

بیماری‌های دستگاه ایمنی و بافت همبند (روماتولوژی)

مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۱۶



از پزشکان عمومی، دانشجویان پزشکی و دانشجویان مقطع دکترای رشته‌های
علوم پایه برای ترجمه و ویرایش دعوت به همکاری می‌شود.

بیماری‌های دستگاه ایمنی و بافت همبند (روماتولوژی)

مبانی طب داخلی سیسیل



۲۰۱۶

ویرایش ۹

تألیف

دکتر آیور بنجامین
دکتر رابرت گریگز
دکتر ادوارد وینگ
دکتر گریگوری فیتز

ترجمه

سمیه کریمی

ویراستار

دکتر مریم کریمیان

متخصص بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

زیرنظر

دکتر علی خلوت

استاد روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران



کتاب ارجمند



سرشناسه: گریگز، رابرت سی؛ ۱۹۳۹ م-، ویلرستار؛ Griggs Robert C

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های دستگاه ایمنی و بافت همبند (روماتولوژی) / تألیف [صحیح: سر ویلرستار] آیور ج. بنجامین؛ [ویلرستاران] رابرت س. گریگز، [ادوارد ج. وینگ، فیتز، ج. گریگوری فیتز]؛ ترجمه سمیه کریمی؛ ویلرستار مریم کریمیان. مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند؛ ۱۳۹۴.

مشخصات ظاهری: ۱۷۶ ص، وزیری. شابک: ۳-۴۵۴-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخشی از کتاب "Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine, 9th ed, 2016" است.

موضوع: استخوان‌ها - بیماری‌ها؛ روماتیسم‌شناسی؛ دستگاه عضلانی اسکلتی - بیماری‌ها؛ بافت‌های همبند - بیماری‌ها.

شناسه افزوده: وینگ، ادوارد ج.، ویلرستار.

شناسه افزوده: Wing, Edward J

شناسه افزوده: فیتز، ج. گریگوری، ویلرستار.

شناسه افزوده: Fitz, J. Gregory

شناسه افزوده: بنجامین، آیور ج.

شناسه افزوده: Benjamin, Ivor J

شناسه افزوده: کریمی، سمیه، مترجم

شناسه افزوده: کریمیان، مریم، ۱۳۶۴-، ویلرستار

شناسه افزوده: سیسیل، راسل لافایت، ۱۸۸۱-۱۹۶۵ م. میانی طب داخلی سیسیل.

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۴ ۹ ب ۴/ گ ۴ RC۹۳۰

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۷۱

شماره کتابشناسی ملی: ۳۹۷۷۱۶۰

دکتر آیور بنجامین، دکتر رابرت گریگز، دکتر ادوارد وینگ، دکتر گریگوری فیتز

مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۱۶

بیماری‌های دستگاه ایمنی و بافت همبند (روماتولوژی)

ترجمه: سمیه کریمی

ویلرستار: دکتر مریم کریمیان

زیرنظر: دکتر علی خلوت

فروست: ۱۰۱۸

ناشر: کتاب ارجمند

(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه‌آرا و طراح داخل متن: پرستو قدیم‌خانی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: محبوبه بازعلی‌پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: روشنگر

چاپ اول، آذر ۱۳۹۴، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۳-۴۵۴-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۰۲۰ ۸۸۹۸۲۰۴۰
 شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶
 شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۲۸۷۶
 شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۲۷۶۴
 شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۹۰
 شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۳۸

بها: ۱۵۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۰۰۰ ۱ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:
 ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک
 ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک
 ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

بخش سیزدهم: بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی استخوان..... ۹

فصل ۷۲ فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی ۱۰

فصل ۷۳ اختلالات مواد معدنی سرم ۲۶

فصل ۷۴ بیماری‌های متابولیک استخوان..... ۳۴

فصل ۷۵ استئوپوروز..... ۵۵

بخش چهاردهم: بیماری‌های عضلانی - اسکلتی و بافت همبند..... ۶۹

فصل ۷۶ نحوه برخورد با فرد مبتلا به بیماری روماتیسمی..... ۷۰

فصل ۷۷ آرتریت روماتوئید..... ۷۸

فصل ۷۸ اسپوندیلوآرتریت..... ۸۸

فصل ۷۹ لوپوس اریتماتوی سیستمیک..... ۹۶

فصل ۸۰ اسکروز سیستمیک..... ۱۱۰

نمایه..... ۱۶۷



بخش سیزدهم

بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی استخوان



فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی	۷۲
Andrew F. Stewart	
اختلالات مواد معدنی سرمی	۷۳
Steven P. Hodak, Andrew F. Stewart	
بیماری‌های متابولیک استخوان	۷۴
Mara J. Horwitz, Andrew F. Stewart	
استئوپوروز	۷۵
Susan L. Greenspan	



فیزیولوژی طبیعی استخوان و حفظ تعادل مواد معدنی

Andrew F. Stewart

غلظت‌های کلسیم داخل سلولی و فعالیت کانال کلسیمی در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسان به کار گرفته می‌شوند. تمامی پزشکان، صرف‌نظر از رشته تخصصی‌شان، مرتباً با اختلالات هومئوستاز کلسیم مواجه می‌شوند.

غلظت تام (total) کلسیم خون، به طور طبیعی در حد $۹,۵\text{mg/dL}$ حفظ می‌شود. از این مقدار، حدود $۴,۵\text{mg/dL}$ متصل به پروتئین‌های سرم (عمدتاً آلبومین) است و حدود $۰,۵\text{mg/dL}$ به صورت ترکیبات نامحلول مانند سولفات، فسفات و سیترات کلسیم می‌باشد. مابقی که حدود $۴,۵\text{mg/dL}$ است به صورت کلسیم آزاد، یا نامتصل، یا یونیزه می‌باشد. این جزء آزاد یا کلسیم یونیزه سرم است که اهمیت بالینی و فیزیولوژیکی دارد؛ این شکل از کلسیم در دسترس است تا در گلوومرول‌های کلیه، تراوش شود، روی غشاهای سلولی اثر گذاشته و پتانسیل یا تحریک‌پذیری الکتریکی آنها را تنظیم کند و درون شبکه بلوری هیدروکسی‌آپاتیت اسکلت وارد شده یا از آن خارج شود.

بنابراین هرچند معمولاً کلسیم تام سرم در اغلب

هومئوستاز (حفظ تعادل) کلسیم

حفظ تعادل طبیعی کلسیم حداقل به سه دلیل، جنبه حیاتی دارد. نخست این که غلظت کلسیم موجود در سرم، میزان تحریک‌پذیری غشای بافت عضلانی و عصبی را تنظیم می‌کند. افزایش کلسیم سرم، باعث مقاومت نورون‌ها و سلول‌های عضلانی در برابر تحریک می‌شود که تظاهر بالینی آن به صورت ضعف عضلانی و اغما (کوما) است. برعکس آن، کاهش کلسیم سرم منجر به افزایش تحریک‌پذیری عصبی - عضلانی می‌شود که تظاهر بالینی آن به صورت تشنج، اسپاسم‌های خودبه‌خودی عضلات، و انقباض‌هایی موسوم به اسپاسم کارپویدال یا تانی (کزاز) می‌باشد. دوم آن که، زندگی در خشکی مستلزم داشتن یک اسکلت است و کلسیم یک کاتیون ساختمانی عمده در اسکلت انسان است. به‌طور مشخص، قسمت معدنی اسکلت، از یک نمک کلسیم به نام هیدروکسی‌آپاتیت^۱ ساخته شده است، و کاهش مواد معدنی استخوان موجب شکستگی‌های خودبه‌خود می‌شود. سوم آن که، کلسیم داخل سلولی نقش مهمی در ارسال پیام‌های داخل سلولی دارد، و کنترل کلسیم داخل سلولی برای بقای تمام سلول‌ها ضروری است. این مکانیسم از نظر داروشناسی منجر به استفاده گسترده بالینی از داروهایی شده است که با تنظیم

1- hydroxyapatite



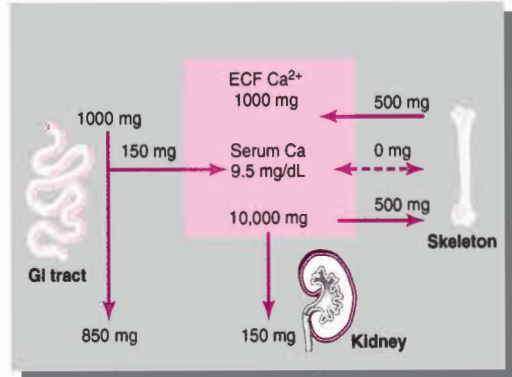
ارسال پیام‌های داخل سلولی مهم است، اما مقدار آن، اهمیت چندانی در کل هومئوستاز عمومی بدن ندارد بنابراین سه جریان تنظیمی مهم که غلظت کلسیم سرم را در حد طبیعی حفظ می‌کنند، در روده، کلیه، و اسکلت برقرار هستند.

جریانهای کلسیمی ورودی به مایع خارج سلولی و خروجی از آن

جذب کلسیم از روده

مقدار نرمال کلسیم در غذای روزانه یک فرد بزرگسال، تقریباً ۱۰۰۰ mg است. از این مقدار، حدود ۳۰۰ mg جذب می‌شود (یعنی جذب یک طرفه معادل ۳۰٪ است)، و این جذب در دوازدهه و ابتدای ژنوم رخ می‌دهد. جالب توجه است که روزانه حدود ۱۵۰ mg کلسیم توسط کبد (در صفرا)، پانکراس (ترشحات پانکراس)، و غدد روده ترشح می‌شود، بنابراین مقدار خالص جذب (یا به اصطلاح کسر جذبی^۱) کلسیم، حدود ۱۵٪ از مقدار مصرفی آن است.

کفایت جذب کلسیم در سطح سلول‌های اپی تلیوم روده‌ی کوچک (انتروسیت‌ها)، توسط فرم فعال ویتامین D، $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، دی هیدروکسی ویتامین^۲ که کلسی‌تریول^۳ نیز نامیده می‌شود، تنظیم می‌شود. افزایش شکل فعال ویتامین D، $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ باعث افزایش جذب کلسیم می‌شود، و کاهش $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در پلاسما و یا هر دو حالت افزایش داد. افزایش پاتولوژیک کلسیم سرم (هیپرکلسمی) به دو طریق ممکن است ایجاد شود، یکی افزایش $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در گردش خون (مثلاً در سارکوئیدوز)، و دیگری، مصرف بیش از حد کلسیم (سندرم شیر - قلیا). برعکس آن، هیپوکلسمی ممکن است در اثر کاهش $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (مثلاً در نارسایی مزمن



شکل ۱-۷۲ جعبه سیاه فیزیولوژیک کلسیم. در مرکز جعبه، مایع خارج سلولی (ECF) قرار دارد که مقدار کل کلسیم آن، تقریباً ۱۰۰۰ mg است. این جعبه سیاه، سه سطح مشترک، با مجرای گوارشی، استخوان‌بندی، و کلیه دارد که به تفصیل در متن شرح داده شده است. مقادیر ورودی و خروجی به ECF برحسب میلی‌گرم در روز اندازه‌گیری می‌شوند.

آزمایشگاه‌های بالینی سنجیده می‌شود، اما نکته مهم، حفظ کلسیم یونیزه سرم در محدوده طبیعی است. 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 نفروز تیک منجر به کاهش کلسیم تام سرم می‌شود؛ اما غلظت کلسیم یونیزه سرم همچنان در حد طبیعی باقی می‌ماند. بنابراین گاهی اندازه‌گیری مستقیم کلسیم یونیزه سرم اهمیت پیدا می‌کند. مجموعه‌ی پیچیده‌ای از فرآیندهای تنظیمی در حفظ یکپارچگی این سیستم نقش دارند. زمانی که یک پزشک با بیماران مبتلا به هیپرکلسمی، هیپوکلسمی یا اختلالات معدنی شدن (مینرالزاسیون) مواجه می‌شود، مراکز تنظیمی متعددی مختل شده‌اند. (بعداً بحث خواهد شد).

از نقطه نظر کنترل هومئوستاتیک، یون کلسیم با سه جزء مهم در تماس است، که در شکل ۱-۷۲ در جعبه سیاه فیزیولوژیک کلسیم نشان داده شده است. باید به خاطر داشت که هرچند، کلسیم داخل سلولی برای

1- fractional absorption
3- $1,25$ dihydroxyvitamin D

2- Calcitriol

تبادل کلسیم در کلیه

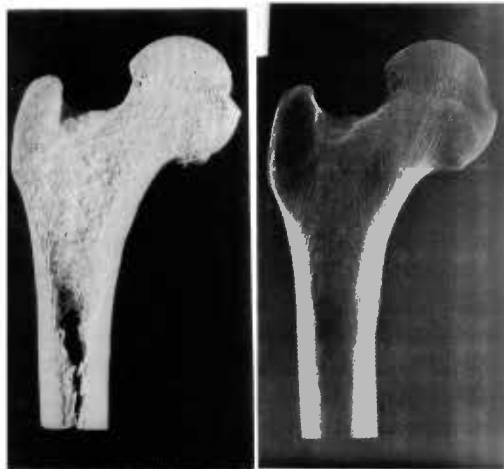
مقدار کلسیم تراوش شده توسط کلیه حدود $10,000 \text{ mg}$ در روز است. این رقم در مقایسه با تنظیم کلی هومئوستاز کلسیم، بسیار زیاد است. به عبارت دیگر، کلیه، مهم‌ترین عامل تنظیم لحظه به لحظه غلظت کلسیم سرم است. از سوی دیگر، می‌توان انتظار داشت که اختلالات تنظیم کلسیم در کلیه (مانند مصرف تیازید یا کم‌کاری پاراتیروئید) منجر به تغییرات شدیدی در هومئوستاز کلسیم سرم شوند.

از $10,000 \text{ mg}$ کلسیمی که روزانه در گلومرول‌ها تراوش می‌شود، حدود 9000 mg (۹۰٪) در ابتدای نفرون (یعنی در لوله پیچیده نزدیک، قسمت مستقیم^۱)، و بازوی صعودی ضخیم قوس هنله) بازجذب می‌شود. این بازجذب ۹۰ درصدی کلسیم در قسمت‌های ذکر شده، همراه با بازجذب سدیم و کلر صورت می‌گیرد و تحت تأثیر هورمون پاراتیروئید (PTH) نمی‌باشد. برخلاف آن، ۱۰٪ باقیمانده که معادل 1000 mg می‌باشد، وارد توبول دیستال شده و میزان آن تحت کنترل هورمون پاراتیروئید است. 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.

روزانه حدود 150 mg کلسیم در ادرار نهایی یک فرد طبیعی دفع می‌شود. اگر هر روز، $10,000 \text{ mg}$ کلسیم در گلومرول‌ها تراوش شود و در نهایت 150 mg در ادرار نهایی دفع شود، بنابراین 9850 mg در قسمت‌های پروگزیمال و دیستال بازجذب شده است. پس ۹۸٫۵٪ کلسیم تراوش شده توسط نفرون بازجذب می‌شود.

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



شکل ۲-۷۲ ساختمان استخوان انسان. در این شکل، مقطع پاتولوژیک (شکل سمت چپ) و نمای پرتونگاری (شکل سمت راست) قسمت پروگزیمال استخوان ران دیده می‌شوند. توجه کنید که دو نوع استخوان مختلف نشان داده شده است. یکی را استخوان قشری (یا تیغه‌ای) و دیگری را استخوان اسفنجی (یا مشبک) می‌گویند. توجه کنید که نسبت استخوان‌های اسفنجی و قشری در جاهای مختلف، فرق می‌کند. مثلاً تنه استخوان فمور عمدتاً از استخوان قشری ساخته شده است، در حالی که قسمت پروگزیمال گردن فمور و تروکانتر بزرگ تقریباً به طور کامل از استخوان اسفنجی ساخته شده‌اند و مقدار استخوان قشری در آنها اندک است. این نکته مهم است زیرا اکثر شکستگی‌های استخوانی در زمینه استئوپوروز، در نقاطی از استخوان روی می‌دهند که بیشتر از بافت اسفنجی ساخته شده باشد، مانند تروکانتر بزرگ و گردن فمور، مهره‌ها و انتهای دیستال رادیوس.

کلیوی و هیپوپاراتیروئیدی) ایجاد شود. بنابراین تأثیر دستگاه گوارش را می‌توان به این صورت خلاصه کرد: اگر فردی 1000 mg کلسیم در روز مصرف کند و جذب خالص وی 150 mg باشد، 850 mg کلسیم در روز در مدفوع، دفع خواهد کرد.





ماکروفازهای گردش خون ایجاد شده‌اند. آنها خود را محکم به سطح استخوان می‌چسبانند و یک حوضچه^۵ در سطح استخوان ایجاد می‌کنند. آنها در این ناحیه، پروتون‌ها (اسید)، پروتازها (مانند کلاژناز)، و آنزیم‌های هضم‌کننده پروتئولیکان (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 پروتئولیکان‌های استخوان (مانند کلاژن، استئوکلسین، استئوپوننتین^۶) می‌شوند، مواد اخیر در واقع بخش غیرمعدنی یا استئوئید^۷ استخوان را تشکیل می‌دهند. استئوکلاست‌ها جزء به جزء در سطوح مشبک صفحات استخوانی حرکت می‌کنند. آنها تونل‌هایی در استخوان قشری حفر می‌کنند، و هر از چند گاه موادی را که در حوضچه‌ها ذخیره کرده‌اند، به داخل فضای مغز استخوان آزاد می‌کنند، و بدین ترتیب یک سری حفره‌های جذبی به نام حفرات هاوشیپ^۸ در سطح استخوان مشبک ایجاد می‌نمایند. کلسیم آزاد شده وارد منابع کلسیم خارج سلولی می‌شود و محصولات پروتئولیز مانند پیوندهای متقاطع دزوکسی پیریدینولین^۹ (اجزای کلاژن و هیدروکسی پرولین^{۱۰}) را می‌توان به عنوان شاخص‌های بالینی بازجذب استخوان استفاده کرد.

وجه دیگر معادله بازسازی استخوان، استخوان‌سازی جدید است. این کار توسط استئوبلاست‌ها^{۱۱} انجام می‌شود که به نوبه 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، استئوپوننتین، استئونکتین^{۱۲}، استئوکلسین، و یک سری

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|
| 1- cortical | 2- lamellar | 3- trabecular |
| 4- cancellous | 5- sealing zone | |
| 6- osteopontin | 7- osteoid | |
| 8- Howship's lacunae | | |
| 9- deoxyypyridinoline cross-links | | |
| 10- hydroxyproline | 11- osteoblasts | |
| 12- osteonectin | | |

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

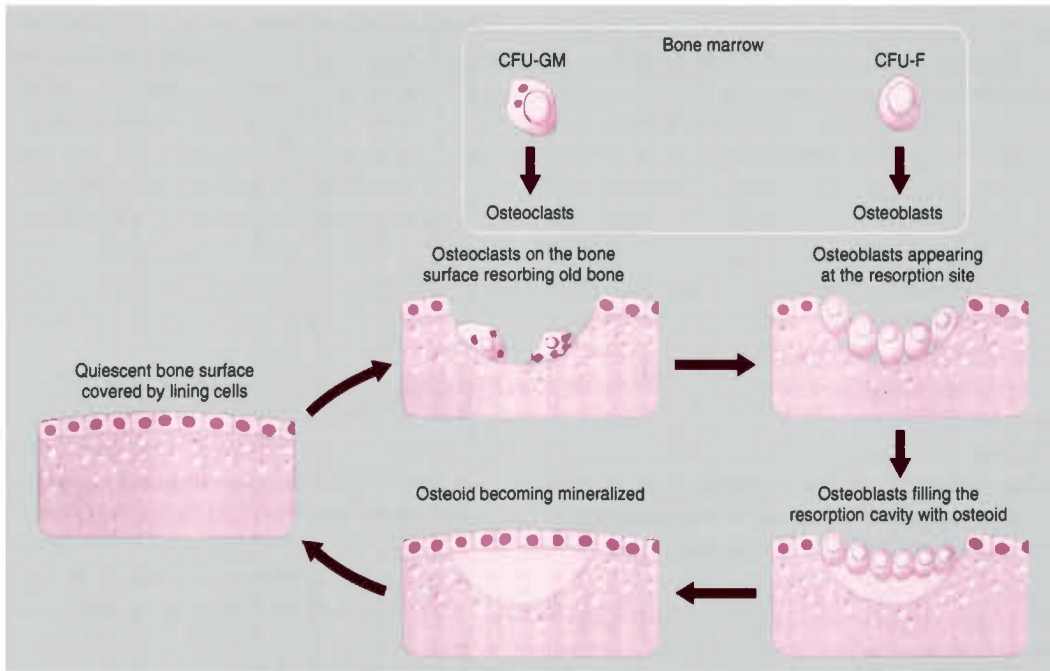
بیولوژی اسکلتی و هومئوستاز کلسیم

جزء اسکلتی یک فرد بزرگسال، حدود ۱,۲kg کلسیم در مردان و ۱kg در زنان دارد. چنانکه قبلاً ذکر شد، عمده این کلسیم به صورت بلور هیدروکسی‌آپاتیت (یک نمک کلسیمی) است. بنابراین هر چند در واقع کلسیم نقش مهمی در انسجام استخوانبندی دارد، اما استخوان‌بندی نیز مخزنی بزرگ از کلسیم بوده و در واقع 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^۱ (یا تیغه‌ای^۲)، و (۲) استخوان مشبک^۳ (یا اسفنجی^۴) (شکل ۲-۷۲). استخوان قشری عمدتاً در جمجمه و تنه استخوان‌های بلند است، و استخوان اسفنجی عمدتاً در سایر قسمت‌های استخوانی، مانند انتهای دیستال رادیوس، تنه مهره‌ها، و زواید تروکانتری استخوان ران می‌باشد.

استخوان صرفاً یک بافت خنثی نیست، و با تصویری که هنگام مشاهده اتاق دایناموسورها در موزه تاریخ طبیعی ایجاد می‌شود، فرق دارد. به خلاف آن تصور، استخوان یک بافت زنده است که دائماً در حال 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 اولیه 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 ۳-۷۲). نیز رجوع کنید به فصل ۷۴ 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 به‌هم‌جوش خوردن



شکل ۳-۷۲ اجزای سلولی بازسازی استخوان. همان طور که در متن، به تفصیل شرح داده شده است، بازسازی استخوان یک فرآیند مستمر است، طی این فرآیند، پیش‌سازهای استئوکلاست در ردهٔ ماکروفاژ (در اینجا به اختصار، CFU-GM نوشته شده) فعال می‌شوند و تبدیل به استئوکلاست‌هایی با باز جذب فعال می‌شوند که به دقت شروع به حفر تونل در سطح استخوان می‌کنند و حفرات (لاکونا) بازجذبی را از خود به جا می‌گذارند. سپس پیش‌سازهای استئوبلاست‌ها در ردهٔ سلول‌های استرومای مغز استخوان - فیبروبلاست وارد عمل می‌شوند (با نام اختصاری CFU-F) که در حفرات 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.

معدنی متصل می‌گردند. این زوائد طویل 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

فاکتورهای رشد شامل فاکتور بتای تحول رشدی^۱ و فاکتور شماره ۱ رشدی شبه‌انسولینی^۲ و نیز پروتئوگلیکان‌ها. استئوئید در واقع داربستی را تشکیل می‌دهد که بلورهای معدنی هیدروکسی‌آپاتیت درون آن شبکه خود را ایجاد می‌کنند.

در دهه گذشته، توجه زیادی بر روی سومین نوع سلول استخوانی که 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 زوائد دندریتی به همدیگر و نیز به سلول‌های موجود در سطح

1- transforming growth factor- β

2- insulin-like growth factor-1



شد، معادل صفر می‌باشد. با توجه به پیچیدگی سیستم هورمون‌ستاز کلسیم و اهمیت کنترل دقیق کلسیم سرم، تنظیم و انسجام سیستمیک جریان‌های کلسیم در دستگاه گوارش، قسمت استخوان‌بندی و کلیه به وضوح مورد نیاز است. دو هورمون تنظیم‌کننده 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 پاراتیروئید ساخته می‌شود (شکل ۴-۷۲). این غده‌ها در خلف لوب‌های غدهٔ تیروئید قرار دارند، دو تا در سمت راست و دو تا در سمت چپ. یک حسگر^۲ کلسیم در سطح سلول پاراتیروئید وجود دارد که در واقع یک گیرندهٔ کلسیمی متصل به پروتئین G می‌باشد، که دائماً غلظت کلسیم یونیزهٔ سرم را چک می‌کند. این سیستم حساسیت بسیار بالایی دارد، به طوری که کاهش جزئی (مثلاً 0.1 mg/dL) کلسیم سرمی یونیزه باعث ترشح PTH می‌شود، و همین‌طور 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 کوففر^۳ در کبد به دو رشته که یکی واجد پایانهٔ آمینو (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 عوامل تنظیمی سریع‌الاثرو و لحظه به لحظه‌ای برای کلسیم سرم باشند. با این تنظیم دقیق، کلسیم سرم با دقت قابل ملاحظه‌ای در حد طبیعی حفظ می‌شود.

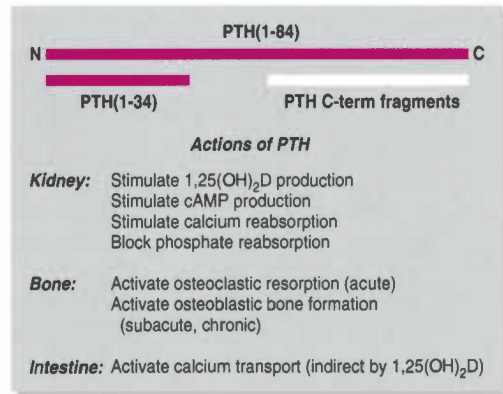
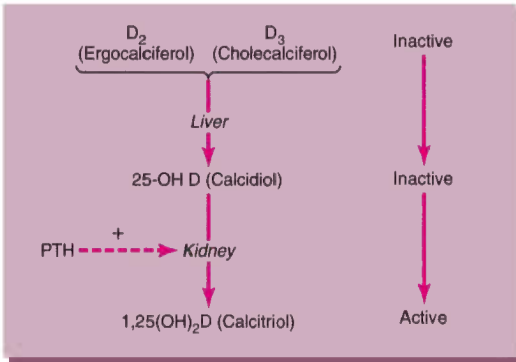
بخش از اسکلت نیاز به تشکیل استخوان جدید دارد و کدام قسمت باید هدف بازجذب توسط استئوکلاست‌ها باشد. طی این فرآیند بازچرخش یا بازسازی استخوان، استئوکلاست به طور مداوم استخوان‌های قدیمی را برداشته و استئوبلاست‌ها به طور مداوم استئوئید جدید را تولید می‌کنند که مواد معدنی در انتها روی آن رسوب می‌کنند و در نهایت استخوان قدیمی جای خود را به استخوان جدید می‌دهد. این فرآیند موجب جایگزینی استخوان‌های قدیمی (استخوان‌های معیوب یا آسیب‌دیده توسط شکستگی‌های ریز و استخوان‌هایی که قدرت مکانیکی آن‌ها کم شده است) با استخوان‌های جدید و با قدرت مکانیکی بالا می‌شود، هرچند مدارک محدودی برای این عمل وجود دارد. در واقع، درمان اصلی پوکی استخوان در حال حاضر، با داروهای به اصطلاح ضدبازجذب مانند استروژن‌ها، داروهای شبه‌استروژن، و بیس‌فسفونات‌ها^۱ است، که به طور چشمگیری بازچرخش استخوان را کاهش می‌دهند و نه تنها تودهٔ استخوانی را زیاد می‌کنند، بلکه خواص مکانیکی استخوان را نیز بهتر می‌کنند.

اما از نظر هورمون‌ستاز 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 استفاده کرد. برعکس آن از، استئوئید غیرمعدنی که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود، در مواقع لزوم می‌توان به صورت ظرفی استفاده کرد که کلسیم اضافی سرم می‌تواند در آن رسوب کند. سرعت بازجذب استئوکلاست‌ها در شرایط طبیعی به گونه‌ای است که تخمین زده می‌شود حدود 500 mg کلسیم در روز از روی استخوان‌بندی برداشت شده و به داخل فضای مایع خارج سلولی (ECF) می‌ریزد. در همان حال میزان استئوئیدی که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود به قدری است که روزانه حدود 500 mg کلسیم از مایع خارج سلولی خارج شده و در مکان‌های جدید استخوان‌سازی رسوب می‌کند. از منظر جعبه سیاه که در شکل ۱-۷۲ نشان داده شده است، می‌توان دید که تعادل کلسیمی استخوان‌بندی با ECF معادل صفر است و تعادل کلسیمی کل ارگانیزم با جهان خارج، چنانچه قبلاً نیز ذکر

1- bisphosphonates

2- sensor

3- Kupffer cells



شکل ۵-۷۲ مسیر متابولیسم ویتامین D. ویتامین D به دو شکل D₂ و D₃ وجود دارد که باید طی دو مرحله در کبد و کلیه تغییر یافته و سرانجام به شکل فعال ویتامین D که 1,25(OH)₂D است تبدیل شوند. نام دیگر ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، کلسیتریول است. PTH، هورمون پاراتیروئید.

شکل ۴-۷۲ ساختمان و اعمال هورمون پاراتیروئید. PTH به صورت یک پروتئین ۸۴ اسید آمینه‌ای ترشح می‌شود و سپس در کبد به مشتقات دارای پایانه آمین یا پایانه کربوکسیل تجزیه می‌شود. اعمال مشتقات کامل دارای پایه آمینی هورمون پاراتیروئید، در فهرست فوق آمده است و جزئیات بیشتر آن در متن نوشته شده است. cAMP، سیکلیک آدنوزین مونوفسفات است.

را وادار به ساختن استخوان جدید می‌کند و بدین ترتیب، باعث برداشت کلسیم از گردش خون می‌شود. توانایی تحریک سریع استئوکلاست‌ها بدون فعال شدن استخوان‌سازی در ورود سریع کلسیم به درون ECF حائز اهمیت می‌باشد.

و بالاخره، PTH به طور غیرمستقیم باعث افزایش جذب کلسیم در روده می‌شود. این کار را از طریق افزایش سنتز کلیوی 1,25(OH)₂D انجام می‌دهد. به طور هماهنگ، PTH در پاسخ به هیپوکلسمی ترشح می‌شود، و به سه طریق باعث افزایش کلسیم سرم و رساندن آن به حد طبیعی می‌شود: (۱) ممانعت از دفع کلسیم در کلیه، (۲) برداشت کلسیم از اسکلت و اضافه کردن آن به ECF، و (۳) افزایش جذب کلسیم در روده [به طور غیرمستقیم از طریق افزایش 1,25(OH)₂D].

متابولیسم ویتامین D

ویتامین D در حقیقت شامل دو ترکیب متفاوت است: (۱)

PTH روی سه عضو هدف اثر می‌گذارد، که دو تا به طور مستقیم و یکی به طور غیرمستقیم است. اولین عضو هدفی که به طور مستقیم اثر می‌پذیرد، کلیه است. در اینجا PTH مانع از دفع کلیوی کلسیم می‌شود. آثار دیگر PTH روی کلیه شامل مهار بازجذب فسفات و بی‌کربنات می‌باشند که حاصل آن به ترتیب، فسفات‌آوری و هیپوفسفاتی و نیز اسیدوز توبولی پروگزیمال کلیوی است. اثرات PTH روی کلیه، اساساً سریع است. PTH هم‌چنین تولید شکل فعال ویتامین D، یعنی 1,25(OH)₂D را تحریک می‌کند.

عضو هدف دومی که به طور مستقیم تحت تأثیر PTH قرار می‌گیرد، اسکلت (استخوان‌بندی) است. در اینجا PTH می‌تواند به سرعت کلسیم را از استخوان برداشت کند و این کار را با فعال کردن عمل بازجذب استئوکلاست‌ها انجام می‌دهد. در دوره‌های زمانی طولانی‌تر (روزها تا هفته‌ها) PTH روی فعالیت استئوبلاست‌ها نیز تأثیر گذاشته و آنها



هیپوکالسمی ناشی از کم‌کاری پاراتیروئید عمدتاً به دلیل جذب ناکافی کلسیم در روده می‌باشد و برعکس پرکاری پارا تیروئید موجب افزایش دفع ادراری کلسیم و نفرولیتیاژ می‌شود، که هر دو پیامدهای مستقیم افزایش $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در گردش خون هستند. سرانجام، همان‌طور که از گفته‌های فوق برمی‌آید، از $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ می‌توان به عنوان شاخصی برای بررسی عملکرد پارا تیروئید و نیز جذب کلسیم در روده استفاده کرد.

کلسی‌تونین

کلسی‌تونین در واکنش به هیپرکالسمی، از سلول‌های پارافولیکولار یا سلول‌های C در غده تیروئید ترشح می‌شود. زمانی تصور می‌شد که این هورمون نقش مهمی در تنظیم کلسیم دارد. هرچند مقادیر فارماکولوژیک کلسی‌تونین ممکن است باعث کاهش کلسیم سرم شود، اما دلایل کمی به نفع نقش هومئوستاتیک آن در انسان وجود دارد.

یکپارچگی هومئوستاز کلسیم

چنانچه مقدار کلسیم خورده شده بیش از مقدار معمولی باشد (شکل ۶A-۷۲)، کلسیم سرم مختصری افزایش می‌یابد و سپس به سرعت تولید PTH مهار می‌شود. در نتیجه این عمل موجب افزایش مشخصی در ترشح کلسیم توسط توبول دیستال کلیه می‌شود و همچنین فعالیت استئوکلاست‌ها فوراً کاهش می‌یابد. به این ترتیب در حالی که بازجذب مداوم استخوان متوقف می‌شود، هم چنان ورود کلسیم از ECF به ظرف 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 هیپرکالسمی‌اوری (و به دنبال آن،

کوله‌کلسیفرول^۱ (ویتامین D_3)، وارگوکلسیفرول^۲ (ویتامین D_2) (شکل ۵-۷۲). در واقع هر دو ترکیب، صرفاً پیش‌سازهای غیرفعال می‌باشند، ویتامین D_3 عمدتاً از پوست و در مواجهه با نور خورشید و ویتامین D_2 از استرول‌های گیاهی مشتق می‌شوند. هر دو ویتامین (D_3 و D_2) در مولتی‌ویتامین‌ها و مکمل‌های غذایی تجارتي وجود دارند.

این دو پیش‌ساز به طور انفعالی توسط آنزیم ویتامین $\text{D}-25$ -هیدروکسیلاز^۳ (CYP2R9d) در کبد به مشتقات $\text{D}-25$ -هیدروکسی ویتامین D (25-OHD) خود تبدیل می‌شوند. این دو نیز پیش‌سازهایی غیرفعال اند اما از دو نظر حایز اهمیت بالینی هستند. اول این که بیماری شدید کبدی مثل سیروز مانع از این مرحله ضروری می‌شود، و در نتیجه منجر به ایجاد سندرم‌های کمبود ویتامین D می‌شود که مجموعاً استئودیسروفی کبدی خوانده می‌شوند. دوم این که 25-OH D مقیاس آزمایشگاهی بالینی استاندارد برای وضعیت ویتامین D (اشباع با کمبود) در بیماران مبتلا به هیپوکالسمی، استئومالاسی یا ریکتز، پوکی استخوان یا سوءجذب روده‌ای، و سایر موقعیت‌های مشابه محسوب می‌شود.

در مرحله بعد، 25-OHD تحت تأثیر آنزیم D_3 -۱-آلفا-هیدروکسیلاز^۴ (CYP27B1) به شکل فعال ویتامین D یعنی $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ تبدیل می‌شود. عمل اخیر در توبول‌های پروگزیمال کلیه صورت می‌گیرد. شکل فعال ویتامین را کلسیتریول^۵ می‌نامند (برعکس 25-OHD که بعضی آن را کالسی‌دیول می‌نامند). از آنجا که $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، شکل فعال ویتامین D است، تولید آن باید به دقت تنظیم شود که این کار عمدتاً توسط PTH صورت می‌گیرد. افزایش PTH باعث تولید بیشتر $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ می‌شود و کاهش PTH باعث کم‌شدن تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ می‌شود. همان‌طور که قبلاً گفتیم،

عمل اصلی $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، تنظیم جذب کلسیم در روده است. بنابراین PTH از طریق $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، به‌طور غیرمستقیم جذب کلسیم موجود در غذا را در روده تنظیم می‌کند. این مسأله اهمیت بالینی زیادی دارد. زیرا

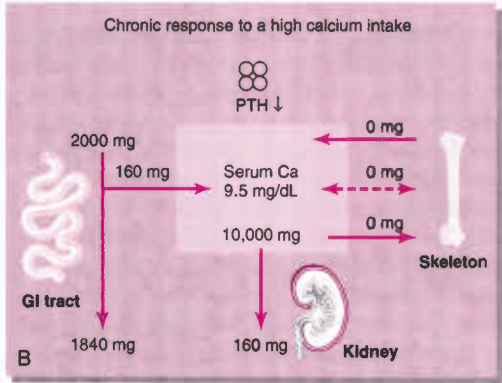
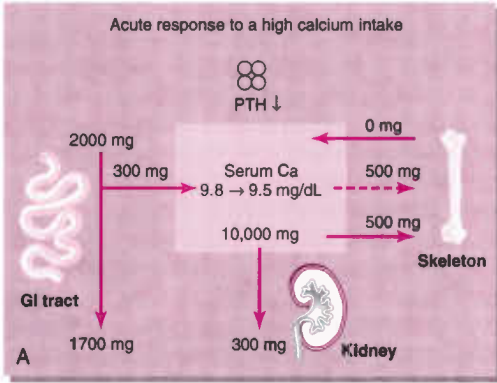
1- cholecalciferol

2- ergocalciferol

3- vitamin D-25-hydroxylase

4- 25-hydroxyvitamin D_3 1- α -hydroxylase

5- calcitriol



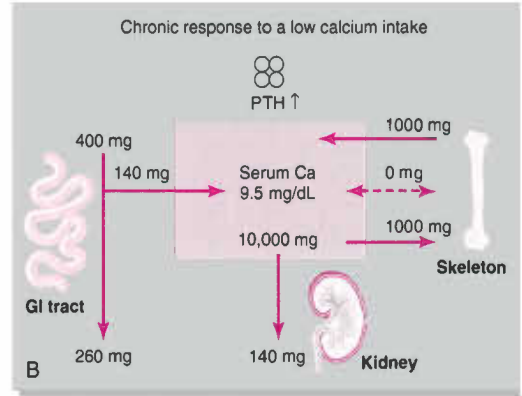
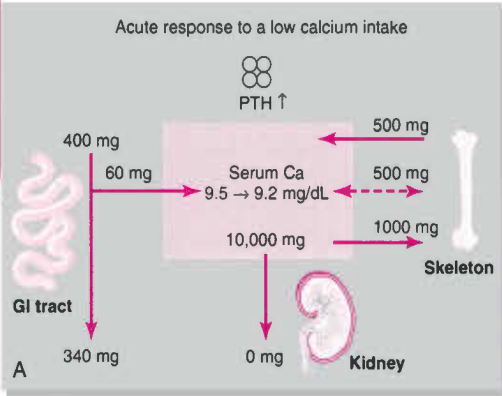
شکل ۶-۷۲ پاسخ به افزایش مصرف خوراکی کلسیم. A. پاسخ فوری. B. پاسخ درازمدت. جزئیات بیشتر در متن است. GI: دستگاه گوارشی، PTH: هورمون پاراتیروئیدی

مهاری دفع کلسیم در کلیه و برداشت کلسیم از یک منبع جدید (استخوان‌ها) به داخل ECF می‌باشد. 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.

این مکانیسم تطابقی نیز دوگانه است (شکل ۷۲-۷۸). 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 و تولید استئوئید می‌شود، که در نهایت باعث افزایش رسوب کلسیم در استخوان‌ها خواهد شد. بنابراین، در این حالت تطابقی متعادل جدید که در موارد کاهش طولانی‌مدت کلسیم در غذا رخ می‌دهد، هم PTH بالا خواهد بود و هم فعالیت استئوکلاست‌ها و هم

نفرولیتیز و نفروکلکسینوز) و نیز معدنی شدن (مینرالیزاسیون) بیش از حد استخوان‌ها (استئوپتورزیس)^۱ می‌شود. بنابراین، دو واکنش دیگر (شکل ۶۸-۷۲) لازم‌اند تا از این عوارض جانبی درازمدت رژیم غذایی پرکلسیم جلوگیری شود. واکنش اول این است که، مهاری طولانی‌مدت یا تحت حاد ترشح PTH باعث کاهش $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در گردش خون می‌شود. این امر به نوبه خود باعث کاهش کفایت جذب کلسیم در روده و کم شدن کلسیم ورودی به ECF می‌شود که به نوبه خود باعث کاهش دفع ادراری کلسیم خواهد شد. پاسخ دوم این است که کاهش طولانی‌مدت سطح PTH باعث افت طولانی‌مدت فعالیت استئوبلاست‌ها می‌شود. در نتیجه هیچ استئوئیدی ساخته نشده و کلسیم نمی‌تواند در ظرف اسکلتی رسوب کند. در دوره‌های گذرای کمبود کلسیم برعکس غذایی (شکل ۷۸-۷۲) که در فاصله زمانی بین وعده‌های غذایی رخ می‌دهد، سطح کلسیم سرم به‌طور تقریباً نامحسوسی افت می‌کند، به دنبال آن PTH بالا رفته و به سرعت مانع از دفع کلسیم از کلیه‌ها می‌شود. همزمان با آن، استئوکلاست‌ها به سرعت فعال می‌شوند و کلسیم را برداشت کرده و وارد ECF می‌کنند. بنابراین پاسخی که در کوتاه‌مدت در برابر کاهش کلسیم غذایی ایجاد می‌شود،

1- osteopetrosis



شکل ۷-۷۲ پاسخ به افزایش خوراکی کلسیم. A. پاسخ فوری. B. پاسخ درازمدت. جزئیات بیشتر در متن است. GI: دستگاه گوارشی، PTH: هورمون پاراتیروئید

اختصاری آن در شیمی حرف P و در فیزیولوژی "Pi" می‌باشد. البته، شکل بیولوژیکی این مولکول به صورت یون فسفات سه ظرفیتی است (PO_4) که دارای بار منفی می‌باشد. در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی بیشتر فسفر را اندازه‌گیری می‌کنند تا شکل بیولوژیکی آن که یون فسفات است.

فسفات یک تامپون فیزیولوژیک مهم است و در pH خنثی خون، به دو شکل HPO_4 (دو ظرفیتی) و H_2PO_4 (تک ظرفیتی) وجود دارد. نتیجه عملی این دوگانگی، این است که پزشکان، مقدار فسفر بیمار را برحسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dL) اندازه می‌گیرند، اما مقدار فسفری که در فرآورده‌های دارویی وجود دارد بر حسب میلی‌مول (mmol) نوشته شده است. جدول تبدیل میلی‌گرم به میلی‌مول برای فرآورده‌هایی که معمولاً حاوی فسفات هستند در جدول ۱-۷۲ آورده شده است. این مقادیر و دوزهای کلی باید برای تجویز فرآورده‌های درمانی دارای فسفر بررسی شوند و در صورت نیاز با داروساز مشورت انجام گیرد و به آیین‌نامه بیمارستان مراجعه شود.

فعالیت استئوبلاست‌ها زیادتر می‌شود (یعنی به‌طور کلی بازسازی استخوان و بازگردش^۱ آن افزایش می‌یابد)، اما مقدار برداشت خالص کلسیم از روی استخوان‌ها در حدی ناچیز و قابل اغماض یا در حد طبیعی است. به‌طور خلاصه، از نقطه‌نظر تکاملی^۲ هنگامی که محیط زندگی از دریا (که غنی از کلسیم است) به خشکی منتقل شد (که کلسیم موجود در آن متغیر و غیرقابل پیش‌بینی است)، یک مکانیسم تنظیمی پیچیده و ظریف به وجود آمد تا موجود بتواند در برابر نوسانات کلسیم غذایی زنده بماند بدون آن که نیاز به تغییرات تطابقی در رفتارهای ارادی پیدا کند. همان‌طور که در فصل ۷۳ 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 در نظر بگیرد.

هومئوستاز فسفات

واژه‌های فسفر و فسفات غالباً به جای یکدیگر به کار می‌روند. فسفر^۳ یک عنصر غیر آلی است که علامت

1- turnover 2- evolutionary
3- phosphorus