

## کلسی‌تونین و نقش آن در بیماریها

دکتر فروغ السادات ابطحی\* - دکتر مسعود همتی\*

مقامه:

کلسیم ایفاگر نقشی حیاتی در بسیاری از پدیده‌های بیولوژیک می‌باشد.

غلظت کلسیم در بدن موجودات با دقت خاصی تنظیم می‌شود. اولین بار در سال ۱۹۰۹ اهمیت غده پاراتیروئید در تنظیم کلسیم شناخته شد. علیرغم گذشت سالهای متمادی دومین هورمون تنظیم کننده کلسیم یا کلسی‌تونین تا سال ۱۹۶۱ کشف نشده بود.

بیش از ۹۹٪ مجموع کلسیم بدن در استخوانها متمرکز است. مقدار ناچیزی از کلسیم در مایع خارج سلولی، قسمتی متصل به پروتئین و قسمتی بصورت یونیزه وجود دارد که حساسیت بسیار می‌باشد. زیرا کلسیم یونیزه در بسیاری از واکنش‌های سلولی نقش عمده‌ای بر عهده دارد. نوسانات مقدار کلسیم پلازما بطور طبیعی کمتر از ۵٪ ± می‌باشد [۲۵]. عواملی که در تنظیم دقیق کلسیم دخالت دارند پاراتورمون و کلسی‌تونین می‌باشند.

در طی یازده سال گذشته از اولین باری که وجود یک عامل پائین آورنده کلسیم و فسفات خون بنام کلسی‌تونین عنوان شده مطالعات زیادی درباره این هورمون از جنبه‌های مختلف انجام یافته است. در این مدت این هورمون توسط بسیاری از مصنفین و محققین مورد بحث قرار گرفته و عنوان چند سمپوزیوم بین‌المللی بوده است.

در این مقاله درباره ساختمان و خواص فیزیوشیمیایی و بیولوژیک، تنظیم، ترشح و بالاخره نقش آن در سلامت و بیماری در انسان بحث می‌شود.

تاریخچه:

Copp و همکارانش در سال ۱۹۵۸ در طی تجربیات

آزمایشگاهی خود نشان دادند که غده تیروئید و پاراتیروئید هر دو در کنترل تغییرات کلسیم خون دخالت دارند.

نتایج مشابه این نیز در سال ۱۹۶۰ توسط Sanderson و همکارانش گزارش داده شد.

بهر حال با وجود این مشاهدات، هورمون تازه‌ای که موجب کاهش کلسیم خون می‌شود تا سال ۱۹۶۱ شناخته نشده بود. در این سال Copp و همکارانش [۵] گزارش دادند که تزریق عصاره مجموعه غده تیروئید و پاراتیروئید به سگهایی که بطور تجربی افزایش کلسیم خون در آنها بوجود آورده بودند سریعاً موجب کاهش غلظت کلسیم در خون آنها می‌شود و بدین وسیله هورمون جدیدی را که کشف کرده بودند کلسی‌تونین نامگذاری کردند.

در سال ۱۹۶۳ Hirsch و همکارانش [۱۷] نشان دادند که میتوان از غده تیروئید خوک و موش صحرایی یک عامل قوی پائین آورنده کلسیم خون را استخراج کرد. ایشان هورمونی را که از غده تیروئید بدست آورده بودند تیروکلسی‌تونین نامگذاری کردند.

در سال ۱۹۶۷ Copp و همکارانش موفق شدند این هورمون را بطور خالص و مجزا استخراج نمایند. گرچه کلسی‌تونین نامی است که سازمان بهداشت جهانی پذیرفته و مؤسسات دارو سازی نیز آنرا بکار می‌برند اما بعضی از مصنفین هنوز از اصطلاح تیروکلسی‌تونین در مقالات خود استفاده میکنند [۲۷].

منشاء بافتی:

کلسی‌تونین در بافتهای مشتق از سلولهای جنینی تیروئید و سایر غدد ناحیه فارتزه تمام حیوانات پستاندار که تاکنون مورد

\* مؤسسه طب تجربی و فارماکولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران

مشابه وازوپرسین و اوکسی‌توسین میباشد که دارای یک پل دی‌سولفید در انتهای «N» آمینی بین موضع ۱ و ۷ است که برای فعالیت بیولوژیک هورمون ضروری است و نیز دارای یک پرولین آمید در انتهای «C» کربوکسیلی میباشد. در موضع ۲۲ نیز یک اسید آمینه حلقوی (تیروزین یا فنیل آلانین) قرار دارد [۲۵].

هورمون انسانی با هورمونی که از خوک بدست می‌آید ۱۵ فرق دارد که بهمین دلیل حساسیت متقابل بین آنها بوجود نمی‌آید.

#### اثرات و خواص بیوفیز یولوژیک :

اثرات کلاسیک کلسی‌تونین در پستانداران از جمله انسان عبارتند از کاهش کلسیم خون، کاهش فسفات خون و بطور متغیر کاهش غلظت منیزیم [۱۴].

ترشح کلسی‌تونین با تغییرات غلظت کلسیم در پلاسما تنظیم میشود. هر گاه غلظت کلسیم زیاد باشد سطح هورمون در خون بالا میرود. هر گاه غلظت کلسیم کم باشد سطح هورمون در خون به نحو مشخصی پائین می‌آید. عدم وابستگی بین غدد مترشحه کلسی‌تونین و هیپوفیز و اینکه هیپوفیز هیچگونه دخالتی در ترشح این هورمون ندارد توسط بسیاری از محققین از جمله آقای دکتر باغدیانس عنوان شده است [۲].

نیمه عمر هورمون در پلاسما کوتاه است (در حدود ده دقیقه) و هورمون بطور مداوم و بمقدار مناسب ترشح میشود. در پستانداران ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تجویز هورمون کلسیم خون کاهش می‌یابد. این اثر معمولاً تا چند ساعت (در انسان ۲۴ ساعت) باقی میماند. در نتیجه دفع ادراری کلسیم منیزیم و هیدروکسی پرولین که محصول انهدام استخوانی است کاهش یافته دفع فسفات افزایش می‌یابد [۱]. دفع کلسیم از طریق مدفوع کم میشود. خارج کردن غدد پاراتیروئید این اثرات را از بین نمی‌برد ولی ممکن است تغییراتی در بعضی از آنها ایجاد نماید. بنظر میرسد که  $3'5'AMP$  حلقوی در آزاد کردن کلسی‌تونین از سلولهای «C»، غده تیروئید نقشی داشته باشد از این رو پیشنهاد کرده اند که مشتق بوتیریل  $3'5'AMP$  حلقوی باعث تحریک ترشح آن میشود [۲۵].

در مهره‌داران غیر پستاندار نیز کلسی‌تونین اثرات قابل ملاحظه‌ای بر متابولیسم کلسیم دارد. خارج کردن غده اولتیمو برانکیال مارماهی باعث افزایش مشخص کلسیم در پلاسما حیوان میشود و تزریق کلسی‌تونین خوک بهمین حیوانات باعث کاهش کلسیم پلاسما میشود.

آزمایش قرار گرفته اند مثل خرگوش، خوکچه، بز، گوسفند، خوک، میمون و انسان نشان داده شده است.

مطالعات اولیه Copp در سگ نتوانست منجر به تشخیص افتراق بین غدد تیروئید و پاراتیروئید بعنوان مبدأ ترشح کلسی‌تونین شود. Foster و همکارانش در سال ۱۹۶۴ [۱۰] با مشاهده اثرات کلسی‌تونین در بز منشاء هورمون را در تیروئید این حیوان تعیین نمودند.

در سال ۱۹۶۸ نیز Galante و همکارانش [۱۲] وجود این هورمون را در غدد پاراتیروئید و تیموس انسان، سگ و خرگوش نشان دادند.

سلولهای ترشح کننده کلسی‌تونین در این غدد را سلولهای پارافولیکولر «C» مینامند که از نظر رویا نشناسی مشتق از جسم Ultimobranchial میباشد که در جنین از آخرین حلقه بروش جدا میشود. این سلولها در راسته مهره‌داران غیر پستاندار بصورت غده اولتیمو برانکیال مجزا و مستقل از سایر غدد این ناحیه دیده میشود در حالی که در انسان و سایر پستانداران درون غده تیروئید و پاراتیروئید جای گرفته است [۱۴].

سلولهای «C» حاوی گرانولهای سیتوپلاسمی هستند. از آنجائی که دگرانولاسیون این اجزاء سلولی در حیوانات در پاسخ به افزایش کلسیم خون دیده شده است حدس زده میشود که این گرانولها مخزن کلسی‌تونین را تشکیل میدهند.

#### ساختمان و خواص شیمیائی :

در سال ۱۹۶۷ زنجیر آمینواسیدی کلسی‌تونین با مطالعه عصاره تیروئید خوک بدست آمد. در همین سال از کارسینوم سلولهای مدولر تیروئید انسان که اساساً توهم سلولهای «C» است نیز کلسی‌تونین استخراج شد. در سال ۱۹۶۸ با استفاده از هورمون خالص تهیه شده از بافت اولتیمو برانکیال ماهی توالی اسیدهای آمینه موجود در آن معین شد [۱۴].

ساختمان اولیه این سه نوع کلسی‌تونین مشابه یکدیگر بوده هر یک مرکب از یک زنجیر مستقیم پلی پپتیدی شامل ۳۲ اسید آمینه با وزن ملکولی تقریبی ۳۶۰۰ میباشد. در خوک از ۱۶ نوع مختلف اسید آمینه و در انسان از ۱۸ نوع اسید آمینه تشکیل شده است. ترکیب شیمیائی آن بصورت قلبیائی بوده و پروتئاز سرم روی آن اثر مختصری دارد.

در انسان برخلاف خوک دارای لیزین و ایزولوسین بوده اما تیروپتوفان در آن وجود ندارد. ساختمان زنجیر پلی پپتیدی

در قور باغه‌هایی که با تجویز ویتامین D و آب حاوی کلسیم زیاد هیپرکلسمی شده بودند هیپرتروفی شدید عدد اولتیمو برانکیال مشاهده شد [۶].

#### اثر کلسی‌تونین بر استخوان :

اولین عمل کلسی‌تونین بر استخوان وقفه استئولیز و جلو گیری از آزاد شدن کلسیم از استخوان است که این عمل بصورت *in vitro* و *in vivo* نشان داده شده است. تجربیاتی که بر روی کشت بافت استخوان انجام شده نشان داده است که کلسی‌تونین از طریق وقفه عمل استئولیز استئوکلاست‌ها بطور مستقیم باعث وقفه برداشت کلسیم از استخوان میشود. همچنین احتمال دارد که این هورمون از طریق اثر بر استئوبلاست‌ها موجب تقویت استخوان سازی در بدن شود. کلسی‌تونین اثرات استئولیتیک هورمون پاراتیروئید را نیز متوقف میکند. مصرف گلوکز و ایجاد اسیدلاکتیک را در استخوان کاهش میدهد. (برعکس اثرات هورمون پاراتیروئید). همچنین کلسی‌تونین نفوذ پذیری سلولها را نسبت به کلسیم کاهش میدهد و این اثر نیز مخالف اثرات هورمون پاراتیروئید است [۶].

بعلت وقفه برداشت کلسیم از استخوان دفع کلسیم، منیزیم و هیدروکسی پرولین ادرار در اثر تجویز کلسی‌تونین کاهش می‌یابد و بطور ثانوی باعث افزایش دفع فسفات و کاهش غلظت آن در پلاسما میشود [۶].

در انسان تجویز کلسی‌تونین کاهش خیلی مشخصی در کلسیم پلاسما ایجاد نمیکنند مگر آنکه فرد مبتلا به یک بیماری استئولیتیک فعال باشد که در این مورد حتی میتواند دارای ارزش تشخیصی باشد. تزریق روزانه کلسی‌تونین به جوجه خروس باعث سریعتر شدن نسبت رشد شده پس از سه ماه متافیز استخوانها ضخیم تر و فشرده تر از استخوان پرندگان شاهد میشود [۶].

#### اثر بر کلیه‌ها :

اخیراً دریافته‌اند که کلسی‌تونین در موش و انسان اثر مدر آب و دفع سدیم بسیار قوی دارد. در موش صحرایی بمقدار  $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$  باعث افزایش دفع قابل ملاحظه سدیم میشود. قدرت دفع سدیم کلسی‌تونین ماهی قزل‌آلا ۵۰۰ برابر بیش از فورسمید است. بنظر میرسد که کلسی‌تونین ماهی قزل‌آلا قویترین عامل دیورتیک سدیم با معادیر بسیار جزئی باشد. اثر کلسی‌تونین در روی کلیه برعکس هورمون پاراتیروئید همراه با فعال شدن آدنیل سیکلز نیست [۱۴].

در سه بیمار که توسط Mc Intosh مورد درمان با کلسی‌تونین خوک قرار گرفته بودند اثرات دیورتیک سدیم مشاهده شد.

در یک مورد که بمقدار  $2/5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  بمدت ۴ ساعت از طریق پرفوزیون وریدی تجویز شده بود، دفع سدیم ۴۰۰ درصد افزایش یافت و حجم ادرار نیز از ۷۵ میلی لیتر در ساعت به ۳۲۵ میلی لیتر در ساعت تغییر کرد [۶].

#### اثر بر لوله گوارش :

Milhaud و همکارانش اثر مستقیم کلسی‌تونین را بر لوله گوارش و بر انتقال کلسیم از دئودنوم پیشنهاد کرده‌اند. Herbmann [۱۶] نقش کلسی‌تونین، هورمون پاراتیروئید و دی‌بوتیریل AMP حلقوی را بر انتقال کلسیم از غشاء لوله گوارش بطریق *in vitro* مورد مطالعه قرار داده نتیجه گرفت که کلسی‌تونین جذب کلسیم را از طریق روده افزایش داده و پاراتورمون و AMP حلقوی اثر چندانی بر این عمل ندارند.

Hufner و همکارانش [۱۸] پس از تحریک ترشح معده بتوسط پنتاگاسترین، بتازول، انسولین و هیپرکلسمی در ۲۵ انسان سالم نشان دادند که کلسی‌تونین اثرات این عوامل را مهار کرده و مانع ترشح اسید معده میشود. همچنین در ۱۰ انسان سالم اثر وقفه دهنده کلسی‌تونین را بر روی پانکرتوزیمین و سکرترین پانکراس تحریک شده مشاهده کرده‌اند. بنظر میرسد که اثر مهار کننده کلسی‌تونین بر پانکراس در مقایسه با اثر بر ترشح معده کمتر باشد.

کلسی‌تونین بعلت کاهش انقباضات کیسه صفرا باعث نقصان دفع صفرا می‌شود.

#### نقش همئوستازی کلسیم :

با خارج کردن سلولهای مولد کلسی‌تونین از طریق تیر و پاراتیروئید کتومی در پستانداران و یا خارج کردن غدد اولتیمو برانکیال پرندگان هیپرکلسمی ایجاد شده در اثر تزریق کلسیم یا پاراتورمون در این حیوانات تصحیح نمی‌شود. Gray و همکارانش نشان داده‌اند که موشهای تیر و تیر و تیر کتومی شده پس از مصرف غذاهای پر کلسیم یک هیپرکلسمی پیشرونده نشان میدهند در حالی که این اثر در حیوانات شاهد دیده نمیشود. بنابراین فقدان کلسی‌تونین در بدن ممکن است منجر به هیپرکلسمی وخیم و ایجاد کلسیفیکاسیون بافتهای نرم و سنگهای کلیوی شود.

با انجام آزمایشهای بیولوژیک در خو کچه نشان داده شده که پاسخ ترشحی سلولهای پاراتیلیکولر «C» از لحاظ مقدار متناسب با میزان کلسیم خون است و غلظت کلسیم بخودی خود بیش از نسبت تغییرات غلظت آن اثر تحریک کننده دارد. از آنجا که

اثرات هیپوکلسمیک و هیپوفسفاتمیک ایמידازول در موش صحرائی نیز نشان داده شده است. هنوز مکانیسم این هیپوکلسمی شناخته نشده است. از آنجا که آزاد شدن کلسیم از استخوان را مربوط به فعالیت AMP حلقوی و آدنیل سیکلاز میداند و از طرفی ایמידازول آنزیم فسفودی استراز را فعال می کند چنین فرض شده است که از دیاد کاتابولیس AMP حلقوی در اثر تجویز ایמידازول موجب کاهش برداشت کلسیم از استخوان می شود [۱۴].

عوامل متضاد: تئوفیلین و ایزوپروترنول اثرات هیپوکلسمیک کلسی تونین را متوقف می کنند که این عمل را بدلت اثر این عوامل بر AMP حلقوی می دانند. تئوفیلین اثر وقفه ای بر فسفودی استراز دارد و ایزوپروترنول سنتز AMP حلقوی را تحریک می کند. تضاد اثر بین هورمون پاراتیروئید و کلسی تونین به نحو

وسیمی بطریق *in vitro* و *in vivo* نشان داده شده است. البته مقادیر بسیار زیاد هورمون پاراتیروئید لازم است تا اثر وقفه ای بر مقادیر جزئی کلسی تونین داشته باشد [۱۴].

تجویز داروهای ضد تیروئید مانند تیواوراسیل در خو کجه باعث کاهش توانائی این حیوان در تنظیم هیپرکلسمی می شود.

Leonard. P. Eliel [۹] و همکارانش ارتباط اثر بین کورتیکوسترئوئیدها و هورمون پاراتیروئید و کلسی تونین را مطالعه کردند و نشان دادند که کورتیکوسترئوئید اثر بالا برنده کلسیم خون هورمون پاراتیروئید و تئوفیلین و اثرات کاهش کلسیم خون توسط ایמידازول و کلسی تونین را وقفه میدهد که این تغییرات را در نتیجه تغییر در نفوذ پذیری غشاء و همبستگی کلسیم با اجزاء داخلی سلولها می دانند.

بنابراین کورتیکوسترئوئیدها اثرات خود را از طریق تغییر در این خواص اعمال میکنند. از این راه توجیه اثرات هورمون پاراتیروئید و کلسی تونین و داروهای مقلد آنها ساده خواهد بود. از آنجا که کلسی تونین و ایמידازول اثرات خود را بر کلسیم از طریق فعال کردن آنزیم فسفودی استراز و تئوفیلین از طریق مهار آن اعمال میکنند محتمل است که عمل مهار کلسی تونین از این راه انجام گیرد.

چون وقفه اثر هیپوکلسمیک کلسی تونین توسط کورتیزون کامل نیست و با مقادیر زیاد کلسی تونین اثر هیپوکلسمیک دیده میشود بنظر میرسد که کلسی تونین در مقادیر بالا میتواند در عمل استئوپروزی حاصل از هورمون قشر فوق کلیوی دخالت کند. کورتیزون اثر هیپوفسفاتمیک کلسی تونین را از بین نمیرد.

هورمون حتی در غلظت های طبیعی یا پائین کلسیم سرم نیز به مقادیر جزئی ترشح می شود لذا پاسخ ترشحی یک پاسخ غیر آستانه ایست [۳].

#### مطالعه کلسی تونین در انسان:

Haymovits و همکارانش [۱۵] وجود کلسی تونین را در حوضچه های غدد تیروئید انسان گزارش داده نشان داده اند که کلسی تونین به مقدار کافی قابل استخراج و خلوص است. وجود کلسی تونین از طریق انجام آزمایشات بیولوژیک در پلاسما مشخص سالم نیز گزارش شده است. بتوسط انجام آزمایشهای رادیوایمون در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولر تیروئید (تومر سلولهای C) و همچنین بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم کاذب غلظت بالای کلسی تونین در جریان خون نیز گزارش شده است [۱۵].

کلسی تونین آندوژن: نقش مهمی که کلسی تونین و هورمون پاراتیروئید در تنظیم شکل استخوانها ایفا می کنند مبین آنست که کلید رشد و نمو استخوان را این دو هورمون در اختیار دارند. کلسی تونین آگزوژن: بدلیل وجود محدودیت های فراوان در فراهم کردن کلسی تونین انسانی بندرت از این نوع کلسی تونین در تجویز به بیماران و انجام تجربیات آزمایشگاهی استفاده می شود. از اینرو بعنوان کلسی تونین آگزوژن از نوع هورمونی که از خوک بدست می آید استفاده می شود.

#### عوامل مقلد و متضاد کلسی تونین:

عوامل مقلد: اثرات هیپوکلسمیک و هیپوفسفاتمیک گلوکاگن در موش، خرگوش، سگ و انسان گزارش شده است [۱۴]. بعنوان توجیه چگونگی این عمل تشدید دفع کلسیم از طریق کلیه که موجب هیپوکلسمی می شود پیشنهاد شده است. اما این توجیه چندان قابل قبول نیست زیرا پس از نفر کتومی نیز هیپوکلسمی مشاهده می شود ولی پس از تیروئید کتومی دیگر گلوکاگن قادر به پائین آوردن کلسیم خون نیست.

پرفوزیون گلوکاگن در تیروئید خوک و بیماران که مبتلا به کارسینوم مدولر تیروئید هستند سبب از دیاد غلظت کلسی تونین در ورید تیروئید و پلاسما می گردد. اثر گلوکاگن خیلی شدیدتر از پرفوزیون کلسیم است ولی هیپوکلسمی شدیدی تولید نمی کند. بنظر میرسد که این اثر گلوکاگن از راه AMP حلقوی اعمال شده موجب تحریک سنتز هورمون می شود.

برعکس Hattner و همکارانش [۱۳] از آزمایشات متعدد نتیجه گرفتند که کلسی تونین آندوژن برای بروز اثرات هیپوکلسمیک گلوکاگن ضروری نیست.

واحد و طریقه اندازه گیری بیولوژیک:

اندازه گیری مقدار کلسی تونین بر اساس میزان کاهش کلسیم سرم در نتیجه تزریق هورمون به موشهای سالم است که معمولاً یک ساعت پس از تزریق اندازه گیری می شود .

میزان کاهش کلسیم را با پاسخ نسبت به مقدار استاندارد شده هورمون می سنجند . واحد استاندارد کلسی تونین بعنوان واحد MRC (British Medical Research Council) نامیده میشود . یک واحد MRC تقریباً  $4 \mu\text{g}$  کلسی تونین خالص خوک است . تزریق MRC  $10 \mu\text{m}$  از این هورمون در موش آزمایشگاه میزان کلسیم پلاسما را ده درصد کم میکند .

یک میلی گرم کلسی تونین انسانی برابر ۱۲۰ واحد MRC است در حالی که یک میلی گرم کلسی تونین ماهی قزل آلا ۵۰۰۰ واحد MRC می باشد . در معنی کلسی تونین ماهی قزل آلا قویترین فرآورده بیولوژیک شناخته شده است .

در یک موش  $100 \text{ ng/kg}$  آن باعث ۱۰٪ کاهش در کلسیم پلاسما می شود . برای آنکه پاراتورمون بتواند به این میزان در کلسیم پلاسما تغییر ایجاد کند باید مقداری ده هزار برابر بیش از این مقدار کلسی تونین مصرف شود . در هر لیتر پلاسما انسان طبیعی گرسنه مقدار کلسی تونین MRC  $311-60$  می باشد و در انسان طبیعی غیر گرسنه MRC  $492-191$  می باشد .

#### کلسی تونین و بیماریها :

از آنجائی که کلسی تونین از طریق وقفه در برداشت کلسیم از استخوان باعث هیپوکلسمی می شود . برای درمان بسیاری از بیماریها که با اختلال تعادل کلسیم بین استخوان و مایع خارج سلولی همراه است از کلسی تونین استفاده شده است .

هیپرکلسمی : کلسی تونین قادر است اثر هیپرکلسمیک هورمون پاراتیروئید را تقریباً بطور کامل متوقف نماید .

بموجب آزمایشات Sorensen [۲۰] یک تزریق کلسی تونین قادر است در موشهایی که بعلت تیروئیدکتومی هیپرکلسمیک شده اند باعث کاهش کلسیم خون به مدت ۴۲ ساعت شود .

West و همکارانش به عده ای از بیماران که بعلت ابتلا به هیپر پاراتیروئیدسم یا مسمومیت ویتامین D دچار هیپرکلسمی بودند کلسی تونین تجویز کرده و مشاهده کردند که مقدار کلسیم پلاسما  $3/5$  میلی گرم در  $100$  میلی لیتر کاهش یافت [۲۴] . گرچه هیپرکلسمی در کودکان بندرت دیده می شود Haymovits و همکارانش [۱۴] دو کودک مبتلا به هیپرکلسمی بدون علت مشخص را با کلسی تونین درمان کرده در هر دو مورد هیپرکلسمی کنترل شده است .

Pitk و همکارانش [۱۹] نیز موفق شده اند هیپرکلسمی ثانوی به کارسینوم متاستاتیک استخوانها و ثانوی به کارسینوم پاراتیروئید را با تجویز طولی‌المدت کلسی تونین درمان کرده سطح کلسیم خون را بحد عادی برسانند .

#### بیماری پاژه

Osteitis deformans یک اختلال عمومی استخوان است که وفور آن در افراد مسن بیشتر و بدون علامت و اغلب در یک رادیوگرافی اتفاقی کشف می شود . علاوه بر علائم بالینی (تغییر شکل در استخوانها - دردهای استخوانی - شکستگیها - کمی شنوائی) نسبت برداشت کلسیم از استخوان و تعداد سلولهای استئو کلاست زیاد می شود در نتیجه علاوه بر هیپرکلسمی سطح فسفاتاز آلکالن سرم و دفع هیدروکسی پرولین ادرار افزایش می یابد [۷] .

در مطالعاتی که پس از تجویز کلسی تونین به بیماران مبتلا به پاژه عمومی فعال بعمل آمد نتایج زیر مشاهده شد :

۱- توقف در برداشت کلسیم از استخوان - کاهش سریع غلظت کلسیم پلاسما (تجویز ۶ واحد MRC کلسی تونین منجر به ۱۶٪ کاهش در سطح کلسیم پلاسما شد) . برقراری تعادل مثبت کلسیم در طی مدت درمان .

۲- کاهش سریع فسفات سرم .

۳- کاهش زودرس و شدید و پیشرونده دفع هیدروکسی پرولین از ادرار .

۴- کاهش سطح فسفاتاز آلکالن سرم با مختصری تأخیر . تغییراتی که در نمونه های بیوپسی استخوانی در طی درمان ایجاد شد نیز قابل ملاحظه بود . قبل از درمان در نمونه بیوپسی استخوانی فیبروز ، تغییر شکل ساختمان بافتی و افزایش تعداد استئو- کلاستها دیده می شد . در حالی که پس از درمان با کلسی تونین ، استخوان ساختمان تیغه ای طبیعی خود را بازیافته و از تعداد استئو- کلاستها نیز بنحو قابل ملاحظه ای کاسته شد .

از لحاظ بالینی مناطق مبتلا خاموش شد و از ۴ بیمار مطالعه شده در سه تن دردهای استخوانی کاملاً از بین رفت [۷، ۱۴، ۲۶] .

گرچه پس از تجویز کلسی تونین در این آزمایشات افزایش ترشح پاراتورمون دیده نشد اما بعضی از مصنفین به روش اندازه گیری مستقیم ، افزایش سطح هورمون پاراتیروئید را در سرم مشاهده کرده اند [۲۱] . بنابراین بنظر می رسد تجویز کلسیم همراه با کلسی تونین برای جلوگیری یا کاهش تحریک غدد پاراتیروئید لازم است .

## استئودیسترونی :

استئودیسترونی کلیوی (استئومالاسی، استئیت فیروزاواستئو-سکلروز منطقه‌ای) عوارض جدی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه است. علی‌رغم سطح نسبتاً بالای هورمون پاراتیروئید که در این بیماران دیده می‌شود هیپرکلسمی نادر است. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵ بیمار بعمل آمد ارتباط مشخصی بین سطح هورمون پاراتیروئید و شدت استئیت فیروزا وجود نداشت اما مقدار کلسی تونین پلاسما برای حمایت از استخوانها در برابر اثر استئودیستروفیک هورمون پاراتیروئید افزایش یافته بود [۴].

## استئوپروز :

تجویز کلسی تونین به چند بیمار مبتلا به استئوپروز موجب کاهش کلسیم سرم در این بیماران شد [۱۴]. از طرف دیگر مطالعه درموشهایی که بطور تجربی در آنها استئوپروز ایجاد کرده بودند تعداد سلولهای پارافولیکولر زیاد شده سطح کلسی تونین در سرم این حیوانات بالا رفت. کلسی تونین از پیشرفت استئوپروز تجربی حاصل از تزریق مکرر  $\text{CINH}_4$  (اسیدوز مزمن) جلوگیری نمی‌کند [۸].

## هیپوپاراتیروئیدسم کاذب :

وجود غلظت بالای کلسی تونین در غده تیروئید بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم کاذب احتمال نقش بیماریزائی کلسی-تونین را مطرح می‌کند. برای توجیه این مطلب میتوان گفت که افزایش کلسی تونین ذخیره در تیروئید بیشتر ممکن است نتیجه هیپوکلسمی باشد تا علت آن. بهر حال هیپوکلسمی مزمن یک تجمع هورمونی در تیروئید ایجاد میکند [۱۴].

## تثانی نوزادان:

کلسی تونین بعنوان عامل مهمی در پاتوژنتی تثنائی کلاسیک نوزادان پیشنهاد شده است. گرچه هنوز هیچ اطلاعی که از این احتمال حمایت کند در دسترس نیست. باید منتظر بهتر شدن روشهای سنجش هورمون بود.

## تیروئوکسیکوز :

از سال ۱۸۹۱ که Recklinghausen ارتباط بین تیروئوکسیکوز، متابولیسم کلسیم و بیماریهای استخوانی را مطرح کرد تجربیات مختلفی برای تعیین علت اختلالات استخوانی انجام گرفت. مطالعات بعدی بیشتر به حدس در باره نقش غده تیروئید در

این مورد منجر شد. Fraser و همکارانش [۱۱] در تعدادی بیمار مبتلا به تیروئوکسیکوز کلسی تونین پلاسما و تراکم استخوان را قبل و بعد از درمان طبی یا جراحی بیماران مطالعه کرده‌اند. پس از تیروئیدکتومی در بیماران که مبتلا به تیروئوکسیکوز بودند سقوط سریع در غلظت کلسیم پلاسما مشاهده شد ولی تغییراتی در سطح کلسی تونین پلاسما در بیماران درمان شده و درمان نشده دیده نشد چنین اظهار نظر کرده‌اند که نتایجی که از این مطالعات بدست می‌آید نمی‌تواند مبین عدم دخالت کلسی تونین در این بیماری باشد.

## کارسینوم مدولر تیروئید و هیپرپاراتیروئیدسم :

در مطالعه Van Les en و همکارانش [۲۳] در روی ۸۴ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم اولیه که مورد عمل جراحی قرار گرفته‌اند دو مورد کارسینوم مدولر تیروئید گزارش دادند. ارتباط بین کارسینوم مدولر تیروئید و هیپرپاراتیروئیدسم از دو طریق قابل توجیه است :

۱- کلسی تونین ترشح شده توسط کارسینوم مدولر تیروئید باعث تحریک غده پاراتیروئید و بطور ثانوی هیپرپلازی پاراتیروئید و ایجاد هیپرپاراتیروئیدی می‌شود.

۲- هیپرپاراتیروئیدسم مزمن باعث هیپرپلازی و ایجاد تومور پیشرونده سلولهای C، غده تیروئید می‌شود. بهر حال بیماران که دارای کارسینوم مدولر تیروئید هستند باید دقیقاً از جهت هیپرپاراتیروئیدسم و بالعکس مطالعه شوند.

## خلاصه :

کلسی تونین هورمونی است پلی‌پپتیدی مرکب از ۳۲ اسید آمینه که از سلولهای پارافولیکولر «C» غده تیموس و تیروئید پستانداران و از جسم اولتیمو برانکیال حیوانات غیر پستاندار ترشح می‌شود.

چگونگی فعالیت این هورمون در سال ۱۹۶۱ کشف و شرح داده شده است. کلسی تونین از طریق فیدبک منفی باعث کاهش کلسیم خون شده و بدین وسیله نقش عمده‌ای در تنظیم غلظت کلسیم ایفا می‌کند.

این هورمون نفوذ پذیری سلولها را نسبت به کلسیم کاهش داده فعالیت استئوکلاستها را متوقف کرده از طریق وقفه در برداشت کلسیم از استخوانها و تشدید فعالیت استئوبلاستها عمل استخوان سازی را تسهیل و تشدید می‌کند. در نتیجه کلسیم و فسفات خون کاهش یافته باعث کاهش هیدروکسی پرولین خون و ادرار نیز می‌شود. کلسی تونین غلظت منیزیم خون را بطور متغیر کم می‌کند.

گلوکاگن وایمیدازول اثرات هیپوکلسمیک و هیپوفسفاتمیک شیبه کلسی تونین دارند و تیوفیلین ایزوپروترونول و کورتیزون اثرات کلسی تونین را متوقف می کنند. بسبب اثرات هیپوکلسمیک کلسی تونین از این هورمون در

درمان بیماریهایی که با اختلال تعادل کلسیم همراه هستند استفاده شده است که از آن جمله بیماری پاژه استخوانی، استئودیستروفی و هیپرپاراتیروئیدیسم را میتوان نام برد.

## REFERENCES :

- 1- Ardailieu. R. et al. *Nephron*. 4:298, 1970.
- 2- Baghdiantz, A. et al. *Nature*. 203:1027, 1965.
- 3- Care, D. A. *Nature*. 205:1289, 1965.
- 4- Chittal, S. M. et al. *Cand. Med. Asso. J.* 104:1098, 1971.
- 5- Copp, D. H. et al. *Endocrinology*. 70:638, 1962.
- 6- Copp, D. H. *Cand. Med. Asso. J.* 103:821, 1970.
- 7- Copp, D. et al. *Cand. Med. Asso. J.* 105:238, 1971.
- 8- Delling, G. *Acta Endocr. Suppl.* 159: 69, 1972.
- 9- Eliel, L. P. et al. *Pediatrics*, 47, part II, 229, 1971.
- 10- Foster, G. E. et al. *Lancet*. 2:537, 1971.
- 11- Fraser, A. S. et al. *Lancet* 1:725, 1971.
- 12- Galante, L. et al. *Lancet*. 2:537, 1968.
- 13- Hattner, R. S. *Acta Endocr.* 64:726, 1970.
- 14- Haymovits, A. et al. *Pediatrics*. 45:133, 1970.
- 15- Haymovits, A. et al. *Endocrinology* 84:993, 1967.
- 16- Herbmann, R. et al. *Acta Endocr. Suppl.* 159:64, 1972.
- 17- Hirsch, P. F. et al. *Endocrinology*. 79:655, 1966.
- 18- Hufner, M. et al. *Acta Endocr. Suppl.* 159:65, 1972.
- 19- Pack, C. et al. *J. Clin. Endocr.* 28:1657, 1968.
- 20- Sorensen, O. H. *Acta Endocr.* 65:401, 1970.
- 21- Tashjian, A. H. *New Eng. J. Med.* 283:593, 1970.
- 22- Thompson, J. S. *Endocrinology*. 83: 470, 1968.
- 23- Van Lessen, H. et al. *Acta Endocr. Suppl.* 159: 70, 1972.
- 24- West, T. E. T. et al. *Lancet*. 1:3, 1971.
- 25- Woodbury, D. M. in: *Pharmacological basis of therapeutics*. Goodman, L. S. and Gilman, A. (Eds) 1509, Fourth Ed. New York McMillan Co. 1971.
- 26- Woodhouse, N. J. et al, *Clin. Scin.* 39:9, 1970.

۲۷ - پوستی، دکتر عباس، مجله دانشکده پزشکی تهران، ۳: ۲۷۶، ۱۳۴۸