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

چکیده :

در سال های 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 میانجی گری 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 پیشرفت های 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 مکمل های 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 مدیریتی ما برای گاوهای دوره انتقال حیاتی خواهند بود. استمرار تلاش های 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

مقدمه:

گاوهای شیری توانایی بسیار شگرفی در انتقال کارآمد مواد معدنی ضروری به داخل شیر دارند. هیپوکلسمی پس از زایمان [1]نتیجه انتقال مقدار زیادی کلسیم به داخل شیر در آغاز دوره شیردهی است. مدت زمان زیادی است که ضایعه زمین‌گیری و فلج بعد از زایمان، که اصطلاحا "تب شیر[2]" نامیده می‌شود، شناخته شده و همچنین نزدیک به یک قرن است که مشخص شده علت آن هیپوکلسمی می‌باشد. جای تعجب است که با وجود افزایش چشمگیر میزان تولید شیر توسط هر راس گاو طی دهه های اخیر، شیوع تب شیر افزایش نیافته است (Curtis et al., 1983; Reinhardt et al., 2011). با این وجود بروز هیپوکلسمی تحت بالینی[3] تشدید شده است. به دلیل وابستگی برخی فرآیندهای فیزیولوژیکی مهم بدن به کلسیم، هیپوکلسمی تحت بالینی تاثیرات منفی قابل توجهی را بر سلامت و عملکرد تولیدی گاوهای شیری خواهد گذاشت. تلاش تحقیقات اخیر در راستای درک بهتر سازوکارهای جذب کلسیم و بهینه‌سازی جذب آن از طریق روش‌های تغذیه‌ای و مدیریتی می‌باشد.

سیلان کلسیم در گاوهای شیری:

در آغاز دوره شیردهی، در زمان بسیار کوتاهی نیاز گاوهای شیری به کلسیم به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. هورست و همکاران[4] (۲۰۰۵) نشان دادند که در انسان و موش‌های صحرایی از دست دادن روزانه کلسیم، به عنوان تابعی از وزن متابولیکی (وزن زنده به توان ۰/۷۵)، در آغاز دوره تولید شیر (۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن متابولیکی) کمتر از اواخر دوره آبستنی (۲۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن متابولیکی) می‌باشد و این در حالی است که گاوهای شیری با افزایش این مقدار از ۸۰ به ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن متابولیکی دچار چالش می‌شوند. حتی اگر میزان دقیق این از دست دادن روزانه به عواملی همچون مقدار شیر تولیدی، غلظت کلسیم شیر و مدیریت دام‌ها طی دوره خشکی و روزهای ابتدای شیردهی بستگی داشته باشد، میزان تقاضای کلسیم کاهش نیافته و برعکس همواره در اواخر در ابتدای دوره‌ی شیردهی به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. مان و همکاران[5] (۲۰۱۶) گزارش کردند در صورتی که دوشش ۶۰ دقیقه پس از زایش انجام شود ۶/۸ کیلوگرم آغوز برداشت خواهد شد. با توجه به این نکته که غلظت کلسیم آغوز بیشتر از غلظت کلسیم در شیر معمولی بوده و همچنین تنها ۲ الی ۴ گرم کلسیم در بدن بازچرخ می‌گردد، برای تولید ۱۰ کیلوگرم آغوز مخزن کلسیم پلاسما باید حدود ۱۰ مرتبه تعویض شود، و این در حالی است که برای فرآیند معدنی شدن استخوان‌های جنینی تنها ۳ مرتبه تعویض کافی است. دفع کلیوی کلسیم در نشخوارکنندگان، برخلاف حیوانی مانند اسب، بسیار کم است (۰/۵ الی ۲ گرم در روز)؛ بنابراین کاهش دفع کلسیم از طریق ادرار توان جبران افزایش ناگهانی نیاز به کلسیم را نخواهد داشت. همچنین دسترسی سریع به مخازن استخوانی کلسیم تنها می‌تواند ۶ الی ۱۰ گرم از این میزان را تامین نماید. بنابراین برای متعادل شدن این افزایش تقاضای کلسیم، به تحریک سریع بافت استخوان برای تجزیه بیشتر و سازگاری برای جذب کلسیم در دستگاه گوارش نیاز است (Reinhardt et al., 1988; Horst et al., 2005). در بررسی حاضر به مباحثی پیرامون اهمیت هیپوکلسمی، سازوکارهای لازم و تنظیمات دورن‌زادی برای حفظ مقادیر طبیعی کلسیم و همچنین رهیافت‌های مختلف موجود برای بهبود هومئوستازی کلسیم، با توجه به نحوه عملکرد مختلف آن‌ها، پرداخته می‌شود.

---

[1] Postpartum hypocalcemia
[2] Milk fever
[3] Subclinical hypocalcemia
[4] Horst et al. (2005)
[5] Mann et al. (2016)

نقش فیزیولوژیک کلسیم:

نقش و فعالیت‌های فیزیولوژیکی کلسیم در معدنی‌سازی استخوان‌ها، انعقاد خون، حفظ پتانسیل عمل در قلب، پیام‌رسانی سلولی به عنوان یک پیام‌رسان ثانویه و الزام وجود آن برای انقباض عضلات ایجاب می‌کند تا غلظت کلسیم در مایعات داخل و خارج سلولی به شدت کنترل شود. همچنین هیپوکلسمی شدید منجر به فلجی کاذب[1] و حتی مرگ می‌گردد. حتی کوچکترین اختلالات در هومئوستازی کلسیم می‌تواند بر فعالیت عضلات، غدد درون‌ریز و سیستم ایمنی تاثیر منفی داشته باشد، که همین امر توضیح دهنده تاثیر منفی هیپوکلسمی بر سلامت و عملکرد گاوهای شیری می‌باشد.

نقش کلسیم در عملکرد عضلات پیامدهای قابل توجهی را روی زایمان و عملکرد دستگاه گوارش گاوهای آبستن خواهد داشت. کلسیم خارج سلولی در تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی و عضلانی دخیل است (Han et al., 2015). در عضله صاف[2] حضور کلسیم برای همزمانی تحریک- انقباض حیاتی است. علاوه بر این القاء هیپوکلسمی تحت بالینی (۰/۹ میلی‌مول یون کلسیم) از طریق تزریق Na_2EDTA منجر به کاهش مصرف ماده خشک و فعالیت نشخوار گاوهای غیرشیرده گردید (Hansen et al., 2003).

همچنین نقش کلسیم به عنوان پیام‌رسان ثانویه اهمیت بسزایی در عملکرد صحیح سیستم ایمنی و غدد درون‌ریز گاوهای پیش از زایش دارد. اختلال در عملکرد سیستم ایمنی و غدد درون‌ریز گاوها پیش از زایش به عنوان کلیدی‌ترین عامل بیماری‌ها و مشکلات شایع در این دوره شناخته می‌شود. بسیاری از گیرنده‌های خارج سلولی هورمون‌ها و سلول‌های ایمنی، برای پیام رسانی از مسیر داخل سلولی کلسیمی اینوزیتول تری‌فسفات استفاده می‌کنند. به عنوان مثال در نوتروفیل‌ها، در پاسخ به پیام‌های تحریک سیستم ایمنی، اینوزیتول تری‌فسفات حاصل از هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۵و۴- بیس‌فسفات توسط فسفولیپاز C، منجر به آزادسازی کلسیم ذخیره شده در شبکه آندوپلاسمی می‌گردد. آزادسازی داخل سلولی کلسیم از شبکه آندوپلاسمی، به عنوان ذخایر کلسیم، متعاقبا منجر به آغاز سیلان کلسیم خارج سلولی به داخل سلول از طریق تعامل با مولکولی استرومایی[3] و کانال‌های فعال آزادسازی کلسیم طی فرآیندی موسوم به "ورود وابسته به فعالیت کلسیم رها شده از ذخایر[4]" خواهد شد (Clemens and Lowell, 2015). افزایش غلظت کلسیم در داخل سلول از طریق مسیر ورود وابسته به فعالیت کلسیم رها شده از ذخایر منجر به آغاز برخی عملکردهای نوتفوفیل‌ها همچون دگرانوله شدن[5]، کیموتاکسی[6]، تولید گونه‌های فعال اکسیژن[7] و فاگوسیتوز[8] می‌گردد (Immler et al., 2018). نقش کلسیم به عنوان یک پیام‌رسان ثانویه در سلول‌های ایمنی و سلوهای بتای پانکراس احتمالا توضیح دهنده علت کاهش غلظت انسولین و فعالیت نوتروفیل‌ها در گاوهای شیری مبتلا به هیپوکلسمی تحت بالینی خواهد بود (Martinez et al.,2014).

تاثیر هیپوکلسمی بر سلامت و تولید:

به طور گسترده پذیرفته است که مشکلاتی همچون جابه‌جایی شیردان، کتوز، التهاب عفونی رحم، جفت ماندگی، ورم پستان، تلفات و کاهش تولید شیر متعاقب فلجی پس از زایمان به وجود می‌آیند، با این حال این مشکل کمتر از ۵۰ درصد گاوهای پیش از زایش را تحت تاثیر قرار می‌دهد و این بدان معناست که تاثیر بزرگی بر عملکرد تولیدی و سلامت دام‌ها در سطح گله نخواهد گذاشت. با این حال هیپوکلسمی تحت بالینی شهود کمتر اما شیوع بیشتری داشته و به همین جهت تولید و سلامت حیوانات را در سطح گله تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعات اخیر با به کار گیری روش تشخصی آستانه کلسیم تام سرم یا پلاسما در ساعات ۲۴ و ۴۸ پس از

---

[1] Paresis
[2] Smooth muscle
[3] Stromal interaction molecule
[4] Store-operated Ca entry
[5] Degranulation
[6] Chemotaxis
[7] Reactive oxygen species (ROS)
[8] Phagocytosis

زایمان، در دامنه ۲ الی ۲/۵ میلی‌مول در هر لیتر، نشان دادند که هیپوکلسمی تحت بالینی می‌تواند بیش از ۵۰ درصد گاوهای تازه‌زا را درگیر سازد (Reinhardt et al., 2011; Martinez et al., 2012). این مطالعات و سایر تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهند احتمال ابتلای گاوهای دارای هیپوکلسمی تحت بالینی به بیماری‌های پس از زایمان ۳ الی ۵ برابر بیشتر از گاوهای دارای دارای سطوح طبیعی کلسیم است. همچنین احتمال حذف دام‌های مبتلا به هیپوکلسمی تحت بالینی در اوایل دوره شیردهی ۵۰ درصد بیشتر از دام‌های طبیعی است (Chapinal et al., 2011; Rodríguez et al., 2017; Venjakob et al., 2018). جالب توجه است که مطالعات صورت گرفته نتایج متفاوتی را تاثیر هیپوکلسمی تحت بالینی بر عملکرد تولید شیر ارائه نموده اند که ممکن است این تناقضات با طبقه‌بندی شیوع شناسی و تشخیص هیپوکلسمی تحت بالینی قابل توضیح باشد.

مطالعه اخیر انجام شده توسط سایکستا و همکاران[1] (۲۰۱۷) نشان داد شانس آبستنی در اولین تلقیح برای گاوهای دارای غلظت کلسیم تام کمتر از ۲/۱۵ میلی‌مول در هر لیتر سرم خون در روزهای ۱، ۲ و ۳ شیردهی، که این محقق آن را هیپوکلسمی تحت بالینی مزمن [2]می‌نامد، ۷۰ درصد کمتر از گاوهای دارای غلظت طبیعی کلسیم است. بنابراین این احتمال وجود دارد که غلظت کلسیم در یک زمان مشخص به صورت مطلق موثر نبوده و تداوم هیپوکلسمی تحت بالینی عامل آسیب‌رسان اصلی برای گاوهای تازه‌زا باشد. این فرضیه با نتایج تحقیقات نوس و کالیگوس (a,b ۲۰۱۸) مطابقت دارد. این محققان نشان دادند گاوهای طبیعی از نظر بالینی با غلظت پایین کلسیم در زمان زایش و روز اول شیردهی کمتر به بیماری‌های رایج در گاوهای تازه‌زا مبتلا شده و متعاقبا شیر بیشتری نسبت به گاوهای دارای غلظت طبیعی کلسیم تولید می‌نمایند. برعکس گاوهایی که به صورت مداوم دچار هیپوکلسمی تحت بالینی هستند، به ترتیب از ۲ الی ۴ روز برای گاوهای شکم اول تا گاوهای چندشکم زایش، نسبت به گاوهای دارای غلظت طبیعی کلسیم بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌های اوایل دوره شیردهی و کاهش تولید شیر قرار دارند. بررسی پیوسته شیوع و سازوکارهای تنظیم هیپوکلسمی، همانگونه که در زیر مورد بحث قرار گرفته است، تخستین قدم برای پاسخ به این پرسش است که چرا پس از زایش برخی گاوها دارای غلظت طبیعی کلسیم هستند در حالی که گروهی دیگر هیپوکلسمی تحت بالینی موقت و یا مداومی را تجربه می‌کنند.

سهامی خاص

سازوکارهای انتقال کلسیم:

جذب روده‌ای و کلیوی کلسیم و سازکارهای بازجذب آن:

بیشتر دانش ما در رابطه با سازوکارهای انتقال کلسیم از مطالعات انجام شده بر روی جوندگان ریشه می‌گیرد. گرچه بسیاری از جنبه‌ها را می‌توان به نشخوارکنندگان نیز تعمیم داد، با این حال تفاوت‌های بسیار واضحی نیز بین تک معده‌ای‌ها و نشخوارکنندگان در این رابطه وجود دارد. در ادامه برخی نتایج حاصل از تحقیقات صورت گرفته بر روی نشخوارکنندگان ارائه شده است.

با توجه به غلظت کلسیم موجود در مجرای گوارشی، شیب الکتریکی ایجاد شده در بافت پوششی مجاری، سد تشکیل شده توسط پروتئین‌های اتصالات محکم و نیرویی که توسط کشش محلول تولید شده و منجر به انتقال آب می‌گردد، جذب کلسیم از مجاری گوارشی و کلیوی با عبور از عرض سلول‌های پوششی و یا عبور از فضای بین سلولی صورت می‌پذیرد (Bronner, 1987; Hoenderop et al., 2005; Goff, 2018). مشخص شده است که کلودین‌های ۲ و ۱۲ موجود در سلول‌های Caco-2 روده منجر به افزایش نفوذپذیری فضای بین سلولی پوششی این بافت نسبت به کلسیم می شوند (Fujita et al., 2008). همچنین تحریک سازوکارهای درگیر در هومئوستازی کلسیم از طریق اعمال محدودیت‌های تغذیه‌ای در رابطه با کلسیم جیره بزهای درحال

[1] Caixeta et al. (2017)

[2] Chronic subclinical hypocalcemia

رشد منجر به افزایش بیان کلودین‌های ۲ و ۱۲ در روده این حیوانات گردید (Elfers et al., 2016). در کلیه ۷۰ درصد از کلسیم فیلتر شده تحت تاثیر نیروی کشش محلول با عبور از فضای بین سلولی در لوله نزدیک[1] بازجذب می‌گردد (Friedman and Gesek, 1995). بیش از ۲۰ درصد از کلسیم نیز در بخش ضخیم بالارونده پیچ هنله، یعنی مکانی که بیرون راندن کلر از غشاء قاعده‌ای- جانبی و ترشح پتاسیم از غشاء رأسی سلول‌های پوششی منجر به برداشت الکتریکی- هسته‌ای سدیم ، پتاسیم و کلر از طریق انتقال دهنده‌های مشترک N+- K+- 2Cl- و در نتیجه ایجاد یک اختلاف پتانسیل الکتریکی مثبت بین مجرا و بافت پوششی می‌شود، باز جذب می‌گردد (Lassiter et al., 1963). اتصالات محکم حاوی کلودین‌های ۱۶ که منجر به افزایش نفوذپذیری کاتیون‌ها می‌شود، کودین‌های ۱۹ که مانع نفوذپذیری آنیون‌ها می‌شود و کلودین‌های ۱۴ که با میانجی‌گری کلودین‌های ۱۶ نفوذپذیری را نسبت به کاتیون‌ها کاهش می‌دهد، می باشند (Negri, 2015).

مشخص شده است که انتقال فعال کلسیم از عرض سلول‌های پوششی در غیاب شیب غلظت مطلوب به طور کلی دارای ۳ مرحله است. در روده باریک کلسیم پس از ورود به سلول از طریق کانال‌های کلسیمی TRPV6[2] (Peng et al., 1999)، متصل به پروتئین‌های سیتوزولی Calbindin-D9K[3] به غشاء قاعده‌ای- جانبی سلول‌های بافت پوششی منتقل شده (Bronner, 1987) و غالبا به وسیله ایزوفرم 1b پروتئین انتقالی Ca^{2+}-ATPase به خارج از غشاء رانده می‌شود (van Abel et al., 2003). این پروتئین انتقالی در روده کوچک گوسفند، بز و گاو یافت شده است (Yamagishi et al., 2006; Wilkens et al., 2011; Wilkens et al., 2012b; Schröder et al., 2015). در لوله دور[4] کلیوی برداشت کلسیم عمدتا از طریق کانال‌های کلسیمی TRPV5[5] (Hoenderop et al., 1999) واقع در غشاء رأسی سلول‌های بافت پوششی صورت گرفته و پس از اتصال به $Calbindin\text{-}D_{28K}$ از غشاء قاعده‌ای- جانبی توسط تبادل کننده فعال سدیم- کلسیم نوع ۱[6] (NCX1) به بیرون از سلول رانده می‌شود (Hoenderop et al., 2000). در تک معده‌ای ها و نشخوارکنندگان کوچک مداخله ۱و۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D [$1,25\ (OH)_2\ D_3$]، به عنوان شک فعال ویتامین D، به جز NCX1 منجر به افزایش قابل توجه در فعالیت سایر سازکارهای انتقال کلسیم ذکر شده در بالا می‌گردد. در بز، در پاسخ کمبود کلسیم در جیره، ویتامین D_3 بیان پروتئین‌های انتقال دهنده روده‌ای کلسیم و در نتیجه جذب آن را افرایش افزایش می‌دهد، در حالی که در مورد گوسفند اینگونه نیست. در رابطه با انتقال کلیوی کلسیم نه در گوسفند و نه در بز کمبود کلسیم جیره منجر به کاهش دفع و یا افزایش بیان پروتئین‌های انتقال دهنده کلسیم نشد (Hoenderop et al., 2000; Wilkens et al., 2011; Wilkens et al., 2012b; Herm et al., 2015). مطالعات مشابهی بر روی گاو انجام نشده است.

جذب کلسیم در شکمبه:

از مقایسه نرخ سیلان کلسیم در شکمبه با نرخ سیلان مانیتول برای تخمین میزان انتقال آب در سلول‌های بافت پوششی استفاده می‌گردد. بررسی نرخ سیلان نشان می‌دهد بافت پوششی مطبق شکمبه برای جذب مقدار قابل توجهی کلسیم از طریق مایع بینابینی بسیار متراکم است، مگر آنکه غلظت کلسیم موجود در مجرای گوارشی با استفاده از مکمل‌ها و بولوس‌های کلسیم به طرز چشمگیری افزایش یابد (Schröder and Breves, 2006; Wilkens et al., 2011; Wilkens et al., 2012b). در زیر روش‌های کاربردی انتقال فعال کلسیم در شکمبه گونه‌های مختلف نشخوارکنندگان شرح داده است. با توجه به عدم بیان TRPV6 و $CaBP_{D9K}$

---

[1] Proximal tubule
[2] Transient Receptor Potential Vanilloid Channel Type 6
[3] $CaBP_{D9K}$
[4] Distal tubule
[5] Transient Receptor Potential Vanilloid Channel Type 5
[6] Active sodium-calcium exchanger type 1

در بافت پوششی شکمبه گوسفند، بز و گاو؛ و این واقعیت که در اندازه‌گیری‌های صورت گرفته به وسیله محفظه Ussing[1]، هیچ یک از دو عامل کمبود طولانی مدت کلسیم در جیره گوسفند و بز و استفاده از $1,25\ (OH)_2\ D_3$ در مقادیری بیش از میزان طبیعی بیولوژیک آن منجر به افزایش نرخ سیلان خالص کلسیم از عرض سلول‌های بافت پوششی شکمبه نشده است، به نظر می‌رسد انتقال فعال کلسیم در شکمبه از طریق سازوکارهای کلاسیک ذکر شده برای روده انجام نمی‌شود (Schröder et al., 2001; Wilkens et al., 2011; Wilkens et al., 2012b; Schröder et al., 2015).

از آنجایی که برآورد انتقال کلسیم در شکمبه تحت شرایط برون‌تنی به حضور اسیدهای چرب کوتاه زنجیر وابسته است (Uppal et al., 2003)، سازوکاری برپایه انتقال رأسی از طریق سامانه تبادلی Ca^{2+}/H^+ مورد بحث قرار گرفت اما هرگز اثبات نشد (Lutz and Scharrer, 1991; Schröder et al., 2015). دیگر روش احتمالی برای برداشت کلسیم از غشاء رأسی سلوهای بافت پوششی TRPV3[2] می‌باشد. مطالعات برون‌تنی و درون‌تنی نشان داده است که آگونیست‌های[3] این کانال علاوه بر تحریک انتقال کلسیم، انتقال آمونیاک یونیزه شده[4] و سدیم را نیز تحریک می‌نمایند (Rosendahl et al., 2016; Schrapers et al., 2018; Braun et al., 2019). ممکن است وجود و فعالیت یک سازوکار پیچیده‌تر تبادل یونی توضیح دهنده یافته‌های حاصل از محفظه Ussing که نشان می‌دهند تغذیه حیوانات با جیره‌ای دارای DCAD منفی بر نسبت تبدیل شکل خنثی الکتریکی انتقال کلسیم از لایه مخاطی به لایه سروزی به شکل مبتنی بر تولید شیب الکتریکی تاثیرگذار است، باشد (Wilkens et al., 2016).

گرچه این سازوکار تاکنون کاملا مشخص نشده است، اما مطالعه صورت گرفته بر روی موش‌های double-knockout شده یک روش انتقال فعال روده‌ای کلسیم جایگزین وابسته به TRPV6 و $CaBP_{D9K}$ را پیشنهاد می‌نماید (Benn et al., 2008). مشاهده شده است در موش‌ها جذب کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ $Ca_V1.3$ که به وسیله انتقال دهنده سدیم متصل به گلوکز نوع ۱ به انتقال دهنده گلوکز متصل است، صورت می‌پذیرد (Morgan et al., 2003; Morgan et al., 2007). این نتایج نشان می‌دهند که حتی در صورت عدم وجود سازوکار انتقال همزمان گلوکز و کلسیم، روش‌های دیگری، متفاوت از سازوکارهای ذکر شده برای روده باریک، برای انتقال کلسیم از عرض سلول‌های بافت پوششی شکمبه وجود دارد. مطالعات اخیر با تاکید بر اهمیت جذب کلسیم در پیش‌معده نشان می‌دهند که رابطه‌ای بین هیپوکلسمی و جذب ناقص کلسیم از شکمبه وجود دارد (Hyde et al., 2019) که نیاز است تحقیقات بیشتری بر روی این موضوع صورت بپذیرد.

---

[1] Ussing chamber

[2] Receptor Potential Vanilloid Channel Type 3

[3] Agonist

[4] NH_4

منابع :

Benn, B. S., D. Ajibade, A. Porta, P. Dhawan, M. Hediger, J. B. Peng, Y. Jiang, G. T. Oh, E. B. Jeung, L. Lieben, R. Bouillon, G. Carmeliet, and S. Christakos. 2008. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. Endocrinology 149:3196–3205. https: / / doi .org/ 10 .1210/ en .2007 -1655.

Braun, H. S., K. T. Schrapers, K. Mahlkow-Nerge, F. Stumpff, and J. Rosendahl. 2019. Dietary supplementation of essential oils in dairy cows: Evidence for stimulatory effects on nutrient absorption. Animal 13:518–523. https: / / doi .org/ 10 .1017/ S1751731118001696.

Bronner, F. 1987. Intestinal calcium absorption: Mechanisms and applications. J. Nutr. 117:1347–1352. https: / / doi .org/ 10 .1093/ jn/ 117 .8 .1347.

Caixeta, L. S., P. A. Ospina, M. B. Capel, and D. V. Nydam. 2017. Association between subclinical hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows. Theriogenology 94:1–7. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .theriogenology .2017 .01 .039.

Chapinal, N., M. Carson, T. F. Duffield, M. Capel, S. Godden, M. Overton, J. E. Santos, and S. J. LeBlanc. 2011. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. J. Dairy Sci. 94:4897–4903. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2010 -4075.

Clemens, R. A., and C. A. Lowell. 2015. Store-operated calcium signaling in neutrophils. J. Leukoc. Biol. 98:497–502. https: / / doi .org/ 10 .1189/ jlb .2MR1114 -573R.

Curtis, C. R., H. N. Erb, C. J. Sniffen, R. D. Smith, P. A. Powers, M. C. Smith, M. E. White, R. B. Hillman, and E. J. Pearson. 1983. Association of parturient hypocalcemia with eight eriparturient disorders in Holstein cows. J. Am. Vet. Med. Assoc. 183:559–561.

Elfers, K., I. Marr, M. R. Wilkens, G. Breves, M. Langeheine, R. Brehm, and A. S. Muscher-Banse. 2016. Expression of tight junction proteins and cadherin 17 in the small intestine of young goats offered a reduced N and/or Ca diet. PLoS One 11:e0154311. https: / / doi .org/ 10 .1371/ journal .pone .0154311.

Friedman, P. A., and F. A. Gesek. 1995. Cellular calcium transport in renal epithelia: Measurement, mechanisms, and regulation. Physiol. Rev. 75:429–471. https: / / doi .org/ 10 .1152/ physrev .1995 .75 .3 .429.

Fujita, H., K. Sugimoto, S. Inatomi, T. Maeda, M. Osanai, Y. Uchiyama, Y. Yamamoto, T. Wada, T. Kojima, H. Yokozaki, T. Yamashita, S. Kato, N. Sawada, and H. Chiba. 2008. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca2+ absorption between enterocytes. Mol. Biol. Cell 19:1912– 1921. https: / / doi .org/ 10 .1091/ mbc .e07 -09 -0973.

Goff, J. P. 2018. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid-base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. J. Dairy Sci. 101:2763–2813. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2017 -13112.

Han, P., B. J. Trinidad, and J. Shi. 2015. Hypocalcemia-induced seizure: Demystifying the calcium paradox. ASN Neuro 7. https: / / doi .org/ 10 .1177/ 1759091415578050.

Hansen, S. S., P. Norgaard, C. Pedersen, R. J. Jorgensen, L. S. Mellau, and J. D. Enemark. 2003. The effect of subclinical hypocalcaemia induced by Na2EDTA on the feed intake and chewing activity of dairy cows. Vet. Res. Commun. 27:193–205. https: / / doi .org/ 10 .1023/ A: 1023340506782.

Herm, G., A. S. Muscher-Banse, G. Breves, B. Schröder, and M. R. Wilkens. 2015. Renal mechanisms of calcium homeostasis in sheep and goats. J. Anim. Sci. 93:1608–1621. https: / / doi .org/ 10 .2527/ jas .2014 -8450.

Hoenderop, J. G., A. W. van der Kemp, A. Hartog, S. F. van de Graaf, C. H. van Os, P. H. Willems, and R. J. Bindels. 1999. Molecular identification of the apical Ca2+ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. J. Biol. Chem. 274:8375–8378. https: / / doi .org/ 10 .1074/ jbc .274 .13 .8375.

Hoenderop, J. G., B. Nilius, and R. J. Bindels. 2005. Calcium absorption across epithelia. Physiol. Rev. 85:373–422. https: / / doi .org/ 10 .1152/ physrev .00003 .2004.

Hoenderop, J. G., P. H. Willems, and R. J. M. Bindels. 2000. Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 278:F352–F360. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajprenal .2000 .278 .3 .F352.

Horst, R. L., J. P. Goff, and T. A. Reinhardt. 2005. Adapting to the transition between gestation and lactation: Differences between rat, human and dairy cow. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 10:141–156. https: / / doi .org/ 10 .1007/ s10911 -005 -5397 -x.

Hyde, M. L., M. R. Wilkens, and D. R. Fraser. 2019. In vivo measurement of strontium absorption from the rumen of dairy cows as an index of calcium absorption capacity. J. Dairy Sci. 102:5699–5705. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2018 -16052.

Immler, R., S. I. Simon, and M. Sperandio. 2018. Calcium signalling and related ion channels in neutrophil recruitment and function. Eur. J. Clin. Invest. 48(Suppl. 2):e12964. https: / / doi .org/ 10 .1111/ eci .12964.

Lassiter, W. E., C. W. Gottschalk, and M. Mylle. 1963. Micropuncture study of renal tubular reabsorption of calcium in normal rodents. Am. J. Physiol. 204:771–775. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajplegacy .1963 .204 .5 .771.

Lutz, T., and E. Scharrer. 1991. Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. Exp. Physiol. 76:615–618. https: / / doi .org/ 10 .1113/ expphysiol .1991 .sp003530.

Mann, S., F. A. Leal Yepes, T. R. Overton, A. L. Lock, S. V. Lamb, J. J. Wakshlag, and D. V. Nydam. 2016. Effect of dry period dietary energy level in dairy cattle on volume, concentrations of immunoglobulin G, insulin, and fatty acid composition of colostrum. J. Dairy Sci. 99:1515–1526. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2015 -9926.

Martinez, N., C. A. Risco, F. S. Lima, R. S. Bisinotto, L. F. Greco, E. S. Ribeiro, F. Maunsell, K. Galvao, and J. E. Santos. 2012. Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. J. Dairy Sci. 95:7158–7172. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2012 -5812.

Martinez, N., L. D. Sinedino, R. S. Bisinotto, E. S. Ribeiro, G. C. Gomes, F. S. Lima, L. F. Greco, C. A. Risco, K. N. Galvão, D. Taylor-Rodriguez, J. P. Driver, W. W. Thatcher, and J. E. Santos. 2014. Effect of induced subclinical hypocalcemia on physiological responses and neutrophil function in dairy cows. J. Dairy Sci. 97:874–887. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2013 -7408.

Morgan, E. L., O. J. Mace, J. Affleck, and G. L. Kellett. 2007. Apical GLUT2 and Cav1.3: Regulation of rat intestinal glucose and calcium absorption. J. Physiol. 580:593–604. https: / / doi .org/ 10 .1113/ jphysiol .2006 .124768.

Morgan, E. L., O. J. Mace, P. A. Helliwell, J. Affleck, and G. L. Kellett. 2003. A role for Cav1.3 in rat intestinal calcium absorption. Biochem. Biophys. Res. Commun. 312:487–493. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .bbrc .2003 .10 .138.

Negri, A. L. 2015. Role of claudins in renal calcium handling. Nefrologia 35:347–352. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .nefro .2015 .06 .011.

Peng, J. B., X. Z. Chen, U. V. Berger, P. M. Vassilev, H. Tsukaguchi, E. M. Brown, and M. A. Hediger. 1999. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating

intestinal calcium absorption. J. Biol. Chem. 274:22739–22746. https: / / doi .org/ 10 .1074/ jbc .274 .32 .22739.

Reinhardt, T. A., J. D. Lippolis, B. J. McCluskey, J. P. Goff, and R. L. Horst. 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. Vet. J. 188:122–124. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .tvjl .2010 .03 .025.

Reinhardt, T. A., J. D. Lippolis, B. J. McCluskey, J. P. Goff, and R. L. Horst. 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. Vet. J. 188:122–124. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .tvjl .2010 .03 .025.

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.

Rodríguez, E. M., A. Aris, and A. Bach. 2017. Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. J. Dairy Sci. 100:7427–7434. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2016 -12210.

Rosendahl, J., H. S. Braun, K. T. Schrapers, H. Martens, and F. Stumpff. 2016. Evidence for the functional involvement of members of the TRP channel family in the uptake of Na+ and NH4 + by the ruminal epithelium. Pflugers Arch. 468:1333–1352. https: / / doi .org/ 10 .1007/ s00424 -016 -1835 -4.

Schrapers, K. T., G. Sponder, F. Liebe, H. Liebe, and F. Stumpff. 2018. The bovine TRPV3 as a pathway for the uptake of Na+, Ca2+, and NH4 +. PLoS One 13:e0193519. https: / / doi .org/ 10 .1371/ journal .pone .0193519.

Schröder, B., M. R. Wilkens, G. E. Ricken, S. Leonhard-Marek, D. R. Fraser, and G. Breves. 2015. Calcium transport in bovine rumen epithelium as affected by luminal Ca concentrations and Ca sources. Physiol. Rep. 3:e12615. https: / / doi .org/ 10 .14814/ phy2 .12615.

Schröder, B., W. Goebel, K. Huber, and G. Breves. 2001. No effect of vitamin D3 treatment on active calcium absorption across ruminal epithelium of sheep. J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med. 48:353–363. https: / / doi .org/ 10 .1046/ j .1439 -0442 .2001 .00369. x.

Uppal, S. K., K. Wolf, and H. Martens. 2003. The effect of short chain fatty acids on calcium flux rates across isolated rumen epithelium of hay-fed and concentrate-fed sheep. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.) 87:12–20. https: / / doi .org/ 10 .1046/ j .1439 -0396 .2003 .00401 .x.

van Abel, M., J. G. Hoenderop, A. W. van der Kemp, J. P. van Leeuwen, and R. J. Bindels. 2003. Regulation of the epithelial Ca^{2+} channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 285:G78–G85. https: / / doi .org/ 10 .1152/ ajpgi .00036 .2003.

Venjakob, P. L., L. Pieper, W. Heuwieser, and S. Borchardt. 2018. Association of postpartum hypocalcemia with early-lactation milk yield, reproductive performance, and culling in dairy cows. J. Dairy Sci. 101:9396–9405. https: / / doi .org/ 10 .3168/ jds .2017 -14202.

Wilkens, M. R., C. Praechter, G. Breves, and B. Schröder. 2016. Stimulating effects of a diet negative in dietary cation-anion difference on calcium absorption from the rumen in sheep. J. Anim. Physiol. Anim.

Wilkens, M. R., J. Richter, D. R. Fraser, A. Liesegang, G. Breves, and B. Schröder. 2012b. In contrast to sheep, goats adapt to dietary calcium restriction by increasing intestinal absorption of calcium. Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 163:396–406. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .cbpa .2012 .06 .011.

Wilkens, M. R., N. Mrochen, G. Breves, and B. Schröder. 2011. Gastrointestinal calcium absorption in sheep is mostly insensitive to an alimentary induced challenge of calcium homeostasis. Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 158:199–207. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .cbpb .2010 .11 .008.

Yamagishi, N., M. Miyazaki, and Y. Naito. 2006. The expression of genes for transepithelial calcium-transporting proteins in the bovine duodenum. Vet. J. 171:363–366. https: / / doi .org/ 10 .1016/ j .tvjl .2004 .10 .021.