

فیزیوپاتولوژی بیماری های مرتبط با استخوان

استخوان و متابولیسم مواد معدنی

بافت استخوانی یک بافت پویاست و از ابتدای تولد تا سنین old age به طور دائم در حال تجدید شکل و بازسازی است. این بافت علاوه بر نقش در سیستم اسکلتی بدن (استحکام)، سنتز عمده ی هماتوپویتیک را نیز بر عهده دارد (سنتز گلبولهای خونی) بافت اسکلتی شدیداً بافت پر عروقی است. تخمین زده می شود حدوداً 10 درصد cardiac output را دریافت می کند. (برای سنتز اسکلتال و هموتو پویتیک نیاز دارد از vascularity غنی برخوردار باشد).
remodeling استخوان توسط 2 دسته سلول انجام می شود : 1. Osteoblast 2. Osteoclast
سلولهای استئوبلاست ماتریکس استخوان را تشکیل می دهند و استئو کلاست ها در ارتباط متقابل با استئوبلاست هستند و ماتریکس را باز جذب می کنند.

Blast → Produce

Clast → Resorb

استخوان شامل بافت مینرال و ماتریکس پروتئینی است .حدود 90-95 درصد ماتریکس را کلاژن تایپ 1 تشکیل می دهد. در بیماریهای خاص می تواند هر کدام از این قسمت ها تخریب شود یا مختل شدن مینرالیزاسیون و یا سنتز پروتئینی. استئو بلاست ها سنتز استخوان را بر عهده درند و ماتریکس استخوان را ترشح می کنند. منشا استئو بلاست ها از سلولهای مزانشیمال است. زمانی که در بافت استخوانی قرار می گیرند تمایز می یابند و تبدیل به استئوسیت می شوند. یعنی زمانی می توانند توانایی ترشح ماتریکس را داشته باشند که تمایز یافته باشند و تبدیل به استئوسیت شده باشند. این استئوسیت ها بیشترین تعداد سلول بافت استخوانی را تشکیل می دهند.

!!! هاریسون: استئوبلاست ها پس از ترشح ماتریکس به یک استئوسیت تبدیل می گردند.

فاکتور عمده دیگری که استئوسیت ها ترشح می کنند FGF23 (Fibroblast growth factor 23) است. FGF23 عمده ترین عاملی است که فسفات خون را تنظیم می کند یعنی به عنوان عامل فسفاتوریك عمل می کند و دفع فسفات از بدن را بر عهده دارد.

همان طور که گفتیم باز جذب استخوان توسط کلاست هاست . استئوکلاست ها سلولهای بزرگ چند هسته ای هستند که از چسبیدن سلولهای دیگر (معمولاً پیش سازهای ماکروفاژی) ایجاد می شوند.

فاکتور RANK ligand:

در درمانهای دارویی در زمینه استئوپوروز از مکانیسم RANK ligand استفاده می شود. RANK ligand عضوی از خانواده TNF است که یک cytokine است و توسط استئوبلاست ها ترشح می شود. اما رسپتور آن در سطح استئوکلاست هاست. پس در قسمت عمده ای از مکانیسم سنتز استخوان نقش دارد.



کلسی تونین:

کلسی تونین از سلولهای C مدولاری تیروئید ترشح می شود و رسپتور آن بر سطح استئوکلاست هاست. (اما رسپتور PTH بر سطح استئوبلاست هاست)
کلسی تونین استئوکلاست را مهار می کند و مانع از بازجذب استخوان می شود.

3 الکترولیت مهم : کلسیم، فسفر، منیزیم

کلسیم:

بیشترین میزان کلسیم بدن در بافت استخوانی است. (99 درصد کلسیم بدن)
و بافت استخوانی به عنوان مخزن و بافت ذخیره ای برای کنترل سطح کلسیم خون عمل می کند. بقیه 0.5-1 درصد آن در Extra cellular fluid وجود درد.
پس بافت استخوان باید آمادگی داشته باشد چنانچه سطح Ca خون پایین افتاد ، افت آن را جبران کند.

فسفر :

فسفر از الکترولیت های مهم بدن است که در تعامل مستقیم با Ca در سنتز نقش دارد و هم در سنتز آنزیم های مهم بدن دخالت دارد.
85% فسفر در بافت استخوانی است.
فسفر در سنتز و استحکام استخوان و در یک سری از آنزیم های مهم بدن و سیکل های متابولیسمی بدن نقش مهمی دارد. (شامل پروتئین های ساختمانی ، فاکتور های نسخه برداری، واسطه های سنتز کربوهیدرات ها، متابولیسم لیپید ها، قسمت عمده ATP، کراتین فسفات و سنتز نوکلئیک اسید ها)
در سرم 12 درصد فسفر باند به پروتئین هاست پس بیشتر خون به صورت آزاد است.

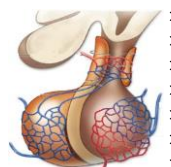
Normal Range : 2.5 to 4.5 mg/dl

P در منابع غذایی به خوبی وجود دارد پس به صورت طبیعی کسی به علت سوتغذیه دچار فسفاتمی نمی شود.
از طریق روده جذب می شود (65% فسفات خورده شده) *** حتی اگر Vit D ای وجود نداشته باشد!
Vit D باعث تشدید جذب فسفر از دستگاه گوارش میشود. (میزان پایه 65% را به 85 و 90% می رساند)
ریتم circulate دارد در صبح بین ساعات 7 تا 10 صبح به حداقل می رسد.
به همین دلیل اندازه گیری سطح آن در صبح به صورت ناشتا است. * مخصوصا اگر بخواهیم روی کمبود آن قضاوت کنیم سطح ناشتا ارزش بیشتری دارد.
کنترل عمده بر سطح P خون ، میزان بازجذبی است که از طریق کلیه اعمال می شود. (4-6 gr/d) * از روده دریافت می شود و همون مقدار مجددا از کلیه بازجذب میشود.)

FGF23 که از استئوکلاست ترشح می شو و ضد فسفر بود ، در تعامل با $1.25(OH)_2D$ است. ($1.25(OH)_2D$ ویتامین D فعال است)

با افزایش سریع فسفر، سطح FGF23 بالا می رود که سطح فسفر را کنترل می کند. یعنی سطح فسفر خون اثر فیدبکی +

روی FGF23 دارد.



هیپوفسفاتیسمی :

زمانی که سطح فسفر خون کمتر از 2.5 mg/dl

علل هیپوفسفاتیسمی:

1. مختل شدن جذب روده ای
2. افزایش ترشح کلیوی
3. نیاز زیاد سیستم اسکلتال در سنتز فسفر که باعث distribution می شود (توزیع و شیفت فسفر خون به استخوان و بافت نرم)
4. علل کلیوی وابسته به PTH و یا غیر وابسته (PTH: ↑ سطح Ca و ↓ سطح P خون)
5. بیماریهای سیستمیک
6. Severe alcoholic
7. uncontrolled diabetes
8. hypomagnesemia (منیزیم در کنترل سطح Ca، P، K نقش عمده دارد.)
9. Drugs (معمولاً داروهای کموتراپی)
10. اختلال باز جذب کلیوی

علائم هیپوفسفاتیسمی :

حالت شدید آن به کمتر از 1.5 یا 1 اطلاق می شود. تظاهرات آن عبارت است از تظاهرات عصبی وسیع (تمام اختلالات جسی و حرکتی و کمبود هوشیاری)، حالت گیجی و خواب آلودگی ، عدم آگاهی به زمان و مکان ، hallucination ، dysarthria (اختلالات تکلم) ، hyperreflexia ، dysphagia ،

اگر به سطح P به کمتر از 0.8 برسد می تواند مثل بیمار stroke ظاهر شود. (confusion، تشنج و ...)

حتی ممکن است تظاهرات آن دائمی باشد. پس تشخیص و درمان آن خیلی مهم است.

حالت Chronic: تظاهرات musculoskeletal مثل osteomalacia ، bone pain (بیشتر در بالغین) ، pseudofracture (علائم رادیولوژیکی به نفع fracture هست اما fracture حقیقی نیست.) ، proximal muscle weakness ، rickets (in children) ، short stature (عدم رشد مناسب در کودکان)

هیپو فسفاتمی باعث ایجاد رابدومیولیز می شود (تخریب شدید و ناگهانی عضلات بدن)

* البته کسی که رابدومیولیز پیدا می کند بعد از آن دچار هایپرفسفاتیسمی میشود به علت رهاسازی وسیع P به داخل ECF. و گاهی ممکن است هایپو فسفاتمی فرد miss شده باشد.

از دیگر تظاهرات :

Cardiac dysfunction

Respiratory failure

اسیدوز در بدن، glycosuria و اختلال در باز جذب Na و Ca

اختلاف hematologic شامل :

erythrocyte microspherocytosis and hemolysis

impaired oxyhemoglobin dissociation

defective leukocyte chemotaxis, phagocytosis,

bacterial killing

platelet dysfunction with spontaneous gastrointestinal hemorrhage



درمان هیپوفسفاتی:

اگر هیپوفسفاتی severe (> 2) و very severe (> 0.8) باشد حتما باید درمان IV برای فرد شروع شود.

هایپر فسفاتمی :

زمانی که سطح P خون بیشتر از 5.5 mg/dl باشد.

*** مهم ترین تنظیم کننده های هورمونی در زمینه فسفر (تنظیم کننده فعالیت NAPI2) : 1. PTH 2. FGF23
* upper limit normal در بچه ها بالاتر است. یعنی سطح فسفر در سنین قبل از بلوغ ممکنه تا 7 هم نرمال باشد!

علل ایجاد هایپر فسفاتمی:

1. نارسایی کلیه (مهم ترین و شایع ترین) :
فسفر از بدن نمی تواند دفع شود و احتباس پیدا می کند.

2. Hypoparathyroidism

3. Severe hypermagnesemia or hypomagnesemia

هایپر فسفاتمی که در فرد renal failure ایجاد می شود، مهم ترین علت Hyperparathyroidism ثانویه است.
چون فسفر سطح PTH را هم تنظیم می کند. فسفر ↑ PTH ← ↑

علائم بالینی :

با افزایش سطح فسفر، فسفر اضافه با Ca باند می شود و Ca را از circulation خارج می کند و فرد هایپوکلسمیک می شود.

تظاهرات عصبی و تنانی ، seizures ، nephrocalconosis (همراه با renal failure و hypercalemia وواسیدوز متابولیک)

Pulmonary/ Cardiac Calcification و حتی رسوب در brain.

(cardiac calscification فرد را در معرض آریتمی و بلوک قلبی قرار می دهد.)

درمان هایپر فسفاتمی :

باید به مایعات داده شود تا فسفر فسفر اضافی دفع شود.

(Aluminum hydroxide)

در فرد با hyperphosphatemia شدید ممکن است درمان خوراکی جواب ندهد و نیاز به تجویز همودیالیز باشد.



متابولیسم منیزیم :

مهم ترین کاتیون 2 ظرفیتی داخل سلولی است که در جهت عملکرد neuromascular همراهی خوبی با Ca دارد.

Normal range of Mg: 1.7 to 2.4 mg/dl

هیپو منیزمی:

علل هیپومنیزمی:

1. Malabsorption
2. vomiting شدید یا diarrhea
3. intestinal drainage
4. defective renal tubular magnesium reabsorption
5. rapid shifts of magnesium from the ECF into cells, bone

magnesium deficiency به علت کمبود تغذیه ای نادر است مگر در صورت وجود alcoholism. علائم: تظاهرات عصبی و نوروماسکولار، اختلالات mental، حرکتی، تشنج و تنانی، آتاکسی، nystagmus، vertigo، apathy، depression، irritability، delirium، psychosis.

! لازم نیست همه اینها را بدونیم. فقط بدونیم که یک سری تظاهرات عصبی را کمبود یا فزونی اکتروولیت ها می توانند ایجاد کنند.

اریتمی Cardiac (مهم!)

در ECG: PR طولانی، QT interval طولانی، ST Starightening، flat/ inversion T wave

*در toxicity داروهای قلبی از جمله digitalis هم قرار می گیرند.

گفتیم که منیزیم در متابولیسم P و K نقش عمده ای دارد. کسی که دچار هیپومنیزمی شدید باشد، در ریسک هایپر فسفاتمی و هایپر قرار می گیرد و تا زمانی که هایپرمنیزمی بهبود نیابد آنها هم بهبود نمی یابد.

درمان:

خوراکی و در نوع severe تزریقی

هایپر منیزمی:

نادر است و بیشتر در موارد مصرف زیاد Magnesium.

Mild hypermagnesemia: در یک سری اختلالات ژنتیکی مثل

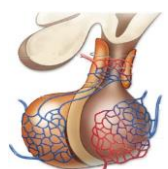
FHH (Familial hypocalciuric hypercalcemia)، جهش receptor ای ایجاد شده است که باعث می شود کلسیم از

بدن دفع نشود و همه Ca از توبولهای کلیوی باز جذب بشوند.

*FHH اتوزومال غالب!

هم چنین افرادی که hypothermia، hypothyroidism، adrenal insufficiency دارند دچار

hypermagnesemia می شوند.



اگر منیزیم از طریق گوارشی زیاد مصرف شود نیز فرد را در معرض هایپرمنیزمی قرار می دهد. cathartic حاوی Mg هم در افراد با intestinal ileus ، perforation ، و obstruction که نمی توانند Mg را از بدن دفع کنند ، ایجاد هایپرمنیزمی می کند. shock و Trauma و cardiac arrest و sepsis و سوختگی هم باعث می شود. علائم: 1. vasodilation (در موارد significant ، $4.8 >$) 2. Block.

و دچار افت فشار خونی می شوند که به درمانهای معمول جواب نمی دهد. و نیاز به اصلاح منیزیم خون دارند. از دیگر علائم گوارشی و ضعف شدید و respiratory failure و مشکل در رفلکس تاندون ها. برادی کاردی ، PR و QRS و QT طولانی و بلوک قلبی و حتی asystole .

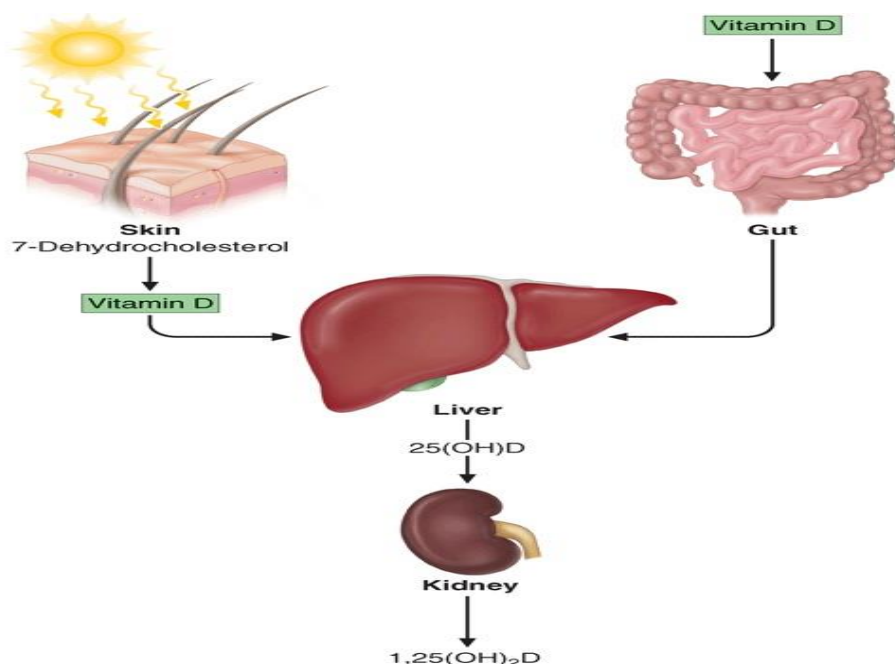
درمان : قطع منبع در ریسک مسمومیت و یا Ca

VIT D

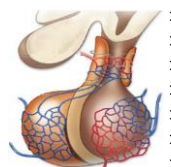
Vit D هم از منابع گیاهی و هم از حیوانی تامین می شود. vit D فقط یک هورمون نیست ، یک هورمون استروئیدی است. نقش اندوکرین عمده ای در تمام ارگانهای حیاتی بدن دارد. فرم گیاهی به عنوان vit D2 و فرم حیوانی آن D3.

سنتز Vit D

در پوست تابش اشعه آفتاب سبب می شوداز 7- Dehydrocholesterol ، این ویتامین سنتز شود متبع دیگر آن ، منبع گوارشی آن است . پس یا از سنتز پوستی و یا از گوارش تامین می شود. و سپس به کبد می رود تا فعال شود. 25 هیدروکسیده میشود و بعد به کلیه می رود و تبدیل به $1,25(OH)_2D$ می شود که Vit D فعال است.



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



1.25(OH)2D در روده و استخوان سبب افزایش بازجذب Ca , P می شود و نهایتا فسفر و کلسیم خون تنظیم شود.
در کلیه هم باعث افزایش بازجذب Ca می شود.
و اما feedback منفی آن ، روی ترشح PTH است و سطح PTH را کنترل می کند.

PTH اثر مستقیم در متابولیسم سنتز استخوان باعث افزایش remodeling می شود و سطح Ca خون را بالا می برد و P را در حد پایین تری نگه می دارد. و در کلیه به صورت مستقیم باعث افزایش بازجذب Ca و دفع P می شود.
و هم چنین 1- α هیدروکسیلاز کلیوی را فعال می کند و باعث میشود Vit D فعال بیشتری تشکیل شود.

:Vit D deficiency

1. زمانی که 1. یا سنتز پوسنی مختل است مثلا فرد در معرض آفتاب قرار نمی گیرد (مثلا در کشور ما زاویه تابش اشعه آفتاب جهت سنتز پوستی Vit D مناسب نیست.)
2. یا از منابع گوارشی تامین نشده است.
3. از دست دادن Vit D بدن و 4. یا عدم فعال سازی آن و 5. یا مقاومت به Vit D وجود داشته باشد.
- پس افراد بی تحرک و کسانی که در معرض آفتاب قرار نمی گیرند و یا به صورت وسیع Vit D را از طریق گوارشی از دست بدهند بیشتر در ریسک ابتلا هستند.
6. بعضی از داروها هم با سنتز vit D تداخل دارند و یا باعث غیر فعال شدن آن می شوند. (اکثر داروهای هستند که از طریق Cytochrome P 450 عمل می کنند مثل داروهای ضد تشنج)
7. و هم چنین در اختلال 25-hydroxilation در بیماریهای کبدی وسیع یا مصرف isoniazid.
8. و اشکال در 1- α هیدروکسیلاز (در موارد renal failure. یعنی $GFR < 30$).

نگارش: شیرین غیاثی

