

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی اُمّامی - متخصص داخلی - غدد  
دکتر البرز هدایتی اُمّامی - متخصص داخلی

# اندوکرینولوژی و متابولیسم - بخش ۱

## بیماری‌های استخوان و متابولیسم مواد معدنی

بیماری در افراد مسن‌تر از ۵۵ سال، در مردان ۲/۵ درصد و در زنان ۱/۶ درصد است. میزان بروز زیادی سطح فسفاتاز قلیایی (ALP)، پس از تطبیق با سن، در مردان ۱۲/۷ و در زنان ۷ در صد هزار نفر جمعیت در سال است.

### اتیولوژی

اتیولوژی بیماری پازه استخوان هنوز معلوم نیست؛ لیکن مدارکی موید اتیولوژی ارثی و ویروسی است. پانزده تا ۲۵ درصد بیماران سابقه خانوادگی دارند و اگر چنین سابقه‌ای وجود داشته باشد، شیوع بیماری پازه استخوان در بستگان درجه یک، هفت تا ده برابر است. برای چندین بیماری استخوانی خانوادگی، که هم از نظر بالینی و هم از نظر رادیولوژیک، شبیه بیماری پازه هستند، مبنای ژنتیکی واضحی یافته اند؛ این بیماران، هم نمای شدیدتری دارند و هم در سنین پائین‌تر دچار آن می‌شوند. حذف هوموزیگوت ژن TNFRSF11B که رمزگذار Osteoprotegerin است، باعث بیماری پازه جوانان می‌شود (شکل ۱).

### بیماری پازه

جوانان نام دیگری هم دارد: هیپرفسفاتازی ایدیوپاتیک خانوادگی و مشخص می‌شود با تمایز یافتن بدون کنترل استئوکلاست‌ها و استخوانخواری بدون کنترل. طرح توارث این بیماری در چندین تبارخانوادگی بزرگ، با توارث اتوزومی غالب با میزان نفوذ متغیر، مطابقت دارد. Familial expansile osteolysis، Expansile skeletal hyperphosphatasia و بیماری پازه سنین پائین با جهش‌های ژن TNFRSF11A همراهند. این ژن، رمز گذار RANK است؛ RANK هم عضوی از خانواده

### بیماری پازه استخوان

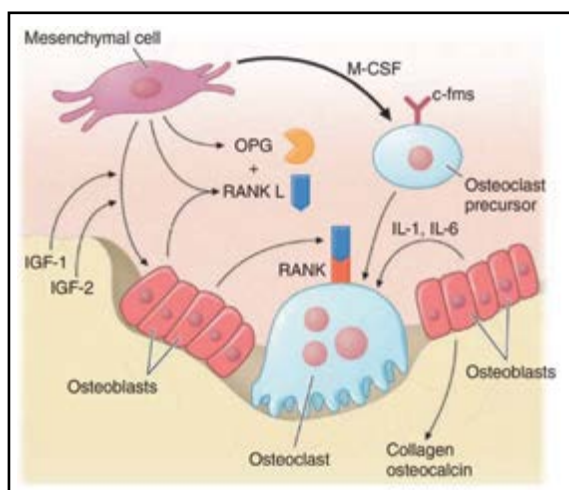
بیماری پازه اختلالی موضعی در بازسازی استخوان است؛ این اختلال، نواحی گسترده و دور از هم استخوان را فرا می‌گیرد. جریان مرضی با فعالیت بیش از حد استئوکلاست‌ها در تخریب استخوان شروع می‌شود، در پی آن جبران، استئوبلاست‌ها استخوان‌های تازه‌ای می‌سازند؛ نتیجه این جریان، موزائیک درهم ریخته‌ای از استخوان‌های اسفنجی و تیغه‌ای است. استخوان پازه، استخوانی است پُر وسعت، کم تراکمتر، و پرعروق‌تر. به همین دلیل راحت تغییر شکل می‌دهد و می‌شکند. گرچه بسیاری از بیماران، فاقد علامتند، لیکن چندان ناشایع نیست که دچار علائم شوند؛ یا مستقیماً در اثر گرفتاری استخوان نظیر درد استخوان، التهاب ثانویه مفصل Arthritis، یا شکستگی؛ یا در اثر عواقب گسترش استخوان و فشار بر بافت‌های عصبی مجاور.

### اپیدمیولوژی

فراوانی بیماری پازه در مناطق جغرافیایی مختلف بسیار باهم فرق دارد. شیوع آن در اروپای غربی (انگلستان، فرانسه، و آلمان و نه در سوئیس یا اسکاندیناوی) و در آن کسانی که از این مناطق به استرالیا، زلاندنو، آفریقای جنوبی و آمریکای شمالی و جنوبی مهاجرت کرده‌اند، بسیار زیاد است. در مردمان بومی آمریکا، آفریقا، آسیا و خاورمیانه نادر است؛ افرادی که در این مناطق گرفتار بیماری پازه می‌شود، معمولاً سرخزی از تبار اروپایی دارند. همین امر، نظریه مهاجرت را تقویت می‌کند. به دلایلی نامعلوم، هم از شیوع بیماری پازه کاسته می‌شود هم از شدت آن. شیوع آن در مردان بیشتر است و با افزایش سن زیاد می‌شود. در اتوپسی‌ها، حدود ۳ درصد افراد مسن‌تر از ۴۰ سال دچار آن هستند. شیوع نمای رادیولوژیک این

پاژه وجود دارد: پیشتازهای استئوکلاست در محیطی حاوی حامل‌های nucleocapsid یا ژن‌های ماتریکس و ویروس سرخک، به استئوکلاست‌هایی شبیه استئوکلاست‌های پاژه‌ای تبدیل می‌شوند. کاهش میزان بروز بیماری پاژه همزمان با واکسیناسیون گسترده بر علیه سرخک نیز، با نقش بالقوه ویروس در پیدایش این بیماری مطابقت دارد.

ولی در مورد نقش ویروس‌ها در ایجاد بیماری پاژه تردیدهای جدی وجود دارد. تاکنون نتوانسته‌اند در استخوان پاژه‌ای، ویروس زنده‌ای پیدا کنند و همچنین نتوانسته‌اند در نمونه‌هایی که از مبتلایان به بیماری پاژه گرفته‌اند، ژن تمام وکمال ویروسی را همانندسازی کنند. علاوه بر آن در مبتلایان به بیماری پاژه، سطح آنتی‌بادی‌های ضد پارامیکزوویروس‌ها یا سرخک زیاده‌تر از گروه شاهد نیست و سطح آن هم با شدت بیماری پاژه استخوان همبستگی ندارد.



شکل ۱) در این دیاگرام، فاکتورهای که تمایز یافتن و کار استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها را زیاد می‌کنند و نقش راه RANK دیده می‌شود. یاخته‌های استرومای مغز استخوان (یاخته‌های مزانشیمی) و استئوبلاست‌های تمایز یافته، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های متعددی، از جمله فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ (M-CSF) می‌سازند و با آنها روند تولید استئوکلاست‌ها را دگرگون می‌کنند. RANKL توسط پیشتازهای استئوبلاست و استئوبلاست‌های رسیده تولید می‌شود، به گیرنده‌های محلول تله مانند، موسوم به استئوپروترکترین (OPG) می‌چسبد و از این راه، مانع تاثیر RANKL می‌شود. راه دیگر کنش/واکنش یاخته به یاخته است بین استئوبلاست‌ها و پیشتازهای استئوکلاست، که امکان چسبیدن RANKL به گیرنده روی غشاء مربوط به خود، RANK را فراهم می‌کند و از این راه تمایز استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند و باعث افزایش کار استئوکلاست‌ها می‌شود. M-CSF به پروتئین‌های داخل سیتوپلاسمی به نام TRAF می‌چسبد؛ TRAF میانجی صدور/ اجرای دستوراتی گیرنده‌ای است که از طریق فاکتورهای رونویسی نظیر NF-KB انجام می‌گیرد. M-CSF به گیرنده خود به نام c-fms می‌چسبد؛ c-fms همسان یاخته‌ای اونکوژن fms است.

بزرگ فاکتور نکروز تومور است که برای تمایز یافتن استئوکلاست‌ها اهمیت حیاتی دارد (شکل ۱).

جهشی در Profilin1 که پروتئین آکتین کوچک و سرکوبگر تومور است، نیز باعث بیماری پاژه در سنن پائین می‌شود؛ این بیماران استعداد ابتلاء به استئوسارکوم دارند. بالاخره جهش‌هایی در ژن پروتئین حاوی Valosin، باعث سندروم نادری به نام IBMPFD می‌شود که طرح توارث اتوزومی غالب با میزان نفوذ متغیر دارد.

IBMPFD= Inclusion body myopathy with Paget's disease and frontotemporal dementia

در همان بیماری پاژه استخوان شایع‌تری که در بزرگسالی شروع می‌شود، نقش فاکتورهای ژنتیکی چندان روشن نیست. شایع‌ترین جهش‌هایی که در موارد پاژه خانوادگی و تک گیر یافته‌اند، در ژن SQSTM1 در انتهای کربنی بخش چسبنده Ubiquitin قرار دارد.

#### ژن‌های مورد نظر دیگر عبارتند از:

- ژن CSF1 روی کروموزوم 1p13 که رمزگذار فاکتور محرک کلنیسازی ماکروفاژها (M-CSF) است و سیتوکینی است که برای تمایز یافتن استئوکلاست‌ها لازم است.

- ژن RIN3 روی کروموزوم 14q32 که فاکتور مبادله گوانین را رمزگذاری می‌کند؛ نام این فاکتور 3 Rab and Ras interactor است.

- ژن OPTN روی کروموزوم 10p13 که در تنظیم فاکتور هسته‌ای KB (NF-KB) دخالت دارد.

- ژن TNFRSF11A روی کروموزوم 18q21 که رمزگذار فعال کننده گیرنده (RANK) NF-KB است؛ این گیرنده برای تمایز یافتن استئوکلاست‌ها ضروری است.

- ژن TM7SF4 که رمزگذار DC-STAMP است؛ این مولکول برای به هم پیوستن استئوکلاست‌ها ضروری است.

DC-STAMP = sequestasome-1 or p62 protein  
Dendritic cell-specific transmembrane protein

تنوع فنوتیپ در مبتلایان به جهش‌های SQSTM1 حاکی از آن است که فاکتورهای اضافی دیگری، نظیر عوامل ژنتیکی دیگر یا عفونت‌های ویروسی، می‌باید در تظاهر بالینی این بیماری نقش داشته باشند.

چند سری مدرک حاکی از آن است که در نمود بالینی یافتن بیماری پاژه، عفونت‌های ویروسی نقش کمکی دارند؛ ازجمله:

۱- وجود آنکلوژیون‌های سیتوپلاسمی و هسته‌ای در استئوکلاست‌های پاژه‌ای که شبیه پارامیکزوویروس‌ها (سرخک و ویروس سینسیتیتال ریوی) است.

۲- وجود mRNA ویروسی در پیشتازهای استئوکلاست‌ها و استئوکلاست‌های رسیده.

مدارک دیگری هم در تایید نقش ویروس در ایجاد بیماری

## پاتوفیز یولوژی

ناهنجاری اصلی در بیماری پازه عبارتست از افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها. استئوکلاست‌های پازهای بزرگند و تعدادشان ۱۰ تا ۱۰۰ برابر شده است؛ تعداد هسته‌های هر یک از آنها هم بسیار زیاد است (در قیاس با استئوکلاست‌های طبیعی که ۳-۵ هسته دارند، تعداد هسته‌های آنها به ۱۰۰ هم می‌رسد). این استئوکلاست‌های فعال ممکن است سطح استخوانخواری خود را هفت برابر افزایش دهند میزان خراشیدن استخوان توسط آنها هم به  $10 \mu\text{g/d}$  می‌رسد (در حال طبیعی این میزان  $1 \mu\text{g/d}$  است). علت‌های زیر را برای افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌های پازه‌ای یافته‌اند:

(۱) پیش‌تاز استئوکلاست‌ها نسبت به  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  بیش از اندازه واکنش نشان می‌دهند.

(۲) استئوکلاست‌ها به چسبانه  $\text{RANK}(\text{RANKL})$  بیش از اندازه پاسخ می‌دهند.

(۳) بیان  $\text{RANKL}$  روی یاخته‌های استرومای مغز استخوان برداشته شده از ضایعات پازهای، زیادتر از حد است.

(۴) آنترلوکین  $6(\text{IL-6})$  بیش از معمول پیش‌تازهای استئوکلاست‌ها را فرامی‌خواند و وارد میدان می‌کند؛ در خون مبتلایان به بیماری پازه، فعال، سطح  $6-\text{IL}$  زیادتر است و روی استئوکلاست‌های پازهای هم بیش از اندازه بیان شده است.

(۵) بیان پروتئوآنکوژن  $c\text{-fos}$  هم زیاد شده است این پروتئوآنکوژن  $c\text{-fos}$ ، فعالیت استئوکلاستی را افزایش می‌دهد.

(۶) بیان اونکوژن  $\text{Bcl-2}$  در استخوان پازهای افزایش یافته است؛ این اونکوژن  $\text{Bcl-2}$ ، اثر ضد آپوپتوزی دارد.

استئوبلاست‌ها به تعداد زیاد به جایگاه‌هایی که استخوان خواری در آنها جریان است، فراخوانده می‌شود و مقدار زیادی ماتریکس استخوانی می‌سازد. در نتیجه، تبادلات استخوانی زیاد است، توده استخوان کم نمی‌شود، بلکه طبیعی یا زیاد است، مگر آنکه بیمار همان زمان دچار کمبود کلسیم و/یا ویتامین D باشد.

نمای مشخص بیماری پازه عبارتست از افزایش استخوانخواری به همراه استخوان‌سازی پرشتاب. مرحله اولیه استئولیتیک شامل استخوانخواری شدید و پیدایش عروق فراوان است. در رادیوگرافی‌ها این نما به صورت برش‌هایی از ضایعات لیتیک پیشرفته است؛ ضایعاتی که به "تیغه‌های علف" ( $\text{Blade of grass}$ ) معروف است. مرحله دوم دوره‌ای است از استخوان‌سازی شدید و فعالانه؛ جای استخوان تیغه‌ای را استخوانی اسفنجی با ساختمانی بی نظم و ترتیب می‌گیرد. ممکن است بافت فیبروی همبندی، فضای مغز استخوان طبیعی را اشغال کند. در مرحله اسکلوئوتیک نهایی، استخوانخواری بیش از پیش کاهش می‌یابد و استخوانی پازه‌ای

سخت، متراکم، و کم عروق به صورت موزائیک شکل می‌گیرد؛ این همان است که مرحله سوخته بیماری پازه نامیده می‌شود. در هر بیمار ممکن است در این یا آن استخوان، همزمان همه این مراحل وجود داشته باشد.

## تظاهرات بالینی

بیماری پازه اغلب در بیمارانی تشخیص داده می‌شود که فاقد علامتند، زیرا در آزمایشات روتین، متوجه می‌شوند سطح فسفاتاز قلیایی زیاد است، یا در تصویربرداری‌ها که به دلایل دیگر انجام شده است، به وجود ناهنجاری‌هایی در استخوان پی می‌برند.

شایع‌ترین محل درگیری استخوان عبارتند از لگن، جسم مهره‌ها، جمجمه، ران، و تیپیا. موارد خانوادگی که در سنین پائین نمود بالینی پیدا می‌کند، اغلب تعداد زیادی ضایعه فعال در استخوان دارند.

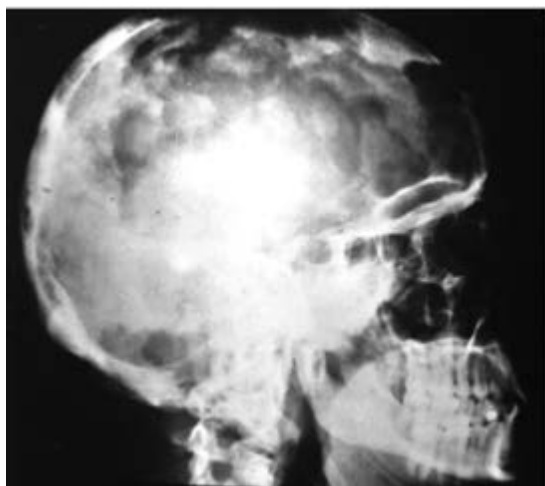
شایع‌ترین علت مراجعه، درد استخوان است، که ممکن است به علت افزایش عروق استخوان، ضایعات لیتیک در حال بزرگ شدن و گسترش، شکستگی‌ها یا تغییر شکل‌های دیگر باشد. خم شدن ران یا تیپیا باعث استئوآرتریت مفصل ران یا زانو می‌شود. خمیدگی استخوان‌های دراز، ناشی از نرم شدن استخوان پازه‌ای، باعث درد اندام‌ها می‌شود، زیرا عضلات چسبیده به این استخوان‌ها تحت کشش قرار می‌گیرند. درد پشت علل مختلفی دارد: مهره پازه‌ای بزرگ شده، شکستگی‌های فشاری مهره‌ها، تنگی کانال نخاعی، تغییرات دژنراتیو مفصل‌ها، خم شدن بالای پشت به جلو.

به ندرت بزرگی مهره یا سندروم دزدی عروقی ممکن است نخاع را تحت فشار قرار بدهد. گرفتاری جمجمه ممکن است باعث سردرد، برجستگی متقارن یا نامتقارن استخوان‌های گیجگاهی یا پیشانی و افزایش اندازه سر شود. حجیم شدن جمجمه ممکن است سوراخ‌های جمجمه را تنگ کند و موجب عوارض عصبی شود؛ از جمله در اثر گرفتاری استخوان گیجگاهی عصب حلزونی آسیب ببیند، فلج‌های اعصاب جمجمه‌ای و نرم شدن قاعده جمجمه با خطر تحت فشار قرار گرفتن ساقه مغزی. گرفتاری استخوان‌های چهره ممکن است باعث تغییر شکل چهره، افتادن دندان‌ها، یا مشکلات دندانی دیگر شود و به ندرت راه هوایی را تنگ کند.

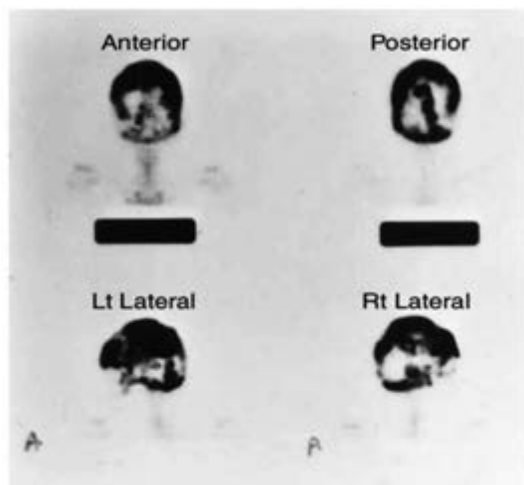
شکستگی‌ها از عوارض وخیم بیماری پازه است و در همان جایی از استخوان‌های دراز رخ می‌دهد که ضایعات لیتیک فعال یا در حال گسترش وجود دارد. محل شایع شکستگی‌ها، تنه ران و نواحی زیر تروکانتر است.

بروز نئوپلاسم بر روی استخوان‌های پازه‌ای امر نادری است (کمتر از ۵٪ در صد موارد). به نظر می‌رسد میزان بروز

در پیچ؛ ضخیم و اسکلوئیک شدن خط iliopectineal ( نشانه لبه = Brim sign )، سر ران نرم و Protrusion acetabuli ایجاد می شود و سر ران به طرف خط اکزیال جابجا می شود و Functional flexion contracture به وجود می آید. در رادیوگرافی استخوان های دراز. خمیدگی آنها، و تغییرات خاص پاژه ای به صورت ضخیم و پهن شدن کورتکس استخوان و نواحی شفاف و اسکروز دیده می شود ( شکل ۳ ).



شکل ۲- الف) زنی ۴۸ ساله دچار بیماری پاژه جمجمه. رادیوگرافی نیم رخ با نواحی هم استخوانخواری، هم اسکروز



شکل ۲- ب) زنی ۴۸ ساله دچار بیماری پاژه جمجمه. اسکن استخوانی با نمای قدامی، خلفی و طرفی جمجمه. جذب منتشر ایزوتوپ توسط استخوان های پیشانی، پاریتال، پس سری، و پتروس. با  $^{99m}\text{Tc}$  hy- (HDP) dioxymethylene diphosphonate اسکن انجام شده است.

اسکن ایزوتوپی استخوان با  $^{99m}\text{Tc}$ ، در قیاس با رادیوگرافی استاندارد، در نمایان کردن نواحی دارای ضایعات فعال استخوانی، ویژگی کمتر و حساسیت بیشتری دارند. گرچه در

سارکوم رو به کاهش است، احتمالاً به این خاطر که در سال های اخیر درمان با داروهای موثر ضد استخوانخواری را زودتر شروع می کنند. اکثریت این تومورها، استئوسارکوم هستند که معمولاً به صورت دردی تازه در ضایعه دیرپای پاژه ای خود را نشان می دهد. در مجاورت استخوان پاژه ای ممکن است تومورهای یاخته ژان انباشته از استئوکلاست پیدا شود؛ این تومورها به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می دهند.

عوارض قلبی عروقی هم در آن دسته از بیمارانی که بخش بزرگی ( ۱۵ - ۳۵٪ اسکلتشان) گرفتار و شدت فعالیت بیماری پاژه هم بسیار شدید (سطح ALP چهار برابر مقدار طبیعی) باشد، رخ می دهد. فیستول های شریانی وریدی وسیع، گردش خون استخوان پاژه ای را بسیار زیاد می کند و منجر به حالت زیادی برونده قلب می شود و قلب را بزرگ می کند. لیکن نارسائی قلب با برونده زیاد، نسبتاً نادر است و معمولاً در آن دسته از بیماران رخ می دهد که همزمان خود قلب هم گرفتار ضایعه ای باشد. علاوه بر آن تنگی کلسیفیه آئورت و کلسیفیکاسیون منتشر عروق با بیماری پاژه همراه بوده است.

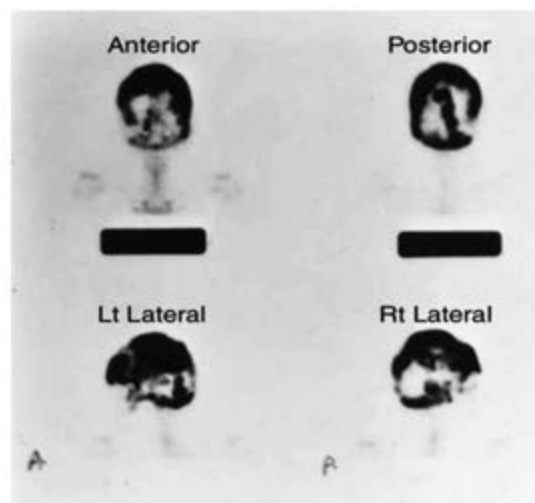
### تشخیص

با معاینه بالینی می توان تشخیص بیماری پاژه را مطرح کرد. این یافته های معاینه عبارتند از بزرگی جمجمه با برجستگی پیشانی، خمیدگی اندام ها، یا کوتاهی قد، و قاعته میمونوا.

وجود ناحیه ای گرم و حساس در لمس در اندام، ممکن است حاکی از وجود ضایعه ای در زیر آن باشد. یافته های دیگر عبارتند از تغییر شکل استخوانی در لگن، جمجمه، مهره، یا اندام ها، گرفتاری آرتریتی در مفاصل های مجاور ضایعات استخوانی، عدم تناسب اندام ها به خاطر تغییر شکل ناشی از ضایعات استخوان ها.

بیماری پاژه را معمولاً از روی ضایعات رادیولوژیک و یافته های بیوشیمیایی تشخیص می دهند. یافته های رادیولوژیک خاص بیماری پاژه عبارتند از دراز یا پهن شدن تمام استخوان دراز یا ناحیه ای از آن، ضخیم شدن قشر استخوان، ضخیم شدن خطوط تیغه ای استخوان و تغییرات لیتیک و اسکروز خاص این بیماری. در رادیوگرافی جمجمه، نواحی "گلوله پنبه" مانند، نواحی محصور استئوپوروز (Osteoporosis circumscripta)، ضخیم شدگی نواحی دیپلوئه، بزرگی و اسکروز بخشی یا تمام یک یا چند استخوان جمجمه دیده می شود (شکل ۲، الف و ب). ضخیم شدن قشر مهره در صفحه بالایی و پائینی مهره، نمایی شبیه قاب عکس ایجاد می کند. بزرگی منتشر و پرتراکم مهره در رادیوگرافی را "مهره عاجی" می نامند. بزرگ شدن لگن ممکن است مفاصل های ساکروایلیاک را درهم بریزد یا به هم جوش بدهد؛ ضایعات رادیولوژیک استئوپوروزی و متراکم ایلیم با تیغه های خشن پیچ

اکثر مبتلایان به بیماری پاژه، نیازی به استفاده از CT یا MRI نیست، لیکن CT برای بررسی شکستگی‌های احتمالی و MRI برای بررسی از نظر احتمال وجود سارکوم، تومور یاخته ژان، یا بیماری متاستاتیک در استخوان پاژه ای سودمند است.



شکل ۳) رادیوگرافی مردی ۷۳ ساله مبتلا به بیماری پاژه. به خشن شدن طرح تیغه ای با ضخیم شدن قابل ملاحظه قشر استخوان، و باریک شدن فضای مفصلی و تغییرات استئوآرتریتی ثانویه ناشی از تغییر شکل پاژه ای ران راست توجه کنید.

برای تشخیص قطعی بدخیمی، اغلب برداشتن بیوپسی از استخوان لازم است. برای رسیدن به تشخیص و برای تدابیر درمانی بیماری پاژه، ارزیابی بیوشیمیایی سودمند است. با اندازه گیری مکرر مارکرهاي استخوانخواري و استخوانسازي مي توان افزايش واضح تبادلات استخواني را تحت نظر داشت. افزايش همزمان و موازي هم مارکرهاي استخوانسازي و هم مارکرهاي استخوان خواري تاثير مي کند که در بیماری پاژه، استخوانسازي و استخوانخواري همبسته با یکدیگر جریان دارد. درجه افزايش مارکرهاي استخواني انعكاسي است از وسعت و شدت اين بيماري است. در مورد اکثر بيماران،

ALP توتال سرم هم برای تشخیص، هم برای ارزیابی پاسخ به درمان، همان آزمون انتخابی است. گاهی در بیماری علامتدار دارای شواهد پیشرفت بیماری در یک محل، سطح توتال ALP طبیعی است، لیکن در چنین بیماری سطح ALP ویژه استخوان زیاد است. به دلایلی نامعلوم، سطح مارکر دیگر استخوانسازي، همان استئوکلسين سرم، در همه موارد افزايش نيافته است، به همین دلیل برای تشخیص و پیگیری درمان بیماری پاژه انجام آن توصیه نمی شود. برخلاف آن، PINP که مارکر استخوانسازي است، انعكاسي از فعاليت بيماري است و به جای ALP توتال می توان از آن استفاده کرد. مارکرهاي استخوانخواري (N-telopeptide سرم یا ادرار، یا مقدار C-telopeptide خون یا ادرار) نیز در بیماری پاژه افزايش مي يابند و در پاسخ به درمان، سريع تر از ALP کم مي شوند. در بیماری پاژه، سطح کلسيم و فسفات سرم طبيعي است. وقتی فرد مبتلا به بیماری پاژه، توان حرکت نداشت و بیحرکت ماند، ممکن است دچار هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری شود و خطر بروز نفروکلسینوز در وی افزايش يابد. ولی کشف هیپرکلسمی حتی اگر بیمار دچار بی حرکتی هم باشد، باید پزشک را وادار در جستجوی علت دیگری برای هیپرکلسمی باشد. برعکس، در شرایطی ممکن است بیمار مبتلا به بیماری پاژه دچار هیپوکلسمی و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شود؛ چنین وضعی در آن دسته از بیماران پاژه ای رخ می دهد که استخوانسازیشان بسیار فعال است و در ضمن مصرف کلسیم و ویتامین D شان ناکافی است، مخصوصا اگر در حال خوردن بی فسفونات باشند که می دانیم استخوانخواري به سرعت سرکوب می شود و استخوانسازي فعال همچنان ادامه پیدا می کند. بنابراین پیش از تجویز بی فسفونات ها باید تجویز مقدار کافی کلسیم و ویتامین D را شروع کرد.

ادامه این مقاله را در شماره آینده می خوانید.

**نسخه آنلاین هر شماره را می توانید از لینک های زیر دانلود کنید  
و ورق بزنید:**



[www.tashkhis.ir](http://www.tashkhis.ir)



@tashkhis\_magazine