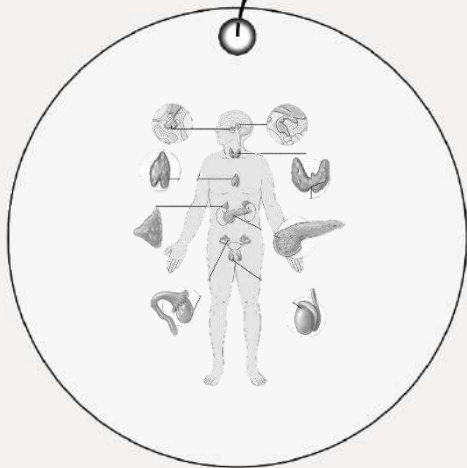


BE01



عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (مقدمات)

تاریخ

شنبه ۹۸/۲/۷

استاد

دکتر صدر

تعداد صفحات

۱۲

اعضای گروه

- ستاره صالحی
- فاطمه قطرانی
- محدثه عابداف
- سالار قوچی
- علی کرمانپور



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

سیستم آندوکراین و عصبی اعمال مختلف بدن را با یکدیگر هماهنگ می‌کند.

نوروترنسمیتر: ماده شیمیایی که از سلول عصبی ترشح می‌شود (ناقل‌های عصبی).

هورمون‌های درون ریز: سلول، بافت و غده ترشح کننده که این ماده را در خون می‌ریزند و در بافت هدف اثر می‌کنند.

وقتی آندوکراین می‌گوییم یعنی آن ماده در داخل گردش خون حرکت می‌کند وقتی آگزوکراین می‌گوییم یعنی ماده شیمیایی در لومن دیگری غیر از خون ریخته می‌شود.

نورواندوکراین: سلول ترشح کننده یک نورون است که ماده شیمیایی خود را به درون خون می‌ریزد.

پاراکراین: ماده شیمیایی روی سلول‌های مجاور خود اثر می‌گذارد. (سلول β و α پانکراس)

اتوکراین: ماده شیمیایی روی خود سلول ترشح کننده اثر می‌گذارد.

سیتوکاین: پپتیدهایی که از سلول ترشح می‌شود و در مایع خارج سلولی می‌ریزند و اثرات مختلفی مثل اتوکراین و پاراکراین و اندوکراینی دارد مثل اینترلوکین و لیمفوکاین و هورمون لپتین که از بافت چربی ترشح می‌شود و روی مهار اشتها و گرمزایی اثر دارد.

هیپوتالاموس جزء سیستم عصبی بدن است اما به علت این که به صورت عمده ای روی هیپوفیز و غدد درون ریز محیطی اثر می‌گذارد لذا در راس غدد درون ریز بدن قرار گرفته است. مواد شیمیایی مختلفی ترشح می‌کند که همه آن‌ها پروتئین است (inhibitory hormones, realizing hormones) مثل: GHRH, CRH, TRH (آزادکننده هورمون رشد) و GHIH (سوماتوستاتین، مهارکننده هورمون رشد) ← که GHRH غلبه دارد.

GNRH (هورمون آزاد کننده هورمون‌های جنسی) و TIH

هیپوفیز: غده مهمی است که هورمون رشد و TSS و پرولاکتین و ACTH و FSH, LH را ترشح می‌کند (هیپوفیز قدامی). هیپوفیز خلفی نیز ADH و اکسی توسین را ترشح می‌کند.

غده تیروئید: T_3, T_4 و کلسی تونین ار آن ترشح می‌شود.

پارا تیروئید: هورمون پاراتورمون از آن ترشح می‌شود.

غده آدرنال: (۱) کورتکس: آلدوسترون و کورتیزول و گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن از آن ترشح می‌شود

(۲) مدولا: نور اپی نفرین و اپی نفرین، انسولین و گلوکاگون و سوماتوستاتین

بیضه‌ها: تستوسترون‌ها ترشح می‌شوند.

تخمدان‌ها: استروژن و پروژسترون ترشح می‌کنند.

اندام ترشح کننده هورمون، غدد درون ریز محسوب نمی‌شود اما هورمون هم ترشح می‌کنند. کلیه‌ها که رنین و اریتروپویتین ترشح می‌کنند و پوست که ۱،۲۵ دی هیدروکسیل کوله کلسیفرول را ترشح می‌کند و قلب که AMP از آن ترشح می‌شود.

از معده گاسترین و ازدستگاه گوارش سکرترین و کوله سیستوکینین ترشح می‌شود.

پانکراس یا لوزالمعده یک قسمت آندوکراین و یک قسمت اگزوکراین دارد قسمت آندوکراین انسولین و گلوکاگون و سوماتواستاتین را به داخل گردش خون می‌ریزد اما قسمت اگزوکراین شیره لوزالمعده را به داخل دئودنوم می‌ریزد.

هورمون از یک لغت یونانی گرفته شده است .

تعریف قدیمی هورمون: هورمون یک ماده شیمیایی است که از یک سلول ترشح کننده، ترشح می‌شود و روی یک سلول هدف اثر می‌گذارد و باعث تنظیم فعالیت بافت هدف می‌شود . غلظت‌های خونی آن ناچیز است و با یک محرک خاص برای ترشح تحریک می‌شود.

اشکال: بعضی هورمون‌ها از چند جا ترشح می‌شوند مثل سوماتواستاتین که هم از هیپوتالاموس و هم از معده و پانکراس ترشح می‌شود.

بعضی از هورمون‌ها چند تا بافت هدف دارند مثل هورمون رشد و هورمون‌های تیروئیدی که روی اکثر سلول‌های بدن اثر می‌گذارند.

تعریف جدید از هورمون: یک ماده شیمیایی است که حتما سلول ترشح کننده دارند و روی بافت‌های مختلف هدف اثر می‌گذارند و باعث تنظیم فعالیت بافت‌های هدف می‌شود و غلظت پلاسمایی آن ناچیز است.

مهم ترین اعمال هورمون‌ها: تولید مثل، رشد و تکامل، تولید و مصرف و ذخیره انرژی، هومئوستاز، تنظیم آب و الکترولیت‌های بدن و تنظیم فشار خون بدن و بالانس اسید و باز، تنظیم ضربان قلب و حرارت بدن، تولید و تخریب استخوان و عضله و چربی، تغییرات رفتاری

هورمون‌ها در قدیم به دو دسته تقسیم می‌شدند:

(۱) موضعی: هورمونی که در محدوده مشخصی تاثیر می‌گذارد: نوروترنسمیترها کوله سیستوکینین و استیل کولین

(۲) عمومی

بهترین تقسیم بندی برای هورمون‌ها تقسیم بندی ساختاری است :

(۱) پروتئین یا پلی پپتید ها

(۲) استروئید ها

(۳) مشتق از اسیدهای آمینه

پروتئین‌ها و پلی پپتید ها: تا صد تا اسید آمینه را پلی پپتید می‌گوییم و از صد به بالا را هورمون‌های پروتئینی. در شبکه آندوپلاسمی زبر و ریبوزوم ساخته می‌شود و ذخیره خوبی دارد و رسپتور آن در سطح غشا است.

استروئیدی‌ها: ساختمان اولیه کلسترول است . cyclopentano per hydrophenanthrene هسته اصلی آن است و ۱۷ تا کربن دارند اگر به کربن ۱۷ یک شاخه جانبی دو کربنه وصل شود به این استروئیدهای C_{۲۱} می‌گویند مثل مینرال کورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها. اگر به کربن ۱۷ یک عدد هیدروکسیل یا اکسیژن وصل شود به این‌ها استروئیدهای C_{۱۹} می‌گویند مثل اندروژن‌ها.

اگر C_{۱۹} یک عدد کربن از دست دهد C_{۱۸} می‌شود که استروژن است.

در شبکه آندوپلاسمی صاف ساخته می‌شوند و رسپتور آن‌ها داخل سیتوپلاسم است و ذخیره خیلی کمی دارند

هورمون‌های استروئیدی در کورتکس آدرنال ، تخمدان‌ها ، بیضه و یک مقدار از جفت ترشح می‌شوند.

مینرال کورتیکوئیدها سر دسته شان آلدوسترون است و گلوکوکورتیکوئیدها سر دسته شان کورتیزول ، استروژن و پروژسترون و ویتامین D فعال است.

مشتق از آمینو اسید: در حد دو تا اسید آمینه است اگر ۳ تا باشد ، می شود TRH که می رود در گروه پلی پپتیدها. رسپتور آنها در هسته است.

مشتق از آمینو اسید: T_3, T_4 و سروتونین و کاتکول آمین ها . ذخیره زیادی دارند برای مثال وقتی تیروئید اختلال پیدا کرده تا ۳ الی ۴ ماه، ما متوجه کم کاری نمی شویم.

بیوسنتز کورتیزول:

- بعضی هورمون ها بعد از رسیدن محرک ظرف چند ثانیه ترشح هورمون به پیک خود می رسد و فعالیت آن حداکثر می شود و بعد از چند ثانیه نیز شیب نزولی در پیش می گیرد مثل کاتکول آمین ها
- غلظت هورمون ها در پلاسما از 10^{-6} تا 10^{-12} درصد سی سی است.
- مکانیسم های آبخاری باعث می شود که غلظت های کم هورمون ها بتواند تاثیر زیادی داشته باشد.

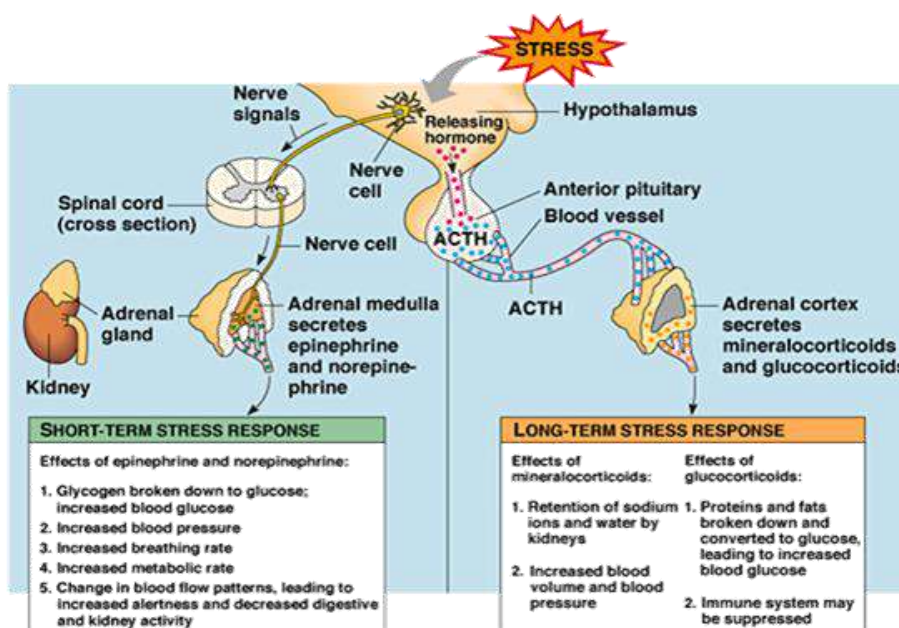
عموما غلظت هورمون ها پایین است . تنها هورمونی که از محدوده ترشح بقیه هورمون ها خارج است، کورتیزول میباشد . میزان ترشح روزانه کورتیزول در حد میلی گرم است . پس مقدار ترشح کورتیزول در ۲۴ ساعت، از همه هورمون های دیگر بیشتر است). ترشح بقیه هورمون ها در حد پیکوگرم و میکروگرم است.

در تست های فیزیولوژی غدد، مقایسه ویژگی های مختلف هورمون ها مهم است.(مثل این نکته که کورتیزول از همه بیشتر ترشح می شود).

تنظیم فعالیت هورمون ها : از طریق ۱ -تنظیم های عصبی ۲ -سیستم های کورونوتروپی ۳ -فیدبک ها است.

مکانیسم های فیدبکی درباره تنظیم ترشح هورمون ها از همه مهمتر است.

مثال تنظیم عصبی :



استرس باعث آزاد شدن releasing hormone از هیپوتالاموس میشود.

علاوه بر این که این releasing hormone روی هیپوفیز اثر می‌کند، یک مسیر کوتاه وجود دارد که از سیستم نخاعی شروع شده و باعث فعال شدن قسمت مدولای آدرنال و آزاد شدن اپی نفرین و نوراپی نفرین میشود. در نتیجه ی عمل اپی نفرین و نوراپی نفرین اثراتی بر قند خون و فشار خون گذاشته میشود. در مسیری دیگر، هورمون آزادکننده بر هیپوفیز قدامی اثر میکند و باعث اثر روی کورتکس غده ی آدرنال میشود. در مسیر قبلی روی مدولای آدرنال اثر میگذاشت. مسیر دوم long-term است.

کورونوتروپی:

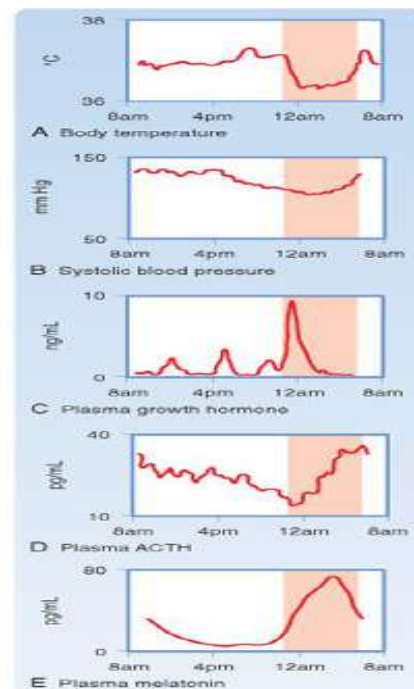
۱. circadian rhythm ریتم ۲۴ ساعته: تمام هورمون‌ها ریتم circadian مخصوص به خود دارند. ریتم سیرکادین یعنی میزان ترشح روزانه هر هورمون. ریتم ۲۴ ساعته‌ی هورمون های مختلف باهم متفاوت است.

بعضی هورمون‌ها ترشح کمی در طول شبانه روز دارند و ترشح آن‌ها در نیمه شب افزایش می یابد و به حداکثر میرسد. مثل هورمون رشد، هورمون پرولاکتین.

بعضی هورمون‌ها مثل کورتیزول و ACTH و CRH در ساعت ۶ صبح به حداکثر میرسد. در طول شبانه روز هم ترشح آن‌ها کم و زیاد میشود.

بعد از سفر به کشورهایی که ساعت شب و روز متفاوتی نسبت به مبدأ دارند، ریتم circadian هورمون‌ها به هم میخورد و فرد دچار مشکل در خواب و بیداری میشود.

بعد از چند روز adaptation صورت میگیرد و مشکل برطرف می‌شود.



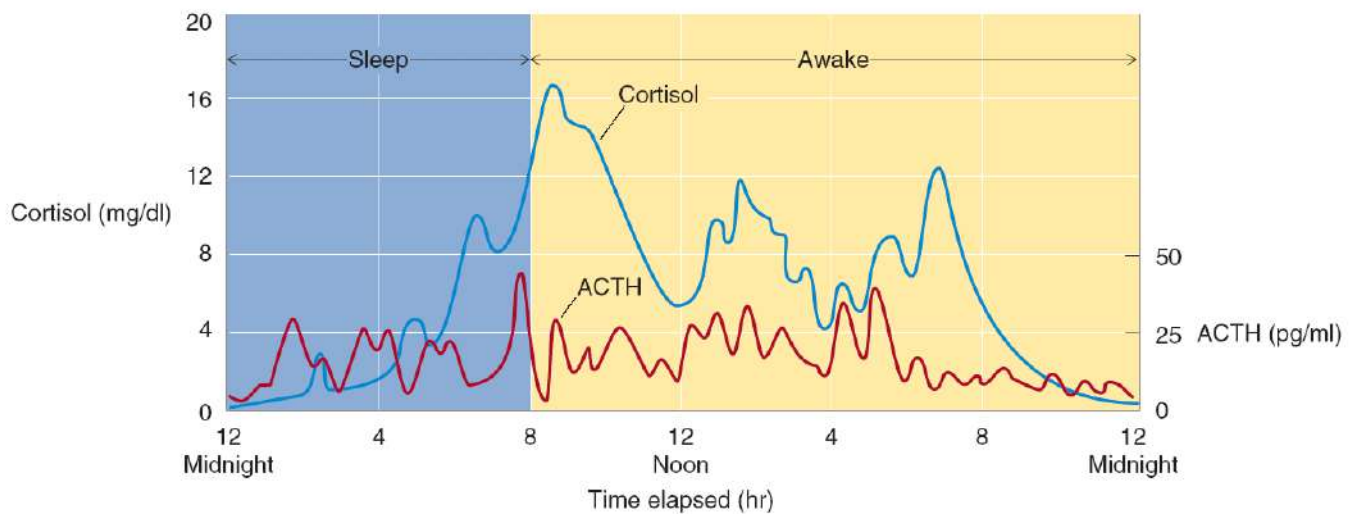
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

نکاتی از اسلاید که استاد به آنها اشاره کردند: درجه حرارت بدن که بین ۵.۳۶ و ۵.۳۷ درجه تغییر میکند، فشار خون، ترشح هورمون رشد (۱۲ تا ۲ شب)، هورمون ACTH در ساعت ۶ تا ۸ صبح.

نکته: با توجه به پیک هورمون رشد در نیمه شب، برای داشتن رشد متناسب خصوصا در نوجوانی و جوانی باید خواب شبانه تنظیم شود.

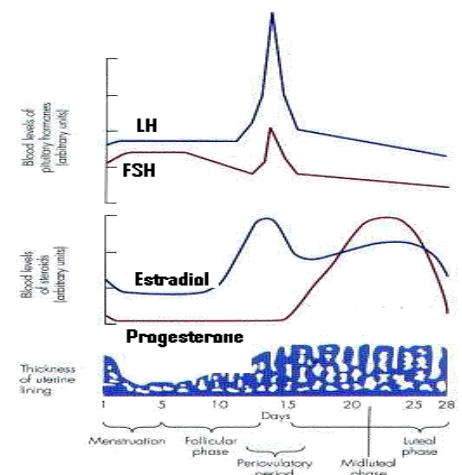
ریتیم circadian سه هورمون ACTH و CRH و کورتیزول از همدیگر تبعیت میکنند. حدود ساعت ۶ تا ۸ صبح به پیک میرسند که باعث سرزندگی و شادابی می‌شود.

ریتیم سیرکادین ACTH



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

۲. ریتیم infradian : بیشتر از ۲۴ ساعت است. مثل پرئود ترشح هورمون های جنسی در خانم‌ها که در یک ماه (بیش از ۲۴ ساعت) رخ میدهد.



۳. ریتیم : ultradian کمتر از ۲۴ ساعت است.

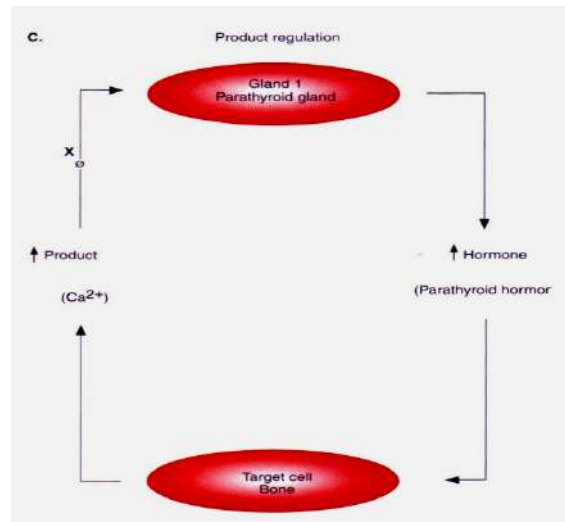
فیدبک ها: عموماً فیدبک منفی مثال زده میشود. مثلاً از غده هیپوفیز هورمون TSH ترشح میشود و بر غده تیروئید اثر میگذارد. هورمون های تیروئیدی پس از آن، ترشح TSH را مهار میکند.

عموماً تنظیم ترشح هورمون‌ها با فیدبک های منفی است. در فیدبک مثبت هورمون ترشح شده از سلول هدف، هورمون محرک سلول هدف را تقویت میکند. یک مورد مهم فیدبک مثبت در بدن، اوج ترشح LH است که در نتیجه ی تأثیر استروژن بر هیپوفیز قدامی و قبل از تخمک گذاری است.

افزایش ترشح استروژن قبل از تخمک گذاری باعث افزایش ترشح LH می‌شود؛ در نتیجه، میزان ترشح LH به غلظت مطلوب خود میرسد. بعد از تخمک گذاری، در اثر فیدبک منفی میزان ترشح LH کاهش پیدا می‌کند.

گاهی فیدبک منفی در اثر هورمون ترشح شده از بافت هدف است که بر روی هورمون محرک بافت هدف اثر می‌گذارد.

گاهی فیدبک منفی در اثر ماده ای غیر از هورمون است که این ماده باعث فعالیتی می‌شود که هورمون اولیه کاهش پیدا کند. مثلا: هورمون پاراتئورمون از غده پاراتئروئید ترشح می‌شود و باعث افزایش غلظت یون کلسیم دو مثبت (Ca^{2+}) در استخوان می‌شود. همین افزایش غلظت Ca^{2+} باعث مهار غده پاراتئروئید می‌شود.



انواع فیدبک منفی

long loop negative feedback, short loop negative feedback, ultra short loop negative feedback

long loop negative feedback: مثال هورمون آزادکننده هیپوتالاموس باعث ترشح TSH از هیپوفیز قدامی و TSH باعث ترشح T_3 و T_4 از تیروئید می‌شود. T_3 و T_4 ترشح هورمون آزادکننده را مهار می‌کنند. این مسیر long loop یا مسیر بلند است.

(هیپوتالاموس -> هیپوفیز -> غده محیطی)

مهار هیپوتالاموس توسط غده محیطی A.

short loop negative feedback: هر قسمتی بالایی خودش را مهار می‌کند.

ultra short loop negative feedback: مثلا هورمون TRH یا CRH که از هیپوتالاموس ترشح شده و بر هیپوفیز اثر می‌کند، خودش خودش را مهار می‌کند.

در مسیر $\text{CRH} \rightarrow \text{ACTH} \rightarrow \text{Cortisol}$ ، عواملی مثل استرس، عفونت، تروما، جراحی، خواب و بیداری، کاهش قند خون و ... محرک هستند و باعث افزایش ترشح CRH می‌شود. در نتیجه، ACTH از هیپوفیز قدامی افزایش پیدا می‌کند و در کورتکس آدرنال باعث ترشح کورتیزول می‌شود. کورتیزول می‌تواند CRH را با long loop مهار کند یا می‌تواند ACTH را با short loop مهار کند. ACTH هم می‌تواند با short loop، هورمون CRH را مهار کند.

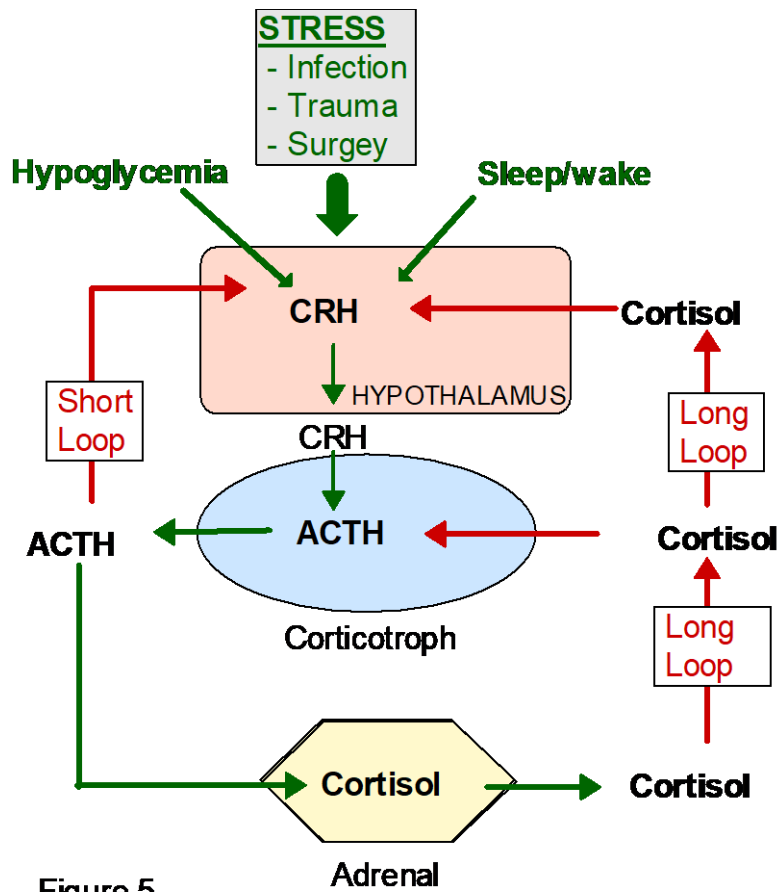
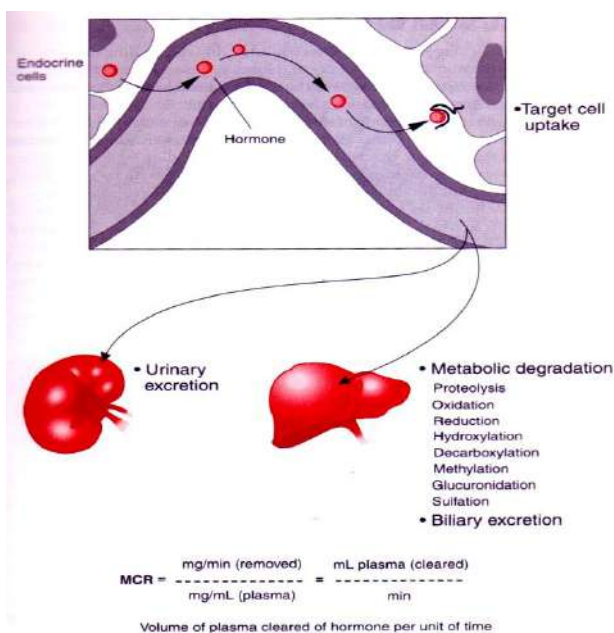


Figure 5

انتقال هورمون‌ها در گردش خون: بعضی هورمون‌ها محلول در آب و برخی محلول در چربی اند که این ویژگی در نحوه انتقال آنها موثر است. پروتئین‌هایی به اسم پروتئین‌های حامل یا carrier در بدن وجود دارد که بعضی از آنها specific و بعضی non-specific هستند. آلبومین و prealbumin غیراختصاصی هستند و برای انتقال هورمون‌های مختلف استفاده میشود. TBG در تیروئید نوعی حامل اختصاصی است.

پاکسازی هورمون‌ها در خون: از طریق مکانیسم‌های مختلفی صورت میگیرد.



۱. تخریب متابولیک در بافت‌های مختلف

۲. اتصال به بافت‌های مختلف

۳. دفع از طریق کبد و صفرا

۴. دفع از طریق کلیه و ادرار

MCR = Metabolic Clearance Rate = سرعت ناپدید شدن هورمون از پلاسما تقسیم بر غلظت هورمون

شدن هورمون از پلاسما تقسیم بر غلظت هورمون

فعالیت سلول های هدف به این عوامل مرتبط است:

۱. سطح هورمون ها در پلاسما

۲. تعداد رسیپتور

۳. حساسیت رسیپتور

از نظر تنظیم تعداد رسیپتور هورمون ها و حساسیت دو مکانیسم در هورمون ها وجود دارد:

(۱) up-regulation (تنظیم افزایشی)

(۲) down-regulation (تنظیم کاهشی)

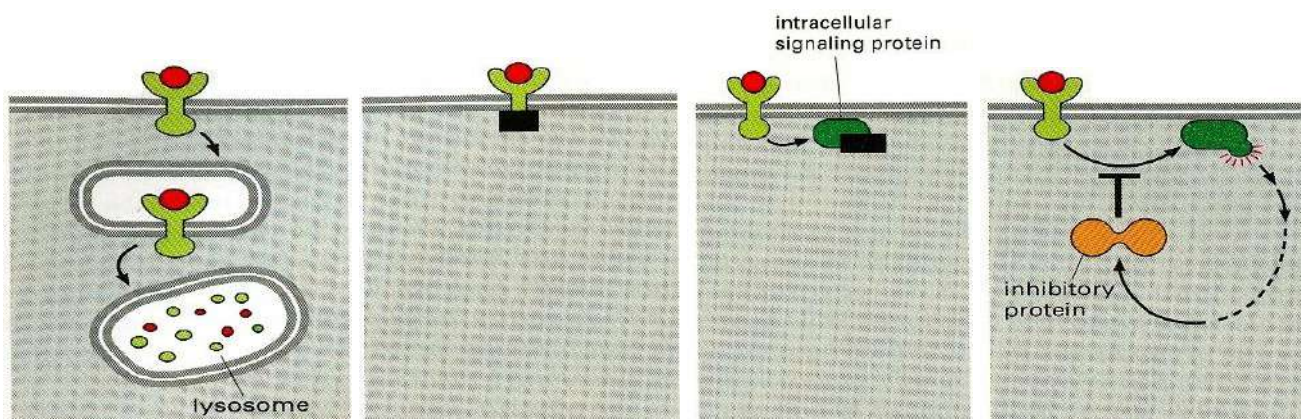
معمولا تنظیم تعداد رسیپتورها، down-regulation است. یعنی وقتی رسیپتور مصرف میشود، تعداد آن کاهش می یابد اما در up-regulation وقتی رسیپتور مصرف میشود، تعداد آن زیاد میشود و حساس تر و غیرطبیعی میشود. (گایتون: به این معنی که هورمون تحریک کننده باعث القای تشکیل بیشتر از طبیعی رسیپتور یا مولکولهای علامت دهنده داخل سلولی توسط سلول هدف یا دردسترس بودن زیادتر رسیپتور برای واکنش با هورمون میگردد)

پس معمولا تنظیم تعداد رسیپتورها down regulate و گاهی up regulate است.

up regulate در آنژیوتانسین II دیده می شود. (وقتی هورمون اثر می کند تعداد رسیپتور هایش افزایش پیدا می کند)

مکانیسم های کاهش تعداد رسیپتور :

در غشا دائم رسیپتورها از نظر وضعیت فضایی تغییر وضعیت می دهد و مسیر خارج می شود و رسیپتور دیگری سنتز شده و به جای آن قرار می گیرد. مکانیزم های دیگری هم برای کاهش تعداد بر رسیپتورها (علاوه بر مورد گفته شده) وجود دارد که یکی از آنها توقف رسیپتورها است. (رسیپتور در اندوزوم گیر کرده است) مکانیزم دیگر تخریب رسیپتور است. لیزوزوم این کار را انجام می دهد. مورد بعدی غیر فعال شدن پروتئینی است که پیام رسانی یا سیگنالینگ رسیپتور را انجام می دهد. یکی هم سنتز مهارکننده رسیپتور است.



معمولا در هر سلول به دو تا ۱۰۰ هزار رسیپتور وجود دارد که با هم همدیگر متفاوت هستند.

محل قرار گرفتن رسیپتورها: سطح سلول، سیتوپلاسم و داخل هسته

مکانیسم های عمل هورمون های مختلف: ۱ از طریق کانال های یونی یعنی رسیپتور هورمون نفوذ پذیری به یک ماده مثل کلر

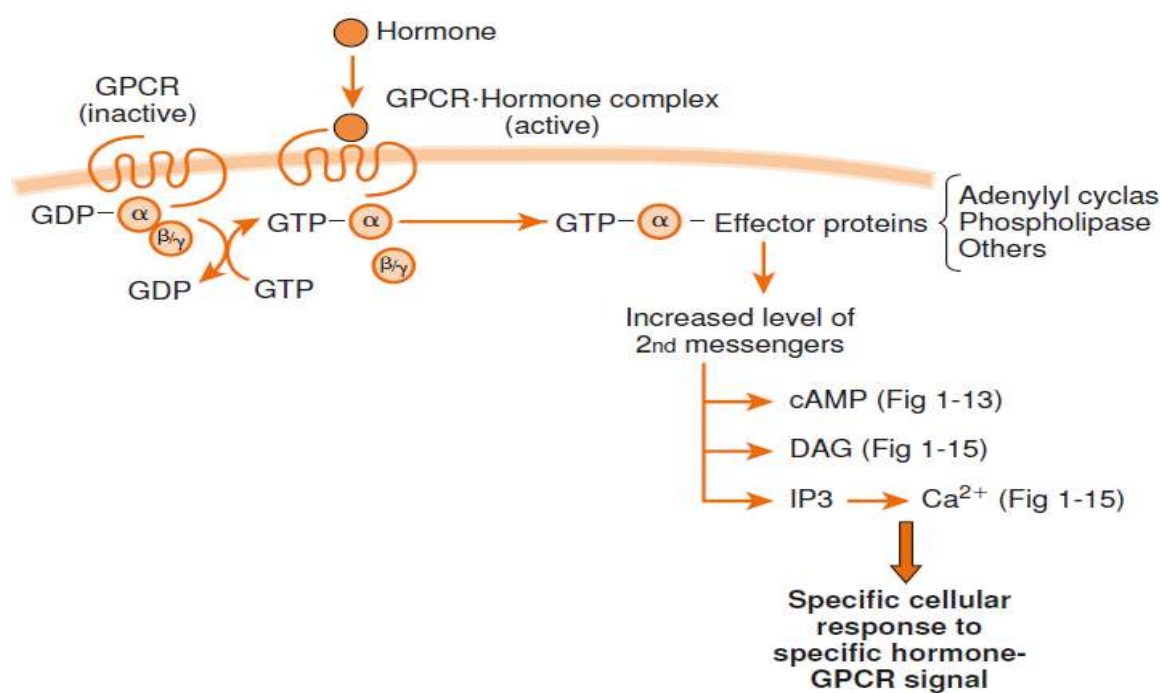
سدیم و... را تغییر میدهد. ۲ مکانیزم های جی پروتئین: یعنی به جی پروتئین باند می شود. انواع و اقسام جی پروتئین وجود دارد ۳ متصل به

آنزیم می شود یعنی هورمون متصل به رسیپتور می شود و رسیپتور مانند آنزیم فعال عمل می کند.

عموم هورمون‌ها از مسیر جی پروتئین با پیامبر ثانویه c-AMP و c-GMP یا IP₃ یا DAG یا کلاسیم کالمودولین عمل می‌کنند. از سولین و فاکتورهای رشد از مسیر سوم عمل می‌کنند که قسمت داخل رسپتور مثل یک تیروزین کیناز فعال عمل می‌کند و مسیرهای فسفریلاسیون داخل سلول رخ می‌دهد. نوروترانسمیترها هم از مسیر اول عمل می‌کنند. رسپتورهای متصل به جی پروتئین معمولاً هفت بار از غشاء عبور می‌کنند. IP₃ و DAG که در تصویر دیده می‌شود محصولات تجزیه فسفو لیپیدهای غشایی اند.

انواع G پروتئین‌ها: stimulatory G -۱

Inhibitory G -۲



➤ سایتوکاین‌ها از طریق jak-kinase و map-kinase خود را انجام می‌دهند.

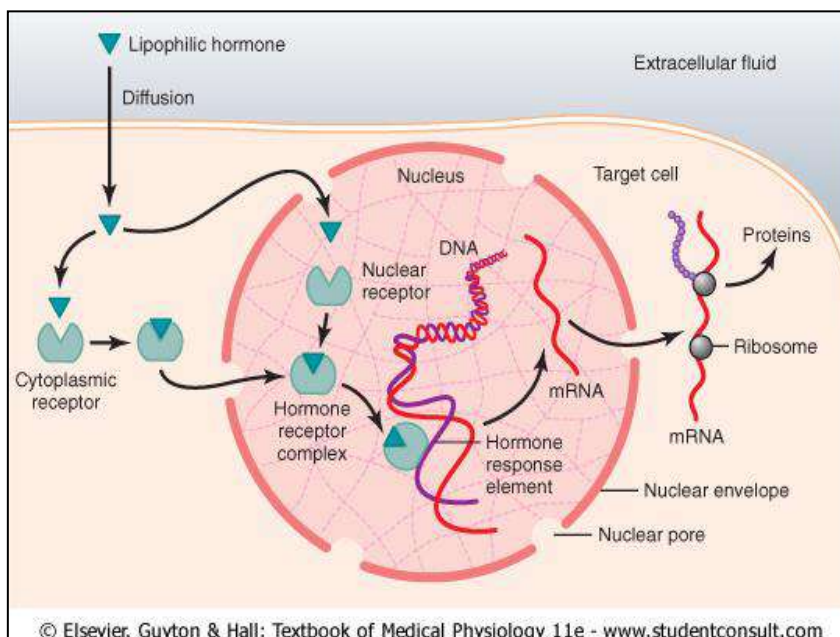
نکاتی که استاد از روی اسلایدها توضیح دادند:

➤ انواع هورمون‌هایی که توسط AMP حلقوی عمل می‌کنند: FSH, LH, TSH, ACTH, ADH با رسپتور CRH, D₂, کلسی تونین, گلوکاگون, پاراتیروئید هورمون, HCG, کاتکول آمین‌ها, بتا رسپتورها, پیک ثانویه اینها cAMP است. (این موارد Gs هستند). از طریق Gi سوماتو استاتین و دوپامین حال می‌کنند.

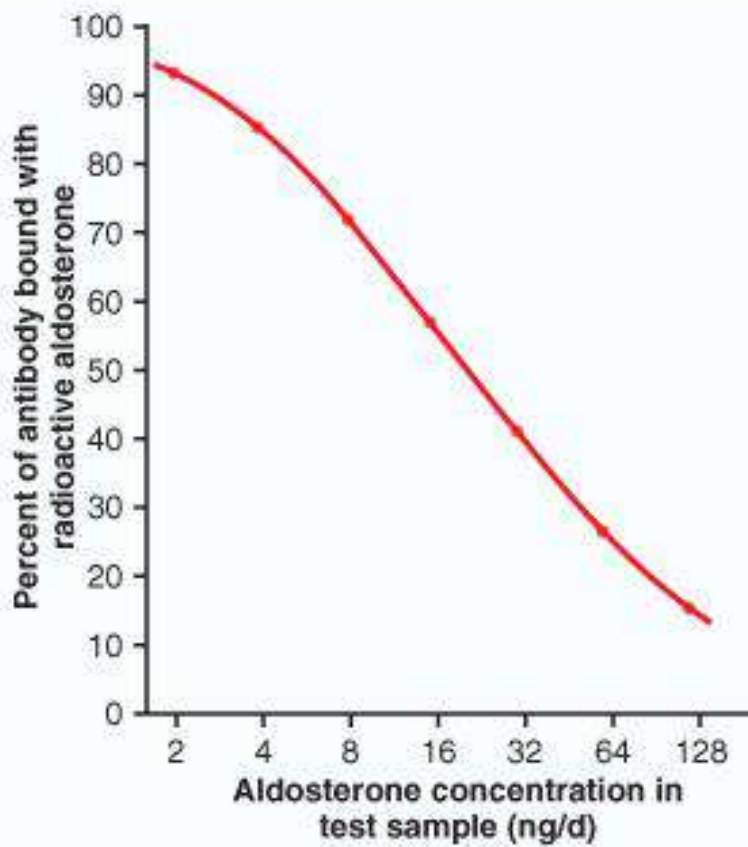
➤ از طریق IP₃, TRH, ADH, GnRH و اکسی توسین عمل می‌کنند. (پیک ثانویه اینها ← IP₃)

➤ کلاسیم کالمودولین پیک ثانویه سوم است. کالمودولین یکی از پروتئین‌های حامل است که کلاسیم به آن متصل می‌شود مثل پروتئین‌های حامل دیگر مثل تروئونین و ... (البته در عکس اسلاید بنظر نمی‌رسد که پیک سوم باشد). کالمودولین ۴ سایت فعال دارد وقتی در سه سایت کلاسیم قرار بگیرد، Couple فعال تشکیل می‌شود و همانند یک پیک ثانویه عمل می‌کند. معمولاً عضلات صاف و .. دخالت دارد.

- در مورد هورمون‌هایی مثل انسولین و فاکتورهای رشد که از مکانیسم سوم (اتصال به آنزیم) برای عمل استفاده می‌کنند ریسپتور دو زیر واحد آلفا و دو زیر واحد بتا دارد. آلفاها خارج غشا و بتاها در عرض غشا هستند. هورمون متصل به یکی از آلفاها می‌شود. قسمت بتا که داخل سلول است مانند یک تیروزین کیناز در داخل عمل می‌کند.
- هورمون‌هایی که cGMP پیک ثانویه آنهاست : از جمله (Atrial Natriuretic Peptide Hormone) ANPH از دهلیزها ترشح می‌شود و نیتریک اسید.
- ریسپتوری که داخل هسته عمل می‌کند باعث کپی برداری از DNA و تشکیل mRNA می‌شود. و پروتئین‌های مختلف سنتز می‌شود.
- این اسلاید هم هورمون‌های استروئیدی را نشان می‌دهد که ریسپتور آنها داخل سیتوپلاسم است و علاوه بر آن یک ریسپتور اختصاصی در هسته هم دارد.

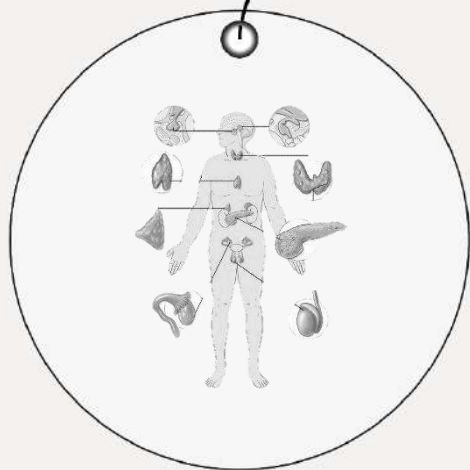


اندازه گیری هورمون ها: دستگاه‌های مختلفی وجود دارد اما مهمترین Radioimmuno Assay است که دستگاه گاما هانتر از این روش استفاده می‌کند. روش دیگر ELISA اسب از طریق سیستم‌های آنزیمی هورمون‌ها را می‌سنجد. در روش Radioimmuno Assay، برای هر مونی یک آنتی کور اختصاصی داریم و مقداری هورمون Label شده. یک نمونه خون را در دستگاه بگذاریم. آنتی کور وارد قسمت مشخص می‌شود و هورمون موجود در خون و هورمون نشاندار شده برای اتصال به آنتی کور با هم رقابت می‌کنند. اگر مقدار هورمون زیاد باشد در این رقابت غلبه کند و اگر کم باشد هورمون نشاندار شده اکثریت را به خود اختصاص می‌دهد چطور مقدار محاسبه می‌شود؟ در ستون عمودی نمودار درصد هورمون‌های Label شده‌ای که با آنتی کور اتصال پیدا کرده در روی منحنی نقطه متناظر را مشخص میکنیم. در ستون افقی نمودار نقطه متناظر درصد هورمون موجود در خون را نشان می‌دهد.



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

BE06



تاریخ

شنبه ۹۸/۲/۱۴

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (عملکرد هورمون های هیپوتالاموس و هیپوفیز خلفی)

تعداد صفحات

۱۰

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

- شهره مصلحیون
- الهه مفتاح
- سید محمد حسین ناصریان
- پارسا محمدی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96

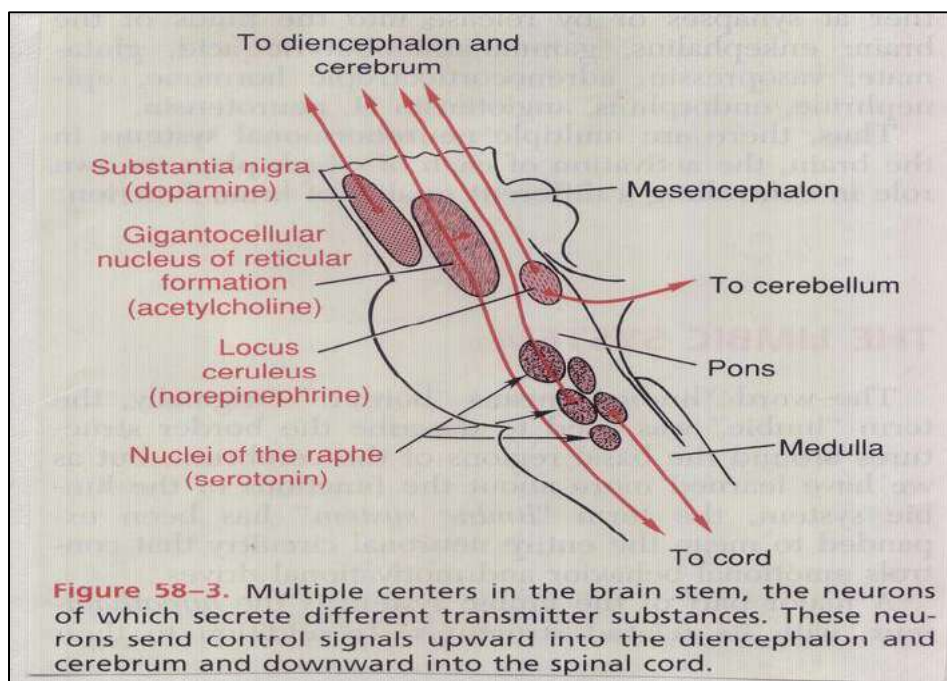


aidin.sh1377@gmail.com

۷۰-۸۰ سال پیش دانشمندی به نام Harris، رابطه هیپوتالاموس با سیستم اندوکراین را شرح داد و دیدند عوامل مختلف عصبی و استرس‌هایی که انسان را فرا گرفته روی ترشح هورمون‌های مختلف اثر دارد. در یکی از مطالعات، ساقه هیپوفیز را قطع کردند، دیدند ترشح هورمون‌های مختلف بدن عموماً کاهش یافته. فقط پرولاکتین افزایش پیدا می‌کند (به دلیل نبود PIH ترشحاتی از هیپوتالاموس بر اثر قطع ساقه هیپوفیز). بعد از چند روز غلظت هورمون‌ها به حالت اول برگشت. در آزمایش دوم بعد از قطع ساقه، هیپوفیز را برداشتند و دیدند که بعد از چند روز غلظت هورمون‌ها اصلاح شد.

مجموعه کارهایی که انجام شد آن‌ها را به این نتیجه رساند که ارتباط بین هیپوتالاموس و هیپوفیز ارتباط عروقی وسیعی است و ترشحات هورمون‌هایی که از هیپوتالاموس ترشح می‌شود به سیستم عروقی می‌ریزد و بعد به هیپوفیز می‌رود و باعث افزایش ترشح هیپوفیز می‌شود و غدد محیطی فقط در مورد پرولاکتین اثر کاهشی دارد. در بررسی‌های بعدی دیدند که بخشی از ارتباط هیپوتالاموس-هیپوفیز به صورت عروقی و از طریق سیستم باب هیپوتالاموس-هیپوفیز است و این ترشحات از طریق median eminence و تکه خاکستری (tuber cinereum) به هیپوفیز می‌ریزد و بخشی هم ارتباط عصبی است (هیپوفیز خلفی). از نظر ساختمانی هم هیپوفیز خلفی از آکسون نورون‌هایی تشکیل شده که جسم سلولی آن‌ها در هیپوتالاموس است. (به آن‌ها نورون‌های درشت سلول یا magnocellular می‌گویند).

ترشحات هیپوتالاموس را که در آزمایشگاه بررسی کردند دیدند دو نوع فاکتور از آن ترشح می‌شود: inhibitory و releasing factor. بعد که ساختمانشان تشخیص داده شد به نام releasing & inhibitory hormone نامیده شدند.



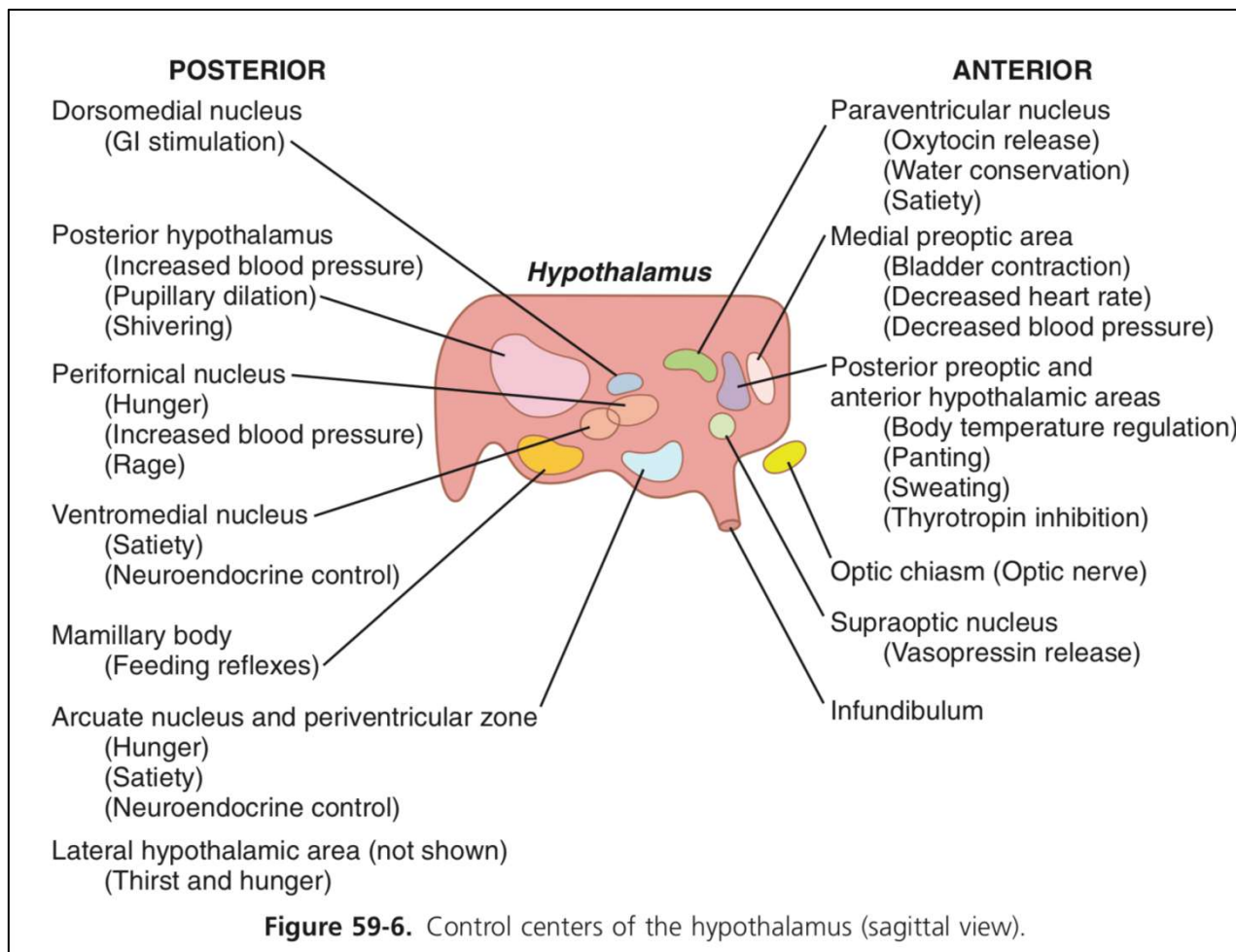
تنظیم مونوآمین نرژیک ترشحات هیپوتالامو هیپوفیزی: دیدند یک سری نورون‌های مونوآمین نرژیک هستند؛ یعنی، ترشحاتشان مونوآمین نرژیک است. سیستم‌های نورو هورمونی بدن چندتایش خیلی مهم است که ارتباط سیستم عصبی و اندوکراین بدن را شرح می‌دهد.

در شکل ۴ سیستم نورو هورمونی دیده می‌شود. شکل بیان می‌کند که هیپوتالاموس خودش تحت تأثیر مراکز

عصبی بالاتر است که از طریق راه‌های عصبی مختلف و نورون‌های مونو آمین نرژیک هیپوتالاموس را کنترل می‌کنند. این راه‌ها از چند جا عبور می‌کنند. آن‌هایی که ترشحات دوپامینی دارند از substantia nigra، آن‌هایی که ترشحات نوراپی نفرینی دارند که از لوکوس سرولئوس، آن‌هایی که ترشحات سروتونینی دارند از raphe nuclei عبور می‌کنند. از ۴ راه سه تا مورد نظر ماست: دوپامینرژیک‌ها، سروتونرژیک‌ها و نوراپی نفرینی‌ها. در شکل سیستم استیل کولینی هم هست که ما با آن کاری نداریم. یک سری سیستم‌های نورو هورمونی دیگر هم در بدن هست، مثل انکفالین‌ها، گابا، وازوپریسین، ACTH و ... (هیپوتالاموس پشت کیاسمای اپتیک دیده می‌شود).

هورمون‌هایی که از هیپوتالاموس ترشح می‌شود:

GHRE ، CRH (corticotrophin releasing hormone) ، TRH (thyrotropin releasing hormone) (هورمون آزاد کننده برای هورمون رشد) ، GHIN (مهراری هورمون رشد) یا سوماتوستاتین ، GnRH (gonadotropin releasing) hormone) هورمون‌های هیپوتالاموس عموماً پروتئینی هستند و سوماتوستاتین در هسته paraventricular تولید می‌شود.



ترشحات سوپرا اپتیک: $\frac{5}{6}$ از ADH و $\frac{1}{6}$ از اکسی‌توسین و مقادیر این ترشحات برای هسته paraventricular برعکس می‌باشد. هسته‌های Paraventricular و ADH supra optic و اکسی‌توسین را سنتز و ترشح می‌کنند و از نظر سهم ترشح برعکس هم هستند.

TRH

سه اسید آمینه دارد. کوچکترین هورمون پروتئینی (پپتیدی) بدن است (سنگین ترین انسولین است؛ ۱۹۸ اسید آمینه). تحریک کننده ترشح TSH از هیپوفیز و پیک ثانویه آن IP3 است. از هسته‌های paraventricular سنتز و ترشح می‌شود و تنها استرسی که شناسایی شده که روی TRH اثر دارد سرماست. لذا در نوزادی (نوزاد: از زمان تولد تا ۴ هفته‌گی) که تازه به دنیا می‌آید TSH و TRH و هورمون‌های تیروئیدی آن بالاست، چون از محیط گرم کیسه آمنیوتیک با سرمای بیرون برخورد می‌کند.

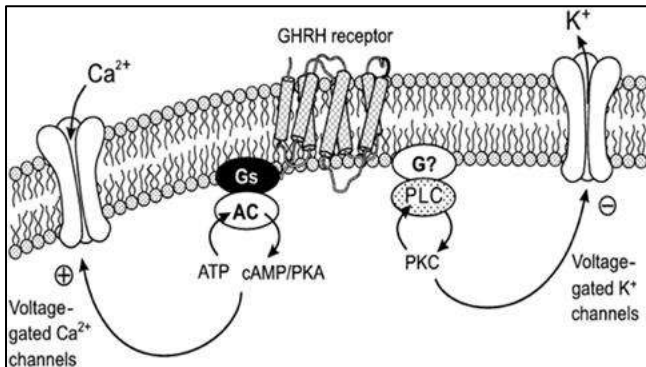
- گرما باعث کاهش TRH می‌شود.
- مقادیر بسیار کم TRH باعث افزایش ترشح پرولاکتین می‌شود.
- سوماتوستاتین و مصرف زیاد گلوکوکورتیکوئیدها باعث کاهش پاسخ TSH به TRH می‌شود.

- در دوران بارداری یک سری تغییرات فیزیولوژیک داریم که یکی از آنها تغییرات در غده تیروئید است. استروژن باعث افزایش پاسخ TSH به TRH می‌شود.

TRH در مغز، نخاع شوکی، لوله گوارش، لوزالمعده و ... نیز یافت شده‌است. ۸۰٪ TRH موجود در مغز منشأ غیر هیپوتالاموسی دارد ولی اثراتش (اثرات غیر هیپوتالاموسی‌ها) خیلی شناسایی نشده‌است. بیشتر هیپوتالاموسی‌ها هستند که اثراتشان شناخته شده‌است. وزن: ۳۵۹ دالتون.

- ✓ نکته: در افرادی که هورمون‌های تیروئیدی افزایش نابجا یافته اگر به این‌ها TRH تزریق شود TSH بالا نمی‌رود (اثر فیدبک منفی مهاری هورمون‌های تیروئیدی بر هیپوفیز تمرکز بیشتری دارد).

GnRH



تک زنجیره ای و ده اسید آمینه دارد. تحریک کننده ترشح LH و FSH از هیپوفیز است. یک ارتباطی بین تحریکات مختلف عصبی با ترشحات هورمونی وجود دارد. حیوانات سیکل منظمی ندارند و بعضاً در استرسی که به آنها وارد می‌شود یا در یک تماس جنسی تخمک گذاری صورت می‌گیرد که در هر حیوان متفاوت است. خواب و بیداری نیز می‌تواند اثر داشته باشد و درگیر است که از طریق محرکات مختلف می‌آید و با راه‌های

مختلف (GnRH) ای وجود دارد که روی LH و FSH می‌تواند اثر بگذارد. تحریک الکتریکی هیپوتالاموس موجب افزایش هورمون جنسی و تخریب الکتریکی هیپوتالاموس موجب کاهش هورمون جنسی می‌شود (تحریک الکتریکی هیپوفیز هیچ اثری نداشت). گاهی در خانم‌ها شروع پرئود با یک استرس اتفاق می‌افتد. با تزریق GnRH، LH و FSH با یک فاصله افزایش می‌یابند. پیامبر ثانویه آن IP3 است. فیدبک منفی دارد. در اندام‌های دیگر غیر از هیپوتالاموس هم دیده شده‌است و در بعضی سرطان‌ها مانند Breast، پروستات و تخمدان‌ها، افزایش رسپتور و ترشح آنها دیده شده‌است.

CRH

تک زنجیره و ۴۱ اسید آمینه دارد. باعث سنتز و ترشح ACTH از هیپوفیز + محصولاتی که از POMC (pro-opiomelanocortin) است. (بتا لیپوتروپین و بتا اندورفین و MSH و ...). CRH باعث افزایش سنتز و ترشح POMC در هیپوفیز میانی و قدامی می‌شود. فیدبک منفی دارد. معمولاً فیدبک‌های منفی با Long Loop است؛ یعنی، هورمون محیطی روی هیپوتالاموس اثر می‌گذارد و آن را مهار می‌کند و در همین مسیر معمولاً روی هیپوفیز هم اثر مهاری خودش را می‌گذارد. تنها هورمونی که جای اثرش به جای هیپوتالاموس روی هیپوفیز بیشتر است، هورمون‌های تیروئیدی است. انواع استرس‌ها از طریق نوروترنسمیترهای مختلف باعث افزایش CRH می‌شود (کلا مسیر ACTH افزایش دارد. سروتونین، ACTH و وازوپرسین موجب افزایش CRH می‌شود). ترشح CRH از هسته پاراونتریکولار، که اکسی‌توسین هم از همان هسته ترشح می‌شود. نوراپی نفرین با دوز پایین باعث افزایش ترشح CRH می‌شود و در دوز بالا مثل گابا اثر مهاری در بدن دارد.

GHRH

تک زنجیره و شکل فعال آن ۴۴ اسید آمینه دارد. Releasing hormone هورمون رشد است

فرم‌های داخل بدن: (Somatocrinin, Somatoliberein or Somatotropin releasing hormone)

فرم دارویی: somatorelin

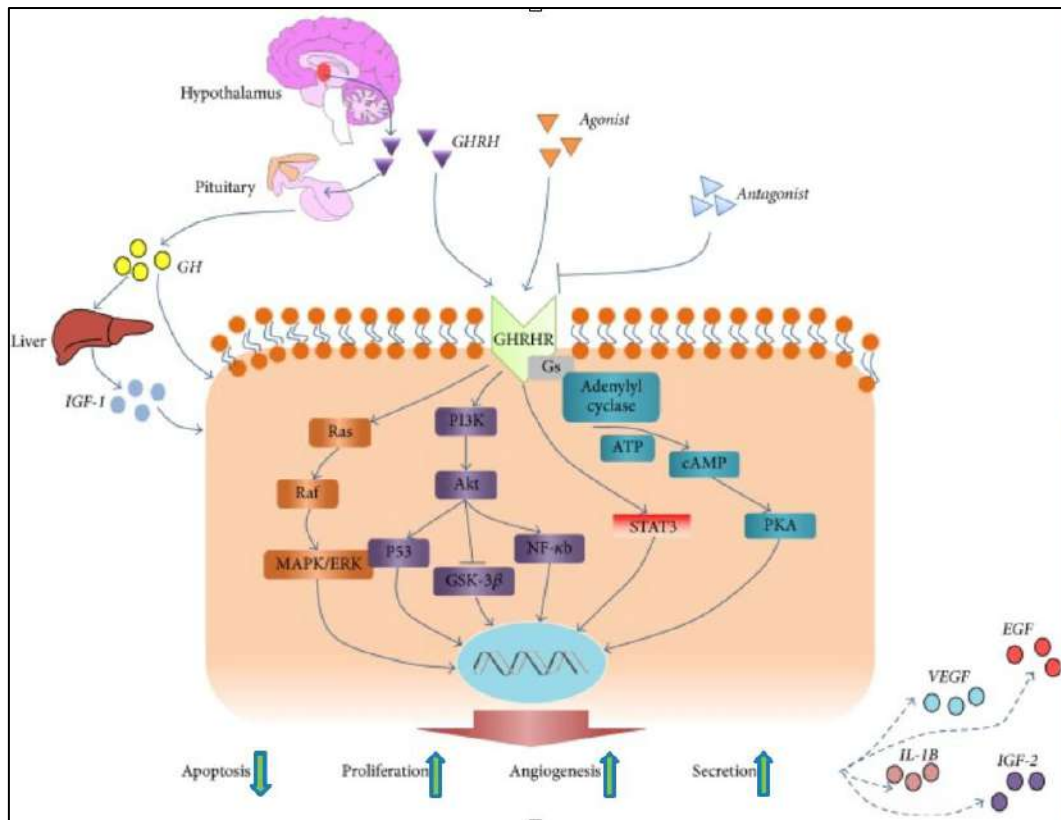
بین هفته‌های ۱۸ تا ۲۹ بارداری در هیپوتالاموس انسان ظاهر می‌شود.

در هسته قوسی هیپوتالاموس ساخته می‌شود. (arcuate nucleus)

گیرنده‌های GHRH

گیرنده‌های GHRH در هیپوتالاموس، هیپوفیز (برای ترشح GH- به شکل زیر رجوع کنید)، بافت‌های محیطی (تنظیم تکثیر سلول‌ها در بافت‌های مختلف) وجود دارند.

GHRH و آگونیست‌هایش باعث کاهش آپوپتوز و افزایش تکثیر و آنژیوژنز و ترشح می‌شوند. (آنتاگونیست‌هایش برعکس)



آگونیست‌های GHRH در بیمارانی که انفارکت میوکارد داشته‌اند برای cardiac remodeling مفید بوده و به بهبود ایسکمی کمک می‌کنند. آنتاگونیست‌های GHRH به صورت گسترده برای جلوگیری از آنژیوژنز و تکثیر سلول‌های توموری در سرطان پروستات، سرطان اندومتر، non-small cell lung cancer، و سرطان تخمدان استفاده می‌شوند.

آسیب هیپوتالاموس یا قطع ساقه هیپوفیز باعث افزایش آن می‌شود. درد، هیجان، افزایش قند خون، سرما و ضربه موجب افزایش ترشح هورمون رشد می‌شود. GnRH با هر سه نوروترنسمیتری (دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین) که گفتیم؛ اثر می‌کند و باعث افزایش هورمون رشد می‌شود ولی در زمان استرس و کاهش قند خون، مسیر نورآدرنالی فعال است. اکثریت قریب به اتفاق بافت‌ها و اندام‌های بدن رسپتور هورمون رشد دارند (به جز چند اندام).

اثر هورمون رشد باعث افزایش تقسیمات سلولی، افزایش حجم سلولی (هایپرتروفی) و تفکیکات سلولی می‌شود.

GHIH

GHIH یا SS (سوماتواستاتین) یا (growth hormone release –inhibiting hormone (GHRH یا (SRIH)

somatotropin release –inhibiting hormone

تک زنجیره و ۱۴ اسید آمینه فعال دارد. در اثر تجزیه فرم غیر فعال آن توسط آنزیم‌ها دو پروتین حاصل می‌شود: یک مولکول ۱۴ اسید آمینه ای به نام SST-14 و یک مولکول بزرگتر ۲۸ اسید آمینه ای، SS-28 را تشکیل می‌دهد.

GHIH مهار کننده ترشح هورمون رشد است. (جمع جبری دو هورمون GHRH و GHIH موجب افزایش ترشح هورمون رشد می‌شود). هر جایی که از سوماتواستاتین صحبت می‌کنیم بحث مهاری است. سوماتواستاتین هم در هیپوتالاموس و هم در دستگاه گوارش و هم در پانکراس وجود دارد و در همه جا اثر مهاری دارد و سیستم را مهار می‌کند. از سلول‌های دلتا در جاهای مختلفی تولید می‌شود. در دستگاه گوارش برای مثال در آنتروم پیلور، دئودنوم و جزایر پانکراس تولید می‌شود. وقتی که از هیپوتالاموس ترشح شود GHRH غلبه دارد و اثر تحریکی غالب است. GHIH باعث کاهش ترشح TSH و پرولاکتین می‌شود. در سیستم گوارشی باعث کاهش ترشح گاسترین، سکرترین و cck می‌شود. باعث کاهش ترشح انسولین و گلوکاگون می‌شود. باعث کاهش ترشح GH از هیپوفیز، کاهش تولید GH از تومورها و جلوگیری از تکثیر سلولی می‌شود.

در لوله گوارش حرکات دودی را مهار می‌کند و فرصت بیشتری را برای پروسه جذب فراهم می‌کند. و شاید این تنها اثر مثبتی است که از سوماتواستاتین دیده می‌شود.

GHIH

- Inhibit adenylyl cyclase in parietal cells
- Inhibit the release of Gastrin, Cholecystokinin (CCK), Secretin, Motilin, Vasoactive intestinal peptide (VIP), Gastric inhibitory polypeptide (GIP)
- Decreases the rate of gastric emptying
- inhibit insulin release
- Inhibits the release of glucagon
- Suppresses the exocrine secretory action of the pancreas

PIH (prolactin inhibitory hormone)

ساختمان آن دوپامینی است (که در کتاب‌های فیزیولوژی درباره آن اخلاف هست که آیا PIH خود دوپامین است یا یک هورمون دیگری است که باعث افزایش ترشح دوپامین می‌شود. گایتون اولی را می‌گوید). جایی در هسته arcuate دارد که سنتز و ترشح می‌شود و در medial basal هیپوتالاموس نیز سنتز و ترشح می‌شود. یکی از نکته‌های ارتباط PIH و سوماتواستاتین به خاطر ارتباط مستقیم آن است. دوپامین باعث ترشح PIH می‌شود و PIH نیز ترشح پرولاکتین را کاهش می‌دهد. درمان با آرامش بخش‌ها مثل کلرپرومازی باعث وقفه در گیرنده‌های دوپامینی شده و در نهایت باعث افزایش پرولاکتین و ترشح شیر می‌شود. استرس و نگرانی باعث کاهش ترشح شیر و تغییر ترکیب آن می‌شود.

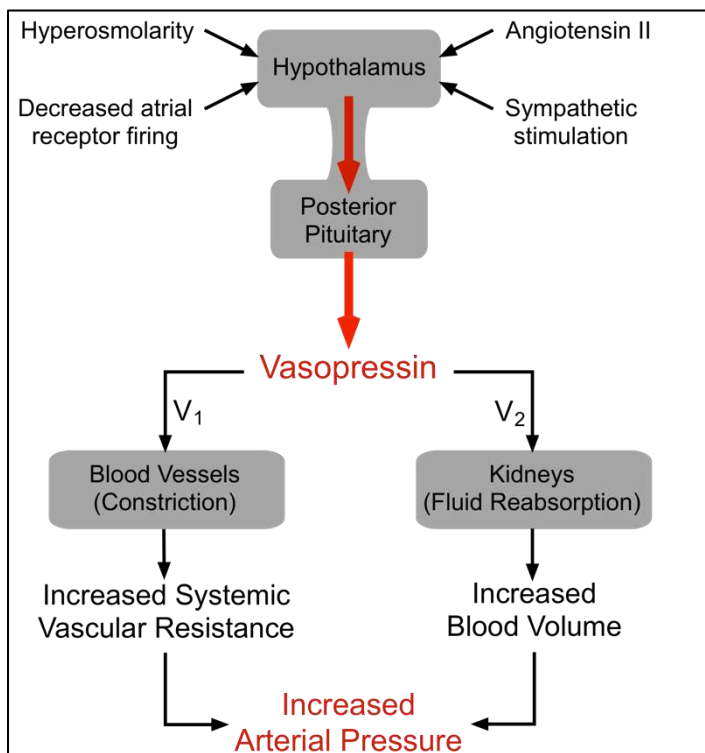
PRH (prolactin releasing hormone)

جمع جبری به نفع PIH (PIH قوی‌تر است) می‌باشد.

MRH آزاد کننده MSH نیست، ولی در هیپوتالاموس یافت شده و مهار کننده و آزاد کننده MSH و VIP، و پلی‌پتید روده‌ای محرک عروق هم ترشح می‌شود.

هیپوفیز خلفی یا نوروهیپوفیز در ادامه هیپوتالاموس است و از آکسون نورون‌هایی که جسم سلولی آن‌ها در هسته‌های هیپوتالاموسی است درست می‌شود. یک سری سلول‌هایی به نام **pituicyte** دارد که فعالیت ترشحی ندارند و ساختمان هیپوفیز خلفی را می‌سازند و اصل فعالیت ترشحی مربوط به آکسون‌ها است. در گذشته تصور می‌شد که در هسته‌های هیپوتالاموس (**supra optic** و **paraventricular**) هورمون سنتز شده و به **carrier**ها و **binding protein** هایی وصل می‌شود و بعداً به هیپوفیز خلفی می‌رسد و بعد دیدند که به این صورت نیست. در هسته‌ها یک سری پروتئین‌های بزرگ‌تری هست که سنتز می‌شوند و ترشح شده و مسیری همانند سایر پروتئین‌ها طی می‌کند و تعدادی از اسیدآمین‌های خود را از دست داده و در هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود. تفاوت آن با قطع ساقه هیپوفیز در چیست؟ چون هورمون‌ها محل سنتزشان هیپوتالاموس است، بنابراین اگر در هر جایی از مسیر قطع شود ترشح می‌تواند از همان نقطه ادامه یابد، در نتیجه **ADH** و اکسی‌توسین می‌توانند از همان نقطه ترشح شوند.

مولکول بزرگ وازوپرسین آرژنین‌دار تبدیل به پره پروپرسوفیزین (از چهار بخش تشکیل شده که سه جزء آن جدا می‌شود، یک **signal peptide** است و ۱۹ اسیدآمین دارد. نوروفیزین ۲، ۹۵ اسیدآمین دارد و یک گلیکوپپتید است که ۳۹ اسیدآمین دارد). وازوپرسین مثل اکسی‌توسین ۹ اسیدآمین دارد. پس از اینکه ۴ قسمت از هم جدا شدند، اول **signal peptide** از آن جدا شده و بعد در نهایت وازوپرسین که از ۹ اسیدآمین تشکیل شده است باقی می‌ماند. جمع آن چهار جزء ۱۶۲ اسیدآمین است، ولی هورمون اکتیو ۹ تا اسیدآمین دارد. دیگری پره‌پرواکسی‌فیزین است. مولکول بزرگ‌تری که اکسی‌توسین از آن ترشح می‌شود. **Signal peptide** مانند قبلی ۱۹ تا اسیدآمین دارد و اکسی‌توسین ۹ تا اسیدآمین دارد و در این جا نوروفیزین ۱ داریم (در وازوپرسین نوروفیزین ۲ و گلیکوپپتید را بر خلاف هورمون قبلی ندارد. هورمون وازوپرسین ۴ قسمتی بود و اکسی‌توسین ۳ قسمتی. در ابتدا **signal peptide** و بعد نوروفیزین از آن جدا شده و هورمون فعال هم ۹ اسیدآمین دارد. ساختمان شیمیایی هر دو به هم شباهت دارد. ۷ تا اسیدآمین به هم شبیه‌اند و دو تای آن‌ها متفاوت‌اند. گفته شده است که این دو هورمون تا حدودی می‌توانند فعالیت یکدیگر را تقلید کنند چون شباهت ساختمانی دارند (در وازوپرسین فنیل آلانین و آرژنین به ترتیب جانشین ایزولوسین و لوسین در اکسی‌توسین شده‌اند). اما اهمیت زیادی ندارد. زیرا اثراتی که این هورمون‌ها دارند با هم متفاوت است (**ADH** وازوپرسین آرژنین‌دار، علت آن اهمیت اسیدآمین آرژنین در کار **ADH** است). اثر آن ضد ادراری است و



افزایش بازجذب آب را در لوله‌های ادراری به وجود می‌آورد. اکسی‌توسین مسیر متفاوتی را طی می‌کند و باعث انقباض فیبرهای عضلانی می‌شود و خروج شیر و خروج جنین را داریم (فنیل‌آلانین و آرژنین جای لوسین و ایزولوسین را در اکسی‌توسین گرفته است).

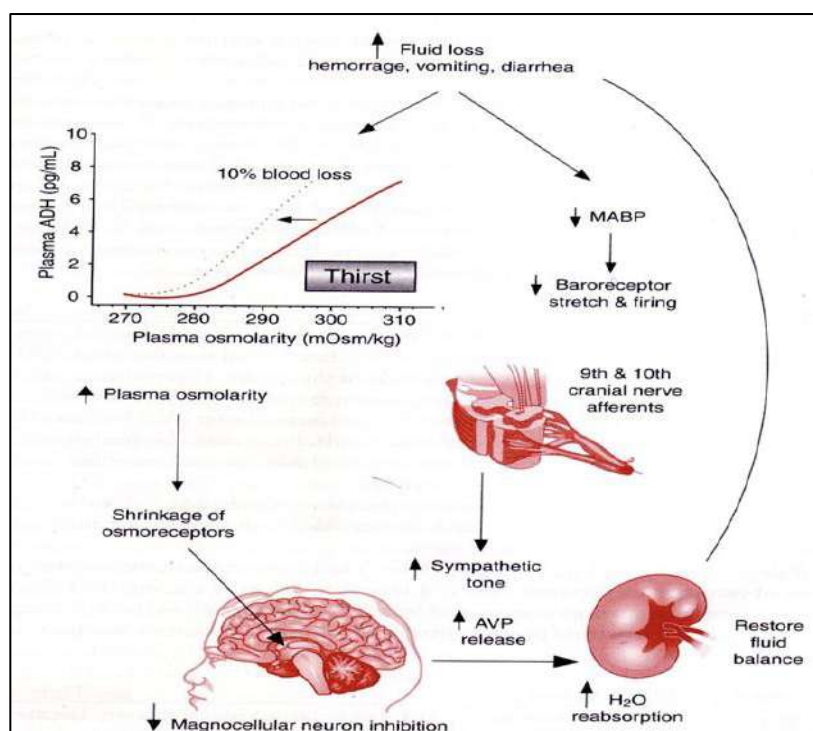
در هسته **supra optic** ۵/۶ هورمون **ADH** سنتز و ترشح می‌شود و ۱/۶ اکسی‌توسین. در هسته **paraventricular** برعکس است.

در **ADH** سه تا از رسپتورها اهمیت زیادی دارند. **V1a** و **V1b** و **V2**. قبلاً **V1** و **V2** داشتیم، اما بعداً **V1a** و **V1b** شناسایی شدند. تقریباً هر سه تای آن‌ها **G-protein coupled receptor** هستند. اثرات ضد ادراری مربوط به رسپتور **V2** است و **second messenger** (**cAMP**) است. **V1a** (عمل انقباض عروقی **ADH** عروق کلیوی، کبد و مغز) و **V1b** (در هیپوفیز قدامی، باعث افزایش

ACTH می‌شود. تأثیر و رسپتور جدیداً کشف شده است. مثل یک نورترنسمیتر، ADH روی آن عمل می‌کند) رسپتور PIP_2 و IP_3 هستند (second messenger). V_2 در لوله کلیوی اثرات ضد ادراری دارد. به صورت عادی لوله‌های کلیوی نسبت به آب نفوذ پذیری ندارند؛ یعنی، باز جذب آب نداریم. در حضور ADH باز جذب آب و نفوذ پذیری می‌تواند صورت بگیرد. با مقادیر فارماکولوژیک باعث افزایش فشار خون می‌شود ولی با مقادیر فیزیولوژیک اثری روی افزایش فشار خون ندارد. در *in vitro* یک بالا برنده فشار خون قوی است. اما در داخل بدن چنین حالتی ندارد. ADH از طریق V_2 باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز می‌شود و تولید $cAMP$ افزایش می‌یابد و $cAMP$ نفوذپذیری به آب را ایجاد می‌کند و تعداد منافذ را بیشتر می‌کند تا آب باز جذب شود. کلیه و کبد آن را غیر فعال کرده و نیمه عمرش ۱۵ الی ۲۰ دقیقه است. نکته مهم در مورد ADH مکانیسم تنظیم ترشح است. چند مکانیسم تنظیم ترشح ADH داریم:

۱. تنظیم osmoregulation (تنظیم اسمزی ترشح ADH). به هر دلیلی که افزایش فشار اسمزی در پلاسما داشته باشیم، سیگنال مربوطه به هسته supra optic می‌رود و ADH ترشح شده روی لوله‌های کلیوی اثر می‌گذارد و احتباس آب داریم. اگر یک الکترولیت غلیظ را به اطراف هیپوتالاموس و عروق مربوطه تزریق کنیم، چنین مکانیسمی اتفاق می‌افتد.
۲. Volume regulation (تنظیم حجمی): به هر دلیلی که حجم مایع خارج سلولی یا پلاسما کم شود گیرنده‌های کششی که خصوصاً در دهلیز راست هستند و سایر گیرنده‌های کششی در سایر نقاط تغییر را حس کرده و ایمپالس را به هسته سوپرااپتیک می‌فرستند و افزایش سنتز و ترشح ADH را داریم. اگر ۱۵-۲۰٪ کاهش حجم پلاسما داشته باشیم ۵ تا ۲۰ برابر مقدار ترشح ADH افزایش پیدا می‌کند (گایتون: تا ۵۰ برابر می‌تواند افزایش دهد). مثلاً در کسی که خونریزی می‌کنند ترشح ADH زیاد می‌شود.
۳. Baroregulation (تنظیم فشاری): به هر دلیل که فشار خون کاهش پیدا کند گینده‌های فشاری در آئورت و کاروتید باعث ارسال ایمپالس به هسته سوپرااپتیک و ترشح داریم.
۴. تحریک کولینرژیک و بتاآدرنرژیک باعث کاهش ترشح ADH می‌شود (اما تحریک آلفاآدرنرژیک باعث افزایش ترشح ADH می‌شود).

Regulation of ADH Secretion	
Increase ADH	Decrease ADH
↑ Plasma osmolarity	↓ Plasma osmolarity
↓ Blood volume	↑ Blood volume
↓ Blood pressure	↑ Blood pressure
Nausea	
Hypoxia	
Drugs:	Drugs:
Morphine	Alcohol
Nicotine	Clonidine (antihypertensive drug)
Cyclophosphamide	Haloperidol (dopamine blocker)



استرس، درد، خواب، opioid، نیکوتین، استروژن، پروژسترون و حرارت باعث افزایش ترشح ADH می‌شود.

ADH باعث افزایش باز جذب آب می‌شود و فیدبک منفی دارد.

Effective Factors on ADH Secretion

Stimulation Factors

Plasma Osmolarity ↑ , Blood Volume ↓ ,
Blood Pressure ↓ Activity , Stress, Pain ,
Sleep , Opioid , Nicotine, Estrogen,
Progesterone , Temperature ↑

Inhibitory Factors

Alcohol , Temperature ↓ ANP

ANP (با نام‌های مختلف ANH, ANF و کوادریوناترین) از فیبر عضله دهلیزی دارد. ۲۸ اسیدآمینه دارد و برعکس ADH و renin و Angiotensin II است و بر خلاف آن‌ها عمل می‌کند. یک متسع کننده عروق قوی است. توسط سلول‌های عضله قلب (از سلول‌های دهلیز راست) در پاسخ به حجم بالای خون ترشح می‌شود. در هومئوستاز، کنترل آب و سدیم و بافت چربی نقش دارد. ANP باعث کاهش آب، سدیم و چربی در گردش خون سیستمیک شده و در نتیجه فشار خون را کم می‌کند.

به هر دلیلی که در دیواره دهلیز راست افزایش حجم خون و

افزایش کشش داشته باشیم باعث افزایش ترشح ANP می‌شود و برعکس آن مسیر را طی می‌کند (دفع بیشتر سدیم موجب دفع بیشتر آب، کاهش حجم خون و کاهش فشار خون می‌شود). در کتاب‌ها خیلی از ANP یاد نمی‌شود. اما دو مسیر مهم دارد: vasodilation در عروق محیطی و یکی هم روی دفع سدیم اثر دارد و فشار خون را بلافاصله پایین می‌آورد. اثرات ضد رنینی و آلدوسترونی دارد. در جاهای مختلف مثل بطن‌ها و سیستم مغز (ANP در قلب، DNP در سیستم مغزی، BNP، CNP)

ANP عمدتاً توسط سلول‌های میوسیت قلب تولید، ذخیره و ترشح می‌شود. در پاسخ به کشیدگی دهلیز یا دیواره عروق، هایپرولمیا، تحریک سمپاتیک، افزایش غلظت سدیم (hypernatremia) (- ولی سدیم القاگر مستقیم ترشح نیست) - آنژیوتانسین ۲، آندوتلین، ورزش و یا کم شدن کالری دریافتی ترشح می‌شود. باعث کاهش بازجذب سدیم شده و با جلوگیری از ترشح رنین باعث آغاز شدن یک سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدسترون می‌شود. ترشح آلدسترون را نیز با اثر بر کورتکس آدرنال کاهش می‌دهد.

اختلال‌های ترشح ADH

دو اختلال در ترشح ADH داریم: دیابت بی مزه SIADH (ترشح نامتناسب ADH، سندرومی که ترشح ADH افزایش دارد)

تفاوت دیابت شیرین و بی مزه: حضور گلوکز و قند در دیابت شیرین در ادرار و افزایش حجم ادرار در دیابت بی مزه به هر دلیلی که اختلال در ترشح ADH داشته باشیم حجم ادرار بالا می‌رود و polyuria و polydipsia داریم. اگر سیستم احساس تشنگی فرد اختلال نداشته باشد آسیب جدی نمی‌بیند، کسی که ادرار زیادی دفع می‌کند مایعات زیادی می‌نوشد. اما اگر اختلال در حس تشنگی باشد تا مرگ پیش می‌رود؛ یعنی، آب از دست می‌دهیم اما احساس تشنگی نداریم تا آب از دست رفته را جبران کنیم. در گذشته فکر می‌کردند به بچه‌ای که اسهال دارد نباید آب داد تا اسهال قطع شود، ولی اگر به بچه‌ای که اسهال دارد آب ندهیم می‌میرد. معمولاً نیاز به آنتی‌بیوتیک ندارد. استفراغ از اسهال خطرناک‌تر است. زیرا چیزی را نمی‌تواند در معده و روده نگه دارد. پس به او سرم وصل می‌کنند. اختلال در ADH موجب افزایش حجم و ترشح ادرار رقیق می‌شود. یا هورمون ترشح نمی‌شود، یا کم ترشح می‌شود یا رسپتور اختلال دارد یا پاسخ رسپتور به هورمون اختلال دارد:

۱. اگر هورمون ترشح نشود باید جایگزین شود. مثل فردی که از بچی دیابت نوع I داشته و باید به وی انسولین تزریق شود یا پیوند سلول بتا داشته باشیم.
۲. اگر هورمون کم ترشح شود تحریک سلول ترشح کننده کمک می‌کند.
۳. اختلال در رسپتور: در افراد چاق تعداد رسپتور انسولین کاهش یافته‌است. اگر لاغر شوند به وضعیت نرمال می‌رسند. داروهای اثر کننده روی رسپتور که پاسخ رسپتور به هورمون را افزایش دهد.

۴. کاهش پاسخ رسپتور به هورمون (کاهش حساست رسپتور به هورمون): دیابت بی مزه در اثر ضایعات نئوپلاسمی مثل تومور و ضایعات عروقی و ایدئوپاتیک یا ترومای آن ناحیه از مغز که در ترشح ADH دخالت دارد؛ آسیب می‌بیند.

در یکی از مواردی که در مورد کمبود ناقص ADH داریم داروهایی مثل کلفیبرات (Clofibrate) باعث افزایش ترشح ADH می‌شوند. داروی دیگری به نام کلروپروپامید باعث افزایش پاسخ رسپتور به ADH در افرادی که دچار اختلال در پاسخ رسپتور اند می‌شود (در کلیه).

سندروم SIADH

در قسمتی سلول‌ها سرطانی شده‌اند و افزایش ترشح ADH داریم. در اثر افزایش ترشح ADH احتباس آب داریم. اما احتباس املاح اتفاق نمی‌افتد و در نتیجه این افراد دچار Hyponatremia هستند و غلظت سدیم آن‌ها کاهش می‌یابد. در تفضی بیماران سرطانی و تومورها دیده می‌شود. بعضی از داروها پاسخ کلیه به ADH را کاهش می‌دهند، مثل Demeclocyclin.

اکسی توسین

۹ تا اسیدآمینه دارد. اکسی توسین دو کار مهم انجام می‌دهد: خروج جنین در زایمان و خروج شیر. بخش عمده ۵/۶ آن در هسته paraventricular سنتز می‌شود. در خانم‌هایی که زایمان با تأخیر دارند آمپول فشار تزریق می‌کنند که از ترکیبات سنتتیک اکسی توسین است. در اثر اکسی توسین انقباضات رحم در دو مرحله تأثیر دارد: انقباضات رحمی به سمت خارج و انقباضات رحمی به سمت داخل در اثر تماس جنین که شانس باروری را افزایش می‌دهد و اسپرم را به سمت تخمک می‌راند.

اثر اکسی توسین در زایمان در شروع انقباضات رحمی نمی‌باشد. شروع انقباضات رحم و زایمان مربوط به انقباضات ریتمیک خودش است. در ابتدا فاصله ریتم‌ها زیاد است و سپس فاصله ریتم‌ها کم می‌شود. وقتی انقباضات زایمان شروع شود اکسی توسین اثر دارد. به همین دلیل است که عده‌ای می‌گویند که در اثر تزریق آمپول فشار زایمان اتفاق نیفتاد. مکیدن نوک پستان باعث خروج شیر می‌شود.

بعد از به دنیا آمدن نوزاد در کمتر از یک دقیقه سیستم خروج شیر مادر در اثر فعالیت هسته‌های هیپوتالاموسی و انقباض سلول‌های میوایی تلیال فعال می‌شود و وقتی نوزاد شروع به مکیدن می‌کند تقویت می‌شود. مکانیسم دیگر هم تحریک دستگاه تناسلی خانم‌ها است؛ یعنی، وقتی سر جنین در کانال زایمان قرار می‌گیرد ایمپالس‌های اولیه ارسال می‌شود. به هر دلیلی که تحریک واژن صورت بگیرد ایمپالس‌های خروج شیر صادر می‌شود. پروسه تولید شیر به اکسی توسین ربط ندارد و مربوط به پرولاکتین است. استرس‌های فیزیکی و روانی اثر مهاری روی هسته‌های paraventricular دارد. به همین دلیل خانم‌ها باید در هنگام شیردهی در آرامش باشند.

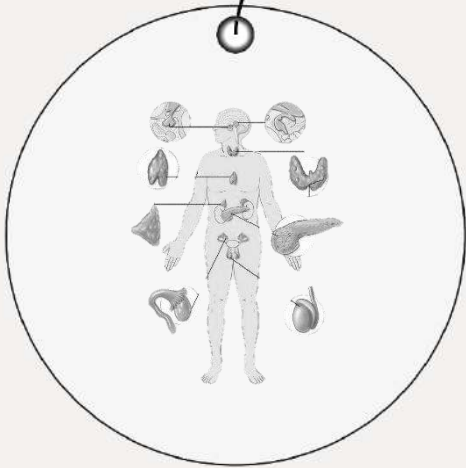
بعضی اثرات اکسی توسین اختصاص به خانم‌ها ندارد. مثل ایجاد انزال در آقایان.

Effects of Oxytocin

- Milk ejection in lactation
- Induction of parturition
- Control of Estrous Cycle
- Ovarian steroidogenesis
- Testicular steroidogenesis
- Male ejaculation
- Body osmolarity
- Lipogenesis

هورمون‌ها مواد سنتتیک هم دارند و DDAVP یکی از آن‌ها است. دسموپرسین یا DArginine vasopressin که فعالیت ضد ادراری بالا دارند.

BE07



تاریخ

سه شنبه ۹۸/۲/۱۷

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (هورمون های هیپوفیز قدامی)

تعداد صفحات

۱۸

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

- مهدی شفیعی
- رضا فتاحی
- پارسا محمدی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

در جلسات قبل در مورد کلیات و هیپوتالاموس بحث شد. موضوع این جلسه غده هیپوفیز می‌باشد.

هیپوفیز

هیپوفیز یکی از غده های مهم بدن است. قطر حدود ۱ سانتی متر، وزن حدود نیم تا یک گرم دارد و در قاعده مغز در زین ترکی قرار گرفته است.

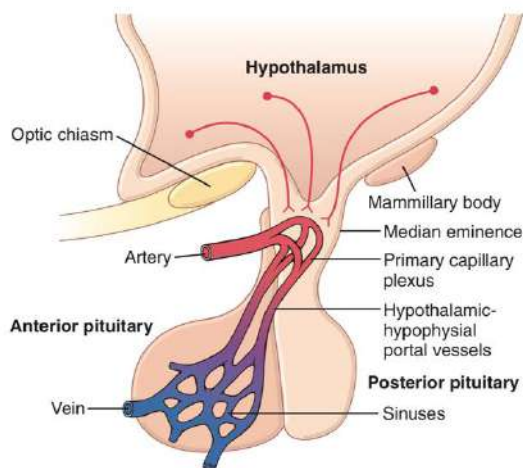


Figure 76-4. Hypothalamic-hypophyseal portal system.

در شکل زیر مشخص است که هیپوتالاموس پشت کیاسمای اپتیک است و ترشحات هیپوتالاموس releasing hormones, inhibitory hormones به قسمت median eminence و تکمه خاکستری می‌ریزد.

این ترشحات به هیپوفیز قدامی وارد می‌شوند روی سلول‌های مختلف هیپوفیز قدامی اثر می‌کنند و باعث ترشح هورمون‌های مختلف از غده هیپوفیز می‌شوند. در جلسه قبل اشاره شد که هیپوفیز خلفی دنباله هیپوتالاموس می‌باشد و از اکسون نورون‌هایی که جسم سلولی شان در هسته‌های هیپوتالاموس است تشکیل شده و ADH و اکسی توسین و وازوپرسین هورمون‌های اصلی‌ای می‌باشند که از هیپوفیز خلفی سنتز و ترشح می‌شوند.

از لحاظ کار و عملکرد غده هیپوفیز را به دو بخش آدنوهیپوفیز و نوروهیپوفیز تقسیم می‌کنند آدنوهیپوفیز همان هیپوفیز قدامی است که ترشحات غده‌ای دارد و نوروهیپوفیز نیز هم قسمت خلفی است.

از نظر جنینی منشأ هیپوفیز قدامی از کیسه راتکه Ratheke's pouch و منشأ هیپوفیز خلفی مشابه منشأ هیپوتالاموس می‌باشد.

هیپوفیز قدامی دارای سلول‌های مختلفی می‌باشد که هورمون‌های مختلف متفاوتی ترشح می‌شوند که در رنگ آمیزی‌های صورت گرفته بعضی از این سلول‌ها با زوفیل و بعضی دیگر اسیدوفیل می‌باشند یعنی هیپوفیز قدامی تنوع سلولی دارد.

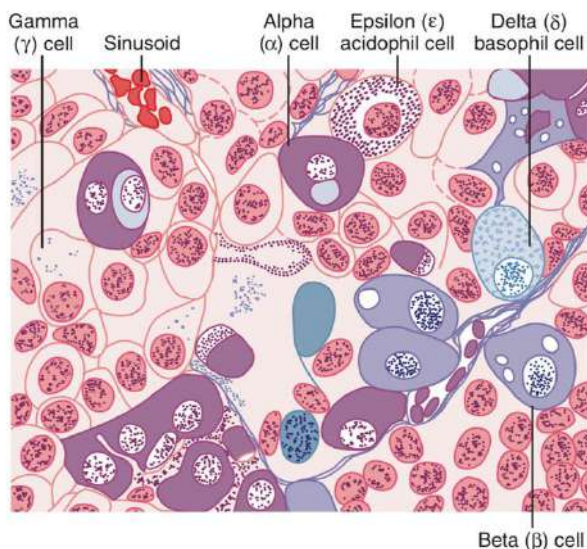


Figure 76-3. Cellular structure of the anterior pituitary gland. (Modified from Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

شریان‌های هیپوفیز فوقانی و تحتانی Inf. Hypophyseal & Sup Artery که شاخه‌هایی از کاروتید داخلی هستند، خونرسانی هیپوفیز را بر عهده دارند. این شریان‌ها به داخل بافت هیپوفیز نفوذ می‌کنند و شبکه هیپوتالامو-هیپوفیز را ایجاد می‌کند که هورمون‌های مختلف در این شبکه قرار می‌گیرند و گردش پیدا می‌کنند.

دو نوع سلول‌های هیپوفیز قدامی اسیدوفیل می‌باشند (صورتی و قرمز): Lactatropes, Somatotropes و بقیه سلول‌ها با زوفیل (آبی و بنفش) می‌باشند.

در جدول زیر درصد سلول های مختلف را مشاهده می کنید:

TABLE 24-1 Hormone-secreting cells of the human anterior pituitary gland.

Cell Type	Hormones Secreted	% of Total Secretory Cells	Stain Affinity	Diameter of Secretory Granules (nm)
Somatotrope	Growth hormone	50	Acidophilic	300-400
Lactotrope	Prolactin	10-30	Acidophilic	200
Corticotrope	ACTH	10	Basophilic	400-550
Thyrotrope	TSH	5	Basophilic	120-200
Gonadotrope	FSH, LH	20	Basophilic	250-400

۱- درصد سلول های سوماتوتروپ (۳۰ تا ۴۰ درصد) در مقایسه با بقیه بیشتر می باشد. این سلول هاسنتز و ترشح هورمون رشد را بر عهده دارند.

۲- سلول های لاکتوتروپ حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد (اسلاید: ۳۰-۱۰) سلول هارا تشکیل می دهند که اسیدوفیل می باشند و هورمون پرولاکتین را سنتز و ترشح می کنند.

۳- سلول های کورتیکوتروپ محدوده ۱۰ درصد یا کمتر سلول هارا تشکیل می دهند و ACTH و بتا لیپوتروپین و بتا اندورفین را سنتز و ترشح می کنند.

۴- سلول های تیروتروپ حدود ۳ تا ۵ درصد (اسلاید: ۵ درصد) سلول هارا تشکیل می دهند و TSH را سنتز و ترشح می کنند. پرولاکتین

۵- سلول های گنادوتروپ حدود ۲۰ درصد سلول هارا تشکیل می دهند و LH و FSH را سنتز و ترشح می کنند.

شماره های ۳،۴،۵ بازوفیل و ۲۱ اسیدوفیل هستند .

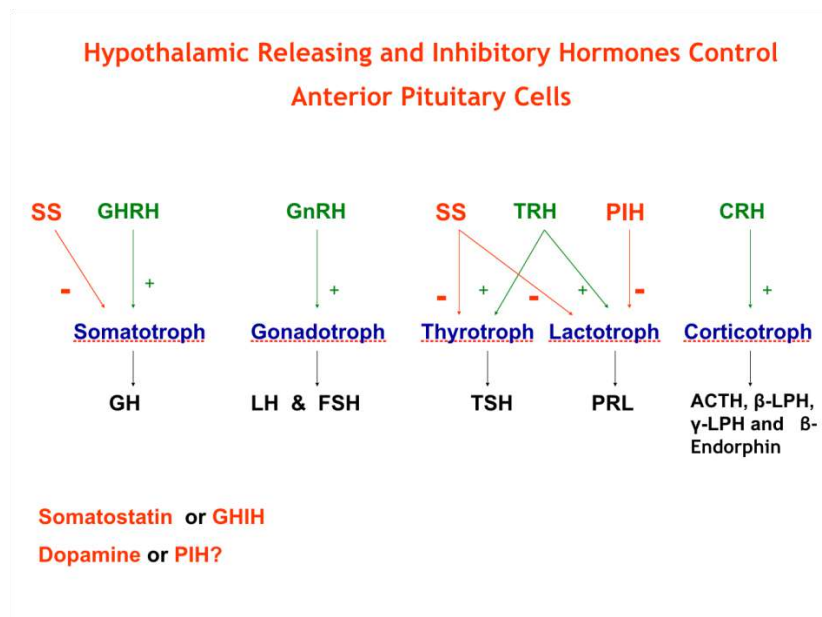
به طور کلی غده هیپوفیز غده مهمی می باشد و هورمون های مهمی ترشح می کند. تحت تاثیر هیپوتالاموس از بالا می باشد. این هورمون ها بر قدرت محیطی مختلف بدن ما تاثیر می گذارند هم باعث رشد سلول های مختلف می شوند و هم فعالیت ترشحی غدد مختلف را سبب می شوند.

در جدول زیر در مقایسه با جدول قبلی اطلاعات مربوط به ساختمان هورمون ها اضافه شده است:

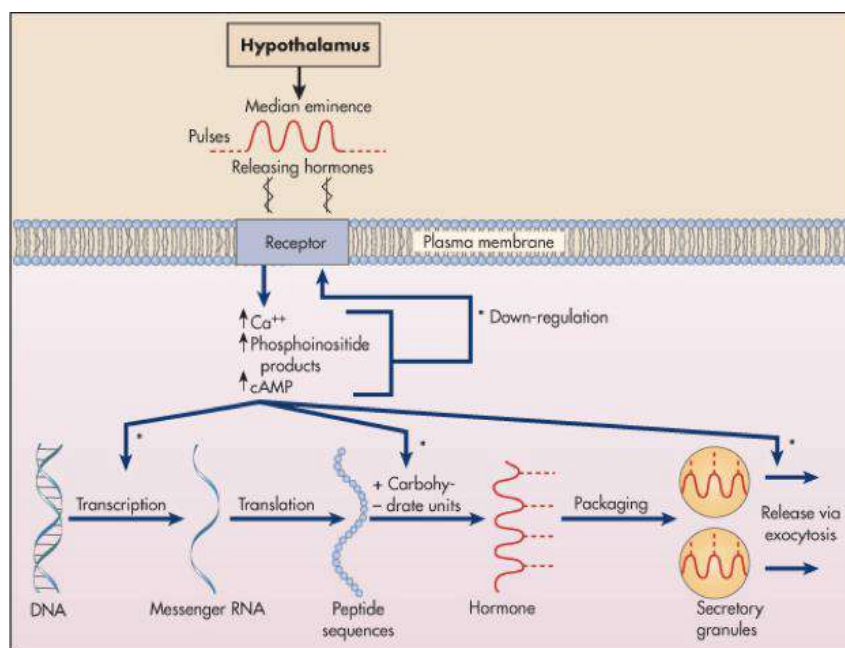
Table 76-1 Cells and Hormones of the Anterior Pituitary Gland and Their Physiological Functions

Cell	Hormone	Chemistry	Physiological Action
Somatotropes	Growth hormone (GH) (somatotropin)	Single chain of 191 amino acids	Stimulates body growth; stimulates secretion of insulin-like growth factor-1; stimulates lipolysis; inhibits actions of insulin on carbohydrate and lipid metabolism
Corticotropes	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (corticotropin)	Single chain of 39 amino acids	Stimulates production of glucocorticoids and androgens by the adrenal cortex; maintains size of zona fasciculata and zona reticularis of cortex
Thyrotropes	Thyroid-stimulating hormone (TSH) (thyrotropin)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates production of thyroid hormones by thyroid follicular cells; maintains size of follicular cells
Gonadotropes	Follicle-stimulating hormone (FSH)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates development of ovarian follicles; regulates spermatogenesis in the testis
	Luteinizing (LH) hormone	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (115 amino acids)	Causes ovulation and formation of the corpus luteum in the ovary; stimulates production of estrogen and progesterone by the ovary; stimulates testosterone production by the testis
Lactotropes-Mammotropes	Prolactin (PRL)	Single chain of 198 amino acids	Stimulates milk secretion and production

هورمون رشد GH یا سوماتوتروپین یک زنجیره حلقوی دارد که مارپیچ می‌باشد.
 شکل ذخیره این هورمون ۱۹۱ آمینو اسید دارد و وقتی که فعال می‌شود ۱۸۸ آمینو اسید دارد.
 ACTH یا کورتیکوتروپین یک زنجیره ۳۹ آمینو اسیدی دارد.
 TSH یا تیروتروپین دو تا زنجیره دارد (زنجیره آلفا با ۸۹ آمینو اسید و زنجیره بتا با ۱۱۲ آمینو اسید).
 تفاوت LH با FSH در سه تا آمینو اسید زنجیره بتا می‌باشد:
 FSH : آلفا با ۸۹ آمینو اسید، بتا با ۱۱۲ آمینو اسید
 LH : آلفا با ۸۹ آمینو اسید، بتا با ۱۱۵ آمینو اسید
 پرولاکتین یکی از هورمون های سنگین می‌باشد (با ۱۹۸ آمینو اسید)
 شکل زیر تاثیرات هورمون های هیپوتالاموسی بر سلول های هیپوفیز قدامی را نشان می‌دهد.
 خیلی مهم!!!



مقصود از SS سوماتوستاتین است.
 شکل زیر ترشح هورمون های هیپوتالاموسی به Median Eminence و پیک های ثانویه آن‌ها را نشان می‌دهد.



© Elsevier. Levy et al: Berne and Levy Principles of Physiology 4e - www.studentconsult.com

محصولات تجزیه فسفولیپید های غشایی، cAMP, IP₃, DAG, یون کلسیم و کالمودولین ها از جمله پیامبر های ثانویه مهم هستند. در واقع این هورمون ها نهایتا باعث کپی برداری از DNA, تشکیل mRNA, سنتز پروتئین های مختلف و اثرات آن ها در بدن می شوند. جدول زیر بر اساس ساختمان هورمون هارا به چند خانواده تقسیم کرده است:

TABLE 1 Hormones of the Anterior Pituitary Gland

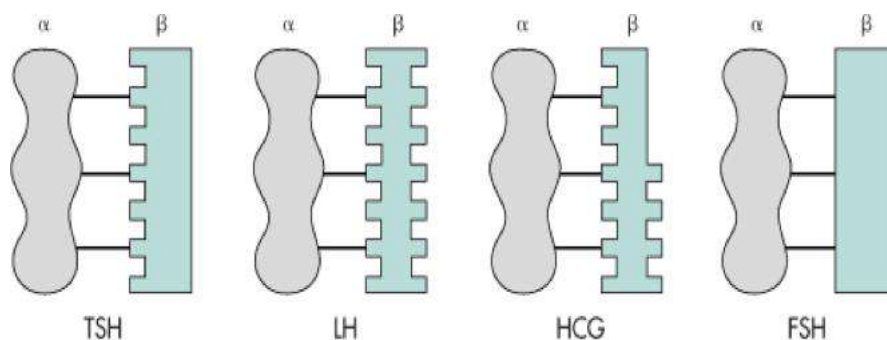
Hormone	Target	Major Actions in Humans
Glycoprotein family		
Thyroid-stimulating hormone (TSH), also called thyrotropin	Thyroid gland	Stimulates synthesis and secretion of thyroid hormones
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Ovary	Stimulates growth of follicles and estrogen secretion
	Testis	Acts on Sertoli cells to promote maturation of sperm
Luteinizing hormone (LH)	Ovary	Stimulates ovulation of ripe follicle and formation of corpus luteum; stimulates estrogen and progesterone synthesis by corpus luteum
	Testis	Stimulates interstitial cells of Leydig to synthesize and secrete testosterone
Growth hormone/prolactin family		
Growth hormone (GH), also called somatotrophic hormone (STH)	Most tissues	Promotes growth in stature and mass; stimulates production of insulin like growth factor (IGF-I); stimulates protein synthesis; usually inhib glucose utilization and promotes fat utilization
Prolactin	Mammary glands	Promotes milk secretion and mammary growth
Proopiomelanocortin family (POMC)		
Adrenocorticotropic hormone (ACTH), also known as adrenocorticotropin or corticotropin	Adrenal cortex	Promotes synthesis and secretion of adrenal cortical hormones
β -lipotropin, β -endorphin	?	Physiologic role not established

خانواده گلیکوپروتئین شامل FSH, LH, TSH می باشد که ساختمان شبیه به هم دارند.

خانواده هورمون رشد/ پرولاکتین که از سلول های اسیدوفیل ترشح می شوند.

خانواده Propiomelanocortin family/ POMC که یک مولکول با ۲۸۵ اسید آمینه می باشد. ACTH, MSH و بتا اندورفین و β -lipotropin هورمون ها و مواد مختلفی از این خانواده هستند.

شکل زیر شباهت ساختمانی خانواده گلیکوپروتئین را نشان می دهد.



© Elsevier Ltd. Berne et al: Physiology 5E www.studentconsult.com

این دو شکل هم گروهی را نشان می‌دهند که از POMC مشتق شده اند:

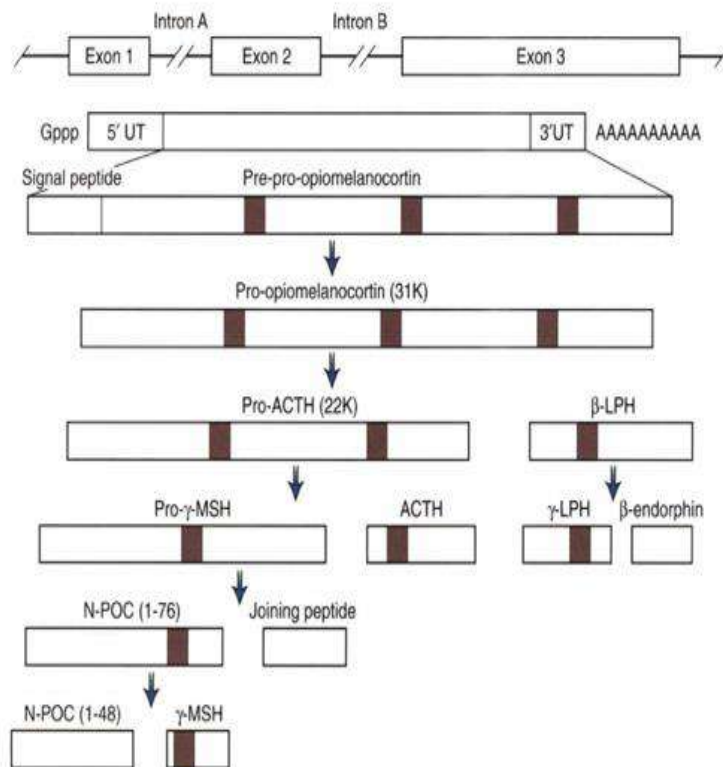


Figure 14-5 • Synthesis and cleavage of pro-opiomelanocortin (POMC) within the human anterior pituitary gland. Prohormone convertase enzymes sequentially cleave POMC to adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Shaded areas represent melanocyte-stimulating hormone (MSH) structural units. β -LPH, β -Lipoprotein; γ -LPH, γ -lipoprotein; N-POC, amino-terminal pro-opiomelanocortin.

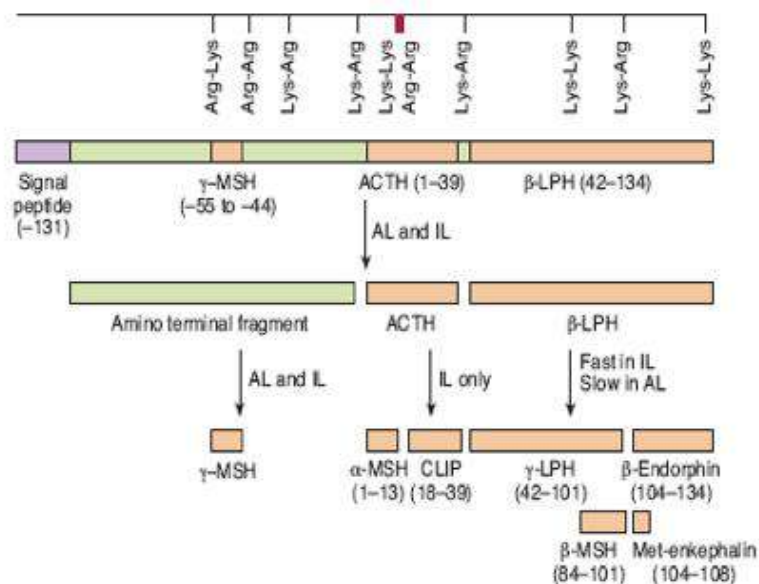
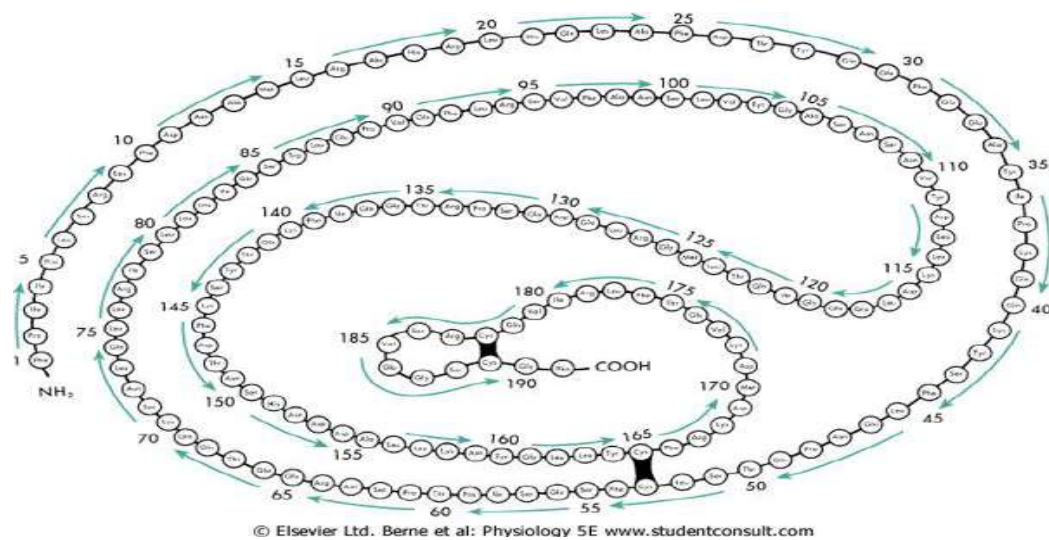


FIGURE 24-2 Schematic representation of the preproopiomelanocortin molecule formed in pituitary cells, neurons, and other tissues. The numbers in parentheses identify the amino acid sequences in each of the polypeptide fragments. For convenience, the amino acid sequences are numbered from the amino terminal of ACTH and read toward the carboxyl terminal portion of the parent molecule, whereas the amino acid sequences in the other portion of the molecule read to the left to -131, the amino terminal of the parent molecule. The locations of Lys-Arg and other pairs of basic amino acids residues are also indicated; these are the sites of proteolytic cleavage in the formation of the smaller fragments of the parent molecule. AL, anterior lobe; IL, intermediate lobe.

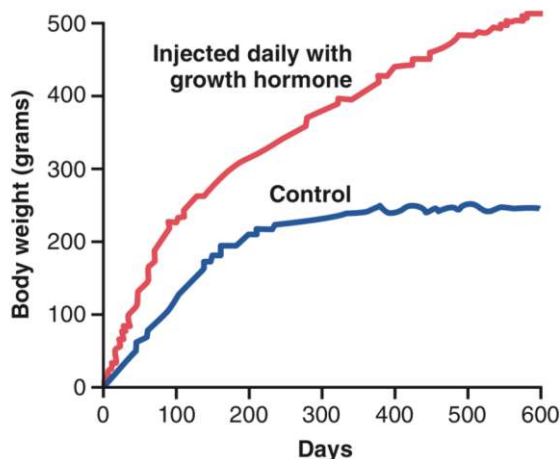
هورمون رشد

یکی از مهمترین هورمون های بدن است. جزو هورمون هایی است که روی اکثر سلول های بدن تاثیر می گذارد. تنها جایی که رسپتور هورمون رشد وجود ندارد مغز و چشم است و در بقیه اندام های بدن رسپتور هورمون رشد وجود دارد. هورمون رشد در سال ۱۹۲۰ کشف شد شکل زیر زنجیره این هورمون را نشان می دهد که ۱۹۱ اسید آمینه دارد (شکل ذخیره ای)



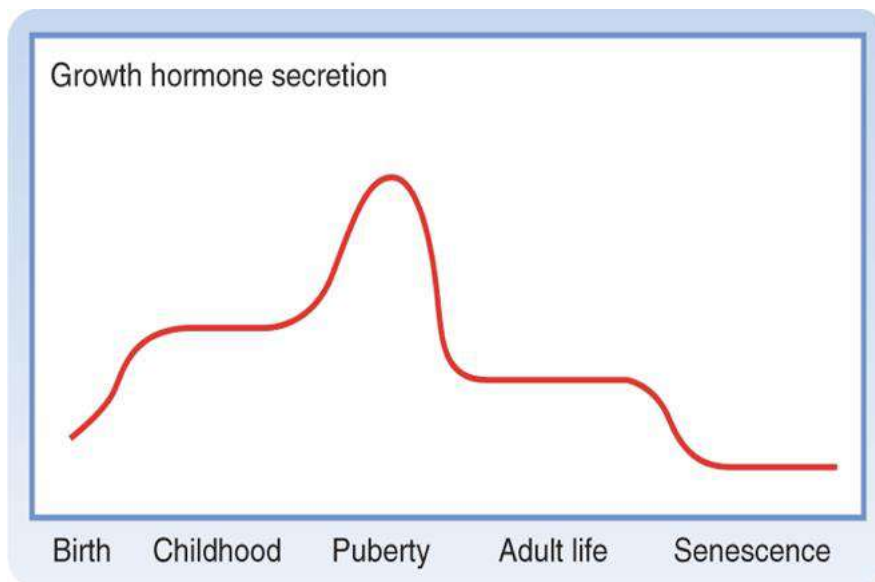
هورمون رشد مانند بقیه پروتئین هادر شبکه آندوپلاسمی زبر سنتز می شود و بعد در دستگاه گلژی بسته بندی و وزیکوله می شود و بعد تحت تاثیر محرک های مختلف در ترشح می شود نیمه عمرش کمتر از ۲۰ دقیقه می باشد. اما بخش عمدۀ اثراتش را از طریق Somatomedin C یا IGF-1 می گذارد که سنتز و ترشح می شود و نیمه عمرش ۲۰ ساعت است. از هورمون رشد بخشی از اثراتش را به صورت مستقیم و بخشی را از طریق IGF-1 اعمال می کند.

در یک مطالعه روی دو تا موش (یا خرگوش) مشاهده کردند که اگر به یکی از این دو حیوان هر روز هورمون رشد تزریق می شود و به دیگری که شاهد است تزریق نشود اولین تمام اندام های بدنش به صورت هماهنگ رشد پیدا می کند یعنی هم رشد طولی هم رشد عرضی و افزایش حجم بدن دارد.



نمودار رو به رو مقدار ترشح هورمون رشد را در سنین مختلف نشان می دهد.

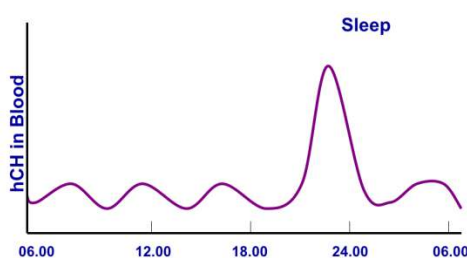
Figure 76-5. Comparison of weight gain of a rat injected daily with growth hormone with that of a normal littermate.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

حداکثر مقدار آن در سنین رشد و بلوغ می‌باشد و در سنین پیری ۲۵٪ زمان رشد و بلوغ می‌باشد.

Circadian Rhythm of GH



نمودار Circadian rhythm of GH مهم است. (استاد گفتند بیشترین مقدار آن در ساعت ۱۲ شب تا دو نیمه شب یعنی دو ساعت بعد از خواب می‌باشد)

به همین دلیل نوجوانان و جوانان باید خواب مناسب شبانه را داشته باشند و برای رشد اندام‌های مختلف و سیستم عصبی بدن اهمیت خیلی زیادی دارد. رسپتور GH مثل هورمون لپتین از نوع گیرنده‌های سیتوکاینی می‌باشد. (لپتین نوعی هورمون می‌باشد که از بافت چربی ترشح می‌شود) البته رسپتورهای فاکتورهای رشد نیز همین گونه است.

در شکل زیر JAK2 یا Janus Kinase 2 نشان داده شده که روی STAT اثر می‌گذارد و سبب کپی برداری از جنین‌های مختلف می‌شود و از طریق مسیر MAPK و PI3'K اثرات خودش را روی متابولیسم مواد مختلف (سنتز پروتئین‌ها، متابولیسم چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها) می‌گذارد.

هورمون رشد ۳ اثر بر روی بافت‌ها دارد:

۱- باعث افزایش حجم و سایز سلول‌های مختلف می‌شود و سلول‌ها رشد می‌کنند و بزرگ می‌شوند

۲- تقسیمات میتوزی را تحریک می‌کند

۳- تفکیک اختصاصی را تحریک می کند (یعنی هر جا تاثیر می گذارد باعث افزایش رشد می شود) Specific differentiation؛ مثال: وقتی روی غضروف اثر می گذارد تفکیک اختصاصی باعث می شود سلول های غضروف ساز به سلول های استخوان ساز تبدیل شوند که در تشکیل استخوان موثرند.

اثرات متابولیکی هورمون رشد:

۱- افزایش سنتز پروتئین ها

۲- تولید انرژی از اسیدهای چرب آزاد به جای گلوکز (بسیج چربی). افزایش اسیدهای چرب آزاد در خون.

۳- حذف گلوکز در داخل بدن (کاهش استفاده از گلوکز برای تولید انرژی)

بنابراین پروتئین های بدن افزایش و ذخیره چربی کاهش می یابد و کربوهیدرات ها حفظ می شوند.

هورمون رشد در بافت های مختلف سبب افزایش همانندسازی DNA، افزایش سنتز RNA m، افزایش ترجمه و سنتز پروتئین و کاهش کاتابولیسم آمینو اسیدها و پروتئین های می شود.

همچنین برداشت اسید آمینه را توسط بافت های مختلف تحریک می کند.

هورمون رشد اسیدهای چرب را تبدیل به Acetyl CoA می کند که بیشتر به عنوان منبع انرژی استفاده می شوند و اثرات کتوزیس دارد. به علت افزایش بعضی اسیدها مثل اسید استیک اسید

فعال شدن زیاد این مسیر می تواند باعث ایجاد کبد چرب شود.

اثر هورمون رشد بر سنتز پروتئین هائی چند دقیقه و بر روی چربیها طی چند ساعت اعمال می شود.

اثرات هورمون رشد بر کربوهیدرات ها

- کاهش مصرف گلوکز به عنوان منبع انرژی
- کاهش برداشت گلوکز از پلاسما (باعث افزایش گلوکز پلاسما)
- افزایش ترشح انسولین به صورت مستقیم و غیر مستقیم: مستقیم در اثر تحریک سلول های بتا توسط GH و غیر مستقیم به علت افزایش گلوکز خون.

پس از مدتی این افزایش قند خون و افزایش انسولین سبب می شود سلول های بتا به حالت remission یا خاموشی روند و قند خون بالا می ماند. این حالت دیابت هیپوفیزی نام دارد.

برای اینکه هورمون رشد بتواند اثرات خود را بگذارد ترشح انسولین و وجود کربوهیدرات ها ضروری است. چون کربوهیدرات های یکی از منابع مهم انرژی هستند و طبیعتاً برای رشد ضروری هستند و باید در رژیم غذایی ما وجود داشته باشند.

در مورد انسولین هم آزمایشات نشان داده است که در صورتی که به یک حیوان هر روز هورمون رشد اضافه کنیم همه اندام های بدن به صورت هماهنگ رشد می کنند. اما اگر پانکراس را برداریم هر

چقدر هم هورمون رشد تزریق کنیم اندام هایش رشد نمی کنند.

اسلاید رو به رو عوامل محرک و مهار کننده هورمون رشد نشان می دهد:

Stimulate Growth Hormone Secretion	Inhibit Growth Hormone Secretion
Decreased blood glucose	Increased blood glucose
Decreased blood free fatty acids	Increased blood free fatty acids
Increased blood amino acids (arginine)	Aging
Starvation or fasting, protein deficiency	Obesity
Trauma, stress, excitement	Growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)
Exercise	Growth hormone (exogenous)
Testosterone, estrogen	Somatomedins (insulin-like growth factors)
Deep sleep (stages II and IV)	
Growth hormone-releasing hormone	
Ghrelin	

عواملی که سبب تحریک ترشح هورمون رشد می‌شوند به شرح زیرند:

۱- کمبود شدید پروتئین

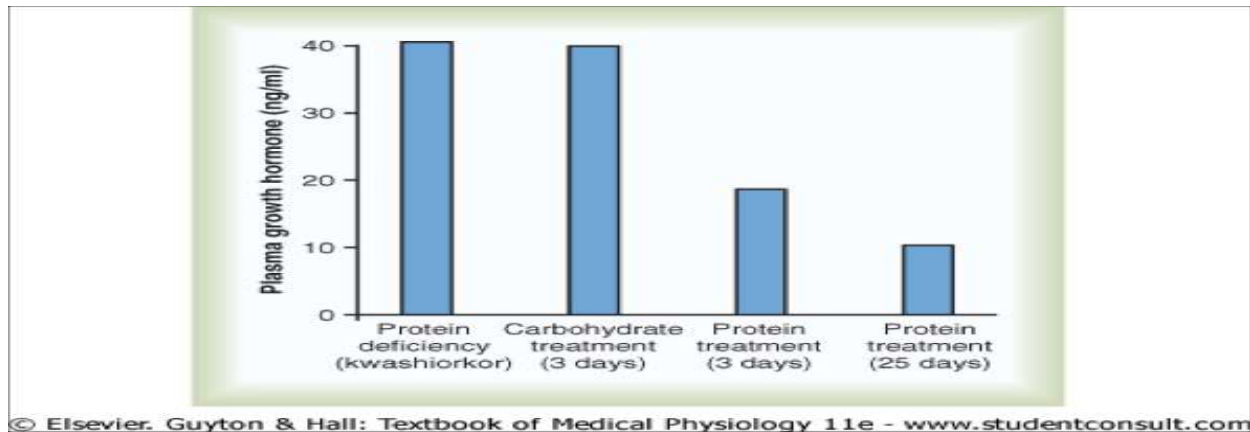
۲- هیپگلیسمی

۳- غلظت کم FFA هادر خون محیطی

۴- ورزش و هیجان

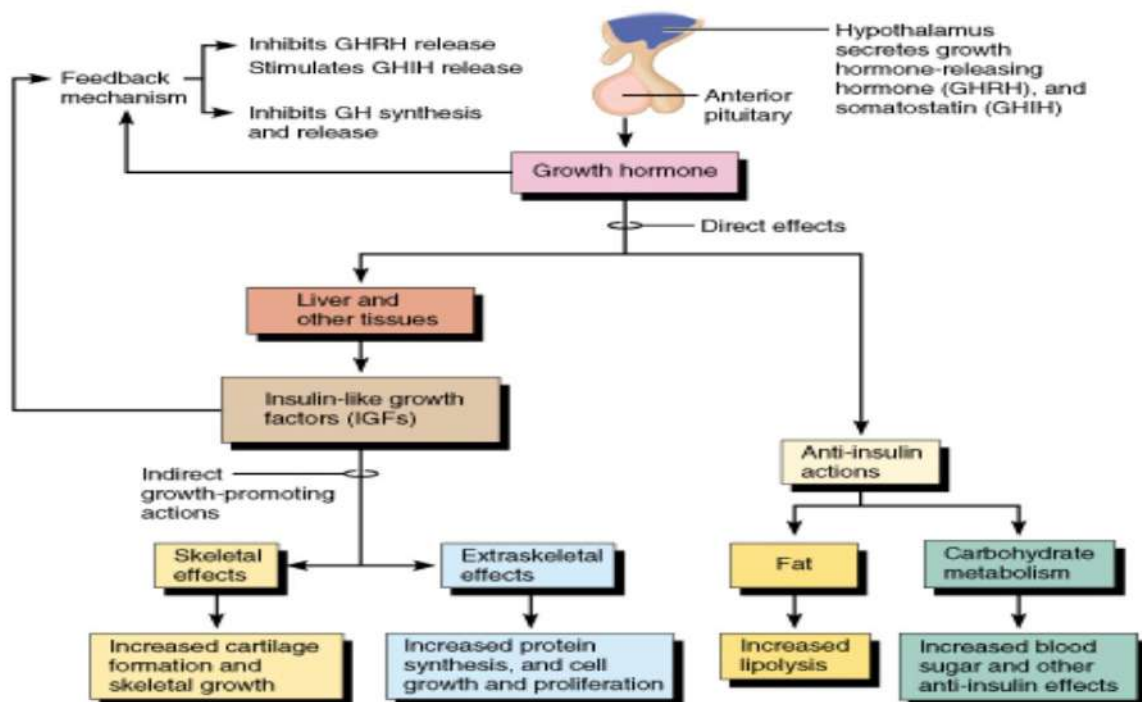
۵- ضربه و تروما

در افرادی که Protein deficiency دارند (مثل سندرم کواشیور کور) اگر برای درمان به آن‌ها کربوهیدرات بدهیم، غلظت هورمون رشد در پلاسما کاهش پیدا نمی‌کند. اما اگر پروتئین بدهیم غلظت هورمون رشد کاهش پیدا می‌کند.



هورمون رشد بسیاری از اثراتش را از طریق فاکتور رشد شبه انسولینی IGF-1/Insulin-like growth factor اعمال می‌کند. اسلاید: هورمون رشد کبد، غضروف، ماهیچه اسکلتی و استخوان را تحریک می‌کند تا Somatomedin C یا IGF-1 ترشح کنند. نمودار زیر اثرات مستقیم و غیر مستقیم هورمون رشد را نشان می‌دهد.

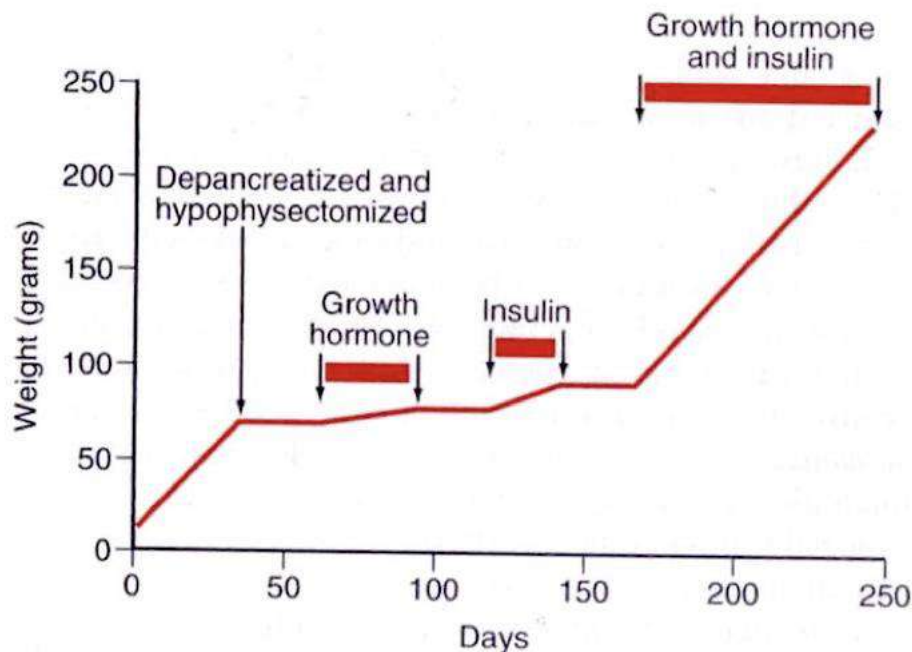
Direct & Indirect Actions of GH



در مسیر سمت چپ، GH ترشح IGF را از کبد و سایر بافت‌ها تحریک می‌کند. سپس این IGF در بافت اسکلتی و سایر بافت‌ها سبب افزایش سنتز مواد مختلف، رشد سلول‌ها و تفکیک‌های اختصاصی شده است.

در مسیر سمت راست، GH بدون واسطه با اثرات ضد انسولینی خود روی متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی تأثیر می‌گذارد (باعث افزایش لیپولیز و افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد در خون می‌شود و همچنین سبب افزایش قند خون می‌شود).

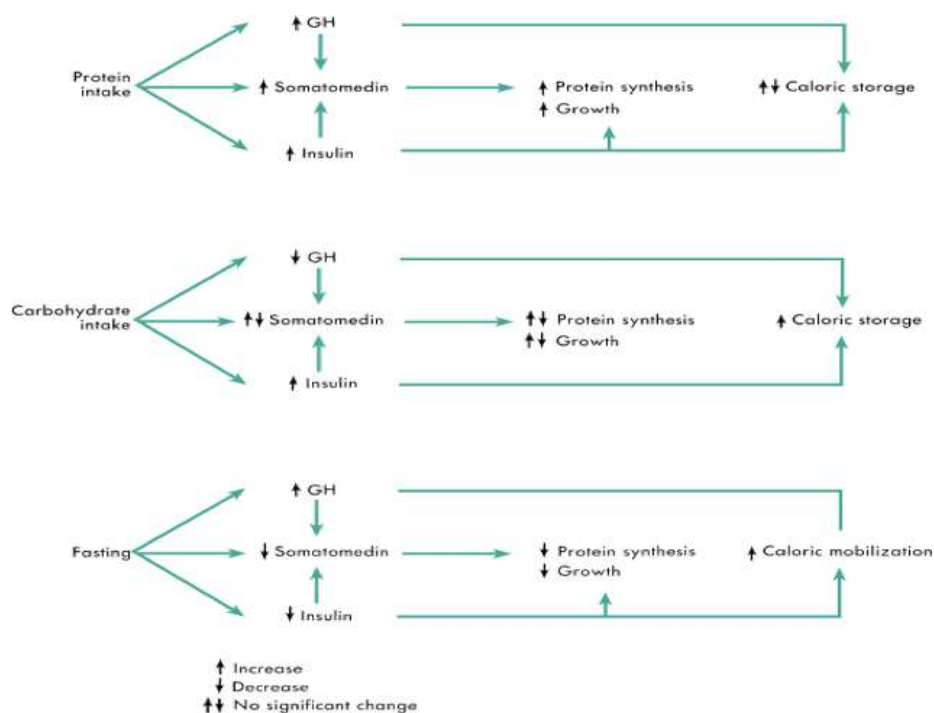
البته این دو مسیر ممکن است هم‌پوشانی هم داشته باشند و بعضی از اثرات مشترک باشد.



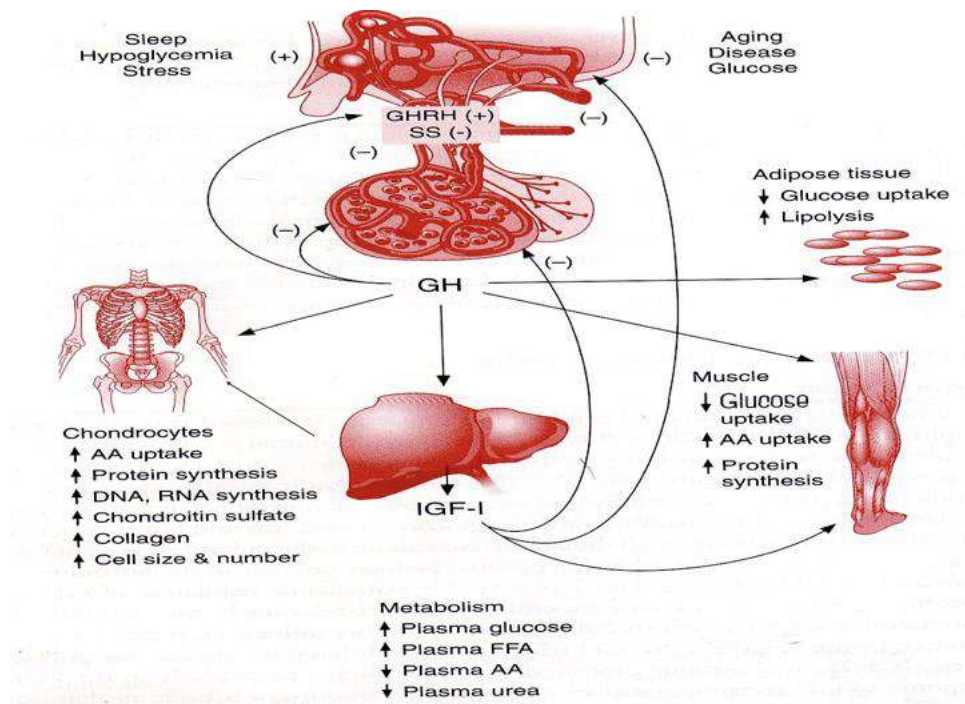
توضیح نمودار: انسولین و هورمون رشد هر کدام می‌توانند سبب رشد و افزایش وزن شوند اما وقتی هر دو با هم ترشح یا تزریق شوند هم افزایی دارند و سبب رشد و افزایش بیشتر وزن بدن می‌شود.

✓ نکته: برای پیشبرد روند رشد توسط هورمون رشد، ترشح انسولین ضروری است!

به شکل زیر و اثرات Fasting Carbohydrate and Protein intake توجه شود.



شکل زیر هم اثرات هورمون رشد را بر اندام های مختلف تفکیک کرده است :



غلظت هورمون رشد در پلاسما در سنین مختلف

۵ تا ۲۰ سالگی: ۶ ng/ml

۲۰ تا ۴۰ سالگی: ۳ ng/ml

۴۰ تا ۷۰ سالگی: ۱,۶ ng/ml (تقریباً ۲۵ درصد مقدار آن در نوجوانی)

در بیمارانی که هورمون رشد به صورت طولانی به آن‌ها داده می‌شود ممکن است مشکلات زیر به وجود بیایند:

مقاومت به انسولین و دیابت، ادم و دردهای مفصلی

به همین دلیل درمان با هورمون رشد معمولاً توصیه نمی‌شود.

اثرات هورمون رشد بر غضروف و سیستم استخوان سازی بدن

۱- افزایش رسوب پروتئین در سلول‌های کندروسیتیک و استئوژنیک که مجموعاً باعث رشد استخوان‌ها می‌شود.

۲- افزایش سرعت تکثیر این سلول‌ها

۳- افزایش تفکیک اختصاصی کندروسیت‌ها به سلول‌های استخوان ساز

یکی از اثرات مهم و در واقع آشکارترین اثر هورمون رشد اثر آن بر اسکلت بدن و رشد طولی است.

مکانیسم های استخوان سازی

۱- از زمان تولد تا سن بلوغ در استخوان‌های متراکم طولی، تبدیل غضروف و استخوان در صفحه اپی فیزی رخ می‌دهد و افراد رشد طولی پیدا می‌کنند چون دائماً کندروسیت‌ها در پاسخ به هورمون رشد به سلول‌های استخوان‌ساز تبدیل می‌شوند.

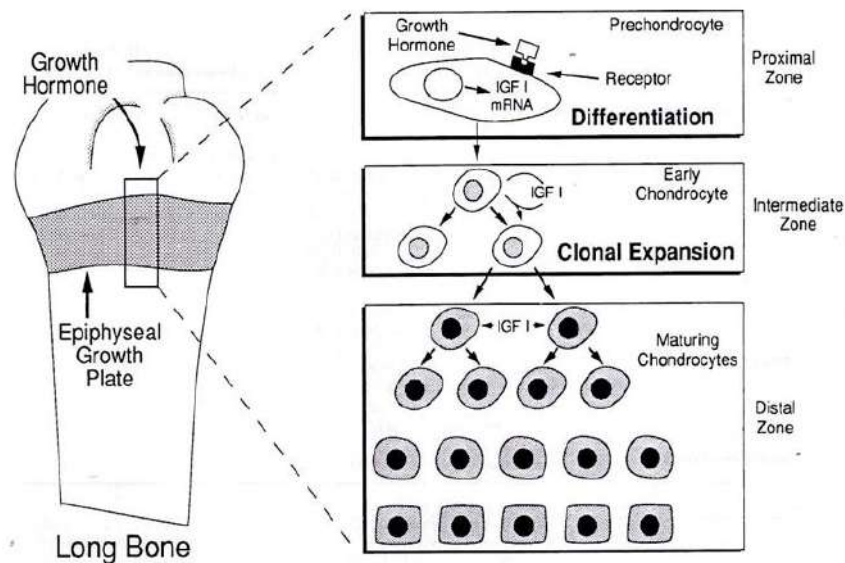
۲- این استخوان سازی بر خلاف نوع اول که تا سن بلوغ بود، تا پایان عمر ادامه دارد. در استخوان‌های اسفنجی و پهن رخ می‌دهد. استئوکلاست‌ها به بافت استخوانی حمله می‌کند و آن را جذب و هضم می‌کنند. درواقع استخوان تخریب می‌شود و از بین می‌رود. سپس استئوبلاست‌ها در آنجا استخوان سازی می‌کنند.

✓ نکته: حدوداً تا میانسالی و پیری تشکیل استخوان به تخریب استخوان غلبه دارد، اما پس از آنکه تخریب بر تشکیل غلبه پیدا کرد پوکی استخوان یا استئوپروز مشاهده می‌شود.

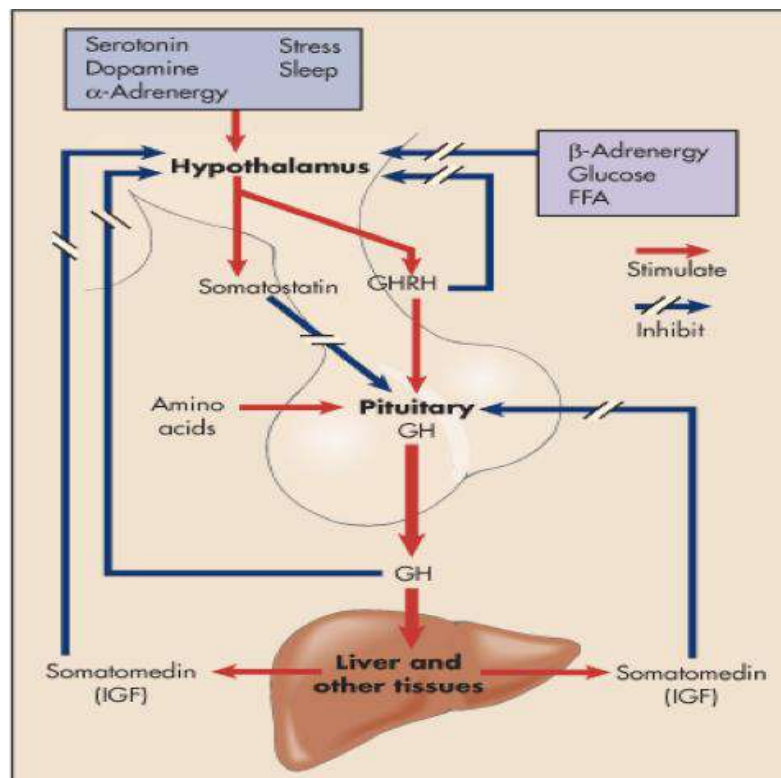
✓ نکته: هورمون بر هر دو نوع استخوان سازی تاثیر دارد. (پس از بلوغ بر استخوان های اسفنجی و پهن و اپی فیز استخوان ها اثر می‌گذارد)

اسلاید: هورمون رشد اکثر تاثیرات خود را از طریق ترکیبات واسطه ای به نام Somatomedins اعمال می‌کند. (GH اثرات کوتاه مدت (۲۰ دقیقه) ولی Somatomedin C اثرات بلند مدت (۲۰ ساعت) دارد)

شکل زیر استخوان سازی در صفحه رشد و رشد طولی را نشان می‌دهد.



این شکل عوامل را نشان می‌دهد که بر محور فیدبک هورمون رشد اثر دارد:



سروتونین، دوپامین، آلفا آدرنرژیک، استرس، خواب و تروما بر هیپوتالاموس اثر می گذارند و آن را تحریک می کنند. GHRH و Somatostatin هردو ترشح می شوند. قاعداً GHRH غلبه دارد و جمع جبری به نفع افزایش ترشح هورمون رشد است. هورمون رشد با تاثیر بر کبد و سایر بافت ها سبب ترشح (IGF) Somatomedin می شود که IGF با فیدبک منفی هم هیپوفیز و هم هیپوتالاموس را مهار می کند. بتا آدرنرژیک، گلوکز و اسیدهای چرب آزاد اثرات مهاری و هیپوتالاموس دارند.

فاکتورهای رشد

(استاد فرمودند این بخش در گایتون نیست ولی بخش مهمی است) هورمون های پروتئینی هستند و بر اساس اندام هایی که آن ها را ترشح می کنند نام گذاری می شوند. (دلیل اینکه به این هورمون ها، فاکتور رشد می گویند این است که با هورمون رشد اشتباه گرفته نشود) مقدار سنتز و ترشح این فاکتورها خیلی کم است و به همین علت دیر کشف شدند. توسط بافت های مختلف به صورت موضعی سنتز و ترشح می شوند و بر فعالیت آن بافت اثر می گذارند. فاکتور های ضد رشد موجود دارد که باعث مهار رشد می شوند و امروزه در درمان سرطان بحث می شوند. فاکتورهای رشد سلول های خونی، اریتروپویتین، اینترلوکین ها، Nerve growth factor/NGF, Epidermal growth factor/EGF از جمله اعضای این خانواده هستند.

۱- فاکتورهای رشد عصبی (تغذیه کننده) Neurotropic Factors :

یکی از آن ها Nerve growth factor/NGF می باشد (اسلاید: برای زنده ماندن نورون های حسی ضروری می باشند و بدون آن نورونها دچار آپوپتوز می شوند. NGF سبب axonal growth و axonal branching می شود. همچنین تخریب نورون ها را کاهش می دهد. در بیماری های التهابی بیان آن افزایش پیدا می کند و التهاب را مهار می کند. ترمیم میلین را افزایش می دهد و به همین دلیل در درمان MS می تواند مفید باشد. اختلال در NGF می تواند سبب بیماری آلزایمر شود).

۲- فاکتورهای رشد اپیدرمی و فاکتورهای مرتبط با آن Epidermal G.F and related F :

EGF و Transforming G.F/TGF عضو این خانواده می باشند. اسلاید: در بسیاری از بافت های انسانی از جمله غدد تحت فکی و پاراتید وجود دارد. علاوه بر بزاق در پلاکت ها، ماکروفاژها، ادرار، شیر و پلاسما دیده می شود سبب حفاظت Oro-esophageal and gastric tissue integrity می شود.

۳- Mitogen GF/ MGF

شامل Platelet Derivate GF/ PDGF و Fibroblast GF/FGF می باشند.

۴- Insulin-like GF/IGF

به دلیل این که می تواند تا حدی اثرات انسولین را تقلید کنند، فاکتورهای رشد شبه انسولینی نامیده شدند و گیرنده هایشان مشابه انسولین می باشد. گیرنده های شان دوتا زیر واحد آلفا و دوتا زیر واحد بتا دارند. IGF به آلفا می چسبد و بتاها به صورت یک آنزیم مثل تیروزین کیناز فعال می شوند.

۵- Blood cell GF

یکی از مهمترین فاکتورهای رشد یک خانواده اریتروپویتین می باشد. اریتروپویتین یک گلیکوپروتئین با ۱۶۶ آمینو اسید می باشد که تنظیم کننده تولید گلبول قرمز است و توسط کبد و کلیه تولید می شود.

یکی دیگر از فاکتورهای این گروه Granulocyte, Macrophage colony stimulating F/GMCSF می باشد. هم GCSF و MCSF وجود دارد اما فاکتور GMCSF خاصیت هر دو را دارد. (استاد فرمودند برای فاکتورهای رشد اسلایدها هم مطالعه شوند)

اختلالات ترشح هورمون رشد

Dwarfism

هورمون رشد از ابتدا ترشح نمی شود. در این مورد برای مثال بیمار ۲۰ ساله مشخصات یک بچه ۷ ساله را دارد.

Gigantism

از ابتدا هورمون رشد بیش از حد ترشح شده و همه اندامهایش از حد رشد کرده اند.

Panhypopituitarism in the adult

همه رده های سلول های هیپوفیزی دچار اختلال شده اند. برای مثال اگر خونرسانی به غده هیپوفیز مختل شود تمام سلول های هیپوفیزی (سوماتوتروپ، لاکتوتروپ و ...) از کار می افتند و ترشح هورمون های هیپوفیز قطع می شود و به دنبال آن ترشح هورمون های محیطی (هورمون های تیروئیدی، آدرنال و ...) هم قطع می شود. سندروم شیهان: اگر در خانم هایی که در حال زایمان در خونریزی شدیدی موقع دفع جفت رخ دهد، ممکن است خونرسانی به هیپوفیز مختل شده و تمام هورمون ها کاهش پیدا کنند. نکته مهم: در مواردی مثل سندروم شیهان که همه هورمون ها باهم کاهش پیدا می کنند اولویت تزریق با هورمون کورتیزول می باشد، چون کورتیزول باعث ایجاد مقاومت بدن در مقابل استرس های وارد شده می باشد.

Acromegaly

افزایش ترشح هورمون رشد بعد از سن بلوغ (به همین دلیل رشد طولی نداریم. استخوان های فک و گردن و دست و جمجمه و بافت های لگن بزرگ می شود)

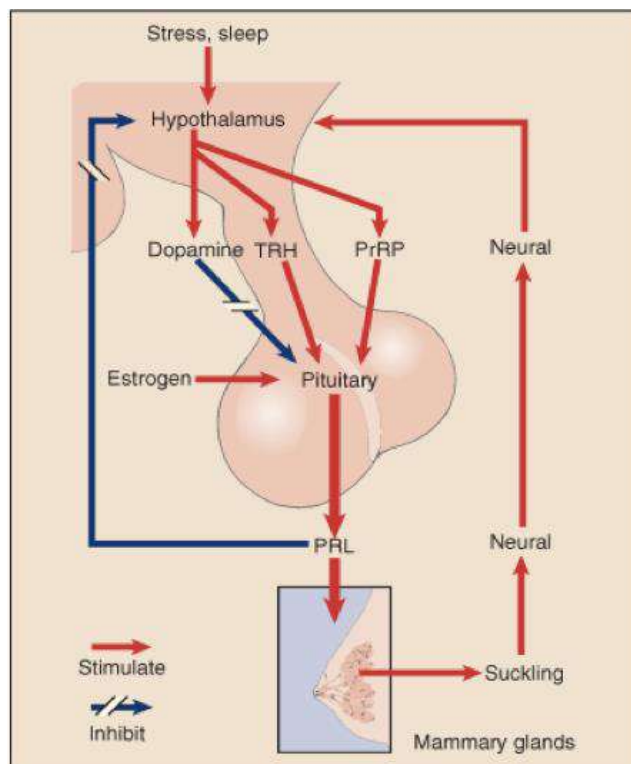
تفاوت Acromegaly و Gigantism: در Gigantism افزایش هورمون رشد از بچگی وجود دارد ولی در Acromegaly بعد از سن بلوغ این افزایش اتفاق می افتد.

پرولاکتین PRL/Prolactin

یکی دیگر از هورمون هایی است که از هیپوفیز ترشح می شود. ۱۹۸ (یا در برخی از رفرنس ها ۱۹۹۹) اسید آمینه دارد. از لاکتوتروپ ها ترشح می شود (اسیدوفیل). در رشد پستان ها و سنتز شیر نقش دارد. شبیه هورمون رشد است و نیمه عمر آن ۲۰ و ۳۰ دقیقه می باشد. استروژن در هنگام حاملگی اثر لاکتوژنوزیس پرولاکتین را در پستان مهار می کند. دقت شود که ترشح شیر تحت تاثیر اکسی توسین می باشد.

تحت تاثیر Prolactin realising hormone/PRH که از هیپوتالاموس ترشح می شود، تولید پرولاکتین افزایش می یابد. دوپامین و Prolactin inhibitory hormone/PIH نیز ترشح آن را مهار می کنند.

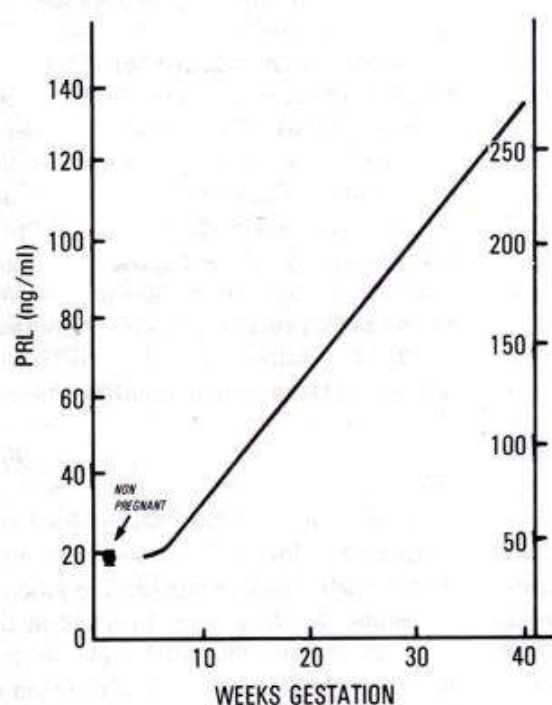
مکیدن پستان توسط نوزاد ترشح P RH را افزایش می دهد.



جدول زیر مقدار پرولاکتین را در سنین مختلف نشان می‌دهد.

Table 13-13 Normal Values of Serum Prolactin

Physiologic conditions	Concentration (ng/mL)
Adult male, postmenopausal female	3-15
Adult cycling female	5-25
Typical prolactinoma patient	>100
Pregnant female, third trimester	100-250
Newborn (1-7 d)	30-250
Prepubertal child	<10



بعضی مواقع تومورهایی وجود دارند که پرولاکتین سنتز و ترشح می‌کنند و باعث می‌شوند که افراد نازا شوند. به همین دلیل پرولاکتین در درمان های نازایی مورد توجه قرار می‌گیرد.

نمودار رو به رو مقدار پرولاکتین را در هفته های مختلف بارداری نشان می‌دهد که شیب افزایشی تندی دارد:

از هیپوفیز سنتز و ترشح می‌شود. گلیکوپروتئینی با وزن ۲۸۰۰۰ دالتون می‌باشد. تحت تاثیر TRH هیپوتالاموس سنتز می‌شود. تولید همه هورمون های تیروئیدی را تحریک می‌کند. هورمون های تیروئیدی با فیدبک منفی روی هیپوفیز، تولید آن را کاهش می‌دهند. CAMP پیک ثانویه اش است. در تمام مراحل سنتز ترشح هورمون های تیروئیدی (۱۰ مرحله) TSH اثر تحریکی دارد اما در مرحله پروتئولیز بیشترین اثر را دارد.

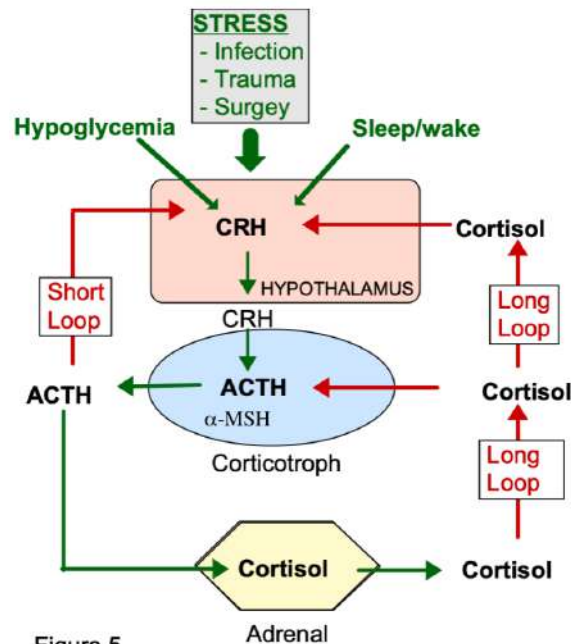
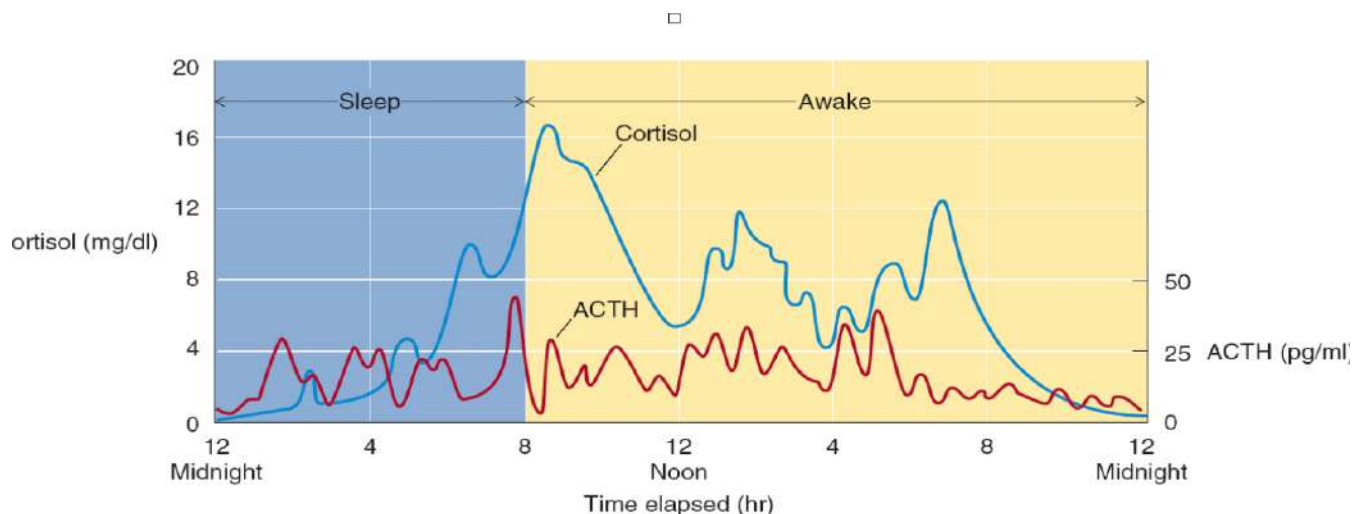


Figure 5

ACTH

از هیپوفیز ترشح می‌شود. در Circadian Rhythm (چرخه خواب و بیداری) اثر دارد: حداکثر مقدار آن در ساعت ۶ تا ۸ صبح است.

Circadian Rhythm of ACTH release



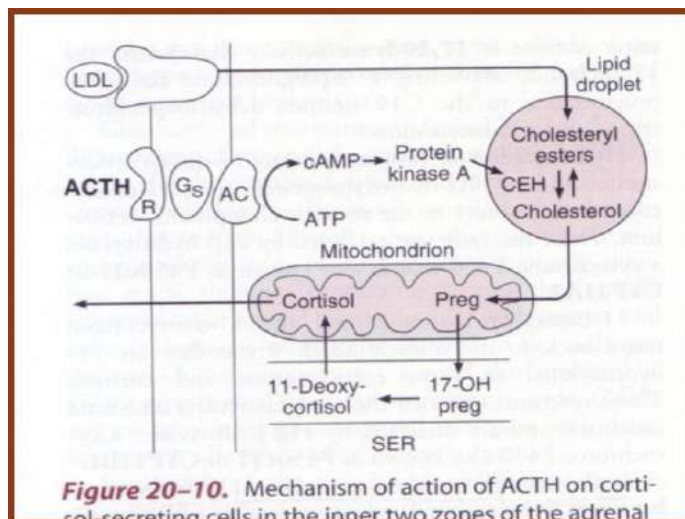
حالت نشاط و سرزندگی که صبح‌ها وجود دارد به خاطر کورتیزول است.

Circadian Rhythm هورمون های کورتیزول، CRH و ACTH تقریبا مشابه هم است.

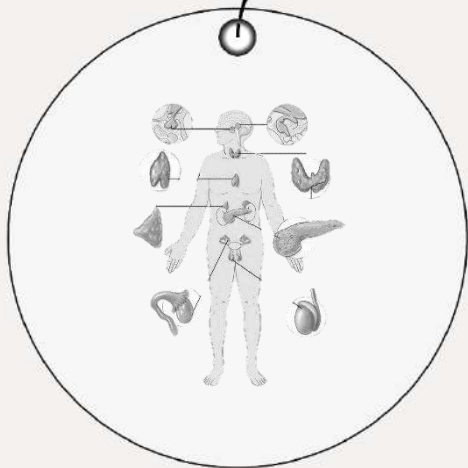
ACTH آدنیل سیکلاز را فعال می کند و cAMP را افزایش می دهد و در نتیجه سنتز و ترشح کورتیزول را افزایش می دهد.

ACTH روی قشر آدرنال اثر می گذارد و تاثیر اصلی اش بر تنظیم و ترشح کورتیزول و گلوکوکورتیکوئیدها است اما بر ترشحات دیگر کورتکس آدرنال نیز می تواند موثر باشد.

استرس، کاهش قند خون، تروما، جراحی، عفونت، بیهوشی، CRH، کاهش کورتیزول، خواب و ADH سبب ترشح ACTH می شوند.



BE09



تاریخ

یکشنبه ۹۸/۲/۲۲

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (عملکرد هورمون های درون ریز پانکراس)

تعداد صفحات

۱۵

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

- امیررضا مرادی
- آبتین مظهری
- زهرا محرمیان معلم



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96

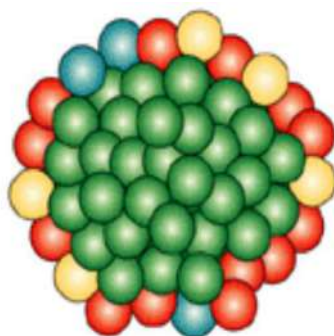


aidin.sh1377@gmail.com

طی جلسات باقی مانده به بررسی سه غده ی پانکراس، آدرنال و تیروئید می پردازیم که مبحث این جلسه در مورد غده ی پانکراس می باشد. غده ی پانکراس از غده های مهم درون ریز بدن است و یکی از ویژگی هایی که دارد این است که ۲ تا قسمت دارد یک قسمت درون ریز و یک قسمت برون ریز، یعنی هم اندوکراین است و هم اگزوکراین. اندوکراین یعنی اون سلول ترشح کننده ی هورمون ترشح خود را داخل خون میریزد که در پانکراس همان جزایر لانگرهانس است و اگزوکراین یعنی سلول ها ترشح خود را داخل مجاری میریزند. که بحث اصلی ما بخش اندوکراین است. این غده دارای جزایر لانگرهانس و سلول های آسینی ترشح کننده ی شیر ی پانکراتیک به داخل دئودنوم و دستگاه گوارش می باشد.

- پانکراس یک لغت یونانی است ک punc به معنی همه ، و creas به معنی اندام های مختلف بدن است ومنظور این است که این غده روی اندام های مختلف بدن اثر میگذارد. شکل کلی پانکراس شبیه ماهی است؛ سر، تنه و دم دارد.
- طول غده ی پانکراس حدود ۱۵-۲۵ cm است و ۵۰-۷۵ gr هم وزنش است. مهم ترین هورمون هایی که ترشح می کند انسولین ، گلوکاگون ، سوماتوستاتین و آمیلین و پلی پپتید پانکراتیک می باشند. بین نیم تا یک و نیم میلیون جزایر لانگرهانس دارد.

تنوع سلول ها در جزایر لانگرهانس



- سلول های الفا: در دور جزایر قرار گرفته اند << گلوکاگون می سازند
 - سلول های بتا: که در مرکز قرار گرفته اند >> انسولین و آمیلین می سازند
 - سلول های دلتا: که مابین این سلول ها قرار می گیرند >> سوماتوستاتین و گاسترین می سازند
 - سلول های Fpp یا F: پلی پپتید پانکراس را ترشح می کند
- بیشترین تعداد سلول ها سلول های بتا می باشند ۶۰-۸۰٪ سلول ها بتا است و در مرکز قرار دارد و حدود ۲۰-۳۰٪ الفا است و ۷-۸٪ آن سلول های دلتا و مقدار متغیری هم سلول های F.

یک سلول دیگری که اخیرا به آن توجه می کنند سلول اپسیلون است که مسئول ترشح ماده ای به نام گرلین که اثرات آن هنوز خیلی شناخته شده نیست، روی جاهای مختلف و هورمون های مختلف اثر میگذارد به عنوان مثال هورمون رشد را تحریک می کند.

ولی هورمون های اصلی ما انسولین و گلوکاگون است و یک مقدار هم سوماتوستاتین. حدود ۵ تا ۱۵ میلیون جزایر لانگرهانس داریم که ۲۰-۳۰٪ گلوکاگون و ۶۰-۸۰٪ انسولین و آمیلین ترشح می کنند و دلتا که در بین سلول های آلفا و بتا است حدود ۷-۸٪ سوماتوستاتین و گاسترین را ترشح می کنند.

- سلول f که pp یا همان پلی پپتید پانکراتیک را ترشح می کند مسیر اثری که دارد در واقع از مسیری است که مربوط به دستگاه گوارش است و معمولا بعد از صرف غذا ترشح می شود و اثراتش برعکس پانکروزیمیل و کوله سیستوکینین است. و مسیرش با مثلا گلوکاگون و انسولین و... متفاوت است.

مهم ترین هورمونی که از پانکراس سنتز و ترشح می شود انسولین است. معمولا هورمون های مختلفی در تنظیم گلوکز پلازما دخالت دارند ولی بیشتر بالا برنده های قند خون هستند، مثل هورمون رشد، کورتیزول، کاتکول آمین ها، گلوکاگون و.. بالا برنده های قند خون هستند. اما یک هورمون که قوی ترین هم هست انسولین است که قند خون را پایین میآورد، سوماتوستاتین هم یک مقدار قند خون را پایین میآورد و آمیلین هم اثراتی شبیه انسولین دارد مثل مهار کردن ترشح گلوکاگون، ولی خیلی هورمون قوی ای نیست که بتوان زیاد به آن توجه کرد.

یک هورمون پلی پپتیدی است یعنی در شبکه ی اندوپلاسمی ریبوزوم دار به شکل pre-pro-insulin سنتز و ترشح می شود. سپس به شکل

pro-insulin وارد گلژی شده و سپس در گرانول های ترشحی به شکل انسولین فعال وارد می شود. وزن انسولین فعال ۶۰۰۰ دالتون می باشد و از دو زنجیره ی A chain و B chain تشکیل شده است. که ابتدا مجموعاً ۵۱ اسید آمینه دارد (یک زنجیره ۲۱ اسید آمینه و دیگری ۳۰ تا دارد). و بین زنجیره ها پیوندهای دی سولفیدی وجود دارد

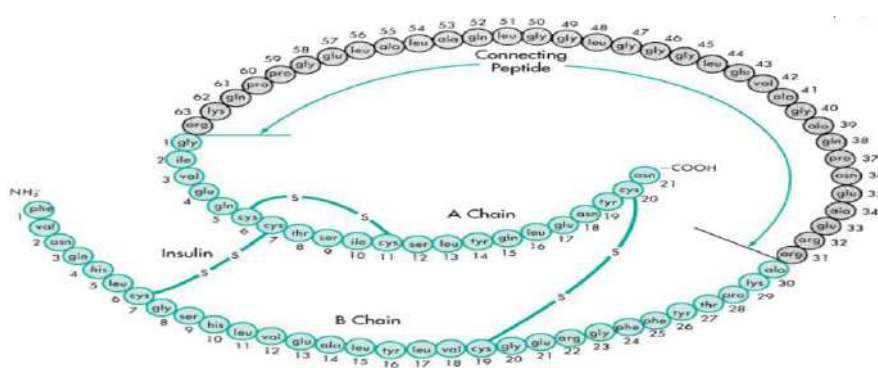
هورمون ها (از نظر ساختمان)

- پلی پپتیدی و پروتئینی
- استروئیدی (دارای ذخیره ی کم یا ذخیره ندارد. در SER تولید می شوند).
- مشتق از اسیدهای آمینه

هورمون های پلی پتیدی

سنتز آن ها در شبکه ی اندوپلاسمی زیر انجام می شود، میزان ذخیره ی آن خوب است و رسپتور آن در سطح غشاء قرار دارد. این هورمون ها ابتدا به صورت pre-pro-hurmon (حاوی ۱۱۱ آمینواسید) سنتز می شوند و بعد pro-hurmon را ساخته و بعد هورمون ساخته می شود.

پرو انسولین وقتی می خواهد به انسولین تبدیل شود دارای ۸۴ اسید آمینه است و هنگامی که می خواهد تبدیل به انسولین شود، یک زنجیره حاوی ۳۳ اسید آمینه از آن جدا می شود که به آن زنجیره پپتید (connecting peptid c) میگویند .



ذخیره ی انسولین ۴ واحد بین المللی در هر Kg می باشد. در افراد بالغ ۲۰۰ واحد حساب می کنیم در واقع ۵۰ kg به بالا را ۲۰۰ واحد بین المللی در نظر می گیریم.

Pro-insulin

اثرات پپتید C خیلی شناخته شده نیست و مقدار جزئی از وظایف انسولین را به آن نسبت می دهیم. و یک سری استفاده هایی از آن (از اندازه گیری آن) می کنیم.

در پرو انسولین بین زنجیره ی a یک پیوند دی سولفید وجود دارد و بین زنجیره های a و b دو پیوند دی سولفید وجود دارد. در c peptid اثرات خیلی مهمی نداریم ولی یک مقدار در تست ها و سیستم های آنزیمی اثر دارد مثلاً ۲,۳ تا سیستم آنزیمی را فعال می کند

به عنوان مثال یکی از آن‌ها NO سنتتاز است (آنزیم سنتز کننده ی نیتریک اسید) و یکی هم پمپ سدیم پتاسیم که C روی آن اثر دارد ولی یک استفاده ی دیگر هم دارد:

در مواجهه با فردی که قند خون پایین دارد ۲ احتمال وجود دارد: یکی این که فرد انسولین زیادی تزریق کرده باشد یا که تومور انسولینما داشته باشد یعنی تومور سلول‌های بتا داشته باشد که انسولین زیاد ترشح می‌شود.

برای تشخیص علت افت قند خون در آزمایشگاه بررسی میکنیم اگر با افزایش انسولین، پپتید C هم بالا بود پس منشا افت قند خون endogenous است و تومور β cell دارد و اگر انسولین بالا و پپتید C پایین بود تزریق انسولین زیاد بوده است. (دیابت)

ما ۲ نوع ترشح انسولین داریم:

۱. basal secretion (ترشح پایه)

۲. stimulated secretion (ترشح تحریک شده)

ترشح basal یعنی در حالت عادی و هنگامی که محرک وجود ندارد این انسولین ترشح می‌شود که این 1u/h است.

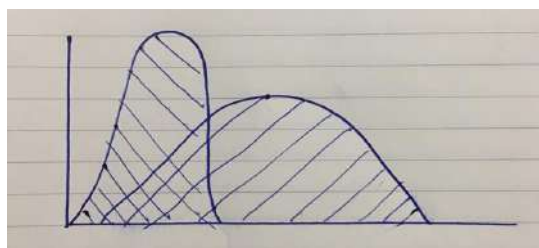
ترشح تحریک شده هنگامی است که گلوکز (محرک) بیاد این ترشح هم ۲ نوع است:

یک موقع گلوکز را خوراکی میخوریم یک موقع هم هست که تزریقی یا وریدی است. اگر گلوکز را تزریق کنیم طی ۳ تا ۵ دقیقه میزان ترشح انسولین به پیک خود میرسد که ۸ تا ۱۰ برابر ترشح پایه است.

اگر گلوکز را خوراکی بدهیم در عرض 0/5- 1h به پیکش که ۶-۸ برابر مقدار پایه است میرسد.

- وقتی که گلوکز را به صورت خوراکی میدهیم میزان کلی (total) انسولینی که ترشح می‌شود بیشتر از زمانی است که گلوکز را تزریقی میزنیم.

۲ نکته وجود دارد: یکی دخالت هورمون‌های گوارشی است، هنگامی که گلوکز را به صورت خوراکی میخوریم هورمون‌های گوارشی را داریم که



مجموعاً باعث افزایش ترشح انسولین می‌شوند مثل گاسترین، سکرترین، cck, GIP و... (البته این‌ها در افزایش ترشح گلوکاگون هم اثر دارند) سطح زیر منحنی (مقدار کل هورمون) در هورمونی که زودتر به پیک می‌رسد و زودتر پایین می‌آید نسبت به هورمونی که دیرتر به پیک می‌رسد و دیرتر پایین می‌آید (که ۳۰ دقیقه تا ۱ ساعت طول میکشد) کم تر است.

ترشح تحریک شده ی انسولین ۲ پیک دارد:

۱. وقتی تحریک می‌آید، بلافاصله انسولین ترشح می‌شود. (انسولین فعالی که در

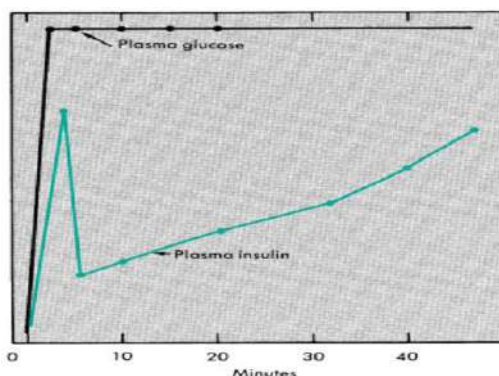
وزیکول‌ها به طور آماده وجود دارد).

۲. فاز کند تری است (وقتی تحریک ادامه پیدا می‌کند سنتز هورمون را به طور کلی

افزایش می‌دهد)

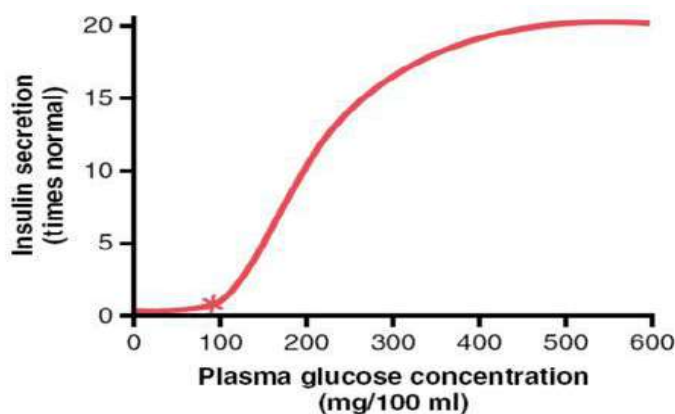
یکی به پیک می‌رسد و پایین می‌آید و بعد آرام آرام باز ترشح انسولین افزایش پیدا می‌کند.

این شکل حساسیت انسولین را نسبت به گلوکز خون نشان می‌دهد.



این موضوع در هورمون‌های دیگر هم صادق است که میگوئیم هنگامی که محرک می‌آید پیک اولی آن هورمون‌هایی است که به صورت آماده شده درون وزیکول‌ها بوده اند که ترشح می‌شوند ولی پیک دومی حاصل سنتز هورمون بعد از حضور محرک است.

همه ی مواد و فاکتورهای مختلف خون باید تنظیم دقیق داشته باشند (بسته به نقش حیاتی‌شان متفاوت است) مثل گلوکز که در همه ی ارگان‌ها نقش اساسی دارد پست‌تنظیم مقدار گلوکز پلاسما باید بسیار دقیق باشد و انسولین هورمونی بسیار قوی برای این کار می‌باشد و مقدار ترشح انسولین بسیار حساس به تغییرات گلوکز می‌باشد. به عنوان مثال در نمودار زیر زمانی که گلوکز پلاسما حدود ۱۰۰ است (FBS یا همان قند ناشتا ۷۰ تا ۱۰۰ یا ۱۱۰ است) مقدار ترشح انسولین کم ولی یک مقدار کم که از ۱۰۰ بالا تر برود یک باره ترشح انسولین با شیب تندی افزایش می‌یابد.



- نیمه عمر انسولین حدود ۵ دقیقه می‌باشد. و بخش عمده ی انسولینی که ما در خون داریم به صورت free-hurmon است.

؟؟سوال: به طور کلی کدام هورمون free-hurmon آن از همه بیشتر است؟

جواب قطعا انسولین است، اگر انسولین در جواب‌ها نبود جواب آلدوسترون می‌شود. (آلدوسترون نزدیک به ۵۰٪ free hormone دارد)

مکانیسم اثر انسولین

هورمون‌ها مکانیسم‌های اثر متفاوتی دارند. مثلا بعضی هورمون‌ها باعث تغییر نفوذ پذیری یون‌های مختلف می‌شوند (مثل neurotransmitter) بعضی‌ها از طریق secondary messenger ها عمل می‌کند. (CAMP, cGMP بعضی‌ها پیک ثانویشان کلسیم و کالمودولین و بعضی‌ها هم DAG است) بعضی از هورمون‌ها زمانی که به رسپتور متصل می‌شوند قسمت داخلی رسپتور آن‌ها مثل یک آنزیم عمل می‌کند که انسولین و فاکتورهای رشد شبه انسولینی در این گروه اند.

انسولین زمانی که به رسپتور خود متصل می‌شود که رسپتورش خیلی سنگین وزن است که ۳۰۰۰۰۰ دالتون وزنش است. ۲ زیر واحد الفا و ۲ زیر واحد بتا دارد که زیر واحدهای الفا بیرون غشا و زیر واحدهای بتا در عرض غشا است و بین الفا و بتا پیوند‌های SS (دی سولفید) وجود دارد.

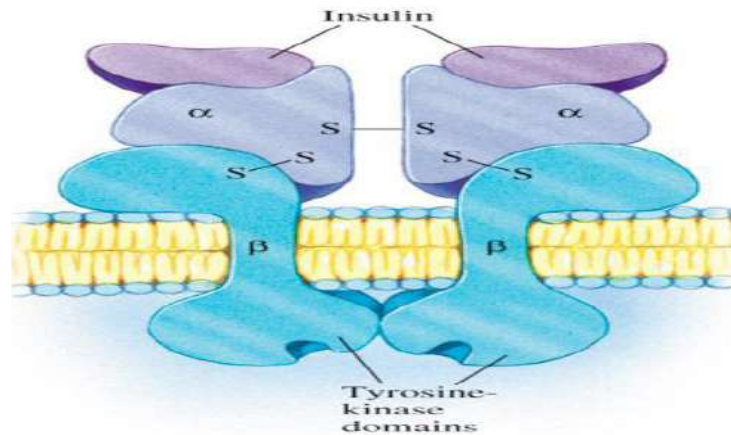
انسولین به یکی از این آلفاها متصل می‌شود، قسمت داخلی از رسپتور که در غشا است (β) فعال می‌شود و مثل آنزیم تیروزین کیناز فعال عمل می‌کند. مسیر فسفوریلاسیون‌های داخل سلول و آنزیم‌های مختلف را به حرکت می‌اندازد و اثرات گسترده ای را در داخل بدن ایجاد می‌کند.

بسیاری از کارهایی که انسولین می‌کند اینگونه است که اثرات خودش را با پایین آوردن CAMP انجام می‌دهد.

- انسولین قند خون را پایین می‌آورد و شکل ذخیره ای مواد را افزایش می‌دهد. (باعث افزایش تولید پروتئین و لیپوزن و گلیکوزن می‌شود). در نتیجه تمام آنزیم‌هایی که در مسیر تولید گلوکز است را مهار می‌کند، (مثل: گلوکونئوزن، گلیکولیز، لیپولیز، پروتئولیز،

رکتوزن) و تمام آنزیم‌هایی که به سمت ذخیره ی انرژی میبرند را فعال می کند (مثل گلیکوژن، لیپوژن و سنتز پروتئین ها) و مسیرهایی که به سمت کاهش قند خون می شود، مثل برداشت گلوکز از پلاسما، ورود گلوکز به سلول در اثر انسولین افزایش پیدا می کند.

رسپتور تیروزین کینازی



همیشه الفا بیرون و بتا در داخل غشاء است و انسولین به جزء آلفا متصل می شود و تیروزین کیناز فعال دیده می شود.

insulin receptor substra (IRS)

در واقع **substra** ی مربوط به رسپتور انسولین می باشد، که از طریق فسفوریلاسیون آنزیم های مختلف عمل می کند یکی از اتفاقاتی که زمانی که انسولین به **receptor** خود متصل می شود می افتد این است که **transport glu-4** را هم فعال می کند و باعث ورود گلوکز به سلول می شود (آن را تسهیل می کند)

- همه ی سلول های بدن برای وارد کردن گلوکز به خود نیازمند انسولین هستند به جز بافت هایی که انحصاراً از گلوکز استفاده می کنند مانند سلول های پانکراس (خود سلول های بتا) سیستم عصبی مرکزی و مغز، شبکه ، اپیتلیوم بیضه ها و اپیتلیوم روده و اپیتلیوم توبول های کلیه .

چگونگی ترشح هورمون انسولین

در سلول های بتا با تولید **NADPH** ابتدا کانال های پتاسیمی حساس به **ATP** را می بندد سپس با تغییرات یونی ایجاد شده کانال های کلسیمی دریچه دار ولتاژی باز می شود و کلسیم وارد سلول می شود و غلظت کلسیم داخل سلولی افزایش پیدا می کند. هر عاملی که باعث افزایش غلظت درون سلولی یون کلسیم شود ترشح انسولین را افزایش می دهد.

کوله سیستوکینین ، پروتئین ، **GS** فسفولیپاز ، **C** استیل کولین ، **IP3** و **DAG** از طریق پروتئین کیناز **C** غلظت کلسیم را افزایش می دهند و به ترشح انسولین کمک می کنند.

گلوکاکون و بتا آدرنرژیک از طریق پروتئین **cAMP** ، **GS** افزایش و در نهایت ترشح انسولین افزایش می یابد.

- ضمن افزایش گلوکز خون مقادیری از گلوکز از خلال **GLUT2** وارد سلول های بتا شده و این گلوکز توسط گلوکوکیناز فسفریله می شود و گلوکز ۶ فسفات به وجود می آید. گلوکز ۶ فسفات دیگر قادر به خروج از سلول نیست.

۱. در ادامه ATP و NAD(P)H تولید می‌شود.
۲. با افزایش غلظت این دو ماده در سلول یک کانال پتاسیم حساس به ATP بسته می‌شود و اجازه ی خروج بیشتر پتاسیم از سلول را نمی‌دهد (این کانال ۵۰ ۶۰ سال است که در سلول بتا و ۱۰ ۱۵ سال است که در قلب شناخته شده است)
۳. پس از افزایش غلظت درون سلولی پتاسیم برای برقراری تعادل یونی غشای پلاسمایی کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ که در مجاورت کانالهای پتاسیمی قرار دارند باز می‌شوند (گایتون: افزایش غلظت درون سلولی پتاسیم منجر به دپلاریزه شدن غشا می‌شود و این تغییر پتانسیل غشا کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ را باز می‌کند).

یک حالت دیگر جهت افزایش غلظت درون سلولی کلسیم از طریق cAMP

هورمون سوماتوستاتین و الفا ۲ ادرنرژیک‌ها از طریق G_i پروتئین‌ها و کاهش cAMP ترشح انسولین را مهار می‌کنند. درحالیکه هورمون گلوکاگون، بتا ادرنرژیک‌ها و هورمون‌های GLP و GIP از طریق G_s پروتئین‌ها غلظت cAMP را افزایش می‌دهند. به دنبال آن غلظت پروتئین کیناز افزایش می‌یابد و در نهایت غلظت کلسیم زیاد می‌شود که به ترشح انسولین کمک می‌کند.

اثرات انسولین

مهم ترین اثر انسولین متابولیسم کربوهیدرات و نتیجه ی نهایی آن کاهش قند خون است. البته انسولین بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها و لیپیدها تاثیر می‌گذارد. برای ورود گلوکز به اکثر سلول‌های بدن به انسولین نیاز است. بعضی سلول‌ها مثل سلول‌های سیستم عصبی، اپیتلیوم دستگاه کلیوی و شش‌ها و نیز سلول β به انسولین نیاز ندارند. بافت‌هایی که انحصاراً از گلوکز استفاده می‌کنند مثل مغز به انسولین نیاز ندارند.

اثر انسولین بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها

- ۱) تحریک برداشت گلوکز از پلاسما توسط اکثر سلول‌های بدن
- ۲) افزایش انتقال گلوکز به داخل سلول‌های مختلف
- ۳) کاهش ورود گلوکز از کبد به خون (کاهش گلیکونئولیز و گلوکونئوژنز)

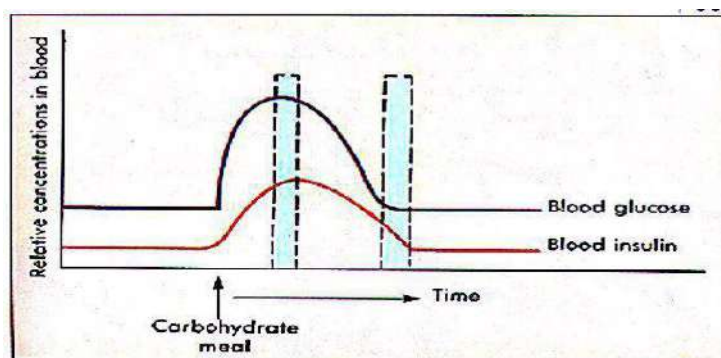


FIGURE 5-15
Blood levels of glucose and insulin after a carbohydrate meal. Note that the peak of blood insulin is reached shortly after the peak of blood glucose, and that insulin levels remain elevated for some time after the glucose has returned to within the normal range. These are indications of the time lag in this feedback system.

توضیح اسلاید: به دنبال افزایش سطح کربوهیدرات در خون تقریباً بلافاصله افزایش سطح انسولین را هم داریم. (اثرات متقابل انسولین و گلوکاگون: انسولین ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند).

گلوکاگون ترشح انسولین را تحریک می‌کند و این کار را به دو روش انجام می‌دهد؛ اولاً افزایش گلوکاگون موجب افزایش قند خون شده که به افزایش ترشح انسولین می‌انجامد. دوماً گلوکاگون با اثر پاراکرین بر سلول‌های بتا ترشح انسولین را افزایش می‌دهد.

اثرات انسولین روی بافت کبد

- (۱) برداشت گلوکز از پلاسما توسط کبد افزایش می‌یابد.
 - (۲) گلوکوکیناز فعال آن را فسفریله می‌کند زیرا گلوکز فسفات قادر به خروج از سلول کبدی نیست و در آن گیر می‌افتد.
 - (۳) گلیکوژن (گلیکوژن سنتتاز) افزایش می‌یابد و گلیکوژنولیز (گلیکوژن فسفریلاز) مهار می‌شود.
 - (۴) گلوکونئوژن (تبدیل آمینواسید به گلوکز) مهار می‌شود و در عوض گلوکز اضافی {گایتون: پس از اینکه تمام ذخایر گلیکوژن تکمیل شدند} به اسید چرب تبدیل می‌شود.
- گلیکوژن ۵ تا ۶ درصد وزن توده ی کبد (۱۰۰ گرم) را تشکیل می‌دهد که اگر تمام هورمون‌های مصرف کننده ی گلیکوژن فعال شوند طی ۴ ساعت مصرف می‌شود.

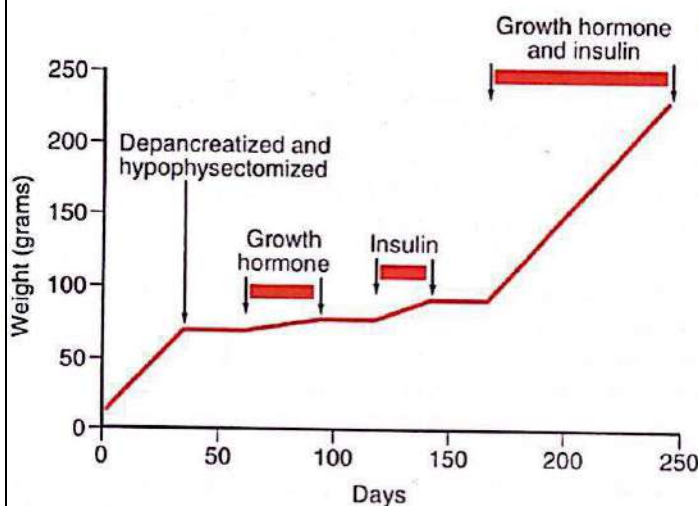
اثر انسولین روی عضلات

- در حالت استراحت نفوذپذیری به گلوکز در عضلات کم است و عضلات انرژی خود را از اسیدهای چرب آزاد کسب می‌کنند. در دو حالت نفوذپذیری به گلوکز زیاد می‌شود:
- (۱) ورزش سنگین و متوسط عضلانی {گایتون: چندان تحت تاثیر انسولین نیست و این افزایش نفوذپذیری بیشتر به دنبال انقباض ماهیچه روی می‌دهد}
 - (۲) مصرف غذاهای غنی از کربوهیدرات (افزایش انسولین نفوذپذیری ماهیچه به گلوکز را افزایش می‌دهد)

اثر انسولین روی متابولیسم پروتئین‌ها

به طور کلی سنتز پروتئین و تمام مراحل مربوط به آن را افزایش می‌دهد

- (۱) باعث انتقال آمینواسیدها به بافت‌های مختلف می‌شود (بعضی آمینواسیدها به انسولین حساس ترند مثل والین و لوسین و ایزولوسین و تیروزین و فنیل آلانین). {گایتون: هورمون رشد اثر مشابهی در افزایش انتقال آمینواسیدها به داخل سلول‌ها دارد اما مجموعه آمینواسیدهای متاثر الزاماً یکی نیستند. هم چنین در جایی دیگر اشاره می‌کند که یکی از دلایل احتمالی اینکه برای رشد هورمون رشد و انسولین هردو لازمند این است که هر کدام بر روند انتقال آمینواسیدهای متفاوتی تاثیر می‌گذارند}.



- (۲) رونویسی از بعضی ژن‌ها افزایش می‌یابد و با تولید mRNA و سپس ترجمه توسط ریبوزوم‌ها و در نتیجه سنتز پروتئین‌ها افزایش می‌یابد (و حرکت ریبوزوم را نیز افزایش می‌دهد).
 - (۳) پروتئولیز مهار می‌شود در نتیجه آمینو اسیدهای آزاد در خون کاهش می‌یابند. در نتیجه ی کاهش آمینواسیدهای آزاد خون که پیش ماده‌های اصلی گلوکونئوژن هستند، گلوکونئوژن (تولید گلوکز) هم کم می‌شود.
- انسولین همانگونه که غلظت گلوکز را در پلاسما پایین می‌آورد غلظت اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه را نیز کم می‌کند.

توضیح اسلاید: در قسمت اول موشی در اختیار داریم که به طور طبیعی رشد می کند. پانکراس و هیپوفیز را برمی داریم و رشد موش متوقف می شود. در قسمت های دوم و سوم با اضافه کردن هورمون انسولین به تنهایی و هورمون رشد به تنهایی تغییر و رشد چندانی مشاهده نخواهد شد. اما در قسمت چهارم ضمن دادن هر دو هورمون به شکل همزمان می بینیم که رشد سرعت می گیرد. بنابراین برای رشد و افزایش توده ی بدنی وجود هورمون های انسولین و رشد همزمان با هم مورد نیاز است.

- برای تاثیر هورمون رشد باید در رژیم غذایی به اندازه کافی کربوهیدرات وجود داشته باشد.

اثر انسولین بر چربی ها

در صورت کمبود انسولین لیپولیز افزایش و لیپوژنز کاهش می یابد. در نتیجه غلظت پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد و کلسترول و فسفولیپید نیز افزایش می یابد. به دنبال این اتفاق کتوز و اسیدوز پیش می آید و باعث افزایش تولید استواستیک اسید در کبد می شود. (در دیابت هم کتواسیدوز دیابتی داریم که ممکن است منجر به اغما شود).

- انسولین سنتز اسید چرب در کبد را افزایش می دهد و همچنین باعث مهار لیپاز حساس به هورمون می شود.
- انسولین باعث افزایش انتقال گلوکز به سلول چربی می شود.
- با توجه به تاثیر هورمون انسولین در سنتز چربی ها و پروتئین ها این هورمون آنابولیک است.
- مهمترین عامل رشد در دوران جنینی، هورمون انسولین است.
- انسولین باعث کاهش ترشح گلوکاگون می شود اما گلوکاگون باعث افزایش ترشح انسولین می شود. سوماتواستاتین (از هیپوتالاموس ترشح می شود) همه جا نقش مهاری دارد لذا هم باعث کاهش ترشح انسولین می شود و هم باعث کاهش ترشح گلوکاگون می شود.

اثرات انسولین از نظر زمانبندی

- (۱) ظرف چند ثانیه: ۸۰ درصد سلول های بدن (گایتون: بجز سلول های مغزی که نفوذپذیریشان به گلوکز تحت تاثیر انسولین نیست) نفوذپذیری بیشتری به گلوکز پیدا می کنند (سریعترین اثر).
 - (۲) ظرف حدود چند دقیقه: افزایش نفوذپذیری سلول ها به امینواسید، پتاسیم، فسفات و منیزیم.
 - (۳) ظرف ۱۰ تا ۱۵ دقیقه: تغییر (افزایش) فعالیت آنزیم های درون سلولی.
 - (۴) آهسته ترین اثر: افزایش فرایندهای رونویسی و ترجمه. (بر روی فرایند رونویسی اثر آهسته تری نسبت به فرایند ترجمه دارد).
- آمیلین که همراه با انسولین از سلول های بتا ترشح می شود عملکردی شبیه به انسولین دارد و مقداری باعث کاهش ترشح گلوکاگون می شود. و بعد از صرف غذا اثری بر سرعت تخلیه ی معده دارد که در حقیقت ورود گلوکز به خون را کمی کند می کند. در مورد اثرات آمیلین اختلاف نظر وجود دارد. در مسیرهای سیگنالینگ مغز هم دخیل می باشد. و مقداری هم باعث تحریک ترشح انسولین می شود. و تولید گلوکز در کبد را کاهش می دهد. و همراه انسولین در بیماران دیابتی استفاده می شود.

جدول کاملی برای عوامل موثر بر ترشح انسولین

Increased by		Decreased by
•D-glucose	•Glucagon-like peptide I	•Fasting
•Galactose	•Gastric inhibitory polypeptide	•Exercise
•Mannose	•Secretin	•Endurance training
•Glyceraldehyde	•Cholecystokinin	•Somatostatin
•Protein: Arg, Lys, Leu, Ala	•Vagal activity	•Galanin
•Ketoacids	•Acetylcholine	•Pancreastatin
•Free fatty acids	•β-adrenergic activity	•Interleukine I
•Potassium	•Sulfonylurea drugs	•α2-adrenergic activity
•Calcium		•Prostaglandin E2
•Glucagon		•Diazoxide

گلوکاگون

از سلول‌های الفای پانکراس ترشح می‌شود. ۲۹ آمینواسید دارد و تک زنجیره ای ست. نیمه عمرش ۶ دقیقه است. اثراتش برعکس انسولین است ولی به اندازه ی انسولین هورمون قدرتمندی نیست. هورمونی پپتیدی است و تمام نکاتی که درباره ی این گروه از هورمون‌ها میدانیم درباره اش صدق می‌کند. انتروگلوکاگون مولکول بزرگتری نسبت به گلوکاگون است و ۶ دقیقه نیمه عمر دارد و در کبد و کلیه متابیزه می‌شود.

گلوکاگون اثر خود را از طریق تولید CAMP و فعال سازی پروتئین کیناز آ اعمال می‌کند و هدف نهایی اش افزایش قند خون است.

- انسولین روی همه ی بافت‌ها اثر می‌گذارد مانند کبد و ماهیچه و چربی (که قبلاً بحث شد) و کلیه (افزایش بازجذب گلوکز) اما گلوکاگون فقط از طریق کبد اثرش روی قند خون را اعمال می‌کند.

اعمال گلوکاگون

اثر روی کربوهیدراتها

تحریک گلیکوکونولیز (مهمترین اثر)

تحریک گلوکونئوزن (آهسته تر)

مهار سنتز گلیوکوزن در کبد

اثرات گلوکاگون بر متابولیسم لیپیدها

لیپولیز را افزایش می‌دهد و در نتیجه غلظت اسیدهای چرب آزاد در خون افزایش می‌یابد.

اثرات دیگر

(۱) تحریک سلول‌های بتای پانکراس

(۲) تحریک تولید کتکول آمین که خود قند خون را بالا می‌برند.

(۳) افزایش قدرت انقباضی قلب (اما تا کنون استفاده ی دارویی برای آن مطرح نشده است).

(۴) ترشح صفرا و کلسی تونین

- به دنبال تزریق گلوکاگون به یک حیوان قند خون مداوم بالا می‌رود. در ۴ ساعت ابتدایی این افزایش قند خون به دنبال مصرف گلیکوزن و در ادامه به دنبال گلوکونئوزن خواهد بود.

- گلوکاگون و انسولین هر دو به غلظت قند خون بسیار حساسند. انسولین گلیکولیز را افزایش می‌دهد و گلوکاگون آن را کاهش می‌دهد.

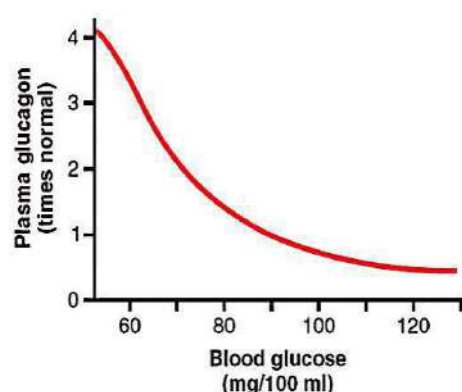


Figure 78-10 Approximate plasma glucagon concentration at different blood glucose levels.

غلظت هورمون‌ها در خون بسیار کم اما اثرات گسترده ای دارند. با وجود غلظت بسیار کم هورمون‌ها در خون (در حد پیکو و نانوگرم) دلیل اثرات گسترده ی هورمون‌ها چیست؟

واکنش‌هایی که در پاسخ به وجود هورمون‌ها به صورت سلسله وار و آبشاری انجام می‌شوند به طوریکه محصول یکی واکنش دهنده ی بعدی است و واکنش بعدی در سطح انرژی و گستره ی بالاتری انجام می‌شود. در نتیجه پاسخ به مقدار اندک هورمون گسترده است.

نحوه ی عمل گلوکاگون در سلول

Factors Influencing Glucagon Release



Stimulation	Inhibition
•Amino acids •Gastrointestinal polypeptide hormones •Catecholamine •Exercise •Growth Hormone •Glucocorticoid	•Glucose •Insulin •Free fatty acids

۱) فعال سازی آنزیم آدنیلات سیکلاز

۲) تولید cAMP

۳) فعال سازی پروتئین تنظیم کننده ی پروتئین کیناز

۴) فعال سازی پروتئین کیناز

۵) فعال سازی فسفریلاز بی کیناز

۶) تبدیل فسفریلاز B به فسفریلاز A

۷) تبدیل گلیکوژن به گلوکز فسفات

۸) دفسفریله کردن گلوکز فسفات و آزاد سازی اش از کبد به خون

با توجه به شکل آمینواسیدهایی که باعث تحریک ترشح

گلوکاگون می‌شوند: آلانین ، سرین ، گلیسین ، سیستئین ، ترئونین.

- علاوه بر موارد جدول بالا انواع محرک‌ها شامل: CCK ، GIP ، گاسترین، کورتیزول، ورزش، عفونت ها، استرس و بتا ادرنرژیک
- مهارکننده‌ها شامل: سوماتواستاتین ، سکرین، کتون بادی ها، انسولین، آلفا ادرنرژیک، GABA

نحوه ی تنظیم و کنترل جزایر لانگرهانس

الف) متابولیک

گلوکز و اسیدهای چرب و آمینواسیدها

گلوکز

افزایش گلوکز با تحریک سلول‌های بتا موجب افزایش انسولین می‌شود.

کاهش گلوکز با تحریک سلول‌های آلفا سبب افزایش گلوکاگون می‌شود.

امینواسیدها

دو جمله ی مهم:

۱. هم انسولین را افزایش می‌دهند و هم گلوکاگون را (خصوصا لوسین).
۲. اگر غذایی هم غنی از آمینواسید و هم کربوهیدرات باشد آمینواسیدها اثر کربوهیدرات بر افزایش انسولین را تشدید می‌کنند.

اسیدهای چرب و کتون بادی ها

این اثر در انسان ها ضعیف تر است. سبب افزایش انسولین و تا حدی کاهش ترشح گلوکاگون می شوند.

ب) هورمون ها

- (۱) انسولین گلوکاگون را مهار و سوماتواستاتین را مهار می کند.
- (۲) گلوکاگون انسولین را تحریک و سوماتواستاتین را تحریک می کند.
- (۳) سوماتواستاتین گلوکاگون را مهار و انسولین را مهار می کند.
- (۴) هورمون های گوارشی
- (۵) هورمون رشد و تیروکسین و گولوکوکورتیکوئیدها برای رشد سلول های کبدی لازمند و اثر مثبت دارند.
- (۶) استروژن و پروژسترون انسولین را افزایش می دهند.
- (۷) سکرتین فقط می تواند تولید انسولین را تحریک کند و روی گلوکاگون تاثیری ندارد.

ج) عصبی

- (۱) الفا ۲ ادرنرژیک کاهش فعالیت جزایر
- (۲) بتا ادرنرژیک افزایش فعالیت جزایر
- (۳) اثر سروتونین و دوپامین و پروستاگلاندین ها و دستگاه پاراسمپاتیک مشخص نیست.
- (۴) مابقی موارد در جداول بالا

سوماتواستاتین

چه آن که در هیپوتالاموس تولید می شود و چه محصول پانکراس چهارده امینواسید دارند. نیمه ی عمر ۲ دقیقه است. همه جا اثرات مهاری دارند. هر عامل مربوط به غذا خوردن تحریکش می کند (مثلا افزایش گلوکز خون). مهارکننده هورمون رشد است.

- تنها اثر مثبت آن این است که با کاهش حرکات دودی لوله ی گوارش سبب افزایش جذب می شود. (زمان بیشتری ایجاد می کند).
- یکی از موارد مهم در سیستم بدن ما تنظیم مواد مختلف است. ورود خیلی از مواد با خروجشان همیشه در تعادل است (مثل کلسیم، فسفر، ید)

قند باید تنظیم خیلی دقیقی داشته باشد. دیابت و مشکلات مربوط به قند خون در ایران و جهان بسیار شایع اند و بهتر است توجه دقیقی به این مشکل داشته باشیم. برای اندازه گیری قند خون کیت های مختلفی وجود دارد ولی معمولا قند خون ناشتا ۷۰-۱۰۰ میلی گرم در هر ۱۰۰ سی سی خون است.

FBS= 70-100 mg/100cc

مکانیسم های کنترل قند خون

بعد از خوردن غذا قند خون بالا میرود اما حدود ۱-۲ ساعت بعد مکانیسم های تنظیم قند به کار می افتند و قند خون را پایین می آورند. در حقیقت یک ساعت بعد از غذا خوردن قند خون تا حدود ۱۴۰ می تواند افزایش یابد و بعد از آن پایین می آید و به حدود ۱۰۰ میرسد.

Control Mechanism:

Liver

Insulin and glucagon

Hypoglycemia

Early

Late

قند، منبع انرژی خیلی خوبی برای اندام های مختلف است، بنابراین کاهش آن از حد طبیعی، آسیب زنده است. بعضی از اندام ها انحصاراً قند مصرف می کنند؛ مثل سلول های مغزی، شبکیه و اپیتلیوم تستیس ها. کاهش غلظت گلوکز برای این اندام ها بسیار آسیب زنده است.

افزایش قند خون

زمانی که قند خون بالا می رود، فشار اسمزی مایع خارج سلولی افزایش میابد. برای تنظیم فشار اسمزی، آب از سلول های بافت های مختلف به مایع خارج سلولی انتقال میابد. به همین دلیل است که تمام بافت های بدن در معرض دهیدراتاسیون قرار میگیرند زیرا باید آب خود را برای تنظیم کردن فشار اسمزی از دست بدهند.

با گذر زمان، عارضه های مختلفی از افزایش قند خون کشف می شد، مثل کاتاراکت (که عارضه ی چشمی است)، عوارض کلیوی، زخم پا و... اما امروزه میدانیم که از افزایش قند خون هیچ عضو و بافتی در امان نیست، بافت هایی که علائم را زودتر نشان می دهند (مثل چشم و کلیه) به دلیل حساس تر بودن آن ها به افزایش قند خون می باشد.

وقتی قند خون از ۱۸۰ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی بالاتر رود، قند در ادرار ظاهر می شود. (در گذشته می گفتند ادرار شیرین می شود)؛ برای تنظیم غلظت ادرار، آب هم به همراه قند دفع می شود. (پس با بالا رفتن قند خون آب از سلول ها به مایع خارج سلولی کشیده می شود و وقتی غلظت قند از ۱۸۰ بیشتر شود، این آب را از ادرار دفع می کند).

اگر فرد دائماً آب از دست رفته را جایگزین کند، کمتر آسیب ببیند؛ در غیر این صورت سیستم های بدنش دچار مشکل می شوند.

مشکلاتی که منجر به افزایش قند خون می شوند

۱) انسولین یا ترشح نمی شود و یا کم ترشح می شود (دیابت تیپ ۱).

۲) انسولین ترشح می شود ولی رسپتور آن کم است.

۳) حساسیت رسپتور به هورمون کم شده (پاسخ رسپتور به هورمون ضعیف است).

{ طبق گایتون شماره ۲ و ۳ دیابت ملیتوس نوع ۲ هستند }

به دلیل تفاوت در نوع دلایل، درمان های دارویی نیز برای این حالت ها متفاوت است.

در دیابت تیپ ۱، تزریق انسولین یا کاشت یا پیوند سلول های بتا انجام می شود. همچنین مواد مختلفی هستند که سلول های بتا را تحریک کرده و باعث ترشح انسولین می شوند.

توضیح حالت شماره ۲: مثلاً در افراد چاق تعداد رسپتورها کاهش پیدا می کند؛ فرد انسولین دارد ولی رسپتور هایش کم اند. کاهش وزن نیز برای اصلاح همین اختلال است.

پاتوفیزیولوژی دیابت ملیتوس

کاهش انسولین منجر به: کاهش متابولیسم گلوکز در سلول ها/ افزایش اسید های چرب آزاد شده از ذخایر لیپیدی/ خالی شدن پروتئین بافت ها می شود.

ناهنجاری ها

دهیدراتاسیون داخل سلولی و خارج سلولی و در نتیجه شوک، اسیدوز و کما

توضیح: این افراد قادر به استفاده گلوکز نبوده و از چربی‌ها استفاده می‌کنند؛ نتیجه‌ی آن می‌تواند کتوز، کتواسیدوز دیابتی و مشکلات مشابه باشد.

علائم و نشانه‌ها

پلی دیپسیا(پرنوشی)، پلی اوریا(ادرار زیاد)، پلی فاژیا(پرخوری)، کاهش وزن بدون رژیم یا فعالیت خاص، دیر التیام یافتن زخم‌ها، خشکی و خارش پوست، بی حسی و سوزش و خارش در پاها، تاری دید، خستگی.

لازم به ذکر است علت پرخوری عدم ورود گلوکز به مرکز گرسنگی(هیپوتالاموس) می‌باشد؛ زیرا ورود گلوکز وابسته به انسولین بوده و در نبود انسولین، احساس گرسنگی به فرد دست می‌دهد.

غلظت بالای گلوکز به صورت طولانی مدت، منجر به آسیب بافتی می‌شود. وقتی قند خون در طولانی مدت به طور مناسبی کنترل نمی‌شود، رگ‌های خونی در بافت‌های متعدد بدن شروع به عملکرد غیر طبیعی کرده و دچار تغییرات ساختاری می‌شوند که منجر به نرسیدن خون کافی به بافت‌ها می‌شود. این اختلال باعث افزایش ریسک حمله‌های قلبی، سکته، رتینوپاتی و کوری، مشکلات اعصاب محیطی و سیستم اتونوم، بیماری‌های end-stage کلیه و ایسکمی و gangrene اندام‌ها می‌شود.

این افزایش غلظت طولانی مدت همچنین باعث آسیب و مشکلات عملکردی در اعصاب محیطی می‌شود (peripheral neuropathy) و مشکلات عملکردی سیستم اتونوم نیز وجود دارد. این اختلالات می‌تواند منجر به رفلکسهای معیوب قلبی-عروقی، مشکل در کنترل مثانه، کاهش حس در قسمتهای انتهایی بدن (extremities) و سایر علائم تخریب اعصاب محیطی شود.

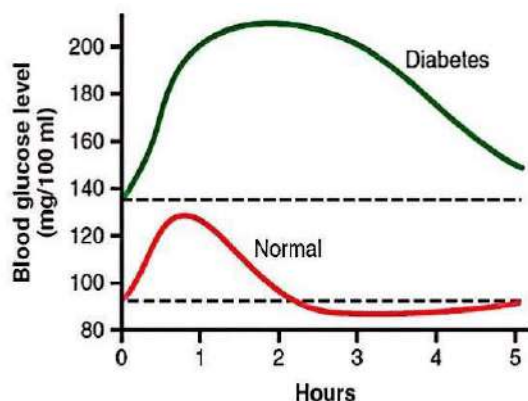
علائم ثانویه

فشار خون بالا(به دلیل مشکلات کلیه) و آترواسکلروزیس(رسوب چربی در عروق مختلف)(به علت متابولیسم غیرطبیعی لیپیدها(گایتون:مصرف اضافه‌ی چربی‌ها در کبد باعث افزایش کلسترول خون و رسوب آن در رگ‌ها می‌شود)) {طبق گایتون همین نرسیدن خون کافی به بافت‌ها در آترواسکلروزیس، آسیب بافتی ناشی از افزایش قند خون را تقویت می‌کند}

✓ نکته: دیابت ملیتوس باعث اسیدوز متابولیک و تنفس عمیق و تند می‌شود.

عوارض

تاری دید، کوری، آسیب به شبکه، سیستم عصبی، کلیه، دندان‌ها و دهان(ایجاد ضایعات دهانی)، مشکلات قلبی و عروقی(به دلیل رسوب چربی)، زخم‌های پا(زخم پای دیابتی، چون زخم را حس نمی‌کنند و روی آن راه می‌روند و بعد از مدتی کف پایشان سیاه می‌شود) که می‌تواند منجر به عفونت، gangrene و قطع عضو شود.



توضیح شکل: در فرد نرمال قندخون حدود ۱۰۰ است و بعد از غذا خوردن(تا حدود ۱ ساعت بعد) به ۱۲۰-۱۴۰ میرسد اما در افراد دیابتی قبل از صرف غذا حدود ۱۴۰ است و بعد از غذا به ۲۰۰ یا بالاتر از آن رسیده و مدت زمان طولانی تری طول میکشد تا دوباره پایین بیاید. اساس تست تحمل گلوکز هم مشابه همین شکل است.

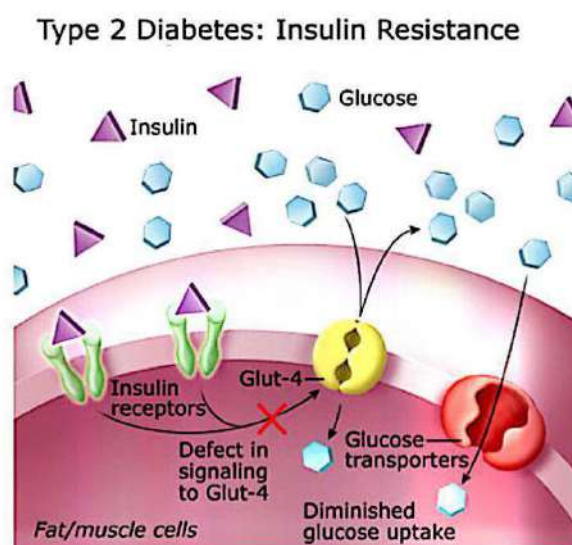
figure 78-12 Glucose tolerance curve in a normal person and in person with diabetes.

مقاومت به انسولین

این افراد انسولین دارند ولی ریسپتور پاسخی که باید بدهد را نمی‌دهد.

این اختلال در افرادی که چاق هستند، افراد دارای سندروم کوشینگ (افزایش گلوکوکورتیکوئیدها)، آکرومگالی (افزایش هورمون رشد)، افراد دارای تخمدان‌های پلی سیستیک (PCO) و همچنین در دوران حاملگی دیده می‌شود که البته بعد از اتمام حاملگی این مشکل رفع می‌شود. سایر دلایل این اختلال (طبق اسلایدها)، وجود آنتی بادی علیه ریسپتور انسولین، موتاسیون ریسپتور انسولین، لیپودیستروپی و هموکروماتوزیس می‌باشند.

✓ نکته: چاقی، مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک عموماً قبل از دیابت ملیتوس نوع ۲ وجود دارند



علائم سندروم متابولیک (سندروم X)

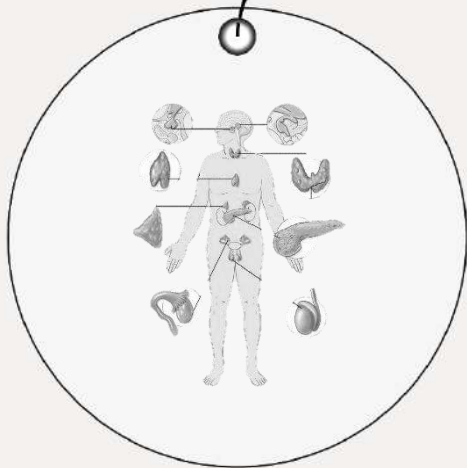
چاقی (مرکزی)، مقاومت به انسولین، هایپر گلیسمی ناشتا، افزایش فشار خون، اختلالات لیپیدی (افزایش تری گلیسریدها و کاهش HDL)

مقایسه ی دیابت ملیتوس نوع ۱ و ۲

	Type I	Type II
Age at Beginning	Usually under 20	Usually above 40
Body Mass	↓ (Thin) abnormal	Obese
Plasma Insulin	↓ or empty	Normal to ↑ at beginning
Plasma Glucagon	↑ it can be suppressed	↑, resistant to suppression
Plasma Glucose	↑	↑
Insulin Susceptibility	Normal	↓
Treatment	Insulin	↓ Weight, Insulin, Drugs*

درمان دارویی دیابت نوع ۲ : Metformin – Sulfonyl urea - Tiazolidondions

BE10



تاریخ

یکشنبه ۹۸/۲/۲۲

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (عملکرد هورمون های تیروئید)

تعداد صفحات

۱۲

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

- عرفان شریفی
- پارسا محمدی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

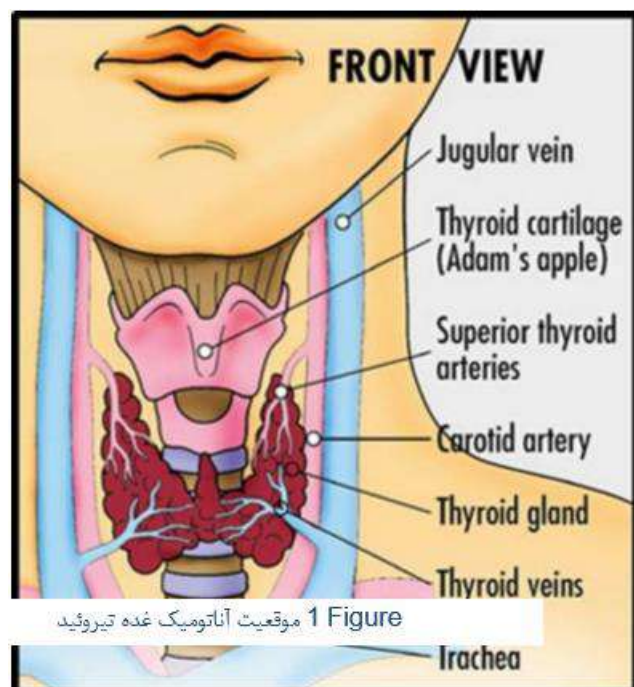
همان طور که در جلسات قبل هم بررسی شد، هورمون‌ها پیک شیمیایی هستند که از غدد درون ریز به جریان خون ترشح شده و سبب بروز پاسخ در سلول‌های هدف که دارای گیرنده اختصاصی آن هورمون هستند، عمل می‌کنند.

یکی از مهم‌ترین غدد درون ریز بدن انسان، غده تیروئید است و هورمون‌های تیروئیدی (T_3 و T_4) و هورمون کلسی‌تونین را به جریان خون ترشح می‌کند. هورمون‌های تیروئیدی در اکثر بافت‌ها و سلول‌های بدن رسپتور دارند، این هورمون‌ها کاتالیزور می‌باشند و بیشتر واکنش‌های زیستی را تسریع می‌کنند. البته عملکرد کلی این هورمون‌ها قابلیت جمع‌پذیری دقیقی ندارد و ممکن است در یک بافت سبب تحریک دو فایند متفاوت و بعضاً متضاد شوند.

هورمون‌های تیروئیدی از نظر ساختمان شیمیایی و عملکرد در بافت‌های مختلف شباهت‌های بسیاری دارند اما با هورمون کلسی‌تونین تفاوت‌های زیادی دارند. کلسی‌تونین یک هورمون پپتیدی است که منجر به کاهش کلسیم پلاسما می‌شود و در جلسات بعد به آن پرداخته می‌شود. هورمون‌های تیروئیدی از لحاظ ساختار شیمیایی، دسته هورمون‌های مشتق از آمینو اسیدها هستند؛ این هورمون‌ها از آمینو اسید تیروزین مشتق شده‌اند.

واحدهای عملیاتی تیروئید که هورمون‌های اصلی یعنی T_3 و T_4 را سنتز و ترشح می‌کنند فولیکول‌ها هستند. وزن این غده حدود ۲۵ تا ۳۰ گرم و ابعاد آن $۴ \times ۲ \times ۵$ سانتی‌متر می‌باشد. در جنین ۲ ماهه قابل شناسایی است و به صورت یک جوانه (دیورتیکول) از اپیتلیوم حلق پایین می‌آید و مجرای Thyroglossal را می‌سازد که از کف زبان به غده تیروئید متصل می‌شود. با رشد جنین کپسولی آن را فرا می‌گیرد و با نفوذ به درون پارانشیم غده، آن را لوبوله می‌کند. در هفته یازدهم جنینی، مقدار T_4 و TSH، و در هفته بیست و یکم، T_3 قابل اندازه‌گیری می‌باشد. هر لوبول غده تیروئید از ۴۰ تا ۲۰ فولیکول تشکیل شده است.

هر فولیکول مجموعه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیومی مکعبی است (سلول‌های فولیکولار) که ماده‌ی کلونید را احاطه کرده است. این ماده کلونید حاوی پروتئین Thyroglobulin است که با اتصال به هورمون‌های تیروئیدی سبب ذخیره سازی آن‌ها در ماده کلونیدی است. در لابه لای سلول‌های فولیکولار، سلول‌هایی به نام پارافولیکولار یا سلول‌های C قرار دارند که مسئول ترشح کلسی‌تونین می‌باشند. البته همه جا منظور از هورمون‌های تیروئیدی T_3 و T_4 می‌باشد نه کلسی‌تونین.



از نظر آناتومی، غده تیروئید در جلوی غضروف تیروئید حنجره قرار گرفته است و دارای دو لوب چپ و راست، تنگه یا Isthmus و لوب پیرامیدال می‌باشد. این غده تقریباً به موازات مهره‌های C5 تا T1 قرار دارد و در سطح خلفی آن ۴ عدد غده پاراتیروئید قرار گرفته‌اند.

از پشت غده تیروئید اعصاب راجعه حنجره ای (recurrent laryngeal nerve) عبور می‌کنند که ممکن است در جراحی‌های تیروئید آسیب ببینند، در این جراحی‌ها همچنین ممکن است غدد پاراتیروئید هم آسیب ببینند یا حتی به طور کامل برداشته شوند، به همین دلیل است که باید در عمل تیروئیدکتومی، به مجاورت‌های بالینی غده تیروئید توجه کرد. بی‌دقتی جراحان در این عمل، باعث می‌شود تا

معمولاً پس از عمل‌های تیروئیدکتومی بیمار دچار هیپوکالسمی می‌شود و نمی‌تواند به خوبی صحبت کند. البته، غده پاراتیروئید قابلیت ترمیمی بالایی دارد؛ به طوری که حتی با سالم باقی ماندن بخشی از یکی از غده‌های پاراتیروئید، تنظیم کلسیم بدن مختل نمی‌شود و با تکثیر سلولی دوباره به شرایط پیش از عمل باز می‌گردد.

خون رسانی به قسمت های فوقانی لوب ها، بر عهده ی شریان های تیروئیدی فوقانی است که از شریان کاروتید خارجی منشأ می گیرند و قسمت تحتانی لوب ها توسط شریان تیروئیدی تحتانی که شاخه ای از شریان ساب کلاوین است، تغذیه می شوند.

معاینه ی غده تیروئید:

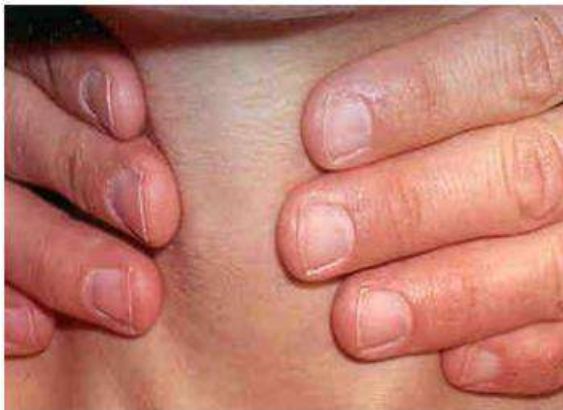


Figure 2 نحوه لمس کلانیک غده تیروئید

بیمار بر روی صندلی می نشیند و پزشک در پشت سر بیمار قرار می گیرد. انگشت اشاره را روی غده قرار می دهد اما فشار نمی دهد و از بیمار می خواهد که آب دهان خود را قورت دهد، تیروئید باید مانند عبور یک برگه کاغذ زیر پوست احساس شود و هر چیزی غیر از این حالت، غیر طبیعی و پاتولوژیک است.

معاینه بیش از حد تیروئید ممکن است موجب تحریک غده شود، در این حالت ضربان قلب بیمار بالا می رود و فرد احساس گر گرفتگی می کند.

برای اینکه غده وظیفه ی خود را به درستی انجام دهد، ۳ شرط لازم است:

۱. غده از لحاظ آناتومیک، ابعاد نرمالی داشته باشد و در وضعیت طبیعی قرار گرفته باشد.

۲. TSH به اندازه کافی از غده هیپوفیز ترشح شود.

۳. یونید به مقدار کافی در دسترس سلول ها باشد.

هورمون های تیروئیدی به طور کلی، به عنوان کاتالیزور تعداد زیادی از آنزیم های موجود در بدن انسان عمل می کنند و سبب افزایش سرعت انجام واکنش های زیستی در بدن می شوند. هم چنین تولید گرما در بدن و تعداد ضربان قلب را بالا می برند. این هورمون ها میزان مصرف اکسیژن را افزایش می دهند. در ادامه به تفصیل، به اعمال هورمون های تیروئیدی پرداخته خواهد شد.

ید

این عنصر، از جمله عناصر کمیاب (elements trace) بدن ماست. حداقل مقدار دریافت روزانه ی آن باید ۷۰-۱۰۰ میکروگرم باشد. منبع اصلی ید غذاهای دریایی می باشد، مقدار کمی هم از آب آشامیدنی و تجزیه ی مواد ید دار در بدن حاصل می شود. افزایش بیش از حد ید موجود در رژیم غذایی، استعداد ابتال به بیماری های مختلف تیروئیدی به ویژه هایپر تیروئیدیسم را که به بیماری هاشیموتو (disease s'Hashimoto) معروف است و نوعی بیماری خودایمنی می باشد، بالا می برد. در کشورهایی مثل ژاپن که جزیره جزیره اند و سواحل زیادی دارند به دلیل وجود مقدار زیاد ید در جلبک های مورد مصرفشان نیاز به مصرف ید در نمک ندارند. یکی از موارد غنی از ید موجودات دریایی هستند. در کشور ما وقتی ید را به نمک اضافه کردند تبلیغ کردند که مردم نمک ید دار بیشتر مصرف کنند و مصرف نمک بالا رفت و مشکلات ایجاد کرد. مصرف ید به صورت غیر مستقیم بهتر است. مثلاً نمک ید دار را به غذای دام ها اضافه کنیم و از گوشت این دام ها تغذیه کنیم.

حدود ۹۵٪ درصد (۸۰۰۰ میکروگرم) ذخیره ی ید در غده تیروئید است و قسمت اعظم دفع ید از بدن انسان، از راه کلیه هاست. فارغ از میزان کلی ید ورودی به بدن، حداکثر برداشت ید از خون به وسیله پمپ ید در غشای سلول های فولیکولی تیروئید، روزانه حداکثر ۱۲۰ میکروگرم است که ۶۰ میکروگرم آن برای تولید هورمون مصرف شده و مابقی از بدن دفع می شود.

شاخص تعیین کمبود ید، اندازه گیری میزان ید دفع شده در ادرار در ۲۴ ساعت است:

- اگر میزان دفع روزانه بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم بود، فرد مبتال به کمبود ید نیست.

- اگر کمتر از ۱۰۰ میکروگرم بود، فرد دچار کمبود ید شده است.

مقادیر مورد نیاز ید برای کودکان نزدیک ۱۰۰ میکروگرم در روز، برای بزرگسالان ۱۵۰ میکروگرم در روز و برای زنان باردار ۲۰۰ میکروگرم در روز است.

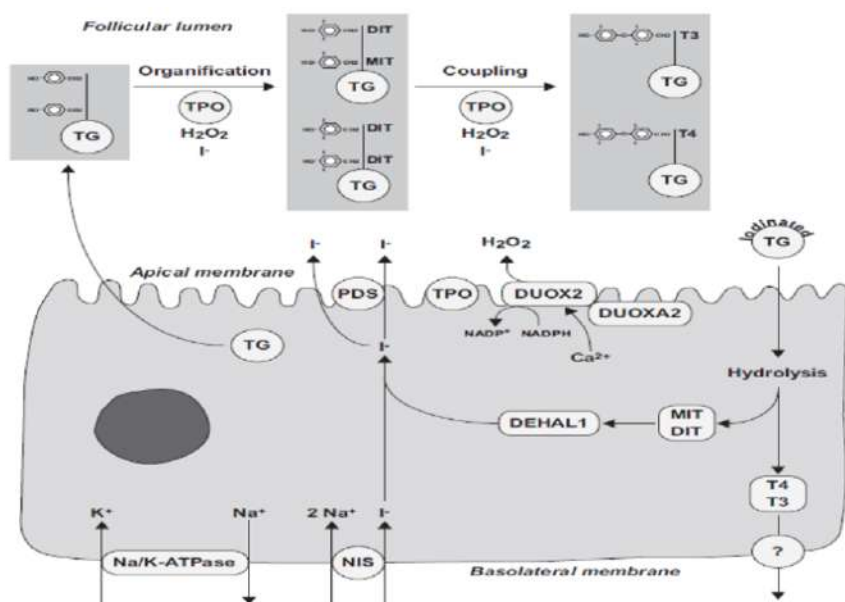
سنتز هورمون های تیروئیدی

یک فرآیند ده مرحله ای است که تمام مراحل آن توسط هورمون TSH تحریک می شود.

۱. Trapping

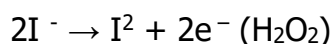
به دام انداختن یا جذب ید توسط سلول های فولیکولی، trapping نام دارد. پمپ یدور با مصرف انرژی شیمیایی (با انتقال فعال بالا) ذخیره شده در مولکول های ATP، باعث افزایش غلظت درون سلولی ید تا ۳۰ برابر غلظت آن در پالسمای می شود. (در فعالیت حداکثری این پمپ، غلظت ید در درون سلول تا ۲۵۰ برابر غلظت آن در خون افزایش می یابد.) فعالیت این پمپ توسط برخی مواد

مختل می شود؛ مثل پرکلرات، تیوسیانات و نیترات که به دلیل شباهت ساختاری با ید برای اتصال به این پمپ با ید رقابت کرده و می توانند ید را از مسیر سنتز هورمون خارج کنند و فرد دچار هایپوتیروئیدیسم می شود. پمپ یدور یک پروتئین ناقل برای ید و سدیم است که سبب ورود ید به سلول های فولیکولی غده تیروئید به روش هم انتقالی می شود و فعالیت آن به صورت موازی با پمپ سدیم-پتاسیم است.



۲. Oxidation

ید وارد شده به سلول های فولیکولی I⁻ می باشد که برای اتصال به تیروزین باید به I₂ تبدیل شود، این عمل توسط آنزیم تیروئید پراکسیداز (TPO) طبق واکنش رو به رو انجام می شود که برای عملکرد به H₂O₂ و NADPH نیاز دارد.



نقص در ژن سازنده آنزیم تیروئید پراکسیداز سبب می شود که فرآیند ساخت هورمون های تیروئیدی مختل شود و فرد به نوعی از هایپوتیروئیدیسم مبتلا شود.

۳. Synthesis of thyroglobulin

به موازات ورود ید، سنتز تیروگلوبولین هم انجام می‌شود. تیروگلوبولین (Tgb) یکی از گلوبولین های سنگین بدن است که از تعداد زیادی آمینو اسید ساخته شده است. حدوداً ۱۰۰ تا از آمینو اسیدهای این پروتئین، تیروزین می‌باشد. غلظت آن در خون خیلی کم است و ازدیاد آن می‌تواند نشانگر سرطان تیروئید باشد.

تیروگلوبولین بستری برای سنتز هورمون های تیروئیدی مهیا می‌کند و شکل گیری هورمون های تیروئیدی در زنجیره آمینو اسیدی تیروگلوبولین انجام می‌شود.

۴. Exocytosis of thyroglobulin

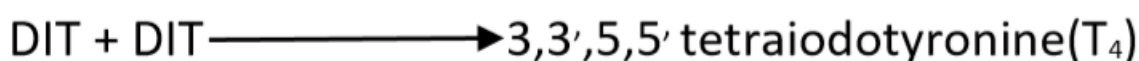
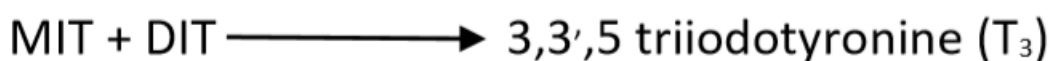
تیروگلوبولین سنتز شده از راه اگزوسیتوز وارد ماده کلوئیدی می‌شود. ماده کلوئیدی که وسط فضای فولیکولی هست سرشار از تیروگلوبولین است.

۵. Iodination

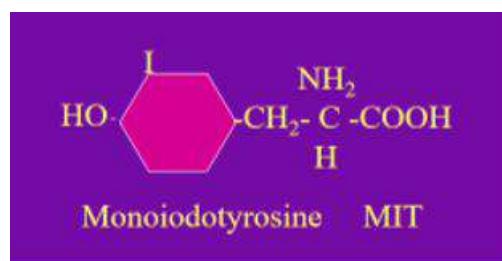
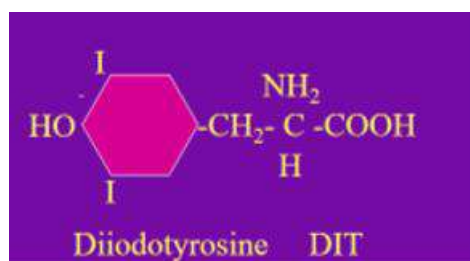
مرحله ی بعدی Iodination یا ید دار شدن تیروگلوبولین است که به آن Organification یا آلی شدن هم گفته می‌شود. در پایان این مرحله در اثر اتصال ۱ یا ۲ اتم ید در جایگاه های کربن ۳ و ۵ به آمینو اسید های تیروزین موجود در زنجیره تیروگلوبولین، به ترتیب MIT(Monoiodothyrosine) یا DIT(Diiodothyrosine) حاصل می‌شود.

۶. Coupling

در اثر فرآیندی به نام coupling ، MIT و DIT های حاصله (روی یک مولکول تیروگلوبولین) به هم متصل شده و طبق واکنش های زیر T3 و T4 تولید می‌کنند.



۱/۳ ید وارد شده به سلول های فولیکولار، در ساخت DIT ، ۱/۳ در ساخت T4 (تیروکسین) ، ۱/۴ در ساخت MIT و کمتر از ۵درصد در ساخت T3 مصرف می‌شود.



۷. Pinocytosis

پینوسیتوز قطره کلوییدی به درون سلول فولیکولی است که ، TSH آن را فعال می‌کند.

۸. Proteolysis

درون سلول لیزوزوم‌ها به قطره کلوییدی پینوسیتوز شده حمله می‌کنند و آنزیم‌های هیدرولاز لیزوزومی آن را می‌شکنند. در نتیجه منجر به تولید DIT و MIT و T3 و T4 و دیگر آمینو اسیدهای سازنده تیروگلوبولین خواهند شد.

۹. De-Iodination

آنزیم De-Iodinase با عمل خود، DIT و MIT را به تیروزین و ید می‌شکند و ید آنها دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۱۰. Secretion

مرحله بعدی ترشح T3 و T4 به درون خون می‌باشد. این عمل از طریق انتشار تسهیل شده صورت می‌گیرد؛ زیرا مولکول‌های بزرگی هستند و از راه انتشار ساده نمی‌توانند منتقل شوند.

انتقال هورمون‌های تیروئیدی در خون

90 % هورمون تولیدی تیروئید، T4 (تیروکسین) و ۱۰٪ آن T3 است.

99.5 % هورمون‌های تیروئیدی متصل به پروتئین هستند و 0.5% دیگر به حالت آزاد است. غلظت پلاسمایی T4 بسیار بالاتر از T3 می‌باشد و عملکرد هورمون را انجام می‌دهد و این 99.5 % متصل به پروتئین انتقالی، به صورت ذخیره در خون حضور خواهند داشت. اگر سنتر هورمون‌های تیروئیدی قطع شود، به دلیل ذخیره بالای هورمون، تا ۳ الی ۴ ماه علائم کمبود ظاهر نمی‌شود.

هورمون‌های تیروئیدی توسط پروتئین‌های زیر در خون منتقل می‌شوند:

80% متصل به TBG (globulin binding Thyrosine) در کبد ساخته می‌شود (پروتئین اختصاصی). ۲/۳ از جایگاه‌های اتصالی آن آزاد و مابقی آن به T3 و T4 متصل است.

5% متصل به آلبومین

15% متصل به prealbumin

3.0 درصد از مقدار پلاسمایی هورمون T3 به صورت hormone free آزادانه در خون حرکت می‌کند؛ در حالی که تنها 0.03 درصد از کل مقدار پلاسمایی T4 به صورت هورمون آزاد است. دلیل مقدار کم هورمون آزاد T4 میل ترکیبی بالای آن با تیروگلوبولین است. (قدرت اتصال T4 شش برابر قوی‌تر است) نیمه عمر T3 کمتر از T4 است. T3، کمتر از ۲۴ ساعت و T4 ۶ تا ۷ روز است.

نکته: درصد T3 آزاد بیشتر از T4 آزاد است؛ در حالی که درباره مقدار هورمون آزاد این دو نمی‌توان اظهار نظر کرد.

برای مقایسه‌ی مقدار باید غلظت پلاسمایی هر هورمون را در درصد هورمون آزاد ضرب کنیم و سپس مقایسه کنیم.

T ₃	T ₄	
10%	90%	مقدار هورمون تولید شده از غده تیروئید
پایین تر	بالا تر	غلظت پلاسمایی
0.3%	0.03%	درصد هورمون آزاد
24 ساعت	6 تا 7 روز	نیمه عمر
---	6 برابر	میل ترکیبی با تیروگلوبولین
4 برابر	---	قدرت عملکردی در بافت ها

جدول 1: مقایسه ویژگی های مختلف هورمون های تیروئیدی

بیشترین مقدار T₃ در بافت های محیطی از T₄ حاصل می شود و قدرت عملیاتی آن ۴ برابر T₄ است . وقتی T₄ به بافت ها می رود یک ید از دست داده و به T₃ تبدیل می شود. وقتی هورمون های تیروئیدی بخواهند عملیاتی کار بکنند باید T₄ به T₃ تبدیل شود (TSH این واکنش را هم تشدید می کند)

چرا نمیگوییم T₄ پروهورمون T₃ است؟ چون پروهورمون هیچ اثر بیولوژیکی ندارد؛ در حالی که تیروکسین همه اثرات T₃ را دارد ولی با شدت کمتر . در شرایط غیرطبیعی، در بافت های مختلف ممکن است در صدی از T₄ به T₃ reverse یا rT₃ (تیروزین معکوس) تبدیل شود که هیچ اثر بیولوژیکی ندارد؛ مثلاً در گر سنگی زیاد، بیماری های مزمن کبدی و کلیوی و مصرف برخی داروها این حالت دیده می شود ولی عالیم کم کاری تیروئید در این حالت دیده نمی شود؛ چون تیروکسین همه اثرات T₃ را با شدت کمتر اعمال می کند. در واقع اگر به هر دلیلی تبدیل T₄ به T₃ مختل شود، عالیم کم کاری غده تیروئید بروز نمی کند؛ زیرا هورمون T₄ تا حدی اعمال بیولوژیک T₃ را پوشش می دهد.

رِسپتور های این هورمون ها درون هسته قرار دارد و پس از اتصال هورمون به گیرنده، کمپلکس ایجاد شده به DNA می چسبد و سبب افزایش بیان برخی از ژن ها (ژن های هدف) می شود که نتیجه آن تولید mRNA برای ساخت آنزیم های مورد نیاز است.

عملکرد ها

افزایش متابولیسم پایه (BMR)

افزایش ترشح هورمون های تیروئیدی، BMR را ۶۰ الی ۱۰۰ درصد افزایش می دهد؛ درحالی کاهش ترشح آن ها، سبب کاهش BMR تا ۴۰ درصد می شود. در گذشته، برای تخمین زدن میزان ترشح هورمون های تیروئیدی از BMR بیمار کمک گرفته می شد. به این صورت که اگر فردی دارای میزان متابولیسم بالایی بود، فرض می شد که میزان ترشح هورمون های تیروئیدی فرد بالاست.

هورمون های تیروئیدی در اغلب بافت های بدن سبب افزایش متابولیسم پایه می شوند.

همچنین باعث افزایش تولید انرژی و افزایش مصرف اکسیژن و گرما در بدن می شوند؛ چه به صورت مستقیم و چه غیرمستقیم. یعنی، ترشح هورمون های انرژی زا (هورمون رشد و انسولین، کتکول آمین ها و گلوکوکورتیکوئید ها) را فعال می کند و منجر به تولید گرما می شوند. ترشح هورمون های تیروئیدی برای سنتز و ترشح GH و پرولاکتین لازم است.

متابولیسم پروتئین‌ها

موجب افزایش کاتابولیسم، موجب تحریک سنتز پروتئین‌ها خواهند شد و اگر زیاد ترشح شوند، اگر هورمون‌های تیروئیدی در حد فیزیولوژیک باشند پروتئین‌ها خواهند شد.

متابولیسم کربوهیدرات

افزایش گلیکوژنولیز و افزایش جذب گلوکز از روده در مقادیر بالای هورمون‌های تیروئیدی رخ می‌دهد که نتیجه آن افزایش قند خون است. در واقع اثرات مختلفی روی میزان قند خون دارد. هم چنین سبب تسهیل ورود گلوکز به بافت‌های چربی و ماهیچه‌ها می‌شود که این عمل موجب کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز می‌شود. در نتیجه نمی‌توان با قطعیت گفت که هورمون‌های تیروئیدی به طور کلی موجب افزایش یا کاهش قند خون می‌شوند. پس با انسولین در تنظیم قند خون همکاری دارد. افزایش گلیکوژنز در مقادیر کم هورمون‌های تیروئیدی صورت می‌گیرد که نتیجه آن کاهش قند خون است. در افراد مبتلا به هایپرتیروئیدیسم که دیابت مخفی داشته باشند، چون تست تحمل گلوکز مختل می‌شود، به دلیل اثرات هورمون‌های تیروئیدی روی متابولیسم قند‌ها، علائم دیابت بروز می‌کند.

ویتامین‌ها

نیاز به کوفاکتورهای آنزیم‌های مختلف مثل ویتامین‌ها را در بدن افزایش می‌دهند، این هورمون‌ها به علت افزایش استفاده از آنزیم‌ها در بدن هایپرتیروئیدیسم می‌تواند منجر به کمبود برخی از ویتامین‌ها در بدن شود.

متابولیسم لیپید

هم لیپولیز و هم لیپوژنز را افزایش می‌دهد ولی اثر افزایشی آن بر روی لیپولیز بیشتر است و به طور کلی موجب می‌شود تا حجم بافت چربی و ذخیره چربی در بدن کاهش پیدا کند. هم چنین کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما را کاهش می‌دهد؛ چون بیان گیرنده‌های غشایی LDL را در سلول‌های کبد افزایش می‌دهد. در فرد مبتلا به هایپوتیروئیدیسم کلسترول خون بالا می‌رود که موجب رسوب کلسترول در دیواره عروق و افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی خواهد شد.

رشد و نمو

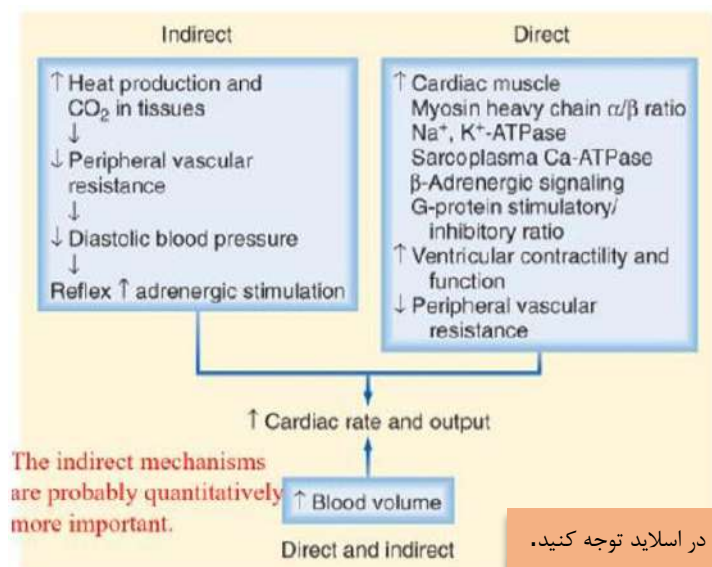
بخش عمده‌ای از فرآیند رشد در دوران جنینی، برعهده ژن‌هاست. این هورمون، یکی از هورمون‌هایی است که برای رشد و نمو بدن و سیستم عصبی و اسکلتی الزم است. بخش مهمی از اثرات آن بعد از به دنیا آمدن جنین است. البته در دوران جنینی هم در حد ناچیزی اثر دارد. در فرد دچار هایپوتیروئیدیسم، رشد و نمو استخوان و سیستم عصبی دچار اختلال خواهد شد. این افراد دچار اختلال در ارتباطات روحی و مغزی می‌شوند.

سیستم قلبی - عروقی

به طور همزمان هم تعداد ضربان قلب و هم قدرت انقباض عضله قلبی را بالا می‌برد که به تبع آن برون ده قلبی و فشار سیستولیک افزایش می‌یابد. از طرف دیگر با بالا بردن متابولیسم پایه بافت‌ها منجر به تولید گرما، اتساع عروق محیطی و در نهایت کاهش فشار دیاستولیک خواهد شد. پس این هورمون‌ها موجب افزایش فشار سیستولیک و کاهش فشار دیاستولیک خواهد شد. ضربان بالا، علامت خوب برای تشخیص هایپرتیروئیدیسم است. پس اثرات آن بر سیستم قلبی عروقی مشابه تحریک سمپاتیک و شرایط تب می‌باشد.

نکته: افراد دارای پرکاری تیروئید معمولاً به دلیل نارسایی قلبی از دنیا می‌روند؛ زیرا در این افراد کاتابولیسم پروتئین‌ها افزایش یافته، در نتیجه عضله قلبی به تدریج تحلیل می‌رود.

یکی از روش‌های دفع گرما تبخیر و تعریق است. به این منظور خون بیشتر به سمت عروق محیطی می‌رود و اتساع عروق محیطی را داریم. در نتیجه فشار دیاستولیک پایین می‌افتد.



نکات اسلاید: هورمون‌های تیروئیدی سبب افزایش القای بیان ژن پروتئین‌های α-MHC می‌شوند که خاصیت ATPase بالاتری نسبت به β-MHC دارد. هم‌چنین با افزایش گیرنده‌های β-adrenergic سبب ایجاد خاصیت ionotropic و chronotropic ماهیچه قلبی می‌شوند. این هورمون‌ها با فعال‌سازی محور رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون سبب افزایش بازجذب سدیم در کلیه و در نتیجه افزایش حجم خون می‌شوند.

اثر بر دستگاه تنفس

با افزایش مصرف O₂ و تولید CO₂ در بافت‌های محیطی، نیاز به مبادله گازهای تنفسی افزایش می‌یابد. لذا، هورمون‌های تیروئیدی تعداد و عمق تنفسی را افزایش می‌دهند.

اثر بر دستگاه گوارش

میل به غذا، حرکات دودی و میزان ترشحات دستگاه گوارش را بیشتر می‌کنند. در افراد مبتال به پرکاری تیروئید اسهال مقاوم به دارو (داروهای گوارشی) و در افراد مبتال به کم‌کاری تیروئید یبوست مشاهده می‌شود.

اثر بر عضلات اسکلتی

هورمون‌های تیروئیدی سبب افزایش قدرت انقباضی عضلات می‌شوند اما در هر دو حالت پرکاری و کم‌کاری تیروئید، ضعف عضلانی دیده می‌شود. در حالت پرکاری تیروئید، ضعف عضلانی به دلیل افزایش میزان کاتابولیسم پروتئین‌ها رخ می‌دهد.

نکته: لرزش ظریف عضلانی (fine tremor muscle) (۱۰ الی ۱۵ بار در ثانیه) در پرکاری تیروئید دیده می‌شود. (با پارکینسون که نوعی لرزش عضلانی خشن است، اشتباه نشود)

اثر بر دستگاه عصبی

تمام فعالیت‌های سیستم عصبی را تحریک می‌کند. باعث افزایش هوشیاری، ظرفیت حافظه و قدرت یادگیری می‌شود. در فرد مبتال به پرکاری تیروئید، خستگی عصبی، عصبانیت، نگرانی و اضطراب دیده می‌شود. این افراد با وجود احساس خستگی، نمی‌توانند بخوابند. در فرد مبتال به کم‌کاری تیروئید، حالت گیجی و خواب‌آلودگی مشاهده می‌شود.

اثر بر سایر غدد و هورمون ها

مکانیسم های آنزیمی مختلف را فعال می کند و نیاز به انسولین را افزایش می دهند؛ زیرا قند خون را مکرراً تغییر می دهند.

هر دو مسیر ساخت و تخریب استخوان را تحریک می کند. لذا، نیاز بدن به ترشح PTH (پاراتیروئید) را افزایش می دهد؛ زیرا متابولیسم کلسیم و فسفر را تشدید می کند. متابولیسم کورتیزول را فعال کرده و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش می دهند.

هم در آقایان و هم در خانم ها وجود هورمون های تیروئیدی برای فعالیت (میل) جنسی و فعالیت در سمت غدد جنسی لازم است (هم در پرکاری و هم در کم کاری هر دو جنس دچار اختلال در فعالیت های جنسی می شوند).

اثر بر دستگاه ادراری

جریان خون و فیلتراسیون گلومرولی را افزایش می دهد.

TABLE 19-5 Physiologic effects of thyroid hormones.

Target Tissue	Effect	Mechanism
Heart	Chronotropic and Inotropic	Increased number of β -adrenergic receptors Enhanced responses to circulating catecholamines Increased proportion of α -myosin heavy chain (with higher ATPase activity)
Adipose tissue	Catabolic	Stimulated lipolysis
Muscle	Catabolic	Increased protein breakdown
Bone	Developmental	Promote normal growth and skeletal development
Nervous system	Developmental	Promote normal brain development
Gut	Metabolic	Increased rate of carbohydrate absorption
Lipoprotein	Metabolic	Formation of LDL receptors
Other	Calorigenic	Stimulated oxygen consumption by metabolically active tissues (exceptions: testes, uterus, lymph nodes, spleen, anterior pituitary) Increased metabolic rate

Modified and reproduced with permission from McPhee SJ, Lingarra VR, Ganong WF (editors): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.

کنترل و تنظیم ترشح هورمون های تیروئیدی

ترشح هورمون های تیروئیدی توسط سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز و با مکانیسم فیدبک منفی کنترل می شود. در فرآیند کنترل ترشح هورمون های تیروئیدی، اثر فیدبک منفی روی هیپوفیز بیشتر و مؤثرتر از هیپوتالاموس است. به عنوان مثال اگر به فرد مبتال به پرکاری تیروئید TRH تزریق کنیم، میزان TSH بالا نمی رود؛ زیرا تحت تأثیر میزان بالای هورمون های تیروئیدی در خون، میزان TSH کم شده و به علت اثر قوی فیدبک منفی روی هیپوفیز، میزان TSH پایین می ماند و بالا نمی رود.

وقتی به فردی TSH تزریق می کنیم در نیم ساعت هورمون های تیروئیدی اش بالا می رود. TSH هر ده مرحله را فعال می کند. TSH گلیکوپروتئین ترشح شده از هیپوفیز است؛ از طریق مسمیر سمیگنالین CAMP و گیرنده های GS عمل می کند؛ زودرس ترین اثر آن بر سمینتر هورمون های تیروئیدی بر مرحله پروتئولیز است.

TRH از طریق مسیر سیگنالینگ Gq عمل می کند؛ از ۳ آمینواسید تشکیل شده است؛ سرما محرک ترشح آن است.

سه نو ناهنجاری در رابطه با عملکرد غده تیروئید داریم: کم کاری، پرکاری و گواتر

Hypothyroidism

در افراد مختلف به دلیل نامعلوم بروز می کند که محتمل ترین علت آن واکنش های خودایمنی مزمن است. به این بیماری خود ایمنی lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's disease) می گویند. به هایپو تیروئیدیسم (کم کاری) در اطفال، Cretinism و در بزرگسالان، Myxedema می گویند.

در فرد مبتلا به کرتینیسم: رشد در همه ابعاد دچار اختلال شده است (همه اندام ها کوچک هستند)؛ فاصله بین دو چشم آنها بیشتر از حالت عادی است؛ این افراد در برقراری ارتباط با دیگران دچار مشکل هستند؛ دندان های دوران کودکی خود را حفظ می کند. پوست، طرح رویشی مو، توزیع غدد پوستی و چربی مانند دوران کودکی است. حتی قوای عقلانی او در حد یک کودک باقی می ماند. در این افراد تجمع بیش از حد مواد پایه در سلول ها (مانند گازها، موکوپروتئین ها و...) در تمام بدن وجود دارد و سبب ایجاد ظاهری پف آلود (moon face) در آنها می شود.

به علت ادم، تارهای صوتی صدای گرفته و خشنی دارند.

علل: کمبود ید، بیماری خودایمنی، رادیوتراپی ها، تیروئیدکتومی، استرس زیاد

Myxedema (هیپوتیروئیدیسم شدید در بزرگسالی)

علائم آن عبارتند از:

- متابولیسم پایه پایین، Bradycardia، عدم تحمل سرما، پوست سرد و خشک، کند شدن اعمال جسمی و ذهنی، نارسایی در تکلم، قطع قاعدگی و شیر دهی، کاهش اشتها، خواب آلودگی، تجمع مواد پایه در داخل سلول ها مانند موکوپروتئین ها و

Hyperthyroidism

فرم شایع هیپرتیروئیدیسم Grave's disease یا Thyrotoxicosis است که علت آن ساخت آنتی بادی علیه ر سپتورهای تحریک کننده هورمون تیروئید توسط گلبول های سفید است.

علائم آن عبارتند از:

افزایش متابولیسم پایه، تاکی کاردی، عدم تحمل گرما، پوست گرم و مرطوب، افزایش تحریک پذیری، بی قراری، از دست دادن تدریجی وزن ** یکی از علائم بارز آن اگزوفتالمی (exophthalmia) است. اگزوفتالمی یعنی سفیدی قسمت بالای مردمک از روبرو دیده می شود؛ گویی چشم را به جلو هل داده اند. علت آن می تواند تحلیل رفتن تجمع چربی پشت چشم یا ضعف عضلانی باشد.

Toxic Multinodular Goiter (Plummer's disease)

منشأ بیماری در اغلب این بیماران، کمبود غلظت ید در بدن، منجر به کاهش هورمون های تیروئیدی و به تبع آن، افزایش ترشح TSH می شود. هورمون TSH سبب می شود تا بیان محرک های رشد مثل ID در سلول های غده تیروئید بیشتر شود که در نهایت، منجر به بزرگ شدن (هم هایپرتروفی و هم هایپرپلازی) غده تیروئید می شود.

مواد ضد تیروئیدی (مهار کننده های تیروئید)

سنتتیک

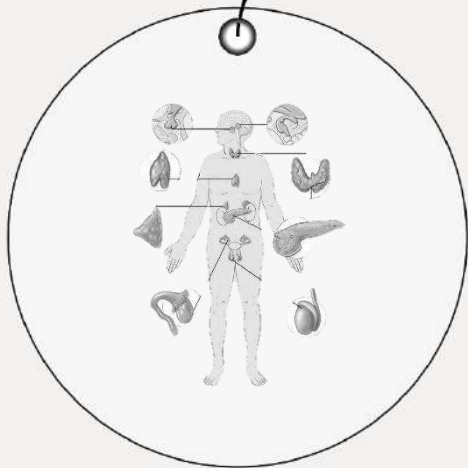
یونهای تیوسیانات، پرکلرات، نیتрат، تیوکاربامیدها (پروپیل تیوراسیل، متی مازول، کاربی مازول)

غلظت بالای یدور غیر آلی (اثر ولف - چایکوف)

طبیعی

کلم

BE13



تاریخ

یکشنبه ۹۸/۲/۲۹

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (هورمون پاراتیروئید)

تعداد صفحات

۱۳

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

• پارسا محمدی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

برخی نکات مهم جلسات قبل

هورمون گردین یک نوروپپتید است در سیستم عصبی مرکزی که از سلول‌های اپسیلون پانکراس ترشح می‌شود. در جاهای مختلف بدن شنا سایی شده و باعث افزایش ترشح هورمون رشد می‌شود و همچنین اشتها و وزن و چربی بدن را افزایش می‌دهد. به ذخیره انرژی کمک می‌کند (تنظیم انرژی) و فشار خون و ضربان قلب و دمای بدن را کاهش می‌دهد. اسید معده را افزایش داده و انسولین ترشح شده در پاسخ به گلوکز را مهار می‌کند. قبل از غذا خوردن و در خواب‌های کوتاه مدت گردین خون بالا رفته و بعد از غذا خوردن و در دوره‌های طولانی خواب پایین می‌آید.

هورمون لپتین از بافت چربی ترشح می‌شود. در جفت، تخمدان، معده، عضله اسکلتی، هیپوفیز و مغز استخوان پیدا شده. ۱۷۶ اسید آمینه دارد. گیرنده اش سایتوکائینی است. باعث کاهش اشتها و وزن بدن و افزایش گرمایی در بدن می‌شود.

هورمون ANP نیز از جایی غیر از غدد درون ریز ترشح می‌شود. ANP از فیبرهای دهلیزی ترشح شده و باعث افزایش دفع سدیم می‌شود. ضد آلدسترون است.

هورمون آمیدین از سلول‌های بتای پانکراس ترشح می‌شود. اثراتش شبیه انسولین است. باعث کاهش گلوکاگون می‌شود.

برای صحبت در باره پاراتهورمون (هورمون پاراتیروئید) نیاز است که ابتدا مقداری در باره استخوان بحث کنیم:

در استخوان متراکم ۳۰ درصد استخوان ماتریکس است که از این ۳۰ درصد، ۹۰-۹۵ درصد پروتئین کلاژن و ۱-۲ درصد پروتئین‌های غیر کلاژن و مقداری ماده زمینه ای دارد. این بخش با فیبرهای کلاژن مقاومت استخوان را در برابر کشش ایجاد می‌کند.

۷۰ درصد استخوان متراکم املاح است که بیشتر از بلورهای هیدروکسی آپاتیت $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ و کمی هم از رسوب‌های آمورف تشکیل شده. این بلورهای هیدروکسی آپاتیت در مایع خارج سلولی نمی‌توانند رسوب کنند. بین مایع خارج سلولی و استخوان دائما تبادل کلسیم و فسفات وجود دارد؛ در زمان نیاز ما به کلسیم و فسفر، بدن راحت تر از بلورهای آمورف و مایع بینابینی کلسیم و فسفر جدا می‌کند تا از بلورهای پایدار هیدروکسی آپاتیت. این بلورها استخوان را در برابر فشار مقاوم می‌کنند.

فیبرهای کلاژن مانند آجرهای ساختمان و بلورهای هیدروکسی آپاتیت مانند سیمان بین آجرها هستند.

یک سری عناصر سنگین مانند استرانسیم نیز هستند که در شرایط عادی امکان رسوب روی استخوان را ندارند ولی در افراد تحت شیمی درمانی ممکن است رسوب کنند.

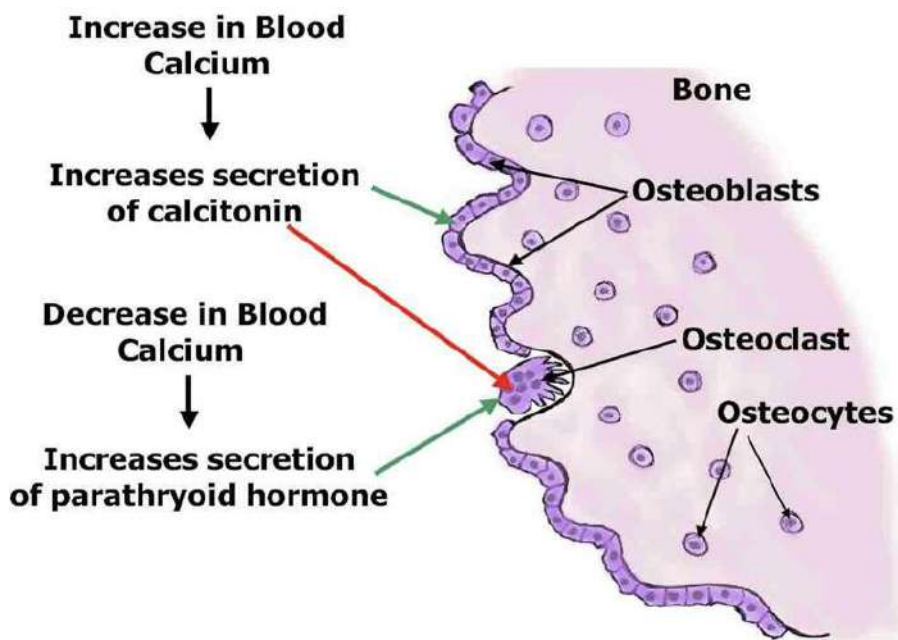
در جاهای دیگر بدن نیز غلظت کلسیم و فسفات خون بیشتر از غلظت آن در بافت است اما به دلیل فاکتورهای مهار کننده، کلسیم در آن بافت‌ها رسوب نمی‌کند. فاکتورهای مهارگر رسوب کلسیم و فسفر در استخوان سازی مهار می‌شوند و کلسیم و فسفر روی کلاژن رسوب می‌کنند. در شرایط غیرطبیعی مانند آترواسکلروز، کلسیم روی جاهایی غیر از استخوان رسوب می‌کند. مانند آترواسکلروز که کلسیم در دیواره رگ رسوب می‌کند.

پیروفسفات از این مهارکننده‌های رسوب است. در استخوان سازی، سلول‌های استئوبلاست ماده ی خنثی کننده ی پیروفسفات را سنتز و ترشح می‌کنند.

در اولین مرحله سنتز استخوان استئوبلاست‌ها مونومرهای کلاژن را سنتز و ترشح می‌کنند. (پروتئین سازی) در این مرحله استخوان به شکل غضروف است و استحکام زیادی ندارد. به آن Osteoid می‌گویند. استئوبلاست درون این استئوئید به دام می‌افتد که در این مرحله به آن استئوسیت می‌گویند. این مونومرهای بعدا پلیمریزه شده و کلاژن تشکیل می‌شود و سپس املاح روی آن قرار می‌گیرد.

بلافاصله پس از تشکیل استخوان، سلول‌های استئوکلاست - سلول‌های چندهسته‌ای مشتق شده از منوسیت‌ها - فعال شده که چند ماده را ترشح می‌کنند: آنزیم‌های پروتئولیتیک برای هضم ماتریس و پروتئین‌ها، چند نوع اسید مانند سیتریک اسید و لاکتیک اسید.

دائماً بالانس بین تشکیل استخوان توسط استئوبلاست‌ها و خورده شدن استخوان توسط استئوکلاست‌ها برقرار است. به محض به هم خوردن این تعادل پوکی استخوان و مشکلات استخوانی بروز می‌کنند. در خانم‌ها در یائسگی به دلیل کاهش استروژن و در آقایان هم با افزایش سن این تعادل به هم می‌خورد و استئوبلاست‌ها قادر به پر کردن حفره‌های ایجاد شده در اثر فعالیت استئوکلاست‌ها نخواهند بود و در نتیجه توده استخوانی کاهش می‌یابد.



حضور **trace element** های مورد نیاز بدن در غذا نیز پیش نیاز این تعادل است. کلسیم و فسفر به دلیل نقش‌های مهمی که در بدن دارند باید حتماً توسط مکانیسم‌هایی در بدن تنظیم شوند.

استرس و فعالیت فیزیکی نیز بر روی استخوان سازی اثر مهمی دارد.

وقتی کلسیم پلاسما بالا برود، کلسی‌تونین از تیروئید ترشح شده و با اثر بر روی استئوکلاست‌ها باعث تثبیت بافت استخوانی می‌شود. از کلسی‌تونین در مقابل استئوپوروز (پوکی استخوان) استفاده می‌شود در مقابل، وقتی کلسیم پلاسما کاهش پیدا می‌کند پاراتیروئید فعال شده و با ترشح پاراتهورمون ترشح می‌کند. در اثر پاراتهورمون استئوکلاست‌ها فعال می‌شوند و کلسیم را از بافت استخوان برمی‌دارند. کلسی‌تونین در واقع ضد پاراتهورمون عمل می‌کند و باعث کاهش کلسیم پلاسما و تثبیت کلسیم و فسفر روی استخوان می‌شود. در افرادی که شکستگی‌های پاتولوژیک دارند (فرد دچار پوکی استخوان به طور مکرر دچار شکستگی استخوان در همان نقطه می‌شود. بعد از مدتی این افراد دچار درد شدید می‌شوند. برای درمان آن‌ها از اسپری کلسی‌تونین یا تزریق کلسی‌تونین استفاده می‌شود.

در شکستگی استخوان استئوبلاست‌های آن قسمت فعال می‌شوند. در استخوان‌های طولی تحتانی بعد از ترمیم شدن شکستگی هر لبه ی استخوان ترمیم شده حدود یک میلیمتر افزایش طول دارد. (در استخوان دست دیده نمی‌شود). به این استخوان اضافه شده کال استخوانی یا توده استخوانی می‌گویند. برای جا انداختن استخوان‌های شکسته در اندام تحتانی، دو سر استخوان شکسته را کنار هم قرار می‌دهند تا جوش بخورند. در این حالت پس از جوش خوردن افزایش طول در استخوان مشاهده نمی‌شود و بیمار موقع راه رفتن نمی‌لنگد. برای جراحی‌های افزایش قد نیز از همین موضوع بهره می‌برند.

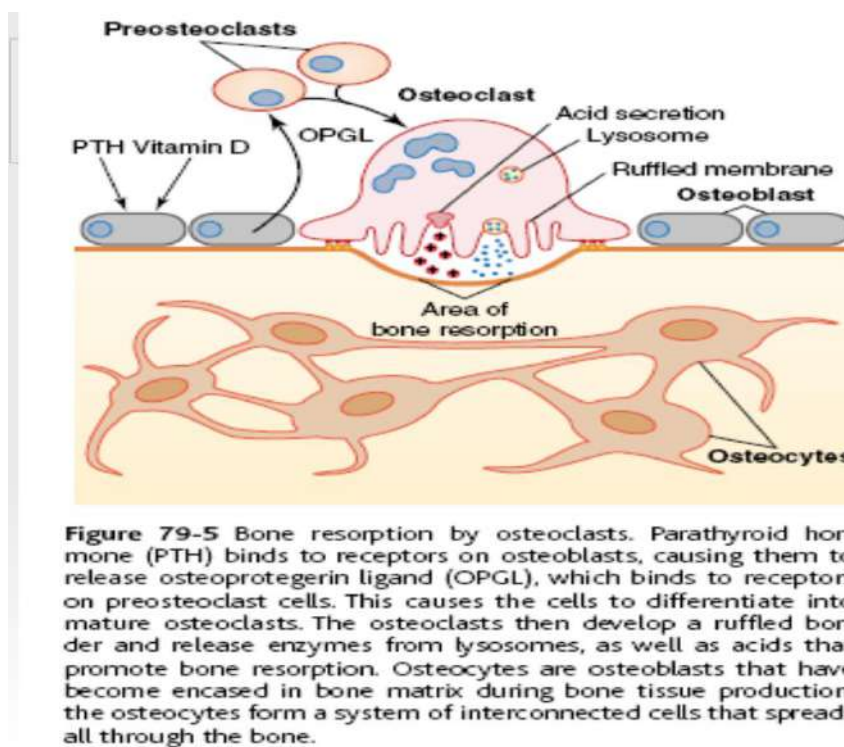
- گیرنده پاراتهورمون و ویتامین D روی استئوبلاست‌ها است. دقت کنید که پاراتهورمون استئوکلاست‌ها را فعال می‌کند ولی گیرنده اش روی استئوبلاست‌هاست. پس استئوکلاست‌ها را به صورت غیرمستقیم فعال می‌کند. پاراتهورمون به لیگاند خود – استئوپروتگرین OPGL – متصل شده و این لیگاند آزاد می‌شود و بر روی سلول‌های پره استئوکلاست قرار گرفته و آن‌ها را فعال می‌کند و سپس استئوکلاست‌های بالغ تشکیل می‌شوند و عمل خود را انجام می‌دهند.

- در ۲۰ تا ۳۰ سالگی توده استخوانی به پیک خودش می‌رسد و با افزایش سن توده استخوان دچار کاهش می‌شود.

تنظیم غلظت کلسیم پلاسما بین ۸-۱۰ میلی‌گرم در ۱۰۰CC بسیار اهمیت دارد. (گایتون ۹،۴ میلی‌گرم)

کلسیم در بدن سه شکل دارد: ۵۰ درصد به صورت یونیزه Ca^{2+} (مهمترین)، ۴۱ درصد در ترکیب با پروتئین‌های مختلف و ۹ درصد ترکیب با سیترات و فسفات و ...

حرف‌هایی که در مورد کلسیم می‌زنیم به فرم یونیزه کلسیم مربوط است. فرم یونیزه است که در تنظیم پاراتهورمون و کلسی تونین نقش دارد.



در افراد بالغ حدود یک کیلوگرم ذخیره کلسیم داریم. از این یک کیلوگرم ۹۹ درصد در استخوان‌ها و دندان‌هاست و یک درصد باقی مانده در مایع خارج سلولی است.

غلظت فسفات پلاسما حدود ۴ میلی‌گرم در ۱۰۰CC است. ۸۲ درصد به صورت آزاد است و ۱۲ درصد در اتصال با پروتئین‌ها و ۶ درصد در ترکیب با منیزیم و کلسیم و ... است.

Table 8-3 Functions of Calcium and Phosphate

Calcium	Phosphate
A major component of bone mineral content Second messenger (intracellular signal) - Influx through Ca^{2+} channels: IP_3-gated - voltage-gated - stretch-activated - Calmodulin pathway - Activation of muscle contraction - Release of neurotransmitters - Involvement in exocytosis Regulation of membrane excitability as an extracellular signal Clotting factor (factor IV)	A major component of bone mineral content Second messenger (intracellular signal) - Regulation of protein function by kinases and phosphatases - Component of second messengers such as cyclic AMP, cyclic GMP, or IP_3 A component of membrane phospholipids Energy storage and utilization (high-energy phosphate compounds such as ATP, creatine phosphate; phosphorylation of glucose for metabolism)

ABBREVIATIONS: AMP, adenosine monophosphate; GMP, guanosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate.

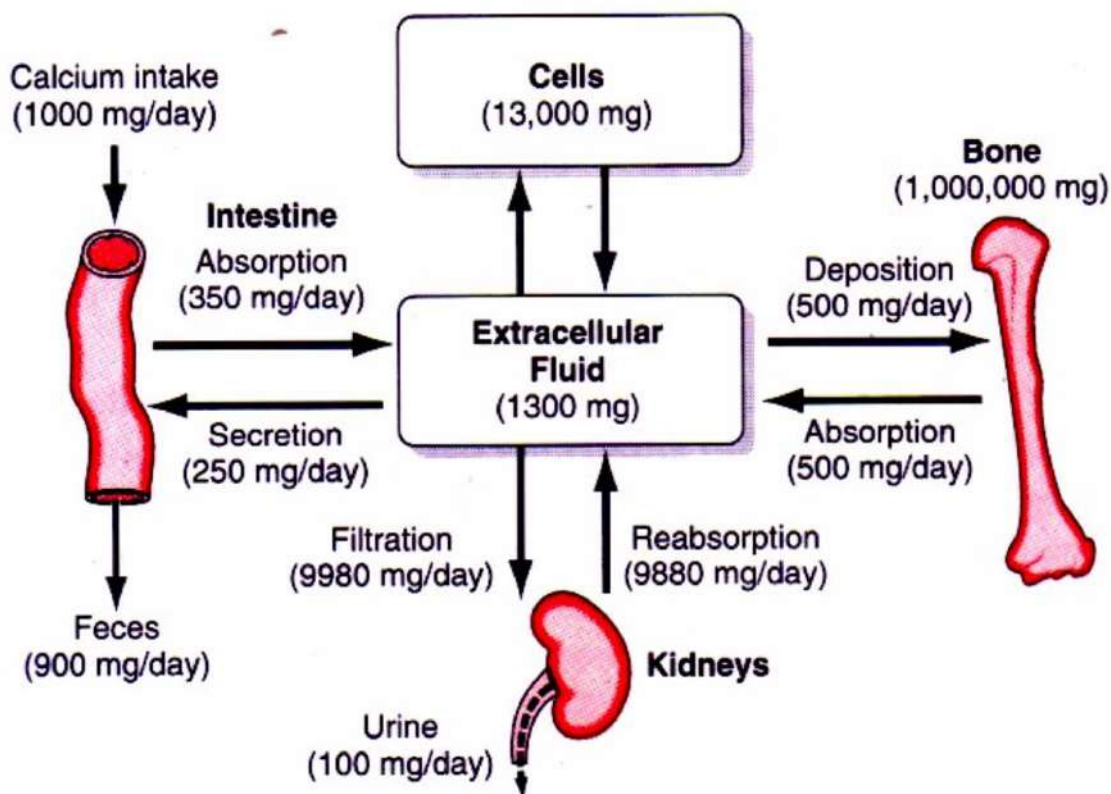
دقت کنید که کلسیم و فسفات در عملکردهای پیامبرهای ثانویه نقش دارند. کلسیم همچنین در پروسه انقباض عضلات و انعقاد خون نیز نقش دارد. همانطور که از بلوک قلب به خاطر دارد، پروتوکول‌های در مان بیماری‌های قلبی از **calcium channel blocker** ها به **potassium channel opener** منتقل شده است. علت این امر این است که داروهایی که در پروتوکول قلبی مصرف می‌شدند کانال‌های کلسیمی را می‌بستند و از نقش‌های گسترده کلسیم در تمام بدن جلوگیری می‌شد.

کاهش کلسیم در بدن با ظهور عوارضی همراه است. یکی از این عوارض کزاز عضلانی (تتانی) است. در اثر کاهش کلسیم، سیستم عصبی به دلیل نفوذپذیری زیاد به یون سدیم دچار پتانسیل‌های عمل غیرمتعارف می‌شود و تتانی ایجاد می‌شود.

وقتی کلسیم از غلظت معمول خود (9.4) به میزان ۳۵ درصد کاهش پیدا کند تتانی شروع می‌شود. وقتی غلظت کلسیم تا حد 4 میلی‌گرم در 100cc کاهش پیدا کند کشنده است.

افزایش کلسیم نیز با مشکلاتی همراه است. این مشکلات با رسیدن غلظت کلسیم به ۱۲ شروع شده و وقتی این عدد به ۱۵ برسد مشکلات شدت می‌گیرند. وقتی به ۱۷ برسد بلورهای کلسیم فسفات در جاهای مختلف بدن رسوب می‌کنند (مسمومیت پاراتیروئیدی).

به شکل زیر دقت کنید. این شکل ورودی و خروجی کلسیم را نشان می‌دهد. ورودی و خروجی هر بخش (استخوان سازی، سیستم گوارش،...) یکسان است به طوری که میزان کلسیم مایع خارج سلولی یکسان باقی می‌ماند.



همچنین دقت کنید که بخش عمده کلسیم دفع شده از سیستم گوارش دفع می‌شود (۱۰۰ تا از کلیه‌ها و ۹۰۰ تا از روده) اما باز هم ورودی و خروجی باهم برابر است.

کلسیم به طور کلی به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، ۱۰ میلی‌گرم برای هر فرد لازم است. جذب در روده در قسمت‌های اسیدی بیشترین مقدار است. یعنی در دئودنوم و ژژنوم که بعد از معده هنوز کمی اسیدی هستند. تا ۴ ساعت بعد از مصرف کلسیم، جذبش داخل بدن کامل می‌شود. جذب روده ای کلسیم از ۲۵ تا ۷۵ درصد تنظیم می‌شود. یعنی بین ۲۵ تا ۷۵ درصد کلسیم ورودی به لوله گوارش می‌تواند جذب شود.

عوامل موثر بر جذب کلسیم از روده

سن

با افزایش سن جذب کلسیم کاهش پیدا می‌کند.

میزان کلسیم مواد غذایی مصرفی: وقتی میزان کلسیم ماده غذایی مصرفی کم باشد، بدن در صد جذب تو سط روده را تا ۷۵ درصد افزایش می‌دهد و برعکس.

نوع کلسیم

کلسیم یونیزه و محلول در روده راحت تر جذب می‌شود.

محیط اسیدی یا قلیایی: در محیط اسیدی جذب افزایش پیدا می کند.

اسیدهای فیتیک یا اگزالیک: این اسیدها در اثر تهیه سریع و نادرست خمیر نان در نانوائی ها به غذای ما می رسند. در گذشته خمیر نان را از شب تا صبح می گذاشتند "ور" بیاید و همین باعث کم شدن این اسیدها می شد. این ها موجب اختلال در جذب کلسیم می شوند. نان سنگک از این لحاظ بهتر از بقیه نان هاست.

غذاهای حاوی پروتئین نیز در جذب کلسیم موثر اند.

صفرا

با کاهش صفرا جذب کلسیم کاهش پیدا می کند. بدین صورت که چربی های جذب نشده در اثر کمبود صفرا در روده تشکیل صابون های کلسیمی می دهد که نامحلول اند و جذب نمی شوند.

مقدار کم فسفر (فسفات) در غذا برای جذب کلسیم مفید است اما اگر زیاد شود تاثیر معکوس می گذارد.

ویتامین D

باعث افزایش جذب کلسیم و فسفات در روده می شود. همچنین ویتامین D دفع کلسیم و فسفات از کلیه ها را نیز کاهش می دهد.

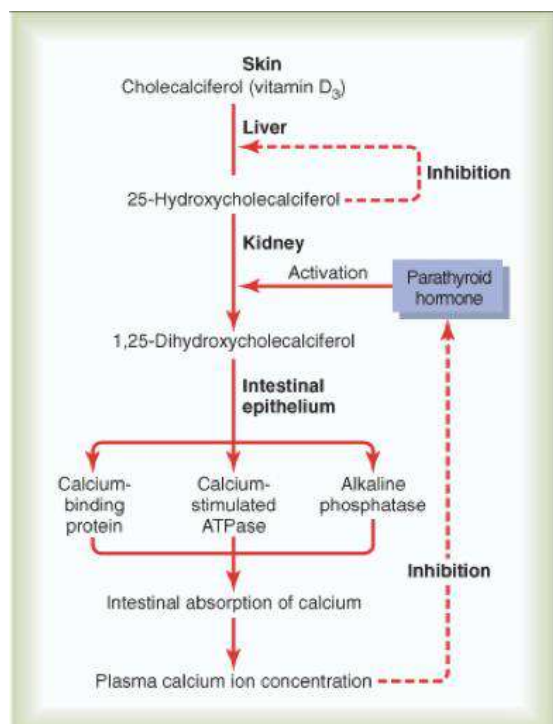
ویتامین D در لبنیات و تخم مرغ و ماهی و... وجود دارد. تشکیل ویتامین D فعال در چند بخش صورت می گیرد:

یک بخش در پوست که بعد از تابش نور خورشید کوله کلسی فرول شکل می گیرد. بخش دیگر در کبد که هیدروکسیل اول به آن اضافه می شود و تبدیل به ۲۵-هیدروکسی کوله کلسی فرول می شود. هیدروکسیلاسیون دوم در کلیه ها انجام می گیرد که تبدیل به ۱،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسی فرول (شکل فعال) می شود. هر موقع نیاز به ویتامین D داشته باشیم این فرم فعال شکل می گیرد و هر موقع نیاز نداشته باشیم ۲۴،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسی فرول شکل می گیرد که اثرات هورمونی ندارد.

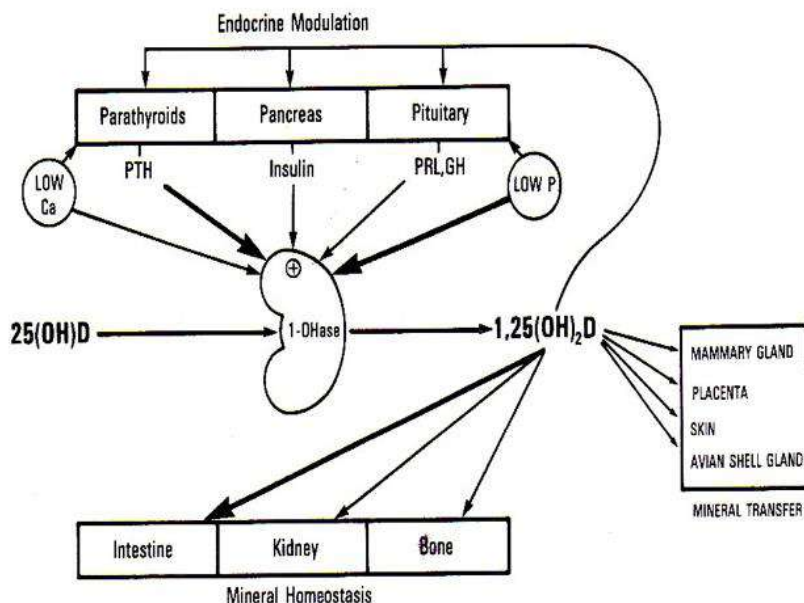
تولید شکل فعال ویتامین D در کلیه تحت تاثیر هورمون پاراتیروئیدی تحریک می شود. افزایش کلسیم پلاسما تولید هورمون پاراتیروئید را مهار کرده و بدین ترتیب افزایش کلسیم از تولید بیشتر ویتامین D فعال جلوگیری می کند. پس تولید ۱،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسی فرول توسط غلظت یون کلسیم و هورمون پاراتیروئید تنظیم می شود.

نکته مهم این است که ویتامین D در مقادیر زیاد جذب استخوان را افزایش می دهد. اما در غلظت های پایین ویتامین D سنتز و کلاسیفیه شدن استخوان ها افزایش پیدا می کند. این افزایش به واسطه افزایش جذب کلسیم و فسفات از روده هاست.

شکل رو به رو مراحل تشکیل ویتامین D و اثر پاراتیروئید هورمون و کلسیم را در این مکانیسم نشان می دهد:



شکل زیر عوامل موثر بر تولید ویتامین D را نشان می‌دهد:



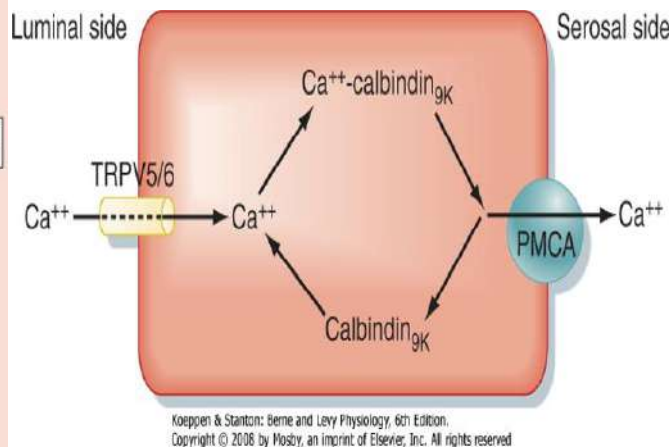
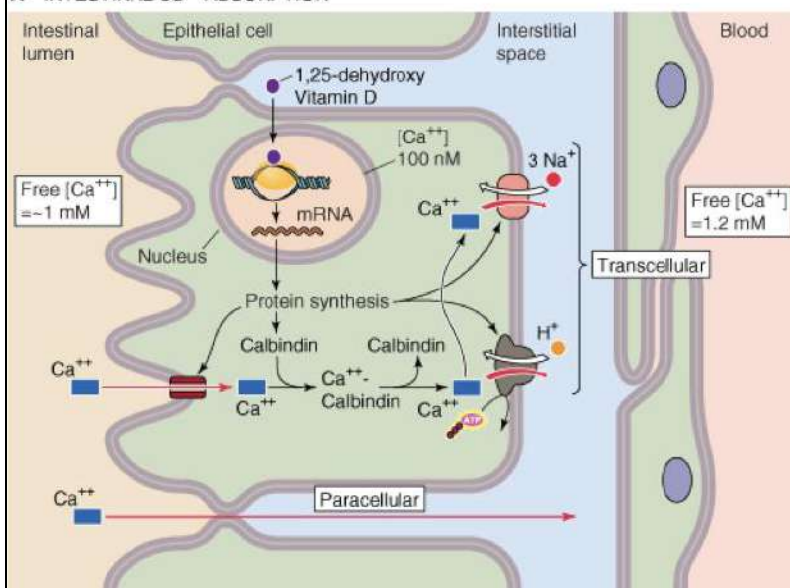
وقتی کلسیم و فسفر کم شوند شکل فعال ویتامین D بیشتر تولید می‌شود. انسولین، هورمون رشد، پرولاکتین و پاراتیروئید هورمون نیز اثر مثبت روی سنتز ویتامین D فعال دارند.

مهم ترین اثر ویتامین D فعال روی روده است که جذب کلسیم و فسفر را افزایش می‌دهد. در کلیه و استخوان نیز اثر دارد.

گیرنده ی ویتامین D در سیتوپلاسم است. وقتی به گیرنده اش متصل شد به داخل هسته می‌آید و اتفاقات مختلفی را داخل هسته رقم می‌زند: یک mRNA تشکیل می‌دهد، این mRNA به سیتوپلاسم آمده و یک پروتئین متصل شونده به کلسیم را می‌سازد (Calbindin). این Calcium binding protein ها در جذب کلسیم موثر اند. همچنین ATP تولید می‌شود که PMCA (Plasma Membrane Calcium ATPase) را فعال می‌کند و در نتیجه جذب کلسیم تسهیل می‌شود. در فعال شدن PMCA پروتئین Calbindin هم موثر است.

دو شکل زیر مکانسیم توضیح داده شده را نشان می‌دهند:

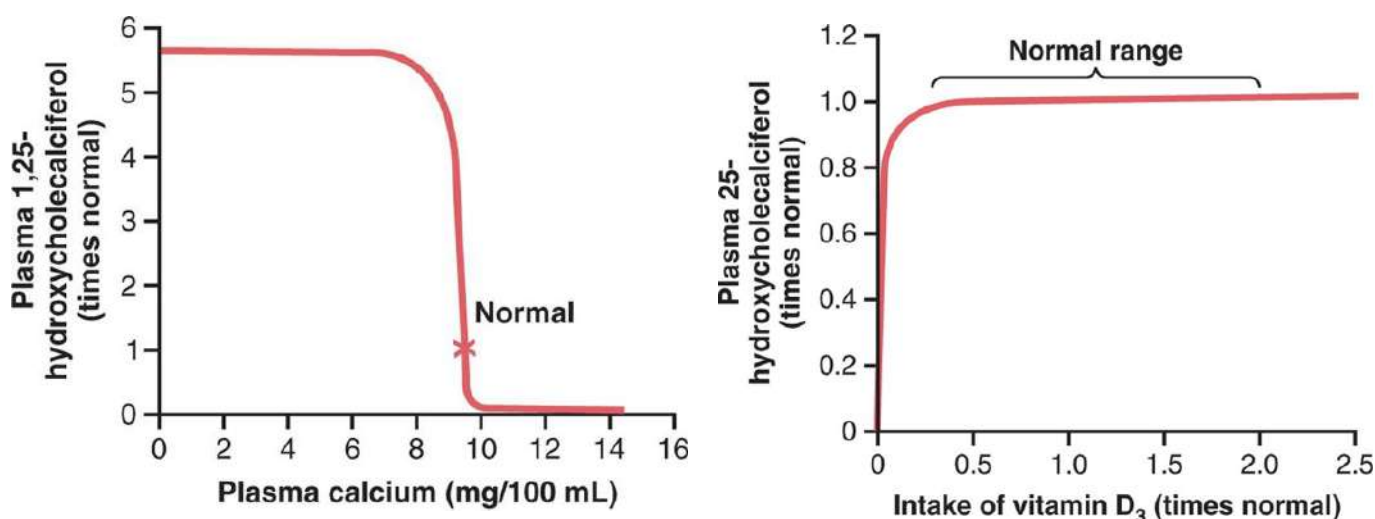
A. INTESTINAL Ca^{++} ABSORPTION



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2006 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

به دو نمودار زیر دقت کنید:

دو شکل نشان می‌دهند که علی‌رغم تغییرات زیاد در میزان ویتامین D ورودی، میزان آن در پلاسما تغییر چندانی ندارد. یعنی ما نمی‌توانیم ویتامین D بخوریم (نه تزریق) تا در پلاسما افزایش پیدا کند. بلکه این تغییرات کلسیم پلاسما است که بر روی غلظت پلاسمایی ویتامین D اثر دارد (حساسیت تشکیل ویتامین D به غلظت کلسیم)



غده پاراتیروئید

حال به غده ی پاراتیروئید می‌پردازیم:

۴ تا غده پاراتیروئید داریم در پشت غده تیروئید. در ست چسبیده به تیروئید قرار دارند. ۶ میلی‌متر طول و حدود ۳ و ۲ سانتی متر هم عرض و ضخامتش است. ۳۰-۴۰ میلی‌گرم وزن دارد. اگر تعداد این غده از ۴ کمتر باشد و یا حتی نصف یک غده حضور داشته باشد، آنقدر تکثیر سلولی و هایپرتروفی انجام می‌دهد که مشکلی ایجاد نخواهد شد و تنظیم کلسیم پلاسما انجام می‌گیرد. ولی اگر هر ۴ تا را بردارند (اشتباهی در جراحی تیروئید رخ دهد) فرد دچار مشکل می‌شود.

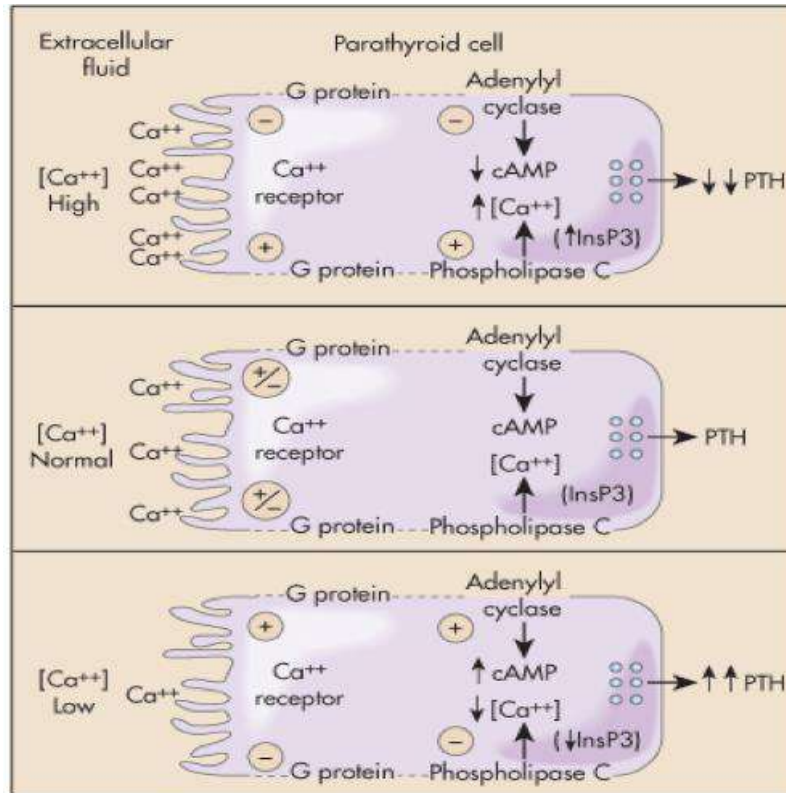
دو نوع سلول دارد: سلول‌های اصلی (Chief cell) که سنتز و ترشح پاراتیرومون را انجام می‌دهند و همچنین سلول‌های اگزوفیل (Oxyphil).

مهم ترین نکته در مورد هورمون پاراتیروئید Parathyromone/PTH باعث افزایش کلسیم پلاسما می‌شود. در تنظیم ترشح هورمون پاراتیروئید نیز یون کلسیم (کلسیم یونیزه پلاسما) نقش دارد. کمبود کلسیم باعث افزایش ترشح پاراتیرومون شده و این خود باعث افزایش کلسیم پلاسما با اثر بر استخوان، کلیه و روده می‌شود. باعث برداشت کلسیم از استخوان، کاهش دفع کلسیم از کلیه و افزایش جذب کلسیم از روده می‌شود.

پاراتیرومون برای فعال شدن باید از شکل ۱۱۵ اسیدآمینو ای به شکل ۸۴ تایی دربیاید.

شکل زیر سه حالت کلسیم پلاسما را نشان می‌دهد. در حالت کمبود کلسیم، توسط مکانسیم‌هایی که آدنیلیل سیکلاز و CAMP را درگیر می‌کند، میزان ترشح پاراتیروهورمون افزایش می‌یابد. در حالت کلسیم نرمال، پاراتیرومون ترشح عادی خودش را دارد.

در حالت افزایش کلسیم هم ترشح پاراتیرومون کاهش می‌یابد.



اثرات هورمون پاراتیروئید

به ترتیب:

- افزایش کلسیم پلاسما و کاهش فسفات پلاسما
- کاهش دفع کلسیم و افزایش دفع فسفات از ادرار
- افزایش ترشح هیدروکسی پرولین Hydroxyproline به ادرار
- افزایش تعداد استئوکلاست‌ها و افزایش تخریب استخوان
- افزایش تبدیل ۲۵-هیدروکسی کوله کلاسی فرول به ۱،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلاسی فرول (شکل فعال vitD) و این ویتامین D باعث افزایش جذب کلسیم از روده‌ها می‌شود.
- فعال کردن آنزیم آدنیلیل سیکلاز در بافت‌های هدف (از طریق CAMP اثراتش را اعمال می‌کند)

پاراتورمون بر استخوان نیز اثر دارد:

در یک مرحله اثر سریع دارد. در نزدیکی استئوسیت‌ها فعال شده و با فعال کردن پمپ کلسیم باعث می‌شود کلسیم از ترکیبات آمورف و مایع استخوانی برداشت شده و کاهش کلسیم را سریعاً جبران می‌کند.

در یک مرحله که کندتر است، استئوکلاست‌ها را فعال می‌کند و سلول‌های استخوان ساز (استئوپروژنی‌تورها) را به سمت تمایز به استئوکلاست سوق می‌دهد.

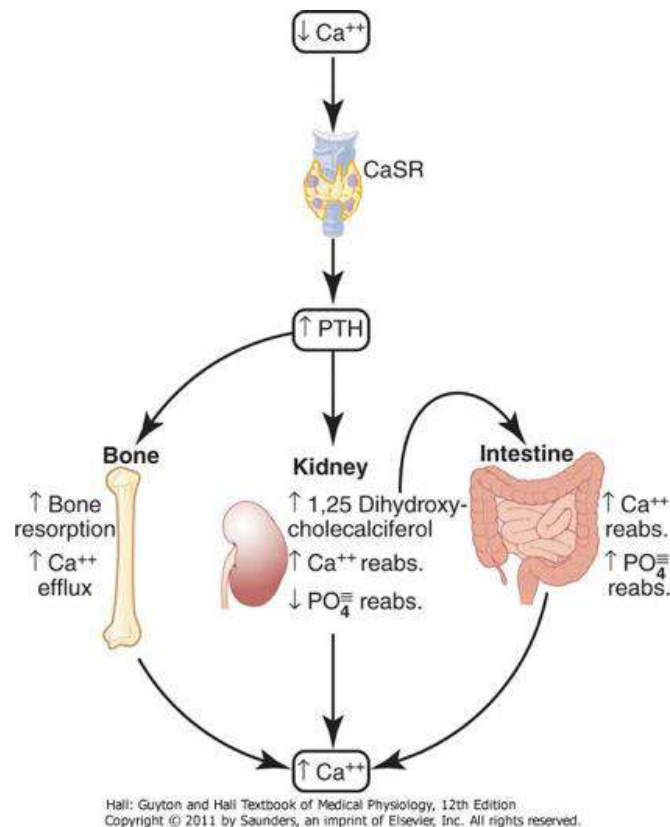
استئوبلاست‌ها فعال هستند ولی استئوکلاست‌ها یا افزایش کلسیم غیرفعال شده و برعکس.

یک اثر دیگر نیز بر استخوان دارد. گفتم که پاراتیرومون باعث افزایش دفع هیدروکسی پرولین می‌شود. این افزایش دفع به دلیل تخریب پروتئین‌های کلاژن است. سنتز کلاژن را هم کاهش می‌دهد.

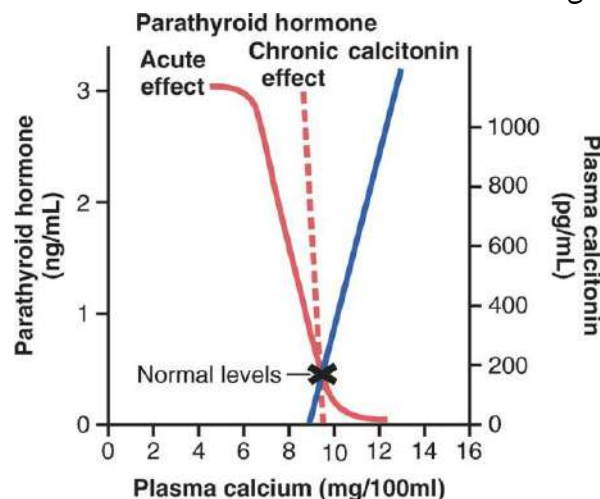
اگر از ما بپرسند مهمترین اثر پاراتیرومون روی کلیه‌ها چیست، پاسخ "افزایش دفع فسفات" است.

در کل باعث افزایش دفع فسفات، سدیم، پتاسیم و بی‌کربنات از سیستم کلیوی می‌شود. تاثیرش بر روی سدیم بدون علامت است. یعنی اگر پاراتورمون در لوله‌های جمع‌کننده نزدیک باعث افزایش دفع سدیم شود، در لوله‌های جمع‌کننده دور هورمون اصلی تنظیم سدیم یعنی آلدسترون بازجذب سدیم را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب مشکلی در تنظیم سدیم پلاسما نخواهیم داشت.

شکل زیر مکانسیم‌های کلی پاراتیرومون را در راستای تنظیم کلسیم پلاسما نشان می‌دهد:



کلسی‌تونین نیز یک هورمون پروتئینی است که از تیروئید سنتز و ترشح می‌شود و اثراتش برعکس اثرات پاراتیرومون است. نمودار زیر بیان می‌کند که در غلظت‌های کم کلسیم پاراتیرومون ترشح می‌شود تا کمبود کلسیم جبران شود و در غلظت‌های بالای کلسیم هورمون کلسی‌تونین ترشح می‌شود تا کلسیم پلاسما را کاهش دهد.



کلسی تونین باعث تثبیت کلسیم و فسفر روی استخوان می شود و فعالیت استئوبلاست ها را افزایش می دهد و استئوکلاست ها را مهار می کند. جذب کلسیم را کاهش داده و دفع را افزایش می دهد.

جدول زیر از جدول های خوب است، نگاهش کنید. عملکرد هورمون ها را مرور می کند:

Table 5-2. Factors involved in the regulation of Ca^{2+} and bone metabolism

Regulator	Action
PTH	Increases bone resorption and plasma Ca^{2+}
Vitamin D	Increases intestinal Ca^{2+} absorption, bone resorption, and plasma Ca^{2+}
Calcitonin	Decreases bone resorption and plasma Ca^{2+}
Sex steroids (androgens and estrogens)	Increase 1α -hydroxylase activity, decrease bone resorption
Growth hormone and insulin-like growth factor	Stimulate bone synthesis and growth
Thyroid hormone	Increases bone resorption
Prolactin	Increases renal Ca^{2+} reabsorption and 1α -hydroxylase activity
Glucocorticoids	Increase bone resorption, decrease bone synthesis
Inflammatory cytokines	Increase bone resorption

PTH = parathyroid hormone.

در مورد اختلالات هورمون پاراتیروئید، هم کاهش آن باعث اختلال می شود و هم افزایشش. در کم کاری پاراتیروئید (هیپوپاراتیروئید)، هورمون پاراتیروئید کم ترشح شده و جذب استخوان کاهش، کلسیم کاهش و فعالیت استئوبلاست و استئوکلاست ها نیز کاهش پیدا می کند. برداشت کلسیم از استخوان کم شده و استحکام استخوان بیشتر می شود. به دلیل کاهش غلظت کلسیم نشانه های تتانی و کزاز عضلانی دیده می شود. اگر هاپو خیلی شدید باشد، تتانی باعث اسپاسم عضلات هنجره شده و خفگی ایجاد می شود. به افراد دچار هیپوپاراتیروئید سم هورمون پاراتیروئیدی و ویتامین D و کلسیم داده می شود.

در هایپرپاراتیروئید سم برعکس این تغییرات اتفاق می افتد. کلسیم خون بالا می رود. و چون کلسیم از استخوان برداشت می شود، استحکام استخوان کاهش می یابد و فرد به سمت پوکی استخوان می رود. در هایپرپاراتیروئید سم معمولاً یک تومور در سلول های اصلی غده وجود دارد که باعث افزایش ترشح می شود.

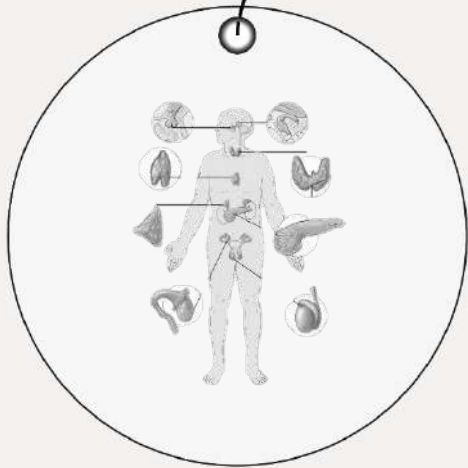
دو واژه در بحث های کلسیم و فسفر اهمیت دارد:

Rickets یا همان راشیتسم

افرادی که از کودکی کمبود ویتامین D دارند. این افراد در اثر کمبود کلسیم و فسفر و ویتامین D استخوان هایشان نرم می ماند و اگر کلسیم شان خیلی پایین بیفتد علائم مربوط به تتانی شدید را پیدا می کنند. در درمان به این افراد کلسیم و فسفر و ویتامین D می دهند. در افراد بزرگسال برای این کمبود از اصطلاح Osteomalacia استفاده می کنند.

پوکی استخوان یا Osteoporosis با کمبودی که در بالا توضیح داده شد متفاوت است. علت‌های متفاوتی می‌تواند داشته باشد. فعالیت فیزیکی کم، سوءتغذیه، کمبود کلسیم و فسفر در غذا، فقدان ویتامین C، یائسگی در خانم‌ها (Postmenopausal) - زیرا استروژن باعث کاهش فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شود و در یائسگی کاهش می‌یابد - سن بالا در مرد و جنس و سندرم کوشین (در این سندرم گلوکوکورتیکوئیدها و کورتیزول زیادی ترشح می‌شوند و همین باعث افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها شده و این نیز باعث کاهش فعالیت استئوبلاست‌ها می‌شود).

BE14



تاریخ

شنبه ۹۸/۲/۲۸

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی غدد (هورمون های آدرنال)

تعداد صفحات

۱۳

استاد

دکتر صدر

اعضای گروه

• پارسا محمدی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96

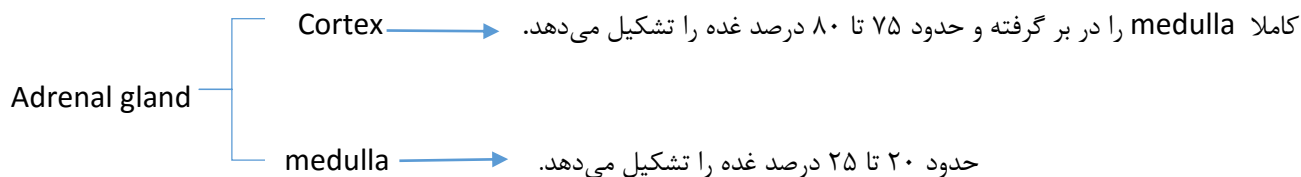


aidin.sh1377@gmail.com

(نکات اضافه شده دارای پس زمینه آبی هستند.)

Adrenal glands

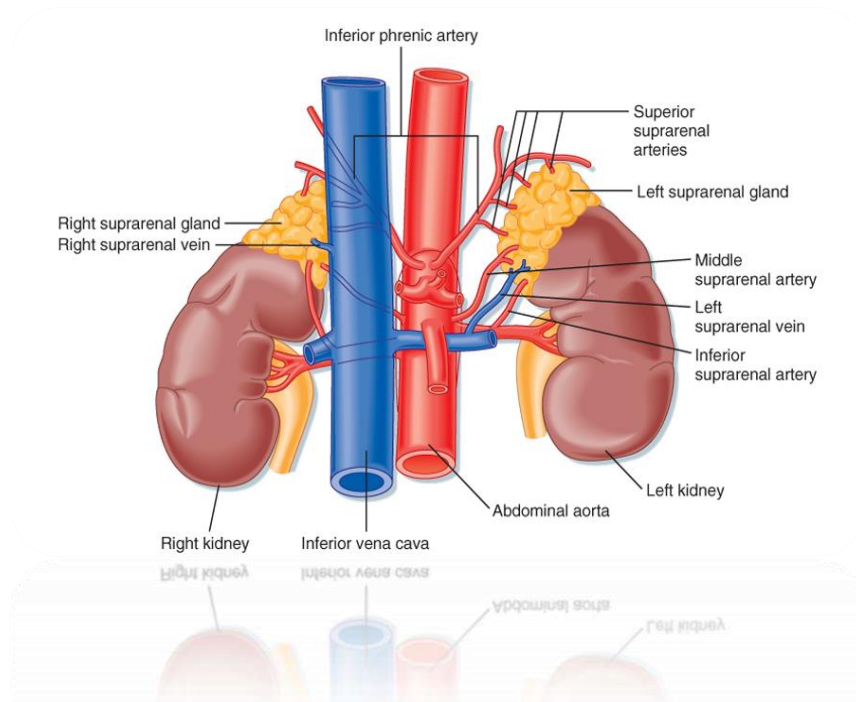
غدد فوق کلیوی-همانطور که از اسمشان پیداست- بالای کلیه ها قرار دارند. استروئیدهای ساخته شده توسط غدد فوق کلیه دارای ساختمانی مشابه هورمون های مترشح از بیضه ها و تخمدان ها هستند و از نظر منشا نیز قرابت جنینی با هم دارند. در دوره جنینی، در جنین حدودا ۸ هفته‌ای، غدد فوق کلیه از کلیه ها بزرگترند! وزن هر غده حدود ۴ تا ۵ گرم است و این غده ها نیز توسط کپسول همبندی پوشیده شده‌اند.



نکته: وریدهای فوق کلیوی ← ورید فوق کلیوی چپ ← تخلیه به left renal vein ← از آنجایی که ورید کلیوی چپ، شاخه‌ی کبدی هم دارد(؟)، هورمون های فوق کلیوی چپ، گردش کبدی هم پیدا می‌کنند.

ورید فوق کلیوی راست ← تخلیه‌ی مستقیم به IVC ← مستقیم به گردش خون عمومی می‌رود.

پس هورمون های غدد فوق کلیوی چپ و راست هر دو به گردش خون عمومی می‌ریزند ولی هورمون های فوق کلیوی چپ به گردش خون کبدی هم راه پیدا می‌کنند.



*هورمون‌های استروئیدی از جنس چربی و اغلب کلسترول هستند و سنتز آن ها در شبکه آندوپلاسمی صاف صورت می‌گیرد، ذخیره هورمون های استروئیدی هم یا خیلی کم است یا اصلا وجود ندارد و به محض تحریک توسط محرک ها، کلسترول و چربی موجود در آن ارگان سازنده هورمون به هورمون مورد نظر تبدیل می‌شوند.

کامل شدن cortex در حدود سه سالگی است که در همان زمان به صورت سه لایه‌ی تفکیکی واضح است.

*در خارج از کورتکس همانطور که گفتیم کپسول قرار دارد.

قسمت های cortex از نظر histologic :

• zona glomerulosa

○ محل سنتز و ترشح آلدوسترون(که عضو اصلی مینرالوکورتیکوئیدها است) فقط همین ترشح را دارد.

○ سلول های کوچک‌تر، متراکم‌تر و با میتوکندری های طویل دارد. همچنین مویرگ های زیادی دارد

○ حدود ۱۵ درصد ضخامت

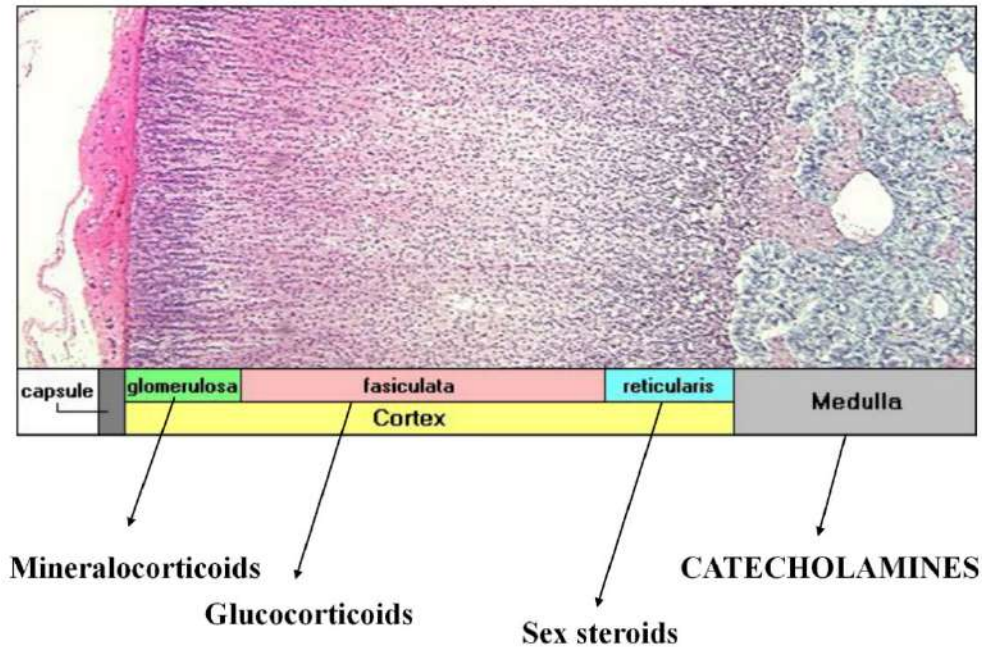
• Zona fasciculata

○ عمدتاً محل سنتز و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (که مهم ترین عضو آنها کورتیزول است) به همراه ترشح محدود آندروژن‌ها

- عریض ترین قسمت و ستونی شکل
- حدود ۷۵ درصد ضخامت
- سلول‌های بزرگ‌تر با میتوکندری‌های کروی

• Zona reticularis

- عمدتاً ترشح آندروژن‌ها و به همراه آن ترشح محدود گلوکوکورتیکوئیدها
- دارای حالت شبکه‌ای و رتیکولار
- حدود ۱۰ درصد ضخامت
- از نظر سلولی شبیه fasciculata و دارای میتوکندری‌های طولی



نکته: ACTH که از adenohipophysis سنتز و ترشح می‌شود بر روی کل cortex اثر دارد و باعث رشد و نمو سلول‌های هر سه بخش می‌شود اما اثر feedback و کنترلی (مهار) آن عمدتاً با glucocorticoids است. محور اصلی کنترل: ACTH و کورتیزول

CRH → ACTH → glucocorticoids(mainly)

نکته: هورمون‌های اصلی مترشحه از zona reticularis :

- androstendione
- Dehydro epiandrostendione (DHEA)

نکته: چون در ناحیه glomeruloza بیان ژن cyp 17 انجام نمی‌شود، سنتز cortisol و androgens را در این ناحیه نداریم.

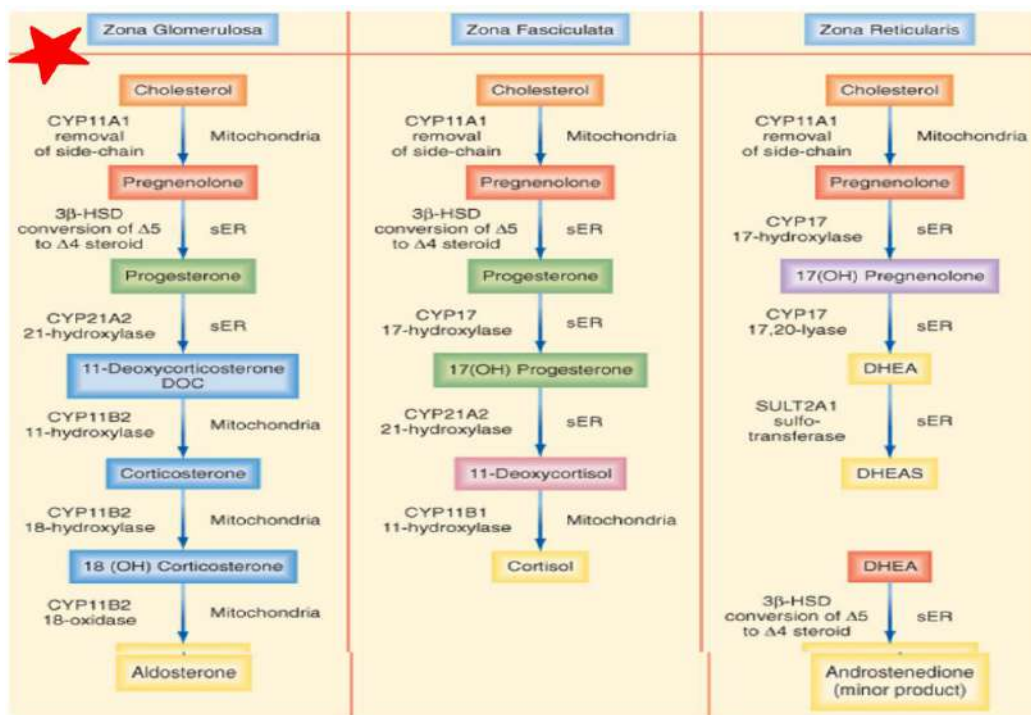
ساخت هورمون‌های استروئیدی قشر فوق کلیه :

هسته‌ی این هورمون‌ها کلسترول است که حدود ۸۰ درصد آن (کلسترول) توسط LDL پلازما تامین می‌شود. البته خود سلول‌های قشر آدرنال نیز مقدار اندکی کلسترول را از استات می‌سازند. (کلسترول یک لیپید ۲۷ کربنی با ۱۷ کربن در مجموع ۴ حلقه‌ی خود است (یک حلقه سیکلو پنتان + سه حلقه سیکلو هگزان)).

خواص آندروژنی ← استروئیدهای C19: اگر به C17 یک شاخه OH یا اکسیژن وصل باشد. خواص استروژنی و استرادیولی
 کلسترول
 خواص مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی ← استروئیدهای C21: اگر به C17 یک شاخه جانبی دوکربنه متصل شده باشد.

وقتی می‌گوییم کورتیکواستروئیدها منظورمان مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدهاست.

دلیل نام گذاری :
 مینرالوکورتیکوئیدها خاصیت شان احتباس املاح و به دنبال آن، احتباس آب است. نماینده‌ی آنها آلدسترون است.
 گلوکوکورتیکوئیدها نیز در متابولیسم گلوکز و کربوهیدرات‌ها نقش دارند. نماینده‌ی آنها کورتیزول است.



نکته: استروئیدهای C19 با از دست دادن یک کربن خواص استروژنی (۱۸ کربنه) پیدا می‌کنند.

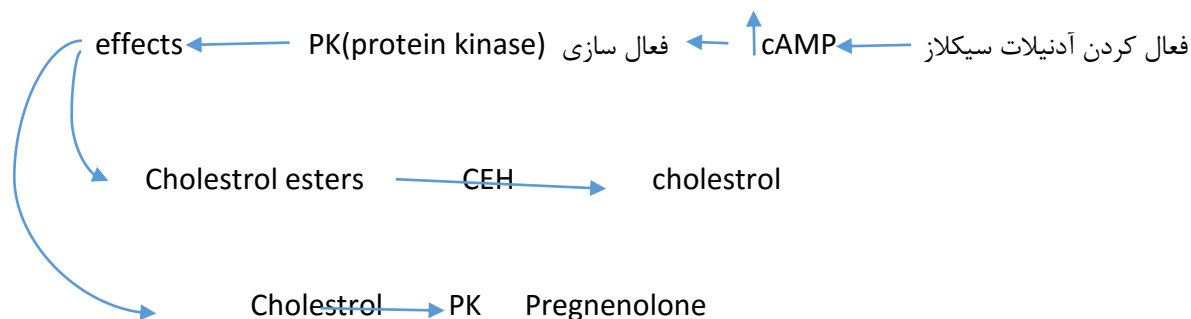
همه جاهایی که سنتز هورمون‌های استروئیدی صورت می‌گیرد غنی از چربی (کلسترول) است.

نکات بیوسنتتیک مسیر ساخت هورمون‌های قشر آدرنال:

۱. محل‌های فعال سلول در سنتز هورمون‌های قشر آدرنال ← SER + میتوکندری
 ۲. مرحله‌ی محدودکننده سرعت و اساسی در فرآیند سنتز هورمون‌های قشر آدرنال، مرحله‌ی تبدیل‌کننده‌ی کلسترول به pregnenolone در میتوکندری می‌باشد که توسط آنزیم cholestrol desmolase صورت می‌پذیرد.
 ۳. کلسترول در میتوکندری به Δ5-pregnenolone تبدیل شده و سپس این ماده به SER رفته و آنجا به 17-OH prgestrone و سپس به 11-deoxycortisol تبدیل می‌گردد. این ماده‌ی نهایی حالا دوباره به میتوکندری برگشته و به کورتیزول تبدیل می‌شود. حالا mitochondrial Cortisol خارج شده و به بیرون ترشح می‌شود.
 ۴. محرک اصلی ترشح کورتیزول، ACTH و محرک اصلی ترشح آلدوسترون، آنژیو تانسین II می‌باشد.
- نکته: در مسیر ساخت آلدوسترون، به جای 11-deoxycortisol، 11-deoxy cortico strone تولید می‌شود. (البته این ماده خود با واسطه ابتدا تبدیل به corticostrone و سپس آلدوسترون می‌شود)

پس بسته به مرحله‌ی سنتز هورمون، تجمع کلسترول مشاهده شده در سلول می‌تواند در میتوکندری یا ER یا ... زیر میکروسکوپ الکترونی مشاهده شود.

مکانیسم اثر ACTH:



*ACTH شمار گیرنده‌های LDL را در سلول‌های قشر آدرنال افزایش می‌دهد و آنزیم‌هایی که کلسترول را از LDL آزاد می‌کنند (CEH) را فعال می‌سازد.

نکته: CEH همان آنزیم cholesterol ester hydrolase است که کلسترول استریفیه را هیدرولیز می‌کند و با اثر لیپازی خود، کلسترول را از قطره چربی آزاد می‌کند، این آنزیم توسط PK فعال می‌شود. (PK=phosphokinase)

نکته: گاهی mineralo corticoids و glucocorticoids (C21) را باهم تحت عنوان corticosteroids بررسی می‌کنند.

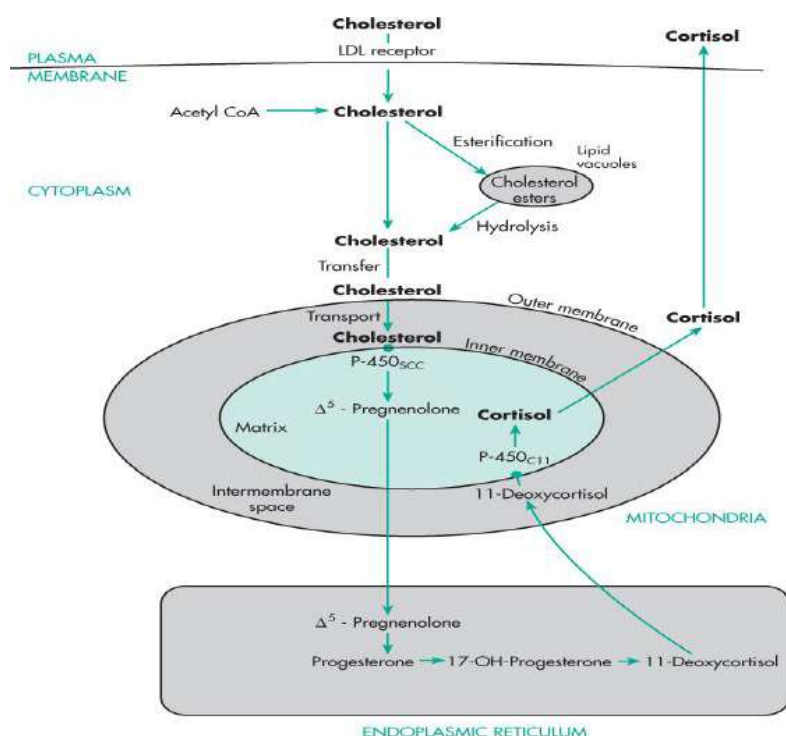
*خواص مینرالوکورتیکوئیدی یعنی در انتقال املاح دخالت دارند مثل آلدوسترون که بیشترین نقش را در بازجذب سدیم دارد.

*خواص گلوکوکورتیکوئیدی هم همانطور که از اسمش پیداست یعنی بیشترین نقش را در متابولیسم گلوکز و کربوهیدرات‌ها دارند.

نکته: مقدار ترشح هورمون‌ها کلاً بین میکروگرم و پیکوگرم است. تنها هورمون با مقدار ترشح روزانه خیلی بالا در حد میلی‌گرم، کورتیزول است.

نکته: سندروم پان هیپوپیتویتاریسم: همه‌ی سلول‌های درون ریز هیپوفیز با هم از کار می‌افتند و معمولاً به دلیل نارسایی و اختلال عروق هیپوفیزی رخ می‌دهد.

نکته: معمولاً اگر تعداد آمینواسیدهای هورمون بیش از صد عدد باشد، پروتئینی نامیده شده و اگر تعداد آمینواسیدها زیر این تعداد باشد پلی‌پتیدی است.



© Elsevier Ltd. Berne et al: Physiology 5E www.studentconsult.com

سندرم شیهان sheehan:

در اثر خونریزی بعد از زایمان و موقع وضع حمل حین دفع جفت، مادر مقدار زیادی خون از دست می‌دهد و فعالیت ترشحی کل هیپوفیز به دلیل عدم خونرسانی کافی مختل می‌شود. در نتیجه میزان همه هورمون‌هایی که تحت کنترل هیپوفیز ترشح می‌شوند نیز کاهش می‌یابد. در این سندرم، اولین هورمونی که باید به صورت جبرانی جایگزین شود کورتیزول است زیرا به علت اثرات مختلف و گسترده موجب مقاومت بدن به استرس‌های مختلف و تداوم حیات می‌شود.

• کورتیزول

○ ترشح روزانه ۲۰ تا ۲۵ میلی گرم (تنها هورمونی که ترشح آن در طول شبانه روز در حد میکروگرم نیست و بیشتر است کورتیزول می‌باشد)

○ Plasma concentration : $100 \text{ ml} / \mu 12$

○ نیمه عمر ۶۰ تا ۱۰۰ دقیقه

○ حمل و نقل ← ۶ تا ۱۰ درصد free hormone

← باقی هورمون عمدتاً متصل با CBG(transcortin) + تاحدی آلبومین

* ساخت ترانسکورتین و آلبومین در کبد صورت می‌گیرد و در حاملگی مقدار آن‌ها افزایش می‌یابد و در بیماری‌های کبدی کاهش آن‌ها را داریم
* free hormone انسولین از بقیه هورمون‌ها بیشتر است و بعد از آن آلدوسترون بیشتر است.

نکته: (CBG) cortisol binding globulin در کبد ساخته می‌شود و نوعی α globulin می‌باشد که طی حاملگی و مصرف estrogen drugs افزایش یافته و با اختلالات کبدی-کلیوی کاهش می‌یابد.

* جدول صفحه بعد (۷۸-۱) را باید یاد بگیریم!

نکات جدول:

۱. آلدوسترون مسئول ۹۰ درصد فعالیت mineralocorticoid و cortisol مسئول ۹۵ درصد فعالیت glucocorticoidi هستند. (اثر گلوکوکورتیکوئیدی corticoesterone نیز حدود ۴ درصد است).
۲. از نظر بررسی قدرت، کورتیزول شاخص بوده و ۱ در نظر گرفته می‌شود.
۳. فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی نسبی corticoestrone ، aldosterone و deoxycorticosterone به ترتیب ۰،۳ ، ۰،۳ و ۰،۲ است.
۴. فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی نسبی aldosterone و deoxycorticosterone و کورتیکواسترون به ترتیب ۳۰۰۰ و ۱۰۰ و ۱۵ است.
۵. در مجموع، آلدوسترون اثر چندان بارزی بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها ندارد.
۶. ترشح بالای روزانه کورتیزول باعث افزایش تاثیر مینرالوکورتیکوئیدی آن است.
۷. ترشح زیاد کورتیزول یا مصرف بی‌رویه کورتون موجب حاد شدن اثرات مینرالوکورتیکوئیدی می‌شود.
۸. کورتیزون که جز استروئیدهای سنتتیک می‌باشد در حقیقت ویالی است که مشابه کورتیزول می‌باشد و قدرت آن شبیه کورتیزول است (تقریباً ۰،۷)
۹. چیزی که خیلی بین مردم مشهوره دگزامتازونه و وقتی که می‌گن کورتون زدیم در اصل منظور شون دگزامتازونه که قدرتش سی برابر کورتیزوله.

جدول ۷۸-۱. هورمونهای استروئید فوق‌کلبه در بزرگسالان؛ استروئیدهای صنعتی و فعالیت نسبی گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی آنها.

استروئید	غلظت متوسط پلاسمایی (آزاد و متصل، $\mu\text{g}/100\text{ml}$)	مقدار متوسط ترشحات ($\text{mg}/24\text{hr}$)	فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی	فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی
استروئیدهای فوق‌کلبه‌ای				
کورتیزول	۱۲	۱۵	۱	۱
کورتیکواسترون	۰/۴	۳	۰/۳	۱۵/۰
آلدوسترون	۰/۰۰۶	۰/۱۵	۰/۳	۳۰۰۰
دزوکسی‌کورتیکواسترون	۰/۰۰۶	۰/۲	۰/۲	۱۰۰
دهیدرواپی‌آندروسترون	۱۷۵	۲۰	-	-
استروئیدهای صنعتی				
کورتیزون	-	-	۰/۷	۰/۵
پردنیزولون	-	-	۴	۰/۸
متیل‌پردنیزون	-	-	۵	-
دگزامتازون	-	-	۳۰	-
۹-آلفا-فلونوروکورتیزول	-	-	۱۰	۱۲۵

فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی استروئیدها نسبت به کورتیزول، که ۱/۰ در نظر گرفته شده است.

نکته: کورتیزول میل بالا به اتصال به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئیدی دارد ولی با تولید آنزیم HSD2 - ۱۱ در سلول‌های اپی‌تلیال کلیوی، این عمل activate کردن گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی توسط کورتیزول مهار می‌شود. حال آنکه اختلال در بیان ژن این آنزیم، منجر به AME (سندرم مادرزادی افزایش ظاهری مینرالوکورتیکوئید) می‌شود که افراد مبتلا دارای همان تغییرات پاتوفیزیولوژیکی هستند که در افراد مبتلا به ازدیاد ترشح aldosterone رویت می‌گردد. اسید گلیکوسیرتینیک موجود در گیاه شیرین بیان نیز قادر به مهار این آنزیم است.

تقسیم‌بندی کلی → مینرالوکورتیکوئیدها: aldosterone – deoxycorticosterone – corticosterone – α -F cortisol

گلوکوکورتیکوئیدها: cortisol – corticosterone – cortisone – prednisone – methyl prednisone

dexamethasone (قدرت ۳۰ برابر cortisol)

نکته: قدرت مینرالوکورتیکوئیدی "دزوکسی‌کورتیکوسترون" ۱/۳۰ قدرت آلدوسترون است.

Cortisol effect : (مهم ترین مبحث قشر آدرنال)

۱. Carbohydrates metabolism : مهم ترین نقش متابولیک این هورمون افزایش قند خون با ۳ روش زیر است:

- $\uparrow$ Gluconeogenesis
- $\uparrow$ Glycogenolysis
- $\downarrow$ Glucose tissue uptake (فقط در مغز کاهش نمی‌دهد).

اگر در بافت‌های مختلف زیاد به گلوکز احتیاجی نباشد گلوکز هدایت می‌شود و به گلیکوژن تبدیل می‌گردد. هنرمایی این وظیفه کورتیزول زمانی است که ورودی کربوهیدرات‌ها به بدن کم شده و کورتیزول با کاهش برداشت گلوکز توسط بافت‌های مختلف، باعث عدم کاهش گلوکز مغز (که انحصاراً گلوکز می‌سوزاند) می‌شود. کورتیزول سبب افزایش رسیدن آمینواسیدهای پلاسما و اسیدهای چرب به کبد برای گلوکونئوژنز می‌شود. کورتیزول در این فرایندها هم اثرات مستقیم دارد و هم اثراتی که انسولین دارد را تا حدودی مهار می‌کند.

۲. Proteins metabolism :

۱-در کبد: تحریک "سنتز" پروتئین‌ها

۲-در سایر بافت‌ها: تحریک "کاتابولیسم" پروتئین‌ها و در نتیجه افزایش غلظت آمینو اسیدها در پلاسما

تزریق موضعی کورتون باعث سرکوب درد و التهاب آن ناحیه میشود. به عنوان یک پزشک عمومی نباید سراغ درمان با کورتون برویم زیرا عوارض جدی دارد.

نکته البته ازدیاد کورتیزول (مثلا تومور fasciculata) و مصرف corton موجب ازدیاد قندخون و لاغری در اثر تشدید کاتابولیسم پروتئین

هست. (اوایل مصرف، کورتون باعث حال اومدن و سر حال شدن می‌شه)

نکته: عوارض مصرف بالای کورتون‌ها :

- اوایل موجب احتباس آب و املاح تحت تاثیر مکانیسم‌های مینرالوکورتیکوئیدی است و ادم می‌دهد. (در اصطلاح عامیانه آب زیر پوستشون افتاده📉)
- بعد مدتی، لاغری و تحلیل توده عضلانی را در پی دارد. (به علت کاتابولیسم پروتئین‌ها)
- در ادامه افزایش دردها و ناراحتی‌های مختلف
- اعتیاد به کورتون‌ها باعث بی اثر شدن داروهایی مثل استامینوفن، مگنمیک اسید، بروفن، ادویل، ژلوفن و ... می شود. (شبیه اعتیاد به هروئین که مصرف مواد مخدر با سطوح پایین تر توسط معتادان به هروئین اثربخشی ندارد.)

۳. Lipid metabolism : تشدید لیپولیز و نهایتا افزایش FFA (free fatty acid) در بدن فرد (هم اثر مستقیم، هم اثر واسطه ای)

۴. Cardiovascular (CV) system : باعث حفظ تونسیته عروقی (preserving blood pressure) و مانع vascular collapse می‌گردد.

کمبود آن از این نظر خطرناک است. همچنین باعث حفظ فشار خون بدن میشود.

۵. Digestive system :

- تحریک تمام عوامل acid production (افزایش احتمال ulcer)
- اثر ضد vitD که موجب اختلال جذب Ca^{2+} از روده است.
- مهار PG (پروستاگلاندین): در نتیجه این مواد که اثر حفاظتی بر دستگاه گوارش و اپیتلیوم روده‌ها دارند کم شده و منجر به آسیب دستگاه گوارش می‌شود.

۶. Nervous system : اثر بر آستانه حواس، هوش، حافظه، تمرکز و ...

ترشح کورتیزول

کم: حالت افسردگی و خمودی و اختلال در حواس

زیاد: پرخاشگری و خشونت

۷. Kidneys : تا حدی اثر مینرالوکورتیکوئیدی باعث احتباس آب و املاح می‌شود. اصلاح آب زیر پوست افتادن - فرد به ظاهر چاق شده.

۸. Blood cells : کاهش eosinophil و افزایش نوتروفیل و لنفوسیت

۹. Anti-inflammatory effect : مهم ترین نقش و اثر کورتیزول که در کاربردهای دارویی بسیار لحاظ می‌شود و مهم است.

اثرات آن، مهار تمام پروسه التهاب که شامل :

- نفوذپذیری مویرگ‌ها ↓
- کاهش کینین‌ها ↓
- Fever ↓
- Vaso constriction of local vessels ↑
- سیستم کمپلمان ↓
- فاگوسیتوز ↓
- جذب استخوانی Ca^{2+} ↓ (موجب پوکی استخوان و استئوپروز می‌شود)

- تولید موضعی PG
- تولید کلاژن در پوست

نکته: البته کورتیزول موجب کاهش تب مقاوم به درمان نیز می شود که خطرناک است. البته تغییرات دمای بدن ± 0.5 درجه سلسیوس عادی است اما تب شدید موجب از دست رفتن شدید آب و املاح است. همچنین دردهایی که به هیچ مسکنی پاسخ نمی دهند، به کورتون پاسخ می دهند.

نکته: کورتیزول با کاهش آزادسازی IL-1 (اینترلوکین ۱) از WBC موجب تضعیف یکی از محرک های اصلی مرکز تنظیم حرارت در هیپوتالاموس است. (بخش قدامی هیپوتالاموس، به خصوص ناحیه pre optic، در تنظیم دمای بدن دخیل است.)

نکته: اثر کورتیزول در تشدید پوکی استخوان ← مهار ویتامین D در روده ها و اختلال جذب Ca^{2+} ای

افزایش برداشت کلسیم از استخوان

نکته: از مهم ترین آثار ضدالتهابی کورتیزول، تثبیت غشای لیزوزوم ها و ممانعت از آزاد سازی محتویات آنهاست. در واقع کورتیزول جلوی پارگی غشا را می گیرد. همچنین مهار سیستم ایمنی نیز از آثار مهم کورتیزول است.

۵ گام اصلی infalmmation (یادآوری):

- رهایش ترکیباتی نظیر هیستامین، برادی کینین، پروتئاز ها، PG، لکوترین ها و سایر مواد فعال کننده التهاب
- افزایش جریان خون محل التهاب
- نشت فراوان پلاسمای مویرگی به محل آسیب
- ارتشاح لکوسیت ها به محل آسیب
- تشکیل و رشد بافت لیفی (فیبروز)

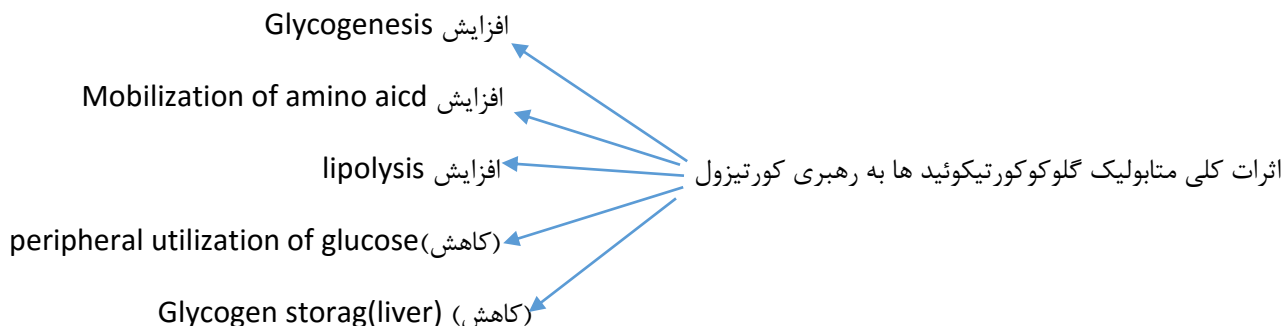
۱۰. Inhibition of immune system: از طریق مهار و بلوکه کردن موارد زیر:

- تولید NO
- تولید PAF (platelet activating factor)
- تبدیل فسفاتیدیل کولین به آراشیدونیک اسید (AA)
- تبدیل AA به PG
- عملکرد نوتروفیل ها
- ترشح IL-1 از ماکروفاژ
- IL-2,6 از T cells
- تولید TNF (tumor necrosis factor) از T cells

در شرایطی که کورتیزول بیش از حد ترشح شود، قند خون فرد بالا رفته و دچار دیابت آدرنالی می شود

در یک جمله کلی می توان عملکرد کورتیزول را توضیح داد: کورتیزول باعث مقاومت بدن در برابر استرس هایی که مارا فرا گرفته اند و ادامه ی حیات می شود. در شرایط اورژانسی که همه هورمون های بیمار کاهش یافته اند ابتدا کورتیزول تزریق میکنند به دلیل نقش ضد استرسی اش.

به دلیل این نقش کورتیزول، در صورت کم یا زیاد ترشح شدنش سیستم ایمنی بدن دچار مشکل می شود.

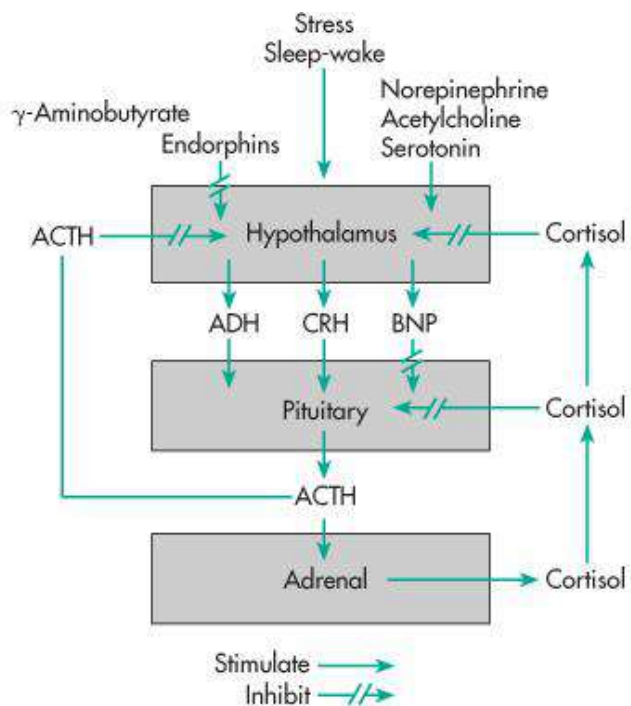


* حداکثر ترشح روزانه کورتیزول ۶ تا ۸ صبح است که عامل سرزندگی و نشاطی است که ما باید داشته باشیم (البته / گه شب زود بخوابیم ☺)

* بعضی از عواملی که باعث افزایش ترشح کورتیزول می‌شود شامل تروما، عفونت و جراحی می‌باشند.

سیستم تنظیم ترشحات glucocorticoids :

انواع تنظیم feedback :



- Long loop : مثلاً اثر غلظت کورتیزول بر ترشح CRH هیپوتالاموس و مهار آن (معمول ترین حالت است).
- Short loop : مثلاً از آدنوهیپوفیز، ACTH ترشح و هیپوتالاموس را مهار می‌کند.
- Ultra-short loop : مثلاً ترشح از خود هیپوتالاموس، خودش را مهار می‌کند.

نکته: تنها هورمونی که اثر منفی (مهار خود تنظیمی) آن بیشتر بر هیپوفیز است تا هیپوتالاموس، هورمون‌های تیروئیدی است. در واقع ترشح TSH هیپوفیزی را بیشتر از TRH (هورمون آزاد کننده تیروتروپین) مهار می‌کنند.

© Elsevier Ltd. Berne et al: Physiology 5E www.studentconsult.com

ترشح ACTH (سیستم CRH_ کورتیزول) ← تحریک توسط: نوراپی نفرین، سروتونین، استیل کولین

← مهار توسط: اندورفین ها

دیگر عوامل موثر بر تنظیم: خواب و بیداری، استرس ها، hypoglycemi, trauma, surgery, infections

: POMC

- پروتئینی با ۲۸۵ آمینو اسید
- هورمون‌های مختلف از آن جدا می‌شود
- نام آن پرو اپیو ملانو کورتین است.
- در حالت طبیعی، اثر بارزی ندارد اما در شرایطی مثل بیماری آدیسون ترشح آن افزایش می‌یابد.

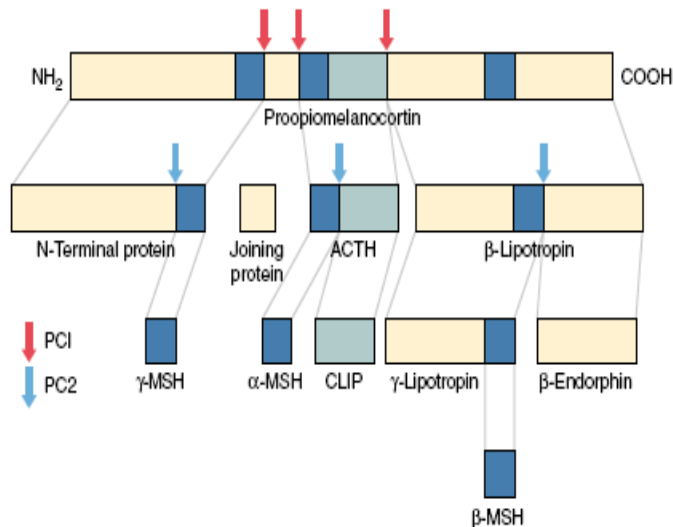
α/γ MSH

ACTH

گاما- lipotropin

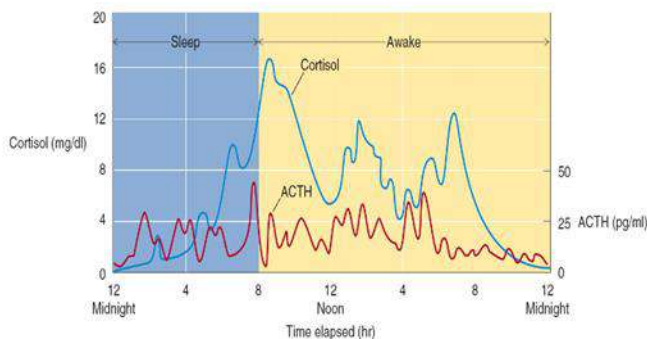
β – endorphin

- محل‌های نسخه برداری ژن رمزگردان آن: سلول‌های کورتیکوتروپ آدنو هیپوفیز + نورون‌های POMC در هسته‌های قوسی هیپوتالاموس + سلول‌های درم + lymphatic tissue
- مولکول اولیه‌ای که در هیپوفیز میانی و قدامی پیدا می‌شود



ریتم سیرکادین :

نکات شکل:



- پیک ترشح کورتیزول در ۶ تا ۸ a.m است (مشابه ACTH و CRH)
- علت سرزندگی و نشاط صبحگاهی همین کورتیزول است.
- این هورمون‌ها یک پیک در بعد از ظهر هم دارند.

: ACTH

- پروتئین با ۱۳۹ اسید آمینه
 - محرک ترشح کورتیزول
 - تحت تاثیر CRH (پروتئین با ۴۱ آمینواسید) هیپوتالاموس ترشح می‌شود.
 - عواملی که روی ترشح ACTH موثر است: استرس، عفونت، بیهوشی، جراحی، تروما، هایپوگلیسمی و ADH
- وازوپرسین آرژنین دار نیز ترشح ACTH را افزایش می‌دهد

: Aldosterone

اگر تست بدهند کدام هورمون فرم آزادش بیشترین است، اگر انسولین در جواب‌ها باشد همان پاسخ است ولی اگر نباشد آلدسترون جواب است. اگر کوتاه پاسخ بود حتما جواب انسولین است.

- ترشح روزانه ۱۵۰ میکروگرم
- غلظت پلاسمایی 0.006 g / 100mlμ
- نیمه عمر ۱۵ تا ۲۵ دقیقه
- ۳۰ تا ۵۰ درصد ← bind با پروتئین‌ها (بقیه آن آزاد است پس free hormone آن بالای پنجاه درصد است)

Binding protein آلدسترون آلبومین است

• اعمال اصلی

- Na^+ absorption (متعاقب آن، بازجذب بیشتر آب)
- K^+ excretion
- H^+ excretion

*گیرنده آلدوسترون در سیتوپلاسم است، البته هورمون‌های استروئیدی معمولاً یک رسپتور هم در هسته دارند.

نکته: آلدوسترون برای تنظیم حجم مایع خارج سلولی و متابولیسم K^+ (افزایش دفع پتاسیم) بسیار مهم است و به ویژه بر distal tubol و collecting duct در کلیه اثر دارد، همچنین اثر مشابه بر سلول‌های اپی‌تلیال روده، غدد عرق و بزاق دارد. (البته در غدد بزاق و عرق بر ترشح HCO_3^- هم اثر افزایشی دارد). **همچنین باعث افزایش دفع یون هیدروژن از کلیه‌ها می‌شود.**

مهم‌ترین اثر آلدوسترون افزایش بازجذب سدیم در کلیه‌ها است (در لوله‌های انتهایی و جذب کننده)، همراه با بازجذب سدیم باعث افزایش بازجذب آب هم می‌شود. **آلدوسترون همچنین اثرات مشابه کلیه را در سلول‌ها دارد: افزایش جذب سدیم توسط سلول و افزایش ترشح پتاسیم**

نکته: مهم‌ترین هورمون بازجذب کلیوی Na^+ ← آلدوسترون

ترشح آلدوسترون :

• Hypokalemia (در نتیجه ترشح زیاد آلدوسترون) ← فلج عضلانی از نوع سختی و فلج عضلانی سخت به علت کمبود پتاسیم و ماندن

تارهای عضله در depolarization در این افراد به دلیل افزایش دفع یون هیدروژن آلکالوز هم ایجاد میشود.

• Hyperkalemia (در نتیجه ترشح کم آلدوسترون) ← فلج عضلانی شل که سلول در حالت repolarization می‌ماند.

مکانیسم‌های ترشح آلدوسترون :

• **Angiotensin – renin** ← افزایش بازجذب Na^+ و ترشح K^+

• K^+ : افزایش K^+ به هر دلیل موجب تحریک zona glomerulosa می‌شود و ترشح آلدوسترون افزایش می‌یابد.

* ۲ عامل بالا، دو عامل اصلی با اثر برجسته‌تر و بیشتر و دارای رقابت هستند.

- Na^+
- ACTH

کاهش حجم مایع خارج سلولی ← ترشح renin از سلول‌های ژوکستا گلومرولی کلیوی ← angiotensinogen ← angiotensin |

↓ Converting enzyme

angiotensin II

→ اثر روی زونا گلومرولوزا و افزایش آلدوسترون

اگر به هر دلیلی حجم مایع خارج سلولی کاهش پیدا کند، برون‌ده قلبی کم شده و به تبع آن خون ورودی به کلیه‌ها کم می‌شود. این باعث میشود سلول‌های ژوکستاگلومرولار تحریک شوند و رنین از کلیه ترشح می‌شود.

آلدوسترون در نهایت کاهش حجم مایع خارج سلولی را جبران میکند. همین افزایش حجم مایع خارج سلولی به سورت فیدبک منفی این مسیر را مهار میکند.

همچنین اگر ترشح آلدوسترون برابر افزایش پتاسیم باشد نیز در نهایت با فیدبک منفی کنترل میشود.

* قوی‌ترین ماده داخل بدن که اندوژن بوده و بالا برنده فشار خون است آنژیوتانسین دو است.

در سیستم تنظیم تعداد گیرنده‌ها نیز آنژیوتانسین برخلاف بقیه به صورت اختصاصی up regulation دارد نکته: در صورت نفروکتومی، مکانیسم رنین – آنژیوتانسین از کار می‌افتد ولی مکانیسم اثر k^+ برقرار است.

* سیستم رنین – آنژیوتانسین و یون پتاسیم قوی‌ترین مکانیسم‌های تنظیم ترشح آلدوسترون است.

* ترشح آلدوسترون با یون پتاسیم رابطه مستقیم و با یون سدیم رابطه عکس دارد یعنی با افزایش پتاسیم ترشح آلدوسترون افزایش می‌یابد.

عوامل موثر بر ترشح آلدوسترون :

- Dopamin / ANP / Somatostatin : Inhibitors
- ACTH / Serotonin / Acetyl choline / VIP / PACAP / $\downarrow$ Na⁺ plasma : Stimulators

نکته: سوماتواستاتین با اثر مهارگرانه بر آنژیوتانسین ۲ موجب مهار آلدوسترون می‌شود.

نکته: Indometacin دارویی anti-inflammatory با کاربرد کاهش تب و درد و .. است که عملکرد آن به صورت کاهش چشمگیر در plasma renin activity(PRA) (و مهار PG-E1) است که متعاقبا کاهش و مهار Aldosterone را به همراه دارد.

ANP: باعث افزایش دفع سدیم و کاهش فشار خون می‌شود

- پروتئینی است متشکل از ۲۸ آمینو اسید با نام کامل Atrial natriuretic peptide
- افزایش حجم خون دهلیزی و در پی آن کشش دهلیز راست موجب آزاد سازی این هورمون از myocardial cell در دهلیز راست می‌شود.
- اثرات هورمون: چون ANP در اثر افزایش فشار خون ترشح میشود در نهایت فشار خون را کاهش می‌دهد.

- هیپوتالاموس ← مهار ADH
- کلیه‌ها ← تحریک glomerular filtration rate(GFR) و مهار renin
- قشر آدرنال ← مهار آلدوسترون
- پیاز مغز(بصل النخاع) ← اثر کاهنده بر فشار خون
- اعمال اصلی:

- دفع کلیوی Na⁺ $\uparrow$ در کل ANP اثرات ضد آلدوسترون، ضد رنین و ضد آنژیوتانسین ۲ دارد.
- Vasodilation
- *عوامل کنترل کننده‌ی آلدوسترون :

۱. توام با افزایش ترشح ACTH و گلوکوکورتیکوئیدها: stress ، surgery ، ضربه
۲. بدون افزایش توام ACTH و گلوکوکورتیکوئیدها: مصرف زیاد k⁺ ، کاهش مصرف Na⁺ ، تنگی IVC ، ایستاده ماندن

: DHEA

- آندروژن اصلی غدد آدرنال
- آندروژنی ضعیف (با اهمیت چشم پوشیدنی در مردان)
- در زنان، منبع اصلی برای آندروژن‌ها (۵۰ درصد)

بیماری‌ها :

- سندرم کوشینگ: می‌تواند به دلایل مختلف مانند ایجاد شدن تومور در قسمت ترشح کورتیزول و یا ... ایجاد شود.
- نام دیگر آن hyperadrenocorticism است. پرکاری آدرنال
- عمده مشکلات به وجود آمده در این بیماری به خاطر ازدیاد ترشح کورتیزول است
- اثرات : - $\uparrow$ loss of K⁺ - $\downarrow$ immune system - $\uparrow$ protein catabolism - $\uparrow$ lipolysis - $\uparrow$ hyper glycemiamild retention of Na⁺
- پوکی استخوان $\uparrow$ همچنین به دلیل بازجذب زیاد آب دچار افزایش فشار خون می‌شوند

*علائم ظاهری شامل تجمع چربی در سینه‌های این افراد و چهره‌ای مشابه ماه (moon face) و رویش موی زیاد تر از حد معمول در بدن

• **Addison's disease**: در این بیماری فرد به دلیل کاهش کورتیزول نسبت به استرس‌ها حساس‌تر است.

○ نوعی کم‌کاری بوده و نام دیگر آن hypoadrenocorticism است.

○ با دادن دارو، علائم بیماری مرتفع می‌شود.

○ فعالیت‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی هر دو کم می‌شوند. یعنی هم کمبود آلدسترون هم کورتیزول دارند

○ به علت دفع بالای Na^+ و آب از urea ، شخص دچار شوک می‌شود.

○ علائم و اثرات آن: $\text{loss of Na}^+ \& \text{water} - \text{dehydration} - \text{appetite} - \text{weight loss} - \text{hypo glycemia}$

$\text{hypotension} - \text{bradycardia}(\text{heart rate under } 69) - \text{vasodilation} - \text{weakness} - \text{depression} - \text{lethargy} - \text{fatigue} - \text{pigmentation}$

*چیزی که بیمار را از پا در می‌آورد کاهش ترشح آلدوسترون است زیرا در نتیجه دفع آب و سدیم زیاد شوک هایپوولومیک پیدا می‌کند و از دست می‌روند.

نکته: در برابر استرس شدید یا شرایط بحرانی، تزریق هورمون انجام نمی‌شود. (در واقع بحران آدیسون نام دارد که مریض تحت کنترل آدیسونی، ناگاه

استرس شدید بگیرد یا بحرانی شود.) ولی در شرایط غیر استرس شدید به این بیماران هردو هورمون آلدسترون و کورتیزول داده می‌شود.

*هم افراد مبتلا به سندرم کوشینگ و هم آدیسون نسبت به عفونت حساسند چون سیستم ایمنی آن‌ها به هم می‌خورد (افزایش کورتیزول سیستم ایمنی را بلاک می‌کند و کاهش آن مقاومتی را که در سیستم‌های مختلف بدن ایجاد می‌کرد را از بین می‌برد)

*چون کورتیزول کم ترشح می‌شود در سیکل فیدبکی ترشح ACTH افزایش پیدا می‌کند (از آن بالاتر POMC هم افزایش پیدا کرده) در نتیجه γMSH که مربوط به پیگمانتاسیون است افزایش می‌یابد و قسمت‌های مختلف مخاطات آن‌ها حالت پیگمانتاسیون پیدا می‌کند.

• **Conn's syndrome** (آلدوسترونیسم اولیه):

○ علت آن تشکیل تومور آلدوسترونی در ناحیه ی glomerulosa است.

○ مبتلایان دچار هیپرپلازی قشر آدرنال هستند.

○ آثار و علائم:

▪ افزایش خفیف حجم مایع خارج سلولی

▪ افزایش حجم خون

▪ افزایش خفیف Na^+ در پلاسما ولی به دلیل افزایش بازجذب آب، غلظت سدیم کم شده و دچار هایپوناترمی می‌شوند.

▪ Hypokalemia

▪ آلكالوز متابولیک

▪ فلج عضلانی (muscle paralysis) periodic

• **Androgenital syndrome**:

○ به علت تومور در ناحیه قشری آدرنال (قسمت رتیکولاریس آن) است که به بروز صفات مردانه ثانویه (به علت افزایش ترشح آندروژن‌ها) منجر می‌شود.

○ در یک زن کلفتی صدا، طاسی (گاها)، رشد clitoris فرد به شکل پنیس و رویش ریش رخ می‌دهد.

○ در مرد منجر به همان ویژگی‌ها به علاوه بلوغ سریع تر ارگان‌های جنسی می‌گردد.

○ در این سندرم، دفع 17-ketosteroid به ۱۵ تا ۱۰ برابر طبیعی خود می‌رسد (علامت تشخیص این سندروم)