مجلـه دانشکده پزشکـی ـ دانشگاه ایران
سال پنجم ـ شماره سوم ، صفحه ۲۲۱ ـ ۲۲۵

هورمون شناسی جذب کلسیم

دکتر وهاب فطوره‌چی ✿

در چندسال اخیر پیشرفتهای شگرفی درشناخت‌متابولیسم کلسیم‌ـبه ویژه درمورد سنتزویتامین D فعال‌ـبعمل‌آمده‌است(۱). امروزه ویتامین D دیگـر یك ویتامین بشمار نمیرود بلکه یك پیش هورمون (Prehormone) است‌وپس ازتغییراتی دربدن بشکل فعال خودـکه درواقع هورمون ویتامین D میباشد ـتبدیل میگردد (۲) .

ویتامین D فعال موثرترین عامل‌جذب‌کلسیم ازروده‌است وهورمون های دیگرمانند : پاراتورمون وکلسیتونین ،بیشتر از راه دخالت درمیزان سنتزویتامین D فعال در افـزایش یاکاهش جذب کلسیم دخالت‌دارند (۳).

دربحث مختصرفعلی عوامل هورمونی موثر درجذب کلسیم مورد بررسی قرارمیگیرند.

بطورکلی کلسیم ازروده‌کوچك جذب میگردد ومحل‌اصلی جذب دوازدهه است؛ ولی قسمت انتهائی روده کوچك نیز قادر به‌جذب کلسیم میباشد .قسمتی‌ازکلسیم بصورت غیرفعال و متناسب باغلظت کلسیم موجود درداخل روده جذب میشود و قسمت دیگر از آن بصورت فعال واز طریق عمل ویتامین D فعال ، جـذب میگردد .

علاوه‌برعوامل‌هورمونی‌وابسته به ویتامین D مواد دیگری مانند لاکتوز، اسیدهای آمینه ، نمکهـای صفراوی ، هورمون رشد جذب کلسیم را افـزایش میدهند و عوامل دیگری مانند اکسالات‌ها وبعضی ازهورمونها مانند استروئیدها جذب کلسیم‌را کاهش میدهند (۴).

سنتز هورمون ویتامین D (1,25(OH)2 D3)

همانطورکه در **شمای شماره یك** نشان داده‌شده است، ۱۷هیدروکسی تاکی‌استرول در پوست توسط اشعه ماوراء بنفش به ویتامین D3 تبدیل میگردد . ویتامین D3 ازراه غذائی نیز وارد بدن میگـردد . ویتامین D ابتدا درکبد و درکـربن ۲۵ هیدروکسیله میگردد وبـه فرم فعالتری یعنی ۲۵ هیدروکسی‌ـ ویتامین D درمیآید (۲) 25(OH) D3 . این متابولیت بفرم خالص جدا شده و بطریق شیمیائی سنتز گردیده است. هیدرو ـ کسیلاسیون فوق درمیکروزمهای سلول کبد و درسیستم رتیکولوم آندوپلاسمیك‌انجام‌میگردد(۲و۳). این‌مرحله از سنتزویتامین D را مکانیسم‌کنترل فیزیولوژیك مهمی تنظیم نمیکند و فقط مقدار ویتامین D3 موجود درخون ومقدار 25(OH)D3 در فعالیت آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز موثر هستند (۲و۳).

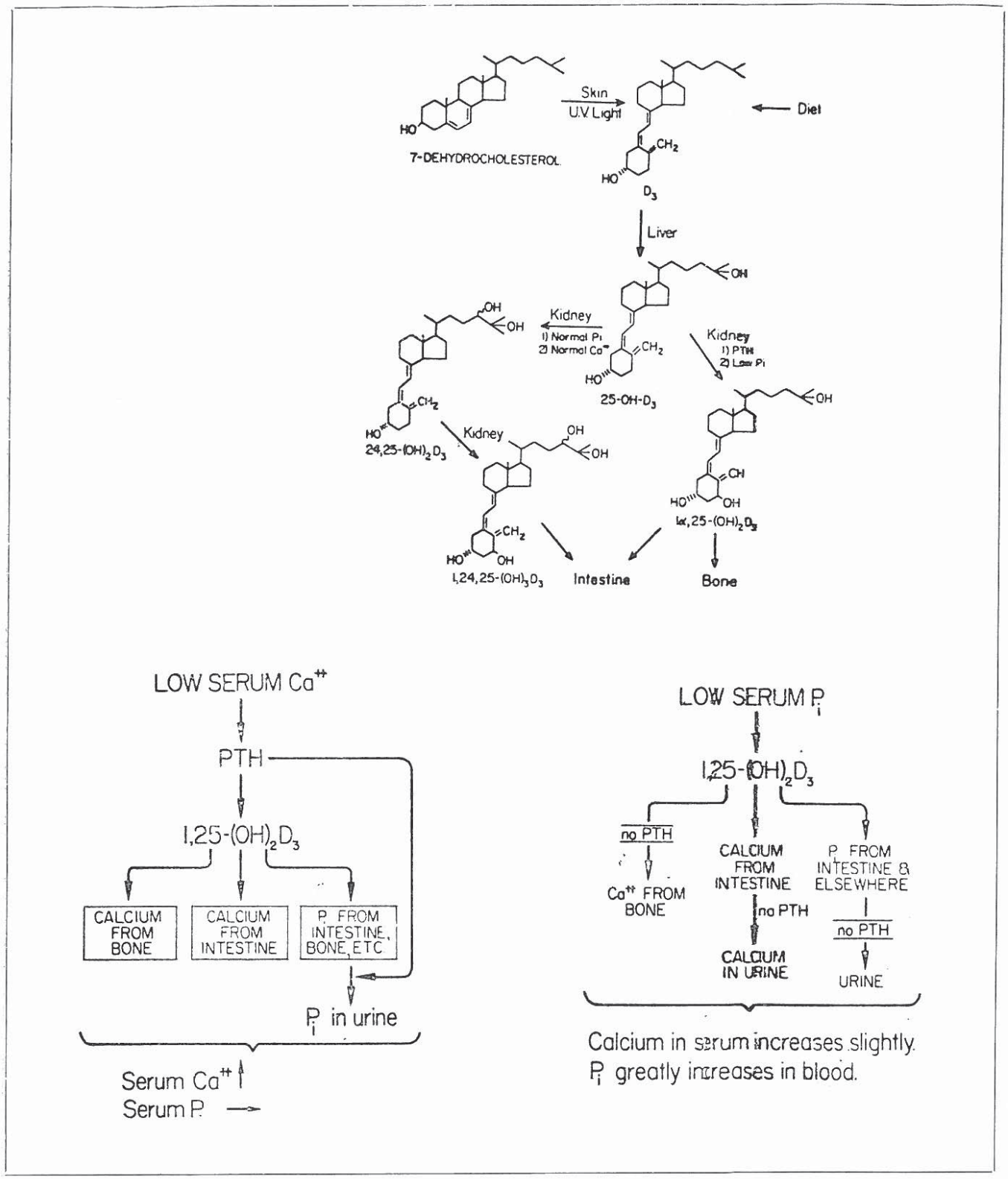
آخرین‌مرحله‌سنتزویتامین D فعال‌درکلیه‌صورت‌میگیرد. هیدروکسیلاسیون‌کربن شماره (۱) ویتامین D ، درمیتوکندری قشرکلیه صورت میگیرد و بـدین‌وسیله 1,23D (OH)2 D3 یا دی هیدروکسی‌کوله کالسیفرول ساخته میشود.

کلیه تنها عضوی است‌که این ماده فعال را ازویتامین D3 میتواند بسازد.

درواقع ، این ماده هورمونی است‌که توسط کلیه‌هاساخته میشود واعضاء هدف آن استخوانهاوروده میباشند. متابولیت‌های مرحله قبل‌یعنی 25(OH) D3 وویتامین D3 به مقادیرفیزیو-

---

✿دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی داریوش کبیر.

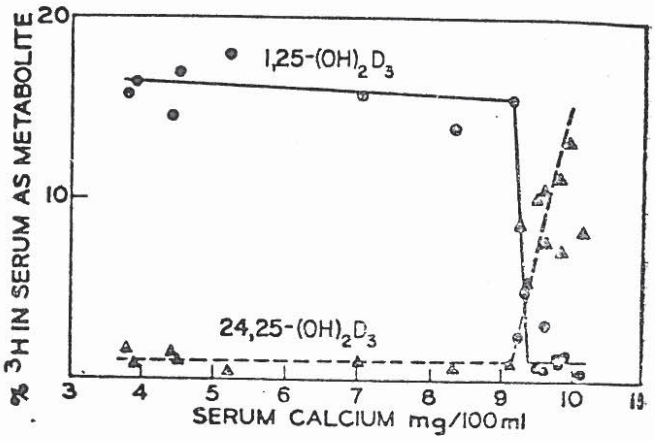


شمای شماره ۱ ـ راههای سنتز ویتامین D فعال و نحوه تنظیم سنتز ویتامین D فعال توسط فسفر و کلسیم خون .

لوژیك اثری دراستخوان ویا روده ندارند (۲و۳).

تنظیم سنتز ویتامین D فعال 1,2(OH)2 D3

آزمایشهای متعدد در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که فقر کلسیم در رژیم غذائی باعث افزایش سنتز هورمون ویتامین D و1,2 (OH)2 D3 ورژیم غذائی‌غنی ازکلسیم باعث کاهش سنتز آن میگردد . در رژیمهای پر کلسیم تقریباً سنتز 25(OH)2 D3و1 متوقف میشود و متابولیت غیر-فعال دیگری بافرمول 24,25(OH) 2 D3 در خون ظاهر میگردد (**شمای شماره ۲**).



شمای شماره ۲- وقتی کلسیم‌خون افزایش پیدا میکند بجای 1,25(OH)2 D3 ماده غیر فعال 1,4,25(OH)2 D3 ساخته میشود ووقتی کلسیم خون کاهش مییابد عکس این عمل اتفاق میافتد .

ثابت شده است که اثر کلسیم درسنتز ویتامین D فعال ، از راه تنظیم ترشح پاراتورمون اعمال میگردد . بدین نحو که اگر کلسیم یونیزه خون کاهش یابد ترشح پاراتورمون افزایش می‌یابد. پاراتورمون بنوبه خود سنتز شکل فعال ویتامین D یعنی 1,25 (OH)2 D3 را درکلیه‌ها افزایش میدهد. برعکس اگر کلسیم خون افزایش یابد پاراتورمون ترشح نمیگردد و کاهش ترشح پاراتورمون باعث کاهش سنتز ویتامین D فعال در کلیه میشود. بعبارت دیگر پاراتورمون‌مهم‌ترین عامل کنترل‌سنتز ویتامین D فعال درکلیه است؛ وچون ویتامین D فعال‌هم بنوبه خود مهم‌ترین عامل هورمونی درجذب کلسیم است ، این حلقه کلسیم ← پاراتورمون ← ویتامین D فعال ، به نحوی عمل میکند که غلظت کلسیم خون، باتغییر میزان جذب کلسیم درحد ثابتی‌باقی بماند .

ثابت شده است که پاراتورمون بتنهائی اثری در جذب روده‌ای کلسیم ندارد و اثرات آن ازطریق ویتامین D اعمال میگردد (۱و۵).

عامل دیگری که مستقل از پاراتورمون درسنتز 1, 25 (OH)2 D3 دخالت‌دارد ، مقدارفسفرغیرآلی‌خون‌است (۶). کاهش فسفرخون سنتز ویتامین D فعال را درکلیه افزایش میدهد وافزایش فسفر عمل عکس را انجام میدهد . دراین‌سیستم کنترل پاراتورمون دخالتی ندارد. بنظر میرسد که کاهش مقدار فسفر غیرآلی داخل سلولی درقشرکلیه مستقیماً آنزیم هیدرو-کسیلاز را فعال کرده و25 (OH)2 D3 و1 را افزایش دهد وحتی پیشنهادشده است که اثرات پاراتورمون هم شاید از راه کاهش فسفرداخل سلولی در جهت فعال کردن این آنزیم باشد. عامل دیگری که سنتز ویتامین D فعال را درکلیه کاهش میدهدو در نتیجه بطور غیر مستقیم جذب روده‌ای کلسیم‌را کم‌میکند ، هورمون کلسی‌تونین است (۳) .

مکانیسم اثر1,25(OH)2 D3 درروده

احتمالا ویتامین D فعال مهمترین عامل فیزیولوژیك‌تنظیم جذب کلسیم از روده کوچك است . ۱۲ ساعت بعد از تجویز 1,25 (OH) 2 D3 جذب کلسیم از روده افزایش مییابدو ۴ساعت بعد از تجویز این ماده ، میتوان آنرا درمخاط روده به شکل متمرکز مشاهده کرد . ویتامین D فعال پس‌ازساخته شدن درکلیه به پروتئین خاصی درخون متصل میگردد و به روده و استخوان میرسد. درمورد استخوان اثرات فیزیولوژیك ویتامین D فعال بدون وجود پاراتورمون ظاهر نمی‌گردد ولی در روده کوچك ویتامین D فعال به تنهائی موثر است و پاراتورمون نه تنها لازم نیست بلکه اثر ویتامین D فعال‌را هم‌تقویت نمیکند . درسلول‌های مخاط دوازدهه ویتامین D فعال مانند هر هورمون استروئیدی به‌گیرنده‌های هورمونی واقع در هسته سلول متصل میگردد (Hormone Receptor). احتمالا قبل‌از رسیدن به‌هسته باید درپروتوپلاسم سلول پروتئین خاصی (Steroid Binding Protein) ویتامین D فعال‌را بخوداتصال‌داده به‌هسته‌سلول برساند. احتمالا درهسته سلول پس‌از اتصال‌ویتامین D فعال‌ازراه سیستم DNAوRNA ورسیدن RNA پیامبر به‌ریبوزم در پروتوپلاسم ، پروتئین‌خاصی بنام پروتئین گیرنده‌کلیسم Calcium Binding Protein ساخته‌میشود که این‌پروتئین عامل‌نهائی لازم برای جذب کلسیم است . جزئیات نحوه انتقال‌کلسیم توسط این پروتئین هنوز به‌وضوح روشن نشده‌است وساختمان شیمیائی آن‌نیز هنوز معلوم نیست ولی ثابت شده‌است که‌اثرات ویتامین D فعال باتجویز قبلی مواد متوقف کننده سنتز پروتئین ظاهر نمیگردد لذا قطعی است که ساختن‌این پروتئین برای جذب کلسیم الزامی است (۳) .

ویتامین D فعال همچنین میزان فعالیت فسفاتاز الکالن جدار روده را افزایش میدهد ، ولی این افزایش فعالیت‌آنزیمی ۴۸ساعت بعداز تجویز 1,25(OH)2 D3-یعنی خیلی دیرتر ازاثرات مربوط به‌جذب‌کلسیم - ظاهرمیگرددلذا نمیتوان‌فسفاتاز

الکالن‌را عامل جذب کلسیم دانست . متابولیت دیگر ویتامین D که 1,24,25(OH)3 D3 میباشد ودرکلیه ساخته میشودنیز میتواند بدون آنکه مستقیماً درمتابولیسم استخوان اثرداشته‌باشد جذب روده‌ای کلسیم‌را افزایش‌دهد. اماهنوز ارزش فیزیولوژیك این‌ماده ثابت نشده‌است .

اثر کلسی‌تونین درجذب کلسیم

کلسی‌تونین علاوه براینکه ازراه کاهش سنتز ویتامین D فعال درکلیه جذب روده‌ای را کاهش میدهد، امکان دارد مستقیماً نیز اثراتی در جلوگیری از جذب کلسیم از روده داشته باشد (۷و۸) .

موارد استفاده بالینی ازهورمون ویتامین D

(۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶)

شکلهای فعال ویتامین D صناعی مانند 1,25(OH)2 D3و 1,x (OH) D3 که بتدریج دردسترس پزشکان قرار خواهد گرفت درموارد بسیاری میتوانند مفید واقع گردند .

بطورمثال دربیماریهای مزمن کلیوی وضایعات استخوانی ناشی‌از آن ، که عیب‌اساسی عدم سنتز ویتامین D فعال است ، بامصرف هورمون ویتامین D مصنوعی میتوان بیماری رابطور اختصاصی درمان‌نمود . همچنین درمورد هیپوپاراتیروئیدیسم‌ها 1,25(OH)2 D3 بعلت‌سرعت اثرونیمه‌عمر بیولوژیك کوتاهتر وقدرت‌اثر ،عوارض‌مسمومیت باویتامین D را ـ که در درمانهای عادی باویتامین D خیلی شایع است ـ باشیوع کمتری نشان خواهدداد ؛ وهمچنین از استئوپوروزی‌که باترکیبات ضد صرع وفنوباربیتال ـ بعلت اختلال درمتابولیسم ویتامین D ـ دیده میشود ، میتوان باتجویز ویتامین D فعال جلوگیری کرد.

ازطرف دیگر کاهش حساسیت ویتامین D که در درمان بااستروئیدها ودربیماری کوشینگ ـ بعلت‌غیرفعال‌شدن‌ویتامین‌D ـ دیده میشود ، باتجویز 1,25(OH)2 D3 تاحد زیادی پیش‌گیری‌میگردد.

خلاصه :

ویتامین D3 درکبد ودرکلیه‌هیدروکسیله‌شده‌وهورمونی که ویتامین D فعال یا 1,25(OH)2 D3 نام‌دارد درکلیه‌ساخته میشود . سنتز این هورمون بهنگام کاهش فسفرخون وهمچنین در اثر پاراتورمون تشدید پیدا میکند . هورمون اخیر در روده کوچك از راه سنتز پروتئین خاصی باعث جذب کلسیم میگردد .

پاراتورمون بطورمستقیم درجذب کلسیم اثرندارد‌وفقط ازراه تشدید سنتز ویتامین D فعال در جذب روده‌ای کلسیم مؤثراست . هورمون ویتامین D بصورت تجارتی بزودی دردسترس پزشکان قرار خواهد گرفت وموارد استفاده بالینی بسیاری‌خواهد داشت .

REFERENCES

1. Deluca HF: Vitamin D. 1973. Ame. J. Med. 57: 1-12, July 1974.
2. Deluca HF: The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D. Ame. J. Med. 58: 39-49, Jan. 1975.
3. Norman AW: 1,25 Dihydroxy vitamin D3: A kidney produced steroid hormone essential to calcium homeostasis, Ame. J. Med. 57:21-27, July 1974.
4. Gharib H., Fatourechi V., Moezy B., Ajir F.: Syllabus of Human Endocrinology; chapter six, Ettehad Press, Tehran, 1976.
5. Garadedian M. Tanaka Y. Holick MF. Deluca HF:

Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25 Dihydroxy vitamin D3 in thyroparathroidectomized rats. Endocrinology 94: 1022-1027, April 1974.

6. Tanaka Y., Deluca HF: Control of 25 hydroxy vitamin D Metabolism by inorganic phosphorous. Arch Biochem. 154: 566, Feb. 1973.
7. Queener, Sherry F. and Bell NH: Calcitonin a general survey Metabolism 25: 555 April 1975.
8. Olson EB., Deluca HF., Potts II Jr.: Calcitonin inhibition of vitamin D. induced intestinal calcium absorption. Endocrinology 90: 151, 1972.
9. Avioli LV.: The therapeutic approach to hypoparathyroidism Ame. J. Med. 57: 3442 July 1974.
10. Holick MF., Tanaka Y., Fraser D., Kochi SW., Kind HP. and Deluca HF: Pathogenesis of hereditary vitamin D dependent rickets: Inborn error of vitamin D. metabolism involving defective conversion of 25: hydroxy vitamin D. to 1,x,25 Dihydroxy vitamin D. New England J. Med. 289-817-822 Oct. 18, 1973.
11. Hahn TJ., Herden BA., Scharp CR. and Haddad JG.: Effects of chronic anticonvulsant therapy on serum 25 hydroxy calciferal levels in adults. New England J. Med. 287: 900-904. Nov. 2, 1972.
12. Madsen S., Olgard K: 1, alpha hydroxycholesterol treatment of adults with chronic renal failure. Acta Med. Scand. 200: 1-5, 1976.
13. Brickman AS. ,Coburn JW., Norman AW. and Massry SG: Short term effects of 1,25 (OH)2 D3 on disordered calcium metabolism of renal failure. Am. J. Med. 57: 28-33 July 1974.
14. Henderson RG., Russel RGG., Ledingham JGG., Smith R., Oliver DO., Walton RJ., Small DG., Peterson G., Warner GT. and Norman AW: Effects of 1,25 Dihydroxycholecalciferol on calcium absorption; muscle weakness and bone disease in chronic renal failure. Lancet 1-379-384 March, 9, 1974.
15. Hahn TJ., Scharp GR., Avioli LV: Effects of phenobarbital administration on subcellular distribution of 3H - vitamin D3 in rat liver. Endocrinology 94: 1489- June 1974.
16. Carre M., Ayigbede O., Miravet L. and Rasmussen H.: Effects of prednisone upon metabolism and action of 25 - Hydroxy and 1,25 Dihydroxy vitamin D3. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71: 2992-3000 August 1974.