

عوامل مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوان

مطالعه مورد

مردی ۶۵ ساله برای ارزیابی و کنترل اوستئوپروز احتمالی، از سوی پزشک مراقبت‌های اولیه، به شما ارجاع شده است. او برای بررسی کمردرد به پزشک خود مراجعه کرده است. رادیوگرافی‌های ستون فقرات نشانگر برخی تغییرات دژنراتیو در فقرات کمری به علاوه چند تغییر گوه‌ای شکل در فقرات سینه‌ای است. بیمار یک مصرف‌کننده طولانی‌مدت دخانیات بوده (تا ۲ بسته در روز)، بیشتر در تعطیلات آخر هفته، ۲-۴ لیوان شراب با شام مصرف می‌کند. وی برونشیت مزمن دارد، (احتمالاً ناشی از سیگار) و بارها با پردنیزون خوراکی به دلیل تشدید برونشیت درمان شده است. وی در حال حاضر تحت درمان با پردنیزون به مقادیر 10 mg/d است. معاینه وی،

کیفوز و کمی حساسیت به دق فقرات سینه‌ای را نشان می‌دهد. سنجش DEXA (اندازه‌گیری جذب پرتو ایکس با انرژی دوگانه) برای فقرات کمری در محدوده طبیعی بوده ولی رادیولوژیست یادآوری می‌کند که تفسیر نتایج به دست آمده ممکن است به دلیل تغییرات دژنراتیو، همراه‌کننده باشد. بررسی هیپ نشان می‌دهد که نمره T (عدد انحراف معیار دانسیته استخوانی اندازه‌گیری شده بیماران نسبت به دانسیته استخوانی بزرگسالان جوان طبیعی متفاوت است) در گردن استخوان فمور معادل $-2/2$ است. چه پیگیری بیشتری باید انجام شود و چه درمانی باید آغاز گردد؟

■ فارماکولوژی پایه

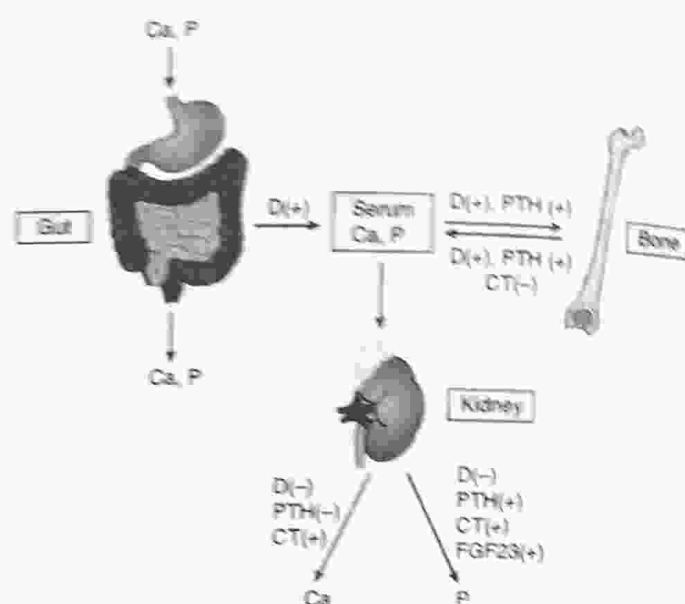
کلسیم و فسفات، عناصر معدنی اصلی تشکیل دهنده استخوان هستند و دو ماده معدنی بسیار مهم برای عملکرد کلی سلول نیز قلمداد می‌شوند. بدین ترتیب بدن دارای یک سری مکانیسم‌های پیچیده است که از راه آنها هموستاز کلسیم و فسفات به دقت حفظ می‌شود (شکل ۱-۴۲). تقریباً ۹۸٪ از ۱-۲ کیلوگرم کلسیم و ۸۵٪ از یک کیلوگرم فسفر بدن انسان بالغ در استخوان یافت می‌شود که مخزن اصلی این مواد معدنی است. این عملکردها پویا هستند و بازآرایی مداوم استخوان و تبادل همیشگی مواد بین استخوان و مایع خارج سلولی وجود دارد. استخوان ساختار اصلی حمایت‌کننده بدن بوده و فضایی برای خونسازی پدید می‌آورد. این رابطه به‌عنوان یک عنصری از اثرات فرآیند استخوانی بسیار تصادفی بوده اما تنها عناصر استخوانی بر فرآیند استخوانی تأثیر

می‌گذارند. علاوه بر این استخوان‌ها به عنوان یک بافت آندوکرین با ترشح استئوکالسین در نظر گرفته می‌شوند. این هورمون اوستئوکالسین در شکل گیرکربوکسیله ترشح انسولین را تحریک نموده عملکرد بیضه‌ها را تنظیم می‌کند. اختلالات هموستاز معدنی استخوانی نه تنها سبب انواع وسیعی از اختلالات در عملکرد سلولی می‌گردد (نظیر تتانی، اگما، ضعف عضلانی) بلکه سبب اختلالاتی در ساختار حمایت‌کننده بدن نیز (نظیر پوکی استخوان به همراه شکستگی‌ها) و فقدان ظرفیت خونسازی (نظیر پوکی استخوان نوزادی) می‌شود.

کلسیم و فسفات از راه روده وارد بدن می‌شوند. رژیم غذایی آمریکا، به طور متوسط حاوی $1000-600\text{ mg}$ کلسیم در روز است که نزدیک به $250-100\text{ mg}$ از آن جذب می‌گردد. این میزان جذب خالص است، چون اصولاً جذب (در دوازدهه و ابتدای ژوژنوم) و هم ترشح (بیشتر در ایلئوم) رخ می‌دهد. مقدار

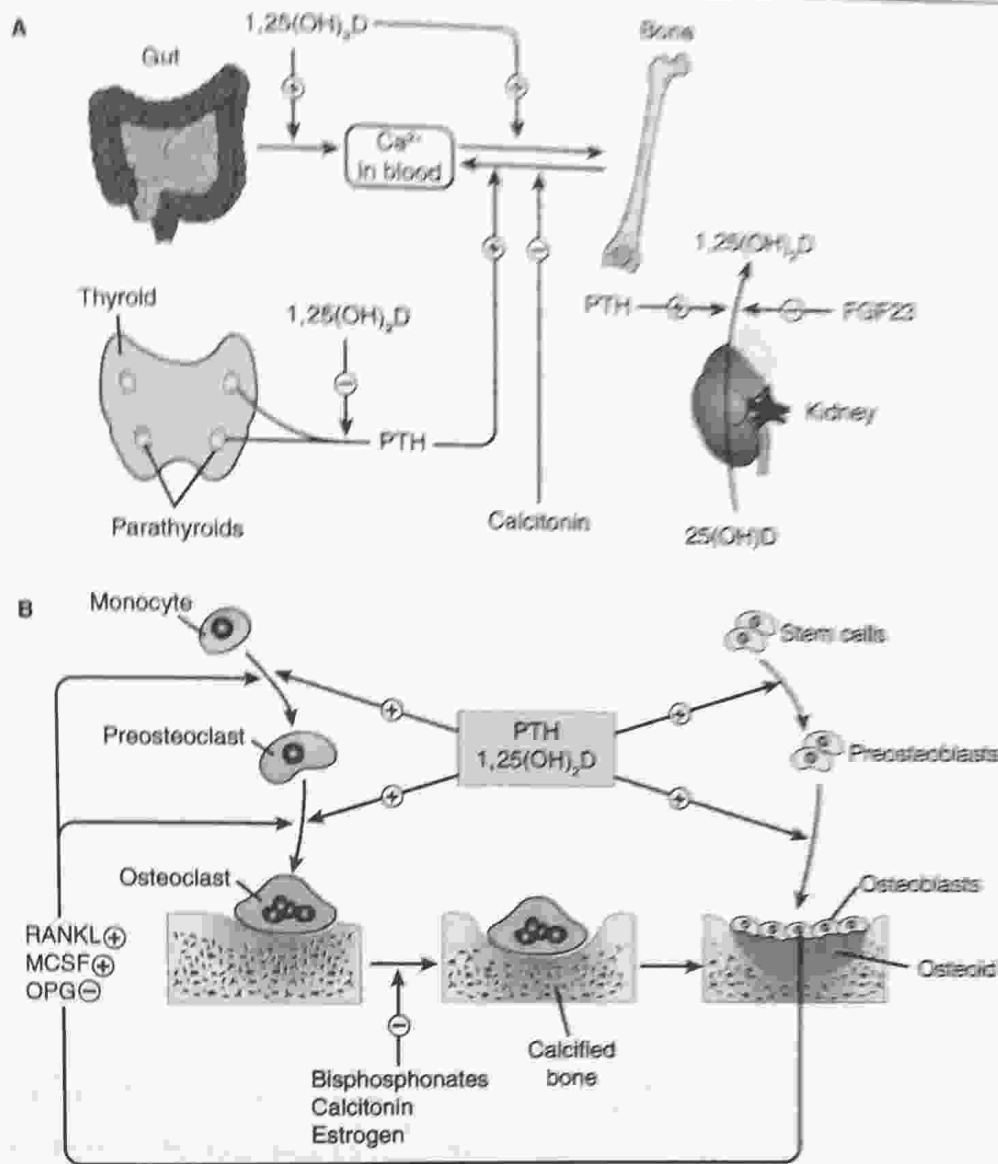
بازجذب می‌شود. حرکت کلسیم و فسفات از اپی‌تلیال روده کلیه به‌طور دقیق تنظیم می‌شود. اختلال عملکرد روده و برای مثال (اسپور غیر گرمسیری) و یا کلیه (مثل نارسایی مزمن کلیوی) موجب اختلال در هومئوستاز مواد جذبی استخوان می‌گردد.

سه هورمون به عنوان تنظیم‌گرهای اصلی هومئوستاز کلسیم و فسفات وجود دارند: هورمون پاراتیروئید (PTH)، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23) و ویتامین D استروئیدی (شکل ۲-۴۲). نقش کلسی‌تونین (CT) در طول بزرگسالی اهمیت کمتری دارد اما ممکن است نقش زیادی در دوران حاملگی یا شیردهی ایفا کند. واژه ویتامین D هنگامی که بدون اندیکس استفاده شود هم به ویتامین D₂ (ارگوکلسفرول) و هم ویتامین D₃ (کوله‌کلسیفرول) اطلاق می‌شود. این مقوله در مورد متابولیت‌های ویتامین D₂ و D₃ هم صدق می‌کند. ویتامین D₂ و متابولیت‌های آن از ویتامین D₃ و متابولیت‌هایش تنها از نظر حضور زنجیره‌های جانبی درحالی که حاوی یک پیوند دوگانه بین C-22-23 و گروه متیل در جایگاه C-24 هستند، متفاوت است (شکل ۳-۴۲). ویتامین D یک پروهورمون در نظر گرفته می‌شود زیرا بایستی برای رسیدن به فعالیت بیولوژیک بیشتر متابولیزه شود. (شکل ۳-۴۲) ویتامین D₃ در پوست و تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش B (UVB) (برای مثال نور خورشید) و از پیش‌ساز آن یعنی ۷-دهیدروکلسترول ساخته می‌شود. محصول اولیه، پیش‌ماده ویتامین D₃، یک ایزومریزاسیون حساس به دما را نسبت به ویتامین D₃ طی می‌کند. پیش‌ساز ویتامین D₂ ارگوسترول است که در گیاهان و قارچ‌ها یافت می‌شود. این ماده یک ترانسفورماسیون مشابه را تحت تأثیر ویتامین D₂ تحت اشعه UVB پیدا می‌کند. ویتامین D₂ تنها از رژیم غذایی حاصل می‌شود در حالی که ویتامین D₃ از پوست یا رژیم غذایی یا هر دو حاصل می‌شود. نتایج حاصل از این دو نوع ویتامین D در پوست به صورت یکسان ضروری و همان تغییرات نشان داده شده در متابولیسم ویتامین D₃ در شکل ۳-۴۲ را خواهند داشت. قدم اول ۲۵-هیدروکسیلاسیون ویتامین D به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (25[OH]D) خواهد بود. تعدادی از آنزیم‌ها در کبد و سایر بافت‌ها این عملکرد را دارد که CYP2R1 بیشترین اهمیت را داشته. 25[OH]D سپس به هورمون فعال ۱,۲۵-و-۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D (1,25[OH]₂D) در کلیه و در جاهای دیگر تبدیل می‌شود. PTH تولید 1,25(OH)₂D را در کلیه‌ها تحریک نموده درحالی‌که FGF23 آن را مهار می‌کند. افزایش سطح فسفات خون و کلسیم، تولید 1,25(OH)₂D را مهار می‌کند. که البته فسفات زیاد تولید FGF23 را مهار کند و PTH (افزایش



شکل ۱-۴۲. برخی مکانیسم‌های دخیل در هومئوستاز معدنی استخوان. عملکردهای مستقیم نشان داده شده است. غلظت کلسیم (Ca) و فسفر (P) در سرم به وسیله سه هورمون ۲۵ و ۱-دی‌هیدروکسی ویتامین D (1,25[OH]₂D, D) فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و هورمون پاراتیروئید (PTH) از راه اثرات آنها بر روی جذب روده‌ای و استخوان و دفع از کلیه کنترل می‌شود. PTH و 1,25(OH)₂D ورود کلسیم و فسفر را از استخوان به درون سرم افزایش می‌دهند؛ و موجب تحریک تشکیل استخوان می‌شوند. 1,25(OH)₂D (D) جذب کلسیم و فسفر از روده را افزایش می‌دهد. 1,25(OH)₂D (D) دفع کلیوی کلسیم و فسفر را کاهش می‌دهد در حالی که PTH دفع کلسیم را کاهش اما دفع فسفر را افزایش می‌دهد. FGF23 دفع کلیوی فسفات را تحریک می‌کند. کلسی‌تونین (CT) هورمونی کمتر حیاتی برای هومئوستاز کلسیم است، اما در غلظت‌های فارماکولوژیک می‌تواند کلسیم و فسفر سرم را با مهار تخریب استخوان و تحریک دفع کلیوی کاهش دهد. فیدبک ممکن است اثرات نشان داده شده را تغییر دهد؛ مثلاً ویتامین 1,25(OH)₂D معمولاً دفع ادراری کلسیم را به‌طور غیرمستقیم از طریق جذب کلسیم از راه دستگاه گوارش و مهار PTH افزایش می‌دهد. همچنین ممکن است دفع ادراری فسفات را افزایش دهد زیرا جذب فسفات از روده افزایش یافته و سبب تحریک تولید FGF23 می‌شود.

فسفات در رژیم غذایی آمریکا نیز همانند کلسیم است. اگرچه اثر جذب (بیشتر در ژنوم) بیشتر است و بسته به غذای مصرفی ۷۰-۹۰٪، وابسته به جذب است. در حالت تعادل، دفع ادراری کلسیم و فسفات با جذب روده‌ای آن، در حال تعادل است. همواره بیش از ۹۸٪ از کلسیم فیلتر شده و ۸۵٪ از فسفات نیز، در کلیه



شکل ۲-۴۲. تداخل هورمونی کنترل‌کننده هومئوستاز معدنی استخوان در بدن (A). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ و $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ توسط کلیه و تحت کنترل هورمون پاراتیروئید (PTH) که تولید آن را تحریک می‌کند، و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) که تولید آن را مهار می‌کند، تولید می‌شود. در مقابل $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، تولید PTH توسط غدد پاراتیروئید را مهار می‌کند و آزادسازی FGF23 را تحریک می‌کند. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ تنظیم‌گر اصلی جذب کلسیم و فسفات از روده است. این پدیده با تحریک آن در تکثیر پرواستئوبلاست‌ها و تمایز آن به استئوبلاست (سلول‌های تشکیل‌دهنده استخوان) می‌باشد. (B) هم PTH و هم $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ تشکیل و تخریب استخوان را تنظیم می‌کنند و هر کدام قادر به تحریک هر دو روند هستند. این عمل با تحریک تکثیر بیش استئوبلاست‌ها و تمایز آنها به استئوبلاست‌ها (سلول‌های تشکیل‌دهنده استخوان) صورت می‌پذیرد. PTH و $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ بروز RANKL توسط استئوبلاست را تحریک می‌کنند که با MCSF، تمایز و متعاقب آن فعال‌سازی استئوکلاست‌ها (سلول‌های تخریب‌کننده استخوان) صورت می‌گیرد. FGF23 در مقادیر زیاد با مهار تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ و کاهش سطوح فسفات منجر به اوستئومالاسی می‌گردد. MCSF فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ، OPG: استئوپروترگین، RANK: گیرنده برای فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای $\text{NF-}\kappa\text{B}$

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را شروع می‌کند را تحریک نموده تولید PTH را سرکوب نموده و FGF23 را تحریک می‌کند که همه این رخدادها سبب کاهش سطح $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ می‌شود. سایر بافت‌ها همچنین $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را تولید می‌کنند کنترل این تولید از آنجه که در کلیه وجود دارد که در ادامه بحث خواهد شد، متفاوت است

کلسیم و تولید PTH را مهار می‌کند) در این زمینه نقش دارند $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ تولید خود را با تحریک آنزیم 24-OHase (CYP24A1) که کاتابولیزم $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را شروع می‌کند را تنظیم نموده و این آنزیم تولید PTH را سرکوب نموده و FGF23 را تحریک می‌کند، که همه این رخدادها سبب کاهش سطح

داخل غده یک پروتئاز حساس به کلسیم قادر است هورمون کامل را قطعه قطعه کند. بنابراین مکانیسمی را سبب می شود که طی آن کلسیم تولید PTH را محدود می کند. دومین مکانیسمی که گیرنده های حساس به کلسیم را درگیر می کند این است که وقتی این گیرنده ها با کلسیم تحریک می شوند تولید و ترشح PTH کاهش می یابد. غدد پاراتیروئید همچنین حاوی گیرنده های ویتامین D و آنزیم CYP27B1 است که متابولیت فعال ویتامین D، ۱،۲۵-(OH)₂D₃ را تولید می کند. بنابراین 1,25(OH)₂D₃ تولید شده در بدن را قادر می سازد تا تولید PTH را سرکوب کند. 1,25(OH)₂D₃ همچنین CaSR را القا می کند که غده پاراتیروئید را نسبت به سرکوب توسط کلسیم بسیار حساس می سازد. فعالیت بیولوژیک در ناحیه انتهایی آمینی باقی می ماند و بنابراین ۱-۳۴ PTH به طور کامل فعال است. به هر حال یک شکل از دارو به صورت ساختار طولانی PTH ناتپارا^۱ (rhPTH 1-84) اخیراً در درمان هایپوپاراتیروئیدیسم به تأیید رسیده و همچنین یک آنالوگ PTHrP (آبالوپاراتید)^۲ نیز است. فقدان دو اسید آمینه نخستین از انتهای آمینی موجب حذف بیشتر فعالیت زیستی می گردد.

کلیرانس متابولیکی PTH دست نخورده سریع است و نیمه عمر ناپدید شدن آن در حد چند دقیقه است. بیشتر کلیرانس در کبد و کلیه اتفاق می افتد. قطعات انتهایی کربوکسیلی که غیرفعال کرده و در طی متابولیسم هورمون دست نخورده تولید می شوند، کلیرانس کمتری دارند (به ویژه در نارسایی کلیوی). این امر می تواند مقادیر بسیار بالای PTH که در گذشته اغلب برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی (با روش رادیوایمنواسی ناحیه انتهایی کربوکسیلی مولکول به طور مستقیم اندازه گیری می شود) گزارش می شد، را توجیه نماید. اغلب ارزیابی های بین PTH₁₋₃₄ و قطعات غیرفعال بزرگ تمایز قائل می شوند بنابراین امکان ارزیابی بسیار دقیق فعالیت بیولوژیک PTH را در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه فراهم می کند.

PTH انتشار کلسیم و فسفات را از عرض غشای سلولی در استخوان و کلیه تنظیم می کند و موجب افزایش کلسیم و کاهش فسفات سرم می گردد (شکل ۱-۴۲). در استخوان، PTH، فعالیت و تعداد استئوکلاست ها را افزایش می دهد که این سلول ها پاسخگوی جذب سطحی استخوان هستند، (شکل ۲-۴۲) هر چند این اثر تحریک استئوکلاست ها به طور مستقیم نیست. علاوه بر این PTH روی استئوبلاست ها (سلول های سازنده استخوان)، برای القای یک پروتئین متصل به غشاء به نام لیگاند

کمپلکس عملکردی بین 1,25(OH)₂D₃, FGF23, PTH در ادامه خواهد آمد.

به طور خلاصه 1,25(OH)₂D₃ تولید PTH را در قالب دوز کلسیم سرکوب نموده اما تولید FGF23 را تحریک می کند. فسفات هم تولید PTH و هم FGF23 را تحریک می کند. در مقابل PTH تولید 1,25(OH)₂D₃ را تحریک می کند در حالی که FGF23 آنرا مهار می کند. 1,25(OH)₂D₃ جذب روده ای کلسیم و فسفات را مهار می کنند 1,25(OH)₂D₃ و PTH هم تشکیل استخوان و هم جذب را بواسطه تحریک عملکرد استئوبلاست و استئوکلاست ها تقویت می کنند. هم PTH در 1,25(OH)₂D₃ باز جذب کلیوی کلسیم را افزایش می دهند اما PTH ترشح و دفع کلیوی فسفات همچون FGF23 افزایش می دهند در حالی که 1,25(OH)₂D₃ باز جذب کلیوی فسفات را تقویت می کنند.

سایر هورمون ها - (کلسی تونین، پرولاکتین، هورمون رشد، انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین، هورمون تیروئید، گلوکوکورتیکوئید و استروئید جنسی) - هومئوستاز کلسیم و فسفات را در شرایط فیزیولوژیک تحت تأثیر قرار می دهند و می توان از آنها به عنوان تنظیم کننده های ثانویه نام برد. کمبود یا افزایش این تنظیم کننده های ثانویه در یک محدوده فیزیولوژیک، اختلالی در هومئوستاز کلسیم و فسفات که در شرایط کمبود یا افزایش PTH، FGF23 و ویتامین D مشاهده می شود، به وجود نمی آورند. اگرچه اهمیت این تنظیم کننده های ثانویه - به ویژه کلسی تونین، گلوکوکورتیکوئیدها و استروژن ها - از نظر درمانی مفید است و در فصل های آتی مورد بحث قرار می گیرد.

علاوه بر این تنظیم کننده های هورمونی، کلسیم، فسفات، سایر یون ها از قبیل سدیم و فلوراید و انواع داروها (بیس فسفونات ها - ضد تشنج ها و دیورتیک ها) نیز می توانند هومئوستاز کلسیم و فسفات را تغییر دهند.

تنظیم کننده های اصلی هورمونی

هومئوستاز معدنی استخوان

هورمون پاراتیروئید

هورمون پاراتیروئید (PTH)، هورمون پپتیدی تک زنجیره ای متشکل از ۸۴ اسید آمینه است. این هورمون در غده پاراتیروئید از یک پیش ساز ۱۱۵ اسید آمینه ای تولید می شود و ۳۱ اسید آمینه باقی مانده از انتهای آمینی آن، قبل از ترشح حذف می شوند. در