

اصول طب داخلی هاریسون
بیماری‌های غدد و متابولیسم



مقدمه ۷

بخش اول اندوکرینولوژی ۹

فصل ۳۷۶	برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی	۱۰
فصل ۳۷۷	مکانیسم عملکرد هورمون‌ها	۱۷
فصل ۳۷۸	فیزیولوژی هورمون‌های هیپوفیز قدامی	۳۲
فصل ۳۷۹	کم‌کاری هیپوفیز	۴۰
فصل ۳۸۰	سندرم‌های تومور هیپوفیز	۵۲
فصل ۳۸۱	اختلال نوروهیپوفیز	۸۱
فصل ۳۸۲	فیزیولوژی و بررسی غده تیروئید	۹۶
فصل ۳۸۳	هیپرتیروئیدی	۱۱۰
فصل ۳۸۴	هیپرتیروئیدی	۱۲۱
فصل ۳۸۵	سرطان و بیماری ندولر تیروئید	۱۳۷
فصل ۳۸۶	اختلال قشر غده فوق‌کلیوی	۱۵۴
فصل ۳۸۷	فنوکروموسیتوم	۱۹۲
فصل ۳۸۸	نئوپلازی متعدد غدد درون‌ریز	۲۰۴
فصل ۳۸۹	سندرم‌های خودایمن پلی‌اندوکراین	۲۲۱

بخش دوم جنسیت و طب جنسی ۲۳۱

فصل ۳۹۰	اختلالات تکاملی جنسی	۲۳۲
فصل ۳۹۱	اختلالات بیضه و دستگاه تولیدمثلی مذکر	۲۴۷
فصل ۳۹۲	بیماری‌های دستگاه تناسلی مؤنث	۲۸۸
فصل ۳۹۳	اختلال قاعدگی و درد لگنی	۲۹۹
فصل ۳۹۴	هیرسوتیسم (پرمویی)	۳۰۹
فصل ۳۹۵	یائسگی و درمان هورمونی پس از یائسگی	۳۱۶
فصل ۳۹۶	نازایی و جلوگیری از بارداری	۳۲۸

۳۳۸	اختلال عملکرد جنسی	فصل ۳۹۷
۳۵۳	سلامت زنان	فصل ۳۹۸
۳۶۳	سلامت مردان	فصل ۳۹۹
۳۸۱	سلامت زنان همجنسگرا و مردان همجنسگرا و دوجنسگرا و تراجنسیتی (LGBT)	فصل ۴۰۰

بخش سوم

۳۸۷	چاقی، دیابت ملیتوس و سندرم متابولیک	
۳۸۸	پاتوبیولوژی چاقی	فصل ۴۰۱
۴۰۰	ارزیابی و درمان چاقی	فصل ۴۰۲
۴۱۱	دیابت شیرین: تشخیص، طبقه‌بندی و پاتوفیزیولوژی	فصل ۴۰۳
۴۳۰	مدیریت و درمان دیابت	فصل ۴۰۴
۴۶۴	عوارض مزمن دیابت شیرین	فصل ۴۰۵
۴۸۱	هیپوگلیسمی	فصل ۴۰۶
۴۹۳	اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین	فصل ۴۰۷
۵۲۵	سندرم متابولیک	فصل ۴۰۸

بخش چهارم

۵۳۹	اختلالات استخوان و متابولیسم مواد معدنی	
۵۴۰	متابولیسم مواد معدنی و استخوان در سلامت و بیماری	فصل ۴۰۹
۵۶۴	بیماری‌های غده پاراتیروئید و هوموستاز کلسیم	فصل ۴۱۰
۶۰۶	استئوپروز	فصل ۴۱۱
۶۴۱	بیماری پازّه و سایر دیسپلازی‌های استخوان	فصل ۴۱۲

۶۵۹ نمایه

به نام آفریننده هستی،

انتشارات ارجمند از بدو تأسیس در سال ۱۳۷۴ سعی وافر در انتشار کتب علوم پزشکی، روان‌شناسی و علوم پایه داشته است. کتاب هاریسون به عنوان منبع آموزشی اصول طب داخلی در اکثر کشورهای دنیا برای آموزش و ترجمه همیشه مورد توجه بوده است. ترجمه فعلی مربوط به مبحث بیماری غدد درون‌ریز و متابولیسم کتاب مبانی طب داخلی هاریسون سال ۲۰۲۲ ویرایش ۲۱ و شامل فصل‌های ۳۷۶ تا ۴۱۲ از این کتاب می‌باشد.

دکتر عبدالحسین ستوده‌نیا، از همکاران کوشای متخصص داخلی، کار ترجمه، بازنگری و ویرایش مبحث اندوکراین چاپ جدید را عهده‌دار شده‌اند. همچنین، جا دارد از همکارانی که در طول سالیان گذشته در ترجمه و ویرایش‌های قبلی کتاب تلاش کرده‌اند قدردانی نمائیم. مترجم کتاب نهایت سعی خود را به کار برده که ترجمه روان و گویا باشد. البته آشنایی با کتاب هاریسون نیازمند صرف زمان است و با مطالعه مباحث مختلف کتاب در طول سالیان آموزش پزشکی و پس از فارغ‌التحصیلی، سرمایه‌گران‌بهایی در طول عمر کاری پزشک خواهد بود. ترجمه حاضر برای کلیه دانشجویان و دانش‌آموختگان رشته‌های علوم پزشکی قابل‌استفاده می‌باشد.

در پایان، همکاران گرامی با لحاظ کردن پیشنهادات سازنده و نظرات اصلاحی خود می‌توانند باعث رفع کاستی‌های ترجمه و اعتلای این اثر شوند.

دکتر منوچهر نخجوانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دی‌ماه ۱۴۰۱



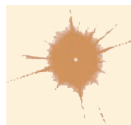
بخش اول

اندوکرینولوژی

۳۷۶

برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی

J. Larry Jameson



اندوکرینولوژی در یک محدوده آناتومیک غیرممکن است. غدد اندوکراین 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 به صورت سنتی تعریف شده‌اند، مغز انسان گروه وسیعی از هورمون‌های پپتیدی را نیز تولید می‌کند و به این ترتیب محث 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 ۳۷۸). دستگاه اعصاب محیطی مدولای آدرنال را تحریک می‌کند. همچنین دستگاه ایمنی بدن نیز با دستگاه اندوکراین ارتباط تنگاتنگی دارد. کورتیزول مترشح 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 اندوکراین شایعی نظیر بیماری خود ایمنی تیروئید و دیابت شیرین نوع ۱ به علت اختلال در نظارت و تحمل ایمنی به وجود می‌آیند. بیماری‌های کمتر شایعی مانند نارسایی چند غده‌ای، بیماری آدیسون، و هیپوفیزیت لنفوسیتی نیز دارای یک اساس ایمونولوژیک 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 مؤثر بر عروقی مانند کاتکول آمین‌ها، آنژیوتانسین II، اندوتلین، 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 ناتورپوریتیک دهلیزی است که به شکل اندوکراین کلاسیک عمل کرده و سبب القای ناتورپورز در یک عضو هدف دوردست (کلیه) می‌شود. اریتروپوئیتین که یک هورمون شناخته شده موجود در گردش خون است، در کلیه ساخته شده و سبب تحریک خونسازی در مغز استخوان می‌گردد (فصل ۶۳). کلیه‌ها همچنین نقش مهمی در محور رنین آنژیوتانسین (فصل ۳۸۶) بازی کرده و هدف اولیه چندین هورمون، از جمله هورمون پاراتیروئید (PTH)، مینرالوکورتیکوئیدها، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23) و

تدبیر و درمان اختلالات اندوکراین 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 بازخوردی دارد (فصل ۳۷۷). دستگاه اندوکراین عمدتاً از طریق اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که اطلاعات تشخیصی با ارزش در اختیار پزشک قرار می‌دهد. اکثر اختلالات دستگاه اندوکراین 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 خوش خیم 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. حوزه اندوکرینولوژی در طول سالیان گذشته، با کشف هورمون‌ها و فاکتورهای رشدی که توسط مغز، دستگاه گوارش، سیستم عضلانی – اسکلتی و اعضای غیرغددی تولید می‌شوند، گسترش یافته است. اصطلاح اندوکراین به وسیله استارلینگ^۱ ابداع شد تا به این وسیله عملکرد هورمون‌هایی که به‌داخل بدن ترشح می‌شوند (اندوکراین) از هورمون‌هایی که به خارج از بدن (اگزوکراین) 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 بازخوردی می‌شوند.

برخلاف سایر تخصص‌های پزشکی، تعریف دقیق

مثال در بیماری کوشینگ اختلال مهار بازخوردی ترشح ACTH با عملکرد خودکار آن همراه است. با این حال سلول‌های توموری به‌طور کامل به این مهار بازخوردی مقاوم نیستند، چنان‌که ACTH را می‌توان با دوزهای بالاتری از دگزامتازون مهار نمود (مثل تست دگزامتازون با دوز زیاد) (فصل ۳۸۶). نقائص تنظیمی مشابهی در آدنوم‌های پاراتیروئید و ندول‌های خودمختار تیروئید به صورت مشخص 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 ۳۸۸). مشخصات عمده MEN1 عبارت‌اند از: تریاد تومورهای پاراتیروئید، 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^۲ نام دارد. همانند آنچه که در ابتدا در مورد رتینوبلاستوم شرح داده شد، افراد مبتلا یک کپی جهش‌یافته 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 جهش‌های 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 جهش‌های فعال‌کننده در یک آلل منفرد به وجود می‌آید. در این بیماری، جهش‌های 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 زود هنگام را برای شناسایی جهش‌های RET در افراد در معرض خطر ابتلا به MEN2 فراهم کرده و به این ترتیب می‌توان افرادی را که از تیروئیدکتومی پیشگیرانه و بررسی بیوشیمیایی از نظر ابتلا به فئوکروموسیتوم و هیپرپاراتیروئیدی سود می‌برند تشخیص داد.

جهش‌های فعال‌کننده انتقال پیام از طریق گیرنده‌های هورمونی در چند نوع از GPCRs شناسایی شده‌اند. برای مثال جهش‌های فعال‌کننده گیرنده LH موجب توارث شکل غالبی از بلوغ زودرس محدود به جنس مذکر می‌شوند که نمایانگر تحریک زودرس تولید تستوسترون در سلول‌های لیدیگ هستند

واژوپرسین به شمار می‌روند. در دستگاه گوارش تعداد حیرت‌انگیزی از هورمون‌های پپتیدی تولید می‌شوند، از جمله پپتید مشابه گلوکاگون ۱ (GLP1) کله‌سیستوکینین، گرلین^۱، گاسترین، سکرترین، و پپتید روده‌ای وازواکتیو و بسیاری هورمون‌های دیگر. تومورهای کارسینوئید و جزیره‌ای می‌توانند مقادیر زیادی از این هورمون‌ها را تولید کنند و سندرم‌های بالینی اختصاصی را ایجاد نمایند (فصل ۸۴). 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 اینهیبین، 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.

تعیین خصوصیات گیرنده‌های هورمونی غالباً ارتباطات غیرمنتظره‌ای را با عوامل غیر اندوکراین نمایان می‌سازد. به‌عنوان 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 ۳۷۶-۱).

■ علل افزایش بیش از حد هورمون‌ها

سندرم‌های افزایش مفرط هورمونی ممکن است به علت رشد نئوپلاستیک سلول‌های اندوکراین، اختلالات خودایمنی، و تجویز بیش از حد هورمون‌ها به وجود آیند. تومورهای خوش‌خیم اندوکراین از جمله آدنوم‌های پاراتیروئید، 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 بازخوردی خود نشان می‌دهند. برای

جدول ۱-۳۷۶. علل اختلال عملکرد اندوکراین	
نوع اختلال اندوکراین	مثال‌ها
افزایش فعالیت	
نئوپلاستیک	آدنوم‌های هیپوفیز، هیپرپاراتیروئیدی، ندول‌های خودکار تیروئید یا آدرنال
خوش‌خیم	سرطان آدرنال، سرطان مدولای تیروئید، کارسینوئید
بدخیم	ACTH نابجا، ترشح SIADH
نابجا	MEN1 و MEN2
نئوپلازی‌های متعدد اندوکراین	بیماری گریوز
خودایمنی	سندرم کوشینگ، هیپوگلیسمی
درمان‌زاد	تیروئیدیت تحت حاد
عفونی/التهابی	گیرنده‌های LH، TSH، Ca^{2+} ، PTH، G_{α}
جهش‌های فعال‌کننده گیرنده	
کاهش فعالیت	
خودایمنی	تیروئیدیت هاشیموتو، دیابت شیرین نوع ۱، بیماری آدیسون، نارسایی چند غده‌ای
درمان‌زاد	هیپوپیتوتاریسم ناشی از پرتو‌تابی، هیپو تیروئیدی، جراحی
عفونی / التهابی	نارسایی آدرنال، سارکوئیدوز هیپوتالاموسی
جهش‌های هورمونی	GH، $LH\beta$ ، $FSH\beta$ ، وازوپرسین
نقائص آنزیمی	کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز
نقائص تکاملی	سندرم کالمن، سندرم ترنر، فاکتورهای نسخه‌برداری
کمبودهای ویتامینی/تغذیه‌ای	کمبود ویتامین D، کمبود ید
خونریزی/انفارکتوس	سندرم شیهان، نارسایی آدرنال
مقاومت به هورمون‌ها	
جهش گیرنده‌ها	GH، وازوپرسین، LH، FSH، ACTH، GnRH، GHRH، PTH، لپتین، Ca^{2+}
غشایی	PPAR γ ، GR، ER، VDR، TR، AR
هسته‌ای	
جهش مسیرهای انتقال پیام	استنودیستروفی ارثی آلبرایت
پس از گیرنده‌ها	دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به لپتین

اختصارات: ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ AR، گیرنده آندروژن؛ ER، گیرنده استروژن؛ FSH، هورمون تحریک‌کننده فولیکول؛ GH، هورمون رشد؛ 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.

(فصل ۳۹۱). جهش‌های فعال‌کننده در این پروتئین‌های

GPCRs عمدتاً در خلال غشایی آنها واقع شده و موجب القای جفت شدن گیرنده به G_{α} 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. جهش‌های فعال‌کننده در G_{α} نیز منجر به بروز پدیده مشابهی می‌شوند. هنگامی که این جهش‌ها در اوایل سیر نمو بدن رخ می‌دهند، سندرم مک‌کون - آلبرایت^۱ به وجود می‌آید. در صورتی که جهش‌های مذکور تنها در سلول‌های سوماتوتروپ به وقوع بپیوندند، باعث تشکیل تومورهای ترشح‌کننده GH و آکرومگالی

خواهند شد (فصل ۳۸۰). در بیماری گریوز خودایمنی، واکنش آنتی‌بادی‌ها با گیرنده TSH موجب تقلید اثر TSH شده، منجر به تولید بیش از حد هورمون می‌گردد (فصل ۳۸۲). مشابه اثرات جهش‌های فعال‌کننده گیرنده TSH، این اتوانتی‌بادی‌های فعال‌کننده نیز موجب القای تغییرات فضایی می‌شوند که گیرنده را از یک شکل مقید خارج کرده، باعث جفت شدن گیرنده به پروتئین‌های G می‌گردند.

یافته‌های اختصاصی مشاهده شوند، از قبیل توزیع چربی در نواحی مرکزی بدن، استریاهای پوستی، و ضعف عضلات پروگزیمال؛ همچنین ممکن است ویژگی‌هایی وجود داشته باشند که به صورت شایعی در افراد عادی نیز به چشم می‌خورد، مثل چاقی، پلتورا، هیپرتانسیون، و عدم تحمل گلوکز. به طریق مشابه، تشخیص شروع بی‌سروصدای هیپوتیروییدی به صورت کنندی 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 تیرویید، 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 تأیید 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 رادیواکتیو (IRMA) نشان‌دار شده است، به کار می‌رود. این روش‌های اندازه‌گیری

■ 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 ۱-۳۷۶). تخریب خودایمنی غده تیرویید (تیروییدیت هاشیموتو) و سلول‌های بتای جزایر پانکراس (دیابت شیرین نوع ۱) از جمله علل شایع بیماری‌های اندوکرین محسوب می‌شوند. بروز جهش 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 ارثی 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 جهش‌هایی 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 ۳۸۸). 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 تیرویید 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

1- Immunochemiluminescent assay (ICMA)

2- Immunoradiometric assay (IRMA)

آنتدر 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 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 پلازما 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 کفایت 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 ۲ تا ۱۰ 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، درحالی‌که 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، درحالی‌که 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 هیپرپاراتیروئیدی است، درحالی‌که 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 حالات طبیعی از بیماری‌ها مفید است. تعداد زیادی تست دینامیک اندوکراین وجود دارد، اما اساس همه آنها بر پایه تنظیم به وسیله مکانیسم بازخورد استوارند و اکثر پاسخ‌های آنها را می‌توان با توجه به مسیرهای موجود در محورهای اندوکراین توجیه کرد. تست‌های مهار (سرکوبی) در شرایطی که شک به افزایش عملکرد اندوکراین وجود دارد انجام می‌شوند. یک نمونه از این آزمایشات، تست مهار دگزامتازون است که برای ارزیابی سندرم کوشینگ به کار می‌رود (**فصل‌های ۳۸۰ و ۳۸۶**). 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 GHRH و CRH برای ارزیابی ذخایر هورمونی هیپوفیز استفاده می‌کنند (**فصل ۳۸۰**). هیپوگلیسمی ناشی از انسولین موجب تحریک هیپوفیز و افزایش ACTH و GH می‌شود. تست‌های تحریکی

جدول ۲-۳۷۶. نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکرین و متابولیک در بالغین

اختلال	شیوع تقریبی در بالغین ^a	توصیه‌های بیماریابی / آزمایشات ^b	فصل(ها)
چاقی	BMI ≥ ۳۰، چاقی، ۴۰٪ BMI ≥ ۲۵، وزن بالاتر از طبیعی ۷۰٪	محاسبه BMI اندازه‌گیری محیط کمر رد کردن علل ثانویه در نظر گرفتن عوارض و بیماری‌های همراه	۴۰۲
دیابت شیرین نوع ۲	> ۱۰٪	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	۴۰۳
هیپرلیپیدمی	۲۰-۲۵٪	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	۴۰۷
سندرم متابولیک	۳۵٪	اندازه‌گیری دور کمر، BP، FPG، لیپیدها	۴۰۸
هیپوتیروییدی	۱۰-۵٪ زنان ۲-۵٪ مردان	TSH، تأیید با T ₄ آزاد	۳۸۴
بیماری گریوز	۱-۳٪ زنان ۱٪ مردان	TSH، T ₄ آزاد	۳۸۳
ندول‌ها و نئوپلازی‌های تیروئید	۲-۵٪ با لمس > ۲۵٪ با سونوگرافی	معاینه فیزیکی تیروئید یا بررسی با انجام سونوگرافی گرفتن نمونه به وسیله آسپیراسیون با سوزن ظریف	۳۸۵
اوستئوپروز	۱۰-۵٪ زنان ۲-۵٪ مردان	اندازه‌گیری تراکم مواد معدنی استخوان در زنان < ۶۵ سال یا در زنان یائسه یا در مردان در معرض خطر رد کردن علل ثانویه	۴۱۱
هیپرپاراتیروییدی	۱-۰/۵٪ زنان < مردان	کلسیم سرم PTH، در صورت افزایش کلسیم ارزیابی بیماری‌های همراه	۴۱۰
ناباروری	۱۰٪ زوجها	بررسی مردان و زنان در زوجها آنالیز مایع منی در مردان ارزیابی چرخه‌های تخمک‌گذاری زنان آزمایشات اختصاصی در صورت لزوم	۳۹۱ ۳۹۲

جدول ۲-۳۷۶. نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکراین 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	۳۹۲
هیپرسوتیسم	۵-۱۰٪	تستوسترون آزاد، DHEAS، رد کردن علل ثانویه آزمایشات اضافی در صورت لزوم	۳۹۴
یائسگی	سن متوسط، ۵۱	FSH	۳۹۵
هیپرپرولاکتینمی	۱۵٪ در زنان مبتلا به آمنوره یا گالاکتوره	سطح PRL، MRI، در صورتی که وابسته به دارو نباشد	۳۸۰
اختلال عملکرد غوطی	۱۰-۲۵٪	شرح حال دقیق، PRL، تستوسترون در نظر گرفتن علل ثانویه (مثل دیابت)	۳۹۷
هیپوگنادیسم، مردان	۱-۲٪	تستوسترون، LH	۳۹۱
ژنیکوماستی	۱۵٪	غالباً هیچ آزمایشی لازم نیست در نظر گرفتن سندرم کلاین فلتز توجه به داروها، هیپوگنادیسم، بیماری کبدی	۳۹۱
سندرم کلاین فلتز	۰/۲٪، مردان	کاریوتیپ تستوسترون	۳۹۰
کمبود ویتامین D	۱۰٪	اندازه‌گیری ۲۵-OH ویتامین D در سرم در نظر گرفتن علل ثانویه	۴۰۹
سندرم ترنر	۰/۳٪، زنان	کاریوتیپ در نظر گرفتن بیماری‌های همراه	۳۹۰

a. میزان شیوع 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 بیماران 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 آندروسترون؛ HDL، لیپوپروتئین با تراکم زیاد؛ LDL، لیپوپروتئین با تراکم کم؛ PRL، پرولاکتین.

علایم این اختلالات را در طی معاینات فیزیکی معمولی نشان می‌دهد؛ غربالگری آزمایشگاهی در بعضی از جمعیت‌های انتخابی و پرخطر توصیه می‌شود.

■ برای مطالعه بیشتر

ENDOCRINE SOCIETY: The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Available from <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines>.

GOLDEN SH et al: Health disparities in endocrine disorders: an Endocrine Society Biological, clinical, and nonclinical factors Scientific Statement. J Clin

که بر اساس کاهش یا مهار هورمون‌های اندوژن قرار دارند در حال حاضر کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. نمونه‌هایی از این تست‌ها عبارت‌اند از: مهار تولید کورتیزول به وسیله متیراپون و مهار بازخورد استروژن به وسیله کلومیفن.

■ غربالگری و ارزیابی اختلالات شایع اندوکراین

بسیاری از اختلالات اندوکراین در افراد بالغ شایع هستند (جدول ۲-۳۷۶) و بسیاری از آنها توسط پزشکان عمومی، پزشکان خانواده، و یا سایر مراقبین اولیه بهداشتی تشخیص داده شده، تحت درمان قرار می‌گیرند. شیوع زیاد و اهمیت بالینی بعضی از این بیماری‌های اندوکراین، لزوم هشاری برای یافتن

(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 کلاسترولی ساخته می‌شوند؛ و (۵) مشتقات ویتامینی مانند رتینوئیدها (ویتامین A) و ویتامین D. انواعی از فاکتورهای رشد پپتیدی که بیشتر آنها به صورت موضعی عمل می‌کنند، اثراتی شبیه به هورمون‌ها دارند مانند فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1). به عنوان 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 مسؤول پیام‌رسانی نیز متصل می‌گردند.

■ خانواده‌های هورمون‌ها و گیرنده‌ها

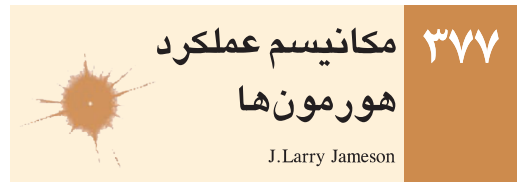
بسیاری از هورمون‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان به صورت خانواده‌هایی تقسیم‌بندی کرد که نشان‌دهنده شباهت‌های ساختمانی آنها به یکدیگر می‌باشند (جدول ۱-۳۷۷). این خانواده‌ها با توجه به مسیرهای عملکرد متنوع و در عین حال بسیار اختصاصی هورمون‌ها به وجود آمده‌اند. با شناخت این ارتباطات می‌توان اطلاعات به دست آمده 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 مشابه مشاهده می‌گردد. هورمون‌های گلیکوپروتئینی هتروپیم‌هایی 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، احتمالاً از طریق دوپلیکاسیون و تغییرات بعدی، عملکردهای بیولوژیک جدیدی را عهده‌دار شده‌اند.

Endocrinol Metab 97:E1579, 2012.

JAMESON JL, DEGROOT LJ (eds): Endocrinology: Adult and Pediatric, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

LORIAUX DL: A Biographical History of Endocrinology. Hoboken, Wiley Blackwell, 2016.



هورمون‌ها به عنوان هماهنگ‌کننده سیستم‌های فیزیولوژیک بدن عمل می‌کنند. سیستم درون‌ریز متشکل از غدد مختلف و هورمون‌هایی است که توسط آنها تولید می‌شوند و بر تقریباً همه اعضای بدن برای تنظیم رشد، متابولیسم، و هموستاز و تولیدمثل تأثیر می‌کنند. هورمون‌ها در جریان خون گردش کرده و از طریق 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 (CRH) مترشح از هیپوتالاموس، منجر به افزایش تولید آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) هیپوفیزی می‌شود. افزایش ACTH منجر به افزایش تولید کورتیزول آدرنال قبل از زمان بیدار شدن از خواب می‌شود. در نتیجه کورتیزول افزایش یافته، در سرتاسر بدن گردش می‌کند و از طریق گیرنده گلوکوکورتیکوئید هسته‌ای، منجر به فعال شدن شماری از برنامه‌های ژنتیک شده، بر روی متابولیسم، سیستم قلبی - عروقی، رفتاری و سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد. 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

جدول ۱-۳۷۷. خانواده گیرنده‌های غشایی و مسیرهای انتقال پیام		
گیرنده‌ها	اثرات	مسیرهای انتقال پیام
گیرنده‌های جفت شده با هفت پروتئین G خلال غشایی (GPCR)		
بنآدرنژیک TSH, FSH, LH گلوکاگن PTHrP, PTH MSH, ACTH CRH, GHRH آلفا آدرنژیک سوماتواستاتین GnRH, TRH	G_s , G_q , آدنیلات سیکلاز کانال‌های Ca^{2+}	تحریک تولید AMP حلقوی، پروتئین کیناز A کالمودولین، کینازهای وابسته به Ca^{2+}
گیرنده‌های تیروزین کیناز		
انسولین، IGF-I	تیروزین کیناز، IRS	کینازهای MAP، کیناز AKT, PI3
NGF, EGF	تیروزین کینازها، ras	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، $TGF-\beta$, MIS	سرین کیناز	Smads

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

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 بسیار اختصاصی که در هورمون‌های گلیکوپروتئینی مشاهده می‌شود، واکنش متقابل میان اعضاء خانواده انسولین/IGF در حد متوسطی است. غلظت زیاد یکی از پیش‌سازهای IGF-II که به وسیله 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 ۴۱۰). همچنین غلظت‌های بالای انسولین نیز می‌توانند به گیرنده IGF-I متصل شوند، و این امر احتمالاً مسؤول 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

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_s مرتبط می‌باشند. با این حال 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 اتصال هورمون‌ها به سایر گیرنده‌ها ممکن است رخ دهند. سطوح بسیار بالای hCG در طی حاملگی سبب تحریک گیرنده TSH شده، سطح هورمون‌های تیرویدی را افزایش می‌دهد، و این سبب کاهش جبرانی TSH می‌شود.

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 ۳۸۶). گیرنده استروژنی نمونه دیگری از پایین بودن ویژگی 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 رزوراترول^۳، اوکتیل‌فل^۴، و بسیاری از هیدروکربن‌های آروماتیک دیگر. از سوی دیگر این حالت غیراختصاصی، فرصت مناسبی را برای تولید انواع قابل‌ملاحظه‌ای از آنتاگونیست‌های بالینی مفید (مثل تاموکسیفن) و تغییردهنده‌های انتخابی پاسخ استروژنی (SERMs) نظیر رالوکسیفن^۵ فراهم می‌سازد. این ترکیبات تغییر 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 منحصربه‌فرد خود را اعمال می‌نمایند.

■ تولید و فراوری هورمون‌ها

تولید هورمون‌های پپتیدی و گیرنده‌های آنها از طریق مسیر کلاسیک بیان ژن‌ها انجام می‌گیرد: رونویسی ← mRNA ← پروتئین ← فراوری پروتئین پس از ترجمه ← دسته‌بندی داخل سلولی، و پس از آن ادغام در غشای سلولی، یا ترشح. بسیاری از هورمون‌ها داخل پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی بزرگتری قرار گرفته‌اند و با پردازش پروتئولیتیک در مراحل بعدی، هورمون فعال بیولوژیک از آنها به وجود می‌آید. نمونه‌هایی از این حالت عبارت‌اند از: پرواوپیوملانوکورتین (POMC) ← ACTH؛ پروگلوکاگن ← گلوکاگن؛ پروانسولین ← انسولین؛ پرو PTH ← PTH، و بسیاری از نمونه‌های دیگر. در بسیاری از موارد، نظیر POMC و پروگلوکاگن، این مواد پیش‌ساز، چند پپتید فعال بیولوژیک مختلف را به وجود می‌آورند. به عنوان مثال، پره‌گلوکاگن علاوه بر گلوکاگن، پیش‌ساز GLP1 و چند پپتید دیگر نیز می‌باشد. علت اینکه پیش‌سازهای هورمونی نوعاً

PTH و پپتید وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTHrP) مشاهده می‌شود (فصل ۴۱۰). PTH به‌وسیله غدد پاراتیروئید تولید می‌شود، درحالی‌که PTHrP به میزان زیادی در طی دوران تکامل و نیز به‌وسیله برخی از تومورها تولید می‌گردد (فصل ۹۳). این هورمون‌ها دارای ردیفهای اسید آمینه‌ای مشترک به‌ویژه در نواحی انتهایی آمینوی خود هستند. هر دو هورمون به یک گیرنده واحد PTH (PTH1R) 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 هیپرپاراتیروئیدی 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 امکان‌پذیر 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 پروژسترون) که به استروئیدها متصل می‌شوند و گیرنده‌های نوع ۲ (گیرنده هورمون تیروئید، گیرنده ویتامین D، گیرنده رتینوئیک اسید و PPAR^۱) 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 انصالی 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، انواع مولکول‌های کوچک می‌توانند به انواع مختلف گیرنده‌های هسته‌ای متصل شوند. به استثنای موارد اندکی، اتصال هورمونی برای یک نوع 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 دهیدروژناز) 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

1- proxisome proliferator activated receptor
2- Zinc finger
3- resveratrol
4- octylphenol
5- raloxifene