

عوامل مؤثر در هموستاز کلسیم

دکتر علیرضا محجل نایی

بخش فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحریک پذیری عصب - عضله و تئانی شود. هیپرکسمی نیز می تواند موجب اختلالاتی چون آریتمی قلبی کشنده، آسیب کلیوی، کلسیفیکاسیون بافت نرم و تغییرات غیرطبیعی CNS گردد. (۲)

کلسیم از نظر فراوانی پنجمین عنصر در بدن است و بیشترین بخش آن در استخوان می باشد.

در درمان اختلالات استخوان و متابولیسم کلسیم، علاوه بر هورمون های تنظیم کننده کلسیم و عواملی با اثر اختصاصی روی متابولیسم مواد معدنی، از داروهای دیگری چون هورمون های جنسی و آدرنال، داروهای ضدالتهاب، دیورتیک ها و عوامل شیمی درمانی سرطان استفاده می کنند. محل اثر این داروها در رابطه با متابولیسم کلسیم، دستگاه گوارشی،

کلسیم از نظر فراوانی پنجمین عنصر در بدن است و بیشترین بخش آن در استخوان می باشد. کلسیم با مقادیر کم در مایع خارج سلولی و در ساختمان و سیتوپلاسم سلولهای بافت های نرم موجود می باشد. این کاتیون در مواردی چون:

- ۱- اعمال عصب و عضله (تأثیر عمده در تحریک پذیری و آزادسازی میانجی های عصبی)
- ۲- انقباض عضله
- ۳- عملکرد قلب
- ۴- حفظ ساختمان غشاء
- ۵- انعقاد خون، مؤثر است.

همچنین کلسیم اعمال داخل سلولی بسیاری از هورمون ها را وساطت میکند. (۱)

غلظت کلسیم در خون در شرایط طبیعی در محدوده $4/10 - 8/8$ mg/dl می باشد. افزایش غلظت آن به بالاتر از میزان طبیعی عملکرد بسیاری از بافت ها را تحت تأثیر قرار میدهد. هیپوکسمی می تواند باعث افزایش

کلیه و استخوان می باشد. حدوداً ۲۰-۱۰ درصد کلسیم رژیم غذایی جذب می شود. در غیاب ویتامین D جذب ناقص می باشد. ۹۹٪ از ۲۰-۱۰ گرم کلسیم فیلتره شده در روز، از طریق توبول های کلیوی باز جذب می شود. استخوانها عمده ترین محل ذخیره کلسیم بوده و در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی حدوداً حاوی یک کیلوگرم کلسیم می باشند. از این مقدار ۹۹٪ در محل های پایدار بوده و ترن اور ۰/۵g-۰/۳ در روز دارند، و کمتر از ۱٪ با ترن اور ۲۰g در روز در محل های قابل مبادله می باشد. (۲)

هورمون پاراتیروئید (PTH)

این هورمون پلی پپتیدی تک زنجیره با ۸۴ اسید آمینه است. PTH در غده پاراتیروئید از پیش سازی با ۱۱۵ اسید آمینه ساخته و قبل از ترشح، ۳۱ اسید آمینه انتهای آمینی آن شکسته میشود. عمل شکسته شدن توسط پروتئاز حساس به کلسیم موجود در غده صورت می گیرد. بخش انتهای آمینی فعالیت بیولوژیکی دارد به طوری که PTH صناعی ۲۴-۱ کاملاً فعال می باشد. با حذف دو اسید آمینه انتهای آمینی بیشتر فعالیت بیولوژیکی هورمون حذف می گردد.

PTH در استخوان، فعالیت و تعداد استئوکلاست ها را افزایش می دهد. این سلولها مسئول انحلال استخوان می باشند. با وجود این به نظر میرسد که تحریک استئوبلاست ها یک اثر مستقیم نیست. PTH روی استئوبلاست ها (سلول سازنده استخوان) اثر کرده و استئوبلاست ها فعالیت استئوکلاست ها را تنظیم میکنند. این عمل ترن اور استخوان را افزایش

داده، انحلال استخوان توسط استئوکلاست ها آغاز می شود که بدنیاال آن استئوبلاست ها باعث تشکیل استخوان می گردند. همچنین PTH تمایز پیش سازهای استئوکلاست ها به سلولهای فانکشنال را تحریک کرده تعداد استئوکلاست ها را می افزاید. اگر چه انحلال و تشکیل استخوان توسط هورمون افزایش می یابد، اثر نهایی هورمون اضافی افزایش انحلال استخوان است. PTH در مقادیر کم ممکن است تشکیل استخوان را بدون اینکه ابتدا انحلال استخوان را تحریک کند، افزایش دهد. اگر چه cAMP در عمل هورمون روی سلولهای استخوان نقش دارد، احتمالاً مدیاتورهای دیگری نیز (چون کلسیم) موثرند.

ویتامین D استروئیدی است که تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش از ۷-دهیدروکالسترول در پوست ساخته می شود. ۶۶

در کلیه PTH توانایی نفرون را در باز جذب کلسیم و منیزیم زیاد میکند ولی توانایی باز جذب فسفات، اسیدهای آمینه، بی کربنات، سدیم، کلراید و سولفات را می کاهش دهد. اگر چه PTH به طور چشم گیری تولید کلیوی و ترشح cAMP را تحریک میکند و cAMP تعدادی از اعمال کلیوی PTH را میانجی گری می کند، ممکن است cAMP تنها میانجی هورمون در کلیه نباشد. عمل مهم دیگر PTH روی کلیه تحریک تولید ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D می باشد. اخیراً به اثرات عروقی و کاردیوتروپیک هورمون توجه شده است. این مشاهدات توانایی PTH در افزایش فیلتراسیون گلومرولی را توضیح میدهد. اینکه

این اثرات در ارتباط بین هیپاراتیروئیدیسم و هیپرتانسیون نقش دارند، هنوز نامعلوم باقی مانده است. اخیراً پپتیدی که حاوی ۳۴ اسید آمینه اول PTH است برای آزمایشات بیولوژیکی در دسترس است. این پپتید برای درمان استئوپروز در حال بررسی است. (۳)

ویتامین D

ویتامین D استروئیدی است که تحت تأثیر اشعه ماوراء بنفش از ۷-دهیدروکلسترول در پوست ساخته می‌شود. این ویتامین در برخی غذاها یافت می‌شود و به عنوان مکمل غذایی نیز مصرف می‌شود. هر دو فرم طبیعی یعنی ویتامین D3 (کوله کلسی فرول) و ویتامین D2 (ارگوکلسی فرول) در غذا یافت می‌شوند. ارگوکلسی فرول یک پیوند دوگانه (C22 - 23) و یک گروه متیل اضافی در زنجیره جانبی دارد. ویتامین D ابتدا در کبد به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ($25(OH)D$) هیدروکسیله می‌شود. این متابولیت در کلیه به فرم‌های دیگر چون، $1,25(OH)_2D$ و $25(OH)D$ تبدیل می‌شود. از بین این متابولیت‌های طبیعی فقط $25(OH)D$ (کلسی فیدیول) و $25(OH)D$ و ۱ (کلسی تریول) برای مصارف بالینی در دسترس می‌باشند. تعدادی از آنالوگ‌های $25(OH)D$ و ۱ برای مصرف در برخی حالات غیرکلاسیک در حال سنتز هستند. به عنوان مثال کلسیوتریول Calciptriol اکنون برای درمان پسوریازیس (اختلال هیپرپرولیفراتیو پوست) مصرف می‌شود. تنظیم متابولیسم ویتامین D پیچیده بوده و عواملی چون کلسیم، فسفات و تعدادی از هورمون‌ها که مهمترین آنها PTH است، دخالت

دارند.

ویتامین D و متابولیت‌های آن در پلاسما به پروتئین حاملی به اسم پروتئین متصل شونده به ویتامین D وصل هستند. این آلفاگلوبولین به $25(OH)D$ و $25(OH)D$ و ۱ تمایل بالا و به ویتامین D و $25(OH)D$ و ۱ تمایل پایین دارد. در افراد نرمال نیمه عمر کلسی فیدیول تزریقی ۲۳ روز و در افراد با نقص کلیوی ۴۲ روز می‌باشد. نیمه عمر $25(OH)D$ و ۲۴ نیز مشابه کلسی فیدیول است. کبد اندام اصلی برای کلیرانس ویتامین D است. مقادیر اضافی این ویتامین در بافت چربی ذخیره می‌شود. کلیرانس متابولیکی کلسی تریول در انسان نشان دهنده یک ترن‌اور سریع با نیمه عمر در حد چند ساعت است. برخی از آنالوگ‌های $25(OH)D$ و ۱ اتصال ضعیفی به پروتئین متصل شونده به ویتامین D دارند. در نتیجه کلیرانس آنها خیلی سریع بوده و نیمه عمر در حد چند دقیقه دارند. این آنالوگ‌ها اثر هیپرکلسمیک کمتری دارند و مهمترین مورد مصرف آنها در حالاتی چون بیماری پسوریازیس است. کلسی تریول قوی‌ترین عامل در تحریک انتقال روده‌ای کلسیم و فسفات و انحلال استخوان است. این هورمون در روده از طریق القای ساخت پروتئین‌های جدید (به عنوان مثال پروتئین متصل شونده به کلسیم) و تغییر جریان کلسیم در طول غشاء سلولهای روده و غشاهای میتوکندری بدون اینکه نیازی به ساخت پروتئین جدید باشد، عمل می‌کند. متابولیت‌های $25(OH)D$ و $25(OH)D$ و ۱ قدرت تحریک کننده کمتری در انتقال روده‌ای کلسیم و فسفات و انحلال استخوان دارند. با وجود این فرم $25(OH)D$ نسبت به $25(OH)D$ و ۱ قدرت بیشتری در

کلسی‌تریول زیاد میشود.

❖ مقاومت به عمل ویتامین D می‌تواند به علت نقص در مسیر متابولیکی بخصوصی نقص در ۱-آلفا هیدروکسیلاز و یا نقص در رسپتور باشد.❖

D_۲(OH)_{۲۵} و ۱ به طور مستقیم ترشح PTH را (مستقل از اثر آن روی کلسیم سرمی) از طریق اثر روی نسخه برداری ژن PTH مهار می‌کند. این لوپ فیدبک منفی ایجاد می‌کند چون PTH محرک عمده برای تولید D_۲(OH)_{۲۵} و ۱ است. توانایی D_۲(OH)_{۲۵} و ۱ در مهار مستقیم ترشح PTH با کمک آنالوگ‌هایی از کلسی‌تریول که غلظت سرمی کلسیم را بالا نمی‌برند، بررسی می‌شود. این داروها احتمالاً در کنترل هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه همراه با نقص کلیوی و یا حتی در شرایط خاصی از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه سودمند می‌باشند. (۳)

اختلال در عملکرد و یا متابولیسم ویتامین D

مقاومت به عمل ویتامین D می‌تواند به علت نقص در مسیر متابولیکی بخصوص نقص در ۱-آلفا هیدروکسیلاز و یا نقص در رسپتور باشد. مقاومت به ویتامین D ریکتز وابسته به ویتامین D (VDDR) خوانده میشود که به تیپ I (VDDR I) و تیپ II (VDDR II) تقسیم می‌گردد. افتراق بین این دو سندرم از طریق اندازه‌گیری سطح خونی فرم فعال ویتامین D (D_۲(OH)_{۲۵} و ۱) امکان‌پذیر است. در بیماران مبتلا به VDDR I

تحریک باز جذب کلسیم و فسفات دارد و عمده‌ترین متابولیت در تنظیم جریان کلسیم و انقباض عضله است. شواهد اخیر پیشنهاد میکنند که D_۲(OH)_{۲۵} و ۲۴ تشکیل استخوان را تحریک میکند. (۳)

تداخل PTH و ویتامین D

اثر نهایی PTH افزایش غلظت سرمی کلسیم و کاهش غلظت سرمی فسفات است در حالیکه اثر نهایی ویتامین افزایش غلظت سرمی کلسیم و فسفات می‌باشد. تنظیم هموستاز کلسیم و فسفات از طریق سیستم فیدبک صورت می‌گیرد. کلسیم مهمترین تنظیم کننده ترشح PTH است. کلسیم به محل‌های تشخیص یونی که قسمتی از رسپتور متصل به پروتئین Gq است وصل میشود که در ارتباط با تغییر غلظت کلسیم داخل سلولی با تغییر کلسیم خارج سلولی است. با افزایش غلظت سرمی کلسیم و اتصال آن به این رسپتور، میزان کلسیم داخل سلولی افزایش می‌یابد و باعث مهار ترشح PTH میگردد. فسفات به روش غیر مستقیم با ایجاد کمپلکس با کلسیم ترشح PTH را تنظیم می‌کند. با توجه به اینکه غلظت یونی کلسیم می‌تواند روی غده پاراتیروئید اثر کند، لذا افزایش سطح فسفات سرم باعث کاهش کلسیم یونی و در نتیجه افزایش ترشح PTH می‌گردد.

مقادیر زیاد کلسیم و فسفات تولید D_۲(OH)_{۲۵} و ۱ را در کلیه می‌کاهند و تولید D_۲(OH)_{۲۵} و ۲۴ را افزایش میدهند. از آنجائی که D_۲(OH)_{۲۵} و ۱ غلظت سرمی کلسیم و فسفات را بالا می‌برد و اثر D_۲(OH)_{۲۵} و ۲۴ کمتر از آن می‌باشد بنابراین از طریق سیستم کنترل فیدبکی تولید

مقدار سرمی $1,25(OH)_2D$ پایین‌تر و در بیماران مبتلا به $VDDR II$ بالاتر از سطح نرمال می‌باشد. Fraser و همکارانش در سال ۱۹۷۳ دریافتند که $VDDR I$ به علت نقص در متابولیسم $1,25(OH)_2D$ به $1,25(OH)_2D$ می‌باشد. برای درمان دوز قابل توجهی از ویتامین D ($\mu g/day$) ۲۵ (OH) D_3 یا ۲۵ (OH) D_3 (۹۰۰-۲۰۰) نیاز می‌باشد در حالیکه دزهای کمتری از D_3 (OH) ۲۵ و ۱ ($\mu g/day$) قادر به بهبود این بیماران است. در $VDDR II$ هیپوکالسمی در حضور مقادیر بالای سطح خونی D_3 (OH) ۲۵ و ۱ وجود دارد. غلظت سرمی D_3 (OH) ۲۵ طبیعی است در حالیکه سطح آکالین فسفاتاز بالا بوده و ممکن است هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه وجود داشته باشد، در ۳ بیماران آلپوسی به درجات مختلف دیده می‌شود.

رسپتورهای ویتامین D در فولیکول‌های مو دیده می‌شوند ولی دلیل قطعی آلپوسی نامعلوم می‌باشد. این بیماری به $VDDR II A$ نوع همراه با آلپوسی و به $VDDR II B$ فرم بدون آلپوسی تقسیم می‌شود. عدم اتصال و یا کاهش تمایل اتصال به رسپتور ویتامین D (VDR) و یا موتاسیون در بخش متصل شونده به (DNA - Binding domain) رسپتور (VDR) و کم شدن اتصال کمپلکس $VDR-1,25(OH)_2D_3$ به DNA می‌تواند در ایجاد $VDDR II$ نقش داشته باشند (۴).

کلسی تونین

این هورمون از سلولهای پارافولیکولار تیروئید پستانداران به فرم یک پلی‌پپتید هورمونی تک زنجیری با ۳۲ اسید آمینه ترشح

می‌شود. پیوند دی‌سولفیدی بین وضعیت ۱ و ۷ برای فعالیت بیولوژیکی ضروری است.

اثر اصلی هورمون کاهش کلسیم و فسفات سرمی از طریق عمل روی استخوان و کلیه است. کلسی تونین انحلال استخوان توسط استئوکلاست‌ها را مهار میکند. اگرچه در ابتدا بعد از مصرف کلسی تونین تشکیل استخوان مختل نمی‌شود ولی با گذشت زمان تشکیل و انحلال استخوان کاهش می‌یابد. بنابراین اثر هورمون در نگهداری حجم استخوان هنوز قطعی نیست. در کلیه کلسی تونین باز جذب کلسیم و فسفات را چون یون سدیم، پتاسیم و منیزیم می‌کاهد. اگرچه هورمون تشکیل cAMP را در استخوان و کلیه تحریک می‌کند ولی اثر میانجی‌گری cAMP در عمل هورمون هنوز ثابت نشده است. PTH نیز تجمع cAMP در این بافت‌ها را سبب می‌شود ولی معمولاً اثر آن با کلسی تونین اثر آنتاگونیستی است.

کلسی تونین از سلولهای پارافولیکولار تیروئید پستانداران به فرم یک پلی‌پپتید هورمونی تک زنجیری با ۳۲ اسید آمینه ترشح می‌شود.

غیر از استخوان و کلیه بافت‌های دیگری نیز تحت تأثیر کلسی تونین قرار می‌گیرند. کلسی تونین در مقادیر فارماکولوژیک ترشح گاسترین و ترشح اسید معده را کم می‌کند در حالیکه ترشح سدیم، پتاسیم، کلراید و آب را از روده افزایش می‌دهد. پنتاگاسترین چون هیپرکالسمی یک محرک قوی ترشح کلسی تونین است و این امر

می‌تواند نشان دهنده ارتباط فیزیولوژیک بین گاسترین و کلسی‌تونین باشد. در انسان بالغ مشکل مشخصی بلافاصله بعد از کاهش کلسی‌تونین (تیروئیدکتومی) و یا افزایش آن (سرطان مدولاری تیروئید) دیده نمی‌شود. با وجود این توانایی کلسی‌تونین در بلوک انحلال استخوان و کاهش کلسیم سرمی سبب شده است تا این هورمون به عنوان یک داروی مهم در درمان بیماری پاژه (Paget's disease)، هیپرکلسمی و استئوپروز مصرف شود. (۳)

گلوکوکورتیکوئیدها

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، هموستاز مواد معدنی استخوان را از طریق آنتاگونیسم کردن انتقال روده‌ای کلسیم ناشی از ویتامین D، تحریک ترشح کلیوی کلسیم، بلوک سنتز کلارن استخوان و با افزایش تحریک انحلال استخوان ناشی از PTH، تغییر می‌دهد. اگر چه این مشاهدات نشانگر اثر منفی گلوکوکورتیکوئیدها در هموستاز املاح استخوان است، این هورمون‌ها اثرات مفیدی در درمان هیپرکلسمی و تست تشخیص تعیین علت هیپرکلسمی دارند. مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدها علت شایع استئوپروز در افراد بالغ و توسعه رشد ضعیف اسکلت در بچه‌ها است (۳).

استروژن‌ها

استروژن‌ها می‌توانند از تخریب بافت استخوانی بعد از یائسگی جلوگیری کرده و حداقل به طور گذرا تشکیل استخوان را بعد از یائسگی افزایش دهند. براساس یک فرضیه،

استروژن‌ها عمل حل‌کنندگی استخوان هورمون PTH را می‌کاهند. مصرف استروژن موجب افزایش سطح $D(OH)P$ ۲۵ و ۱ در خون می‌گردد ولی اثر مستقیمی روی تولید $D(OH)P$ ۲۵ و ۱ در invitro ندارد. افزایش سطح $D(OH)P$ ۲۵ و ۱ در invitro بعد از درمان با استروژن می‌تواند به علت کاهش کلسیم و فسفات سرم و افزایش PTH باشد. ریسپتورهای استروژن در استخوان شناخته شده است و نشان می‌دهد که استروژن‌ها ممکن است اثر مستقیم روی استخوان داشته باشند. مهمترین مورد مصرف استروژن در رابطه با اختلالات هموستاز، مواد معدنی استخوان، درمان و یا پیشگیری استئوپروز بعد از یائسگی است (۳).

بیس فسفونات‌ها

این ترکیبات آنالوگ پیروفسفات هستند که در آنها پیوند $P-O-P$ توسط باند غیر قابل هیدرولیز $P-C-P$ جایگزین شده است. اتیدروونات و پامیدروونات برای مصرف کلینکی در دسترس می‌باشند. بخشی از فواید بالینی و سمیت این ترکیبات به عمل‌کنندگی تشکیل و انحلال کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت داخل یا بیرون سیستم اسکلتی مربوط می‌شود. با وجود این مکانیسم دقیقی که توسط آن به طور انتخابی انحلال استخوان را سبب می‌شوند معلوم نیست. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ۱۰٪-۱ مطالعات خوراکی جذب می‌شود. حدوداً نصف داروی جذب شده در استخوان تجمع می‌یابد و باقیمانده به طور دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. بخش متصل شده به استخوان بسته به ترن‌اور استخوان هفته‌ها در آنجا باقی می‌ماند.

مصرف بیس فسفونات‌ها در درمان هیپرکلسمی همراه با بدخیمی، استئوپروزیس و سندرم‌های کلسیفیکاسیون اکتوپیک در حال بررسی می‌باشند. اثر بخشی آنها در کنترل بیماری پازه به خوبی ثابت شده است. این ترکیبات اثرات سلولی دیگری نیز، چون مهار تولید $1,25(OH)_2D$ و ۱ مهار انتقال روده‌ای کلسیم، تغییرات متابولیک در سلول استخوان را (مهار گلیکولیز، مهار رشد سلولی، و تغییر در اسید و فسفاتاز قلیایی) دارا می‌باشند (۳).

پلیکامایسین

این دارو یک آنتی‌بیوتیک سایتوتوکسیک است که در درمان بیماری پازه و هیپرکلسمی مصرف می‌شود. اثر سایتوتوکسیک دارو به علت اتصال دارو به DNA و متوقف کردن سنتز RNA از روی DNA می‌باشد، علت مصرف آن در بیماری پازه و هیپرکلسمی نامعلوم می‌باشد ولی می‌تواند در ارتباط با نیاز به سنتز پروتئین برای کند کردن انحلال استخوان باشد. دوز لازم برای درمان بیماری پازه و هیپرکلسمی تقریباً $\frac{1}{10}$ مقدار لازم برای اثر سایتوتوکسیک است (۳).

می‌باشد. تیازیدها ممکن است اثربخشی PTH را در تحریک باز جذب کلسیم توسط توبول‌های کلیوی بیافزایند و یا با افزایش باز جذب سدیم در توبول پروکسیمال به طور ثانویه باز جذب کلسیم را سبب شوند. در توبول دیستال تیازیدها باز جذب سدیم را در سطح لومینال بلوک می‌کنند و تبادل سدیم-کلسیم را در غشاء بازولترال (Basolateral) زیاد می‌کنند و بنابراین باز جذب کلسیم را به داخل خون می‌افزایند. تیازیدها در کاهش هیپرکلسمی اوریا و تشکیل سنگ در افرادی با هیپرکلسمی اوریا و ایدیوپاتیک کاملاً مفید می‌باشند. بخشی از اثربخشی آنها در کاهش تشکیل استخوان ممکن است مربوط به توانایی آنها در کاهش دفع اگزالات ادراری و افزایش منیزیم ادرار و سطح روی (منیزیم و روی، تشکیل سنگ اگزالات کلسیم را مهار می‌کنند) باشد (۳).

فلوراید

اثر پیشگیری کننده فلوراید در جلوگیری کردن از تخریب دندانها به خوبی شناخته شده است و مصرف آن در درمان استئوپروز تحت

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، هموستاز مواد معدنی استخوان را از طریق آنتاگونیسم کردن انتقال روده‌ای کلسیم ناشی از ویتامین D، تحریک ترشح کلیوی کلسیم، بلوک سنتز کلاژن استخوان و یا افزایش تحریک انحلال استخوان ناشی از PTH، تغییر می‌دهد. ۶۶

تیازیدها

مهمترین مورد مصرف تیازید در ارتباط با اختلالات استخوان، در کاهش دفع کلیوی کلسیم

بررسی است. مشاهدات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افرادی که در مناطقی با آب‌های فلورینه (۱-۲ppm) زندگی میکنند کمتر دچار

پوسیدگی دندان و شکستگی مهره‌ها می‌شوند. فلوراید در استخوان‌ها و دندان‌ها تجمع می‌یابد و در آنجا باعث تثبیت کریستال هیدروکسی آپاتیت می‌شود. چنین مکانیسمی می‌تواند اثر فلوراید در افزایش مقاومت دندانها در برابر پوسیدگی را توضیح دهد.

99 استروژن‌ها می‌توانند از تخریب بافت استخوانی بعد از یائسگی جلوگیری کرده و حداقل به طور گذرا تشکیل استخوان را بعد از یائسگی افزایش دهند. 66

به نظر می‌رسد فلوراید موجود در آب خوراکی در پیشگیری از فساد دندانها قبل از درآمدن دندانهای دائمی نقش موثری دارد. غلظت مطلوب فلوراید در آب خوراکی $1-0.5 \text{ ppm}$ است. مصرف موضعی بلافاصله بعد از درآمدن دندان بسیار موثر می‌باشد. مصرف فلوراید بعد از تشکیل کامل دندانهای دائمی اثر مفید کمتری دارد. افزایش غلظت فلوراید در آب خوراکی به بالاتر از 1 ppm باعث ایجاد خال در مینای دندان می‌شود.

به علت مؤثر بودن عوامل دیگر در تحریک رشد استخوان جدید در بیماران مبتلا به استئوپروز مصرف فلوراید در این اختلال در حال بررسی می‌باشد. نتایج بدست آمده از مطالعات اولیه نشان می‌دهند که فلوراید تنها، بدون مصرف کلسیم باعث ایجاد استئومالاسی می‌شود.

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مصرف فلوراید به همراه مقادیر مناسب کلسیم باعث

بهبود تعادل کلسیم و افزایش مواد معدنی استخوان می‌شود. عوارض جانبی آن (در مقادیر مصرف شده برای تست کردن اثر فلوراید روی استخوان) شامل تهوع و استفراغ، از دست دادن خون از طریق دستگاه گوارشی، آرترالژیا و آرتریت در برخی از بیماران می‌باشند. این اثرات معمولاً با کاهش مقدار مصرف و یا مصرف فلوراید همراه غذا، کم می‌شوند. در حال حاضر مصرف فلوراید در استئوپروز توسط FDA تأیید شده است.

سمیت حاد با فلوراید معمولاً در اثر خوردن سموم رت محتوی فلوراید ایجاد می‌شود و نشانه‌های آن شامل علائم معدی-روده‌ای و عصبی هیپرکلسمی (به علت خاصیت متصل شونده‌ی فلوراید به کلسیم) است. در دوزهای ایجاد کننده سمیت حاد، فلوراید همچنین می‌تواند باعث کلاپس قلبی عروقی و نقص تنفسی گردد. تماس طولانی با مقادیر زیاد غبار فلوراید در هوای تنفسی باعث ضخیم شدن کورکس استخوان‌های بلند و تومور استخوان (exostoses) بخصوص در مهره‌ها می‌شود که به آن Crippling fluorosis می‌گویند (۳).

منابع:

1. Robert C. Haynes, Jr. Agents Affecting calcification: calcium, Parathyroid Hormone, calcitonin, Vitamin D, And other compounds, in the pharmacological Basis of therapeutics. (Goodman & Gilman's) pp: 1496, 1991.
2. Drugs Affecting calcium - regulating Hormods, in Human pharmacology, Molecular to clinical. (Wingard, Brody lerner, Schwarta). 575, 1991.
3. Daniel D. Bikli, MD, PHD. Agents that Affect Bone Mineral Homeostasis, in Basic & clinical pharmacology (Katzung, B.G ed.) 655, 1995.
4. M. Hewison, J.L.H. O'riordan. Vitamin D resistance in, Bailliere's clinical Endocrinology and Metabolism. 305, 1994.