

## غدد درون‌ریز

### مقدمه:

جانداران پر سلولی سازمان یافته اند و در مجموعه سازمان یافته هر عضو کار مشخص داشته و هماهنگ با اعضای دیگر عمل می‌کند. در جهت هماهنگی لازم بین سلول‌های جانداران پرسلولی، لازم است فعالیت‌های متعدد سلول‌ها توسط سیستم‌های ارتباطی دقیق همگام گردند که این سیستم‌های ارتباطی با ایجاد پیک‌های شیمیایی خاص، فعالیت سلول‌های بدن را کنترل می‌کنند.

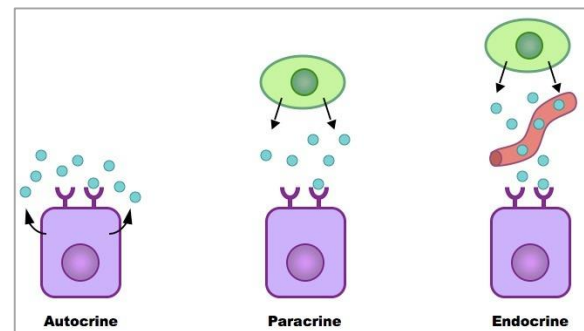
هر سلول جاندار پرسلولی در معرض صدها سیگنال (پیک) مختلف قرار می‌گیرد؛ ولی به‌طور گزینشی فقط به آن دسته از سیگنال‌هایی پاسخ می‌دهد که گیرنده<sup>۱</sup> آن را داشته باشد. ویژگی‌های هر سلول در بدن جانداران پرسلولی در طی تکوین آن‌ها مشخص شده است.

**تنظیم و هماهنگی اعمال بدن؛** فعالیت اندام‌های مختلف بدن توسط دو سیستم عصبی و هورمون کنترل می‌شود. سیستم عصبی اغلب شامل اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک است و سیستم هورمونی را ترشحات غدد درون‌ریز بدن تشکیل می‌دهند. بین این دو سیستم ارتباط و همکاری نزدیکی وجود دارد.

**هورمون:** نوعی ماده شیمیایی است که به مقدار کم از غدد درون‌ریز به درون مایعات خارج سلولی مانند خون ترشح شده و از طریق آنها به بافت‌های هدف رسیده و بر عمل سلول‌های هدف خود تاثیر می‌گذارد.

### انواع پیام‌رسانی<sup>۲</sup>

بطور کلی سیستم پیام‌رسانی<sup>۲</sup> به ۵ گروه تقسیم می‌شود (شکل ۱-۱)



شکل ۱-۱ انواع پیام‌رسانی

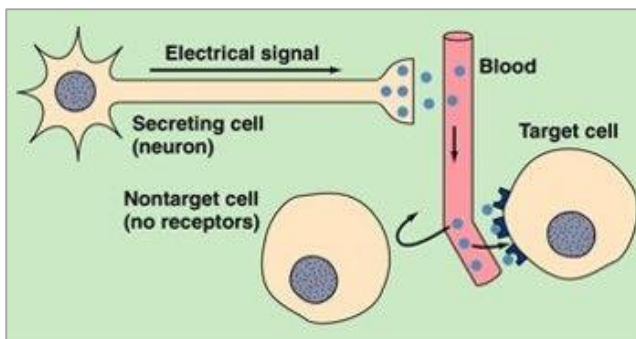
۱- **اتوکرین:** سلول هدف همان سلول سیگنال دهنده است یعنی پیک بر روی سلول سازنده اثر می‌کند و بیشتر برای خودتنظیمی منفی به کار می‌رود

۲- **پاراکرین:** سلول هدف در مجاورت سلول ترشح‌کننده پیک قرار داشته و پیک به صورت موضعی عمل می‌کند.

۳- **اندوکرین:** در این حالت پیک که هورمون نامیده می‌شود از طریق گردش خون به سلول هدف می‌رسد. سلول سیگنال دهنده را سلول غده ای درون ریز می‌گویند .

۴- **نوروکرین:** مشابه حالت پاراکرین است ولی سلول سیگنال دهنده یک نورون است.

۵- **نورواندوکرین:** ماده مترشحه از انتهای آکسون بجای شکاف سیناپسی به‌داخل خون آزاد می‌شود (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲ ارتباط نورواندوکرین

### ویژگی های یک هورمون:

- ۱- ترشح در مقادیر خیلی کم صورت می‌گیرد
- ۲- سیکل ترشحي غير يکنواخت دارد
- ۳- بطور عمده در خون انتقال می‌یابد
- ۴- اثر آن از طریق فعال کردن گیرنده است
- ۵- توانایی تنظیم کاهشی و افزایشی گیرنده خود را دارد
- ۶- ترشح آن تابع تنظیم فیدبکی عمدتاً منفی است
- ۷- فرم فعال هورمون تنها به شکل آزاد در خون است

غدد درون‌ریز بدن فاقد مجرای ترشحي هستند و عمده ترین آنها شامل هیپوتالاموس، هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، آدرنال، پانکراس و غدد جنسی می‌باشند.

<sup>۲</sup>Signaling system

<sup>۱</sup>Receptor

<sup>۲</sup>Signaling

### ساختار شیمیایی هورمون:

هورمون‌ها را از نظر بیوشیمیایی به استروئیدها، پروتئین یا پپتیدها و آمین‌ها تقسیم می‌کنند. ویژگی‌های بیوشیمیایی مد نظر در تقسیم بندی آن‌ها شامل نحوه انتقال در خون (به صورت آزاد یا چسبیده به پروتئین‌ها)، نیمه عمر پلاسمایی ( $t_{1/2}$ ) و مکانیسم عمل سلولی آن می‌باشد.

### استروئیدها:

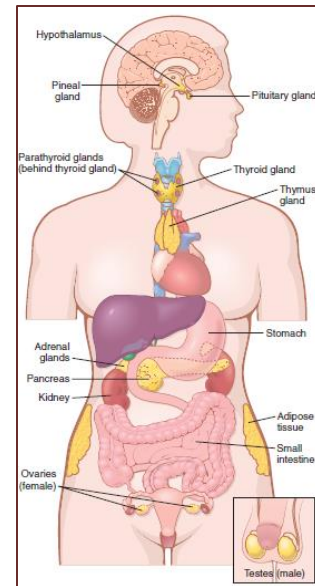
هورمون‌های استروئیدی در قشر فوق کلیه، تخمدان، بیضه و جفت ساخته می‌شود و از کلسترول به وجود می‌آیند. در چربی به خوبی حل می‌شود و از غشاءهای سلولی به راحتی عبور می‌کنند زیرا غیر قطبی هستند. رسپتور آن‌ها در داخل سلول قرار داشته و بیشتر بصورت متصل (باند شده) به پروتئین‌ها در خون حمل می‌شود و چون به راحتی از سلول خارج می‌شوند در سلول سازنده ذخیره نمی‌شوند. هورمون‌های آندروژن (مثل تستوسترون)، استروژن، پروژسترون، کورتیزول، آلدسترون و مشتق هورمونی ویتامین D ( $D_3$ ) و  $(OH)_2$  جزء هورمون‌های استروئیدی هستند.

### پروتئین‌ها و پپتیدها:

به صورت پروهورمون<sup>۲</sup> یا پره‌پروهورمون<sup>۳</sup> ساخته می‌شوند (در شبکه آندوپلاسمی دانه‌دار) و بلافاصله بعد از ساخت، قسمت pre (پپتید نشانه) از آن جدا شده و پروهورمون و یا هورمون وارد شبکه آندوپلاسمی می‌شود و سپس به دستگاه گلژی منتقل شده و سرانجام وارد وزیکول‌های ترشحی شده و قسمت پره نیز جدا می‌شود و تا زمان اگزوسیتوز در آن جا ذخیره می‌گردد. اغلب پیک‌ها قطبی هستند و لذا قادر به عبور از غشای سلول نیستند و رسپتور آن‌ها در سطح غشای سلول هدف قرار دارد و در خون بیشتر به صورت آزاد منتقل می‌شود و در نتیجه نیمه عمر پلاسمایی آنها کوتاه است. TSH, LH, FSH و hCG ساختار گلیکوپروتئینی دارند. GH و بسیاری از هورمون‌های دیگر ساختار پلی پپتیدی دارند.

**آمین‌ها:** هورمون‌های تیروئیدی ( $T_4$ ,  $T_3$ ) و کاتکول آمین‌ها (آدرنالین و نورآدرنالین و دوپامین) جزو این دسته از این هورمون‌ها هستند که همه از اسید آمینه تیروزین مشتق می‌شود. هورمون‌های تیروئیدی از طریق انتشار ساده و یا از طریق حامل‌های غشایی به راحتی از غشای سلولی عبور می‌کنند و بیش از ۹۹٪ آنها بصورت متصل به پروتئین‌ها در خون حمل می‌شود. رسپتور آنها داخل سلولی بوده و در فولیکول‌های غده تیروئید ذخیره دارند ولی کاتکول آمین‌ها قادر به عبور از غشای سلول نبوده و رسپتور آنها در سطح غشای سلولی واقع است. در گرانول‌های داخل سلولی ذخیره شده اند و در پلازما بیشتر به صورت آزاد منتقل می‌شود و نیمه عمر آنها کوتاه است.

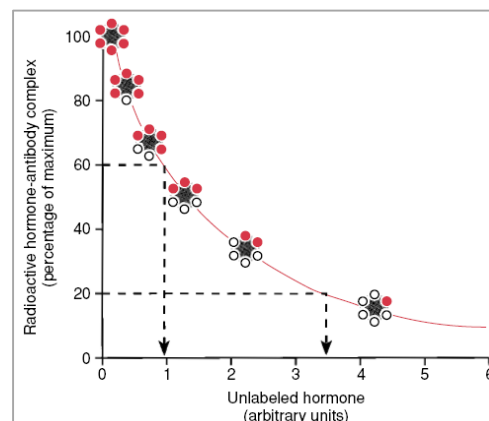
### شیوه حمل هورمون‌ها در خون:



شکل ۳-۱ غدد مترشح بدن

### اندازه گیری غلظت هورمون‌ها

غلظت هورمون‌ها در پلازما بسیار ناچیز بوده و معمولاً با روش سنجش رادیو ایمنی (RIA) و ELISA اندازه گیری می‌شود. برای این منظور آنتی کور اختصاصی هورمون را به سطح داخلی لوله آزمایش می‌چسبانند و سپس سرم خون را به درون آن می‌ریزند تا هورمون به آن متصل شود و سپس سرم را خالی کرده و هورمون رادیواکتیو (در روش RIA) و یا متصل به آنزیم (در روش ELISA) را به درون آن می‌ریزند تا به آنتی کورهای باقی مانده بچسبند. باقیمانده محلول را خالی می‌کنند و سپس در روش RIA میزان رادیواکتیویته لوله آزمایش ثبت می‌شود. هر چه غلظت هورمون بیشتر باشد رادیواکتیویته کم خواهد بود و بالعکس. در روش ELISA پیش ماده آنزیم را به محیط اضافه کرده و میزان تغییر رنگ آن را ثبت می‌کنند.



شکل ۴-۱ رابطه میزان رادیواکتیویته با میزان هورمون در تکنیک RIA

<sup>۳</sup>preprohormone

<sup>۲</sup>Radioimmunoassay

<sup>۲</sup>prohormone

هورمون‌ها به دو صورت در پلاسمای خون انتقال داده می‌شود:

۱- آزاد<sup>۱</sup> که در پلاسمای محلول بوده و به پروتئین متصل نیست در این حالت هورمون زودتر از بین می‌رود و در نتیجه نیمه عمر هورمون کاهش می‌یابد. هورمون‌های هیدرو فیلیک (قطبی) بیشتر به صورت آزاد در خون حمل می‌شود.

۲- متصل (باند شده)<sup>۲</sup> به پروتئین‌ها که بیشتر در مورد هورمون‌های هیدروفوبیک (استروئیدی و تیروئیدی) مشاهده می‌شود. حدود ۹۹٪ هورمون‌های تیروئیدی بصورت باند شده منتقل می‌شود. شکل آزاد و باند شده در حال تعادل می‌باشند. وقتی هورمون به پروتئین باند می‌شود غیر فعال می‌شود و نمی‌تواند به آسانی از مویرگ‌ها بگذرد و در نتیجه کمتر در کلیه‌ها فیلتره می‌شود. نیمه عمر هورمون در حالت باند شده بیشتر است و قسمتی از شکل ذخیره ای هورمون را تشکیل می‌دهد.

### مکانیسم اثر هورمون‌ها؛

هورمون‌ها از طریق اتصال به گیرنده مخصوص خود در سلول هدف تاثیر می‌گذارند. با اتصال هورمون به گیرنده معمولاً آشناری از واکنش‌ها در سلول شروع شده که در نهایت موجب تغییر رفتار آن (بروز اثر) خواهد شد. گیرنده یک هورمون ممکن است در غشاء یا در سیتوپلاسم و یا در هسته سلول هدف قرار داشته باشد. هورمون‌هایی که گیرنده‌غشایی دارند (مثل پپتیدها)، اغلب از طریق تولید پیامبر ثانویه مانند  $Ca^{++}$  و  $CAMP, IP_3$  به عنوان واسطه، موجب تغییر نفوذپذیری غشاء و یا فعال سازی واکنش‌های آنزیمی سلول می‌شوند، در حالی که هورمون‌های استروئیدی یا تیروئیدی که گیرنده داخل سلولی دارند با اتصال به بخش‌های خاصی از DNA هسته سلول و فعال کردن نسخه برداری از ژن‌های خاص، mRNA لازم جهت سنتز پروتئین‌های ویژه ای را فراهم می‌سازند.

**گیرنده‌ها،**<sup>۳</sup> برای این که سلول هدف به پیک پاسخ دهد لازم است گیرنده (رسپتور) آن را داشته باشد. رسپتورها مبدل هستند یعنی پیام پیک را برای سلول قابل فهم می‌سازند. رسپتورها، مولکولهای پروتئینی هستند که با اتصال پیک (لیگاند) مناسب، موقتاً تغییر شکل داده، و فعال می‌گردند و یک سری واکنشهای زنجیره ای آشناری را در سلول راه می‌اندازند که منجر به تغییر رفتار سلول هدف می‌شود. بلافاصله پس از اتصال پیک، به وسیله آنزیمهای خاص پیک از بین رفته و رسپتور به حالت استراحت بر می‌گردد.

به طور کلی رسپتورها را بر اساس موقعیت آنها در سلول به دو دسته **غشایی و درون سلولی** تقسیم می‌کنند. در حالت اول رسپتور در غشای سلول جای گرفته و محل اتصال پیک در سطح خارج سلولی رسپتور قرار دارد. بیشتر رسپتورهای هورمون‌های هیدروفیلیک جزو این دسته است. در

حالت دوم رسپتور یا در سیتوزول قرار دارد (مانند هورمون‌های استروئیدی) و یا در هسته سلول (مثل هورمون‌های تیروئیدی).

معمولاً وقتی پیک به رسپتور خود متصل می‌شود یک سری پروتئین‌های سیگنالی فعال یا غیر فعال می‌شود و سرانجام با تغییر دادن عملکرد پروتئین‌های هدف اعمال سلول را تغییر می‌دهند. پروتئین‌های سیگنالی می‌تواند اثر پیک را مرتب تقویت کرده و پاسخ مناسبی را در سلول ایجاد کنند. معمولاً پیک‌ها در نهایت اعمال زیر را در سلول هدف انجام می‌دهند:

- ۱- تغییر متابولیسم سلولی
- ۲- تغییر بیان ژن‌ها
- ۳- تغییر شکل و یا حرکت سلول
- ۴- تغییر در نفوذ پذیری غشاء

### انواع گیرنده های هورمونی؛

۱- رسپتورهایی که قسمتی از کانال یونی هستند. با اتصال پیک به رسپتور کانال باز شده و یون‌هایی چون سدیم، پتاسیم و یا کلسیم از آن وارد و یا خارج می‌شود. پاسخ سلول در این نوع پیام‌رسانی سریع بوده ولی قدرت آن کمتر است. رسپتورهای استیل کولین و نوراپی نفرین از این نوع هستند.

۲- رسپتورهای سرپنتینی (مار مانند) هفت بار از غشاء عبور می‌کنند و مانند مار هستند و به همین خاطر به آنها سرپنتینی می‌گویند. پروتئین G به این رسپتورها متصل است (مثل هورمون‌های پپتیدی و کاتکول آمین‌ها).  
۳- رسپتورهای کاتالیتیک که یک بار از غشاء عبور می‌کند ولی به صورت دی‌مر عمل می‌کنند. با اتصال لیگاند به رسپتور، بخش داخل سیتوزولی رسپتوز، خاصیت تیروزین کینازی پیدا می‌کند (مثل گیرنده انسولین، لپتین و فاکتور رشد).

۴- رسپتورهای داخل سلولی که پس از اتصال لیگاند ژن‌ها را فعال می‌کنند و با نسخه برداری جدید mRNA سبب تغییر در بیان ژنی می‌گردند (مثل هورمون‌های استروئیدی).

### پروتئین G<sup>۴</sup>

پروتئین‌های G برای تبدیل سیگنال به اثر بیولوژیک استفاده می‌شود. این پروتئین‌ها GTP را به خود می‌گیرند و به همین خاطر پروتئین G نامیده می‌شود. خانواده پروتئین G بزرگ مولکول دارای ۳ زیر واحد ( $\gamma, \beta, \alpha$ ) می‌باشند که به رسپتورهای سرپنتینی باند شده اند. زیر واحد آلفا به GDP می‌چسبد. هنگامی که یک لیگاند به رسپتور سرپنتینی متصل می‌شود GTP جایگزین GDP می‌شود و زیر واحد آلفای متصل به GTP جدا شده و باعث بروز اثرات بیولوژیک زیادی می‌شود. مثل فعال کردن آدنیلیل سیکلاز و فسفولیپاز C. زیر واحد آلفا خاصیت GTP ase داشته و بلافاصله GTP را به GDP تبدیل می‌کند. زیر واحد آلفا حاوی GDP

<sup>۱</sup>Receptors

<sup>۲</sup>Receptors coupled to G protein

<sup>۱</sup>Free

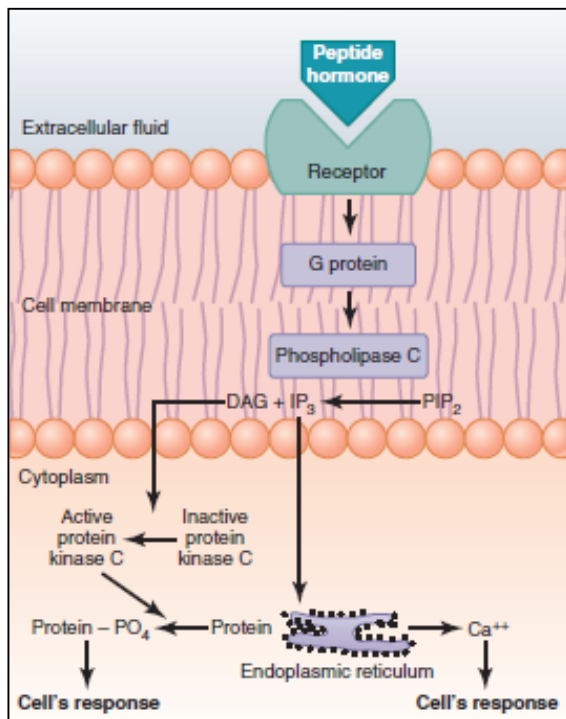
<sup>۲</sup>Bounded

هر زیر واحد تنظیمی ۲ مولکول cAMP به خود می گیرد و در نتیجه زیرواحدهای کاتالیتیک جدا شده و فعال می گردند و اعمال مختلفی انجام می دهند مثل فسفریله کردن کانال های یونی، تغییر متابولیسم سلولی با فسفریله کردن آنزیم های خاص (در کبد کلیگوژنولیز را تحریک می کند) و همچنین دو زیر واحد فوق می توانند وارد هسته شده و باعث تحریک نسخه برداری ژن های خاص شوند.

cAMP در عضلات صاف باعث فعال شدن پمپ کلسیم و خروج کلسیم از سلول می شود که باعث شل شدن عضله صاف می شود. در حالی که cAMP در عضله قلبی باعث باز شدن کانال کلسیم می شود که باعث افزایش قدرت انقباض می شود. از سوی دیگر پمپ کلسیم را نیز فعال می کند که با خروج سریع کلسیم باعث افزایش تعداد ضربان می گردد. همچنین cAMP همانند کلسیم باعث تسهیل اگزوسیتوز در سلول های ترشحی می شود.

### مسیر فسفولیپاز C

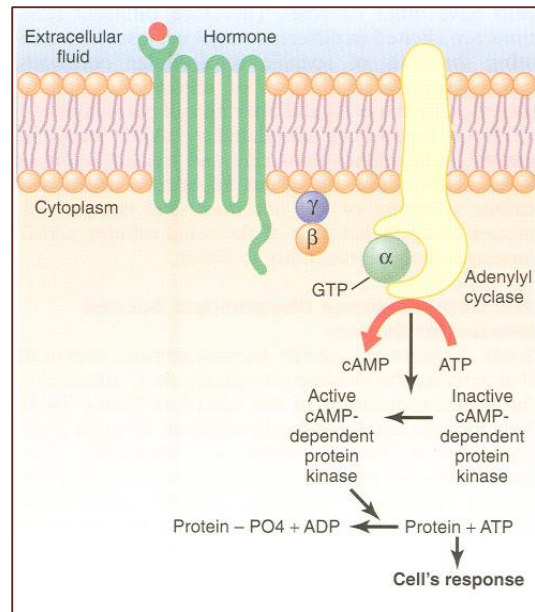
در برخی از رسپتورهای سرپنتینی، پروتئین فعال شده، آنزیم فسفولیپاز C را فعال می کند و این آنزیم نیز به نوبه خود فسفولیپیدهای حاوی اینوزیتول بیس فسفات (فسفاتیدیل اینوزیتول بیس فسفات = PIP<sub>2</sub>) را به اینوزیتول تریس فسفات (IP<sub>3</sub>) و دی اسیل گلیسرول (DAG) تبدیل می کند (شکل ۱-۷).



شکل ۱-۷ مسیر سیگنالینگ فسفولیپاز C متصل به پروتئین G

DAG که در غشای سلول آویزان است پروتئین کیناز C را فعال می کند. IP<sub>3</sub> وارد سیتوپلاسم شده و باعث آزادسازی Ca<sup>++</sup> از شبکه آندو پلاسمی و میتوکندری می شود و Ca<sup>++</sup> داخل سیتوزولی را افزایش می دهد Ca<sup>2+</sup>

مجدداً به زیر واحدهای گاما و بتا متصل شده و بصورت غیر فعال در می آید. تعداد زیادی از پروتئین های G مختلف شناسایی شده مانند Gs (تحریکی)، Gi (مهاری) (شکل ۱-۴).



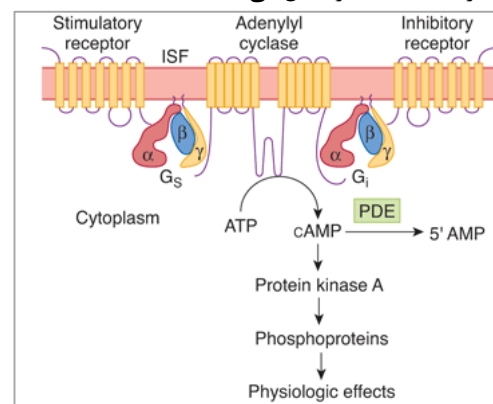
شکل ۱-۵ مسیر سیگنالینگ آدنیل سیکلاز متصل به پروتئین G

### مکانیسم عمل رسپتورهای غشایی

گیرنده های سرپنتینی به پروتئین G متصل هستند (شکل ۱-۵). وقتی که لیگاند به رسپتور متصل شد پروتئین G فعال شده و آنزیم هایی را فعال می کند. پروتئین G یک مبدل است. آنزیم هایی که فعال می شود شامل آدنیل سیکلاز و فسفولیپاز C می باشد.

### مسیر آدنیل سیکلاز

آدنیل سیکلاز یک آنزیم غشایی است که در صورت فعال شدن باعث تبدیل ATP به AMP حلقوی (cAMP) می شود. زیر واحد alpha متصل به GTP پروتئین G باعث فعال شدن آن می شود. پروتئین Gs باعث فعال شدن آدنیل سیکلاز و پروتئین Gi باعث مهار آن می شود. پروتئین کیناز A (PKA) را فعال می کند.



شکل ۱-۶ مسیر سیگنالینگ Pr. G تحریکی (G<sub>s</sub>)

پاسخ اولیه دارند و از طرف دیگر ژنهایی را فعال می‌کنند که مولد پاسخ های تقویت شده و دراز مدت می‌باشند (شکل ۱۰-۱)

### غده هیپوتالاموس

تقریباً تمام ترشحات هیپوفیز تحت کنترل پیامهای هیپوتالاموسی است. هیپوتالاموس از طریق آکسونهایی که به هیپوفیز خلفی می‌فرستد و یا از طریق ترشح هورمون‌های آزاد کننده-مهار کننده به درون عروق خونی (باب هیپوفیزی) که به هیپوفیز قدامی می‌رود، فعالیت هیپوفیز را متاثر می‌سازد. با قطع ارتباط هیپوتالاموس به هیپوفیز ترشح همه هورمون‌های هیپوفیزی (بجز پرولاکتین) کاهش می‌یابد.

### غده هیپوفیز<sup>۲</sup>

یک غده کوچکی است که در انسان وزنی حدود ۰/۵ گرم دارد و در کف مغز متصل به هیپوتالاموس و در داخل حفره زین ترکی استخوان پروانه‌ای قرار گرفته است و به وسیله ساقه هیپوفیزی به هیپوتالاموس متصل بوده و عملکرد آن به وسیله هیپوتالاموس کنترل می‌شود.

غده هیپوفیز از دو بخش مجزا تشکیل شده است: هیپوفیز خلفی یا نوروهیپوفیز بخشی از هیپوتالاموس با ساختمان عصبی است که از اکسونهای نورون‌هایی تشکیل شده که جسم سلولی آنها در هیپوتالاموس قرار دارد. دو هورمون ADH و اکسی‌توسین در جسم سلولی ساخته شده و در پایانه اکسونها که در هیپوفیز خلفی قرار دارد ذخیره می‌شود و در زمان لازم به خون ترشح می‌شود.

**هورمون ضد ادراری (ADH)، اعمال آن عبارت از:**

- ۱- افزایش بازجذب آب از مجاری جمع کننده-جلوگیری از کم آبی (ترشح بیش از حد ADH سبب پرابی هیپواسموتیک می‌شود)
- ۲- انقباض عضلات صاف شریان‌ها و افزایش فشارخون (واژوپرسین) در غلظت‌های بالاتر (واژوپرسین)

هنگام کاهش حجم خون یا افزایش اسمولاریته مایعات بدن با تاثیر بر مجاری جمع کننده نفوذپذیری آنها را از طریق افزایش تعداد کانال‌های آب در غشاء لومینال افزایش می‌دهد. در نتیجه جذب مجدد آب بیشتر، ادرار غلیظ و کم حجم می‌شود.

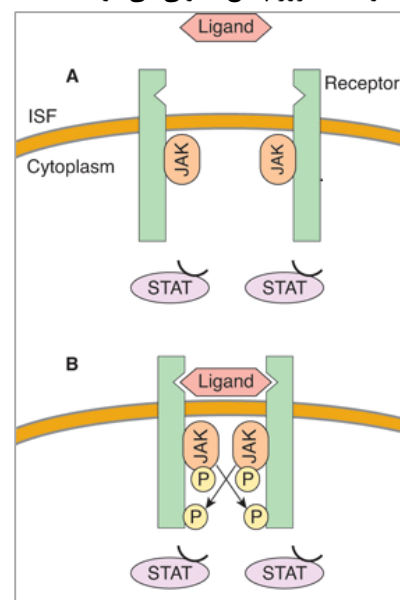
**اکسی‌توسین، اهمیت این هورمون در حاملگی است. اثرات آن شامل:**

- انقباض عضلات رحمی و شروع دردهای زایمانی (در هنگام زایمان تزریق داخل وریدی سنتوتوسین یکی از روش‌های ایجاد زایمان است)
- افزایش جهش شیر از پستان مادر
- افزایش سرعت انتقال اسپرم در کانال واژن به سمت رحم
- کاهش استرس

معمولاً با اتصال به کالمودولین اعمال مختلفی را در سلول انجام می‌دهد از جمله همانند DAG پروتئین کنیاز C را فعال می‌کند و PKC نیز با فسفوریله کردن آنزیم‌های خاص، باعث بروز پاسخ سلول می‌شود.

### مسیر پیام‌رسانی در رسپتورهای آنزیمی (Enzyme-Linked)

رسپتورهای که خاصیت تیروزین‌کنیازی<sup>۱</sup> دارند رسپتور هورمون‌های انسولین، فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF) و لپتین جزو این دسته قرار دارند. این رسپتورها یک بخش واحد غشایی با یک بخش تیروزین‌کنیازی درون سلولی دارند (شکل ۸-۱) هنگامی که لیگاند به رسپتور می‌چسبد، بخش تیروزین‌کنیازی خود را فسفوریله می‌کند (اوتوفسفریلاسیون). بعضی از رسپتورها، هنگامی که به لیگاندهایشان می‌چسبند، دیمریزه می‌شود و بخش‌های تیروزین‌کنیازی درون سلولی آنها یکدیگر را به طور متقاطع فسفوریله می‌کنند فعال شدن تیروزین‌کنیازی رسپتور دو اثر مهم دارد: (۱) باعث تقویت سیگنال می‌شود (۲) برخی از پروتئینها و آنزیم‌های داخل سلولی را همانند پروتئین کنیاز A و C فسفوریله می‌کند و باعث بروز پاسخ سلولی می‌شود.



شکل ۸-۱ مسیر سیگنالینگ تیروزین‌کنیاز

### مکانیسم عمل هورمون‌های با رسپتور داخل سلولی

هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی و مشتقات هورمونی ویتامین‌های A و D به سهولت وارد سلول شده و به گیرنده‌های خود در سیتوپلاسم یا هسته می‌چسبند و سپس ژن‌ها را فعال ساخته باعث نسخه‌برداری می‌شوند. کمپلکس پیک-رسپتور وقتی که بر روی ژن‌ها قرار می‌گیرد، ژن‌هایی را فعال می‌سازد که مولد پروتئین‌هایی هستند که پاسخ اولیه و معمولاً ضعیف را ایجاد می‌کنند. پروتئین‌های فوق اثر فیدبک منفی بر ژن‌های مولد

<sup>۲</sup> The pituitary (hypophysis) gland

<sup>۱</sup>Receptors containing tyrosine Kinase

## هیپوفیز قدامی (آدنوهیپوفیز)

هیپوفیز قدامی ساختمان غده ای داشته و از کیسه راتکه که یک فرورفتگی جنینی در اپتیلیوم ناحیه حلق است منشاء می گیرد. هیپوفیز قدامی حاوی ۵ نوع اصلی سلول ترشحی است که عبارتند از:

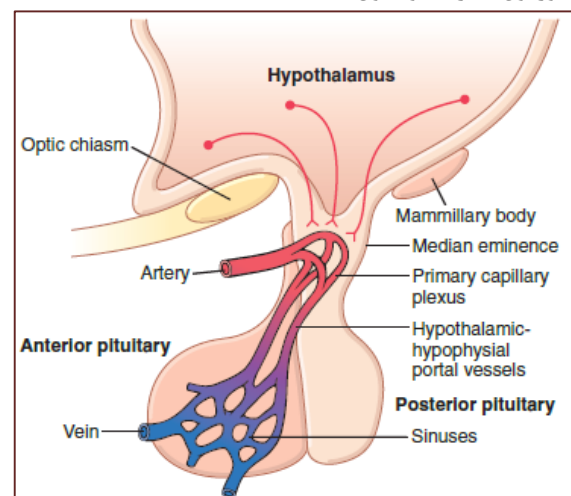
- ۱- سلول های سوماتوتروپ (۳۰ تا ۴۰ درصد): ترشح کننده هورمون رشد
- ۲- سلول های تیروتروپ (۳ تا ۵ درصد): ترشح کننده تیروتروپین
- ۳- سلول های کورتیکوتروپ (۲۰ درصد): ترشح کننده کورتیکوتروپین
- ۴- سلول های گنادوتروپ: ترشح کننده گونادوتروپین ها
- ۵- سلول های لاکتوتروپ (۳ تا ۵ درصد): ترشح کننده پرولاکتین

حدود ۵۰ درصد سلول های هیپوفیز قدامی از نوع سوماتوتروپ، حدود ۱۰٪ کورتیکوتروپ و حدود ۵ درصد کل سلول ها را نیز سلول های گنادوتروپ ۲۰٪، لاکتوتروپ ۱۵٪ و تیروتروپ ۵٪ تشکیل می دهند.

از نظر رنگ آمیزی این سلول ها به سه گروه اسیدوفیل، بازوفیل و کروموفوب تقسیم می شود. سلول های سوماتوتروپ و لاکتوتروپ که سازنده هورمون های پروتئینی هستند اسیدوفیل و سلول های تیروتروپ و گنادوتروپ که سازنده هورمون های گلیکوپروتئینی هستند (مثل TSH, LH, FSH) از انواع بازوفیل و سلول های کورتیکوتروپ بیشتر کروموفوب هستند.

### هورمون های هیپوفیز قدامی شامل:

- ۱- هورمون رشد (GH)
- ۲- هورمون محرک تیروئید (TSH)
- ۳- هورمون محرک قشر آدرنال (ACTH)
- ۴- پرولاکتین (PRL)
- ۵- هورمون محرک جسم زرد (LH)
- ۶- هورمون محرک فولیکول (FSH)



شکل ۹-۱ غده هیپوتالاموس - هیپوفیز

هورمون رشد (GH)<sup>۱</sup>، دو عمل اصلی این هورمون عبارتند از:

- ۱- رشد بافت های مختلف بدن، از طریق افزایش تقسیم میتوزی و تکثیر سلول ها بویژه در دوران کودکی رشد استخوان ها و عضلات است.
  - ۲- تنظیم متابولیسم بدن:
- الف) متابولیسم کربوهیدرات ها: هورمون رشد موجب کاهش مصرف گلوکز بوسیله سلول ها، افزایش ترشح انسولین و اثر دیابت زایی می شود.
- ب) متابولیسم پروتئین ها: این هورمون با افزایش ورود اسید آمینه به سلول، نشست پروتئین ها را در بافت ها افزایش می دهد.
- ج) متابولیسم چربی ها: هورمون رشد با افزایش آزاد سازی اسیدهای چرب از بافت های چربی مصرف آنها را برای تولید انرژی تقویت می کند.

### سوماتومدین ها

بیشتر اثرات متابولیک GH بطور مستقیم بوجود می آید. ولی غالب اثرات رشد دهنده هورمون توسط «واسطه های رشد» یا سوماتومدین ها و یا فاکتورهای رشد شبه انسولینی (IGF) که عمدتاً در کبد تحت تاثیر هورمون رشد ساخته می شود، حاصل می آید. تاکنون ۴ نوع سوماتومدین شناسایی شده اند که مهم ترین آنها نوع (IGF II) می باشد.

### عوامل موثر در ترشح GH

- ترشح GHRH
- خواب عمیق
- ورزش و فعالیت بدنی
- گرسنگی و کاهش قند خون
- کاهش اسید چرب خون
- افزایش اسید آمینه خون
- استرس و هیجان
- آسیب فیزیکی (تراوما)

### عوامل مهار کننده ترشح GH

- ترشح دوپامین و GH
- بی خوابی
- بی تحرکی
- افزایش قند خون
- افزایش اسید چرب خون
- کاهش اسید آمینه خون
- سیری و چاقی و پیری
- ترشح سوماتومدین ها (فاکتورهای رشد)

### کنترل ترشح GH

هورمون رشد عمدتاً در چند ساعت اول خواب عمیق شبانه ترشح می گردد. هیپوتالاموس از طریق (۱) هورمون آزاد کننده هورمون رشد (GHRH) و (۲) هورمون مهار کننده هورمون رشد یا سوماتواستاتین (GHIH) ترشح GH را تنظیم می کند. در حالت معمول هورمون آزاد

<sup>۱</sup>Growth Hormone

کوتولگی هورمون رشد برای رشد کافی جسمی ضروری است. کودکانی که فاقد این هورمون باشند دچار کوتولگی خواهند شد. (ج) ژیگانتیسم و آکرومگالی: افزایش ترشح هورمون رشد به علت تومورهای اسیدوفیل و یا جهش در گیرنده GHRH هیپوفیزی بوجود می‌آید، که اگر در دوران کودکی باشد (۸-۱۸ سالگی) فرد دچار غول پیکری<sup>۵</sup> شده و اگر در دوران پس از رشد باشد فرد دیگر قد نخواهد کشید بلکه رشد عرضی استخوان‌ها صورت می‌گیرد که به رشد عرضی (غیر طبیعی) استخوان‌ها بویژه در دست و پا و صورت آکرومگالی<sup>۶</sup> می‌گویند.

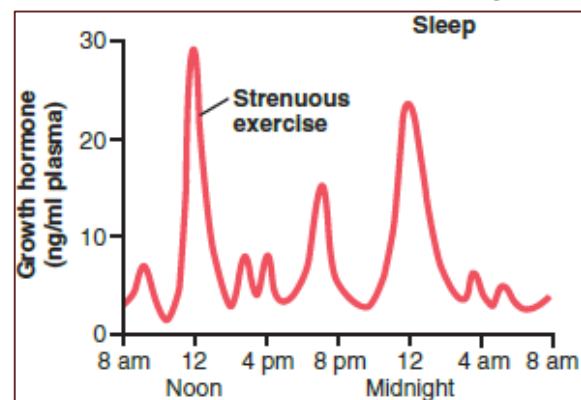
### پرولاکتین

در هیپوفیز قدامی ساخته می‌شود. میزان ترشح پرولاکتین در دوران بارداری و شیردهی افزایش می‌یابد و در جهت عکس عمل استروژن و پروژسترون عمل نموده و ترشح شیر را افزایش می‌دهد. از ماه پنجم بارداری غلظت آن بالا می‌رود و در زمان تولد به حدود ۱۰ برابر آن در زن غیر باردار می‌رسد. پس از تولد نوزاد بعلت قطع ناگهانی ترشح استروژن و پروژسترون توسط جفت و همچنین تحریک نوک پستان توسط نوزاد تولید و ترشح پرولاکتین بطور چشمگیری افزایش می‌یابد.

کننده هیپوتالاموس اثر برتر را در تنظیم ترشح GH به عهده دارد. ولی با افزایش سطح هورمون رشد و سوماتومدین‌ها، هیپو تالاموس، تولید ((GHRH را کم و ترشح سوماتوستاتین را افزایش خواهد داد. بعلاوه سوماتومدین‌ها به طور مستقیم هم ترشح هورمون رشد را از هیپوفیز کم می‌کنند.

تولید هورمون رشد در زمان بلوغ به حداکثر رسیده سپس همگام با افزایش سن بتدریج کم می‌شود. عوامل تغذیه ای، استرس و برخی هورمون‌ها می‌توانند بر ترشح GH تاثیر گذار باشند. مثلاً هیپوگلیسمی حاد، هیپوپروتئینمی مزمن، کاهش اسید چرب خون، فعالیت بدنی، هیجان، تروما و هورمون‌های تیروئیدی و استروژن محرک ترشح هورمون هستند. کاتکول‌آمین‌ها، دوپامین و سروتونین که هر کدام از نورون‌های مختلف هیپوتالاموس ترشح می‌شوند همگی میزان ترشح GH را افزایش می‌دهند.

### سیکل ترشحاتی هورمون رشد



شکل ۱۰-۱ سیکل ترشحاتی هورمون رشد

### اختلالات ترشح هورمون رشد

کوتولگی<sup>۱</sup>: هورمون رشد برای رشد کافی جسمی ضروری است. کودکانی که فاقد این هورمون باشند دچار کوتولگی خواهند شد. ژیگانتیسم<sup>۲</sup>: افزایش ترشح هورمون رشد به علت تومورهای اسیدوفیل و یا جهش در گیرنده GHRH هیپوفیزی دوران قبل از بلوغ- هیپیرگلیسمی غول پیکری<sup>۳</sup>: در دوران پس از رشد فرد دیگر قد نخواهد کشید، بلکه رشد عرضی (غیر طبیعی) استخوان‌ها بویژه در دست و پا و صورت (آکرومگالی) کم‌کاری کل هیپوفیز<sup>۴</sup> (پ): کاهش ترشح کلیه هورمون‌های هیپوفیز قدامی است و شخص به بلوغ جنسی نمی‌رسد.

- در کوتوله‌های آفریقای هورمون رشد به اندازه کافی ترشح می‌شود، ولی یک ناتوانی ارثی برای تشکیل سوماتومدین C وجود دارد.

<sup>۱</sup>Panpithuitarism

<sup>۲</sup>Gigantism

<sup>۳</sup>Acromegaly

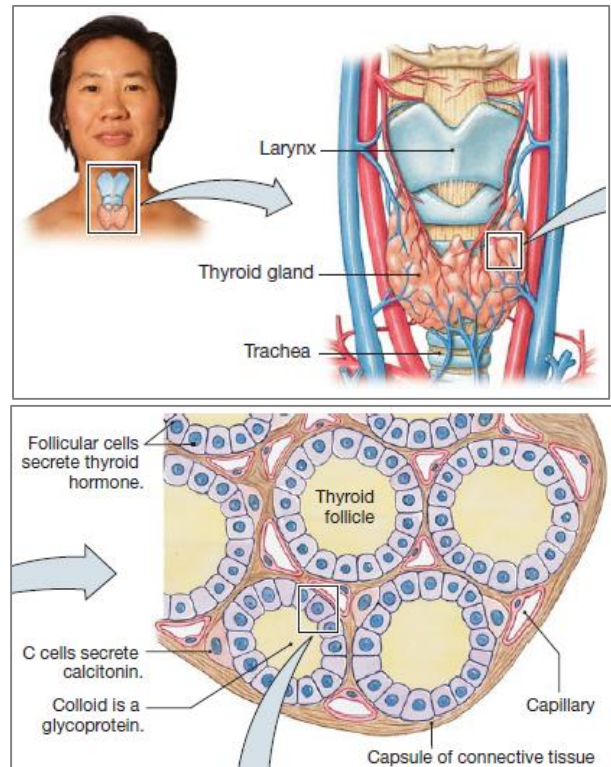
<sup>۱</sup>Dwarfism

<sup>۲</sup>Gigantism

<sup>۳</sup>Acromegaly

## ❖ غده تیروئید

غده تیروئید یک غده پروانه ای شکل است درست زیر حنجره و در جلوی نای قرار گرفته و از تعداد زیادی فولیکول تشکیل شده است. این غده دو هورمون تیروکسین ( $T_4$ ) و تری یدو تیرونین ( $T_3$ ) ترشح می کند. این دو هورمون اثر عمیق بر متابولیسم بدن داشته و برای رشد و تکامل بدن ضروری اند.



شکل ۱-۲

حدود ۹۳٪ هورمون های تولیدی را  $T_4$  و ۷٪  $T_3$  تشکیل می دهد. البته در بافت ها، بخش اعظم تیروکسین (۹۰٪) به  $T_3$  تبدیل می شود. عملکرد کیفی این دو هورمون یکسان است ولی از نظر کمی:

- الف) میزان تمایل برای اتصال به پروتئین پلاسما  $T_4$  ۶ برابر  $T_3$  است.
- ب)  $T_3$  حدود ۴ برابر قویتر از  $T_3$  است
- ج) شروع اثر  $T_3$  ۴ برابر سریعتر از  $T_4$  می باشد
- د) غلظت خونی و طول اثر  $T_4$  از  $T_3$  بیشتر است.

۹۹٪ هورمون های تیروئیدی در خون به پروتئینهای پلاسما متصل هستند. پروتئین عمده ای که تیروکسین را حمل می کند، گلوبولین متصل به تیروکسین (TBG) نام دارد. نیمه عمر  $T_4$  ۷ روز و نیمه عمر  $T_3$  یک روز می باشد.

### مراحل سنتز و ترشح هورمون های تیروئیدی

سلول های فولیکولی، گلیکوپروتئین بزرگی موسوم به تیروگلوبولین را سنتز و بدرون مایع کلونید ترشح می کند. هورمون های تیروئیدی در پیکره

این پروتئین سنتز و در مایع کلونیدی بصورت ذخیره باقی می ماند. با ترشح هورمون TSH سلول های فولیکولی مقداری از مایع کلونیدی را بلعیده و با آنزیمهای پروتئولیتیک خود تیروگلوبولین را تجزیه و هورمون های تیروئیدی را بدرون خون آزاد می کند. جزئیات مرحله سنتز به شرح ذیل است:

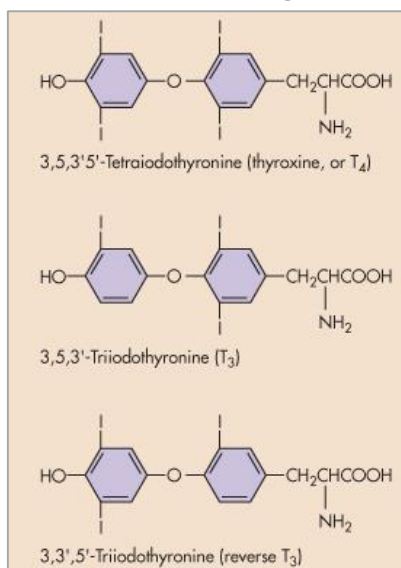
**الف) برداشت یدید:** برای ساخت هورمون های تیروئیدی روزانه به ۱۰۰-۱۵۰ میکروگرم ید نیاز است. غذاهای دریایی حاوی مقادیر کافی ید هستند، ولی جهت پیشگیری از فقر غذایی ید، این ماده را به نسبت ۱ به ۱۰۰ هزار به نمک طعام اضافه می کنند. سلول های فولیکولی یدید را از وارد این سلولها می شود.

**ب) اکسیداسیون یدید:** آنزیم پراکسیداز به کمک پراکسید هیدروژن در غشاء راسی سلول های فولیکولی، یونهای یدید را اکسید می کند تا بتوانند مستقیماً با اسیدآمینه تیروزین ترکیب شوند.

**ج) یدیناسیون تیروزین:** تیروگلوبولین ۲۸۰۰ اسیدآمینه دارد که حدود ۱۲۰-۷۰ اسیدآمینه آن شامل تیروزین می باشد. در این مرحله به کمک آنزیم یدیناز، تعدادی از اسیدآمینه های تیروزین تیروگلوبولین ید دار می شوند (۱/۴ تیروزین ها)، برخی یک و گروهی دو ید می گیرند و مونو یا دی یدوتیروزین ها را می سازند.

**د) جفت شدن:** در این مرحله تعداد زیادی از منویدوتیروزین ها و دی یدوتیروزین های مجاور هم، با یکدیگر جفت می شوند که اگر دو دی یدو تیروزین با هم ترکیب شود  $T_4$  و اگر یک دی یدو تیروزین با یک منویدو تیروزین مزدوج گردد،  $T_3$  حاصل خواهد شد.

**ی) هورمون های ساخته شده در پیکره ملکولهای تیروگلوبولین به مدت ۲-۳ ماه ذخیره سازی می شوند.**



شکل ۲-۲ ساخت هورمون های تیروئیدی

هیپوتالاموس صورت می گیرد. هورمون های تیروئیدی اثر مهاری اصلی بر هیپوفیز (کاهش ترشح TSH) و اثر مهاری ضعیف تر بر هیپوتالاموس (کاهش ترشح TRH) دارند. سرما عامل دیگری است که می تواند ترشح TRH را افزایش دهد. برعکس واکنشهای هیجانی حاد، موجب کاهش حاد TSH می شود. میزان ترشح هورمون های تیروئیدی تحت تاثیر میزان رژیم غذایی هم قرار می گیرد. مثلاً اگر مقدار زیادی ید به یک فرد خورنده شود موجب تضعیف پاسخ سلولهای تیروئیدی به TSH شده و برعکس انتظار همگانی، تولید هورمون های تیروئیدی را کم می کند. (اثر ولف - چیکوف) که از این اثر برای کاهش واسکولاریته غده قبل از عمل جراحی استفاده می شود.

### اختلالات تیروئیدی

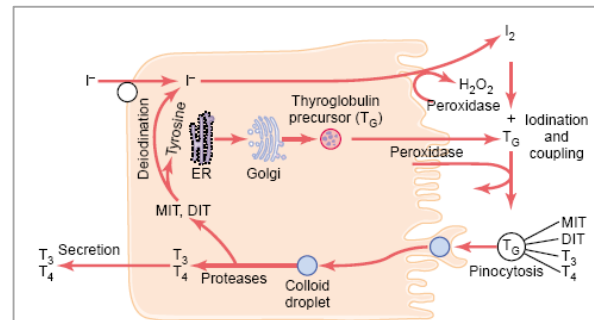
۱. گواتر: به بزرگ شدن غده تیروئید گواتر گویند. که علت شایع آن کمبود ید و کاهش سنتز هورمون های تیروئیدی است در نتیجه TSH به مقدار زیاد تولید و موجب هیپرتروفی و هیپر پلازی غده می گردد.  
 ۲. کم کاری تیروئید: در این حالت غلظت  $T_3$  ,  $T_4$  پلاسما و متابولیسم بدن کاهش می یابد. هیپوتیروئیدیسم شدید را در بزرگسالی میکسودم<sup>۱</sup> می گویند زیرا به خاطر تجمع موکوپروتئینها در زیر پوست، صورت و دست های این افراد پف کرده است. سایر علائم این بیماری عبارتند از: متابولیسم پایه بسیار پایین، برادی کاردی (کاهش ضربان قلب)، عدم تحمل سرما، کندشدن اعمال جسمی و ذهنی، نارسایی در تکلم. هیپوتیروئیدیسم شدید در دوران جنینی و اوایل تولد کرتین<sup>۲</sup> نام دارد که منجر به عقب ماندگی جسمی و ذهنی می شود.

۳- پرکاری تیروئید: در هیپرتیروئیدی، بعلت افزایش تولید  $T_3$ ,  $T_4$ ، میزان متابولیسم پایه و تولید حرارت افزایش می یابد. لذا این بیماران تحمل گرما نداشته و فعالیت CNS، قلب، لوله گوارش آنها بیشتر از حد طبیعی است. ساعات خواب کم و تحریک پذیری افزایش یافته و علیرغم افزایش اشتها فرد لاغر می شود. فرم شایع هیپرتیروئیدیسم بیماری گریوز<sup>۳</sup> است که گلبول های سفید آنتی بادی های تحریک کننده تیروئید تولید می کنند و باعث رشد تیروئید (گواتر) و افزایش ترشح هورمون های تیروئیدی می شود. یکی از علائم بارز این بیماری اگزوفتالمی است که موقع خواب چشمها بیرون می ماند.



شکل ۴-۲ پرکاری (اگزوفتالمی) و کم کاری (میکسدم) تیروئید و گواتر

گیرنده هورمون های تیروئیدی در کمپلکس DNA هسته واقع شده است، و با اتصال آن روند نسخه برداری را آغاز می کنند. آنگاه تعداد زیادی از انواع مختلف mRNA ساخته و طی ساعات بعد در ریبوزومهای سیتوپلاسمی ترجمه شده و بیش از صد پروتئین جدید ساخته می شود.



شکل ۳-۲ سنتز و ترشح هورمون تیروئید

### مکانیسم اثر

گیرنده هورمون های تیروئیدی در کمپلکس DNA هسته واقع شده است، و با اتصال آن روند نسخه برداری را آغاز می کنند. آنگاه تعداد زیادی از انواع مختلف mRNA ساخته و طی ساعات بعد در ریبوزومهای سیتوپلاسمی ترجمه شده و بیش از صد پروتئین جدید ساخته می شود.

### اعمال هورمون های تیروئیدی:

به طور کلی، وظیفه اصلی هورمون های تیروئیدی، تنظیم متابولیسم بدن و تولید گرما است.

۱. افزایش فعالیت متابولیسمی سلولها
۲. افزایش سرعت رشد بدن
۳. پیشبرد رشد و تکامل مغز در دوره جنینی
۴. افزایش کلیه جنبه های متابولیسم قندها
۵. افزایش اکسیداسیون چربی ها
۶. کاهش وزن بدن
۷. افزایش ضربان قلب و برون ده قلب
۸. تشدید تنفس
۹. افزایش حرکات و ترشحات لوله گوارش
۱۰. تحریک سیستم عصبی مرکزی
۱۱. افزایش ترشحات سایر غدد درون ریز

### تنظیم ترشح هورمون های تیروئیدی

TSH یا تیروتروپین یکی از هورمون های هیپوفیز قدامی است که تمام مراحل سنتز و ترشح هورمون های  $T_3$  و  $T_4$  را تحریک می کند. زودرس ترین اثر آن پروتئولیز تیروگلوبولین ذخیره شده است. این هورمون اثر تروفیک بر رشد و تکثیر سلولهای غده تیروئید دارد. میزان رهایش TSH نیز به نوبه خود تحت کنترل هورمون آزاد کننده تیروتروپین TRH

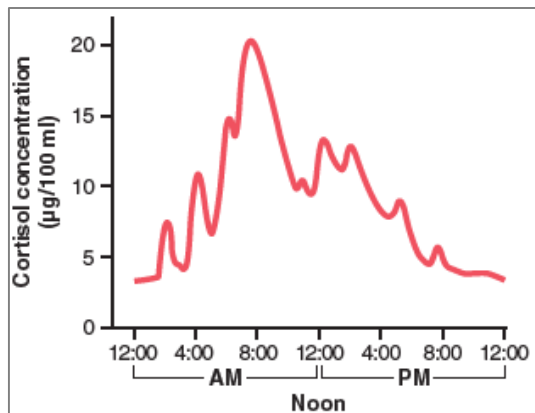
<sup>۱</sup>'Graves' disease

<sup>۱</sup>Myxedema

<sup>۲</sup>Cretinism

## غده فوق کلیه (آدرنال)

در قطب فوقانی دو کلیه واقع شده اند. هر غده از دو قسمت مجزا یعنی کورتکس (قشر) و مدولا (مرکز) تشکیل شده است. قسمت مرکزی با سیستم سمپاتیک مربوط بوده و در پاسخ به تحریک سمپاتیک اپی نفرین و نوراپی نفرین را ترشح می کند، که تقریباً باعث اثرات تحریک مستقیم سمپاتیک ولی بطور عمومی تر می شود.



شکل ۲-۶ شکل الگوی ترشحی کورتیزول

### اعمال کورتیزول

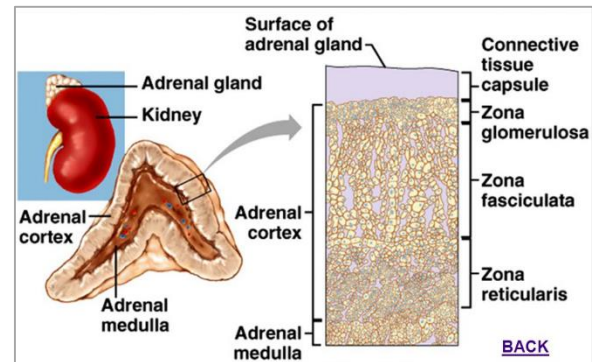
- افزایش قند خون از طریق: الف) تحریک گلوکوکورتیزونز کبدی (ب) کاهش مصرف گلوکز بوسیله سلول های محیطی.
- کاهش محتوی پروتئینی بافت های خارج کبدی بویژه عضلات و بافت لنفاوی و افزایش اسید آمینه پلاسما
- فراخوانی اسیدهای چرب از بافت های چربی بخصوص در نواحی اندام و افزایش غلظت اسیدهای چرب
- اثر ضد آلرژی و ضد التهاب: که آن را به عنوان مؤثرترین دارو در درمان واکنش های آلرژیک و التهاب معرفی کرده است.
- با کاهش گلبول های سفید سبب کاهش قدرت دفاعی می شود.

### عمل کورتیزول در استرس ها

استرس (فیزیکی، عفونت، سرما، اعمال جراحی) با تاثیر بر هیپوتالاموس موجب ترشح CRH شده و آن هم روی غده هیپوفیزی اثر و ترشح ACTH را موجب می شود. سپس ACTH با ترشح کورتیزول از قشر آدرنال سبب بسیج اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب به محل آسیب دیده شده و موجب تولید انرژی و سنتز پروتئین های ضروری می شود.

### تنظیم ترشح کورتیزول

ترشح کورتیزول تحت کنترل ACTH هیپوفیزی قرار دارد. این هورمون تولید آندروژن های فوق کلیه را هم زیاد می کند. ترشح ACTH از هیپوفیز قدامی بوسیله هیپوتالاموس با ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) کنترل می شود. افزایش کورتیزول اثر فیدبک منفی بر هیپوفیز (کاهش ترشح ACTH) و هیپوتالاموس (مهار ترشح CRH) دارد.



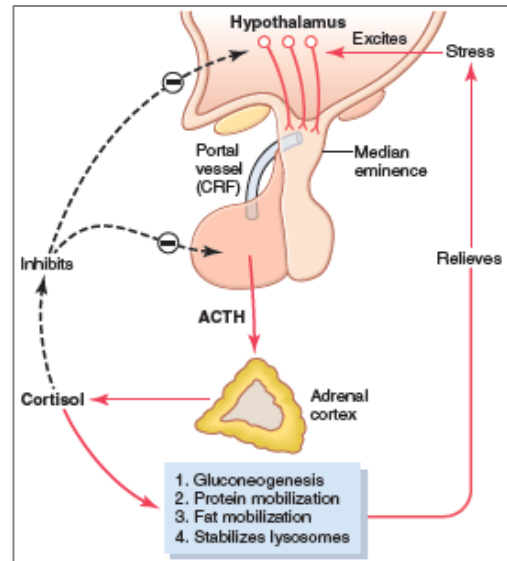
شکل ۵-۲ غده آدرنال

ترشح هورمون های کورتیکوئیدی و کاتکول آمین ها از غده آدرنال  
بخش قشری آدرنال، هورمون های کورتیکواستروئیدی را تولید می کند که از کلسترول سنتز می شوند و عبارتند از:  
۱) مینرالوکورتیکوئیدها (آلدوسترون) که از بخش گلوبرولوزا (لایه سطحی بخش قشری) ترشح می شود.  
۲) گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول) که از بخش فاسیکولاتا (لایه میانی بخش قشری) ساخته می شود.  
۳) آندروژن ها (DHEA) که توسط لایه رتیکولاریس (لایه عمقی بخش قشری) سنتز می گردد.

### کورتیزول

کورتیزول گلوکوکورتیکوئید اصلی بدن است که بصورت نوسانی و تحت تاثیر ریتم شبانه روزی ترشح می شود. بیشترین میزان ترشح آن، حدود یک ساعت پس از بیداری صبحگاهی است. این هورمون عمدتاً در پاسخ به استرس آزاد شده و موجب افزایش مقاومت بدن در مقابل استرس می شود.

می‌رسد کاهش یابد، رنین ترشح می‌شود. رنین، آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین I در ریه توسط آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE)، تبدیل به آنژیوتانسین II می‌شود. یکی از وظایف آنژیوتانسین II این است که ترشح آلدوسترون را افزایش داده و آلدوسترون میزان بازجذب سدیم را در توبول دیستال افزایش می‌دهد.



شکل ۷-۲ تنظیم فیدبکی ترشح کورتیزول

### عوامل مؤثر در ترشح کورتیزول

تروما، استرس، گرما، سرمای شدید، عفونت، جراحی، تزریق کاتکول آمین‌ها

### اختلالات قشر فوق کلیه

۱) بیماری آدیسون (هیپوآدرنالی): اگر قسمت قشری فوق کلیه آتروفی و یا تخریب شود. بر اثر کمبود گلوکورتیکوئید و مینراکورتیکوئیدها بیماری آدیسون بوجود می‌آید که دارای علائم زیر است:

هیپوتانسیون بعلت دفع سدیم و آب، هیپوگلیسمی، کاهش وزن، ضعف عضلانی، تهوع و استفراغ، تیرگی پوست (به‌علت افزایش ترشح ACTH)، هیپرکالمی و اسیدوز خفیف. کمبود کورتیزول فرد را در برابر استرس‌های مختلف حساس می‌سازد.

۲) سندرم کوشینگ (هیپرآدرنالی): ترشح بیش از حد قشر فوق کلیه موجب پیدایش مجموعه‌ای از علائم تحت عنوان سندرم کوشینگ می‌شود. که از شایع‌ترین علل آن، هیپرپلازی فوق کلیه و آدنوم بازوفیل هیپوفیز می‌باشد. برخی از علائم هیپرآدرنالی عبارت‌است از:

ادم بخصوص در صورت (صورت‌ماه)، هیپرتانسیون، هیپرگلیسمی و گاهی دیابت مقاوم به انسولین، آتروفی عضلات و اندام‌ها، شکم برآمده، پوست ارغوانی رنگ و پیدایش آکنه و پرمویی (هیرسوتیسم)، برآمدگی پشت بدن به‌شکل بوفالو (به علت تجمع چربی در بالای تنه) و استئوپروز

**آلدوسترون:** مهمترین محرک ترشح آلدوسترون، ابتدا آنژیوتانسین II می‌باشد سپس پتاسیم خارج سلولی، سدیم و در آخر ACTH می‌باشد. نحوه کنترل آلدوسترون: بر اثر کاهش فشار خون یا هر دلیلی که میزان فیلتراسیون را کاهش دهد سدیم در پروکسیمال جذب شده به‌طوری‌که مقداری کمی از سدیم وارد دستگاه جنب گلومرولی می‌شود. این مکان دارای سنسور می‌باشد یعنی به محض اینکه مقدار سدیمی که به آنجا



شکل ۴-۳ سندرم کوشینگ قبل و بعد از درمان

هنگامی که آلدوسترون به رسپتور سیتوزولی متصل شود، کمپلکس هورمون- گیرنده تشکیل شده، به هسته سلول رفته و سپس می‌تواند به ژن‌هایی که بر بازجذب سدیم، ترشح پتاسیم و  $H^+$  تاثیر دارند، متصل شود. در صورت بیان این ژن‌ها، پروتئین‌هایی از جمله پمپ سدیم پتاسیم ساخته می‌شود. افزایش تعداد پمپ‌های سدیم پتاسیم از وظایف آلدوسترون می‌باشد.

آلدوسترون برای انجام وظیفه خود علاوه بر پمپ سدیم پتاسیم، به کانال‌های سدیم و کانال‌های پتاسیم نیز نیاز دارد. آلدوسترون باعث افزایش این کانال‌ها نیز می‌شود. در نتیجه توسط پمپ سدیم-پتاسیم که در غشای basolateral قرار دارد، سدیم وارد فضای خارج سلولی (به سمت خون) می‌شود و پتاسیم به داخل سلول باز می‌گردد. بنابراین به علت کمبود سدیم و تجمع پتاسیم در داخل سلول و باز بودن کانال‌های سدیم و پتاسیم (به سمت غشای رأسی) سدیم از ادرار وارد سلول شده و پتاسیم وارد ادرار می‌شود.

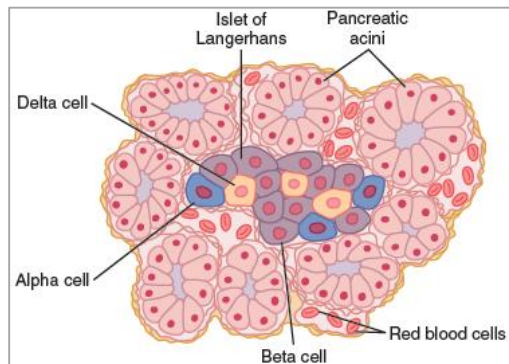
<sup>۱</sup>Angiotensin converting enzyme

<sup>۱</sup>Moon Face

مرکزی فوق کلیه می‌شود، تا فرد را برای پاسخ به استرس "جنگ یا گریز" آماده سازد..

### ❖ غده لوزالمعده (Pancreas Gland)

پانکراس دو نوع بافت عمده دارد: (۱) آسینوسها (ترشح آنزیم هضمی) (۲) جزایر لانگرهانس (ترشح هورمون). این جزایر حاوی سلول‌های آلفا، بتا و دلتا است. در بخش درون ریز پانکراس، با وجود این که هزاران جزیره وجود دارد ولی بخش کوچکی از وزن پانکراس را شامل می‌شود. انواع سلول درون ریز در جزایر لانگرهانس دیده می‌شود. سلول‌های  $\beta$  در بخش مرکزی، سلول‌های  $\alpha$  و سلول‌های D در ناحیه محیطی جزایر واقع شده‌اند.



شکل ۳-۵ جزایر لانگرهانس پانکراس

#### انواع سلول‌های جزایر لانگرهانس:

- سلول‌های آلفا ( $\alpha$ ) ۲۴٪..... گلوکاگون
  - سلول‌های بتا ( $\beta$ ) ۷۰٪..... انسولین
  - سلول‌های دلتا ( $\delta$ ) ۵٪..... سوماتوستاتین
  - سلول‌های F ۱٪..... پلی پپتید لوزالمعده
- این هورمون‌ها در تنظیم متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین ضروری هستند. ارتباطات نزدیک میان این سلول‌ها امکان تاثیر متقابل بعضی هورمون‌ها روی سلول‌های نوع دیگر را فراهم می‌سازد. انسولین پپتیدی است متشکل از دو زنجیره اسیدآمین و در سلول‌های بتا ساخته می‌شود. نیمه عمر انسولین حدود ۶ دقیقه است.
- انسولین** یک پروتئین کوچک است که دو زنجیره A و B تشکیل شده که به وسیله دو پل دی سولفیدی به هم متصلند و یک پل دی سولفیدی در داخل زنجیره A وجود دارد. انسولین به صورت پره پروانسولین در شبکه آندوپلاسمی دانه دار ساخته شده و بخش پره (پپتید نشانه) در آن جا جدا می‌شود و پروانسولین به دستگاه گلژی و سپس به گرانول‌های ترشحی منتقل می‌شود و در آن جا بخش پرو (پپتید C) نیز جدا می‌گردد و با هم ترشح می‌شوند. هر چه ترشح انسولین زیادتر باشد ترشح پپتید C نیز

آلدوسترون روی سلول‌های بینابینی نیز اثر می‌گذارد و باعث بیان ژن‌هایی نیز می‌شود که حاصل آن  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  می‌باشد. سلول‌های بینابینی  $\text{H}^+$  را اجباراً از طریق پمپ  $\text{H}^+$  دفع می‌کنند. همزمان با دفع  $\text{H}^+$  پتاسیم جذب می‌شود.

بیکربنات پس از ورود به لومن، با کلر معاوضه می‌شود. از طرف دیگر کلر به راحتی از طریق کانال‌های موجود وارد لومن می‌شود؛ در نتیجه HCl وارد ادرار می‌شود.

**نکته:** اگر ترشح آلدوسترون بیش از اندازه باشد، هیپرناترمی و هیپوکالمی رخ می‌دهد. هنگام ترشح HCl، خون قلیایی می‌شود. در صورت زیادی آلدوسترون، HCl وارد ادرار و  $\text{HCO}_3^-$  وارد خون شده و باعث قلیایی شدن خون می‌شود. اصطلاحاً این اختلال را آلکالوز متابولیک گویند.

#### بخش مرکزی فوق کلیه (Adrenal Medulla)

قسمت مرکزی حدود ۲۰٪ کل غده فوق کلیه را تشکیل می‌دهد و از سلول‌های کرومافینی که عصب‌گیری غنی سمپاتیکی دارند، ساخته شده است. حدود ۹۰٪ این سلول‌ها اپی نفرین و ۱۰٪ دیگر نوراپی نفرین ترشح می‌کنند. این هورمون‌ها از اسیدآمین تیروزین سنتز و در گرانول‌های ترشحی ذخیره می‌شوند. نیمه عمر کاتکول آمینها حدود ۲ دقیقه بوده و توسط سلول‌های کوپفر کبدی تخریب می‌شود.

#### اعمال متابولیک کاتکول آمین‌ها:

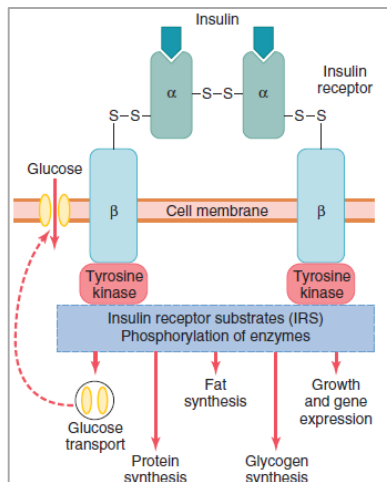
- متابولیسم گلوکز: افزایش قندخون (گلوکونئوز-گلیکوژنولیز-افزایش مصرف گلوکز و تحریک ترشح انسولین و گلوکاگون)
- متابولیسم چربی: افزایش لیپولیز، افزایش اسیدهای چرب خون و لاکتات و تولید گرما
- سیستم قلب و عروق: افزایش ضربان قلب، افزایش قدرت انقباضی قلب
- سیستم گوارش: کاهش فعالیت ترشحی و حرکتی لوله گوارش
- سیستم تنفسی: افزایش عمق و تعداد تنفس، گشاد شدن راه‌های هوایی و بهبود کیفیت تنفسی
- سیستم تناسلی: سبب ارگاسم، پایان فعالیت جنسی و انزال می‌شود.
- نوراپی نفرین باعث افزایش مقاومت عروق محیطی و افزایش فشار خون شده در حالیکه اپی نفرین با گشاد کردن عروق عضلات، از مقاومت کل محیطی می‌کاهد.
- کاتکول آمین‌ها، سطح هوشیاری را افزایش می‌دهد. در انسان اپی نفرین اغلب باعث برانگیختن اضطراب و ترس می‌شود.

#### کنترل ترشح کاتکول آمین‌ها

فعالیت سمپاتیک تحت تاثیر مراکز عصبی بالاتر بویژه هیپوتالاموس قرار دارد. این مرکز هنگام ترس، درد، هیجان، هیپوولمی و هیپوگلیسمی، سیستم سمپاتیک را تحریک و موجب ترشح کاتکول آمین‌ها از بخش

<sup>۱</sup>Connecting Peptide

<sup>۱</sup>Fight or Flight Response



شکل ۳-۷ گیرنده تیروزین کینازی انسولین

### اعمال فیزیولوژیک انسولین؛

۱. تحریک انتقال گلوکز از طریق ناقل گلوکز شماره ۴ (GLUT<sub>4</sub>)<sup>۱</sup>. GLUT<sub>4</sub> تنها ترانسپورتر گلوکز است که عملکرد آن وابسته به انسولین است و در عضلات اسکلتی، قلبی و بافت چربی و مرکز سیری در هیپوتالاموس به تعداد زیاد یافت می‌شود. GLUT<sub>4</sub> در سیتوزول سلول‌های این اندام‌ها وجود دارد که در حضور انسولین به سطح غشاء سلول انتقال می‌یابد. در غیاب انسولین مقدار ورود گلوکز به این سلول‌ها به قدری کم است که نیاز آن‌ها برآورده نمی‌شود. ورود گلوکز به سلول‌های  $\beta$  پانکراس و کبد از طریق GLUT<sub>2</sub> می‌باشد که وابسته به انسولین نیست و گلوکز می‌تواند از طریق آن وارد سلول شده و یا خارج شود. در سلول‌های جذبی یعنی روده و نفرون‌ها گلوکز از طریق ترانسپورتر وابسته به سدیم SGLUT صورت می‌گیرد که وابسته به انسولین نیست.

۲. تبدیل گلوکز به گلیکوزن: با وجود این که ورود گلوکز به سلول‌های کبدی وابسته به انسولین نیست ولی در غیاب انسولین گلوکز وارد شده به سلول‌های فوق چون فسفریله نمی‌شود ورود محدود می‌شود در حضور انسولین گلوکز بلافاصله در سلول‌های کبدی به وسیله گلوکوکیناز (وابسته به انسولین) فسفریله شده و تبدیل به گلیکوزن می‌شود و آنزیم‌های گلوکونئوژنز نیز مهار می‌شوند.

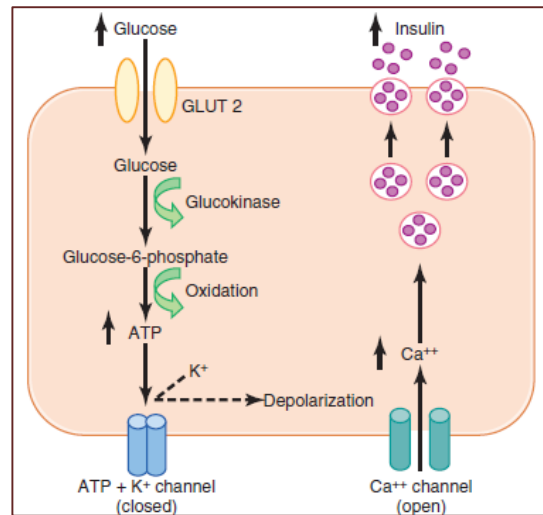
۳. لیپوپروتئین لیپاز (LPL) که در سطح لومینال آندوتلیوم عروق خونی بافت‌های چربی وجود دارد در حضور انسولین فعال شده و باعث هیدرولیز تری گلیسریدهای لیپوپروتئین‌ها می‌شود تا اسیدهای چرب، جذب سلول‌های چربی شود و از طرف دیگر لیپاز حساس به هورمون که در سلول‌های بافت چربی وجود دارد را مهار می‌کند تا ذخایر چربی آزاد نشود. همچنین انسولین آنزیم‌های مسیر سنتز اسیدهای چرب را فعال می‌کند تا گلوکز به چربی تبدیل شود.

۴

افزایش می‌یابد و برای اندازه‌گیری انسولین آندوزن، اندازه‌گیری پپتید C خاص مناسبی برای آن می‌باشد.

### ترشح انسولین

وقتی که قند خون بالا می‌رود گلوکز از طریق ترانسپورتر گلوکز شماره ۲ (GLUT<sub>2</sub>) وارد سلول‌های  $\beta$  شده و به وسیله گلوکوکیناز فسفریله شده و اکسید می‌شود و در نتیجه میزان ATP در سلول‌های فوق افزایش می‌یابد و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP بسته می‌شوند. سلول‌های  $\beta$  دپلاریزه شده و کانال‌های دریچه دار ولتاژی کلسیمی باز می‌شود و با ورود کلسیم انسولین اگزوسیتوز می‌شود.



شکل ۳-۶ مکانیسم ترشح انسولین

### گیرنده انسولین

رستپور انسولین خاصیت تیروزین کینازی دارد و دو زیر واحد آن‌ها خارج غشایی دارد که انسولین به آن‌ها می‌چسبد و دو زیر واحد B دارد که بخش سیتوپلاسمی آن‌ها خاصیت پتروزین کینازی دارد و در بخش خارج سلولی به زیرواحدهای  $\alpha$  متصل می‌باشند (شکل ۳-۴). وقتی که انسولین به رستپور می‌چسبد بخش درون سلولی رستپور فسفریله می‌شود. این حالت خود فسفریله‌کنندگی رستپور باعث تقویت سیگنال و طولانی‌تر شدن اثر هورمون می‌شود. رستپور فسفریله واکنش‌های داخل سلولی را به راه می‌اندازد از جمله باعث دفسفریله شدن آنزیم‌های کلیدی مسیرهای متابولیسمی می‌شود که منجر به تحریک واکنش‌های آنابولیک و مهار مسیرهای کاتابولیک می‌شود.

### مکانیسم اثر انسولین

مراجعه به توضیح در بخش اول (مکانیسم اثر هورمون‌ها) شود

<sup>۱</sup>Glucose Transporter

انسولین ورود اسیدهای آمینه را به سلول‌ها تسهیل کرده و از کاتابولیسم پروتئین‌ها جلوگیری کرده و آنابولیسم آن را تقویت می‌کند.  
 ۵. انسولین با افزایش فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم باعث ورود  $K^+$  به سلول‌ها شده و غلظت پلاسمایی  $K^+$  را کاهش می‌دهد. در دیابت ذخایر پتاسیم بدن کاهش می‌یابد (باید توجه داشت که اگر به فرد مبتلا به دیابت انسولین تزریق کنیم با ورود  $K^+$  به سلول‌ها ممکن است هیپوکالمی خطرناک ایجاد شود).

در غیاب انسولین مقدار ورود گلوکز به عضلات اسکلتی به شدت کاهش می‌یابد ولی در فعالیت عضلانی در غیاب انسولین ورود گلوکز از طریق  $GLUT_4$  افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد کاهش اکسیژن بافتی باعث تحریک مهاجرت  $GLUT_4$  به غشاء سلول می‌شود.

### اثرات متابولیک انسولین

انسولین هورمون زمان وفور انرژی است و باعث حفظ و افزایش ذخایر گلوکز، چربی و پیشبرد سنتز پروتئین در بدن می‌شود.

### گلوکاگون

پیش ساز گلوکاگون (پره پروگلوکاگون) علاوه بر سلول های  $\alpha$  لوزالمعده در لوله گوارش هم یافت می‌شود. محل تخریب گلوکاگون کبد است به طوری که ۸۰٪ آن در اولین عبور از کبد از خون برداشته می‌شود. پس سلول های کبدی نسبت به سلول های اندامی های دیگر در معرض غلظت بالایی از گلوکاگون قرار می‌گیرد. نیمه عمر آن حدود ۶ دقیقه است و همانند انسولین به پروتئین های خون متصل نمی‌شود و به صورت آزاد انتقال می‌یابد.

عمده محرک ترشح گلوکاگون کاهش قندخون است همچنین تحریک سمپاتیک و ورزش باعث افزایش ترشح آن می‌شود. افزایش قندخون و انسولین و سوماتوستاتین باعث مهار ترشح گلوکاگون می‌شوند.

رسپتور گلوکاگون جزء رسپتورهای سرپنتینی بوده و با پروتئین  $G$  باند می‌شوند و باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز و افزایش  $cAMP$  می‌شود و  $cAMP$  برعکس فعالیت انسولین آنزیم های کاتالیتیک را با فسفریله کردن فعال می‌کند و باعث هیدرولیز گلیکوژن می‌شود.

مهمترین اثرات گلوکاگون روی سلول های کبدی است و مسیرهایی که قند خون را افزایش می‌دهد را فعال می‌کند (گلوکونئوز و گلیکوژنولیز). در سلول‌های بافت چربی، لیپاز حساس به هورمون را که ذخایر چربی آزاد می‌کند فعال می‌سازد و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می‌نماید.

### ۴-۷ سوماتوستاتین

به وسیله سلول های  $D$  لوزالمعده و بسیاری از بافت های بدن ساخته می‌شود. پپتیدی است با نیمه عمر بسیار کوتاه حدود ۲ دقیقه که بیشتر به صورت پاراکراین عمل می‌کند. اعمال آن معمولاً از نوع مهارتی است.

### الف) متابولیسم کربوهیدرات:

۱) برداشت و ذخیره سازی گلوکز توسط سلول‌ها بویژه بافت چربی، کبد و عضلات

۲) مهار گلیکولیز و گلوکونئوز که در مجموع غلظت گلوکز پلاسما کاهش یافته و گلوکز در سلول‌ها بصورت گلیکوژن یا چربی ذخیره می‌گردد.

### ب) اثر بر متابولیسم چربی‌ها:

با افزایش انتقال گلوکز به درون سلول‌های چربی باعث پیشبرد ساخت و ذخیره چربی در بدن می‌شود و گلوکز صرف ساخت اسید چرب و آلفاگلیسرول فسفات شده و با ترکیب اسیدهای چرب و گلیسرول، تری گلیسریدها تولید می‌شوند.

ج) اثر بر متابولیسم پروتئین‌ها و رشد: انسولین سنتز و ذخیره سازی پروتئین‌ها را در بافت‌ها افزایش می‌دهد.

### دیابت

به دو دسته وابسته به انسولین (IDDM) یا نوع I و غیروابسته به انسولین (NIDDM) یا نوع II تقسیم می‌شود.

#### مشخصات دیابت نوع I یا IDDM:

۱. معمولاً سلول های  $\beta$  پانکراس به صورت پاتولوژیک آسیب دیده اند.
۲. به علت کمبود انسولین نیاز به تزریق انسولین دارند.
۳. اکثراً دچار کتوز می‌شوند.
۴. ۹۰٪ شروع بیماری در سنین ۱۴-۱۰ سالگی می‌باشد و لذا دیابت جوانی (Juvenile diabetes) نامیده می‌شود.
۵. به کرات آنتی بادی ها ضد سلول های  $\beta$  در خون بیماران یافت شده و لذا یک بیماری اتوایمنی می‌تواند باشد.

#### مشخصات دیابت نوع II یا NIDDM:

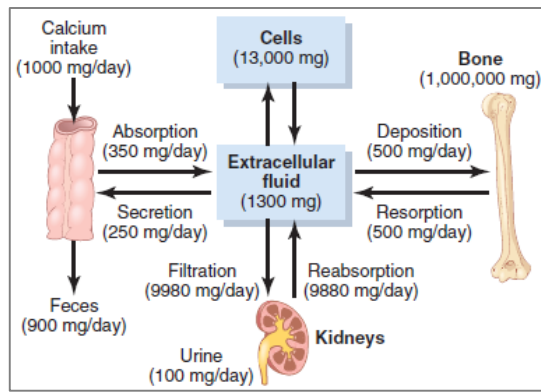
۱. اکثراً نیاز به تزریق انسولین ندارند زیرا بیشتر حساسیت سلول ها کاهش یافته است.
۲. کمتر دچار کتوز می‌شوند.
۳. ۸۵٪ بیماران چاق هستند.

### متابولیسم کلسیم و فسفات

**اهمیت کلسیم و فسفات در بدن؛** کلسیم به عنوان پیامبر ثانویه واسطه اثر بسیاری از هورمون‌ها و ناقلین عصبی است. بعلاوه غلظت آن در مایعات خارج سلولی، بر وضعیت الکتریکی غشاء و عملکرد طبیعی سیستم عصبی - عضلانی تاثیرگذار است. مثلاً کاهش کلسیم، موجب افزایش تحریک پذیری نورون‌ها و بروز اختلالات حسی - حرکتی مانند تشنج و tetany شده و افزایش کلسیم، از تحریک پذیری سیستم عصبی کم می‌کند.

<sup>1</sup>Non-Insulin- Dependent Diabetes Mellitus

<sup>1</sup>Insulin- Dependent Diabetes Mellitus



شکل ۲-۴ دریافت و دفع روزانه کلسیم

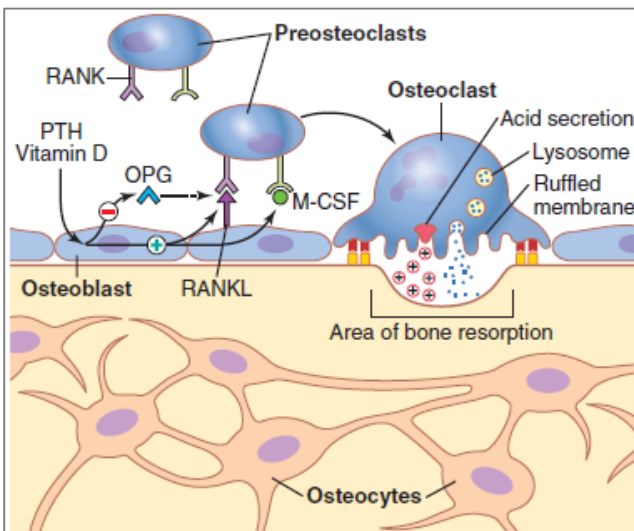
هر استخوان خاصیت نوسازی و تغییر شکل دارد که به کمک دو دسته سلول انجام می‌شود:

- ۱) استئوبلاست (شرکت در نشست و تشکیل استخوان)
- ۲) استئوکلاست (شرکت در تخریب و برداشت استخوان)

بنابراین استخوان قدیمی پیوسته جذب و استخوان جدید ساخته می‌شود. سرعت جذب و تشکیل استخوان در شیر خواران حداکثر بوده و با افزایش سن از میزان آن کاسته می‌گردد. استرس فیزیکی، افزایش کلسیم پلاسما و برخی هورمون‌ها مثل کلسی‌تونین تشکیل استخوان را تحریک می‌کنند.

### تنظیم کلسیم و فسفات پلاسما

غلظت کلسیم (و فسفات) پلاسما توسط ۳ سیستم هورمونی (PTH، کلسی‌تونین و ویتامین D<sub>3</sub>) و ۳ عضو (گوارش، کلیه، استخوان) تنظیم می‌شود.

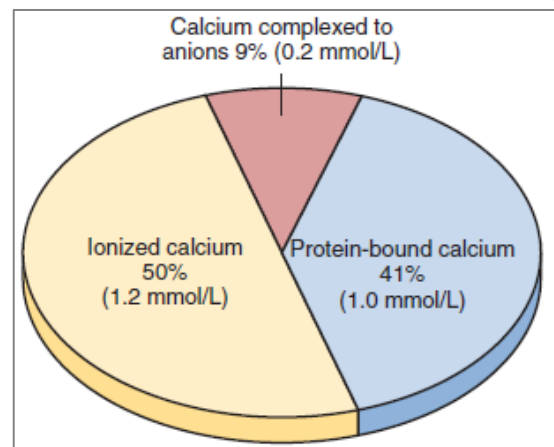


شکل ۳-۴ مکانیسم اثر استئوکلاست در جذب استخوان

فسفات نیز در ساختمان و عمل ATP دخیل بوده و در فسفریلاسیون پروتئین‌ها (فعال یا غیر فعال کردن آنها) اهمیت دارد. کلسیم و فسفات با هم در ساختمان معدنی استخوان شرکت داشته و توسط هورمون‌های مشابهی مانند PTH تنظیم می‌شوند.

### تعادل پلاسمایی کلسیم و فسفات

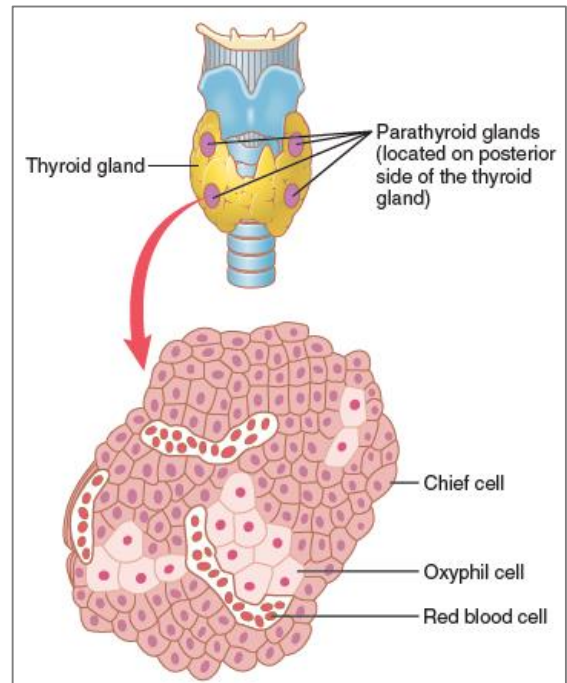
مقدار کلسیم پلاسما حدود  $10/5 - 8/5$  mg/dl و غلظت فسفات  $3-4/5$  mg/dl می‌باشد. بعلت تاثیر قوی میزان کلسیم پلاسما بر درجه تحریک پذیری سیستم عصبی، غلظت این یون در خون به دقت تنظیم می‌شود. کلسیم در پلاسما به ۳ صورت وجود دارد: ۴۱٪ متصل به پروتئین، ۹٪ بصورت ترکیب با آنیون و ۵۰٪ هم بصورت آزاد (یونیزه). غلظت آزاد کلسیم پلاسما حدود  $5$  mg/dl است که برای سلولها اهمیت دارد.



شکل ۱-۴ توزیع کلسیم در بدن

بدن محتوی ۱۱۰۰۰-۱۵۰۰۰ گرم کلسیم است که ۹۹٪ آن در استخوان‌ها و کمتر از ۱٪ در مایعات خارج سلولی قرار گرفته است. هر فرد روزانه حدود  $1000$  mg کلسیم بطور خوراکی مصرف می‌کند، که بسته به عمل هورمون‌ها و نیاز بدن، روزانه  $1/2$  تا  $2/3$  آن جذب می‌شود. دفع روزانه کلسیم  $300$  میلی گرم است ( $250$  mg از ادرار،  $50$  mg از ترشحات لوله گوارش) و معمولاً به همین میزان هم از لوله گوارش جذب می‌گردد. بدن همچنین حاوی  $800$  گرم فسفات است که  $85٪$  آن در استخوان،  $14٪$  در سایر سلولهای بدن و  $1٪$  هم در مایعات خارج سلولی توزیع یافته است. در پلاسما  $2/3$  آن بصورت ترکیبات آلی و بقیه به فرم معدنی است. استخوان محل ذخیره اصلی کلسیم و فسفات بدن بوده و از دو بخش آلی (ماتریکس) و معدنی (فسفات کلسیم بصورت بلورهای هیدروکسی آپاتیت) تشکیل شده است. در صورت کاهش غلظت این یون‌ها در پلاسما، کلسیم و فسفات از استخوان جذب خواهند شد.

## غده پاراتیروئید



شکل ۴-۴ ساختمان غده پاراتیروئید

چهار غده مجموعاً بوزن ۵۰۰ mg در چهار قطب خلفی غده تیروئید قرار دارند و هورمون پاراتیروئید (PTH یا پاراتورمون ترشح می‌کنند). PTH در پاسخ به کاهش کلسیم خارج سلولی ترشح و باعث افزایش غلظت کلسیم پلاسما می‌شود. سریع‌ترین راه افزایش کلسیم پلاسما، خارج کردن کلسیم موجود در مایع میان بافتی استخوان‌هاست (کلسیم قابل تبادل سریع)، در مرحله بعد کلسیم از ذخایر قابل برداشت استخوانی که توسط فعالیت استئوکلاست‌ها حاصل می‌شود بدون پلاسما آزاد می‌گردد. بازجذب کلیوی کلسیم هم با کمی تاخیر افزایش می‌یابد. PTH بر روی استئوکلاست‌ها گیرنده نداشته و با وادار کردن استئوبلاست‌ها به تولید “فاکتور استئوبلاستی” آنها را فعال می‌سازد.

حدود ۶۰٪ کلسیم پلاسما، از مویرگ‌های گلوامرولی فیلتره می‌شود که ۹۹٪ آن دوباره بازجذب می‌گردد. ۵٪ بازجذب کلسیم در مجاری جمع‌کننده است که PTH آنها را تحریک می‌کند. این هورمون همچنین مانع از بازجذب فسفات در توبول پروکسیمال می‌شود.

اثر PTH بر لوله گوارش غیر مستقیم و از طریق ویتامین D صورت می‌گیرد. پاراتورمون باعث افزایش تولید شکل فعال ویتامین D در کلیه شده و این ویتامین جذب کلسیم و فسفات را از لوله گوارش بیشتر می‌کند. افزایش فسفات یا کاهش کلسیم با افزایش تولید PTH می‌تواند فعال‌سازی ویتامین D را تحریک نماید. در مجموع PTH موجب افزایش کلسیم و کاهش فسفات پلاسما می‌گردد.

## اختلالات ترشح پاراتورمون

۱- کاهش ترشح: در هیپوپاراتیروئیدی، غلظت کلسیم کاهش یافته و منجر به تتانی و اسپاسم عضلات دست و پا (اسپاسم کارپوپدال یا علامت تروسو) می‌شود. اسپاسم حنجره یکی از خطرات هیپوکلسمی شدید است، درمان این مشکل تجویز کلسیم و ویتامین D می‌باشد.

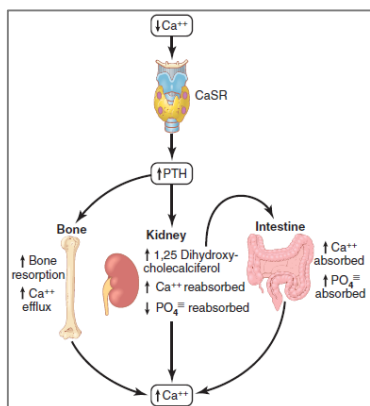


شکل ۴-۵ اسپاسم کارپوپدال در هیپوپاراتیروئیدی

۲- افزایش ترشح: در هیپرپاراتیروئیدی، کلسیم و فسفات فراوانی از استخوان جذب و از طریق ادرار دفع خواهند شد. این امر فرد را مستعد تشکیل سنگ‌های کلیوی و پوکی و تغییر شکل شدید استخوان (استئوفیبروزیستیک) ساخته و اختلالات گوارشی مانند یبوست، بی‌اشتهایی، زخم GI را هم به همراه دارد. هیپرپاراتیروئیدی موجب هیپرکلسمی و هیپوفسفاتمی شدید خواهد شد و در صورتی که غلظت کلسیم پلاسما از ۱۷ mg/dl فراتر رود، خط‌اغماء و مرگ فرد را تهدید می‌کند.

## پروتئین وابسته به PTH

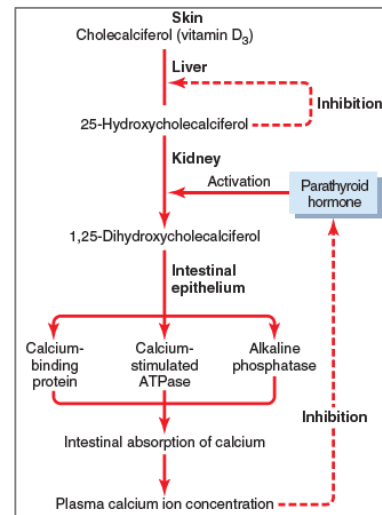
برخی از کارسینوماها پروتئینی ترشح می‌کنند که ۱۳ اسیدآمینو ابتدایی آن با PTH مشابه است، لذا این پروتئین می‌تواند گیرنده PTH را در استخوان و کلیه تحریک و آثار آنرا بروز دهد. این ماده به مقدار کم توسط پستان و CNS تولید شده که احتمالاً در تکامل اسکلت جنینی نقش دارد.



شکل ۴-۶ خلاصه اثرات PTH

## ویتامین D

مقدار کمی از ویتامین D (غیر فعال) از راه خوراکی وارد بدن می‌شود، ولی بیشتر آن در بدن سنتز می‌گردد. مراحل تولید آن عبارتست از: (۱) در پوست ۷- دئیدروکسی کلسترول، تحت تاثیر نور ماوراءبنفش کلسی‌تریول یا ویتامین D غیر فعال را می‌سازد. (۲) سپس در کبد به ۲۵- هیدروکسی کوله کلسی فرول تبدیل می‌گردد. (۳) در میتوکندری‌های توبول پروکسیمال کلیوی، تحت تاثیر PTH به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول (فرم فعال) تبدیل می‌شود.



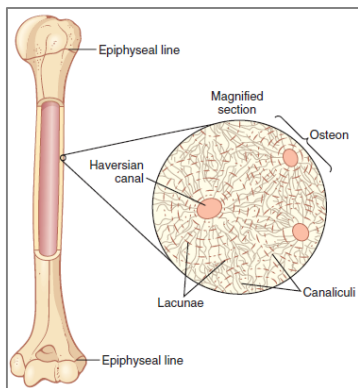
شکل ۷-۴ فعال شدن ویتامین D

کلسی‌تونین هورمون اصلی تنظیم کننده کلسیم پلاسما نیست، چون در مواقعی که ترشح نمی‌شود (تیروئیدکتومی) ویا بیش از حد تولید می‌شود (تومور مدولاری تیروئید) تاثیر چندانی بر غلظت کلسیم مایعات خارج سلولی برجای نمی‌گذارد. این هورمون در درمان بیماری‌هایی که سرعت جذب و تشکیل نامنظم استخوان در آنها بالاست (مانند پاژه) کاربرد دارد.

## استئوپروز

در استئوپروز تخریب استخوان از میزان تشکیل آن بیشتر است. علل شایع استئوپروز یا پوکی استخوان عبارتند از:

- ۱) کاهش استروئیدهای جنسی در پیری (تستوسترون - استروژن)
- ۲) بی‌حرکی و کاهش فشارهای فیزیکی
- ۳) تغذیه نامناسب و مصرف کم کلسیم
- ۴) مصرف داروهای کورتون، الکل و سیگار
- ۵) برخی بیماری‌ها مثل کوشینگ، هیپرپاراتیروئیدی و هیپر تیروئیدی



شکل ۸-۴ ساختمان استخوان

## اعمال ویتامین D

ویتامین D با تحریک ساخت "پروتئین متصل شونده به کلسیم" (کالبدین) در سیتوسول سلولهای انتروسیت و تحریک پمپ کلسیمی غشاء قاعده ای - جانبی این سلولها، جذب گوارشی کلسیم را افزایش می‌دهد. در واقع سرعت جذب کلسیم متناسب با مکانیسم های فعال شده توسط این ویتامین است. ویتامین D، جذب فسفر از روده را بیشتر کرده برای رسوب املاح در ماتریکس استخوانی (کلسیفیکاسیون) اهمیت دارد.

## کمبود ویتامین D

کمبود ویتامین D جذب گوارشی کلسیم را کم و در نتیجه تولید PTH افزایش خواهد یافت. که در اثر جذب کلسیم از استخوان، استخوان‌ها نرم و ضعیف می‌شوند، که به آن در کودکان راشی تیسم (Rickets) و در بالغین استئومالاسی گفته می‌شود.

## کلسی‌تونین

هورمون کلسی‌تونین، از سلولهای پارافولیکولی C غده تیروئید، در پاسخ به افزایش کلسیم خارج سلولی ترشح می‌شود. این هورمون عکس اثرات PTH را (با قدرتی کمتر) دارد. یعنی مانع از افزایش کلسیم پلاسما شده و در واقع به رسوب کلسیم در استخوان کمک می‌کند.