

اصول طب داخلی هاریسون



بیماری های غدد و متابولیسم

اندوکرینولوژی

بخش اول

۱۰	برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی	فصل ۳۶۹
۱۶	مکانیسم عملکرد هورمون‌ها	فصل ۳۷۰
۳۱	فیزیولوژی هورمون‌های هیپوفیز قدامی	فصل ۳۷۱
۳۹	کم‌کاری هیپوفیز	فصل ۳۷۲
۵۱	سندرم‌های تومور هیپوفیز	فصل ۳۷۳
۷۸	اختلال نوروهیپوفیز	فصل ۳۷۴
۹۵	فیزیولوژی و بررسی غده تیروئید	فصل ۳۷۵
۱۰۸	هیپرتیروئیدی	فصل ۳۷۶
۱۱۷	هیپرتیروئیدی	فصل ۳۷۷
۱۳۲	سرطان و بیماری ندولر تیروئید	فصل ۳۷۸
۱۴۸	اختلال قشر غده فوق‌کلیوی	فصل ۳۷۹
۱۸۴	فتوکروموسیتوم	فصل ۳۸۰
۱۹۵	نئوپلازی متعدد غدد درون‌ریز	فصل ۳۸۱
۲۱۲	سندرم‌های خودایمن پلی‌اندوکراین	فصل ۳۸۲

جنسیت و طب جنسی

بخش دوم

۲۲۴	اختلالات تکاملی جنسی	فصل ۳۸۳
۲۴۰	اختلالات بیضه و دستگاه تولیدمثلی مذکر	فصل ۳۸۴
۲۷۶	بیماری‌های دستگاه تناسلی مؤنث	فصل ۳۸۵
۲۸۸	اختلال قاعدگی و درد لگنی	فصل ۳۸۶
۲۹۶	هیرسوتیسم (پرمویی)	فصل ۳۸۷
۳۰۳	یائسگی و درمان هورمونی پس از یائسگی	فصل ۳۸۸
۳۱۴	نازایی و جلوگیری از بارداری	فصل ۳۸۹
۳۲۳	اختلال عملکرد جنسی	فصل ۳۹۰

۳۳۸	سلامت زنان	فصل ۳۹۱
۳۴۶	سلامت مردان	فصل ۳۹۲
۳۵۹	سلامت زنان همجنسگرا و ...	فصل ۳۹۳

بخش سوم چاقی، دیابت ملیتوس و سندرم متابولیسم

بخش سوم

۳۶۶	پاتوبیولوژی چاقی	فصل ۳۹۴
۳۷۷	ارزیابی و درمان چاقی	فصل ۳۹۵
۳۸۷	دیابت شیرین: تشخیص، طبقه‌بندی و پاتوفیزیولوژی	فصل ۳۹۶
۴۰۵	مدیریت و درمان دیابت	فصل ۳۹۷
۴۳۸	عوارض مزمن دیابت شیرین	فصل ۳۹۸
۴۵۴	هیپوگلیسمی	فصل ۳۹۹
۴۶۶	اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین	فصل ۴۰۰
۴۹۴	سندرم متابولیک	فصل ۴۰۱

بخش چهارم اختلالات استخوان و متابولیسم مواد معدنی

بخش چهارم

۵۰۸	متابولیسم مواد معدنی و استخوان در سلامت و بیماری	فصل ۴۰۲
۵۳۱	بیماری‌های غده پاراتیروئید و هوموستاز کلسیم	فصل ۴۰۳
۵۷۴	استئوپروز	فصل ۴۰۴
۶۰۷	بیماری پازه و سایر دیسپلازی‌های استخوان	فصل ۴۰۵
۶۲۴	نمایه	

کتاب حاضر ترجمهٔ مبحث بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم ویرایش بیستم اصول طب داخلی هاریسون، حاصل تلاش فشردهٔ دکتر زهره مقسومی و فاطمه فرزانه و با همکاری دکتر پروا نمیرانیان و سارا همتی می‌باشد که سعی کرده‌اند ترجمه را با رعایت امانت و دقت به خوبی انجام دهند. با توجه به اهمیت کتاب هاریسون در آموزش طب داخلی، تلاش گروه‌های همکاران در بسط دانش موجود و توسعه و تقویت آموزش که منجر به تحول کیفی و کمی آموزش پزشکی می‌شود، قابل تقدیر است.

با توجه به نقش اساسی کتاب طب داخلی هاریسون در آموزش پزشکی، توصیه می‌شود آموزش‌گیرندگان به تدریج با کتاب آشنا شده و در طول سال‌های تحصیل و کار، وسعت مطالعه و تسلط خود را بر کتاب به تدریج افزایش دهند. خوانندگان عزیز می‌توانند در صورت تمایل نظرات اصلاحی خود را به مترجمین اطلاع دهند تا در بهتر شدن ترجمهٔ کتاب حاضر همکاری نمایند.

دکتر منوچهر نخجوانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش اول

اندوکرینولوژی

۳۶۹ برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی

J. Larry Jameson

تدبیر و درمان اختلالات اندوکرین نیازمند شناخت زمینه‌های متنوعی نظیر متابولیسم حد واسط، فیزیولوژی تولیدمثل، متابولیسم استخوان، و رشد بدن می‌باشد. به همین ترتیب طبابت در زمینه اندوکرینولوژی ارتباط تنگاتنگی با درک و تصور صحیح از نحوه ترشح هورمون‌ها، فعالیت هورمون‌ها، و اصول کنترل فیدبکی دارد (فصل ۳۷۰). دستگاه اندوکرین عمدتاً از طریق اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که اطلاعات تشخیصی با ارزش در اختیار پزشک قرار می‌دهد. اکثر اختلالات دستگاه اندوکرین در صورتی که به درستی تشخیص داده شوند با درمان‌های مؤثر برطرف می‌گردند. اختلالات کمبود اندوکرینی را می‌توان با جایگزینی هورمون‌های فیزیولوژیک درمان نمود؛ بیماری‌های افزایش مفرط هورمونی را نیز که معمولاً ناشی از آدنوم‌های غددی خوش‌خیم هستند، می‌توان با خارج کردن تومورها به کمک جراحی و یا با کاهش دادن سطح هورمون‌ها به روش طبی درمان کرد.

حوزه عملکرد اندوکرینولوژی

رشته تخصصی اندوکرینولوژی شامل مطالعه غدد و هورمون‌هایی است که آنها تولید می‌کنند. اصطلاح اندوکرین به‌وسیله استارلینگ^۱ ابداع شد تا به این وسیله عملکرد هورمون‌هایی که به‌داخل بدن ترشح می‌شوند (اندوکرین) از هورمون‌هایی که به خارج از بدن (اگزوکرین) و یا به‌داخل یک مجرا ترشح می‌شوند (مثل دستگاه گوارش) افتراق داده شود. اصطلاح هورمون که از یک عبارت یونانی به معنی «به حرکت درآوردن» مشتق شده است، به خوبی ماهیت دینامیک این مواد را نشان می‌دهد که باعث ایجاد پاسخ‌های سلولی و تنظیم روندهای فیزیولوژیک از طریق مکانیسم‌های فیدبکی می‌شوند. برخلاف سایر تخصص‌های پزشکی، تعریف دقیق اندوکرینولوژی در یک محدوده آناتومیک غیرممکن است. غدد اندوکرین کلاسیک هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، جزایر پانکراس، غدد آدرنال، و گنادها ارتباطات وسیعی با سایر اعضا از طریق دستگاه عصبی، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، و فاکتورهای رشد برقرار

می‌کنند. علاوه بر عملکردهای سیناپسی که به‌صورت سنتی تعریف شده‌اند، مغز انسان گروه وسیعی از هورمون‌های پپتیدی را نیز تولید می‌کند و به این ترتیب مبحث نورواندوکرینولوژی را ایجاد می‌نماید. دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) از طریق تولید فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی، اثر تنظیم‌کننده عمده‌ای را بر ترشح هورمون‌های هیپوفیزی اعمال می‌کند (فصل ۳۷۱). دستگاه اعصاب محیطی مدولای آدرنال را تحریک می‌کند. همچنین دستگاه ایمنی بدن نیز با دستگاه اندوکرین ارتباط تنگاتنگی دارد. کورتیزول مترشح‌ه از غدد فوق کلیوی، یک عامل قوی مهارکننده ایمنی به شمار می‌رود. سیتوکین‌ها و اینترلوکین‌ها (ILs) دارای اثرات عمیقی بر عملکرد هیپوفیز، آدرنال، تیروئید، و گنادها هستند. بیماری‌های اندوکرین شایعی نظیر بیماری خود ایمنی تیروئید و دیابت شیرین نوع ۱ به علت اختلال تنظیم نظارت و تحمل ایمنی به وجود می‌آیند. بیماری‌های کمتر شایعی مانند نارسایی چند غده‌ای، بیماری آدیسون، و هیپوفیزیت لنفوسیتی نیز دارای یک اساس ایمنولوژیک هستند.

تداخل عمل اندوکرینولوژی با روندهای فیزیولوژیک سایر رشته‌های تخصصی پزشکی گاهی موجب کم رنگ شدن نقش و اهمیت هورمون‌ها می‌شود. برای مثال، هورمون‌ها نقش مهمی در تنظیم فشار خون، حجم داخل عروقی، و مقاومت محیطی در دستگاه قلبی عروقی بازی می‌کنند. مواد وازواکتیوی مانند کاتکول‌آمین‌ها، آنژیوتانسین II، آندوتلین، و اکسید نیتریک نیز در تغییرات دینامیک قوام عروق نقش دارند، و این مسأله علاوه بر نقش‌های متعددی است که در سایر بافت‌ها بر عهده دارند. قلب منبع اصلی تولید پپتید ناتورپتیک دهلیزی است که به شکل اندوکرین کلاسیک عمل کرده و سبب القای ناتریورز در یک عضو هدف دوردست (کلیه) می‌شود. اریترپوئیتین که یک هورمون شناخته شده موجود در گردش خون است، در کلیه ساخته شده و سبب تحریک خونسازی در مغز استخوان می‌گردد (فصل ۵۹). کلیه‌ها همچنین نقش مهمی در محور رنین آنژیوتانسین (فصل ۳۷۹) بازی کرده و هدف اولیه چندین هورمون، از جمله هورمون پاراتیروئید (PTH)، مینرالوکورتیکوئیدها، و وازوپرسین به شمار می‌روند. در دستگاه گوارش تعداد حیرت‌انگیزی از هورمون‌های پپتیدی تولید می‌شوند، از جمله کلسیستوکینین، گرلین^۲، گاسترین، سکرترین، و پپتید روده‌ای وازواکتیو و بسیاری هورمون‌های دیگر. تومورهای کارسینوئید و جزیره‌ای می‌توانند حجم‌های زیادی از

1- Starling

2- ghrelin

به صورت تبیین مشاهده می‌شوند.

شناخت اساس مولکولی بعضی از تومورهای اندوکراین، نظیر سندرم‌های MEN (MEN1, 2A, 2B)، نکات مهمی را در رابطه با نحوه پیدایش تومورها روشن ساخته است (فصل ۳۸۱). مشخصات عمده MEN1 عبارت‌اند از تریاد تومورهای پارائتروئید، جزایر پانکراس، و هیپوفیز. MEN2 فرد را در معرض ابتلا به کارسینوم مدولری تیروئید، فئوکروموسیتوم، و هیپرپاراتیروئیدی قرار می‌دهد. ژن MEN1 که بر روی کروموزوم 11q13 واقع شده است یک ژن مشهور سرکوب‌کننده تومور را کدگذاری می‌کند که منین (menin) نام دارد. همانند آنچه که در ابتدا در مورد رتینوبلاستوم شرح داده شد، افراد مبتلا یک کپی موتاسیون یافته از ژن MEN1 را به ارث می‌برند، و پس از بروز یک «ضربه ثانویه» سوماتیک که منجر به از بین رفتن عملکرد ژن MEN1 طبیعی می‌شود، (از طریق حذف یا موتاسیون‌های نقطه‌ای)، تومور به وجود می‌آید.

برخلاف حالت غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده توموری که در MEN1 و اغلب سندرم‌های ارثی سرطان مشاهده می‌گردد، MEN2 به علت بروز موتاسیون‌های فعال‌کننده در یک آلل منفرد به وجود می‌آید. در این بیماری، موتاسیون‌های فعال‌کننده پروتوانکوژن RET که یک گیرنده تیروزین کیناز را کدگذاری می‌کند، منجر به هیپرپلازی سلول‌های C تیروئید در دوران کودکی و قبل از بروز کارسینوم مدولری تیروئید می‌شوند. کشف این مکانیسم پاتوژنیک امکان بیماریابی ژنتیکی زودهنگام را برای شناسایی موتاسیون‌های RET در افراد در معرض خطر ابتلا به MEN2 فراهم کرده و به این ترتیب می‌توان افرادی را که از تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک و بررسی بیوشیمیایی از نظر ابتلا به فئوکروموسیتوم و هیپرپاراتیروئیدی سود می‌برند تشخیص داد.

موتاسیون‌های فعال‌کننده انتقال پیام از طریق گیرنده‌های هورمونی در چند نوع از GPCRs شناسایی شده‌اند. برای مثال موتاسیون‌های فعال‌کننده گیرنده LH موجب توارث شکل غالبی از بلوغ زودرس محدود به جنس مذکر می‌شوند که نمایانگر تحریک زودرس سنتر تستوسترون در سلول‌های لیدیگ هستند (فصل ۳۸۴). موتاسیون‌های فعال‌کننده در این پروتئین‌های GPCRs عمدتاً در ناحیه داخل غشایی آنها واقع شده و موجب القای جفت شدن گیرنده به $G_{\beta\gamma}$ حتی در غیاب هورمون‌ها می‌شوند. سپس آدنیلات سیکلاز فعال شده و سطح AMP حلقوی به شکلی افزایش می‌یابد که عمل ناشی از هورمون را تقلید می‌کند. موتاسیون‌های فعال‌کننده در $G_{\beta\gamma}$ نیز منجر به بروز پدیده مشابهی می‌شوند. هنگامی که این موتاسیون‌ها در

این هورمون‌ها را تولید کنند و سندرم‌های بالینی اختصاصی را ایجاد نمایند (فصل ۸۰). بسیاری از این هورمون‌های گوارشی در دستگاه اعصاب مرکزی نیز تولید می‌شوند، ولی عملکرد این هورمون‌ها در آنجا هنوز به درستی روشن نشده است. بافت چربی لپتین را تولید می‌کند که در کنار آدیپونکتین، رزیستین، و دیگر هورمون‌های کنترل‌کننده متابولیسم، به صورت مرکزی سبب کنترل اشتها می‌شود. با کشف هورمون‌های جدیدی مانند اینهبین، گرلین، و لپتین، این هورمون‌ها نیز بر اساس نقش‌های عملکردی که بر عهده دارند و صرف نظر از بافت منشاء، وارد عرصه دانش و طبابت پزشکی می‌شوند.

تبیین خصوصیات گیرنده‌های هورمونی غالباً ارتباطات غیرمنتظره‌ای را با عوامل غیر اندوکراین نمایان می‌سازد. به عنوان نمونه، گیرنده هورمون رشد (GH) و لپتین، از اعضای خانواده گیرنده‌های سیتوکینی به شمار می‌روند. گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) که واسطه عمل بسیاری از هورمون‌های پپتیدی هستند، در بسیاری از روندهای فیزیولوژیک همانند بینایی، بویایی، و انتقال عصبی نیز نقش دارند.

مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری‌های اندوکراین

شرایطی را که در بیماری‌های اندوکراین رخ می‌دهند می‌توان به سه نوع عمده تقسیم‌بندی کرد: (۱) افزایش مفرط هورمون‌ها، (۲) کمبود هورمون‌ها، و (۳) مقاومت به هورمون‌ها (جدول ۱-۳۶۹).

■ علل افزایش بیش از حد هورمون‌ها

سندرم‌های افزایش مفرط هورمونی ممکن است به علت رشد نئوپلاستیک سلول‌های اندوکراین، اختلالات اتوایمون، و تجویز بیش از حد هورمون‌ها به وجود آیند. تومورهای خوش‌خیم اندوکراین از جمله آدنوم‌های پارائتروئید، هیپوفیز، و آدرنال، غالباً توانایی تولید هورمون‌های خود را حفظ کرده و نمایانگر این حقیقت هستند که این تومورها نسبتاً به خوبی تمایز یافته‌اند. بسیاری از تومورهای اندوکراین نقائص نسبتاً خفیفی را در نقطه تنظیم مکانیسم‌های کنترل فیدبکی خود نشان می‌دهند. برای مثال در بیماری کوشینگ اختلال مهار فیدبکی ترشح ACTH با عملکرد خودکار آن همراه است. با این حال سلول‌های توموری به‌طور کامل به این مهار فیدبکی مقاوم نیستند، چنان که ACTH را می‌توان با دوزهای بالاتری از دکزامتازون مهار نمود (مثل تست دکزامتازون با دوز زیاد) (فصل ۳۷۹). نقائص تنظیمی مشابهی در آدنوم‌های پارائتروئید و نول‌های خودمختار تیروئید

جدول ۱-۳۶۹. علل اختلال عملکرد اندوکراین	
نوع اختلال اندوکراین	مثال‌ها
افزایش فعالیت	
نتوپلاستیک خوش خیم بدخیم نایجا نتوپلازی‌های متعدد اندوکراین خودایمنی یاتروژنیک عفونی/التهابی موتاسیون‌های فعال‌کننده گیرنده	آدنوم‌های هیپوفیز، هیپرپاراتیروئیدی، ندول‌های خودکار تیروئید یا آدرنال، فئوکروموسیتوم کانسر آدرنال، کانسر مدولای تیروئید، کارسینوئید ACTH نایجا، ترشح SIADH MEN1 و MEN2 بیماری گریوز سندرم کوشینگ، هیپوگلیسمی تیروئیدیت تحت حاد گیرنده‌های TSH، LH، TSH، Ca^{2+} ، PTH، G_{α}
کاهش فعالیت	
خودایمنی یاتروژنیک عفونی/التهابی موتاسیون‌های هورمونی نقائص آنزیمی نقائص تکاملی کمبودهای ویتامینی/تغذیه‌ای خونریزی/انفارکتوس	تیروئیدیت هاشیموتو، دیابت شیرین نوع ۱، بیماری آدیسون، نارسایی چند غده‌ای هیپوپیتوتاریسم ناشی از اشعه، هیپوتیروئیدی، جراحی نارسایی آدرنال، سارکوئیدوز هیپوتالاموسی GH، LH، FSH، ازوپرسین کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز سندرم کالمن، سندرم ترنر، فاکتورهای نسخه‌برداری کمبود ویتامین D، کمبود ید سندرم شیهان، نارسایی آدرنال
مقاومت به هورمون‌ها	
موتاسیون گیرنده‌ها غشایی هسته‌ای موتاسیون مسیرهای انتقال پیام پس از گیرنده‌ها	GH، ازوپرسین، LH، FSH، ACTH، GnRH، GHRH، PTH، لپتین، Ca^{2+} AR، ER، VDR، TR، AR، PPAR، GR استنودیستروفی ارثی آلبرایت دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به لپتین

اختصاصات: ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ AR، گیرنده آندروژن؛ ER، گیرنده استروژن؛ FSH هورمون تحریک‌کننده فولیکول؛ GHRH، هورمون آزادکننده هورمون رشد؛ GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ GR، گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها؛ LH، هورمون لوتئینی‌کننده؛ PPAR، گیرنده فعال شده به‌وسیله تکثیرکننده پراکسی‌زوم؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ SIADH، سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری؛ TR، گیرنده هورمون تیروئید؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ VDR، گیرنده ویتامین D.

موجب القای تغییرات فضایی می‌شوند که گیرنده را از یک شکل مقید خارج کرده و باعث جفت شدن گیرنده به پروتئین‌های G می‌گردند.

■ علل کمبود هورمونی

اکثر موارد کمبود هورمونی را می‌توان در حالت‌های تخریب غدد ناشی از اختلالات خودایمنی، جراحی، عفونت، التهاب، انفارکتوس، خونریزی، یا ارتشاح توموری مشاهده کرد (جدول

اوایل سیر نمو بدن رخ می‌دهند، سندرم مک‌کون - آلبرایت^۱ به وجود می‌آید. در صورتی که موتاسیون‌های مذکور تنها در سلول‌های سوماتوتروپ به وقوع بپیوندند، باعث تشکیل تومورهای ترشح‌کننده GH و آکرومگالی خواهند شد (فصل ۳۷۳).

در بیماری گریوز خودایمنی، واکنش آنتی‌بادی‌ها با گیرنده TSH موجب تقلید اثر TSH شده و منجر به تولید بیش از حد هورمون می‌گردد (فصل ۳۷۵). مشابه اثرات موتاسیون‌های فعال‌کننده گیرنده TSH، این اتوانتی‌بادی‌های فعال‌کننده نیز

1- McCune-Albright

به صورت شایعی در افراد عادی نیز به چشم می‌خورند، مثل چاقی، پلتورا، هیپرتانسیون، و عدم تحمل گلوکز. به طریق مشابه، تشخیص شروع بی‌سروصدای هیپوتیروئیدی به صورت کندی ذهن، احساس خستگی، خشکی پوست، و سایر ویژگی‌های آن از یافته‌های مشابه و غیراختصاصی که در افراد عادی نیز مشاهده می‌شوند، ممکن است مشکل باشد. قضاوت بالینی که بر اساس اطلاعات پاتوفیزیولوژی و شیوع بیماری انجام می‌شود، برای تصمیم‌گیری در مورد نیاز یا عدم نیاز به ارزیابی گسترده‌تر این اختلالات ضروری است. بررسی‌های آزمایشگاهی به علت امکان ارزیابی کمی سطوح و تغییرات هورمون‌ها، نقش اساسی را در اندوکرینولوژی بازی می‌کنند. روش‌های تصویربرداری رادیولوژیک، همانند CT اسکن و MRI، اسکن تیروئید، و سونوگرافی نیز برای تشخیص اختلالات اندوکرین به کار می‌روند. با این حال این روش‌ها عموماً فقط هنگامی به کار می‌روند که ناهنجاری هورمونی به وسیله آزمایشات بیوشیمیایی مشخص شده باشند.

■ اندازه‌گیری هورمون‌ها و آزمایشات اندوکرین

روش‌های رادیوایمونواسی مهم‌ترین ابزار تشخیصی در اندوکرینولوژی به شمار می‌روند، چون به کمک این روش‌ها می‌توان به صورت حساس و اختصاصی، غلظت هورمون‌ها در حالت پایدار و همچنین تغییرات آنها را نشان داد. در روش‌های رادیوایمونواسی از آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص هورمون‌های خاص استفاده می‌شود. برای بسیاری از هورمون‌های پپتیدی، در حال حاضر در این اندازه‌گیری‌ها از دو نوع آنتی‌بادی مختلف استفاده می‌شود تا میل ترکیبی و میزان اختصاصی بودن آزمایش بیشتر گردد. شکل‌های گوناگونی از این روش‌های اندازه‌گیری وجود دارند. در یک روش شایع، برای جذب آنتی‌ژن (هورمون) از یک آنتی‌بادی که بر روی یک سطح غیر متحرک قرار گرفته استفاده می‌شود، و سپس برای تشخیص آنتی‌ژن، یک آنتی‌بادی دیگر که با ماده فلورسنت (ICMA) یا رادیوآکتیو (IRMA)^۱ نشان‌دار شده است، به کار می‌رود. این روش‌های اندازه‌گیری آنقدر حساس هستند که بتوانند غلظت‌های هورمونی پلازما را در حد پیکومول تا نانومول تشخیص دهند، و همچنین می‌توانند به راحتی پروتئین‌هایی که از نظر ساختمانی مشابه هستند، نظیر

۱-۳۶۹). تخریب خودایمنی غده تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو) و سلول‌های بتای جزایر پانکراس (دیابت شیرین نوع ۱) از جمله علل شایع بیماری‌های اندوکرین محسوب می‌شوند. بروز موتاسیون در تعدادی از هورمون‌ها، گیرنده‌های هورمونی، فاکتورهای نسخه‌برداری، آنزیم‌ها، و کانال‌ها، می‌تواند سبب بروز کمبودهای هورمونی شود.

■ مقاومت به هورمون‌ها

اکثر سندرم‌های شدید مقاومت هورمونی در نتیجه نقائص اثری گیرنده‌های غشایی، گیرنده‌های هسته‌ای، و یا مسیرهای انتقال پیام‌های گیرنده‌ها به وجود می‌آیند. این اختلالات با نقص عملکرد هورمون‌ها، علی‌رغم وجود سطوح بالای هورمونی مشخص می‌شوند. برای مثال در حالت مقاومت کامل به آندروژن‌ها، بروز موتاسیون‌هایی در گیرنده آندروژن باعث می‌شود که افرادی که از نظر ژنتیکی مذکر (XY) هستند، حتی با وجود افزایش سطوح LH و تستوسترون ظاهر فنوتیپی زنانه‌ای داشته باشند، (فصل ۳۸۱). علاوه بر این اختلالات نسبتاً نادر ژنتیکی، اشکال اکتسابی شایع‌تر مقاومت به عملکرد هورمون‌ها عبارت‌اند از: مقاومت به انسولین در دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به لپتین در چاقی، و مقاومت به GH در حالات کاتابولیک. پاتوژنز مقاومت عملکردی عبارت‌است از مهار عملکرد گیرنده‌ها و حساسیت‌زدایی مسیرهای انتقال پیام پس از گیرنده‌ها؛ شکل‌های عملکردی مقاومت عموماً برگشت‌پذیر هستند.

■ بررسی بالینی اختلالات اندوکرین

چون بیشتر غده‌های بدن نسبتاً غیرقابل دسترسی هستند، معاینه بیمار معمولاً بر تظاهرات ناشی از زیادی یا کمبود هورمون‌ها متمرکز بوده و همچنین شامل معاینه مستقیم غدد قابل لمس مانند تیروئید و گنادها می‌شود. به همین دلیل ارزیابی بیماران با توجه به علائم فعلی آنها، معاینه دستگاه‌های مختلف بدن، شرح حال خانوادگی و اجتماعی، و سابقه تماس با داروهای که ممکن است بر دستگاه اندوکرین تأثیر داشته باشند اهمیت دارد. برای تشخیص نشانه‌ها و علائم خفیف دال بر بیماری اندوکرین زمینه‌ای به مهارت‌های بالینی هوشمندان‌های نیاز است. برای مثال در یک بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ ممکن است یافته‌های اختصاصی مشاهده شوند، از قبیل توزیع چربی در نواحی مرکزی بدن، استریاها، و ضعف عضلات پروگزیمال؛ همچنین ممکن است ویژگی‌هایی وجود داشته باشند که

1- Immunochemiluminescent assya (ICMA)

2- Immunoradiometric assay (IRMA)

درحالی که اگر سطح LH و تستوسترون هر دو پایین باشد، احتمال یک اختلال هیپوتالاموسی هیپوفیزی مطرح می‌گردد. از آنجا که TSH نشانگر حساسی از عملکرد تیروئید است، عموماً به‌عنوان اولین آزمایش در ارزیابی اختلالات تیروئید توصیه می‌شود. افزایش سطح TSH تقریباً همیشه ناشی از هیپوتیروئیدی اولیه است، درحالی که پایین بودن سطح TSH غالباً به دلیل تیروتوکسیکوز رخ می‌دهد. این پیش‌بینی‌ها را می‌توان با اندازه‌گیری سطح تیروکسین آزاد اثبات نمود. در موارد نادرتر، وقتی سطح تیروکسین آزاد و TSH هر دو پایین است، ضروری است که کم‌کاری ثانویه هیپوفیز در نتیجه بیماری هیپوتالاموس - هیپوفیز را در نظر داشت. افزایش سطح کلسیم و PTH مطرح‌کننده هیپوپاراتیروئیدی است، درحالی که در هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی یا بیماری‌های گرانولوماتو، سطح PTH مهار می‌شود. مهار ACTH در حالت هیپرکورتیزولمی و یا افزایش کورتیزول آزاد ادرار، همراه با آدنوم‌های بیش فعال فوق کلیوی دیده می‌شود.

با این حال طبیعی گزارش شدن مقادیر پایه هورمونی، در بیماری‌های دستگاه درون‌ریز نادر نیست. در این شرایط انجام آزمایشات دینامیک برای افتراق بیشتر حالات طبیعی از بیماری‌ها مفید است. تعداد زیادی تست دینامیک اندوکراین وجود دارد، اما اساس همه آنها بر پایه تنظیم به وسیله مکانیسم بازخورد^۱ استوارند و اکثر پاسخ‌های آنها را می‌توان با توجه به مسیرهای موجود در محورهای اندوکراین توجیه کرد. تست‌های مهاری (سرکوبی) در شرایطی که شک به افزایش عملکرد اندوکراین وجود دارد انجام می‌شوند. یک نمونه از این آزمایشات، تست مهاری دکزامتازون است که برای ارزیابی سندرم کوشینگ به کار می‌رود (فصل‌های ۳۷۳ و ۳۷۹). تست‌های تحریکی عموماً برای بررسی کاهش عملکرد اندوکراین مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال تست تحریکی ACTH برای ارزیابی پاسخ غده آدرنال در بیماران مشکوک به نارسایی آدرنال انجام می‌شود. سایر تست‌های تحریکی از فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی مانند CRH و GnRH برای ارزیابی ذخایر هورمونی هیپوفیز استفاده می‌کنند (فصل ۳۷۳). هیپوگلیسمی ناشی از انسولین همچنین پاسخ هیپوفیز و افزایش ACTH و GH را در پی خواهد داشت. تست‌های تحریکی که بر اساس کاهش یا مهار هورمون‌های آندوژن قرار دارند در حال حاضر کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. نمونه‌هایی از این تست‌ها عبارت‌اند از مهار سنتز

PTH و PTHrP را از یکدیگر افتراق دهند. انواع دیگری از سایر تکنیک‌ها نیز برای اندازه‌گیری هورمون‌های اختصاصی به کار می‌روند، از جمله اسپکتروسکوپی جرمی، شکل‌های متنوع کروماتوگرافی، و روش‌های آنزیمی؛ روش‌های بیواسی در حال حاضر به ندرت به کار برده می‌شوند.

اکثر روش‌های اندازه‌گیری هورمونی بر اساس نمونه‌های پلاسما یا سرم انجام می‌شوند. با این حال هنوز هم اندازه‌گیری هورمون‌ها در ادرار برای ارزیابی بعضی حالات خاص مفید است. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته امکان ارزیابی جامعی از میزان تولید هورمون‌ها یا متابولیت‌های آنها را فراهم می‌کند، در حالی که ممکن است سطح بسیاری از آنها در طی روز تغییر نماید. اطمینان از جمع‌آوری کامل نمونه ادرار ۲۴ ساعته مهم است؛ با اندازه‌گیری هم‌زمان کراتینین می‌توان کیفیت جمع‌آوری نمونه‌ها را کنترل کرد و نیز مقادیر اندازه‌گیری شده بعضی از هورمون‌ها را نیز تصحیح نمود. اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته تا حد زیادی نمایانگر میزان کورتیزول غیرمتصل به پروتئین‌ها است و نشانگر قابل‌اعتمادی برای مقدار هورمون قابل دسترس بیولوژیک به‌شمار می‌رود. سایر موادی که به صورت معمول در ادرار اندازه‌گیری می‌شوند عبارت‌اند از ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئیدها، ۱۷-کتواستروئیدها، وانیلیل‌ماندلیک اسید، متانفرین، کاتکولامین‌ها، ۵- هیدروکسی‌ایندول استیک اسید و کلسیم.

ارزش اندازه‌گیری کمی هورمون‌ها بستگی به تفسیر صحیح این نتایج با توجه به شرایط بالینی بیمار دارد. محدوده طبیعی اکثر هورمون‌ها نسبتاً وسیع بوده و غالباً از دو تا ده برابر تغییر می‌کند. محدوده طبیعی بسیاری از هورمون‌ها نیز بستگی به سن و جنس بیمار دارد. بنابراین استفاده از اطلاعات پایه‌ای طبیعی صحیح، بخش اساسی در تفسیر آزمایشات هورمونی به‌شمار می‌رود. طبیعت ضربانی ترشح هورمون‌ها و عوامل مؤثر بر تولید آنها، نظیر خواب، وعده‌های غذا، و مصرف داروها را نیز باید در نظر گرفت. مقدار کورتیزول بین ساعات نیمه شب تا طلوع آفتاب پنج برابر افزایش پیدا می‌کند؛ سطح هورمون‌های مربوط به تولیدمثل نیز در طی چرخه قاعدگی جنس مؤنث به شکل قابل‌ملاحظه‌ای تغییر پیدا می‌کند.

در بسیاری از دستگاه‌های اندوکراین، آزمایش هورمون‌ها در حالت پایه اطلاعات بیشتری به دست می‌دهد، به‌ویژه هنگامی که اجزای متفاوتی از یک محور اندوکراین به شکل هم‌زمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. برای مثال پایین بودن سطح تستوسترون و افزایش LH نشان‌دهنده یک مشکل اولیه گنادی است،

کورتیزول به‌وسیله متیراپون و مهار بازخورد استروژن به وسیله کلومیفن.

■ غربالگری و ارزیابی اختلالات شایع اندوکراین

بسیاری از اختلالات اندوکراین در افراد بالغ شایع هستند (جدول ۲-۳۶۹) و بسیاری از آنها توسط پزشکان عمومی،


پزشکان خانواده، و یا سایر مراقبین اولیه بهداشتی تشخیص داده شده و تحت درمان قرار می‌گیرند. شیوع زیاد و اهمیت بالینی بعضی از این بیماری‌های اندوکراین، لزوم هشجاری برای یافتن علایم این اختلالات را در طی معاینات فیزیکی معمولی نشان می‌دهد؛ غربالگری آزمایشگاهی در بعضی از جمعیت‌های انتخابی و پرخطر توصیه می‌شود.

جدول ۲-۳۶۹. نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکراین و متابولیک در بالغین

اختلال	شیوع تقریبی در بالغین ^a	توصیه‌های بیماریابی / آزمایشات ^b	فصل(ها)
چاقی	BMI ≥ 30 %۲۶ BMI ≥ 25 %۷۰	محاسبه BMI اندازه‌گیری محیط کمر ردکردن علل ثانویه در نظر گرفتن عوارض و بیماری‌های همراه	۳۹۵
دیابت شیرین نوع ۲	> ۸%	انجام آزمایشات هر ۳ سال، از ۴۵ سالگی یا کمتر در افراد پرخطر؛ گلوکز ناشتای پلاسما (FPG) < ۱۲۶mg/dL گلوکز تصادفی پلاسما < ۲۰۰mg/dL افزایش HbA _{1c} در نظر گرفتن عوارض و بیماری‌های همراه	۳۹۶
هیپرلیپیدمی	۲۵-۲۰%	بررسی کلسترول حداقل هر ۵ سال یک بار؛ در افراد پرخطر به فاصله کوتاه‌تر بررسی لیپوپروتئین‌ها (HDL، LDL) از نظر افزایش کلسترول، CAD، دیابت در نظر گرفتن علل ثانویه	۴۰۰
سندرم متابولیک	۳۵%	اندازه‌گیری دور کمر، BP، FPG، لیپیدها	۴۰۱
هیپوتیروئیدی	۱۰-۵% زنان ۲-۰/۵% مردان	TSH، تأیید با T ₄ آزاد غربالگری زنان پس از ۳۵ سالگی و هر ۵ سال پس از آن	۳۷۷
بیماری گریوز	۳-۱% زنان ۱/۰% مردان	TSH، T ₄ آزاد	۳۷۶
ندول‌ها و نئوپلازی‌های تیروئید	۵-۲% با لمس ۲۵% با سونوگرافی	معاینه فیزیکی تیروئید گرفتن نمونه به وسیله آسپیراسیون با سوزن ظریف	۳۷۸
اوستئوپروز	۱۰-۵% زنان ۵-۲% مردان	اندازه‌گیری تراکم مواد معدنی استخوان در زنان < ۶۵ سال یا در زنان یائسه یا در مردان در معرض خطر ردکردن علل ثانویه	۴۰۴
هیپرپاراتیروئیدی	۵/۰-۱/۱% زنان < مردان	کلسیم سرم PTH، در صورت افزایش کلسیم ارزیابی بیماری‌های همراه	۴۰۳
ناباروری	۱۰% زوجها	بررسی مردان و زنان در زوجها آنالیز مایع منی در مردان ارزیابی چرخه‌های تخمک‌گذاری زنان آزمایشات اختصاصی در صورت لزوم	۳۸۴ ۳۸۵

جدول ۲-۳۶۹. نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکرین و متابولیک در بالغین — ادامه			
اختلال	شیوع تقریبی در بالغین ^a	توصیه‌های بیماریابی / آزمایشات ^b	فصل(ها)
سندرم تخمدان پلی‌کیستیک	۵-۱۰٪ زنان	تستوسترون آزاد، DHEAS در نظر گرفتن بیماری‌های همراه	۳۸۵
هیپوسوتیسم	۵-۱۰٪	تستوسترون آزاد، DHEAS، رد کردن علل ثانویه آزمایشات اضافی در صورت لزوم	۳۸۷
یائسگی	سن متوسط، ۵۱	FSH	۳۸۸
هیپرپرولاکتینمی	۱۵٪ در زنان مبتلا به آمنوره یا گالاکتوره	سطح PRL، MRI، در صورتی که وابسته به دارو نباشد	۳۷۳
اختلال عملکرد نعوظی	۱۰-۲۵٪	شرح حال دقیق، PRL، تستوسترون در نظر گرفتن علل ثانویه (مثل دیابت)	۳۹۰
هیپوگنادیسم، مردان	۱-۲٪	تستوسترون، LH	۳۸۴
ژنیوکوماستی	۱۵٪	غالباً هیچ آزمایشی لازم نیست در نظر گرفتن سندرم کلاین‌فلتر توجه به داروها، هیپوگنادیسم، بیماری کبدی	۳۸۴
سندرم کلاین‌فلتر	۰/۲٪، مردان	کاریوتیپ تستوسترون	۳۸۳
کمبود ویتامین D	۱۰٪	اندازه‌گیری ۲۵-OH-ویتامین D در سرم در نظر گرفتن علل ثانویه	۴۰۲
سندرم ترنر	۰/۰۳٪، زنان	کاریوتیپ در نظر گرفتن بیماری‌های همراه	۳۸۳

a. میزان بروز اکثر اختلالات در میان گروه‌های قومی و در سنین مختلف یکسان نیست. (اطلاعات بر پایه جمعیت ایالات متحده است). b. برای اطلاعات بیشتر در مورد ارزیابی و درمان به فصل‌های مربوطه مراجعه کنید. آزمایشات در سنین پایین‌تر در بیمارانی که دچار نشانه‌ها و علائم بیماری بوده و یا در معرض خطر زیادی برای ابتلا به آن هستند توصیه می‌شود. اختصارات: BMI، شاخص توده بدن؛ CAD، بیماری شریان کرونر؛ DHEAS، دهیدرواپی آندوسترون؛ HDL، لیپوپروتئین با دانسیته زیاد؛ LDL، لیپوپروتئین با دانسیته کم؛ PRL، پرولاکتین.



۳۷۰ مکانیسم عملکرد هورمون‌ها

J. Larry Jameson

هورمون‌ها به عنوان سیستم ارتباطی بدن عمل می‌کنند. سیستم درون‌ریز متشکل از غدد مختلف و هورمون‌هایی است که توسط آنها تولید می‌شوند و تأثیر آنها بر روی سیستم فیزیولوژیک بدن برای تنظیم رشد، متابولیسم، و هموستاز و تولیدمثل ضروری است. هورمون‌ها در جریان خون گردش کرده و از طریق

■ برای مطالعه بیشتر

- GOLDEN SH et al: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: A comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1853, 2009.
- GOLDEN SH et al: Health disparities in endocrine disorders: Biological, clinical, and nonclinical factors—an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1579, 2012.
- JAMESON JL, DeGROOT LJ (eds): *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.
- LORIAUX DL: *A Biographical History of Endocrinology*. Hoboken, Wiley Blackwell, 2016.
- MELMED S, POLONSKY KS, LARSEN PR, KRONENBERG HM (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

خانواده‌هایی تقسیم‌بندی کرد که نشان‌دهنده شباهت‌های ساختمانی آنها به یکدیگر می‌باشند (جدول ۱-۳۷۰). وجود این خانواده‌ها سبب می‌شود که مسیرهای عملکرد هورمون‌ها، متنوع و در عین حال بسیار اختصاصی گردند. با شناخت این ارتباطات می‌توان اطلاعات به دست آمده از یک هورمون یا گیرنده را به سایر اعضای همان خانواده تعمیم داد.

در خانواده هورمون‌های گلیکوپروتئینی، که شامل هورمون محرک تیروئید (TSH)، هورمون محرک فولیکول‌ها (FSH)، LH، و گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) می‌باشد، بسیاری از ویژگی‌های هورمون‌های مرتبط به هم مشاهده می‌گردد. هورمون‌های گلیکوپروتئینی هترودیمرهایی هستند که زیر واحد α در ساختمان آنها مشترک است؛ زیر واحد β در هر هورمون متفاوت بوده و اثرات بیولوژیک اختصاصی هورمون را ایجاد می‌نماید. ساختمان سه‌بعدی کلی زیر واحدهای β نیز یکسان است، که نشان‌دهنده ثابت ماندن محل قرارگیری پیوندهای دی‌سولفیدی است که شکل فضایی پروتئین را به وجود می‌آورند. کلون کردن ژن‌های زیر واحد β در گونه‌های مختلف جانداران نشان داده است که این خانواده ژنی منشاء اجدادی مشترکی داشته و احتمالاً از طریق دوپلیکاسیون و تغییرات بعدی، عملکردهای بیولوژیک جدیدی را عهده‌دار شده‌اند.

با گسترش و تنوع خانواده‌های هورمونی باید گیرنده‌های آنها نیز دچار تغییرات مشابهی شوند تا عملکردهای بیولوژیک جدیدی پدید آید. به‌عنوان مثال برای هر هورمون گلیکوپروتئینی، گیرنده GPCRs مرتبط با آن به وجود آمده است. این گیرنده‌ها ساختمان مشابهی داشته و هر کدام از آنها به مسیر انتقال پیام G_{α} مرتبط می‌باشند. با این حال تداخل اتصال هورمون‌ها به گیرنده‌های دیگر بسیار ناچیز است. برای مثال TSH به شکل بسیار اختصاصی به گیرنده TSH متصل می‌شود، ولی اتصال آن به گیرنده‌های FSH یا LH بسیار ضعیف است. معالوصف پیامدهای فیزیولوژیک خفیفی ناشی از تداخل اتصال هورمون‌ها به سایر گیرنده‌ها ممکن است رخ دهند. سطوح بسیار بالای hCG در طی حاملگی سبب تحریک گیرنده TSH شده و سطح هورمون‌های تیروئیدی را افزایش می‌دهد، و این سبب کاهش جبرانی TSH می‌شود.

انسولین، فاکتور رشد شبه‌انسولینی I (IGF-I)، و IGF-II دارای تشابهات ساختمانی هستند که در صورت مقایسه اشکال پیش‌ساز پروتئینی آنها واضح‌تر به نظر می‌رسند. برخلاف حالت

گیرنده‌ها در بافت‌های هدف تأثیر می‌گذارند. به همین دلیل، آنها در تنظیم پاسخ‌های فیزیولوژیک به وقایع خارجی یا داخلی کمک می‌کنند. برای مثال چرخه روشنایی - تاریکی^۱ از طریق سیستم بینایی فعال می‌شود و توسط هورمون کورتیکوتروپین مترشحه از هیپوتالاموس که منجر به افزایش تولید آدرنوکورتیکوتروپین هیپوفیزی می‌شود تعدیل شده و منجر به افزایش تولید کورتیزول آدرنال قبل از زمان بیدار شدن از خواب می‌شود. در نتیجه کورتیزول افزایش یافته، در سرتاسر بدن گردش یافته و از طریق گیرنده گلوکوکورتیکوئید هسته‌ای عمل می‌کند و منجر به فعال شدن شماری از برنامه‌های ژنتیک شده در نتیجه بر روی متابولیسم، سیستم قلبی - عروقی، رفتاری و سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند. این فصل مروری بر انواع مختلف هورمون‌ها و چگونگی عملکرد آنها در سطح سلولی برای کنترل فرآیندهای فیزیولوژیک بی‌شمار بدن می‌باشد.

دسته‌بندی هورمون‌ها

هورمون‌ها را می‌توان به پنج دسته اصلی تقسیم کرد: (۱) مشتقات اسیدهای آمینه مانند دوپامین، کاتکولامین‌ها، و هورمون تیروئید (TH)؛ (۲) نوروپپتیدهای کوچک مانند هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)، هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)، سوماتواستاتین، و اوزوپرسین؛ (۳) پروتئین‌های بزرگی مانند انسولین، هورمون محرک جسم زرد (LH)، و هورمون پاراتیروئید (PTH)؛ (۴) هورمون‌های استروئیدی مانند کورتیزول و استروژن که از پیش‌سازهای کلسترولی ساخته می‌شوند؛ و (۵) مشتقات ویتامینی مانند رتینوئیدها (ویتامین A) و ویتامین D. انواعی از فاکتورهای رشد پپتیدی که بیشتر آنها به‌صورت موضعی عمل می‌کنند، اثراتی شبیه به هورمون‌ها دارند. به‌عنوان یک قانون، هورمون‌های پپتیدی و مشتقات اسیدهای آمینه با گیرنده‌هایی که در سطح غشای سلولی واقع شده‌اند واکنش می‌کنند. استروئیدها، هورمون‌های تیروئید، ویتامین D، و رتینوئیدها محلول در چربی بوده و به گیرنده‌های هسته‌ای در داخل سلول متصل می‌شوند، گرچه بسیاری از آنها به گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های داخل سلولی مسئول پیام‌رسانی نیز متصل می‌شوند، گرچه بسیاری از آنها به گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های داخل سلولی مسئول پیام‌رسانی نیز متصل می‌شوند.

■ خانواده‌های هورمون‌ها و گیرنده‌ها

بسیاری از هورمون‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان به‌صورت

جدول ۱-۳۷۰. خانواده گیرنده‌های غشایی و مسیرهای انتقال پیام

گیرنده‌ها	اثرات	مسیرهای انتقال پیام
گیرنده‌های جفت شده با هفت پروتئین G بین غشایی (GPCR)		
بتاآدرنژیک TSH, FSH, LH گلوکاگن PTHrP, PTH MSH, ACTH CRH, GHRH آلفا آدرنژیک سوماواستاتین GnRH, TRH	G _α , آدنيلات سيكلاز کانال‌های Ca ²⁺ G _{βγ} G ₁₁ , Gq	تحریک تولید AMP حلقوی، پروتئین کیناز A کالمودولین، کینازهای وابسته به Ca ²⁺ مهار تولید AMP حلقوی فعال شدن کانال‌های K ⁺ , Ca ²⁺ فسفولیپاز C، دی‌آسیل گلیسرول، IP ₃ ، پروتئین کیناز C، کانال‌های Ca ²⁺ وابسته به ولتاژ
گیرنده‌های تیروزین کیناز		
انسولین، IGF-I NGF, EGF	تیروزین کیناز، IRS تیروزین کینازها، ras	کینازهای MAP، کیناز PI3, AKT Raf، کینازهای MAP, RSK
کینازهای جفت شده با گیرنده سیتوکین‌ها		
PRL, GH	JAK، تیروزین کینازها	STAT، کینازهای MAP، کیناز PI3, IRS-1
سرین کیناز		
اکتیوین، TGF-β, MIS	سرین کیناز	Smads

اختصارات: IP₃، اینوزیتول تری فسفات؛ IRS، سوسترهای گیرنده انسولین؛ MAP، پروتئین فعال شده میتوزن؛ MSH، هورمون تحریک‌کننده ملانوسیت‌ها؛ NGF، فاکتور رشد عصبی؛ PI، فسفاتیدیل اینوزیتول؛ RSK، کیناز S6 ریبوزومی؛ β-TGF، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده β برای توضیح در مورد سایر اختصارات به متن مراجعه کنید. توجه داشته باشید که بیشتر گیرنده‌ها با افکتورهای متعددی واکنش می‌دهند و شبکه‌ای از مسیرهای پیام‌دهی را فعال می‌کنند.

تکامل و نیز به‌وسیله برخی از تومورها تولید می‌گردد (فصل ۸۹). این هورمون‌ها دارای ردیف‌های اسید آمینه‌ای مشترک به‌ویژه در نواحی انتهایی آمینوی خود هستند. هر دو هورمون به یک گیرنده واحد PTH که در استخوان و کلیه وجود دارد متصل می‌شوند. بنابراین در نتیجه تولید بیش از حد هر کدام از این هورمون‌ها ممکن است هیپرکلسمی و هیپوفسفاتمی ایجاد شود؛ در این حالت تشخیص هیپریپاراتیروئیدی از هیپرکلسمی که به دلیل بدخیمی به وجود آمده است، تنها با بررسی شیمیایی سرم آسان نیست. با این حال وجود روش‌های حساس و اختصاصی اندازه‌گیری PTH و PTHrP، در حال حاضر افتراق اختلالات مذکور را ساده‌تر کرده است.

با توجه به مکان‌های اختصاصی اتصال به DNA، خانواده گیرنده‌های هسته‌ای را می‌توان به گیرنده‌های نوع ۱ (گیرنده گلوکوکورتیکوئید، مینرالوکورتیکوئید، آندروژن، استروژن و

بسیار اختصاصی که در هورمون‌های گلیکوکورتیکوئیدی مشاهده می‌شود، واکنش متقابل میان اعضاء خانواده انسولین / IGF در حد متوسطی است. غلظت زیاد یکی از پیش‌سازهای IGF-II که به‌وسیله تومورهای خاصی (نظیر سارکومها) تولید می‌شود می‌تواند باعث ایجاد هیپوگلیسمی گردد که تا حدی ناشی از اتصال این ماده به گیرنده‌های انسولین و IGF-I می‌باشد (فصل ۴۰۳). همچنین غلظت‌های بالای انسولین نیز می‌توانند به گیرنده IGF-I متصل شوند، و این امر احتمالاً مسئول بروز برخی از تظاهرات بالینی است که در حالت افزایش مزمن سطح انسولین مشاهده می‌گردد.

یکی از نمونه‌های مهم دیگر تداخل عمل گیرنده‌ها، در مورد PTH و پپتید وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTHrP) مشاهده می‌شود (فصل ۴۰۳). PTH به‌وسیله غدد پاراتیروئید تولید می‌شود، درحالی‌که PTHrP به میزان زیادی در طی دوران

شکل‌های فضایی خاصی در گیرنده‌ها ایجاد می‌کنند که واکنش‌پذیری آنها را با بعضی از اجزای روند نسخه‌برداری تغییر داده (به ادامه مطلب توجه کنید) و به این ترتیب اثرات منحصر به فرد خود را اعمال می‌نمایند.

■ سنتز و فراوری هورمون‌ها

سنتز هورمون‌های پپتیدی و گیرنده‌های آنها از طریق مسیر کلاسیک بروز ژن‌ها انجام می‌گیرد: رونویسی \leftarrow mRNA \leftarrow پروتئین \leftarrow فراوری پروتئین پس از ترجمه \leftarrow دسته‌بندی داخل سلولی، و پس از آن ادغام در غشای سلولی، یا ترشح.

بسیاری از هورمون‌ها در داخل پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی بزرگتری قرار گرفته‌اند و با پردازش پروتولیتیک در مراحل بعدی، هورمون فعال بیولوژیک از آنها به وجود می‌آید. نمونه‌هایی از این حالت عبارت‌اند از: پرواوپیوملانوکورتین ACTH (POMC) \leftarrow ؛ پروگلوکواگن \leftarrow گلوکواگن؛ پروانسولین \leftarrow انسولین؛ پرو PTH \leftarrow PTH، و بسیاری از نمونه‌های دیگر. در بسیاری از موارد، نظیر POMC و پروگلوکواگن، این مواد پیش‌ساز، چند پپتید فعال بیولوژیک مختلف را به وجود می‌آورند. علت اینکه پیش‌سازهای هورمونی نوعاً غیرفعال هستند، احتمالاً اضافه شدن یک سطح اضافی برای کنترل تنظیمی آنها می‌باشد. این امر نه تنها در مورد هورمون‌های پپتیدی صدق می‌کند، بلکه در بعضی استروئیدهای خاص (تستوسترون \leftarrow دی‌هیدروتستوسترون) و هورمون تیروئید ($T_4 \rightarrow T_3$) نیز وجود دارد.

فراوری پیش‌سازهای هورمونی دارای ارتباط بسیار نزدیکی با مسیرهای دسته‌بندی داخل سلولی است که پروتئین‌ها را به وزیکول‌ها و آنزیم‌های مربوطه انتقال داده و در نتیجه مراحل اختصاصی جداسازی بر روی آنها انجام می‌شود، و به دنبال آن پروتئین‌ها تا خورده و به وزیکول‌های ترشحی انتقال پیدا می‌کنند. هورمون‌هایی که باید ترشح شوند از داخل رتی‌کولوم اندوپلاسمی عبور می‌کنند؛ این امر با هدایت یک توالی علامتی در انتهای آمینوی پروتئین انجام می‌شود که بعداً از آن جدا می‌گردد. گیرنده‌های سطح سلول از طریق قطعات کوتاهی از اسید آمینه‌های هیدروفوب که در داخل غشای دو لایه لیپیدی قرار می‌گیرند وارد غشا می‌شوند. هورمون‌ها و گیرنده‌ها در ضمن انتقال از میان دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمیک تحت

پروژسترون) که به استروئیدها متصل می‌شوند و گیرنده‌های نوع ۲ (گیرنده هورمون تیروئید، گیرنده ویتامین D، گیرنده رتینوئیک اسد و PPAR) که به هورمون تیروئید، ویتامین D، اسید رتینوئیک، یا مشتقات لیپیدی به ترتیب متصل می‌شوند، تقسیم‌بندی نمود. بعضی از حوزه‌های عملکردی خاص در گیرنده‌های هسته‌ای، نظیر حوزه اتصال DNA انگشت زینک^۱، تا حد زیادی حفظ شده‌اند. با این حال تفاوت‌های انتخابی در اسیدهای آمینه این مناطق سبب ایجاد حالات اختصاصی برای ردیف‌های DNA می‌شوند. نواحی اتصال به هورمون در این گیرنده‌ها از تنوع بیشتری برخوردار بوده و تغییرات زیادی در ترتیب مولکول‌های کوچک آنها وجود دارد که موجب ایجاد توانایی اتصال به انواع مختلف گیرنده‌های هسته‌ای می‌شود. به استثنای موارد اندکی، اتصال هورمونی برای یک نوع واحد گیرنده هسته‌ای بسیار اختصاصی است. یک مورد استثناء، گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی هستند. از آنجا که گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی با تمایل زیادی به گلوکوکورتیکوئیدها نیز متصل می‌شود، در سلول‌های توبولی کلیوی آنزیمی وجود دارد (β ۱۱- هیدروکسی‌استروئید دهیدروناز) که گلوکوکورتیکوئیدها را غیرفعال کرده و به این ترتیب امکان یک پاسخ اختصاصی به مینرالوکورتیکوئیدهایی نظیر آلدوسترون را فراهم می‌نماید. با این حال در صورت وجود غلظت‌های بسیار بالای گلوکوکورتیکوئیدی، نظیر سندرم کوشینگ، مسیرهای تخریب گلوکوکورتیکوئیدها اشباع شده و به این ترتیب مقادیر بیش از حد کورتیزول به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید وصل می‌شوند و منجر به احتباس سدیم و دفع پتاسیم می‌شوند. این پدیده به‌ویژه در سندرم‌های تولید نابجای هورمون آدرنوکورتیکوتروپ (ACTH) تشدید می‌گردد (فصل ۳۷۹). گیرنده استروژنی نمونه دیگری از پایین بودن حالت اختصاصی گیرنده هسته‌ای است که می‌تواند به انواع مختلفی از ترکیبات متصل شود، به گونه‌ای که بعضی از این مواد تشابه ساختمانی اندکی با استرادیول دارند که میل ترکیبی آن برای اتصال به این گیرنده زیاد است. این ویژگی گیرنده استروژنی آن را مستعد فعال شدن به‌وسیله استروژن‌های محیطی می‌نماید، ترکیباتی نظیر زوروترول^۲، اوکتیل فنل^۳، و بسیاری از هیدروکربن‌های آروماتیک دیگر. از سوی دیگر این حالت غیراختصاصی، فرصت مناسبی را برای سنتز انواع قابل ملاحظه‌ای از آنتاگونیست‌های بالینی مفید (مثل تاموکسیفن) و تغییردهنده‌های انتخابی پاسخ استروژنی (SERMs) نظیر رالوکسیفن^۵ فراهم می‌سازد. این ترکیبات تغییر

1- proxisome proliferator activated receptor

2- Zinc finger

3- resveratrol

4- octylphenol

5- raloxifene

باعث چسبیدن گرانول‌های ترشحی به غشای سلولی می‌گردد که در نتیجه محتویات این گرانول‌ها به محیط خارج سلولی و جریان خون ترشح می‌شوند. برعکس، هورمون‌های استروئیدی به مجرد ساخته شدن به‌داخل جریان خون منتشر می‌شوند. بنابراین سرعت ترشح آنها مستقیماً با سرعت سنتز آنها ارتباط دارد. برای مثال ACTH و LH از طریق تحریک فعالیت پروتئین تنظیم‌کننده حاد سنتز استروئیدها (StAR) (که کلسترول را به داخل میتوکندری‌ها منتقل می‌کند) و همچنین از طریق سایر مراحل محدودکننده سرعت در روند سنتز استروئیدها (مثل آنزیم جداکننده زنجیره جانبی کلسترول، CYP11A1) سبب القای سنتز استروئیدها می‌شوند.

انتقال و تخریب هورمون‌ها تعیین‌کننده سرعت ازبین‌رفتن پیام‌های هورمونی هستند. اثرات بعضی از هورمون‌ها زودگذر هستند (مثل سوماتواستاتین)، درحالی‌که اثر سایر هورمون‌ها طول عمر بیشتری دارد (مثل TSH). از آنجا که سوماتواستاتین اثرات خود را عملاً در تمام بافت‌ها اعمال می‌کند، نیمه عمر کوتاه آن سبب می‌شود که بتوان غلظت و اثرات آن را به‌صورت موضعی کنترل کرد. تغییرات ساختمانی که در تخریب سوماتواستاتین تداخل ایجاد می‌کنند برای ایجاد آنالوگ‌های دارویی طولی‌الاثری مثل اکترئوتید (فصل ۳۷۳) مفید هستند. از سوی دیگر اثرات TSH بر روی غده تیروئید بسیار اختصاصی هستند. نیمه عمر طولانی این هورمون سبب ثابت ماندن نسبی سطح سرمی آن می‌شود، علی‌رغم اینکه TSH به‌صورت پالس‌های مجزایی ترشح می‌گردد.

شناخت نیمه عمر هورمون‌ها در گردش خون برای جایگزینی فیزیولوژیک آنها ضروری است، چون تناوب دوزهای تجویز شده و زمان لازم برای رسیدن به یک حالت پایدار با سرعت تخریب هورمون ارتباط تنگاتنگی دارد. به‌عنوان مثال نیمه عمر پلاسمایی T₄ هفت روز است. بنابراین بیشتر از یک ماه وقت لازم است که یک حالت پایدار جدید در غلظت آن ایجاد شود، و دوزهای واحد روزانه برای ثابت نگه داشتن سطح آن کافی هستند. برعکس، نیمه عمر T₃ یک روز است. بنابراین تجویز آن با تغییرات سرمی بیشتری همراه است و باید دو تا سه بار در روز تجویز گردد. به همین ترتیب، گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک نیز نیمه عمرهای بسیار متنوعی دارند؛ و آنهایی که نیمه عمر طولانی‌تری دارند (مثل دگزامتازون) بیشتر سبب مهار محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) می‌شوند. اکثر هورمون‌های پروتئینی [مثل ACTH، GH، پرولاکتین (PRL)، LH، PTH] نیمه عمرهای نسبتاً کوتاهی دارند (کمتر از ۲۰

تغییرات پس از ترجمه‌های مختلفی نظیر گلیکوزیلیاسیون و فسفریلیاسیون قرار می‌گیرند؛ این اثرات می‌توانند باعث تغییر شکل پروتئین‌ها، تغییر نیمه عمر آنها در گردش خون، و نیز تغییر فعالیت بیولوژیک آنها می‌گردد.

سنتز اکثر هورمون‌های استروئیدی از طریق تغییرات ماده پیش‌ساز آنها، یعنی کلسترول انجام می‌گیرد. مراحل آنزیمی تنظیم شده متعددی برای سنتز تستوسترون (فصل ۳۸۴)، استرادیول (فصل ۳۸۵)، کورتیزول (فصل ۳۷۹)، و ویتامین D (فصل ۴۰۲) لازم می‌باشند. زیاد بودن تعداد مراحل فوق، روند سنتز استروئیدها را مستعد اختلالات متعدد ژنتیکی و اکتسابی می‌نماید.

با اینکه ژن‌های اندوکراین نیز همانند بسیاری از ژن‌های دیگر حاوی اجزای تنظیم‌کننده DNA هستند، ولی کنترل دقیق آنها به‌وسیله سایر هورمون‌ها، نشان‌دهنده وجود عناصر اختصاصی پاسخ هورمونی است. برای مثال ژن‌های TSH مستقیماً به واسطه اثر هورمون‌های تیروئید مهار می‌شوند، این عمل از طریق گیرنده هورمون تیروئیدی که یکی از اعضای خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است اعمال می‌گردد. بروز ژن آنزیم‌های سنتز استروئیدها به فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی نظیر فاکتور استروئیدساز-۱ (SF-1) احتیاج دارد که همراه با پیام‌های انتقال یافته به‌وسیله هورمون‌های تروفیک (مثل ACTH یا LH) عمل می‌کنند. هنگام فعال شدن این هورمون‌ها، SF1 به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی عمل می‌کند و منجر به آرایش ژن‌هایی می‌شود که برای تولید استروئید و مسیرهای متابولیک مرتبط با ساخت استروئیدها لازم است. در مورد بعضی از هورمون‌ها در سطح ترجمه نیز تنظیم قابل‌ملاحظه‌ای رخ می‌دهد. مثلاً بیوسنتز انسولین، درحالی‌که نیازمند نسخه‌برداری ژنی مداوم است، عمدتاً در سطح ترجمه‌ای و ترشحی و در پاسخ به افزایش مقدار گلوکز یا اسیدهای آمینه تنظیم می‌گردد.

■ ترشح، انتقال، و تخریب هورمون‌ها

مقدار یک هورمون در گردش خون به‌وسیله سرعت ترشح آن و نیمه عمر آن در گردش خون تعیین می‌شود. پس از پردازش پروتئینی، هورمون‌های پپتیدی (مانند GnRH، انسولین، GH) در گرانول‌های ترشحی ذخیره می‌شوند. این گرانول‌ها پس از بالغ شدن در پشت غشای سلولی قرار می‌گیرند و برای ترشح به داخل جریان خون آماده می‌شوند. در اکثر موارد عامل محرک ترشح هورمون یک فاکتور آزادکننده و یا یک سیگنال عصبی است که سبب تغییر سریع غلظت کلسیم داخل سلولی شده و

سطح پروتئین‌های اتصالی شوند (مثلاً استروژن سبب افزایش TBG می‌گردد) و یا باعث جابجایی هورمون‌ها از پروتئین‌های اتصالی شوند (مثلاً سالیسیلات موجب جدا شدن T_4 از TBG می‌شود). به‌طور کلی تنها هورمون آزاد می‌تواند به گیرنده متصل شده و یک پاسخ بیولوژیک ایجاد نماید. اختلالات کوتاه‌مدت در پروتئین‌های اتصالی موجب تغییر غلظت هورمون آزاد می‌شود که این امر نیز بنوبه خود باعث بروز تغییرات جبرانی از طریق چرخه‌های فیدبکی می‌گردد. تغییرات SHBG در زنان یک مورد استثناء در این مکانیسم خود تنظیمی به شمار می‌روند. هنگامی که غلظت SHBG به علت مقاومت به انسولین یا افزایش بیش از حد آندروژن‌ها کاهش پیدا می‌کند، غلظت تستوسترون آزاد افزایش یافته و به شکل بالقوه‌ای منجر به بروز هیپوسیتسم در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌گردد (فصل ۳۸۷). افزایش سطح تستوسترون آزاد موجب اصلاح فیدبکی و جبرانی کافی نمی‌شود، چون عامل اصلی تنظیم‌کننده محور تولید مثلی، استروژن است و نه تستوسترون.

استثنای دیگری بر فرضیه هورمون غیرمتصل (آزاد)، مگالین (megalin)، یکی از اعضای خانواده گیرنده LDL است، که به عنوان گیرنده اندوسیتوزی، برای ویتامین‌های A و D متصل به حامل، و آندروژن‌ها و استروژن‌های متصل به SHBG، عمل می‌کند. پروتئین‌های حامل، پس از اندوسیتوز و وارد شدن به سلول، در داخل لیزوزوم‌ها تخریب می‌شوند و لیگاندهای متصل به خود را به داخل سلول آزاد می‌سازند. حاملین غشایی برای هورمون‌های تیروئید نیز مشخص شده‌اند.

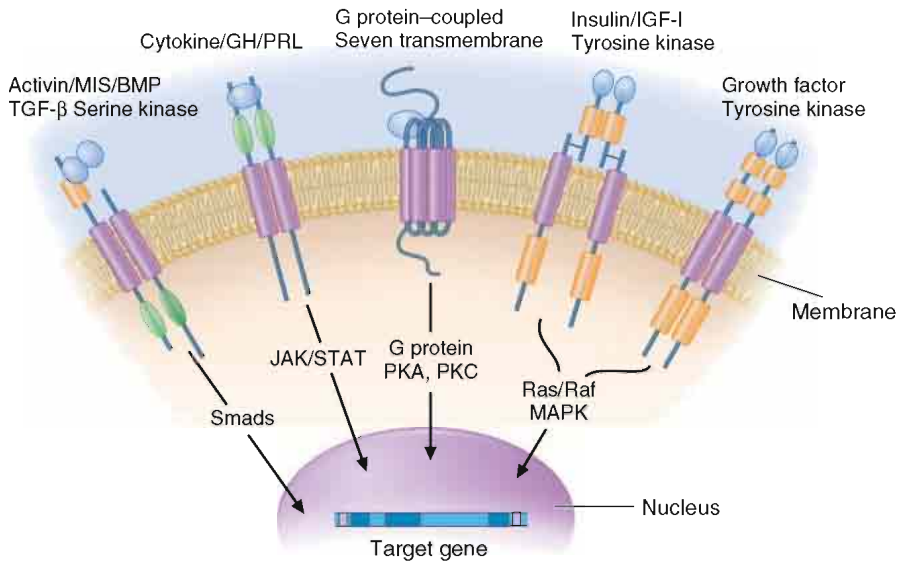
تخریب هورمون می‌تواند یکی از عوامل مهم در تنظیم موضعی غلظت هورمون باشد. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، 11β -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، گلوکوکورتیکوئیدها را در سلول‌های توبولی کلیه مهار و از عملکردهایی که از طریق گیرنده مینرالوکورتیکوئید ایجاد می‌شود جلوگیری می‌کند. آنزیم‌های دیدیناز هورمون‌های تیروئید (deiodinase)، T_4 را به T_3 تبدیل می‌کند و می‌تواند T_3 را غیرفعال کند. در هنگام رشد، تجزیه اسید رتینوئیک توسط Cyp26b1 از ورود سلول‌های زایای اولیه مردان به میوز جلوگیری می‌کند همانند رویدادی که در زنان در تخمدان اتفاق می‌افتد.

■ عملکرد هورمون‌ها از طریق گیرنده‌ها

گیرنده‌های هورمونی به دو دسته اصلی غشایی و هسته‌ای تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های غشایی عمدتاً به هورمون‌های پپتیدی و کاتکولامین‌ها متصل می‌شوند. گیرنده‌های هسته‌ای به

دقیقه) که سبب افزایش و کاهش آشکار و سریع غلظت‌های آنها می‌شود. تنها راه دقیق برای بررسی فاصله و اندازه ضربان‌ات ترشحی این هورمون‌ها، اندازه‌گیری سطح آنها در نمونه‌های خونی متناوب (هر ۱۰ دقیقه یا کمتر) و طی یک مدت طولانی است (۸ تا ۲۴ ساعت). از آنجا که این روش در شرایط بالینی امکان‌پذیر نیست، یک راهکار جایگزین گرفتن ۳ تا ۴ نمونه خون به فاصله حدوداً ۳۰ دقیقه از یکدیگر و یا تفسیر نتایج در یک محدوده نرمال نسبتاً وسیع (wide normal range) است. تخریب سریع هورمون در بعضی از شرایط بالینی سودمند است. برای مثال با توجه به کوتاه بودن نیمه عمر PTH، می‌توان آن را در ضمن عمل جراحی اندازه‌گیری کرد تا از خارج کردن کامل آدنوم مترشحه آن اطمینان حاصل شود. این امر به‌ویژه در صورت احتمال وجود یک بیماری چند مرکزی یا هیپرپلازی پاراراتیروئید از نظر تشخیصی با ارزش است، چنانکه در نئوپلازی‌های متعدد اندوکراین (MEN) یا نارسایی کلیوی رخ می‌دهد.

بسیاری از هورمون‌ها در گردش خون به همراه پروتئین‌های اتصالی سرمی حرکت می‌کنند. نمونه‌هایی از آنها عبارت‌اند از: (۱) T_4 و T_3 که به گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG)، آلبومین، و پره‌آلبومین متصل‌شونده به تیروکسین (TBPA) اتصال می‌یابند؛ (۲) کورتیزول که به گلوبولین متصل‌شونده به کورتیزول (CBG) متصل می‌شود؛ (۳) آندروژن و استروژن که به گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) متصل می‌گردند؛ (۴) IGF-I و IGF-II که به پروتئین‌های متعدد متصل‌شونده به IGF وصل می‌شوند (IGFBPs)؛ (۵) GH نیز با پروتئین متصل‌شونده به GH (GHBP) تعامل نشان می‌دهد که قسمتی از ناحیه خارج سلولی گیرنده GH است که وارد گردش خون می‌شود؛ و (۶) اکتیوین که به فولیستاتین متصل می‌گردد. این تعامل‌ها سبب ایجاد یک ذخیره هورمونی شده، مانع از تخریب سریع هورمون‌هایی می‌گردند که به محل دیگری متصل نشده‌اند؛ همچنین دستیابی هورمون‌ها به برخی مکان‌ها را محدود می‌نمایند (مثل IGFBPs) و غلظت هورمون‌های آزاد یا غیرمتصل را تعدیل می‌کنند. با اینکه انواع گوناگونی از ناهنجاری‌های پروتئین‌های اتصالی مشخص شده‌اند، ولی اکثر آنها پیامدهای بالینی ناچیزی دارند و تنها ممکن است مشکلات تشخیصی به‌وجود آورند. برای مثال کمبود TBG می‌تواند سطح کلی هورمون‌های تیروئید را تا حد زیادی کاهش دهد، ولی غلظت‌های آزاد T_4 و T_3 در حد طبیعی باقی می‌مانند. بیماری‌های کبدی و برخی از داروها نیز می‌توانند سبب تأثیر بر



شکل ۱-۳۷۰. انتقال پیام از گیرنده‌های غشایی. MAPK، پروتئین کیناز فعال شده به وسیله میتوزن، PKA-C، پروتئین کیناز A، C، TGF، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده. برای توضیح در مورد سایر اختصارات به متن مراجعه کنید.

■ گیرنده‌های غشایی

گیرنده‌های غشایی هورمون‌ها را می‌توان به چند گروه عمده تقسیم نمود: (۱) GPCRهایی که هفت بار از خلال غشا عبور کرده‌اند، (۲) گیرنده‌های تیروزین کیناز، (۳) گیرنده‌های سیتوکینی، و (۴) گیرنده‌های سرین کیناز (شکل ۱-۳۷۰). خانواده گیرنده‌هایی که به پروتئین G متصل شده (*GPCR*) و هفت بار از خلال غشا عبور می‌کنند، به تعداد قابل ملاحظه‌ای از هورمون‌ها متصل می‌شوند، از جمله پروتئین‌های بزرگ (مثل *LH*، *PTH*)، پپتیدهای کوچک (مثل *TRH*، سوماتواستاتین)، کاتکولامین‌ها (اپی‌نفرین و دوپامین)، و حتی اصلاح (مثل کلسیم). قسمت‌های خارج سلولی *GPCRs* که از نظر اندازه تفاوت‌های زیادی نشان می‌دهند، محل‌های عمده اتصال هورمون‌های بزرگ به شمار می‌روند. نواحی که از عرض غشاء عبور می‌کنند شامل قسمت‌های هیدروفوبی با مارپیچ آلفا هستند که در میان دو لایه لیپیدی غشاء قرار می‌گیرد. همانند بعضی از کانال‌ها به نظر می‌رسد که این نواحی به صورت حلقوی درآمده و یک محفظه هیدروفوب تشکیل می‌دهند که لیگاندهای کوچک خاصی می‌توانند در آن قرار بگیرند. اتصال هورمون به گیرنده سبب ایجاد تغییر شکل فضایی در این نواحی می‌شود، و در نتیجه تغییرات ساختمانی در بخش داخل سلولی گیرنده به وجود

مولکول‌های کوچکی که از میان غشای سلولی انتشار می‌یابند متصل می‌گردند، نظیر استروئیدها، و ویتامین D. صرف نظر از نوع گیرنده، اصول کلی خاصی در مورد تعامل میان هورمون و گیرنده صدق می‌کنند. هورمون‌ها به صورت اختصاصی و با تمایل زیاد به گیرنده‌ها متصل می‌شوند و این امر عموماً با محدوده دینامیک غلظت هورمون در گردش خون ارتباط دارد. غلظت‌های پایین هورمون آزاد (معمولاً 10^{-12} تا $10^{-9} M$) در یک واکنش دو مولکولی سبب اتصال و جدا شدن سریع هورمون از گیرنده می‌شود، به نحوی که اشغال گیرنده به وسیله هورمون در هر لحظه تابعی از غلظت هورمون و تمایل گیرنده برای اتصال به هورمون است. تعداد گیرنده‌ها در بافت‌های هدف متفاوت یکسان نیست، و این مسأله یکی از عوامل عمده تعیین‌کننده پاسخ‌های اختصاصی سلول‌ها به هورمون‌های موجود در گردش خون به شمار می‌رود. برای مثال گیرنده‌های ACTH تقریباً فقط در قشر غده فوق کلیوی یافت می‌شوند، و گیرنده‌های FSH نیز عمدتاً در گنادها وجود دارند. در مقابل، گیرنده‌های هورمونی انسولین و تیروئید به شکل گسترده‌ای در تمام بدن وجود دارند که نشان‌دهنده نیاز به این پاسخ‌های متابولیک در تمام بافت‌ها می‌باشد.

این جهش‌ها همچنین منجر به فعال شدن مسیر تحریک پروتئین G جفت‌شونده می‌شوند که به‌طور شایع پیام‌رسانی سلولی را از طریق CAMP و پروتئین‌کیناز A را تحریک می‌کند. وقتی جهش‌ها در مسیر سلول‌های تولیدمثلی^۲ اتفاق می‌افتد، به صورت ارثی بوده و در ابتدای زندگی تظاهر می‌یابند (نظیر LH-R و TSH-R). ممکن است جهش‌های سوماتیک نیز اتفاق افتاده و منجر به افزایش کولونی‌های سلولی پرکار شوند.

جهش‌ها در TSHR طیف وسیعی از علائم بالینی به دنبال جهش‌های GPCR را نشان می‌دهند. جهش‌های نهفته غیرفعال‌کننده در TSH-R منجر به هیپوتیروئیدی ارثی همراه با هیپوپلازی غده تیروئید و مقاومت به TSH می‌شوند. از نظر بالینی پروفایل هورمونی شبیه هیپوتیروئیدی اولیه با T4 پایین و TSH بالا است. از طرف دیگر جهش‌های فعال‌کننده در مسیر تولیدمثل منجر به هیپر تیروئیدی مادرزادی می‌شوند. این اختلال، اتوزوم غالب است زیرا یک جهش فعال‌کننده در یک آلل TSH-R برای افزایش عملکرد سلولی و ایجاد بیماری کافی است. TSH-R در تمام سلول‌های تیروئید فعال می‌شود. لذا منجر به رشد فزاینده و افزایش عملکرد تیروئید شده که از نظر پاتولوژی مشابه بیماری گریوز است. این اختلال غیرمعمول در طفولیت تظاهر می‌یابد و باید از اختلالات بالینی شایع‌تر نظیر بیماری گریوز فعال یا سابقه گریوز درمان شده مادر که آنتی‌بادی آن از طریق جفت عبور کرده و باعث فعال شدن تیروئید جنین می‌شود، افتراق داده شود. اگر یک جهش TSH-R فعال‌کننده در بافت‌های سوماتیک در مراحل بعدی زندگی رخ دهد (این جهش موجب گسترش کولونی‌های تیروئید می‌شود)، منجر به ندول‌های تیروئید پرکار اتونوم می‌شود. توجه داشته باشید که جهش‌های سوماتیک Gs α می‌توانند شرایط مشابهی را ایجاد کنند. در این مورد Gs α GTPase غیرفعال می‌شود و GTP نمی‌تواند به GDP تبدیل شود. در نتیجه مسیر Gs α در سلول‌های خاص از نظر ساختاری فعال شده و تحریک مزمن TSH را تقلید کرده و مجدداً منجر به افزایش کولونال و ندول پرکار اتونوم می‌شوند. حدود یک‌سوم ندول‌های پرکار (HOT) ناشی از جهش TSH-R یا Gs α هستند (جهش‌های TSH-R شایع‌تر هستند).

جهش‌های Gs α در بافت‌های دیگر غیر از تیروئید هم می‌تواند منجر به اختلال آندوکراین شوند. برای مثال جهش

می‌آید که محل قرارگیری پروتئین‌های G می‌باشد. خانواده بزرگ پروتئین‌های G که به علت اتصال به نوکلئوتیدهای گوانین به این نام خوانده می‌شوند (GTP، گوانوزین تری فسفات، گوانوزین دی فسفات GDP)، شامل انواع متعددی از گیرنده‌ها هستند که با مسیرهای انتقال پیام مختلف جفت می‌شوند. پروتئین‌های G یک کمپلکس تریمر ناهمگون به وجود می‌آورند که از زیر واحدهای مختلف α و $\beta\gamma$ تشکیل شده‌اند (شکل ۲-۳۷). زیر واحد α محل اتصال به نوکلئوتید گوانین را تشکیل داده و GTP از داخلی هستند که واکنش \rightarrow GDP GTP را هیدرولیز می‌نماید. زیر واحدهای $\beta\gamma$ به سختی به یکدیگر متصل شده و فعالیت زیرواحد α را تعدیل می‌نمایند؛ همچنین واسطه مسیرهای انتقال پیام مربوط به خود هستند. فعالیت پروتئین G به وسیله چرخه‌های تنظیم می‌شود که شامل هیدرولیز GTP و تعامل‌های دینامیک مابین زیرواحدهای α و $\beta\gamma$ می‌باشد. اتصال هورمون به گیرنده سبب جداسدن GDP شده و در نتیجه G α به GTP متصل می‌گردد و از کمپلکس $\alpha\beta$ جدا می‌شود. تحت این شرایط زیرواحد G α فعال شده و انتقال پیام از طریق آنزیم‌های مختلفی نظیر آدنیلات سیکلاز یا فسفولیپاز C را باعث می‌گردد. هیدرولیز GTP به GDP باعث اتصال مجدد G α به زیرواحدهای $\beta\gamma$ و تبدیل مجدد آن به شکل غیرفعال می‌گردد. همان گونه که در ادامه توضیح داده خواهد شد، انواعی از اندوکرینوپاتی‌ها در نتیجه موتاسیون‌های پروتئین G یا موتاسیون‌های گیرنده‌هایی به وجود می‌آیند که تعامل آنها با پروتئین‌های G را تغییر می‌دهند. G پروتئین از طریق تعامل با دیگر پروتئین‌های سلولی شامل کینازها، کانال‌ها، گیرنده کینازهای جفت شده با پروتئین G (GRKs) و آرس‌تین‌ها (arrestins)، واسطه پیام‌رسانی و همچنین حساسیت‌زدایی گیرنده و چرخه مجدد آن می‌گردد.

جهش در گیرنده‌های GPCR منجر به اختلالات آندوکراین متنوعی می‌شوند که باعث تغییر در اثر متقابل با پروتئین G می‌شود (جدول ۲-۳۷). از بین رفتن جهش‌های عملکردی^۱ به‌طور کلی از کار افتاده و مسیر پیام‌رسانی هورمون مربوطه غیرفعال می‌شود. از آنجایی که بسیاری از گیرنده‌ها برای ایجاد و تحریک پیام مهم هستند، تظاهرات بیماری اغلب به صورت سندرم‌های نارسایی هورمونی نظیر جهش در LH-R، FSH-R، TSH-R هستند. ایجاد جهش‌های عملکردی^۲ مکانیسم‌های پیچیده بیشتری را درگیر می‌کند. جهش‌های انتخاب شده منجر به تغییرات سازشی در GPCR می‌شوند که این تغییرات فعال شدن از طریق اتصال هورمون به صورت نرمال را تقلید می‌کند.

- 1- loss-of-function, mutation
- 2- gain-of-function mutation
- 3- Germ cell