلسیمِ سرم شوند.

از ۱۰,۰۰۰mg کلسیمی که روزانه در گلومرول‌ها تراوش می‌شود، حدود ۹۰۰۰mg (۹۰٪) در ابتدای نفرون (یعنی در لولهٔ پیچیدهٔ نزدیک، قسمت مستقیم[6]، و بازوی صعودیِ ضخیم قوس هنله) بازجذب می‌شود. این بازجذب ۹۰ درصدیِ کلسیم در قسمت‌های ذکر شده در همراهی یا رقابت با بازجذب سدیم و کلر صورت می‌گیرد و تحت تأثیر هورمون پاراتیروئید (PTH) نمی‌باشد. برخلاف آن، ۱۰٪ باقیمانده که معادل ۱۰۰۰mg می‌باشد، وارد توبول دیستال شده و میزان آن تحت کنترل هورمون پاراتیروئید است. PTH

1- Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal plasma proteins, Br MedJ4:643-646,1973.

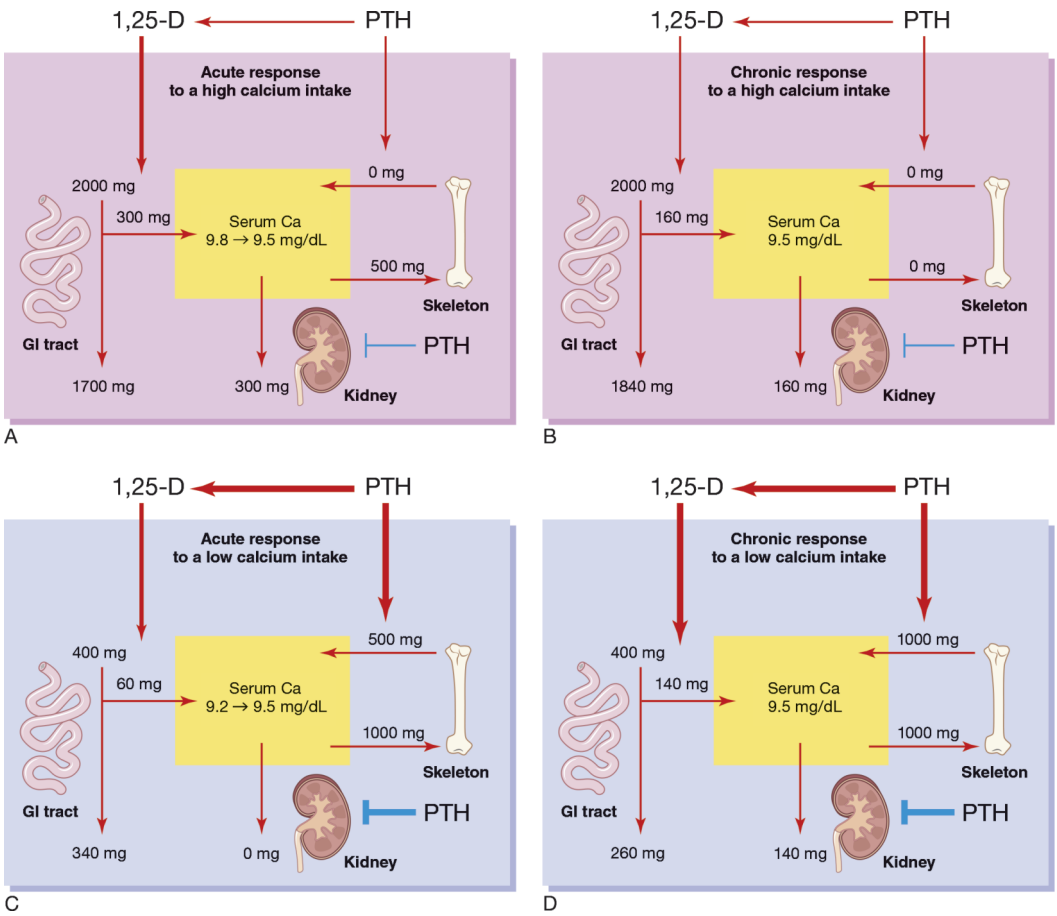
2- Pfitzenmeyer P, Martin I, d'Athis P, et al: A new formula for correction of total calcium level into ionizeal serum calcium values in very elderly hospitalizal patients, Arch Gerontol Geriatrics 45:151-157, 2007.

3- fractional absorption

4- Calcitriol

5- 1,25 dihydroxyvitamin D

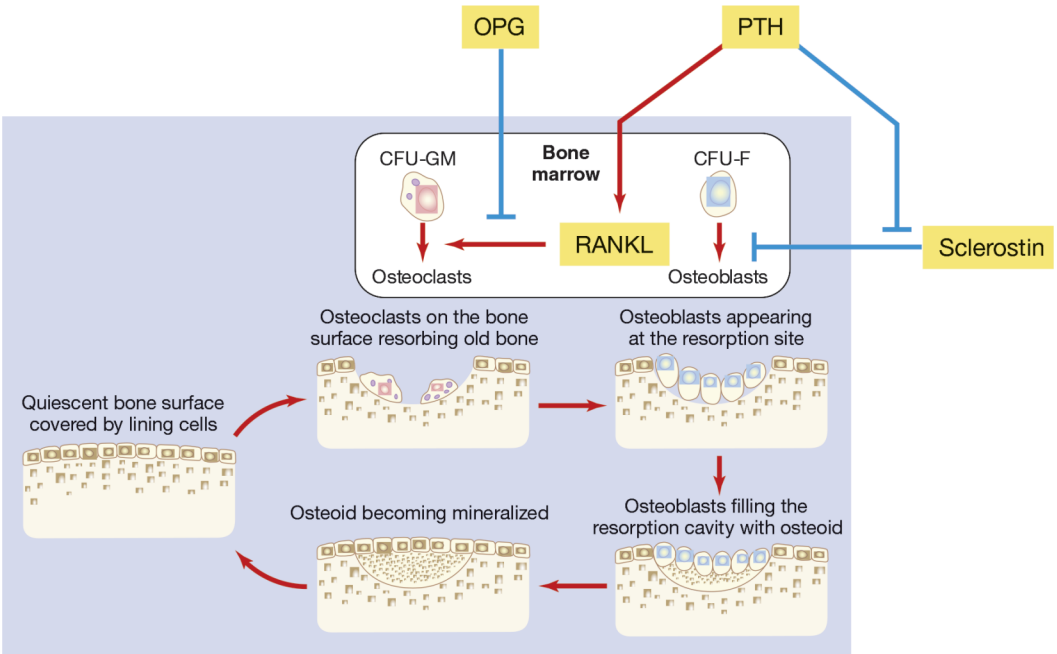
6- pars recta



شکل ۱-۷۴ حفظ تعادل کلسیم. پاسخ حاد (A) و پاسخ مزمن (B) به افزایش دریافت کلسیم. پاسخ حاد (C) و پاسخ مزمن (D) به کاهش دریافت کلسیم. جزئیات در متن توضیح داده شده است. GI، گوارشی؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ $1,25(OH)_2D$، ۱و۲۵ دی‌هیدروکسی‌کوله‌کلسیفرول (کلسی‌تریول). تبدیل واحد: ۱mg کلسیم = ۰/۴mmol کلسیم.

موجب تحریک بازجذب ادراری کلسیم می‌شود. نقش PTH در ممانعت از دفع ادرار کلسیم می‌تواند بسیار مؤثر باشد، و افزایش غلظت PTH می‌تواند به کلی مانع از دفع کلسیم در ادرار شود. این مکانیسم در شرایط محرومیت از کلسیم، اثر قدرتمندی در نگه‌داشتن کلسیم دارد (مثلاً در رژیم‌های با کلسیم پایین، کمبود ویتامین D، سوءجذب روده‌ای) و در شرایط مرضی مثلاً هیپرپاراتیروئیدی اولیه می‌تواند موجب هیپرکلسمی شود. نبود کارکرد PTH موجب هیپرکلسیوری و سنگ کلیه در کم‌کاری پاراتیروئید می‌شود. به دلیل کارکرد حفظ‌شدهٔ PTH در توبول‌های دیستال در هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، ویژگی این اختلال نادر ژنتیکی هیپوکلسیوری است. این اختلال درنتیجه مقاومت به PTH در توبول‌های پروگزیمال ایجاد شده و منجر به کمبود ویتامین D و هیپوکلسمی می‌شود اما سطح PTH اغلب افزایش یافته است.

روزانه حدود ۱۵۰mg کلسیم در ادرار نهایی یک فرد طبیعی دفع می‌شود. اگر هر روز، ۱۰,۰۰۰mg کلسیم در گلومرول‌ها تراوش شود و درنهایت ۱۵۰mg در ادرار نهایی دفع شود، بنابراین ۹۸۵۰mg یا ۹۸/۵ درصد در قسمت‌های



شکل ۲-۷۴ اجزای سلولیِ بازسازی استخوان. بازسازی استخوان یک فرآیند مستمر است، طی این فرآیند، پیش‌سازهای استئوکلاست در ردهٔ ماکروفاژ (در اینجا به اختصار، CFU-GM نوشته شده) توسط RANKL فعال می‌شوند و تبدیل به استئوکلاست‌هایی با باز جذب فعال می‌شوند که شروع به حفر تونل در سطح استخوان می‌کنند و حفرات (لاکونا) بازجذبی را از خود به جا می‌گذارند. بازجذب استخوان می‌تواند توسط بیس فسفونات‌ها (که برای استئوکلاست‌ها سمی هستند) یا داروهای آنتی‌بادی که RANKL را مهار می‌کنند مثل گیرندهٔ decoy استئوپروتگرین (OPG) مهار شود. سپس پیش‌سازهای استئوبلاست‌ها در ردهٔ سلول‌های استرومای مغز استخوان ـ فیبروبلاست وارد عمل می‌شوند (با نام اختصاری CFU-F) که در حفراتِ بازجذبی ذکر شده، فعال می‌شوند و استئوئید جدید را ترشح می‌کنند، سپس مواد معدنی در این استئوئید رسوب می‌کنند و حفرات جذبی ناشی از استئوکلاست‌ها، پر می‌شود. هر دو فرایند توسط PTH تحریک می‌شوند. PTH، اسکلروستین که مهارکنندهٔ تولید استخوان است را مهار می‌کند. آنالوگ‌های PTH و داروهای آنتی‌بادی که اسکلروستین را مهار می‌کند می‌تواند برای تحریک تولید استخوان استفاده شوند.

پروگزیمال و دیستال بازجذب شده است.

با یک نگاه کلی می‌توان دریافت که ماحصل تعادل کلسیم بین یک فرد طبیعی و دنیای خارج، معادل صفر است:

صفر = میزان دفع روزانه – میزان مصرف روزانه

(۱۰۰۰mg) – (۱۵۰mg در ادرار + ۸۵۰mg در مدفوع)

بیولوژی اسکلتی و هومئوستاز کلسیم

جزء اسکلتی یک فرد بزرگسال، حدود ۱/۲kg کلسیم در مردان و ۱kg در زنان دارد. عمدهٔ این کلسیم به صورت بلور هیدروکسی‌آپاتیت (یک نمک کلسیم و فسفاتی) است. بنابراین هرچند درواقع کلسیم نقش مهمی در انسجام استخوان‌بندی دارد، اما استخوان‌بندی نیز مخزنی بزرگ از کلسیم بوده و درواقع منبعی برای برداشت یا افزودن کلسیم به فضای مایع خارج‌سلولی (ECF)، در مواقع لزوم می‌باشد.

اسکلت یک فرد بزرگسال از دو نوع استخوان اصلی ساخته شده است: (۱) استخوان قشری[1] (یا تیغه‌ای[2]) و (۲) استخوان مشبک[3] (یا اسفنجی[4]). استخوان قشری عمدتاً در جمجمه و تنهٔ استخوان‌های بلند است، و استخوان اسفنجی عمدتاً در سایر قسمت‌های استخوانی، مانند انتهای دیستال رادیوس، تنهٔ مهره‌ها، و زوایدِ تروکانتری استخوان ران می‌باشد.

استخوان صرفاً یک بافت خنثی نیست، و دایماً درحال بازسازی می‌باشد. اسکلت یک فرد بزرگسال به‌طور کامل ظرف ۱۰-۳ سال بازسازی می‌شود. شاید این نکته را در عملکرد جراحان ارتوپد بهتر می‌توان دید که به‌طور روتین و تعمداً قطعات شکسته را فقط در راستای یکدیگر تنظیم می‌کنند، آنان می‌دانند که فرآیندهای طبیعی بازسازی استخوان به مرور زمان، منجر به بازسازی شکل اولیهٔ استخوان خواهد شد.

سلول‌هایی که بازسازی استخوان را تنظیم می‌کنند به انواع زیر تقسیم می‌شوند: آنان که استخوان قدیمی را جذب می‌کنند، آنان که استخوان جدید را می‌سازند (شکل ۲-۷۴، فصل ۷۶ را نیز ببینید) و آنان که این دو فرایند را تنظیم می‌کنند. سلول‌هایی که استخوان قدیمی را برداشت (یا بازجذب) می‌کنند، استئوکلاست‌ها هستند. استئوکلاست‌ها، سلول‌های بزرگ و چند هسته‌ای با فعالیت متابولیک زیاد هستند که از به‌هم جوش‌خوردن ماکروفاژهای گردش خون ایجاد شده‌اند. آنها خود را محکم به سطح استخوان می‌چسبانند و یک حوضچه[5] در سطح استخوان ایجاد می‌کنند. آنها در این ناحیه، پروتون‌ها (اسید)، پروتئازها (مانند کلاژناز)، و آنزیم‌های هضم‌کنندهٔ پروتئوگلیکان (مانند هیالورونیداز) را ترشح می‌کنند. اسید ترشح شده، بلورهای هیدروکسی‌آپاتیت را حل کرده و کلسیم آنها را آزاد می‌کند، و آنزیم‌ها باعث هضم پروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌های استخوان (مانند کلاژن، استئوکلسین، استئوپونتین[6]) می‌شوند، مواد اخیر درواقع بخش غیرمعدنی یا استئوئید[7] استخوان را تشکیل می‌دهند. استئوکلاست‌ها جزء به جزء در سطوح مشبکِ صفحات استخوانی حرکت می‌کنند. آنها تونل‌هایی در استخوان قشری حفر می‌کنند، و هر از چند گاه موادی راکه در حوضچه‌ها ذخیره کرده‌اند، به داخل فضای مغز استخوان آزاد می‌کنند، و بدین‌ترتیب یک سری حفره‌های جذبی به نام حفرات هاوشیپ[8] در سطح استخوان مشبک ایجاد می‌نمایند. کلسیم آزاد شده وارد منابع کلسیم خارج سلولی می‌شود و محصولات پروتئولیز مانند پیوندهای متقاطع دزوکسی پیریدینولین[9] (اجزای کلاژن و هیدروکسی پرولین[10])- را می‌توان به عنوان شاخص‌های بالینی بازجذب استخوان استفاده کرد.

استخوان‌سازی جدید توسط استئوبلاست‌ها[11] انجام می‌شودکه به نوبهٔ خود از سلول‌های استرومایی مغز استخوان یا سلول‌های پوششی سطح استخوان منشأ می‌گیرند. استئوبلاست‌ها قسمت غیرمعدنی استخوان را ساخته و ترشح می‌کنند که استئوئید نامیده می‌شود. استئوئید عمدتاً متشکل از پروتئین‌های زیر است: کلاژن، استئوپونتین، استئونکتین[12]، استئوکلسین، پروتئوگلیکان‌ها و یک سری فاکتورهای رشد شامل فاکتور بتای تحول رشدی[13] و فاکتور شماره ۱ رشدی شبه‌انسولینی[14]. استئوبلاست‌ها همچنین آلکالین فسفاتاز تولید می‌کنند که پیروفسفات مهارکنندهٔ مینرالیزاسیون و نوع ۱ کلاژن (که ساختارهای شبیه ریسمان در ماتریکس استخوان به وجود می‌آورد) را غیرفعال می‌کند. آنها همچنین رسوب هیدروکسی‌آپاتیت بین این داربست‌های پروتئینی را تسهیل می‌کنند. ایزوفرم اختصاصی استخوان آلکالین فسفاتاز و نیز پروکلاژن می‌توانند به عنوان معیارهای بالینی تولید استخوان استفاده شوند. حفظ تعادل صحیح بین پروتئین و مواد معدنی در استخوان منجر به انطباق و سختی اسکلت می‌شود که برای تحمل نیروهای بیومکانیکی لازم است.

در دهه گذشته، توجه زیادی بر روی سومین نوع سلول استخوانی یعنی استئوسیت‌ها که قبلاً توجه زیادی به آن نمی‌شد، معطوف شده است. این سلول‌ها از نسل استئوبلاست‌ها به شمار می‌روند و در بخش معدنی استخوان جاسازی شده‌اند. استئوسیت‌ها از نظر فیزیکی توسط زواید

1- cortical
2- lamellar
3- trabecular
4- cancellous
5- sealing zone
6- osteopontin
7- osteoid
8- Howship's lacunae
9- deoxypyridinoline cross-links
10- hydroxyproline
11- osteoblasts
12- osteonectin
13- transforming growth factor−β
14- insulin−like growth factor−1

دندریتی بلند به همدیگر و نیز به سلول‌های موجود در سطح معدنی متصل می‌گردند. این زوائد دندریتی در مقیاس وسیعی به بخش معدنی استخوان از طریق یک شبکه کانالیکولر پیچیده نفوذ کرده‌اند. استئوسیت‌ها نقش مهمی را در احساس فشارهای بیومکانیکی درون استخوان ایفا می‌کنند. همچنین به دلیل تعداد زیاد و پراکنده آنها در سطح سلول، بین سیگنال‌های جذب‌کننده و فعال‌کننده و یا سرکوب‌کننده استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها ارتباط برقرار می‌نمایند. بنابراین استئوسیت‌ها تعیین می‌کنند که کدام بخش از اسکلت نیاز به تشکیل استخوان جدید دارد و کدام قسمت باید هدف بازجذب توسط استئوکلاست‌ها باشد. این عملکرد برای بازسازی صحیح ساختاری بافت استخوان با اهمیت است.

بازسازی استخوان شامل برداشته شدن استخوان قدیمی از طریق استئوکلاست‌ها (که با فعال شدن گیرندهٔ RANKL (لیگاند عامل هسته‌ای $\kappa\beta$) تحریک می‌شود) و سپس تولید استخوان جدید از طریق استئوبلاست‌ها می‌باشد. این فرایند در محل‌های مشخص به نام واحدهای بازسازی استخوان رخ می‌دهد که این محل‌ها چنانچه قبلاً ذکر شد احتمالاً توسط استئوسیت‌ها مشخص می‌شوند. در بالغین هموستئاز اسکلتی نیازمند تعادل دقیق فعالیت اسئوکلاست و استئوبلاست‌ها است تا همان مقدار استخوان که توسط استئوکلاست‌ها برداشته شده، توسط استئوبلاست‌ها جایگزین شود. این حالت به وسیله یک مجموعه ۳ گانهٔ ارتباط بین استئوکلاست، استئوبلاست و استئوسیت‌ها ایجاد می‌شود که ارتباطی پیچیده است و تنها قسمتی از آن شناخته شده است و توسط هورمون‌های سیستمیک تنظیم می‌شود. تغییر فعالیت‌های نسبی این سلول‌ها می‌تواند منجر به حرکت کلسیم به خارج یا داخل اسکلت به‌طور فیزیولوژیک شود اما عدم تعادل طولانی فعالیت‌های استئوکلاست و استئوبلاست‌ها می‌تواند باعث بیماری شود. برای مثال بازسازی بیش از حد استخوان منجر به استئوپروز شده و عدم بازسازی استخوان منجر به بیماری استخوان آدینامیک می‌شود و هر دوی این حالت‌ها می‌توانند مستعدکنندهٔ شکستگی باشند. همچنین از بازسازی استخوان در درمان استفاده می‌شود. عوامل آنابولیک برای استئوپروز مانند مهارکننده‌های اسکلروستین یا هورمون پاراتیروئید و آنالوگ‌های پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید، فعالیت استئوبلاست‌ها را برای تولید استخوان جدید تحریک می‌کنند. برعکس، داروهای به اصطلاح ضدبازجذب مانند استروژن‌ها، داروهای شبه‌استروژن، بیس‌فسفونات‌ها[1] و مهارکننده‌های RANKL بازچرخش استخوان را کاهش می‌دهند و نه تنها تودهٔ استخوانی را زیاد می‌کنند، بلکه خواص مکانیکی استخوان را نیز بهتر می‌کنند.

از نظر هومئوستاز عمومی کلسیم، فرآیند بازسازی استخوان بسیار مهم است. زمانی که نیاز به حفظ غلظت طبیعی کلسیم می‌باشد، از استئوکلاست‌ها می‌توان به عنوان وسیله‌ای برای دستیابی به کلسیم اسکلتی برای پیشگیری از هیپوکلسمی استفاده کرد. برعکس آن از استئوئید غیرمعدنی که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود، در مواقع لزوم می‌توان به‌صورت ظرفی استفاده کرد که کلسیم اضافی سرم می‌تواند در آن رسوب کند و از هیپرکلسمی جلوگیری شود. سرعت بازجذب استئوکلاست‌ها در شرایط طبیعی به گونه‌ای است که حدود ۵۰۰mg کلسیم در روز از روی استخوان‌بندی برداشت شده و به داخل فضای مایع خارج‌سلولی (ECF) می‌ریزد. در همان حال میزان استئوئیدی که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود به قدری است که روزانه حدود ۵۰۰mg کلسیم از مایع خارج‌سلولی خارج شده و در مکان‌های جدید استخوانسازی رسوب می‌کند. از منظرِ جریان‌های نرمال حفظ تعادل که در شکل ۱-۷۴ نشان داده شده است، می‌توان دید که تعادل کلسیمی استخوان‌بندی با ECF معادل صفر است و تعادل کلسیمی کل ارگانیسم با جهان خارج، معادل صفر می‌باشد.

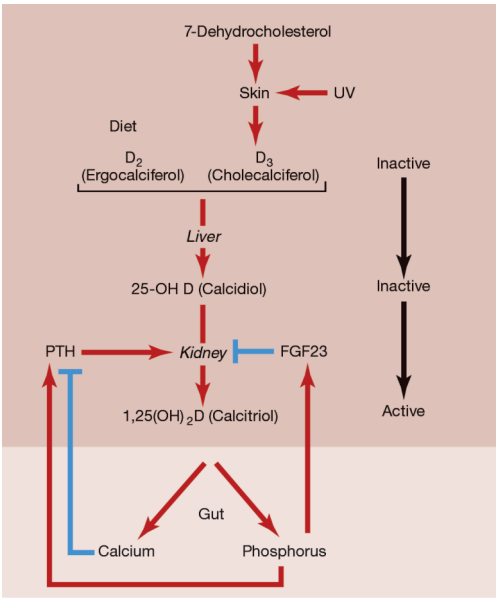
با توجه به پیچیدگی سیستم هومئوستاز کلسیم و اهمیت کنترل دقیق کلسیم سرم، تنظیم و انسجام سیستمیک جریان‌های کلسیم در دستگاه گوارش، قسمت استخوان‌بندی و کلیه به وضوح موردنیاز است. دو هورمون تنظیم کننده کلیدی که این فعالیت‌ها را هماهنگ می‌کنند، PTH و شکل فعال ویتامین D، یعنی $1,25(OH)_2D$ می‌باشند.

هورمون‌های تنظیمی

هورمون پاراتیروئید

PTH یک هورمون پپتیدی است که توسط چهار غدهٔ

1- bisphosphonates



شکل ۳-۷۴ هموستاز کلسیم و فسفر به‌طور همزمان توسط هورمون پاراتیروئید (PTH) تنظیم می‌شود. PTH به‌صورت یک پروتئین ۸۴ آمینواسیدی ترشح می‌شود که در کبد شکسته شده و فرم‌های دارای پایانهٔ آمینو و پایانهٔ کربوکسیل (C-term) را تشکیل می‌دهد. فعالیت‌های فرم‌های PTH سالم دارای پایانهٔ آمینو در جدول ۱-۷۴ آورده شده است. این فرم موجب تحریک ساخت نوع فعال $(OH)_2D$، ۲۵ ۱ کـــه ۱، ۲۵- دی‌هـــیدروکسی کـوله کـلسیفرول است از پیش‌سازهای غیرفعال بیولوژیکی آن (ویتامین D_2 و D_3) که یا در پوست ساخته شده‌اند یا از غذا در لولهٔ گوارش جذب شده‌اند و در کبد و کلیه ۲۵- هیدروکسیله شده‌اند، می‌شود. $(OH)_2D$ ۲۵ و ۱ جذب کلسیم و فسفر از غذا در لولهٔ گوارش را تحریک می‌کند. فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) با PTH متفاوت است و موجب تحریک ترشح کلیوی فسفر و مـــهار مـــرحـــلهٔ آخـــر فـــعال شـــدن ویـــتامین D (1α هیدروکسیلاسیون) می‌شود. اگر چه هم PTH و هم FGF23 سطح فسفر را کاهش می‌دهند، PTH عمدتاً به تغییرات سطح کلسیم در گردش پاسخ می‌دهد اما FGF23 به تغییرات سطح فسفر پاسخ می‌دهد. اثر متفاوت آنها روی ساخت ویتامین D بازتاب عملکرد اولیهٔ متفاوت آنها است زیرا PTH سطح ۲۵ و ۱ ویتامین D را برای کمک به افزایش سطح کلسیم و نرمال کردن آن، افزایش می‌دهد و FGF23 برای کمک به کاهش سطح فسفر و طبیعی کردن آن، سطح ۲۵ و ۱ ویتامین D را مهار می‌کند.

پاراتیروئید ساخته می‌شود (شکل ۳-۷۴ و جدول ۱-۷۴). این غده‌ها در خلف لوب‌های غدهٔ تیروئید قرار دارند، دو تا در سمت راست و دو تا در سمت چپ. یک حسگر[1] کلسیم در سطح سلول پاراتیروئید وجود دارد که درواقع یک گیرندهٔ کلسیمی متصل به پروتئین G می‌باشد، که دایماً غلظت کلسیم یونیزهٔ سرم را چک می‌کند. این سیستم حساسیت بسیار بالایی دارد، به طوری که کاهش جزئی (مثلاً ۰/۱mg/dL) کلسیم سرمی یونیزه باعث ترشح PTH می‌شود، و همین طور افزایش جزئی کلسیم سرم منجر به کاهش ترشح PTH می‌شود.

PTH به صورت یک هورمون پپتید ۸۴ اسید آمینه‌ای ترشح می‌شود، و به سرعت (نیمه‌عمر آن تقریباً ۳ تا ۵ دقیقه است) توسط سلول‌های کوپفر[2] در کبد به دو رشته که یکی واجد پایانهٔ آمینی (فعال) و دیگری واجد پایانهٔ کربوکسی (غیرفعال) است، می‌شکند. مونیتورینگ لحظه به لحظهٔ غلظت کلسیم سرم توسط غدهٔ پاراتیروئید، ترشح فوری PTH در پاسخ به هیپوکلسمی، و پاکسازی سریع PTH به دنبال ترشح آن، این امکان را فراهم می‌کند که غدهٔ پاراتیروئید و PTH کلسیم سرم را به سرعت و با دقت قابل ملاحظه تنظیم کنند.

PTH روی سه عضو هدف اثر می‌گذارد، که دو تا به طور مستقیم و یکی به‌طور غیرمستقیم است. در کلیه‌ها PTH بازجذب کلسیم در توبول دیستال را تحریک می‌کند و موجب مهار ترشح ادراری کلسیم می‌شود. آثار دیگر PTH روی کلیه شامل مهار بازجذب فسفات و بی‌کربنات در توبول‌های پروگزیمال می‌باشند که حاصل آن به ترتیب، فسفاتوری و هیپوفسفاتمی و نیز اسیدوز توبولی پروگزیمال کلیوی است. PTH هم‌چنین تولید شکل فعال ویتامین D، یعنی $1,25(OH)_2D$ توسط توبول‌های کلیوی را تحریک می‌کند. اثرات PTH روی کلیه، سریع و مستقیم است.

هدف دوم PTH اسکلت (استخوان‌بندی) است. در اینجا PTH می‌تواند به سرعت کلسیم را از استخوان برداشت کند و این کار را با فعال کردن استئوکلاست‌ها و استئوسیت‌ها بدون فعال کردن ساخت استخوان جدید انجام می‌دهد که برای ورود سریع کلسیم به ECF اهمیت دارد. در دوره‌های بالا

1- sensor
2- Kupffer cells

جدول ۱-۷۴ اثرات هورمون‌ها

هورمون	کلسیم سرم	کلسیم ادرار	فسفر پلاسما	فسفر ادرار	$1,25(OH)_2D$ سرم	منیزیم سرم	منیزیم ادرار	سایر
PTH	↑	↓	↓	↑	↑	=	=	تحریک بازسازی استخوان، القای هیپوتانسیون
FGF23	=/↓	=/↓	↓	↑	↓	=	=	مهار صفحات رشد و درنتیجه قد کوتاه، ایجاد هیپرتروفی بطن چپ
$1,25(OH)_2D$	↑	↑	↑	↑	↓	=	=	مهار ترشح PTH و تحریک ساخت FGF23
EGF1	=/↓	=/↑	=	=	=/↓	↑	↓	

EGF1، فاکتور رشد اپیدرمال؛ FGF23، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ $1,25(OH)_2D$، ۱و۲۵-دی‌هیدروکسی‌ویتامین D.

بودن طولانی‌تر (روزها تا هفته‌ها) PTH روی فعالیت استئوبلاست‌ها نیز تأثیر گذاشته و آنها را از طریق مهار ترشح اسکلروستین توسط استئوسیت‌ها وادار به ساختن استخوان جدید می‌کند. این بالا بودن طولانی PTH موجب تحریک بازجذب استخوان بیش از تولید استخوان می‌شود تا آزاد شدن کلسیم اسکلتی به ECF حفظ شود و به اسکلت اجازه می‌دهد تا در شرایط کمبود تغذیه‌ای کلسیم، سوءجذب یا کمبود ویتامین D به جلوگیری از هیپوکلسمی کمک کند.

ارگان هدف سوم، روده است که PTH آن را به‌طور غیرمستقیم تحت تأثیر قرار می‌دهد. از طریق افزایش سنتز کلیوی $1,25(OH)_2D$، PTH می‌تواند منجر به افزایش جذب روده‌ای کلسیم برای تأمین کلسیم بیشتر به ECF از طریق رژیم غذایی شود. این پاسخ سریع نیست و طی چندین روز پس از تحریک PTH رخ می‌دهد. به‌طور هماهنگ، PTH در پاسخ به هیپوکلسمی ترشح می‌شود، و به سه طریق باعث افزایش کلسیم سرم و رساندن آن به حد طبیعی می‌شود: ممانعت از دفع کلسیم در کلیه، برداشت کلسیم از اسکلت، و افزایش جذب کلسیم در روده [به‌طور غیرمستقیم از طریق افزایش $1,25(OH)_2D$].

متابولیسم ویتامین D

ویتامین D شامل دو نوع است: (۱) کوله‌کلسیفرول[1] (ویتامین D_3)، و ارگوکلسیفرول[2] (ویتامین D_2) (شکل ۳-۷۴ و جدول ۲-۷۴). هر دو ترکیب، پیش‌سازهای غیرفعال می‌باشند. ویتامین D_3 عمدتاً از پوست و در مواجهه با نور خورشید و ویتامین D_2 از استرول‌های گیاهی غذا مشتق می‌شوند. هر دو ویتامین (D_2 و D_3) در مولتی‌ویتامین‌ها و مکمل‌های غذایی تجارتی وجود دارند.

این دو پیش‌ساز به‌طور انفعالی توسط آنزیم ویتامین D-۲۵- هیدروکسیلاز[3] (CYP2R1) در کبد به مشتقات ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (25-OHD) خود تبدیل می‌شوند. 25-(OH)D کلسی‌دیول نیز نامیده می‌شود و در مقایسه با $1,25(OH)_2D$ تمایل آن به گیرندهٔ ویتامین D، ۱۰۰۰ برابر کمتر است اما مقیاس آزمایشگاهی بالینی استانداردی برای وضعیت ویتامین D (اشباع یا کمبود) در بیماران مبتلا به هیپوکلسمی، استئومالاسی یا ریکتز، پوکی استخوان یا سوءجذب روده‌ای، و سایر موقعیت‌های مشابه محسوب می‌شود. علاوه بر آن، بیماری شدید کبدی مثل سیروز مانع از این مرحلهٔ ضروری ۲۵- هیدروکسیلاسیون می‌شود، و در نتیجه منجر به ایجاد سندرم کمبود ویتامین D می‌شود که استئودیستروفی کبدی خوانده می‌شود.

در مرحلهٔ بعد، 25-OH D تحت تأثیر آنزیم ۲۵-هیدروکسی - ویتامین D_3 ۱- آلفا- هیدروکسیلاز[4] (CYP27B1) به شکل فعال ویتامین D یعنی $1,25(OH)_2D$ تبدیل می‌شود. عمل اخیر در توبول‌های پروگزیمال کلیه صورت می‌گیرد. شکل فعال ویتامین را

1- cholecalcifrol 2- ergocalciferol
3- vitamin D-25-hydroxylase
4- 25−hydroxyvitamin D_3 1−α−hydroxylase

کلسی‌تریول[1] می‌نامند. PTH موجب افزایش سطح $1,25(OH)_2D$ از طریق تولید آن توسط فعالیت CYP27B1 و همچنین مهار تخریب آن توسط آنزیم CYP24A1 (۲۴-هیدروکسیلاز) [که $1,25(OH)_2D$ را به متابولیت غیرفعال آن ($24,25(OH)_2D$) تبدیل می‌کند] می‌شود.

عمل اصلی $1,25(OH)_2D$، تنظیم جذب کلسیم در روده است. بنابراین PTH از طریق $1,25(OH)_2D$، به‌طور غیرمستقیم جذب کلسیم موجود در غذا را در روده تنظیم می‌کند. بخشی از هیپوکلسمی ناشی از کم‌کاری پاراتیروئید به دلیل جذب ناکافی کلسیم در روده می‌باشد و برعکس پرکاری پارا تیروئید موجب افزایش دفع ادراری کلسیم و نفرولیتیاز می‌شود، که هر دو پیامدهای مستقیم افزایش $1,25(OH)_2D$ در گردش خون هستند. بنابراین از $1,25(OH)_2D$ می‌توان به عنوان شاخصی برای بررسی عملکرد پاراتیروئید و نیز جذب کلسیم در روده استفاده کرد.

کلسی‌تونین

کلسی‌تونین در واکنش به هیپرکلسمی، از سلول‌های پارافولیکولار یا سلول‌های C در غدهٔ تیروئید ترشح می‌شود. زمانی تصور می‌شد که این هورمون نقش مهمی در تنظیم کلسیم دارد. هرچند مقادیر فارماکولوژیک کلسی‌تونین با مهار جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها موجب کاهش سطح کلسیم سرم می‌شود و این مسئله در شرایط اورژانس همراه با هیدراسیون برای درمان سریع هیپرکلسمی تهدیدکنندهٔ حیات به کار می‌رود اما این اثر به دلیل تاکی‌فیلاکسی (غیرحساس شدن استئوکلاست‌ها) به سرعت از بین می‌رود. شواهد اندکی وجود دارد که کلسی‌تونین نقش هموستاتیک در انسان‌ها دارد اما به نظر می‌رسد که در تنظیم کلسیم و هموستئاز اسکلتی طی دوره‌های باروری در جوندگان ماده نقش داشته باشد.

یکپارچگی هومئوستاز کلسیم

چنانچه مقدار کلسیم خورده شده بیش از مقدار معمولی باشد (شکل ۱A-۷۴)، کلسیم سرم مختصری افزایش می‌یابد و این افزایش کلسیم توسط غدد پاراتیروئید حس می‌شود و تولید PTH مهار می‌شود. در نتیجه این عمل موجب افزایش سریع و قابل‌ملاحظه در ترشح کلسیم توسط توبول دیستال کلیه می‌شود و هم‌چنین فعالیت استئوکلاست‌ها فوراً کاهش می‌یابد. به این ترتیب در حالی که بازجذب مداوم استخوان آهسته‌تر می‌شود، هم چنان ورود کلسیم از ECF به استئوئید غیرمعدنی ادامه می‌یابد. این دو فرآیند باعث می‌شوند که کلسیم سرم به سرعت و در کوتاه‌مدت به سطح طبیعی بازگردد. با این وجود چنانچه غذای حاوی کلسیم زیاد در یک مدت طولانی‌تر مصرف شود، این مکانیسم‌های سازگاری کفایت نمی‌کنند. دفع مداوم کلسیم در کلیه موجب هیپرکلسی‌اوری (و به دنبال آن، نفرولیتیاز و نفروکلسینوز) شده و تولید استخوان توسط استئوبلاست‌ها منجر به معدنی شدن (مینرالیزاسیون) بیش از حد استخوان‌ها (استئوپتروزیس)[2] می‌شود.

بنابراین، دو واکنش دیگر (شکل ۱B-۷۴) لازم‌اند تا از این عوارض جانبی درازمدت رژیم غذایی پرکلسیم جلوگیری شود. واکنش اول این است که، مهار طولانی‌مدت یا تحت حاد ترشح PTH باعث کاهش $1,25(OH)_2D$ در گردش خون می‌شود. این امر به نوبهٔ خود باعث کاهش کفایت جذب کلسیم در روده، کم شدن کلسیم ورودی به ECF و کاهش دفع ادراری کلسیم می‌شود. پاسخ دوم این است که کاهش طولانی‌مدت سطح PTH باعث افت طولانی‌مدت فعالیت استئوبلاست‌ها می‌شود. درنتیجه هیچ استئوئیدی ساخته نشده و توانایی رسوب کلسیم در اسکلت کاهش می‌یابد.

برعکس، در دوره‌های گذرای کمبود کلسیم غذایی (شکل ۱C-۷۴) که در فاصلهٔ زمانی بین وعده‌های غذایی رخ می‌دهد، سطح کلسیم سرم به‌طور تقریباً نامحسوسی افت می‌کند، به دنبال آن PTH بالا رفته و به سرعت باعث کاهش دفع کلسیم از کلیه‌ها می‌شود. همزمان با آن، استئوکلاست‌ها و استئوسیت‌ها به سرعت فعال می‌شوند و کلسیم اسکلتی را برداشت کرده و وارد ECF می‌کنند. ترکیب کاهش ازدست رفتن ادراری کلسیم و افزایش جریان کلسیم از اسکلت، به سرعت سطح کلسیم خون را به حالت طبیعی برمی‌گرداند.

با این حال در درازمدت، این پاسخ کفایت نمی‌کند و منجر به کاهش مواد معدنی استخوان‌ها خواهد شد. بنابراین، یک راه حل درازمدت‌تر مورد نیاز است.

1- calcitriol
2- osteopetrosis

جدول ۲-۷۴ فراورده‌های فسفر و متابولیت ویتامین D

Phosphate Preparations	Phosphorus Content	Potassium (K) Content	Sodium (Na) Content
Neutra-Phos powder (for mixing with liquid)	250 mg/packet	270 mg	164 mg
Neutra-Phos-K powder (for mixing with liquid)	250 mg/packet	556 mg	0 mg
K-Phos Original tablet (to mix in liquid, acidifying)	114 mg/tablet	144 mg	0 mg
K-Phos MF tablet (mixing not required, acidifying)	126 mg	45 mg	67 mg
K-Phos #2 (double strength of K-Phos MF)	250 mg	90 mg	133 mg
K-Phos Neutral tablet (nonacidifying, mixing not required)	250 mg	45 mg	298 mg
Phospho-Soda solution (small doses may be given undiluted)	127 mg/mL	0 mg/mL	152 mg/mL
Joule's solution (prepared by compounding pharmacies)	30 mg/mL	0 mg/mL	17.5–20 mg/mL

Vitamin D and Related Agents	Available Preparations
Vitamin D	
Calciferol (Drisdol)	Solution: 8000 IU/mL Tablets: 25,000 and 50,000 IU
Dihydrotachysterol	
DHT (Hytakerol)	Solution: 0.2 mg/mL Tablets: 0.125, 0.2, and 0.4 mg
1,25 Dihydroxyvitamin D	
Calcitriol (Rocaltrol)	0.25 and 0.5 μg capsules and 1 μg/mL solution
Calcijex	Ampules for IV use containing 1 or 2 μg of drug per mL
1α-Hydroxyvitamin D	
Alfacalcidol	0.25, 0.5, and 1 μg capsules Oral solution (drops): 2 μg/mL Solution for IV use: 2 μg/mL
Vitamin D Analogues	
Paricalcitol (Zemplar)	1 and 2 mcg capsules 2 and 5 mcg/mL injectable solution
Doxercalciferol (Hectoral)	0.5, 1, and 2.5 μg capsules 2 mcg/mL injectable solution

تبدیل واحد: ۱mg فسفر = ۰/۳۲mmol فسفر؛ ۱μg ویتامین D = ۴۰IU ویتامین D

این مکانیسم تطابقی نیز دوگانه است (شکل ۱D-۷۴). اولاً کاهش کلسیم غذا در درازمدت (مثلاً در بیمار مبتلا به عدم تحمل لاکتوز) می‌تواند منجر به افزایش طولانی‌مدت سطح PTH شود و این نیز در طول روزها تا هفته‌ها می‌تواند باعث افزایش $1,25(OH)_2D$ گردد. افزایش شکل فعال ویتامین D می‌تواند باعث جذب بهتر کلسیم از روده‌ها (افزایش جذب کسری کلسیم) شده، و کاهش مقدار کلسیم در غذا را جبران کند. دوم اینکه، افزایش درازمدت PTH باعث افزایش فعالیت استئوبلاست‌ها برای مقابله با فعالیت افزایش‌یافتهٔ استئوکلاست‌ها می‌شود. بنابراین، در این حالت تطابقیِ متعادلِ جدید که در موارد کاهش طولانی‌مدت کلسیم در غذا رخ می‌دهد، هم PTH بالا خواهد بود و هم فعالیت استئوکلاست‌ها و هم فعالیت استئوبلاست‌ها زیادتر می‌شود (یعنی به‌طور کلی بازسازی استخوان و بازگردش[1] آن افزایش می‌یابد)، اما مقدار برداشت خالص کلسیم از روی استخوان‌ها در حدی ناچیز و قابل اغماض یا در حد طبیعی است. این سازگاری‌های فیزیولوژیک در موارد خفیف کاهش کلسیم غذایی مناسب‌اند اما در موارد محدودیت شدید کلسیم یا سوءجذب، افزایش مزمن و شدیدتر PTH می‌تواند منجر به عدم تعادل و جذب استخوان بیش از تولید آن شده و ازدست رفتن مزمن استخوان رخ دهد.

از نقطه‌نظر تکاملی[2] هنگامی که محیط زندگی از دریا (که غنی از کلسیم است) به خشکی منتقل شد (که کلسیم موجود در آن متغیر و غیرقابل پیش بینی است)، یک مکانیسم تنظیمیِ پیچیده و ظریف به وجود آمد تا موجود بتواند در برابر نوسانات کلسیم غذایی زنده بماند بدون آن که

1- turnover 2- evolutionary

نیاز به تغییرات تطابقی در رفتارهای ارادی پیدا کند. همان طور که در فصل ۷۵ شرح داده خواهد شد، اختلالاتی که باعث هیپرکلسمی یا هیپوکلسمی می‌شوند، همیشه ناشی از اختلالاتی در تعامل بین ECF با روده، کلیه، یا اسکلت می‌باشند. پزشک باید برای تشریح دقیق و صحیح فرآیند پاتوفیزیولوژیک این اختلالات و درمان مؤثر بیماری زمینه‌ای، این فرآیندهای هومئوستاتیک را حتماً درنظر بگیرد.

هومئوستاز فسفات

فسفر[1] یک عنصر غیر آلی است که علامت اختصاری آن در شیمی حرف P می‌باشد. البته، شکل بیولوژیکی این مولکول به صورت یون فسفات دو ظرفیتی است (HPO_4^{2-}) که دارای بار منفی می‌باشد و به آن فسفات غیرارگانیک (Pi) نیز می‌گویند.

فسفات یک بافر فیزیولوژیک مهم است و در pH خنثی خون، به دو شکل HPO_4^{2-} (دوظرفیتی) و $H_2PO_4^-$ (تک‌ظرفیتی) وجود دارد. آزمایشگاه‌های بالینی از روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری فسفات (روش‌های کالریمتریک) یا فسفر (فلیم فتومتری) استفاده می‌کنند اما مقادیر فسفات به فسفر تبدیل می‌شوند (۱mg/dL فسفات حاوی ۰/۳۲mmol/L فسفات است که برابر ۰/۳۲mmol/L فسفر می‌باشد). پزشکان باید بدانند که در ترکیبات فسفر اغلب مجموع نمک فسفات که شامل اکسیژن، سدیم و پتاسیم است را درج می‌کنند (جدول ۲-۷۴ را ببینید). مقادیر فسفر در محلول‌های تجویزشده متفاوت‌اند و باید در صورت نیاز با داروساز مشورت انجام گیرد و به آیین‌نامه بیمارستان مراجعه شود.

Pi در تنظیم تعداد زیادی از فرآیندهای بیولوژیک نقش دارد که حیاتی هستند: (۱) فسفات از اجزای اصلیِ مارپیچِ دوگانهٔ DNA است، (۲) فسفات در قالب ۲،۳-۳ دی‌فسفوگلیسرات (2,3-DPG) اکسیژن را از هموگلوبین به سلول‌ها و برعکس منتقل می‌کند، (۳) نقش پیام‌رسانی داخل سلولی از طریق کینازهایی که گروه فسفات را به سایر مولکول‌ها متصل می‌کنند، (۴) تسهیل سیستم‌های حیاتی پیام‌رسانی داخل سلولی مثل AMP حلقوی (cAMP) و اینوزیتول فسفات‌ها، (۵) احیاکنندهٔ اصلیِ داخل سلولی در قالب سیستم NADP-NADPH، و (۶) فسفات دریچه‌ای را برای متابولیسم گلوکز از طریق گلوکز -۶- فسفات می‌گشاید.

اکثر فسفر داخل‌سلولی بوده و به شکل Pi یا ارگانوفسفات است. علاوه بر این نقش‌های داخل‌سلولی مهم، Pi یک نقش خارج سلولی کلیدی نیز دارد: این آنیون در شبکه بلوری هیدروکسی آپاتیت با کلسیم ترکیب می‌شود و موجب یکپارچگی ساختاری استخوان می‌شود. (به ابتدای بحث مراجعه کنید). بنابراین، فسفات نیز همانند کلسیم، نقش مهمی در استحکام استخوان‌ها دارد و اختلالات هومئوستاز فسفات مانند ریکتز هیپوفسفاتمیک، منجر به شکستگی‌های پاتولوژیک استخوان‌ها می‌شوند. استخوان‌ها نیز مخزن اصلیِ فسفات هستند که در مواقع کمبود شدید فسفات استفاده می‌شوند.

دو پیامد منطقیِ این نقش‌های داخل‌سلولیِ مهم و گستردهٔ Pi عبارت‌اند از: (۱) ممکن است از نظر بالینی کمبود شدید Pi داخل‌سلولی وجود داشته باشد اما هیپوفسفاتمی قابل‌ملاحظه‌ای وجود نداشته باشد، و (۲) غالباً کمبودهای شدید و مرگبار Pi تشخیص داده نمی‌شوند زیرا تظاهرات آن کاملاً غیراختصاصی‌اند، هرچند در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) به‌وفور دیده می‌شوند (کاهش سطح هوشیاری، افت فشار خون، وابستگی به دستگاه تنفس مصنوعی، و ضعف عضلات). پزشکان زیرک یاد می‌گیرند که هرگونه ناتوانیِ عمومی را به عنوان علامت بالقوهٔ کمبود فسفات تلقی کنند. جبران کمبود فسفات در این موارد ممکن است نتایج چشمگیر بالینی داشته باشد.

برخلاف تنظیم غلظت کلسیم سرم که با دقت بسیار زیادی انجام می‌شود، تنظیم غلظت‌های فسفات سرم نسبتاً با سهل‌انگاری صورت می‌گیرد. فسفات سرم در یک محدودهٔ بین ۲/۵-۴/۵mg/dL حفظ می‌شود که از محدودهٔ غلظت طبیعی کلسیم، بیشتر است. طیف طبیعی در نوزادان بالاتر بوده و بین ۳/۵-۵/۵mg/dL است که در چند سال اول زندگی به سطح بالغین کاهش می‌یابد. تنظیم غلظت Pi خارج‌سلولی اهمیت کمتری ندارد زیرا هیپوفسفاتمی و هیپرفسفاتمی هر دو باعث بیماری می‌شوند. در اکثر

1- phosphorus

رژیم‌های غذایی Pi فراوان است و تنها ۳۳٪ جذب روده‌ای آن تنظیم می‌شود که عمدتاً توسط $1,25(OH)_2D$ است و ۶۷٪ آن به صورت غیر تنظیم شده است. برعکس، ترشح آن در توبول پروگزیمال کلیوی به‌طور دقیق توسط PTH و FGF23 تنظیم می‌شود.

شکل ۴-۷۴ جریان‌های اصلی فسفات که سطوح در گردش آن را مشخص می‌کنند و همچنین تنظیم کلی فسفات را نشان می‌دهد. جعبه، نشان‌دهندهٔ ECF است و همانند کلسیم با دستگاه گوارش، کلیه، و استخوان‌بندی تعامل دارد. از آنجا که عمدهٔ فسفات در داخل سلول‌ها است، در جعبهٔ سیاه فسفات مقدار تعاملی که با فضای داخل سلولی صورت می‌گیرد، بسیار زیاد است.

جذب فسفات در روده

در یک رژیم غذایی طبیعی حدود ۱۲۰۰–۱۶۰۰mg فسفر وجود دارد و تقریباً دوسوم این مقدار یا ۸۰۰–۱۲۰۰mg در هر روز جذب می‌شود. جذب فسفات در روده با جذب کسری ثابت که حدوداً ۶۷٪ است، در دئودنوم و ژژنوم صورت می‌گیرد. در جهان نرمال که مقدار فسفات زیاد است، این مقدار جذب، بیش از حد نیاز است. برعکس، در مواقعی که کمبود فسفر در رژیم غذایی وجود دارد، مثلاً در الکلیسم مزمن، واحد مراقبت‌های ویژه، سوءجذب روده‌ای، یا مصرف آنتی‌اسیدهای متصل‌شونده به فسفات، اختلال جذب کافی فسفر یک چالش فیزیولوژیک مهم ایجاد می‌کند زیرا هیچ گونه جبران طبیعی برای آن وجود ندارد.

جریان‌های فسفات در استخوان‌ها

همان‌طور که در مورد کلسیم گفتیم، جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها و تشکیل استخوان جدید توسط استئوبلاست‌ها (شکل ۲-۷۴) به ترتیب منجر به خروج فسفات یا ورود آن به استخوان‌ها می‌شوند. در شرایط مرضی، این ورود و خروج فسفات به استخوان‌ها ممکن است حایز اهمیت باشند. مثلاً تخریب اسکلتی در میلوم مولتیپل یا سندرمهای بی‌حرکتی شدید منجر به هیپرکلسمی و هیپرفسفاتمی می‌گردد، که می‌تواند منجر به نفروکلسینوز و نارسایی کلیه شود. برخلاف آن، متاستازهای استئوبلاستیک در سرطان پروستات و سرطان پستان و در سندرم استخوان گرسنه به دنبال پاراتیروئیدکتومی، همگی منجر به هیپوفسفاتمیِ قابل توجهی از نظر بالینی می‌شوند. اگرچه فسفر به عنوان یک مادهٔ انتقالی منفعل در کنار کلسیم در فرایند تنظیم کلسیم در نظر گرفته می‌شد، نگرش‌های جدید مطرح می‌کنند که FGF23 (که سطوح آن توسط غلظت فسفات تعیین می‌شود) منجر به تحریک مینرالیزاسیون ماتریکس استخوانی به صورت مستقل از کلسیم و از طریق مهار استئوپونتین و تحریک فعالیت آلکالین فسفاتاز می‌شود.

جریان‌های فسفات داخل‌سلولی ـ خارج‌سلولی

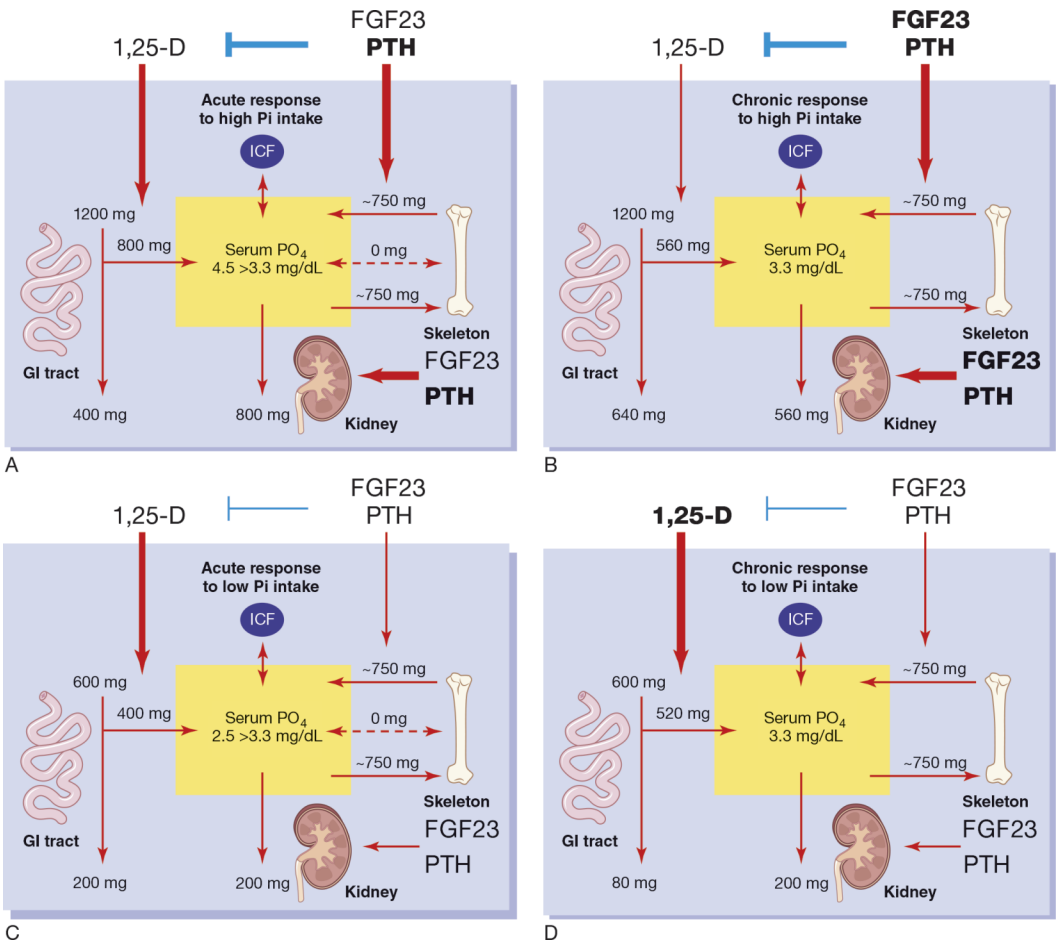
فسفات از فضاهای خارج سلولی به داخل سلولی منتقل می‌شود. از نقطه‌نظر بالینی، این مسایل در شرایط خاصی اهمیت می‌یابند. برای مثال در موارد اسیدوز متابولیک فسفات از فضای داخل سلولی خارج می‌شود و ممکن است هیپرفسفاتمی ایجاد گردد. اما در موارد آلکالوز، غلظتهای فسفات سرم کاهش یافته و به دنبال ورود فسفات به فضای داخل سلولی، هیپوفسفاتمی ایجاد می‌گردد.

سایر موارد بالینی که فسفات داخل سلولی حایز اهمیت می‌شود، عبارت‌اند از: زیر آوار ماندن[1](رابدومیولیز) و سندرم لیز تومور[2]، در هر دو مورد ذکر شده مقادیر زیادی از فسفات داخل سلولی به داخل ECF آزاد می‌شوند و درنتیجه، هیپوکلسمی، تشنج، نفروکلسینوز، و نارسایی کلیوی ایجاد می‌شود. برعکس گلوکز باعث انتقال فسفات به شکل گلوکز ۶- فسفات به داخل سلول‌ها می‌شود، و تجویز بیش از حد کالری از راه وریدی یا خوراکی در بیماری که دچار کمبود تغذیه‌ای است، می‌تواند باعث هیپوفسفاتمی شدید و مرگ ناگهانی شود.

نقش کلیه در تنظیم فسفات

مهمترین مکانیسم حفظ غلظت فسفات سرم در محدودهٔ طبیعی، تنظیم ترشح فسفات در کلیه‌ها است. فسفات در کنار کلسیم توسط گلومرول تراوش می‌شود. بازجذب توبولی فسفات تراوش شده[3] (TRP) به میزانی صورتی می‌گیرد که تقریباً ۹۰٪ فسفات بازجذب می‌شود (یعنی TRP به طور طبیعی حدود ۹۰٪ است)، و ۱۰٪ باقیمانده دفع می‌شود. این

1- Crush injury
2- tumor lysis syndrome
3- tubular reabsorption of filtered phosphate



شکل ۴-۷۴ هموستئاز فسفات. پاسخ حاد (A) و پاسخ مزمن (B) به افزایش دریافت فسفات. پاسخ حاد (C) و پاسخ مزمن (D) به کاهش دریافت فسفات. جزئیات در متن آورده شده است. FGF23، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳؛ GI، گوارشی؛ ICF، مایع داخل‌سلولی؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ $1,25(OH)_2D$، ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی کوله‌کلسیفرول (کلسی‌تریول). تبدیل واحد: ۱mg فسفر = ۰/۳۲ mmol فسفر.

۱۰٪ را دفع کسری فسفر[1] (Fe_{Pi}) می‌گویند. Fe_{Pi} را می‌توان در یک نمونهٔ ادراری به صورت زیر محاسبه نمود:

$$Fe_{Pi} = \frac{\text{فسفر ادرار (mg/dL)}}{\text{کراتینین ادرار (mg/dL)}} \times \frac{\text{کراتینین سرم (mg/dL)}}{\text{فسفر سرم (mg/dL)}}$$

محاسبهٔ TPR ساده است (به‌صورت درصد): $TRP = ۱ - Fe_{Pi}$

برای آن که اثر تنظیمیِ کلیه بر فسفر را بهتر درک کنیم، می‌توان از محاسبهٔ فرآیند تنظیم شده توسط ماکزیمم توبولی (Tm)، استفاده نمود. TmP/GFR در شرایط طبیعی مشابه غلظت طبیعی فسفر در خون است که ۴/۵–۲/۵mg/dL می‌باشد. اگر غلظت فسفات سرم به بالای این رقم برسد فسفاتوری ایجاد می‌شود، درنتیجه فسفر سرم دوباره به حد طبیعی نزول می‌کند. اگر غلظت فسفات سرم از

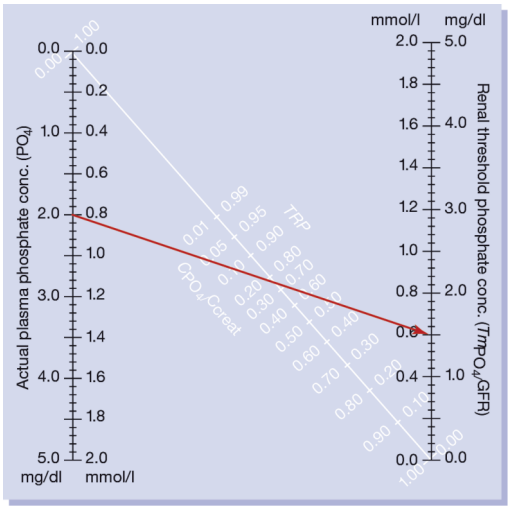
1- fractional exertion of phosphorus

این سطح پایین‌تر برود، فسفات تراوش شده به طور کامل بازجذب می‌شود و TRP به حدود ۱۰۰ درصد می‌رسد.

بنابراین می‌توان TmP/GFR را به عنوان سدی درنظر گرفت که فسفات را پشت خود ذخیره می‌کند، چنانچه فسفات بیش از حد باشد از آن سرریز می‌شود و بدین ترتیب غلظت فسفر سرم را تنظیم می‌کند.

TmP/GFR ثابت نیست و می‌تواند با توجه نیازهای متابولیک و اختلالات متابولیک، بالا یا پایین برود (که در بخش بعد توضیح داده خواهد شد).

با استفاده از TRP و براساس نوموگرام Bijvoet، می‌توان TmP را استخراج کرد (شکل ۵-۷۴). این محاسبات اهمیت زیادی در کار بالینی دارند زیرا می‌توانند نقطه شروعی باشند در تعیین اینکه هیپوفسفاتمی ناشی از علل کلیوی یا علل غیرکلیوی است.



شکل ۵-۷۴ نوموگرام TmP/GFR. با استفاده از این نوموگرام می‌توان کسر دفعی (fractional excertion) فسفر (یا معکوسِ آن: بازجذب توبولیِ فسفرِ تراوش شده [TRP]) را تبدیل به TmP (نسبت به GFR) یا ماکزیمم توبولی برای فسفر نمود. ابتدا TPR با روشی که در متن شرح داده شده محاسبه می‌شود، سپس خطی از روی نمودار فسفر سرم (خط سمت چپ) به رقم TRP (روی خط قطری وسط) وصل می‌شود که امتداد آن، نمودار سمت چپ را قطع می‌کند، رقمی که در نقطه تقاطع به دست می‌آید، بیانگر TmP/GFR است. مقدار TmP، هم برحسب واحدهای میلی‌مول و هم برحسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dL) آورده شده است. اگر مقدار TmP کمتر از ۱/۰ mmol یا ۲/۵mg/dL باشد، در شرایط هیپوفسفاتمی غیرطبیعی بوده و مبین ازدست رفتن کلیوی فسفات است. C_{creat}، غلظت کراتینین؛ C_{PO_4}، غلظت فسفات.

هورمون‌های تنظیمی

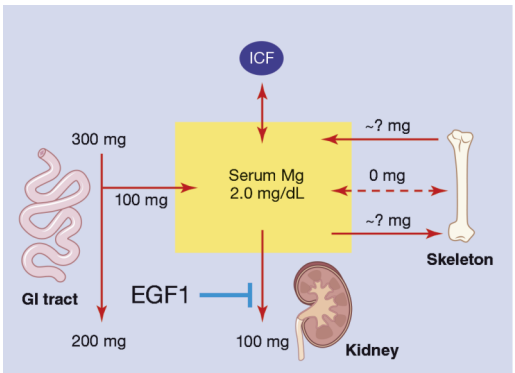
فاکتور رشد فیبروبلاست

از دیرباز می‌دانیم که PTH اثر فسفاتوریک دارد، علاوه بر آن کمبود آزمایشی فسفر غذایی در حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها، باعث افزایش TmP/GFR می‌شود که ارتباطی با PTH ندارد، و برعکس، بالا بودن فسفات غذایی منجر به کاهش TmP/GFR می‌گردد که این فرایند نیز مستقل از PTH اتفاق می‌افتد. طی دو دهه اخیر، هورمون فسفاتوریک اصلی یا «فسفاتونین» مسئول تنظیم کلیوی فسفات، به عنوان فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۳[1] (FGF-23) تعریف شده است. FGF23 هورمون‌های تنظیم‌کنندهٔ کلسیم را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد اما تنظیم‌کنندهٔ اصلی FGF23 فسفات است و تنظیم‌کنندهٔ اصلی PTH کلسیم می‌باشد. مجموع FGF23، FGF19 و FGF21 یک خانوادهٔ فاکتورهای رشد فیبروبلاست اندوکرین که در طی تکامل حفظ شده‌اند را تشکیل می‌دهند. FGF23 نقش فسفاتوریک خود در توبول‌های پروگزیمال و دیستال کلیوی را از طریق فعال کردن یک مجموعهٔ هم‌رسپتوری شامل FGFR1C و آلفا Klotho (aKL) انجام می‌دهد. همچنین به صورت غیروابسته به aKL موجب سرکوب CYP27B1 و تحریک CYP24A1 شده و منجر به غیرفعال شدن $1,25(OH)_2D$ می‌شود. این امر نیازمند دو گیرندهٔ متفاوت شامل FGFR3 و FGFR4 است. اثر اصلی این فعالیت‌ها کاهش فسفر سرم است. FGF23 همچنین موجب سرکوب PTH، تحریک معدنی شدن استخوان و مهار سنتز سلول‌های قرمز خون توسط اریتروپوئتین می‌شود که این‌ها کمتر شناخته شده‌اند.

FGF23 توسط استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها تولید

1- fibroblast growth factor-23

می‌شود. بیان ژن آن توسط عواملی مثل $1,25(OH)_2D$ و فاکتورهای ماتریکس استخوان مثلاً اندوپپتیداز طبیعی تنظیم‌کنندهٔ فسفات وابسته به X (PHEX) که ژنی است که در هیپوفسفاتمی وابسته به X (XLH) جهش‌یافته است، تحریک می‌شود. فسفات موجب تحریک ترشح FGF23 در سطح پس از ترجمه می‌شود که احتمالاً از طریق افزایش فعالیت اُ–گلیکولاز GALNT3 (که موجب جلوگیری از غیرفعال شدن FGF23 می‌شود) است. جهش در محل اُ–گلیکوزیلاسیون FGF23 موجب استیبل شدن و افزایش فعالیت آن می‌شود و در ریکتز هیپوفسفاتمیک اتوزومال غالب (ADHR) مسئول است. همچنین FGF23 عامل مسئول اغلب سندرم‌های پارانئوپلاستیک هیپوفسفاتمیک یا استئومالاسی ناشی از تومور (TIO) می‌باشد.



شکل ۶-۷۴ هموستئاز منیزیم. توضیح کلمات در شکل ۱-۷۴ و جزئیات بیشتر در متن آمده است.

تنظیم منیزیم سرم

منیزیم یک کاتیون دوظرفیتی است. هومئوستاز منیزیم شباهت‌های زیاد با هومئوستاز فسفر دارد. هم منیزیم و هم فسفات، اصولاً یون‌های داخل سلولی هستند و غلظت‌های داخل سلولی آنها بسیار بیشتر از غلظت‌های خارج سلولی است. هر دو در فرآیندهای تنظیمیِ کلیدیِ داخل سلولی نقش دارند. در مورد منیزیم این نقشها شامل رویدادهای بنیادینی مانند تکثیر و رونویسی DNA، ترجمهٔ RNA، استفاده از ATP به عنوان منبع انرژی، و تنظیم ترشح هورمون‌های پپتیدی می‌باشند.

هر دوی این یون‌ها به مقدار فراوان در تمام انواع سلول‌ها یافت می‌شوند. به دلیل این‌که هر دوی این یون‌ها هم در رژیم گیاهخواری و هم گوشت‌خواری به خوبی تأمین می‌شوند، فشار تکاملیِ اندکی برای ایجاد سیستم‌های تنظیمیِ پیچیده وجود داشته است. غلظت‌های سرمی منیزیم همانند فسفات تحت کنترل مکانیسم‌های تنظیمیِ سفت و سختی نمی‌باشند. از آنجا که منیزیم عمدتاً در داخل سلول‌ها وجود دارد، اندازه‌گیری منیزیم سرم ممکن است برآورد کاذبی از مقدار تام حقیقی و منیزیم داخل سلولی نشان دهد. از آنجا که منیزیم برای فرآیندهای بنیادینی همچون رونویسیِ ژن و مصرف انرژی توسط سلول ضروری است، کمبودهای خطرناک منیزیم، غالباً تشخیص داده نمی‌شوند؛ زیرا متأسفانه علایم آن غیراختصاصی هستند: ضعف، وابستگی به دستگاه تنفس مصنوعی[1]، سندرم‌های نورولوژیک منتشر مانند تشنج، و کلاپس قلبی ـ عروقی.

منیزیم یک کاتیون دوظرفیتی است. وزن مولکولی آن ۲۴g است، به عبارت دیگر یک مول آن ۲۴g وزن دارد و از آنجا که دوظرفیتی است، یک اکی‌والان آن معادل ۱۲g است. این ملاحظات از اهمیت بالینی برخوردارند زیرا مقدار منیزیم خون اغلب براساس میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dL) یا میلی‌اکی‌والان در لیتر (mEq/L) اندازه‌گیری می‌شود و مکمل‌های خوراکی منیزیم برحسب میلی‌گرم در قرص یا میلی‌اکی‌والان در ویال محاسبه شده‌اند و دفع منیزیم در ادرار برحسب میلی‌اکی‌والان یا میلی‌گرم در ۲۴ ساعت محاسبه می‌شود. همانند کلسیم و فسفات، بررسی جریان‌های روزانهٔ منیزیم کمک‌کننده است. در شکل ۶-۷۴، مقادیر منیزیم هم برحسب میلی‌گرم و هم برحسب میلی‌اکی‌والان ارائه شده است.

همانند فسفر، تعامل‌های مهمی بین مقادیر منیزیم موجود در روده، استخوان‌ها، منابع داخل سلولی، و کلیه‌ها وجود دارد. همان طور که قبلاً ذکر شد، منیزیم به مقدار زیادی در رژیم‌های طبیعی غذایی وجود دارد و تنظیم جذب آن در سطح روده عمدتاً غیرتنظیم‌شده است: تقریباً یک سوم

1- respirator

منیزیم موجود در غذا جذب می‌شود. در شرایط طبیعی، منیزیم موجود در غذا فراوان است و کمبود منیزیم رخ نمی‌دهد. با این حال، در موارد الکلیسم، استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون یا سیکلوسپورین، در واحد مراقبت‌های ویژه که معمولاً مواد غذایی کافی به بیمار رسانده نمی‌شود و یا در موارد سوءجذب روده‌ای، ممکن است کمبود منیزیم به دلیل جذب روده‌ای ناکافی ایجاد شود.

در استخوان‌ها، هنگام مینرالیزاسیون استئوئید، منیزیم در ترکیب بلور هیدروکسی‌آپاتیت قرار می‌گیرد و هنگام بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، آزاد می‌شود (شکل ۳-۷۴). مقدار کمّی این جریان‌ها اندک است.

بسیاری از موارد کمبود منیزیم ناشی از دفع بیش از حد آن در کلیه می‌باشند. برای مثال می‌توان از منیزیم‌اوری ناشی از انفوزیون سرم نمکی، آمینوگلیکوزید، مصرف دیورتیک، مصرف الکل، و هیپرآلدوسترونیسم ثانویه (مانند سیروز و آسیت) نام برد. کمبود ژنتیکی منیزیم در نتیجهٔ جهش در Claudin ۱۶ و ۱۹ (CLCN16 و CLCN19) رخ می‌دهد که هر دوی آنها کانال‌های منیزیم و کلسیم پاراسلولر لولهٔ ضخیم هنله و همچنین کانال بالقوه گیرنده گذرا ملاستاتین ۶ (TRPM6) در توبول‌های کلیوی دیستال را کد می‌کنند. هیپومنیزیومیِ مشابه سندرم جیتلمن در بسیاری از سندرم‌های بارتر دیده می‌شود.

همانند کلسیم و فسفر، می‌توان دفع کسری منیزیم (FeMg) را محاسبه نمود و از این شاخص می‌توان برای بررسی اینکه آیا کلیه سطح منیزیم را متناسب با هیپومنیزمی حفظ کرده یا اینکه هدر رفت کلیوی علت اصلی هیپومنیزمی است استفاده کرد. دفع کسری طبیعی منیزیم (FeMg) معادل ۴-۲٪ است. در حالت‌های هیپومنیزیمی این رقم به کمتر از ۲-۱٪ می‌رسد.

همانند فسفات بهتر است هومئوستاز منیزیم را به صورت یک فرآیند کلیویِ تنظیم شده توسط Tm درنظر بگیریم (به اصول کلی که، پیش از این در مورد TmP در بخش مربوط به تنظیم کلیوی فسفات تشریح شد، مراجعه کنید). بدین ترتیب، Tm کلیوی برای منیزیم در حد ۲/۲mg/dL تنظیم شده است. در این سناریو، مقدار منیزیم موجود در غذا فراوان است و چنان چه منیزیم بیش از حد موردنیاز وارد بدن شود، هر مقداری که بیش از نقطهٔ تنظیم Tm (۲/۲mg/dL) باشد، سرریز شده و از راه ادرار دفع می‌شود. برخلاف آن، در موارد کمبود منیزیم غذایی، که از نظر تکاملی معادل کمبود کالری قلمداد می‌شود، اگر سطح سرمی آن به کمتر از حد Tm کلیوی (۲/۰mg/dL) برسد، در کوتاه‌مدت قابل جبران است.

هورمون‌های تنظیمی

اهمیت تنظیم‌کننده‌های هورمونی هموستاز منیزیوم در حال حاضر نامشخص است. هیپومنیزیومی مغلوب ایزوله به دلیل جهش ازدست رفتن عملکرد در ژن فاکتور رشد اپیدرمال (EGF1؛ جدول ۱-۷۴ را ببینید) ایجاد می‌شود. EGF1 منیزیوتروپیک بوده و به صورت اتوکرین یا پاراکرین برای تحریک بیان TRPM6 در توبول‌های پیچ‌خوردهٔ دیستال کلیه‌ها نقش ایفا می‌کند و بازجذب منیزیوم از ادرار را افزایش می‌دهد. نقش آن به عنوان یک هورمون منیزیوتروپیک با مشاهدهٔ هیپومنیزیومی در بیماران سرطانی تحت درمان با آنتی‌بادی کایمریک ضد EGF انسانی یا موشی (ستوکسیماب) یا مهارکننده‌های تیروزین کیناز EGFR (اِرلوتینیب) تأیید می‌شود. کمبود منیزیوم می‌تواند منجر به نارسایی پاراتیروئید و درنتیجه هیپوکلسمی به دلیل نقش مهم آن در ترشح هورمون پپتیدی شود.

چشم‌اندازهای آینده

هر چند ممکن است تصور شود که هومئوستاز کلسیم، هورمون پاراتیروئید، ویتامین D، منیزیوم و فسفر و بیولوژی استخوان به طور کامل مشخص شده است ولی باید توجه داشت که بسیاری از جزئیات فیزیولوژی که در این فصل به آن پرداخته شده است در همین ۱۰ تا ۱۵ سال اخیر روشن شده است و در حقیقت پروتئین‌های تنظیمی جدید (مثلاً فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و فاکتور رشد اپیدرمال ۱) و بیماری‌های مرتبط با آنها با در حال بررسی هستند. در واقع این بخش از تحقیقات حالتی فعال و دینامیک داشته و پرسش‌های زیادی در بطن آن وجود دارد.

منابع پیشنهادی برای مطالعه

Carpenter TO, Bergwitz C, Insogna K: Phosphorus

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al: In Williams textbook of endocrinology, ed 12, Philadelphia, 2012, Saunders.

Rosen CJ, editor: The American Society for Bone and Mineral Research primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, ed 8, Washington, D.C., 2013, American Society for Bone and Mineral Research.

Schlingmann KP, Konrad M: Magnesium homeostasis. In Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, editors: Principles of bone biology, ed 4, 2019, Elsevier Inc., p. 509.

homeostasis and related clinical disorders. In Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, editors: Principles of bone biology, ed 4, 2019, Elsevier Inc., p. 469.

s guideCarpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL: A clinician to X-linked hypophosphatemia, J Bone Miner Res 26(7):1381-1388, 2011.

Chande S, Bergwitz C: Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism, Nat Rev Endocrinol 14(11):637-655, 2018.