J. Dairy Sci. 103
https://doi.org/10.3168/jds.2019-17268
© American Dairy Science Association®, 2020.

Symposium review: Transition cow calcium homeostasis—Health effects of hypocalcemia and strategies for prevention*

Mirja R. Wilkens,[1,2] Corwin D. Nelson,[3]† Laura L. Hernandez,[4] and Jessica A. A. McArt[5]
[1]Institute of Physiology and Cell Biology, University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation, 30173 Hannover, Germany
[2]Department of Animal Sciences, Sustainable Animal Nutrition Group, University of Goettingen, 37077 Goettingen, Germany
[3]Department of Animal Sciences, University of Florida, Gainesville 32611
[4]Department of Dairy Science, University of Wisconsin-Madison, 53706
[5]Department of Population Medicine and Diagnostic Sciences, Cornell University, Ithaca, NY 14853

هومئوستازی کلسیم، تاثیر هیپوکلسیمی بر سلامت و راهکارهای پیشگیری از هیپوکلسمی در گاوهای دوره انتقال

ترجمه : واحد تحقیق و توسعه شرکت بهاوند دارو

بخش دوم: تنظیم فیزیولوژیک هومئوستازی کلسیم

چکیده :

در سال‌های اخیر تاثیرات هیپوکلسمی تحت بالینی در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. تاثیرات شناخته شده کلسیم بر انقباض عضلات، عملکرد سیستم ایمنی و نقش آن در میانجی‌گری فرآیندهای متابولیکی، سهم هیپوکلسمی تحت بالینی در توسعه بیماری‌های مختص گاوهای تازه‌زا و در نتیجه اهمیت این کمبود بر عملکرد حداکثری گاوهای شیری را مشخص می‌نماید. هدف از مقاله مروری حاضر جمع‌بندی و یکپارچه‌سازی اطلاعات حاصل از پیشرفت‌های علمی اخیر، مانند نقش غده پستان در تنظیم سوخت و ساز بافت استخوان، و جنبه‌های عمومی اثبات و پذیرفته شده در رابطه با تنظیم هورمونی هومئوستازی کلسیم است. این مقاله علاوه بر احتیاجات تغذیه‌ای مواد معدنی، به بحث در رابطه با ساز و کارهای انتقال و جذب، بازجذب، ترشح و آزادسازی کلسیم و همچنین تنظیم فیزیولوژیکی کلسیم از طریق هورمون پاراتیروئید، ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D، عامل رشد فیبروبلاست شماره ۲۳ و سروتونین پرداخته است. برای رسیدن به روش‌های بهتر پیشگیری از هیپوکلسمی، افزایش آگاهی ما در رابطه با ساز و کارهای فیزولوژیک تنظیم و حفظ میزان کلسیم در مقادیر طبیعی در داخل بدن و ادغام این اطلاعات با نتایج حاصل از مطالعات مزرعه‌ای صورت گرفته در سطح گله امری ضروری است. ما نیز در مقاله خود با استفاده از این اطلاعات به بیان رهیافت‌های تغذیه‌ای ، مانند استفاده از مکمل‌های کلسیم در جیره گاوهای پیش از زایش، در جهت کاهش خطر ابتلا به هیپوکلسمی تحت بالینی، و همچنین تاثیر این روش‌ها بر سلامت و عملکرد گاوهای تازه‌زا پرداخته‌ایم. به ویژه رویکردهایی مانند استفاده از مکمل متابولیت‌های ویتامین D یا استفاده از مقادیر زیاد کلسیم در جیره، که ممکن است در فرآیند سازگاری درون‌زادی نقش داشته باشند، و درک کاملی از ساز و کارهای اساسی القاء کننده بازگشت تاثیرات یک هیپوکلسمی ناخواسته، برای بهبود برنامه‌های مدیرتی ما برای گاوهای دوره انتقال حیاتی خواهند بود. استمرار تلاش‌های صورت گرفته توسط محققین برای درک هرچه بیشتر روابط متقابل بین هومئوستازی کلسیم و روش‌های پیشگیری از هیپوکلسمی، برای حفظ سلامت گاوها در شرایط مطلوب و حمایت از مقادیر بالای تولید شیر ضروری است.

کلمات کلیدی: گاو شیری، هیپوکلسمی، انتقال کلسیم

ترشح کلسیم در غده پستان:

در اواخر دوره آبستنی و آغاز شیردهی، غده پستان برای حمایت از تولید مقدار زیادی شیر دستخوش تغییراتی عظیم می‌گردد. شیر غنی‌ترین مایع بیولوژیک از نظر کلسیم بوده و کلسیم در آن به دو صورت متصل در میسل‌های کازئین و شکل آزاد یونیزه یافت می‌شود (Neville and Watters, 1983; VanHouten and Wysolmerski, 2007). در اواخر دوره آبستنی، بیان انتقال دهنده‌ها، پمپ‌ها و تنظیم کننده‌های کلسیم با هدف انتقال هرچه بیشتر کلسیم از عرض سلول‌ها به خون و متعاقبا به داخل شیر به طور چشمگیری افزایش می‌یابد (Cross et al., 2014). گیرنده سنجش کلسیم [1](CaSR) موجود در غشاء قاعده‌ای- جانبی سلول‌های بافت پوششی پستان از طریق تنظیم و هماهنگی یک حلقه فیدبکی برای تنظیم مقدار کلسیم موجود در خون و شیر به عنوان یک سامانه‌ی تنظیم هومئوستازی کلسیم طی دوره شیردهی عمل می‌نماید (VanHouten and Wysolmerski, 2013). این تنها یکی از نمونه‌های فراوان موجود در رابطه با تاثیر تولید و ترشح شیر بر هومئوستازی غده پستانی مادر است.

وجود کلسیم یونیزه شده به عنوان یک پیام‌رسان ثانویه در سلول‌های بافت پوششی پستان حیاتی بوده و با توجه به عدم امکان تولید یا تجزیه، این ماده معدنی بایستی درون سلول‌ها ذخیره شود. بنابراین برای جلوگیری از وقوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی[2] باید غلظت سیتوزولی کلسیم در دامنه‌ای کمتر از میکرومولار حفظ شود. این امر از طریق متعادل نمودن Ca^{2+} در سیتوپلاسم به کمک پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم و یا از طریق ذخیره‌سازی درون سلولی کلسیم توسط پمپ Ca2+-ATPase ترشحی پلاسما (SPCA1/2[3]) داخل دستگاه گلژی یا به وسیله‌ی ATPase های شبکه سارکوپلاسمی داخل شبکه آندوپلاسمی (SERCA[4]) محقق می‌گردد (Neville and Watters, 1983; VanHouten and Wysolmerski, 2007; Faddy et al., 2008; Cross et al., 2014). طی دوران آبستنی و شیردهی برای افزایش مشارکت دستگاه گلژی در ذخیره‌سازی کلسیم، SERCA، به ویژه SERCA2، در غده پستانی افزایش یافته و منجر به پرشدن مجدد دستگاه گلژی از کلسیم می‌گردد (Faddy et al., 2008). SERCA تنها طی آبستنی و شیردهی به میزان متوسطی در غده پستان افزایش می‌یابد که این امر برای جایگزینی مجدد و تجدید غلظت کلسیم در شبکه‌های آندوپلاسمی حیاتی است (Reinhardt and Horst, 1999). کلسیم با انتقال از عرض سلول و عبور از غشاء قاعده‌ای- جانبی به منظور تولید شیر و پیام‌رسانی داخل سلولی Ca^{2+} به غده پستان منتقل می‌شود (Neville and Watters, 1983; VanHouten and Wysolmerski, 2007). به نظر می‌رسد انتقال کلسیم به غده پستان در درجه اول از طریق کانال‌های سیلان Ca^{2+} موسوم به store-operated (Orai1)، با سازوکاری مستقل از فرآیند ذخیره‌سازی که تحت تاثیر SPCA2 فعال می‌شود، صورت می‌پذیرد (Cross et al., 2013). کانال‌ها و تبادل کننده‌های دیگری نیز برای انتقال کلسیم در غشاء قاعده‌ای- جانبی سلول‌های بافت پوششی وجود دارد، با این حال به نظر می‌رسد بیشترین بیان مربوط به Orai1 باشد (Cross et al., 2014). با این وجود که بخشی از کلسیم به صورت متصل با میسل‌های کازئین به شیر منتقل می‌شوند، ۶۰ الی ۷۰ درصد از کلسیم به صورت فعال توسط Ca^{2+}ATPase2 غشاء پلاسمایی (PMCA2[5]) به داخل شیر پمپ می‌گردد (Reinhardt et al., 2004; VanHouten et al., 2007).

---

[1] Calcium sensing receptor
[2] Apoptosis
[3] Secretory Plasma Ca^{2+}ATPases
[4] Sarco(endo)plasmic reticulum ATPase
[5] Plasma membrane Ca2+ ATPase 2

آزادسازی کلسیم از بافت استخوان:

استخوان از طریق ذخیره و آزادسازی کلسیم، فسفر و منیزیم در هومئوستازی مواد معدنی مشارکت دارد. همچنین استخوان با تعدیل H^+ نقشی کلیدی را در تعادل اسید- باز ایفا می‌نماید (Bushinsky et al., 1985). کاهش ظرفیت آزادسازی کلسیم از بافت استخوان در حیوانات مسن و پیر به دلیل استئوکلاست‌ها و کاهش سطح تجزیه شونده استخوان، توجیه کننده شیوع بیشتر هیپوکلسمی در گاوهای با دوره‌های شیردهی بیشتر می‌باشد (Reinhardt et al., 1988). آزادسازی کلسیم از بافت استخوان در دوران شیردهی برای تمام گونه‌های پستاندارن حیاتی است، چرا که کلسیم دریافتی از جیره و سازوکارهای پایه هومئوستازی به تنهایی قادر به جبران کلسیم انتقال یافته به شیر نیستند (Wysolmerski, 2010; Kovacs, 2017). استخوان از دو بافت قشری[1] و مرکزی (تورتیغه‌ای[2]) تشکیل شده است که بخش مرکزی منبعی با قابلیت تجدید سریع از کلسیم بوده و منجر به حفظ هومئوستازی کلسیم در بدن می‌گردد. در دوران شیردهی، نسبت به استخوان‌های قشری، تجزیه بسیار گسترده‌ای در استخوان‌های غنی از بافت مرکزی (استخوان‌های ستون فقرات، بخش قدامی استخوان ران و بخش قدامی درشت‌نی) رخ می‌دهد (Kovacs, 2017).

استئوبلاست‌ها فعال کننده گیرنده‌های NFkB (RANK) را بر روی سطحشان بیان می‌کنند. اتصال لیگاندهای فعال کننده گیرنده‌های NFkB (RANKL) منجر به تمایز و بلوغ استئوکلاست‌ها و آغاز فرآیند تجزیه استخوان می‌شود (Boyle et al., 2003). این روند می‌تواند توسط گیرنده‌های استئوپروتگرین مشتق از استئوبلاست‌ها[3] (OPG) مهار شود. OPG نیز می‌تواند همانند RANK به RANKL متصل شده و بنابراین احتمال دسترسی به RANKL برای فعال‌سازی RANK را کاهش دهد. بنابراین حفظ نسبت OPG به RANKL برای برقراری تعادل بین آنابولیسم و کاتابولیسم استخوانی حیاتی است (Trouvin and Goeb, 2010). قرارگیری مداوم در معرض هورمون پاراتیروئید (PTH) منجر به افزایش ترشح RANKL و کاهش OPG می‌گردد (Ma et al., 2001)، فرآیندی که توسط $1,25(OH)_2D_3$ با شیوه عملی مشابه پشتیبانی می‌شود (Kitazawa et al., 2003; Kondo et al., 2004). احتمالا بزرگی تاثیر آنابولیک $1,25(OH)_2D_3$ بر بافت استخوان به میزان کلسیم دردسترس بستگی دارد (Boyce and Weisbrode, 1983). در دوران شیردهی پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید[4] (PTHrP) مترشحه از پستان با تحریک فعال-سازی استئوکلاست‌ها مستقیما منجر به افزایش آزادسازی کلسیم از استخوان می‌گردد (Wysolmerski, 2010). PTHrP از طریق گیرنده‌هایی مشابه با گیرنده‌های هورمون پاراتیروئید در استخوان فعالیت می‌نماید. در دوران شیردهی، علاوه بر فعال شدن استئوکلاست‌ها برای تشدید آزادسازی کلسیم از استخوان، استئوسیت‌ها منجر به افزایش فضای لاکونارها[5] و کانالیکولارها[6] از طریق بازجذب مواد معدنی مجاور خود و همچنین مشارکت در آزادسازی کلسیم از استخوان‌ها طی این بازه زمانی فیزیولوژیک می‌گردند (Kaya et al., 2017; Kovacs, 2017).

---

[1] Cortical
[2] Trabecular
[3] Osteoblast-derived soluble decoy receptor osteoprotegerin (OPG)
[4] Parathyroid hormone related protein
[5] Lacunars
[6] Canaliculars

تنظیم فیزیولوژیک سازوکارهای هومئوستازی کلسیم

هورمون پاراتیروئید، ۲۵و۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، عامل رشد فیبروبلاست ۲۳

کاهش غلظت Ca^{2+} در خون توسط گیرنده‌های CaSR در غده پارائیروئید تشخیص داده شده و متعاقب آن رهاسازی PTH رخ خواهد داد. برای این منظور آمینواسیدی ۸۴ پپتیدی در گرانول‌های ترشحی ذخیره شده و می‌تواند طی دقایقی در پاسخ به هیپوکلسمی ترشح شود (Kumar and Thompson, 2011). از پیامدهای اصلی افزایش مداوم غلظت هورمون پاراتیروئید در پلاسما، تحریک تکثیر استئوکلاست‌ها و متعاقب آن آزادسازی کلسیم و فسفر از استخوان با همکاری سامانه پیام‌رسانی OPG- RANKL- RANK می‌باشد (Ben-awadh et al., 2014). همچنین در حیوانات تک معده‌ای PTH از طریق سازوکارهایی مستقیم و سریع منجر به افزایش بازجذب کلیوی کلسیم و کاهش دفع فسفات (P_i) می‌گردد (Besarab and Swanson, 1982). علاوه بر این PTH بیان و فعالیت آنزیم ۱-آلفا- هیدروکسیلاز (CYP27B1) را تحریک می‌کند. این آنزیم غالبا در میتوکندری سلوهای مجاری نزدیک کلیه یافت شده و ۲۵ هیدکسی ویتامین D_3 را به شکل فعال‌تر ویتامین D یعنی $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌نماید (Fraser and Kodicek, 1973).

هورمون استروئیدی $1,25(OH)_2D_3$ به گیرنده‌ی داخل سلولی ویتامین D[1] (VDR) و گیرنده مشترک آن یعنی گیرنده رتینوئید X[2] (RXR) متصل شده و در کنار یکدیگر یک عامل رونویسی لیگاند فعال را تشکیل می‌دهند. هورمون $1,25(OH)_2D_3$ یک عامل کلسی‌تروپیک قوی است که چندساعت پس از تزریق، غلظت کلسیم سرم خون را به میزان زیادی افزایش می‌دهد (Vieira-Neto et al., 2017). این هورمون پس از مدت زمانی مشخص با تاثیر ژنتیکی بر بیان انتقال دهنده‌های کلسیم منجر به تحریک بازجذب کلیوی و جذب روده‌ای کلسیم می‌گردد (Dusso et al., 2005).

سهامی خاص

$1,25(OH)_2D_3$ با مهار CYP27B1 و تحریک بیان ۲۴- هیدروکسیلاز (CYP24A1)، یعنی آنزیمی که از طریق هیدروکسیلاسیون در موقعیت کربن ۲۴ منجر به غیرفعال‌سازی و زدودن $25(OH)D_3$ و $1,25(OH)_2D_3$ می‌گردد، تولید خود را محدود می‌نماید (Chen and DeLuca, 1995; Beckman and DeLuca, 2002). علاوه بر این $1,25(OH)_2D_3$ منجر به تولید عامل رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23[3])، که یک فسفوتانین منشاء گرفته از استخوان بوده و با بیان PTH، سوخت و ساز ویتامین D و کاهش غلظت $1,25(OH)_2D_3$ در تعامل است (Schiavi and Kumar, 2004; Krajisnik et al., 2007)، می‌شود (Saji et al., 2010). در موش‌های صحرایی تاثیر مستقیمی از غلظت کلسیم و میزان $1,25(OH)_2D_3$ پلاسما مشاهده شده است (Bushinsky et al., 1985).

کلسی‌تونین در پاسخ به غلظت‌های بالای کلسیم در پلاسما از سلول‌های پارافولیکولار یا سلول‌های C غده تیروئید ترشح می‌شود. گرچه فعالیت اصلی کلسی‌تونین مهار تجزیه استخوان در زمان هایپرکلسمی است (Hoff et al., 2002)، با این حال به دلیل تناقضات موجود در نتایج تحقیقات مختلف، نقش بالقوه آن در توسعه هیپوکلسمی چندان مورد توجه قرارنگرفته است. شاپل و همکاران[4] (۱۹۸۷) غلظت کلسی‌تونین پایین‌تری را در گاوهای هیپوکلسمی چندشکم زایش مشاهده کردند، در حالی که این تفاوت

---

[1] Vitamin D receptor
[2] Retinoid X receptor
[3] Fibroblast growth factor 23
[4] Shappell et al. (1987)

در مطالعه بندزیت و همکاران[1] (۲۰۰۵) مشاهده نشد. با توجه به این واقعیت که تغییر در غلظت کلسی‌تونین می‌تواند هم علت و هم نتیجه هیپوکلسمی باشد، وقوع اینگونه اختلاف‌ها در نتایج امکان‌پذیر است. اخیرا نشان داده است که بر خلاف گاوهای شیری که درجه پایینی از هیپوکلسمی تحت بالینی (۱/۸۸ الی ۲/۱۳ میلی‌مول کلسیم در هر لیتر پلاسما) را تجربه می‌کنند، غلظت کلسی‌تونین در پلاسمای گاوهای شیری مبتلا به درجات شدید هیپوکلسمی تحت بالینی (۱/۵ الی ۱/۸۵ میلی‌مول کلسیم در هر لیتر خون در هنگام زایش) افزایش می‌یابد (Rodríguez et al., 2016). افزایش کلسی‌تونین با اختلال در تجزیه استخوان‌ها به واسطه PTH، منجر به بروز هیپوکلسمی می‌گردد.

کلسیم، منیزیم و فسفر جیره

همانگور که در بالا شرح داده شد غلظت کلسیم پلاسما نقشی کلیدی را در تحریک و یا مهار مدارهای نظارتی غدد درون‌ریز ایفا می‌نماید، بنابراین جای تعجب نیست که غلظت زیاد کلسیم در جیره گاوهای خشک عاملی پرخطر برای ابتلای این حیوانات به هایپرکلسمی محسوب می‌شود. بررسی پاسخ دام‌ها در اواخر دوره آبستنی به تزریق Na_2EDTA به وضوح نشان داده است که بالا بودن غلظت کلسیم جیره غذایی در این دوره منجر به کاهش ظرفیت آزادسازی کلسیم هنگام زایمان می‌گردد (van de Braak et al.,1986). همچنین کاهش کلسیم دردسترس جیره‌ی گاوهای خشک منجر به افزایش غلظت $1,25(OH)_2 D_3$ حین آبستنی و بهبود هومئوستازی کلسیم در گاوهای پیش از زایش شد (Thilsing-Hansen et al., 2002). متاآنالیزهای صورت گرفته نشان می‌دهند استفاده از کلسیم خوراکی پس از زایمان دارای تاثیرات ثانویه‌ای بر هیپوکلسمی است (Oetzel, 1991; Lean et al., 2006). با توجه به شیوع هیپوکلسمی مرتبط با مقدار کلسیم جیره (۱/۱۶ الی ۱/۳۵ درصد)، تاثیر منفی برداشت مقادیر کافی کلسیم، از طریق افزایش ارائه کلسیم و تقویت شیب غلظت در مجرای گوارشی و متعاقب آن افزایش جذب کلسیم، در دوره پیش از زایش، بر روی فرآیند سازگاری غدد درون‌ریز محتمل به نظر می‌رسد. طی مطالعه‌ای تغذیه موش‌های اصلاح شده فاقد ژن گیرنده ویتامین D (VDR) با جیره‌ای موسوم به "جیره نجات" (حاوی ۲ درصد کلسیم، ۱/۲۵ درصد فسفر و ۲۰ درصد لاکتوز) مشخص شد می‌توان در صورت استفاده از مقادیر بالای کلسیم، بدون نیاز به عملکرد ژنتیکی $1,25(OH)_2D_3$، غلظت کلسیم را در سطح طبیعی حفظ نمود (Li et al., 1998).

مصرف ناکافی منیزیم و یا نقص در جذب آن با افزایش خطر ایجاد هیپوکلسمی همراه است (Lean et al., 2006; Goff, 2008). کاهش غلظت منیزیم خون می‌تواند ترشح PTH را کاهش داده و تاحدودی تاثیرات PTH از جمله تولید $1,25(OH)_2D_3$ را مهار کند (Anast et al., 1976; Fatemi et al., 1991). تحقیقات نشان داده است که اتصال هورمون پاراتیروئید به گیرنده‌اش برای تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) و همچنین فعالیت $1,25(OH)_2D_3$ در آزادسازی کلسیم از بافت استخوان ، به وجود غلظت مناسبی از منیزیم بستگی دارد (Freitag et al., 1979; Johannesson and Raisz, 1983).

مشخص شده است که تغذیه حیوانات با جیره‌ای حاوی درصد بالایی از فسفر در اواخر دوره آبستنی، بر هومئوستازی کلسیم پیش از زایش تاثیری منفی دارد (Peterson et al., 2005; Lean et al., 2006). اخیرا در مطالعه‌ای کاهش فسفر جیره از ۰/۲۸ به ۰/۱۵ درصد پیش از زایمان، منجر به کاهش غلظت فسفر پلاسما و افزایش غلظت کلسیم و نشانگر تجزیه استخوان CrossLaps گردید، و این درحالی است که هنگام زایمان کاهش کمتری در غلطت کلسیم پلاسما مشاهده شد. غلظت PTH در پلاسمای گاوهای تغذیه شده با ۰/۱۵ درصد فسفر، بخصوص با توجه به افزایش غلظت معمول این هورمون پس از زایش، در طول دوره مشاهده کمتر

[1] Bandzaite et al. (2005)

بود. علیرغم پایین‌تر بودن غلظت هورمون پاراتیروئید، غلظت $1,25(OH)_2D_3$ پلاسما تحت تاثیر کاهش فسفر جیره تغییر نکرد، که این امر نشان می‌دهد عوامل دیگری غیر از PTH، منجر به تحریک تولید $1,25(OH)_2D_3$ یا کاهش کاتابولیسم آن در گاوهای تغذیه شده با جیره حاوی ۰/۱۵ درصد فسفر شده‌اند (Cohrs et al., 2018). کاهش مصرف فسفر توسط مردان سالم منجر به کاهش غلظت پلاسمایی FGF23 و افزایش همزمان $1,25(OH)_2D_3$ گردید و این در حالی است که غلظت PTH پلاسما کاهش یافت (Antoniucci et al., 2006). همچنین محققان دریافتند که تغذیه گوسفندان با جیره‌های فقیر از نظر فسفر منجر به کاهش بیان mRNA عامل رشد FGF23 در بافت استخوان می‌گردد (W. Grünberg, Clinic for Cattle, University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation, Hanover, Germany and M. R. Wilkens، داده‌های منتشر نشده). از آنجایی که فعالیت CYP27B1 با تعامل کلسیم، FGF23 و PTH تنظیم می‌شود، کاهش غلظت فسفر پلاسما به دلیل مصرف جیره دارای کمبود فسفر اندکی پیش از زایمان منجر به کاهش FGF23 و متعاقب آن افزایش CYP27B1 و سرکوب CYP24A1 خواهد شد (Shimada et al., 2004a,b) که احتمالا با تاثیر مهاری همزمان افزایش غلظت پلاسمایی کلسیم به دلیل تجزیه بافت استخوان تعدیل خواهد شد (Bushinsky et al., 1985). در زمان زایمان این تاثیر مهاری بلافاصله پس از کاهش غلظت کلسیم پلاسما برطرف می‌شود.

سروتونین

پیش از زایمان، پستان ترکیبات بیولوژیکی فعالی را، از جمله ماده معدنی کلسیم، تولید و ترشح می‌نماید که علاوه بر تولید و ترشح شیر، بر بافت‌های مادر و هماهنگی سوخت و ساز و فیزیولوژی بدن مادر تاثیرگذارند. تحقیقات صورت گرفته بر روی موش و انسان نشان می‌دهد PTHrP تولید شده توسط پستان مسئول تنظیم چرخه ساخت و تجزیه استخوان بوده و از هومئوستازی کلسیم در دوره شیردهی حمایت می‌کند (Wysolmerski, 2010). هرناندز و همکاران[1] (۲۰۱۲) نشان دادند سروتونین تولید شده توسط پستان منجر به تحریک ساخت PTHrP و انتقال کلسیم جوندگان می‌شود. تولید و ترشح PTHrP از غده پستان برای تجزیه استخوان و حفظ هومئوستازی کلسیم در دوران شیردهی حیاتی است. آزمایشات اولیه صورت گرفته بر روی گاوهای اواخر دوره شیردهی نشان داد ۵- هیدروکسی- ال- تریپتوفان[2](5-HTP)، به عنوان پیش‌ساز فوری سرتونین، منجر به کاهش غلظت کلسیم در سیستم گردش خون می‌گردد (Laporta et al., 2015). علاوه بر این، تیمار 5-HTP به سرعت موجب کاهش غلظت کل کلسیم، افزایش غلظت کلسیم شیر و کاهش غلظت کلسیم ادرار خواهد شد. با توجه به این اطلاعات به نظر می‌رسد سروتونین در تنظیم انتقال کلسیم به غده پستان برای تولید شیر نقش دارد.

در برخی مطالعات تیمار گاوهای پیش از زایش با 5-HTP منجر به افزایش غلظت کلسیم نسبت به گروه شاهد گردید (Weaver et al., 2016; Hernández-Castellano et al., 2017; Slater et al., 2018). این نتایج نشان می‌دهند استفاده از 5-HTP انتقال کلسیم به داخل شیر را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تحقیقات قبلی صورت گرفته بر روی جوندگان نشان داد 5-HTP بیان ژن و پروتئین PMCA2 بر روی غشاء رأسی بافت پوششی پستان را افزایش می‌دهد (Laporta et al., 2014a,b). مطالعات صورت گرفته بر روی گاوهای تیمار شده با 5-HTP نیز که در آن‌ها بیان PMCA2 در بافت پستان افزایش یافته بود، این نتایج را تایید می‌نمایند (Slater et al., 2018). علاوه بر این مشخص شده است که 5-HTP با تاثیر بر متیلاسیون ناحیه پروموتور ژن مربوطه منجر به افزایش بیان PTHrP در غده پستان موش می‌گردد (Laporta et al., 2014a; 2014b). این یافته‌ها نشان

[1] Hernandez et al. (2012)

[2] 5-hydroxy-L-tryptophan

می‌دهند سروتونین به طور مستقیم از طریق تاثیر بر ناحیه پروموتور موثر در تولید PTHrP در پستان، و صورت غیر مستقیم از طریق تنظیم انتقال کلسیم به داخل شیر و یا جدب آن توسط بافت استخوان به وسیله سازوکارهای فیدبک منفی، در هومئوستازی کلسیم نقش دارد. امروزه بیش از پیش ثابت شده است که طی دوران پیش از زایش تنظیم هومئوستازی سرتونین و کلسیم مستقل از مسیر کلاسیک شناخته شده PTH-Vitamin D صورت می‌پذیرد. اخیرا در مطالعه‌ای بر روی گاوهای پیش از زایش هیچ تغییر معنی‌داری در غلظت سروتونین در پاسخ به مکمل ویتامین D مشاهده نشد (Rodney et al., 2018a). همچنین استفاده از 5-HTP هنگام زایمان، منجر به افزایش غلظت کلسیم بدون تغییر در غلظت PTH گردید. در آزمایشی مشابه عدم دریافت تیمار 5-HTP منجر به کاهش غلظت کلسیم و افزایش غلظت PTH گردید (Hernández-Castellano et al., 2017). این نتایج از این فرض که سروتونین هومئوستازی کلسیم را از طریق یک حلقه فیدبکی مستقل از مسیر کلاسیک PTH-Vitamin D تنظیم می‌نماید، حمایت می‌کند. همچنین تحقیقات صورت گرفته بر روی سایر گونه‌های پستانداران نشان می‌دهد که هومئوستازی کلسیم در دوران شیردهی به طور عمده به جای PTH توسط PTHrP تنظیم می‌شود، با این حال این مورد به وضوح در گاوهای شیری مشخص نشده است.

منابع :

Anast, C. S., J. L. Winnacker, L. R. Forte, and T. W. Burns. 1976. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:707–717. https: / / doi .org/ 10 .1210/ jcem - 42 -4 -707.

Antoniucci, D. M., T. Yamashita, and A. A. Portale. 2006. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91:3144–3149. https: / / doi .org/ 10 .1210/ jc .2006 -0021.

Bandzaite, V., I. Klimiene, V. Spakauskas, and A. Matusevicius. 2005. Interaction between the levels of hormones and minerals in sera of healthy and sick cows. Pol. J. Vet. Sci. 8:269–274.

Beckman, M. J., and H. F. DeLuca. 2002. Regulation of renal vitamin D receptor is an important determinant of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 levels in vivo. Arch. Biochem. Biophys. 401:44–52. https: / / doi .org/ 10 .1016/ S0003 -9861(02)00010 -3.

Ben-awadh, A. N., J. Delgado-Calle, X. Tu, K. Kuhlenschmidt, M. R. Allen, L. I. Plotkin, and T. Bellido. 2014. Parathyroid hormone receptor signaling induces bone resorption in the adult skeleton by directly regulating the RANKL gene in osteocytes. Endocrinology 155:2797–2809. https: / / doi .org/ 10 .1210/ en .2014 -1046.

Besarab, A., and J. W. Swanson. 1982. Differences in effects of aminoterminal and intact parathyroid hormone on calcium, phosphate, and cAMP excretion by the isolated perfused rat kidney. Ren. Physiol. 5:261–271. https: / / doi .org/ 10 .1159/ 000172866.

Boyce, R. W., and S. E. Weisbrode. 1983. Effect of dietary calcium on the response of bone to 1,25 (OH)2D3. Lab. Invest. 48:683–689.

Boyle, W. J., W. S. Simonet, and D. L. Lacey. 2003. Osteoclast differentiation and activation. Nature 423:337–342. https: / / doi .org/ 10 .1038/ nature01658.

Bushinsky, D. A., G. S. Riera, M. J. Favus, and F. L. Coe. 1985. Evidence that blood ionized calcium can regulate serum 1,25(OH)2D3 independently of parathyroid hormone and phosphorus in the rat. J. Clin. Invest. 76:1599–1604. https: / / doi .org/ 10 .1172/ JCI112143.

Chen, K.-S., and H. F. DeLuca. 1995. Cloning of the human 1α,25- dihydroxyvitamin D3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. Biochim. Biophys. Acta 1263:1–9. https: / / doi .org/ 10 .1016/ 0167 -4781(95)00060 -T.

Cohrs, I., M. R. Wilkens, and W. Grünberg. 2018. Short communication: Effect of dietary phosphorus deprivation in late gestation and early lactation on the calcium homeostasis of periparturient dairy cows. J. Dairy Sci. 101:9591–9598. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2018 -14642

Cross, B. M., A. Hack, T. A. Reinhardt, and R. Rao. 2013. SPCA2 regulates Orai1 trafficking and store independent Ca2+ entry in a model of lactation. PLoS One 8:e67348. https: / / doi .org/ 10 .1371/ journal .pone .0067348.

Cross, B. M., G. E. Breitwieser, T. A. Reinhardt, and R. Rao. 2014. Cellular calcium dynamics in lactation and breast cancer: From physiology to pathology. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 306:C515– C526. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajpcell .00330 .2013.

Dusso, A. S., A. J. Brown, and E. Slatopolsky. 2005. Vitamin D. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 289:F8–F28.

Faddy, H. M., C. E. Smart, R. Xu, G. Y. Lee, P. A. Kenny, M. Feng, R. Rao, M. A. Brown, M. J. Bissell, S. J. Roberts-Thomson, and G. R. Monteith. 2008. Localization of plasma membrane and secretory calcium pumps in the mammary gland. Biochem. Biophys. Res. Commun. 369:977–981. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .bbrc .2008 .03 .003.

Fatemi, S., E. Ryzen, J. Flores, D. B. Endres, and R. K. Rude. 1991. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 73:1067–1072. https: / / doi .org/ 10 .1210/ jcem -73 -5 -1067.

Fraser, D. R., and E. Kodicek. 1973. Regulation of 25-hydroxycholecalciferol- 1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. Nat. New Biol. 241:163–166. https: / / doi .org/ 10 .1038/ newbio241163a0.

Freitag, J. J., K. J. Martin, M. B. Conrades, E. Bellorin-Font, S. Teitelbaum, S. Klahr, and E. Slatopolsky. 1979. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. J. Clin. Invest. 64:1238–1244. https: / / doi .org/ 10 .1172/ JCI109578.

Goff, J. P. 2008. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. Vet. J. 176:50–57. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .tvjl .2007 .12 .020.

Hernandez, L. L., K. A. Gregerson, and N. D. Horseman. 2012. Mammary gland serotonin regulates parathyroid hormone-related protein and other bone-related signals. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 302:E1009–E1015. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajpendo .00666 .2011.

Hernández-Castellano, L. E., L. L. Hernandez, H. Sauerwein, and R. M. Bruckmaier. 2017. Endocrine and metabolic changes in transition dairy cows are affected by prepartum infusions of a serotonin precursor. J. Dairy Sci. 100:5050–5057. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2016 -12441.

Hoff, A. O., P. Catala-Lehnen, P. M. Thomas, M. Priemel, J. M. Rueger, I. Nasonkin, A. Bradley, M. R. Hughes, N. Ordonez, G. J. Cote, M. Amling, and R. F. Gagel. 2002. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. J. Clin. Invest. 110:1849–1857. https: / / doi .org/ 10 .1172/ JCI200214218.

Johannesson, A. J., and L. G. Raisz. 1983. Effects of low medium magnesium concentration on bone resorption in response to parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in organ culture. Endocrinology 113:2294–2298. https: / / doi .org/ 10 .1210/ endo -113 -6 -2294.

Kaya, S., J. Basta-Pljakic, Z. Seref-Ferlengez, R. J. Majeska, L. Cardoso, T. G. Bromage, Q. Zhang, C. R. Flach, R. Mendelsohn, S. Yakar, S. P. Fritton, and M. B. Schaffler. 2017. Lactation-induced changes in the volume of osteocyte lacunar-canalicular space alter mechanical properties in cortical bone tissue. J. Bone Miner. Res. 32:688–697. https: / / doi .org/ 10 .1002/ jbmr .3044.

Kitazawa, S., K. Kajimoto, T. Kondo, and R. Kitazawa. 2003. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. J. Cell. Biochem. 89:771–777. https: / / doi .org/ 10 .1002/ jcb .10567.

Kondo, T., R. Kitazawa, S. Maeda, and S. Kitazawa. 2004. 1 Alpha,25 dihydroxyvitamin D3 rapidly regulates the mouse osteoprotegerin gene through dual pathways. J. Bone Miner. Res. 19:1411–1419. https: / / doi .org/ 10 .1359/ JBMR .040604.

Kovacs, C. S. 2017. The skeleton is a storehouse of mineral that is plundered during lactation and (fully?) replenished afterwards. J. Bone Miner. Res. 32:676–680. https: / / doi .org/ 10 .1002/ jbmr .3090.

Krajisnik, T., P. Björklund, R. Marsell, Ö. Ljunggren, G. Åkerström, K. B. Jonsson, G. Westin, and T. E. Larsson. 2007. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1α-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. J. Endocrinol. 195:125–131. https: / / doi .org/ 10 .1677/ JOE -07 -0267.

Kumar, R., and J. R. Thompson. 2011. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J. Am. Soc. Nephrol. 22:216–224. https: / / doi .org/ 10 .1681/ ASN .2010020186.

Laporta, J., K. P. Keil, C. M. Vezina, and L. L. Hernandez. 2014a. Peripheral serotonin regulates maternal calcium trafficking in mammary epithelial cells during lactation in mice. PLoS One 9:e110190. https: / / doi .org/ 10 .1371/ journal .pone .0110190.

Laporta, J., K. P. Keil, S. R. Weaver, C. M. Cronick, A. P. Prichard, T. D. Crenshaw, G. W. Heyne, C. M. Vezina, R. J. Lipinski, and L. L. Hernandez. 2014b. Serotonin regulates calcium homeostasis in lactation by epigenetic activation of hedgehog signaling. Mol. Endocrinol. 28:1866–1874. https: / / doi .org/ 10 .1210/ me .2014 -1204.

Laporta, J., S. A. Moore, S. R. Weaver, C. M. Cronick, M. Olsen, A. P. Prichard, B. P. Schnell, T. D. Crenshaw, F. Penagaricano, R. M. Bruckmaier, and L. L. Hernandez. 2015. Increasing serotonin concentrations alter calcium and energy metabolism in dairy cows. J. Endocrinol. 226:43–55. https: / / doi .org/ 10 .1530/ JOE -14 -0693.

Lean, I. J., P. J. DeGaris, D. M. McNeil, and E. Block. 2006. Hypocalcemia in dairy cows: Meta-analysis and dietary cation anion difference theory revisited. J. Dairy Sci. 89:669–684. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .S0022 -0302(06)72130 -0.

Li, Y. C., M. Amling, A. E. Pirro, M. Priemel, J. Meuse, R. Baron, G. Delling, and M. B. Demay. 1998. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. Endocrinology 139:4391–4396. https: / / doi .org/ 10 .1210/ endo .139 .10 .6262.

Ma, Y. L., R. L. Cain, D. L. Halladay, X. Yang, Q. Zeng, R. R. Miles, S. Chandrasekhar, T. J. Martin, and J. E. Onyia. 2001. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. Endocrinology 142:4047– 4054. https: / / doi .org/ 10 .1210/ endo .142 .9 .8356.

Neville, M. C., and C. D. Watters. 1983. Secretion of calcium into milk. J. Dairy Sci. 66:371–380. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .S0022 -0302(83)81802 -5.

Oetzel, G. R. 1991. Meta-analysis of nutritional risk factors for milk fever in dairy cattle. J. Dairy Sci. 74:3900–3912. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .S0022 -0302(91)78583 -4.

Peterson, A. B., M. W. Orth, J. P. Goff, and D. K. Beede. 2005. Periparturient responses of multiparous Holstein cows fed different dietary phosphorus concentrations prepartum. J. Dairy Sci. 88:3582– 3594. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .S0022 -0302(05)73043 -5.

Reinhardt, T. A., and R. L. Horst. 1999. Ca2+-ATPases and their expression in the mammary gland of pregnant and lactating rats. Am. J. Physiol. 276:C796–C802. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajpcell .1999 .276 .4 .C796.

Reinhardt, T. A., J. D. Lippolis, G. E. Shull, and R. L. Horst. 2004. Null mutation in the gene encoding plasma membrane Ca2+-ATPase isoform 2 impairs calcium transport into milk. J. Biol. Chem. 279:42369–42373. https: / / doi .org/ 10 .1074/ jbc .M407788200

Reinhardt, T. A., R. L. Horst, and J. P. Goff. 1988. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in ruminants. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 4:331–350. https: / / doi .org/ 10 .1016/ S0749 -0720(15)31052 -5

Rodney, R. M., N. Martinez, E. Block, L. L. Hernandez, P. Celi, C. D. Nelson, J. E. P. Santos, and I. J. Lean. 2018a. Effects of prepartum dietary cation-anion difference and source of vitamin D in dairy cows: Vitamin D, mineral, and bone metabolism. J. Dairy Sci. 101:2519–2543. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2017 -13737.

Rodríguez, E. M., A. Bach, M. Devant, and A. Aris. 2016. Is calcitonin an active hormone in the onset and prevention of hypocalcemia in dairy cattle? J. Dairy Sci. 99:3023–3030. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2015 -10229.

Schiavi, S. C., and R. Kumar. 2004. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. Kidney Int. 65:1–14. https: / / doi .org/ 10 .1111/ j .1523 -1755 .2004 .00355 .x.

Shappell, N. W., J. H. Herbein, L. J. Deftos, and R. J. Aiello. 1987. Effects of dietary calcium and age on parathyroid hormone, calcitonin and serum and milk minerals in the periparturient dairy cow. J. Nutr. 117:201–207. https: / / doi .org/ 10 .1093/ jn/ 117 .1 .201.

Shimada, T., H. Hasegawa, Y. Yamazaki, T. Muto, R. Hino, Y. Takeuchi, T. Fujita, K. Nakahara, S. Fukumoto, and T. Yamashita. 2004b. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J. Bone Miner. Res. 19:429–435. https: / / doi .org/ 10 .1359/ JBMR .0301264.

Shimada, T., M. Kakitani, Y. Yamazaki, H. Hasegawa, Y. Takeuchi, T. Fujita, S. Fukumoto, K. Tomizuka, and T. Yamashita. 2004a. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J. Clin. Invest. 113:561–568. https: / / doi .org/ 10 .1172/ JCI200419081.

Slater, C. J., E. L. Endres, S. R. Weaver, A. A. Cheng, M. R. Lauber, S. F. Endres, E. Olstad, A. DeBruin, P. M. Crump, E. Block, and L. L. Hernandez. 2018. Interaction of 5-hydroxy-l-tryptophan and negative dietary cation-anion difference on calcium homeostasis in multiparous peripartum dairy cows. J. Dairy Sci. 101:5486–5501. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2017 -13938.

Thilsing-Hansen, T., R. J. Jorgensen, J. M. Enemark, and T. Larsen. 2002. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on periparturient calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis. J. Dairy Sci. 85:1855–1862. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .S0022 -0302(02)74259 -8.

Trouvin, A. P., and V. Goeb. 2010. Receptor activator of nuclear factor- kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. Clin. Interv. Aging 5:345–354.

van de Braak, A. E., A. T. van ’t Klooster, and A. Malesteint. 1986. Influence of prepartum calcium intake on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows fed at a high prepartum feeding level. Vet. Q. 8:24–37. https: / / doi .org/ 10 .1080/ 01652176 .1986 .9694014.

VanHouten, J. N., and J. J. Wysolmerski. 2007. Transcellular calcium transport in mammary epithelial cells. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 12:223–235. https: / / doi .org/ 10 .1007/ s10911 -007 -9057 -1.

VanHouten, J. N., and J. J. Wysolmerski. 2013. The calcium-sensing receptor in the breast. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 27:403–414. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .beem .2013 .02 .011.

Vieira-Neto, A., I. R. P. Lima, F. Lopes Jr., C. Lopera, R. Zimpel, L. D. P. Sinedino, K. C. Jeong, K. Galvão, W. W. Thatcher, C. D. Nelson, and J. E. P. Santos. 2017. Use of calcitriol to maintain postpartum blood calcium and improve immune function in dairy cows. J. Dairy Sci. 100:5805–5823. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2016 -12506.

Weaver, S. R., A. P. Prichard, E. L. Endres, S. A. Newhouse, T. L. Peters, P. M. Crump, M. S. Akins, T. D. Crenshaw, R. M. Bruckmaier, and L. L. Hernandez. 2016. Elevation of circulating serotonin improves calcium dynamics in the peripartum dairy cow. J. Endocrinol. 230:105–123. https: / / doi .org/ 10 .1530/ JOE -16 -0038.

Wysolmerski, J. J. 2010. Interactions between breast, bone, and brain regulate mineral and skeletal metabolism during lactation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1192:161–169. https: / / doi .org/ 10 .1111/ j .1749 -6632 .2009 .05249 .x.