

**Regulators of calcium and phosphate homeostasis:**

به ۲ دسته تقسیم می شوند .

دسته ی اول که دسته ی اصلی می باشد ← تغییرات هر یک از آنها منجر به تغییر Ca در پلاسما می شود. (تغییرات پاتولوژیک)

1,25(OH)<sub>2</sub>vitD

parathyroid hormone

fibroblast growth factor 23

دسته ی دوم، آنهایی هستند که تغییراتشان در دراز مدت سبب مشکلات در استخوان می شود و در کوتاه مدت اختلال در Ca پلاسما ایجاد نمی کنند و در تعادل فعالیت های استئوبلاست ها و استئوکلاست ها نقش مهمی دارند:

Sex steroids

Calcitonin

Growth hormone

Glucocorticoids

Prolactin

Insulin

Thyroid hormone

بالانس Ca در بدن عبارت است از مقداری که در بدن از راه خوراکی و در GI جذب می شود و مقداری که دفع می شود.

vitD ← جذب Ca ↑

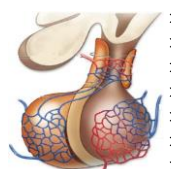
پاراتورمون ← باز جذب Ca ↑ / دفع فسفات ↑

FGF23 ← دفع فسفات ↑

Absorption و resorption هر دو به وسیله ی vitD و PTH در استخوان افزایش می یابد ، پس تجویز vitD در دوز بالا عملاً مشابه PTH است. در هایپوپاراتیروئیدیسم ، PTH تجویز نکرده و vitD تجویز می شود.

کلسی تونین فاکتوریست که resorption را کاهش می دهد و در فعالیت استئوکلاست ها اختلال ایجاد می کند. در اصل  $\frac{\text{absorption}}{\text{resorption}}$  را افزایش می دهد. غلظت Ca را در پلاسما کاهش می دهد ، از طرفی کلسی تونین ، دفع ادراری Ca را هم افزایش می دهد. بنابراین اگر تجویز کلسی تونین همراه با تامین کافی Ca نباشد ، به دلیل هایپوکلسمی پلاسما PTH افزایش می یابد و از تاثیر کلسی تونین می کاهد.

**نکته :** FGF23 دارو نیست ، ولی در پاتولوژی آن نیاز به درمان دارویی داریم.



## ◀ کلسیم

عدد اتمی Ca



$$2\text{mmol Ca} = 2 \times 40 = 80\text{mg/l} = 8\text{mg/dl}$$

یون Ca در پلاسما ۲ ظرفیتی ست و از لحاظ اسمزی نصف غلظت سدیم است.

توضیح در مورد میلی مول و اکی والان :

نیمی از Ca پلاسما به پروتئین ها ، عمدتا آلبومین و فسفات ها باند می شود و نیم دیگر آزاد می باشد که اساس سیگنال دهی Ca همین بخش آزاد است. با زیاد شدن Ca پلاسما ، حلالیت آن کاهش یافته و رسوب می کند.

بنابراین در اختلالات باید از ضریب تصحیح استفاده کنیم. در حالت عادی غلظت Ca تا  $10.4 - 8.5$  mg/dl می باشد ، مشروط به این که آلبومین  $4\text{g/dl}$  و pH پلاسما  $7.4$  باشد. اگر pH تغییر کند ، یون H با Ca جابه جا می شود ، اگر  $\text{pH} \downarrow$  (H ↑) ، Ca آزاد می شود و اگر  $\text{pH} \uparrow$  (H ↓) ، Ca به آلبومین متصل می شود.

در آلكالوزهایی که سریع اتفاق می افتد ؛ مثل زمان زایمان ، تشنج هایی که ایجاد می شود به دلیل هایپوکلسمی های شدید است. اما زمانی که آلكالوز اسیدوز مزمن داریم به خاطر PTH غلظت Ca ثابت باقی می ماند و در عوض غلظت Ca متصل به آلبومین یا فسفات تغییر می کند.

ضریب تصحیح آلبومین ←  $0.8\text{mg/g}$

pH ضریب تصحیح ←  $0.2\text{mg}/0.1$

در آلكالوز به ازای هر  $0.1$  افزایش pH ،  $0.2$  از Total Ca کاسته می شود.

در اسیدوز به ازای هر  $0.1$  کاهش pH ،  $0.2$  به Total Ca اضافه می شود.

حدودا  $300\text{mg}$  تحت تاثیر کلسی تریول در دستگاه گوارش جذب Ca داریم.  $150\text{mg}$  از Ca از طریق دستگاه ادراری دفع می شود. روزانه حدودا  $900\text{mg}$  Ca وارد کلیه ها می شود که بخش عمده ای از آن توسط PTH و کلسی تریول باز جذب می شود. بعضی مواد روی  $150\text{mg}$  اثر می گذارد. عمدتا دیوریتیک ها با افزایش دیورز موجب افزایش دفع Ca می شوند. فقط هیدروکلروتیازید که در درمان سنگ کلیه به کار می رود ، دفع Ca از لوله های ادراری را کاهش می دهد.

Turn over کلسیم در استخوان ها معمولا  $300\text{mg}$  در روز است که این مقدار می تواند تحت تاثیر فاکتورهای فارماکولوژیک و پاتولوژیک تغییر کند.

نکته ی مهم این است که هر چه قدر مقدار Ca مصرفی به شکل خوراکی بیشتر شود (تجویز بیشتر) ، مقدار جذب آن بیشتر می شود ولی نسبت جذب آن کاهش می یابد. به عنوان مثال از  $300\text{mg}$  Ca مصرفی ،  $300\text{mg}$  جذب می شود ولی اگر مقدار مصرفی به  $1500\text{mg}$  برسد ، مقدار جذبی به همان نسبت افزایش پیدا نمی کند.

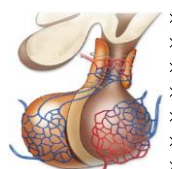
## عوامل کاهنده ی جذب Ca در GI :

اسهال یا اختلالات جذب روده ای

آنیون های نامحلول

گلوکوکورتیکوئیدها و فنی توئین ← اختلال در متابولیسم vitD

افزایش سن



داروها

بیماری

غذا ← اگر Ca با غذا مصرف شود ، جذب فسفات دچار اختلال می‌شود. پس اگر بخواهیم جذب Ca کاهش نیابد و اختلال در جذب فسفات ایجاد نکند باید با معده‌ی خالی مصرف شود.

**کاربرد درمانی Ca :**

هیپوکلسمیا

هیپر فسفاتمیا ← کاهش جذب فسفات به صورت خوراکی

هیپر کالمیا ← کلسیم گلوکونات آمپول 10-30mg - یک مقدار قدرت انقباضی قلب برمی‌گردد

استئوپروز

**اختلالات استخوان و املاح**

هیپر کلسمیا

هیپوکلسمیا

استئومالالاسی و ریکتز

استئوپروز

بیماری پاژه

سنگ کلیه

**اختلالات کلسیم**

پاراستزیا، کرامپهای عضلانی، لارنژواسپاسم، تشنجهای تونیک کلونیک	کاهش حاد ← 2-2.1 mmol	هیپوکلسمیا
بیحالی، ضعف عضلانی، بی‌اشتهایی، دپرسیون، درد شکمی منشر، بیبوست	افزایش حاد ← 3-3.5 mmol	هیپرکلسمیا

افرادی که کلسیم پلاسما borderline است ، تغییرات pH داریم.

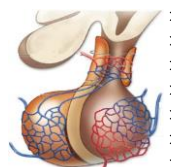
**علل هایپوکلسمیا**

↓ جذب از GI

↑ دفع کلیوی

↑ مینرالیزاسیون استخوان

↓ برداشت از استخوان



## موارد شایع هایپوکلسمی

- (۱) فقر ویتامین و کلسیم و یا منیزیم ← Ca و Mg آنتاگونیست یکدیگرند.
- (۲) هیپو پاراتیروئیدیسم ← مهم ترین عامل هایپوکلسمی
- (۳) نارسایی پیشرفته کلیه ← به دلیل فعال نشدن vitD
- (۴) ترکیبات فلوراید ← فلوراید با Ca کمپلکس می شود. مهم ترین علت تشنج هایی که در مسمومیت با فلوراید رخ می دهد ، هایپوکلسمی است. درمان : Ca وریدی
- (۵) انتقال خون سیتراته حجم زیاد ← سیترات با Ca ، complex می شود.

## درمان

اورژانس هایپوکلسمیا ← تجویز وریدی Ca

هایپوکلسمیا شدید ← Calcium gluconate / 20 ml – 5

هایپوکلسمیا خفیف ← calcium D / 1-2g/d

نکته : نوزادی که متولد می شود به ۳ علت ممکن است تشنج کند : (۱) هایپوگلاسمیا (۲) هایپوکلسمیا (۳) صرع به همین ترتیب هم دارو تجویز می کنیم.

دوزی که برای کودکان تجویز می شود 10mg به ازای هر Kg وزن بدن است. Ca که به صورت آمپول در بازار موجود است ، 10% Calcium gluconate می باشد ، آمپول ها 10cc می باشند که به ازای هر cc ، 10mg کلسیم دارد.

این آمپول نباید عضلانی تزریق شود زیرا باعث آبه و درد شدید در محل تزریق می شود. تزریق وریدی باید خیلی آهسته انجام شود در غیر این صورت موجب ایست قلبی می شود. هنگام تزریق عروق سطحی باز می شوند و فرد احساس گرما می کند.

در هایپوکلسمی خفیف تجویز Ca به صورت خوراکی داریم. قرص های Ca ، 500mg می باشد که به صورت کربنات کلسیم است. عدد اتمی کربنات کلسیم ۱۰۰ و عدد اتمی کلسیم ۴۰ می باشد. بنابراین ۴۰٪ آن Ca می باشد که معادل Ca موجود در یک لیوان شیر است. تا 10g از این فراورده می توان استفاده کرد ولی دوز معمول ۲-۴ قرص در روز است.

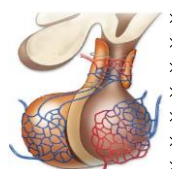
## علل هایپرکلسمیا

جذب از GI ↑

دفع کلیوی ↓

مینرالیزاسیون استخوان ↓

برداشت از استخوان ↑



## علل هیپرکلسمی

هیپرپاراتیروئیدسم ← علت اصلی

تیازیدها ← هیدروکلروتیازید به خصوص اگر همراه Ca مصرف شود.

Sarcoidosis

Thyrototoxicosis

هیپرویتامینوز D

سرطان

Milk alkali syndrome

Adrenal insufficiency

Immobilization

## درمان

در مان اورژانس هیپرکلسمی ← دیورز frusmid<sup>+</sup> Serum normal saline 6-8L/d

## داروهای موثر در درمان هیپرکلسمی

کلسی تونین

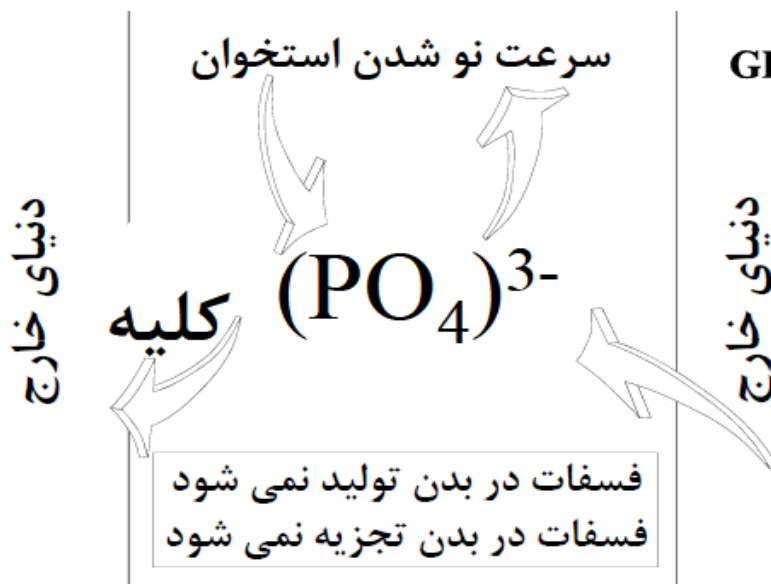
بیس فسفونات‌ها

گلوکوکورتیکوئیدها

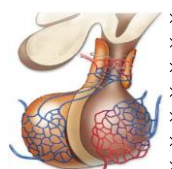
فسفات ← ویال‌های فسفات به صورت فسفات سدیم هستند که باید دقیقا بر حسب میلی‌اکی‌والان محاسبه شوند و سپس تزریق شوند. (باید کاملا مشخص باشد که چه مقدار Ca قرار است حذف شود). زیرا Ca با فسفات باند شده و رسوب می‌کند و سریعا می‌تواند از فاز هایپرکلسمی به هایپوکلسمی بینجامد.

میتراما‌سین ← در بدخیمی استخوان

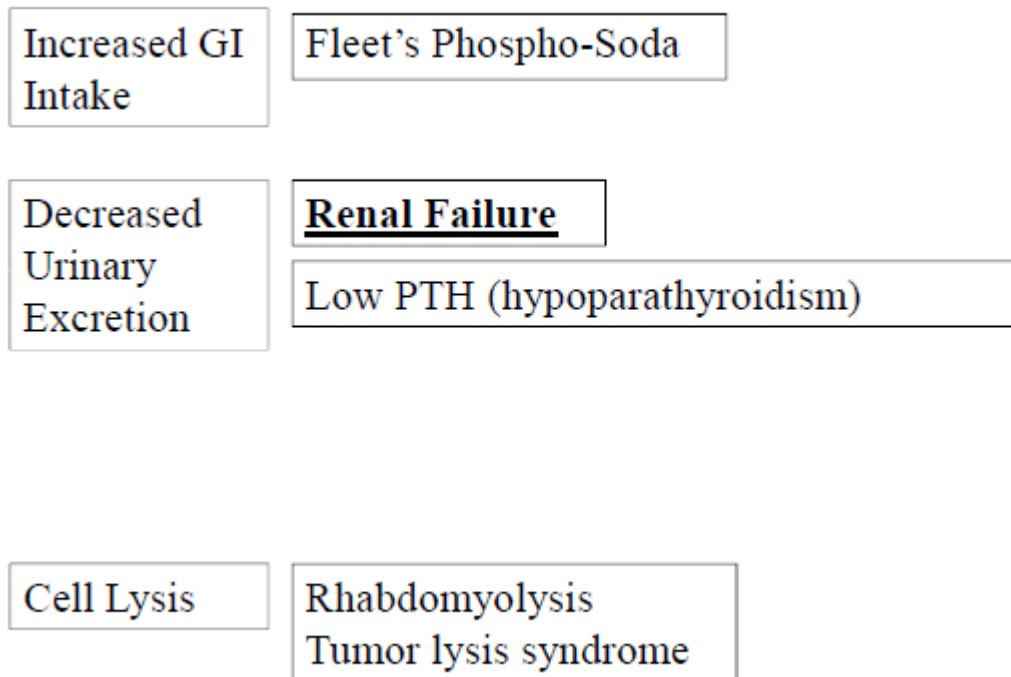
## ◀ فسفات



فسفات را با فسفر نباید اشتباه کرد. فسفر به دلیل این که سریعا با اکسیژن ترکیب می‌شود، عملا در طبیعت وجود ندارد و بسیار سمی است. فسفات در بدن تولید نمی‌شود و از محیط خارج کسب می‌شود و مهم‌ترین علت هایپر فسفاتمی استفاده مقادیر زیاد آن می‌باشد.



## هایپر فسفاتمیا



در نارسایی کلیه مشخص کننده شدت نارسایی کلیه است.

موجب کاهش کلسیم و افزایش PTH شده که موجب تشدید بیماری می شود

## درمان

درمان هایپر فسفاتمیا ناشی از نارسایی کلیه :

تجویز کلسی تریول یا cinacalcet برای مهار PTH ← برای کاهش PTH و در صورت عدم وجود هایپر کلسمیا از کلسی تریول و در صورت وجود هایپر کلسمیا از آنالوگ آن یعنی cinacalcet استفاده می شود که به طور اختصاصی PTH را مهار می کند.

تجویز داروهای باند شونده با فسفات ← کلسیم کربنات / هیدروکسید آلومینیوم (دافع فسفات) / sevelamer (به طور اختصاصی با فسفات کمپلکس می شود و مانع جذب آن می شود)

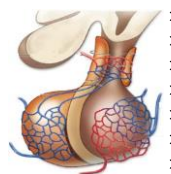
## هایپو فسفاتمیا

عمده ترین علت آن مصرف بی رویه ی کربنات کلسیم و آنتی اسیدها از راه خوراکی می باشد.

علائم : بیحالی، ضعف عضلانی، استئومالاسی

## درمان

تجویز فسفات سدیم یا پتاسیم





Decreased GI  
Absorption

Decreased dietary intake (rare in isolation)  
Diarrhea / Malabsorption  
**Phosphate binders (calcium salts, antacids)**

Decreased Bone Resorption /  
Increased Bone Mineralization

Vitamin D deficiency  
Hungry bones syndrome  
Osteoblastic metastases

Increased  
Urinary  
Excretion

**Elevated PTH** (as in primary hyperparathyroidism)  
Vitamin D deficiency / low calcitriol  
Fanconi syndrome

Internal Redistribution  
(due to acute stimulation of  
glycolysis)

Re-feeding syndrome (seen in  
starvation, anorexia, and alcoholism)  
During treatment for DKA

چند نکته :

- ❖ تزریق Ca وریدی ← مهار PTH / vitD فعال ↓ / کلسی تونین ↑ / فسفات ↓ با Ca باند می شود.
- ❖ فسفات وریدی ← غلظت Ca پلاسما ↓ / PTH ↑ / مستقیماً مهار آنزیم ۱-هیدروکسیلاز در کلیه ها مهار می شود ← 1,25vitD ↓
- ❖ پاراتورمون وریدی ← غلظت Ca پلاسما ↑ / دفع فسفات از کلیه ها ↑ ولی اگر مشکل کلیوی باشد فسفات در پلاسما ↑
- ❖ vitD فعال ← به طور مستقیم PTH را مهار می کند / Ca ↑ / فسفات ↑ / کلسی تونین ↑
- ❖ کلسی تونین ← مستقیماً دفع Ca و فسفات از کلیه ↑ / Ca absorption استخوان ↑ / Ca پلاسما ↓ / vitD ↑ / PTH\* ↑ به این مورد خیلی توجه شود: اگر هنگام تجویز کلسی تونین ، Ca کافی در دسترس بدن نباشد ، بدن با PTH ↑ اثرات کلسی تونین را خنثی می کند.
- ❖ FGF23 ← مستقیماً آنزیم ۱-هیدروکسیلاز را مهار می کند و دافع فسفات است / دارو نیست ولی اگر بالا برود vitD فعال ↑ و رسوب متاستاتیک Ca در بافت نرم

### داروهای موثر بر متابولیسم کلسیم

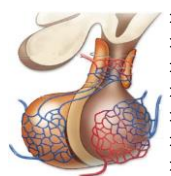
پاراتورمون

کلسی تریول

(D2, D3) vitD

کلسی تونین

هورمون های جنسی



کورتیکواستروئیدها

## دیگر داروهای موثر بر متابولیسم کلسیم

plicamycin (میترامایسین) ← آنتی بیوتیکی که به طور اختصاصی موجب مرگ استئوکلاست‌ها می‌شود و در بیماری پازه و بدخیمی‌های استخوان استفاده می‌شود.

تiazیدها

فلوراید

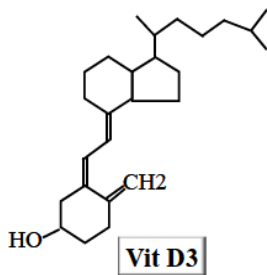
بیس فسفونات‌ها

## vitD ←

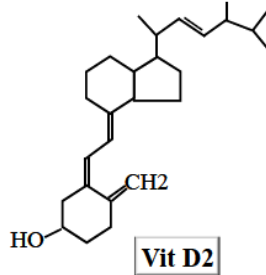
پیش‌ساز vitD ← ۷ هیدروکلوسترول با منشا حیوانی provitD3

پیش‌ساز vitD ← آرگوسترول با منشا گیاهی provitD2

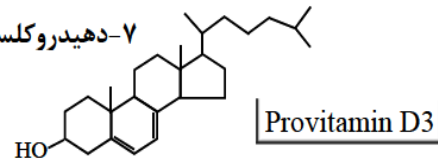
کوله کلسیفرول



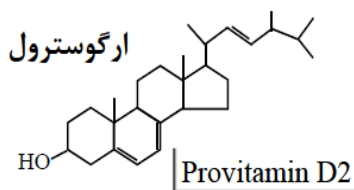
ارگوکلسیفرول



۷-دهیدروکلوسترول

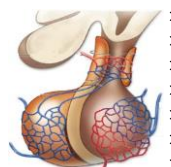


ارگوسترول



مصرف مکرر ضد آفتاب اختلال در جذب چربی‌ها  
موجب نیاز به مصرف ویتامین D

vitD2 Affinity و vitD3 با هم برابر است. در نتیجه در کل vitD نامیده می‌شود.





### فارماکوکینتیک

- جذب از روده باریک همراه چربی ها (نیاز به صفرا)
- صفرا راه عمده دفع است.
- در گردش خون اتصال به پروتئین:
- ویتامین D بایندینگ پروتئین (۸۵٪) و آلبومین (۱۵٪)
- نیمه عمر پلاسمایی ۱۹ تا ۲۵ ساعت (ذخیره در بافت چربی)

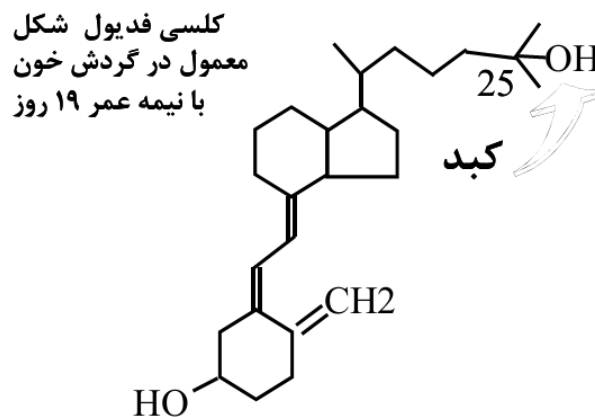
### Vitamin D

$$10 \mu\text{g} = 400 \text{ U}$$

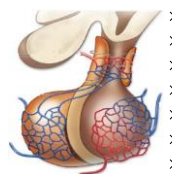
- نیاز روزانه در کودکان و نوزادان 400U/day
- در مقدار مصرف روزانه برای بالغین بطور قراردادی نصف کودکان (200U/day)
- افزایش نیاز در دوران بارداری و شیردهی

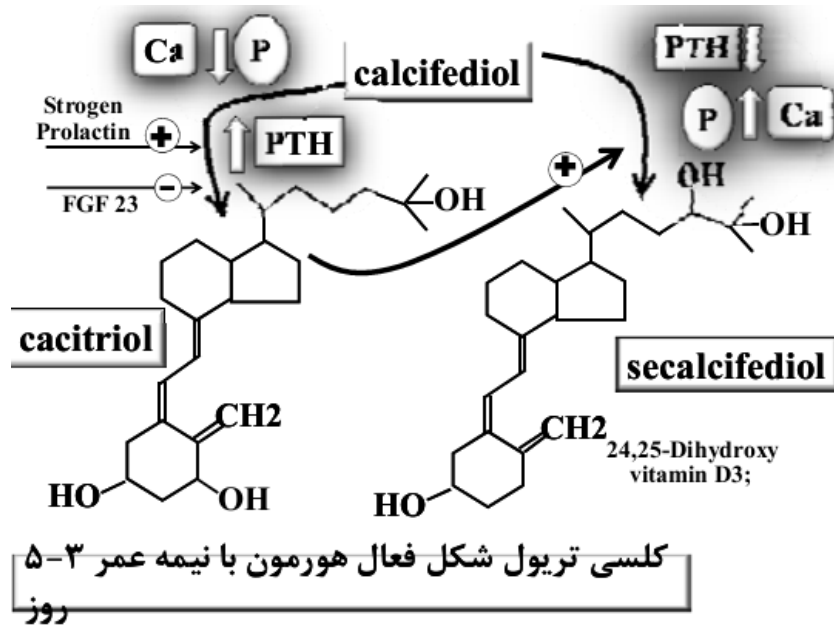
نکته : دقت شود که مولتی ویتامین ها با غذاها بهتر جذب می شوند و مینرال ها با معده‌ی خالی

عمدتا پس از تجویز vitD در بافتها ذخیره می شود. vitD، clearance بالایی دارد و خیلی سریع تبدیل به کلسی فدیول می شود که نیمه عمر طولانی دارد و به صورت بالانس در بدن عمل می کند. کلسی فدیول توسط آنزیم ۱-هیدروکسیلاز به کلسی تریول تبدیل می شود که استروژن و پرولاکتین بر روی آن اثر تقویت کننده دارند.



فعالیت آنزیم ۱-هیدروکسیلاز در ارتباط با غلظت فسفات پلاسمای می باشد و زمانی که فسفات پلاسمای کاهش یابد، آنزیم فعال می شود. PTH تحریک کننده مستقیم و FGF23 مهارکننده آن می باشد. نیمه عمر کلسی تریول ۵-۳ روز می باشد. کلسی فدیول می تواند در ناحیه‌ی ۲۴ هیدروکسیله شود که غیر فعال است. کلسی تریول اگر زیاد باشد می تواند متابولیسم خود را افزایش دهد و زمانی که Ca پلاسمای زیاد و PTH کم باشد این مسیر فعال می شود. نقش secacalcifediol در متابولیسم Ca مشخص نیست. احتمالا یک ماده‌ی بی اثر که از راه ادرار دفع می شود.

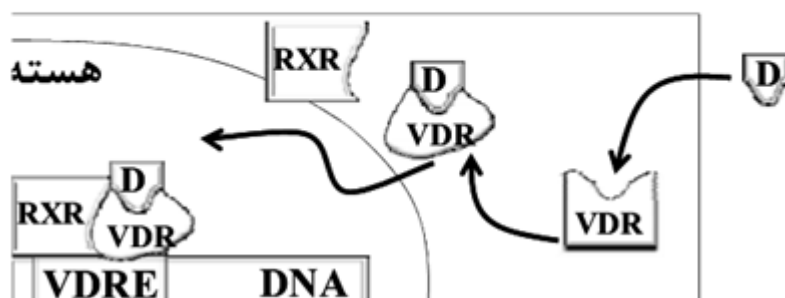




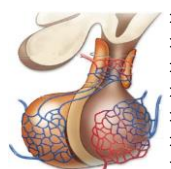
### گیرنده‌های vitD

Gene transcription factor هستند و در بسیاری از بافت‌ها حضور دارند و منحصر به استخوان و کلیه نیستند. زمانی که vitD فعال می‌شود، گیرنده‌ی فعال به هسته منتقل می‌شود و با گیرنده‌ی رتینوئید کمپلکس می‌شود که در اینجا vitA مهم است، به جایگاه vitD response element می‌شود و transcription القا می‌شود.

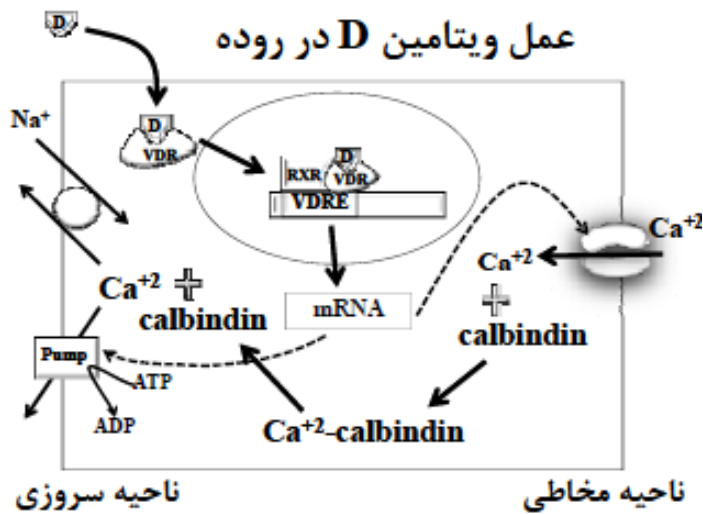
### گیرنده ویتامین D (VDR) از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای با گیرنده رتینوئید X دایمر می‌شود



در روده‌ها این Gene transcription منجر به افزایش کانال‌های Ca در بخش روده‌ها و افزایش پمپ Ca در بخش پلاسما می‌شود و در نتیجه روند ورود Ca به پلاسما افزایش می‌یابد.



Calbindin، پروتئینی که در سلول برای کاهش سمیت Ca کمپلکس می‌شود، عملاً به عنوان حامل عمل می‌کند. در قسمتی که غلظت Ca بالاست به Ca متصل می‌شود و در قسمت سروری که Ca کم است از آن آزاد می‌شود و از سلول دفع می‌شود.



فعالیت استئوکلاست‌ها وابسته به استئوبلاست‌هاست، vitD که تجویز می‌شود، استئوبلاست‌ها تحریک می‌شوند، فاکتورهای رشد برای استئوکلاست‌ها تولید می‌کنند. از جهتی دیگر فعالیت استئوبلاست‌ها هم وابسته به استئوکلاست‌هاست.

در افرادی که نقص در گیرنده‌های vitD دارند اگر به مقدار کافی Ca و فسفات تجویز کنیم، عملاً کمبود vitD را جبران می‌کند. در اصل PTH می‌تواند در صورت کافی بودن Ca و فسفات عمل vitD را انجام دهد.

### تنظیم هموستاز استخوان توسط کلسیتریول

- ضرورت وجود مقدار کافی کلسیم و فسفات
- افزایش فاکتور تمایز استئوکلاست توسط استئوبلاست‌ها
- تقویت اثر پاراتورمون
- افزایش سنتز کلاژن و آلكالین فسفاتاز در استئوبلاست نابالغ
- افزایش سنتز استئوکلسین در استئوبلاست بالغ
- نقصان کلسیتریول یا گیرنده مربوطه با تجویز کلسیم و فسفات درمان می‌شود

### کاربردهای درمانی ویتامین D

پیشگیری و درمان ریکتز تغذیه‌ای

ریکتز متابولیک و استئومالاسی (بخصوص کلیوی)

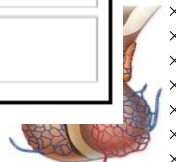
هیپوپاراتیروئیدیسم

پیشگیری و درمان استئوپروز

در استئومالاسی از vitD فعال (کلسی‌تریول) استفاده می‌شود.

در هایپو تیروئیدیسم، PTH تجویز نمی‌شود و به جای آن از vitD استفاده می‌کنیم.

در پیشگیری و درمان استئوپروز ← تجویز قرص‌های کلسیم D



### مکانیسم ضد التهابی vitD :

هم expression را مهار می کند و هم متابولیسم را فعال می کند و هم اثربخشی پروستاگلاندین E2 ↓

Calcipotriol آنالوگ کلسی تریول می باشد و کاربرد موضعی دارد از نظر میل به گیرنده های کلسی تریول مشابه آن ولی متابولیسم آن ۰.۱ کلسی تریول است.

پاراکلسیتول (paricalcitol) آنالوگ دیگر کلسی تریول که در درمان بدخیمی ها کاربرد دارد ، اثر ضعیف بر متابولیسم Ca و مهارکننده ترشح PTH ← در درمان هایپرپاراتیروئیدیسم علاوه بر سیناکلست.

#### اثرات مستقل از هموستاز کلسیم

در سلولهای اپیتلیال افزایش تمایز کاهش تکثیر

• درمان سوریازیس، هیپرپاراتیروئیدیسم و استئوپروز توسط آنالوگهای کلسی تریول

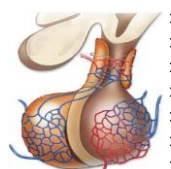
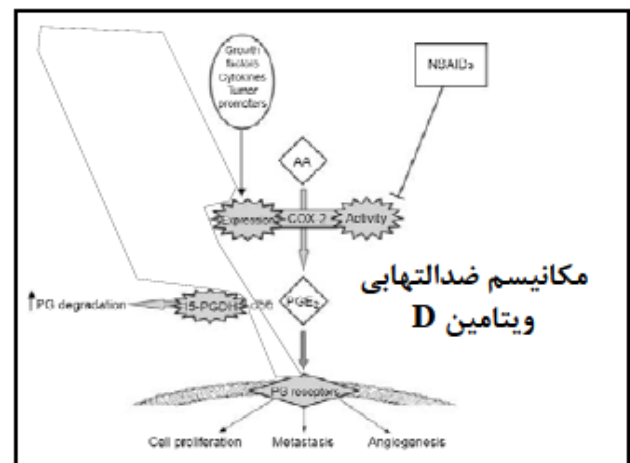
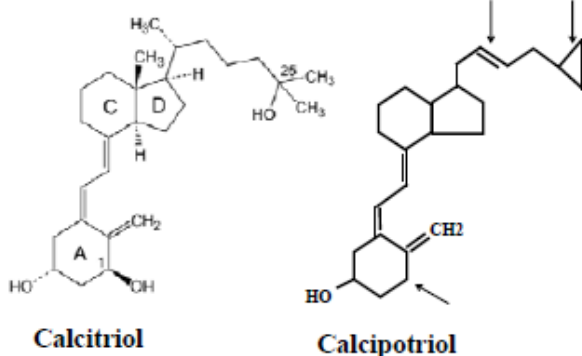
• اثر بر عضلات اسکلتی مغز و سیستم گردش خون

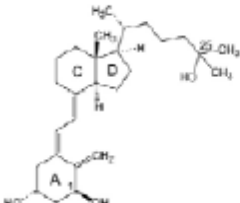
#### اثرات مستقل از هموستاز کلسیم

• بلوغ و تمایز لوکوسیت های تک هسته ای و تولید سیتوکاین ها و عملکرد ایمنی

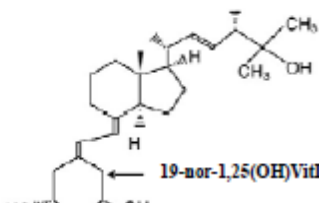
اثر بر سلولهای بدخیم ایجاد تمایز سلولی

• آنالوگهای فاقد اثرات بر متابولیسم کلسیم






1,25(OH)2D3



19-nor-1,25(OH)2D3



**Paricalcitol**

آنالوگ کلسی تریول است  
اثر ضعیف بر متابولیسم کلسیم  
مهارکننده سنتز و ترشح PTH

اشکال دارویی ویتامین D		
perl	Vit. D3	50,000 iU
Ampule	Vit. D3	300,000
perl	Calcitriol	25 µg

### PTH ←

Ca ↓ ← عامل افزایشدهنده PTH

Ca ↑ ← به طور اختصاصی PTH را مهار می کند.

غلظت های Ca پلاسما و کلسی تریول ، PTH را تنظیم می کند.

### گیرنده های PTH :

PTH (PTH related protein) که عمدتاً در استخوان و کلیه می باشد

PTH2 که در کل بدن پخش هستند بافت عروق ، پانکراس ، مغز ، جفت ، و فقط به PTH متصل می شوند.

هم بازجذب و هم برداشت Ca را از کلیه ↑ Ca ↑ پلاسما

### اثرات دیگر ویتامین D

ایجاد تمایز سلولی

اثر بر سلولهای بدخیم

• آنالوگهای فاقد اثرات بر متابولیسم کلسیم

• درمان هیپرپاراتیروئیدسم و استئوپروز توسط آنالوگهای کلسی تریول

### آنالوگهای ویتامین D

#### Calcipotriol

میل ترکیبی با رسپتور - کلسی تریول

1/100

قدرت بر متابولیسم کلسیم

داروی موثر درمان موضعی ضد پسوریازیس

۲ بار در روز روی ضایعه مالیده شود





مکانیسم اثر سریع ← روی استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌های موجود اثر می‌کند.  
 اثر عمده ← تحریک استئوکلاست‌ها / تولید کلاژن از استئوبلاست را مهار می‌کند.  
 عمل تاخیری ← پیش‌سازهایی که در استخوان هستند به استئوبلاست و استئوکلاست تبدیل می‌شوند و formation و remodelling و resorption استخوان را افزایش می‌دهد.

## پیشگیری

محدود کردن فسفات در رژیم غذایی

تجویز فسفات بایندها

تجویز کلسی تریول

تجویز سیناکلست

تصحیح اسیدوز

پاراتیروئیدکتومی

## اختلالات ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم

افزایش آزادسازی کلسیم و فسفات از استخوان

GFR > 30 ml/mim → افزایش دفع فسفات و بازجذب کلسیم

GFR < 30 ml/mim → هیپرفسفاتمیا / کاهش دفع فسفات

افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها

رسوب کلسیم متاستاتیک

تشکیل کیست‌های استخوان / فیبروز مرکز استخوان

## کلسی‌تونین

Salmon

Human

## کلسی‌تونین

Nasal spray 50 iU/dose  
 Nasal spray 100 iU/dose  
 injection 50 iU/ml  
 injection 100 iU/ml

نیمه عمر تزریق زیر جلدی حدود ۱/۵ ساعت و  
 تزریق عضلانی ۴/۵ ساعت مشابه داخل بینی

## کلسی‌تونین

نیمه عمر ۱۰ دقیقه

مهار فعالیت استئوکلاست‌ها

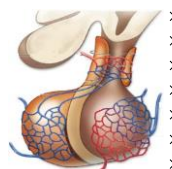
اثرات هیپوکلسمیا و هیپوفسفاتمیا

در گذشته در درمان استئوپروز خیلی مصرف می‌شود، اخیراً محدود شده و بیش‌تر در بیماری‌های ناشی از اختلال استئوکلاست‌ها مثل پازو استفاده می‌شود. زیرا فعالیت استئوکلاست ↓ / ذخیره Ca ↑ / ولی اثراتش سریع از بین می‌رود. به صورت اسپری داخل بینی و تزریقی استفاده می‌شود.

## Fibroblast Growth Factor 23

## FGF23

- هورمون هیپوفسفاتمیک مترشحه توسط سلولهای استخوانی
- در پاسخ به فسفات جذب شده افزایش می‌یابد
- عمل اصلی آن در کلیه است:
  - ✓ مهار سنتز کلسی تریول
  - ✓ افزایش دفع فسفات از کلیه
- در نارسایی کلیه با افزایش فسفات FGF23 افزایش می‌یابد





## Bone formation ◀

### Bone formation

- **Modeling:**  
– growth & development of endochondral bone
- **Remodeling:**  
– Resorption - Formation

### Osteoblast and Osteoclast Function

- | Osteoblasts  | Osteoclasts   |
|--|---|
| • Bone formation   | • Bone resorption                                       |
| • Synthesis of matrix proteins<br>– Type I collagen<br>– Osteocalcin<br>– Others | – Degradation of proteins by enzymes<br>– Acidification |
| • Mineralization   |   |

فعالیت استئوکلاست‌ها وابسته به استئوبلاست‌هاست. گیرنده RANKL ← استئوبلاست‌ها لیگاند RANKL را تولید می‌کنند. به عنوان receptor که موجب فعالیت  $\text{Nuclear Factor Kappa}\beta$  می‌شود. و توسط گلوکوکورتیکوئیدها مهار می‌شود.

در differentiation استئوبلاست‌ها نقش مهمی دارد.

استئوبلاست‌ها RANKL را که محلول است ترشح می‌کنند. RANKL روی سلول‌های استئوکلاست هست و فعال می‌شود و استئوکلاست نابالغ، بالغ می‌شود و  $\text{NF Kappa}\beta$  فعال می‌شود و مانع از آپوپتوز استئوکلاست می‌شود.

Pr ترشی توسط استئوبلاست ← OPG ← گیرنده‌ی کاذب RANKL (OPG آنالوگ Ab سبب ↓ رشد استئوبلاست ← درمان استئوپروز یک بالانس برای اثر استئوبلاست و استئوکلاست

✓ اثرات پاراتورمون روی استئوبلاست ← تمایز سلولی / مانع از آپوپتوز ← ترشح RANKL ← رشد استئوکلاست ↓ ← استئوبلاست فعال  
✓ استئوکلاست‌ها تشکیل حفره می‌دهد و استئوبلاست‌ها را تحریک می‌کنند و استئوبلاست‌ها مهاجرت کرده و محل را پر می‌کنند. دوباره استخوان به جای اولیه برمی‌گردد ← remodeling

✓ اگر PTH به صورت پالستیو تجویز کنیم ← روند remodeling ↑  
✓ استئوپروز ← اختلال در remodeling / حفره حفره شدن استخوان  
✓ در درمان استئوپروز داروهایی هستند که anti resorption هستند:

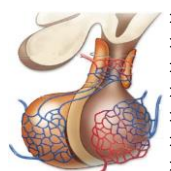
### Anti-resorptive drugs

- (۱) املاح کلسیم
- (۲) ویتامین D
- (۳) دیورتیک‌های تیازیدی
- (۴) استروژن و رالوکسی فن
- (۵) کلسی تونین
- (۶) بیس فسفونات‌ها

## ◀ بیس فسفونات

در پیروفسفات به جای O، C گذاشته می‌شود. پیروفسفات ← آپوپتوز استئوکلاست ↑  
در بازار اولین دارو اتیدرونات، جذب ↓ / آلدورات، زنجیره‌ی بلندتر ← جذب ↑ که تنها ۱۰٪ آن جذب می‌شود. / رزیدرونات، پامیدرونات ← تزریقی در استئوپروز شدید. عوارض جانبی زیادی دارد ← اختلالات کلیوی / گاهی آنفلوانزا / مکانیسم اثر ← در مراحل remodeling تغلیظ می‌شود. هنگام پر کردن حفره‌ها به جای فسفات در ساختار Ca قرار می‌گیرد.

نسبت بالانس  $\frac{\text{استئوکلاست}}{\text{استئوبلاست}}$  به سمت استئوبلاست می‌رود. ذخایر در استخوان ↑



با تجویز کلسی تونین فعالیت بیس فسفونات مهار می شود چون ذخیره شدن در استخوان را مهار می کند و اثر بیس فسفونات مدتی طول می کشد تا ظاهر شود ، وقتی دارو قطع می شود تا مدت ها اثرات دارو باقی ست (تا ۲سال). پس دارو را هفته ای یکبار تجویز می کنیم. آلدورات 70mg هفته ای یکبار / 10mg روزی یکبار

مصرف خوراکی در بیماری پاژه و نسبت به کلسی تونین مزیت دارد (اثربخش تر) هیچ وقت همراه کلسی تونین تجویز نمیشه و با آب زیاد و معده ای خالی مصرف می شود. یکی از عوارض آن نکروز استخوان فک است.

### ◀ فلوراید

قبلا در درمان استئوپروز استفاده می شد. بیش تر از 1ppm استخوان تنه درشت تر است. اما در مورد استئوپروز fraction ها را ↓ نمی دهد. به عنوان پیشگیری مهم است. ولی چون اثربخشی از نظر FDA مورد تایید نیست استفاده نمی شود. سمیت حاد ← هایپوکلسمی

### ◀ تری پاراتاید

34aa انتهای پاراتیروئید ← در درمان استئوپروز مورد تایید FDA

آخرین درمان ← روزی یک بار زیرجلدی / قوی ترین داروی درمان استئوپروز / تجویز محدود ۲۴-۱۸ ماه ← در رت ایجاد استئوسارکوما

## TERIPARATIDE

- Daily injections of 20 µg teriparatide stimulate new bone formation leading to increased bone mineral density.

**WARNING: POTENTIAL RISK OF OSTEOSARCOMA**  
In male and female rats studies

**Treatment is limited to a maximum of 18-24 months**

« هیچ کس مجبور نیست انسان بزرگی باشد ، تنها انسان بودن کافی ست! آلبر کامو »

بهاره نوری - پانته آ فتاحی

