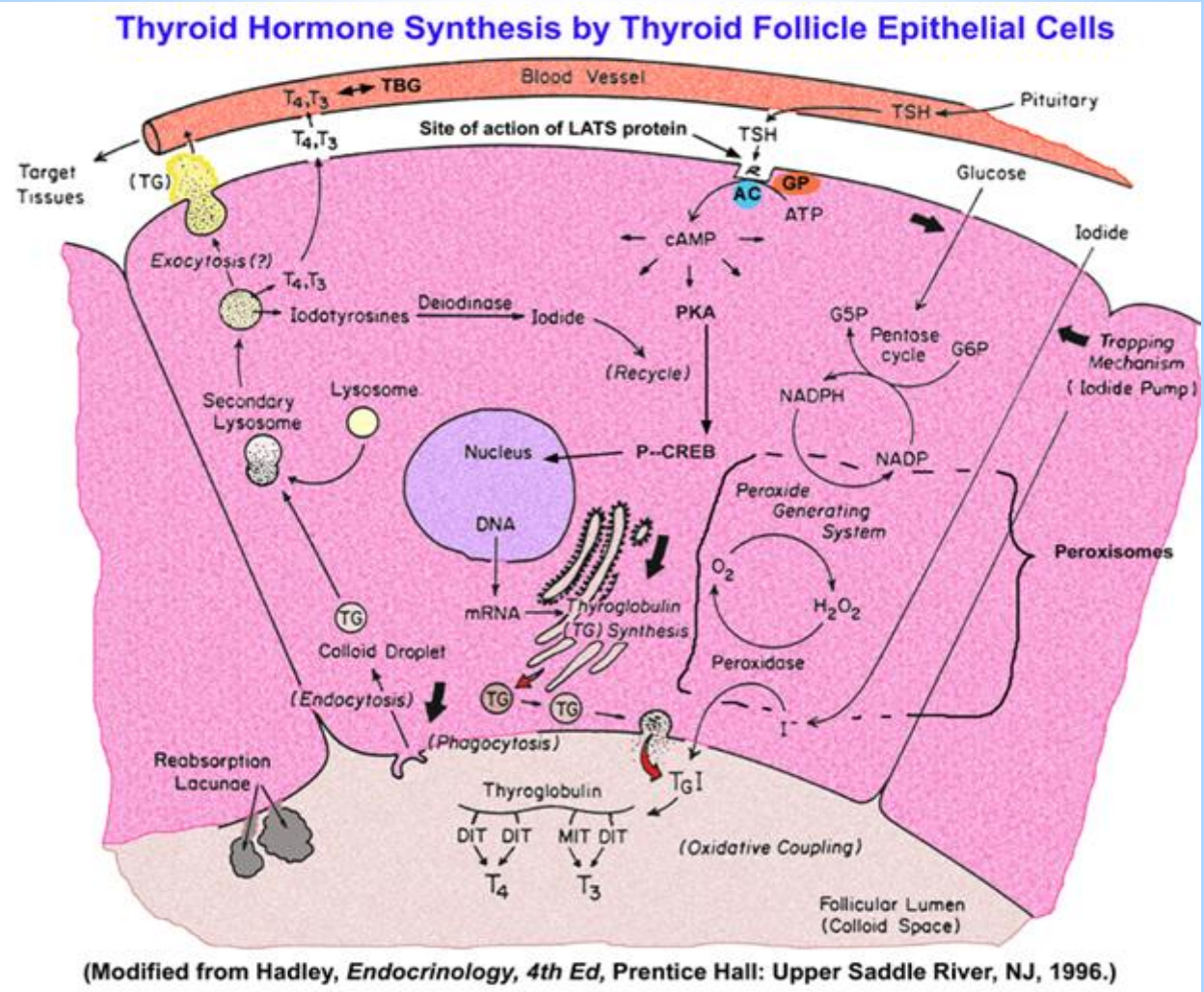
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی

Reform

درسنامه دستگاه غدد



(Modified from Hadley, *Endocrinology, 4th Ed,* Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996.)

مهر ۱۳۸۳

بسم الله الرحمن الرحيم

درسنامه دستگاه غدد

«بنام خداوند سبحان»

مجموعه حاضر حاصل تلاش خستگی ناپذیر اعضای محترم هیأت علمی و پرسنل دلسوز و فداکار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. در ابتدای هر فصل مفاهیم کلیدی و خلاصه ای از نکات مهم آورده شده. امید است با راهنمائی ارزشمند و نگرش نقادانه خود ما را در بهبود کیفیت این اثر یاری نمائید.

دکتر شاداب صالح پور

مهر ۱۳۸۵

فهرست مطالب

درسنامه دستگاه غدد

عنوان **صفحه**

مفاهیم کلی..... ۲

هیپوتالاموس و هیپوفیز ۱۱

تیروئید ۶۰

پاراتیروئید ۸۱

غدد فوق کلیوی ۱۰۷

لوزالمعده و مفاهیم جدید بیوشیمی انسولین ۱۴۰

ایمونولوژی..... ۱۷۲

معاینه تیروئید ۱۷۸

اسامی اعضاء گروه تألیف درسنامه غدد

دکتر شاداب صالح پور.....نماینده دانشکده و EDO

دکتر رضا ماستری فراهانی .....آناتومی

دکتر فرهاد گرجی .....جنین شناسی

دکتر داود ساعدی .....بافت شناسی

دکتر نوشابه پژهان-دکترعبدالحسین باستانی-دکترفریده اسفندی- دکتر خلیل زارعیان.....بیوشیمی

دکتر نریمان مصفا.....ایمونولوژی

دکتر هماشاردی مناهجی .....فیزیولوژی

دکتر شاداب صالح پور.....معانیه فیزیکی

دکترشاداب صالح پور.....رشد

دکتر عباس ارجمند شبستری.....رادیولوژی

دکتر نورمحمد قیاسوند.....ژنتیک

فصل اول

مفاهیم کلی

فصل اول

دستگاه مترشحه داخلی یا سامانه درون ریز Endocrine system شامل غدد یا بافت هایی است که ترشحات تحریک کننده غدد یا بافتهای دیگر را به درون خون تراوش می کند. تراوشات سیستم اندوکـــرین را به زبان یونانی Hormone می نامند که به معنی تحریک کردن To urge on می باشد. دستگاه درون ریز نقش اساسی در کارکرد طبیعی دستگاههای دیگر و تنظیم فعالیت آنها دارد و هر گونه کم کاری یا پر کاری هر یک از اجزای این سیستم موجب اختلال یا بیماری اعضاء دیگر می شود.

یکپارچگی و هماهنگی فعالیت بافتهای مختلف تحت کنترل دستگاه عصبی و پیامبرهای شیمیائی بنام هورمونها است که توسط سلولهای دستگاه درون ریز ساخت و آزاد می شوند و فعالیت سلولهای هدف (target) را تغییر میدهند . هدف هورمونها ممکن است سلول ، بافت ، ارگان و یا تمامی ارگانیسم باشد . هورمونها دارای گیرنده اختصاصی در سلولهای هدف هستند . مزیت گیرنده ها در این است که به غلظت های بسیار اندک هورمون پاسخ میدهند. و در اعمال مختلف بدن از قبیل تولید مثل ، تکثیر ، رشد ، متابولیسم ، تنفس و بطور کلی در حفظ ثبات بدن نقش دارند.

دستگاه اندوکرین از چندین غده پراکنده در سرتاسر بدن تشکیل شده است. این غدد از یک نوع سلول و یا ترکیبی از سلولها که از اکتودرم ، مزودرم و اندودرم جنینی مشتق شده اند بوجود آمده اند .برخلاف غدد اگزوکرین که ترشحات خود را توسط مجرا خارج می کنند غدد اندوکرین محصولات اختصاصی خود (هورمونها) را وارد بافت همبند پر عروق می نمایند که توسط عروق خونی به قسمتهای مختلف بدن حمل می شوند.

غدد اختصاصی اندوکرین عبارتند از هیپوفیز ، تیروئید ، پاراتیروئید ، آدرنال، اپی فیز،جزایرلانگرهانس پانکراس، تخمدان ، بیضه؛ جفت و سلولهای انترواندوکرین(DNES)که بعنوان غده تک سلولی در دیواره دستگاههائی از قبیل گـوارش ، تـنفس و مخاطهـای دیگر وجود دارند

نگاهی به مطالب این فصل

مفهوم عمومی کنترل اندوکرینی
طبیعت هورمونها
مکانیسم عمل هورمون

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ هورمونها مواد شیمیایی هستند که در ارتباط سلول به سلول نقش دارند و به حفظ Homeostasis کمک می‌کنند.
۲ـ هورمونها به سه دسته استروئیدی، پروتئینی و مشتق از اسید آمینه تیروزین تقسیم می‌شوند.
۳ـ بیشتر هورمونهای پروتئینی از Preprohormone ساخته می‌شوند.
۴ـ هورمونهای استروئیدی و تیروئیدی در خون به پروتیئنهای پلاسمایی متصل می‌شوند در حالیکه هورمونهای پپتیدی و پروتئینی بصورت آزاد در خون عمل می‌شوند.
۵ـ هورمونها به گیرنده های اختصاصی متصل می‌شوند.
۶ـ گیرنده ها در غشاء سیتوپلاسم و یا هسته سلول قرار می‌گیرند.
۷ـ هورمونها بصورت فیدبک منفی کنترل می‌شوند.

مفهوم عمومی اندوکرین

در دیدگاه کلی سیستم اعصاب و اندوکرین اعمال مهم و مشابه یکدیگر دارند. هر کدام سیستمی جهت ارسال سیگنال می‌باشند. هر یک به صورت تحریک ـ پاسخ فعالیت می‌کنند. هر یک پیامهایی را انتقال می‌دهند که در بعضی موارد خیلی لوکالیزه، محدود و منحصر بفرد می‌باشد و در مواقع دیگر بسیار گسترده و وسیع و چندمنظوره می‌باشد. هر سیستم جهت هماهنگی اعمال فیزیولوژیک اورگان سیستم‌های انسان نقش برجسته‌ای دارد. بنابراین سیستم اعصاب و اندوکرین با یکدیگر به تحریکات رسیده پاسخ می‌دهند که از نظر یکپارچگی پاسخهای اورگانیسم به تغییرات داخل و خارج حائز اهمیت است.

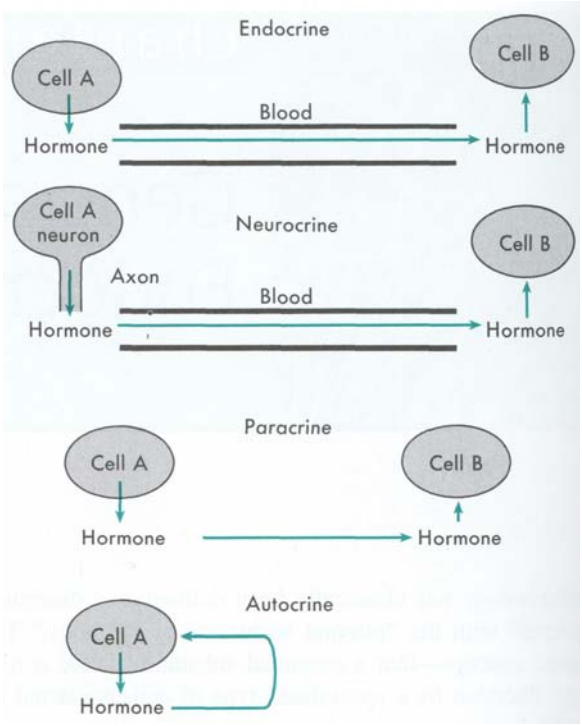
چند مشخصه ارتباط نزدیک سیستم اعصاب را با سیستم اندوکرین مشخص می‌کند:

- سلولهای نورونی و اندوکرینی هر دو موادی را به جریان خون آزاد می‌کنند.
- بعضی از سلولهای اندوکرینی و نورونها با ایجاد پتانسیل الکتریکی دپولاریزه می‌شوند.
- پپتیدها در ابتدا به عنوان محصولات اندوکرینی شناخته شدند ولی بعدها اعمال نوروترانسمیتری آنها نیز شناخته شد. لذا مولکولهای نوروترانسمیتری می‌توانند مانند یک هورمون نیز عمل کنند.
- یک سلول واحد می‌تواند هم آمین‌های بیوژن را به عنوان نوروترانسمیتر ترشح کند و هم هورمونهای پپتیدی را بسازد و ترشح کند.
- یک ژن می‌تواند به یک نوروترانسمیتر پپتیدی، یک هورمون پپتیدی و یا هر دو نسخه برداری وترجمه شود.
- مولکولهایی مانند فاکتور رشد عصبی NGF و Neurogenin هم در رشد و توسعه سیستم اعصاب و هم در رشد توسعه سلولهای اندوکرین نقش دارد.
- گیرنده های هورمونی و نوروترانسمیتر از نظر ساختمانی شبیه یکدیگر می‌باشند.

ارتباط نزدیکی نیز بین سیستم اندوکرین و ایمنی وجود دارد. سلولهای ایمنی Cytokines ترشح می‌کند و این مولکولها از طریق مکانیسم‌هایی مشابه هورمونهای سلولهای هدف عمل می‌کنند. سلولهای اندوکرینی خود ممکن است هدف این سیتوکینها باشند. بطوریکه پاسخهای ایمنی و پاسخهای هورمونی در برابر یک استرس با یکدیگر هماهنگ می‌باشند. حتی تعدادی از هورمونهای کلاسیک در سلولهای ایمنی ساخته می‌شوند.

در یک نگاه سیگنالهای هورمونی شامل اندوکرین، نوروکرین، پاراکرین و اتوکرین می‌باشد (شکل ۱). سیگنال اندوکرین یعنی انتقال مولکول از سلولهای اندوکرینی به خون و رسیدن به سلول هدف در ناحیه دورتر. عمل نوروکرینی یعنی انتقال مولکول از نورون در طول آکسون و سپس ورود به خون و رسیدن به سلول هدف در ناحیه‌ای دورتر. عمل پاراکرین شامل انتقال مولکول از یک تیپ سلول به سلولهای متفاوت همسایه و رسیدن به آنها از راههای مختلف (بین سلولی و gap junction) می‌باشد و عمل اتوکرین نیز عبارت است از انتقال مولکول از طریق مایع بین سلولی، gap junction به سلولهای همسایه و یا اثر روی سلول ترشح کننده. بر مبنای راه انتقال مولکولهای پیام‌رسان یک مولکول می‌تواند به عنوان یک هورمون اندوکرینی یک نوروهورمون، یک نوروترانسمیتر و یا یک هورمون پاراکرین و یا اتوکرین باشد. اثر تولید شده توسط مولکول بستگی به سلول هدف و مکانیسم‌های داخل سلولی دارد. به عنوان مثال سلولهای هیپوتالاموس نوروهورمون سوماتوستاتین را آزاد کرده که از طریق وریدپورت به هیپوفیز می‌رسد و موجب مهار هورمون رشد می‌شود، سلولهای مغز ممکن است سوماتوستاتین را به سلول دیگری در مغز نیز انتقال دهند که روی تغییرات رفتاری اثر بگذارد. سلولهای دلتا در پانکراس نیز سوماتوستاتین آزاد می‌سازند که روی سلولهای مجاور اثر گذاشته و ازادشدن انسولین را مهار می‌کند. هورمون انسولین خود توسط سلولهای β در پانکراس آزاد می‌شود، وارد جریان خون شده و روی بافت چربی، عضله، کبد و مغز اثر گذاشته و موجب تنظیم متابولیسم قند، چربی، پروتئین و ذخائر انرژی می‌شود. انسولین بصورت پاراکرین روی سلولهای مجاورش یعنی آلفا اثر گذاشته و ترشح گلوکاگن را مهار می‌کند و از آنجائیکه سلولهای بتا برای انسولین گیرنده دارند انسولین مایع بین سلولی می‌تواند رشد و عمل سلولهای بتا را به صورت اتوکرین کنترل نماید.

سیستم اندوکرینی مواد خاصی به نام هورمون ترشح می‌کند. هورمون یک کلمه یونانی است و به معنی «من برمی‌انگیزم» می‌باشد. هورمونها مواد شیمیایی هستند و دارای ویژگی های خاصی می‌باشند از آن جمله: در پاسخ به یک محرک خاص ساخت و ترشح می‌شوند. اگر وارد جریان خون عمومی شوند پیام را در سرتاسر بدن حمل می‌کنند و آنرا به تمام سلولها می‌رسانند. هورمونها با گیرنده های اختصاصی خود که روی سلول هدف target cell قرار دارد متصل می‌شوند. اتصال هورمون به گیرنده موجب بروز پدیده‌های مختلف بیوفیزیکی و بیوشیمیایی در داخل سلول می‌شود.



شکل ۱: نمایش عملکرد سیگنالی بین سلول‌ها

انواع هورمونها

هورمونها به چندگروه شیمیایی تقسیم می‌شوند: هورمونهای استروئیدی، هورمونهای پروتئینی یا پپتیدی، هورمونهای آمینی و هورمونهای پروستانوئیدی.

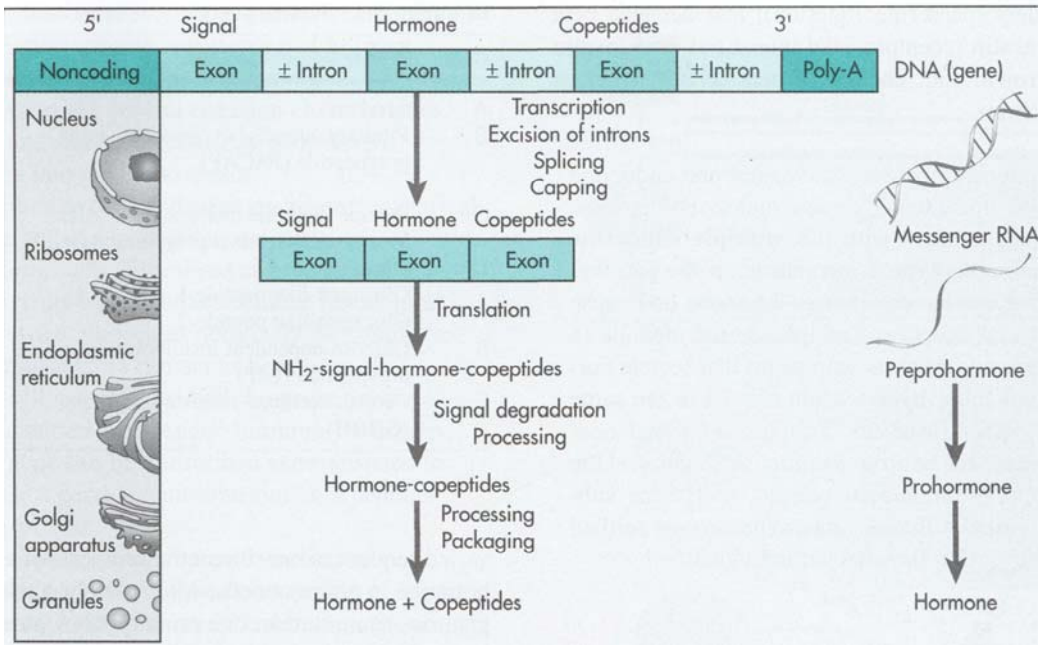
هورمونهای استروئیدی ـ شامل هورمونهای قشر آدرنال، هورمونهای غدد تولیدمثل، و متابولیتهای فعال ویتامین D. کلسترول پیش‌ساز تمام این هورمونها است که تحت تأثیر تغییرات آنزیمی موجب ساخت هورمون می‌گردد.

هورمونهای پپتیدی ـ هورمونهایی که بین سه تا ۱۹۹ اسید آمینه دارند در این گروه قرار می‌گیرند. این هورمونها شامل نوروهورمونهای هیپوتالاموس، هورمونهای هیپوفیز خلفی و قدامی، هورمونهای غدد پانکراس و پاراتیروئید می‌باشد. در بعضی موارد هورمونهای پروتئینی پایه ساختمانی مشابهی دارند ولی عمل متفاوت انجام می‌دهند. این مسئله مشترک بودن ژن اجدادی آنها را طرح می‌کند که یک پروتئین پروژنیتور موجب تولید چندین هورمون با اندازه‌های مختلف و با اعمال مختلف یا مشابه می‌شود.

هورمونهای آمینی ـ شامل هورمونهای تیروئیدی و کاته‌کولامینی است. هر دو از اسید آمینه تیروزین مشتق می‌شوند و تحت تأثیر تغییرات هیدروکسیلاسیون به کاته‌کولامینها و یددار شدن به هورمونهای تیروئیدی تبدیل می‌شوند. ملاتونین نیز از اسید آمینه تریپتوفان منشاء می‌گیرد.

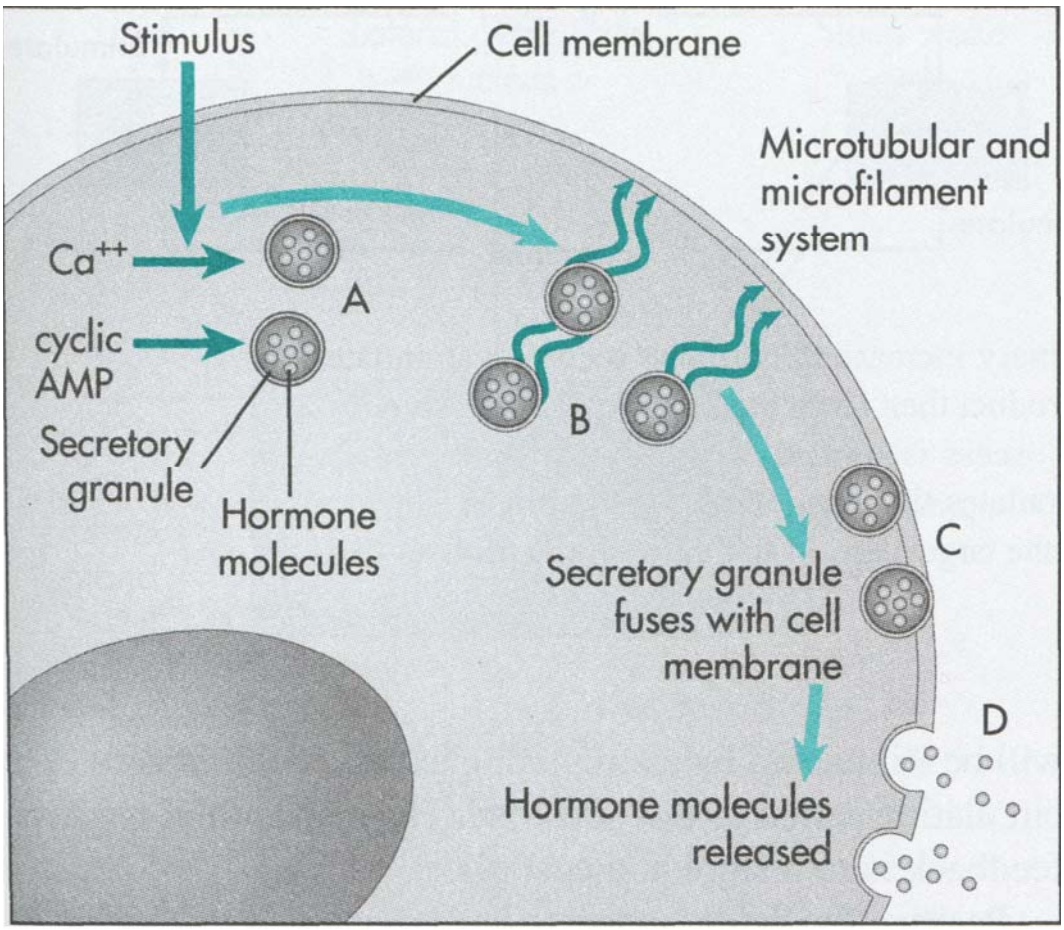
هورمونهای پروستانوئیدی ـ این گروه از اسیدهای چرب غیراشباع از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شوند که تحت عنوان پروستاگلاندینها (PGs) شناخته می‌شوند

ساخت هورمونها ـ هورمونهای پروتئینی از طریق اندوپلاسمیک رتیکولوم دانه‌دار به همان طریق ساخت سایر پروتئینها ساخته می‌شود. این هورمونها ابتدا به صورت یک مولکول بزرگ غیرفعال به نام Preprohormone ساخته می‌شوند. سپس با جدا شدن یک پپتید از آن تبدیل به Prohormone می‌شود سپس به گلژی آمده و تبدیل به Hormone می‌شود (شکل ۲). بیشتر مولکولهای هورمون و پروهورمون در وزیکولها تجمع می‌یابند و سپس در گرانولهای ترشحی ذخیره می‌شوند. در گرانولهای ترشحی آنزیمهای پروتئولیتیک نیز حضور دارند مانند کربوکسی پپتیدازها که در مواقع لزوم پروهورمون را به هورمون تبدیل می‌کنند. پروسه تبدیل پروهورمون به هورمون در گلژی با درگیر شدن پروسه‌های گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون انجام می‌شود. نتیجه آنکه بسیاری از گرانولهای ترشحی هورمونهای پپتیدی حاوی پروتئینی به نام Chromogranin هستند که عمل آن تاکنون مشخص نشده است. جهت ساخت هورمونهای آمینی و استروئیدی نیاز به یک سری واکنشهای آنزیمی می‌باشد. تغییراتی نیز بعداً جهت تنظیم فعالیت بیولوژیک آنها در خارج از غده روی می‌دهد.



شکل ۲: پروسه ساخت هورمون‌های پپتیدی

آزاد شدن هورمونها ـ هورمونهای پروتئینی و کاته‌کولامینها در گرانولهای ترشحی ذخیره می‌شوند. این هورمونها بوسیله پروسه اگزوسیتوز آزاد می‌شوند (شکل ۳). هورمونهای تیروئیدی و استروئیدی در گرانولهای مجزایی ذخیره نمی‌شوند بلکه ممکن است به صورت قسمتهای مجزایی در سلول قرار می‌گیرند. زمانیکه هورمونها به شکل آزاد در سیتوپلاسم ظاهر شدند سلول را از طریق غشاء پلاسمایی ترک می‌کنند ، گرچه الگوهای پیچیده‌تری نیز جهت تولید هورمون وجود دارد. از قبیل: دو سلول مجاور در یک غده می‌توانند روی ترشحات یکدیگر تأثیر بگذارند مثلاً هورمون A از سلول A می‌تواندبر سلول B و هورمون ان اثر بگذارد. استروژن از آندروژنها در تخمدان تولید می‌شود همین عمل در محیط در بافت چربی هم انجام می‌شود. از اینرو یک پیش‌ساز ضعیف می‌تواند به یک هورمون قوی تبدیل شود و یا استرول ساخته شده در پوست نیاز به عملکرد کبد و کلیه دارد تا ویتامین D فعال و پرقدرت را تولید کند. بعضی از هورمونهای پپتیدی می‌توانند در گردش‌خون تولید شوند مانند آنژیوتانسین II.



شکل ۳: چگونگی آزاد شدن هورمونهای پپتیدی به روش اگزوسیتوز

انتقال هورمونها ـ هورمونها پس از آزاد شدن می‌توانند بصورت آزاد و یا اتصال با پروتئینهای خاصی در گردش‌خون حمل شوند. کاته‌کولامینها و بیشتر هورمونهای پروتئینی بصورت آزاد در گردش‌خون هستند ولی هورمونهای استروئیدی، تیروئیدی و ویتامین D به گلوبولین‌های خاصی که توسط کبد ساخته می‌شود متصل می‌شوند. میزان اتصال هورمون به رسپتور روی میزان خروج هورمون از پلاسما و ورود به فضای بینابینی اثر می‌گذارد. نیمه عمر هورمون در خون مستقیماً با میزان اتصال به پروتئین ارتباط دارد. به عنوان مثال هورمون تیروکسین با اتصال ۹۹/۹۵ درصد، نیمه عمری برابر ۶ روز دارد در حالیکه آلدوسترون با ۱۵درصد اتصال به پروتئین نیمه عمری برابر ۲۵ دقیقه دارد. هورمونهای پروتئینی بزرگ نسبت به هورمونهای پروتئینی کوچکتر نیمه عمر طولانی‌تری دارند. خروج هورمون از پلاسما کاملاً غیرقابل برگشت نیست بلکه در بعضی موارد مولکولهای هورمون از بعضی قسمتها می‌تواند دوباره به پلاسما برگردد مانند مواقعی که از گیرنده های غشایی جدا می‌شود.

عملکرد هورمونها ـ هورمونها باید توسط یک گیرنده شناخته شده و به آن متصل شوند. سپس کمپلکس هورمون- گیرنده تولید سیگنال میکند(signal-generator). سیگنالهای تولید شده (Sencond Messenger) باعث تغییرات پروسه‌های داخل سلولی مثل تغییر فعالیت و یا غلظت آنزیمها، عملکرد پروتئین‌های ساختمانی می‌شوند. جهت انجام این پدیده‌ها دو راه وجود دارد: الف- یکی حضور گیرنده های غشایی برای هورمون و تولید سیگنال در غشاء پلاسمایی. هورمونهای پروتئینی و کاته‌کولامینها از این طریق عمل می‌نمایند. اشغال گیرنده با هورمون شکل فضایی گیرنده را تغییر می‌دهد و اجازه انتقال اطلاعات را فراهم می‌کند در اینجا هورمون فقط یک سیگنال خارج سلولی بوده و پاسخ حاصله در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه تولید می‌شود.

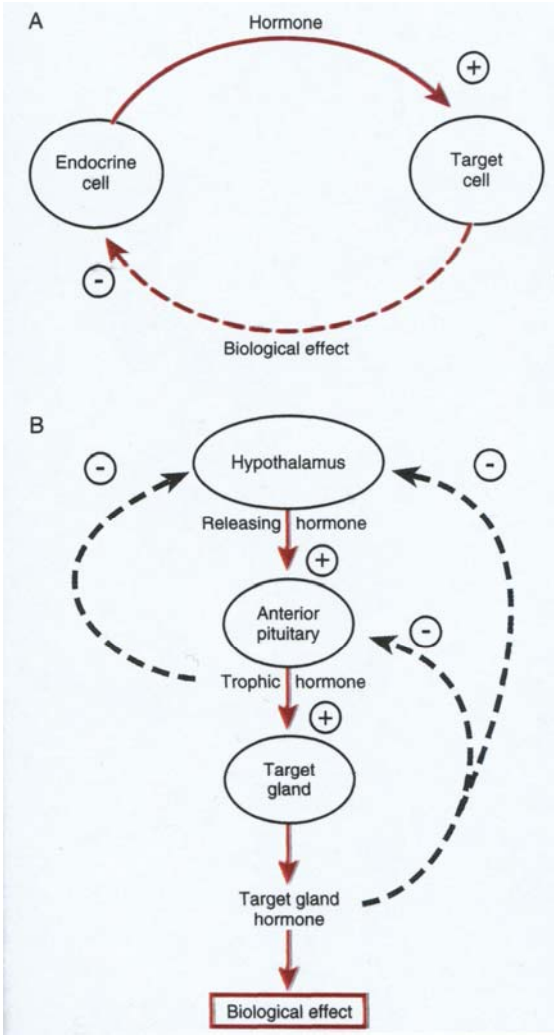
ب- در راه دوم که توسط هورمونهای تیروئیدی و استروئیدی صورت می‌گیرد هورمون باید داخل سلول شود سپس گیرنده را اشغال کند و بر DNA اثر کندو موجب تغییر در بیان ژن شود. در اینجا DNA به عنوان یک پیامبر ثانویه عمل می‌کند و اطلاعات اساسی برای فعال سازی پاسخها در کمپلکس هورمون ـ گیرنده قرار داردو هورمون یک سیگنال داخل سلولی می‌باشد. این دسته از هورمونها به زمان بیشتری (چنددقیقه تاچند ساعت) نیاز دارند تا بتوانند عمل خود را انجام دهند.

انواع گیرنده های هورمونی ـ هورمونها از طریق مولکولهای گیرنده متفاوت در سلولهای هدف متفاوت اعمال مختلفی انجام می‌دهند. فراوانی تعداد گیرنده ها در هر سلول گیرنده های در دسترس را بدون محدودیت برای هورمون تضمین می‌کند. اتصال گیرنده به هورمون یک واکنش برگشت‌پذیر است

گیرنده غشایی ـ گیرنده غشایی مولکولهای گلیکوپروتئینی بزرگی هستند که در سرتاسر غشاء پلاسمایی گسترده شده‌اند. قسمت خارج سلولی گیرنده به هورمون متصل می‌شود و قسمت داخلی آن سبب تولید signal غشایی می‌شود. پس از فعالیت کامل گیرنده ، کمپلکس هورمون- گیرنده به داخل سلول کشیده می‌شوند (endocytosis). در داخل سلول توسط آنزیمهای لیزوزومال از بین می‌روند. گاهی به داخل آمدن هورمون - گیرنده واسطه اعمالی در داخل سلول می‌شود و گاهی گیرنده مجدداً به غشاء برمی‌گردد. برای بسیاری از هورمونها اتصال هورمون به گیرنده آغازکننده واکنشهایی در غشاء می‌باشد. این گیرنده ها فعالیت هورمونی خود را از طریق پروتئینهای G و فعال نمودن آدنیل‌سیکلاز ـ cAMP و یا از طریق سیستم کلسیم ـ کالمدولین و یا از طریق سیستم فسفولیپاز ـ فسفولیپید انجام می‌دهند. برخلاف هورمونهای پپتیدی و کاته‌کولامینها هورمونهای تیروئیدی، آدرنال و گنادی وارد سلول می‌شوند و با گیرنده داخل سلولی که اغلب در هسته قرارگرفته متصل می‌شوند. در بعضی مواقع گیرنده های این هورمونها در سیتوپلاسم می‌باشد و کمپلکس هورمون- گیرنده به هسته می‌رودوسبب نسخه برداری و ترجمهDNA می‌شود که منجر به ساخت پروتئین می‌گردد پروتئینهایی که بدین ترتیب ساخته می‌شوند یا آنزیم، یا پروتئینهای ساختمانی و یا گیرنده هستند.

.

کنترل هورمونها ـ هورمونها با مکانیسم فیدبک منفی کنترل می‌شوند. در ساده‌ترین شکل جهت بیان این مکانیسم از این مثال استفاده می‌شود. افزایش یا کاهش یک سوبسترا ترشح یک هورمون را تحریک می‌کند سپس هورمون مترشحه موجب توقف تولید و یا تسریع مصرف یک سوبسترای خاص می‌شود که در نتیجه غلظت پلاسمایی سوبسترا پائین آمده و ترشح هورمون کاهش می‌یابد مانند گلوکز و انسولین و یا کلسیم و پاراتورمون (شکلA-۴).
شکلA-۴ یک لوپ فیدبکی ساده را نشان می‌دهد. ولی بطور معمول تنظیم فیدبکی سیستم اندوکرین پیچیده است. در تنظیم فیدبک پیچیده جهت کنترل ترشح هورمونها چند غده اندوکرینی درگیر هستند. به عنوان مثال تنظیم هورمونهای تیروئیدی و با آدرنال با تولید هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس شروع می‌شود. هورمونهای هیپوتالاموسی سپس تولید هورمونهای تروفیک هیپوفیزی را تحریک می‌کنند که این هورمونها به نوبهٔ خود تولید هورمونهای غدهٔ هدف را تحریک می‌کنند (شکل B -۴) هورمون غده هدف می‌تواند با مکانیسم فیدبک منفی ترشح هورمون تروفیک هیپوفیزی و هورمون آزاد کنندهٔ هیپوتالاموسی را مهار کند. حتی در بعضی موارد هورمون آزاد کننده هیپوتالاموسی ترشح خودش را از هیپوتالاموس مهار می‌کند. مکانیسم کنترل فیدبک هورمونها بسیار مهم است. بسیاری از تشخیص‌ها بر پایه ارزیابی ارتباط فیدبکی می‌باشد. به عنوان مثال اندازه‌گیری هورمون تروفیک هیپوفیزی و هورمون غده هدف اطلاعات مهمی را از نظر مشخص نمودن محل نقص ترشح هورمون بدست می‌دهد. مکانیسم فیدبک مثبت کمتر رایج است و در جهت تقویت اثرات بیولوژیک یک هورمون است.



شکل ۴: مکانیسم کنترل فیدیک هورمونها

فصل دوم

هیپوتالاموس و هیپوفیز

فصل دوم

نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی و تصویربرداری
بافت شناسی
جنین شناسی و تکامل
عملکرد محور هیپوتالاموس هیپوفیز
هورمونهای هیپوفیز قدامی
هورمونهای هیپوفیز خلفی
رشد

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ هیپوتالاموس در تنظیم اعمال هیپوفیز نقش کلیدی دارد. غده هیپوفیز علاوه بر ارتباط فیزیولوژیک ، پیوستگی آناتومیک با مغز داشته و علاوه بر ترشح هورمونهای خود ، دستورات مغز را با واسطه گری غدد اندوکرین دیگر و بطور اختصاصی به تمامی ارگانها و سلولهای بدن اعمال می نماید.

۲ـ روش های تصویر برداری انتخابی در تصویربرداری هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز، تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی کامپیوتری (CT) هستند و امروزه رادیوگرافی های ساده جمجمه در این زمینه نقش ندارند.

۳ـ هیپوفیز به دلیل خاستگاه دوگانه اش در حقیقت متشکل از ۲ غده (نوروهیپوفیز و آدنوهیپوفیز) است که ازنظر تشریحی به هم متصل اند ولی کارکردهای متفاوتی دارند محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز از هیپوتالاموس، infundibular stalk، هیپوفیز قدامی و هیپوفیز خلفی تشکیل شده است.

۴ـ هورمونهای ACTH، TSH، GH، FSH، LH و PRL در هیپوفیز قدامی ساخته می‌شود و در پاسخ به هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس که از طریق جریان خون پورتال به آن ناحیه می‌رسند ترشح می‌شوند.

۵ـ CRH هیپوتالاموسی ریلیز ACTH را از سلولهای کورتیکوتروف تحریک می‌کند و ACTH به نوبهٔ خود موجب ریلیز گلوکوکورتیکوئیدها از کورتکس آدرنال می‌شود.

۶ـ ترشح ACTH بوسیله گلوکوکورتیکوئیدها، استرسهای فیزیکی و هیجانی، وازوپرسین و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می‌شود.

۷ـ TRH هیپوتالاموسی ریلیز TSH را از سلولهای تیروتروف تحریک می‌کند. TSH به نوبهٔ خود ریلیز T3 و T4 را از فولیکولهای تیروئید را باعث می‌شود.

۸ـ ترشح TSH بوسیله هورمونهای تیروئید، سرما و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می‌شود.

۹ـ GHRH هیپوتالاموسی موجب افزایش ترشح GH و GHIP موجب کاهش ترشح GH از سلولهای سوماتوتروف می‌شود.

۱۰ـ ترشح GH خود بوسیله GH، IGF، سن، خواب عمیق، استرس، ورزش و هیپوگلیسمی تنظیم می‌شود.

۱۱ـ GnRH ترشح LH و FSH را از هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند. این هورمونها به نوبهٔ خود روی اعمال تخمدانها و بیضه‌ها اثر می‌گذارند.

۱۲ـ دوپامین ترشح پرولاکتین را مهار می‌کند.

۱۳ـ ADH و اکسی‌توسین در نورونهای هیپوتالاموس ساخته می‌شوند. اکسون این نورونها به هیپوفیر خلفی ختم می‌شوند.

۱۴ـ ADH بازجذب آب را در پاسخ به افزایش اسمولالیته و یا کاهش حجم خون از طریق کلیه‌ها افزایش می‌دهد.

۱۵ـ اکسی‌توسین خروج شیر را در پاسخ به مکیدن و انقباض عضله رحم در خلال زایمان تحریک می‌کند.

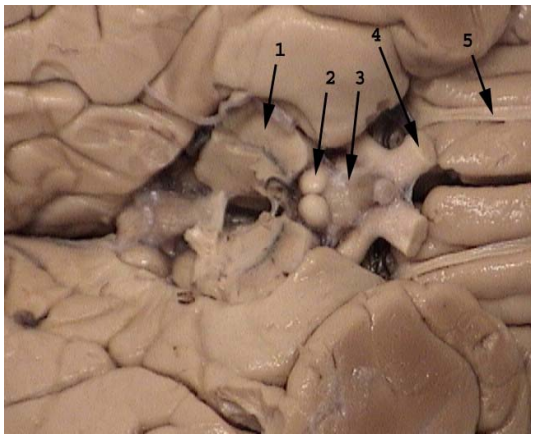
۱۶- رشد یک پدیدهٔ پیچیده است که نه تنها بوسیله هورمون رشد و سوماتومدینها تحت تأثیر قرار می‌گیرد بلکه هورمونهای تیروئیدی، آندروژنها، استروژنها، گلوکوکورتیکوئیدها و انسولین هم روی آن اثر دارند. البته به این مجموعه باید فاکتورهای ژنتیک و تغذیه مناسب را نیز اضافه نمود. پایش رشدکودکان عبارت است از توزین دوره ای کودکان، رسم منحنی رشد و انجام بموقع اقدامات لازم برای ارتقاء وضعیت تغذیه ای و پیشگیری از سوء تغذیه

آناتومی

غده Hypothalamus

اگر چه هیپوتالاموس ۴ میلیگرم وزن داشته و ۰/۳ درصد وزن مغز را تشکیل می دهد اما نقش مهمی در تنظیم (regulary) گرما - اشتها - تعادل آب بدن - ریتم های روزانه و عواطف داشته و ز و مرکز عالی پاراسمپاتیک و سمپاتیک است .

هیپوتالاموس در زیر و جلوی تالاموس قرار دارد و کف و دیوار تحتانی بطن سوم third ventricleرا تشکیل می دهد .نشانه یا land mark بیرونی آن صلیب بینایی optic chiasmaاست .به علاوه برآمدگی خاکستری tuber cinerum با قیف infundibulumآن که به پشت هیپوفیز کشیده می شود و اجسام پستانی mamilary body که بین پایک های مغزی cerebral pedicleاست نیز جزو لندمارک های آن می باشد. هر یک از طرفین راست و چپ هیپوتالاموس را به دو ناحیه می توان تقسیم کرد . ناحیه هیپوتالامیک داخلی شامل هسته هاnucleiو ناحیه هیپوتالامیک خارجی شامل رشته های عصبی است (مانند Medial forebraine bundle)



هسته های هیپوتالاموس : هر نیمه مدیال هیپوتالاموس را به سه بخش می توان تقسیم کرد.

۱ – بخش فوق بینایی supraoptic که از همه جلو تر است .

۲ – بخش برامدگی tuberalکه عقب بخش سوپراپیک است.

۳ – بخش پستانیmamilary که خلفی ترین قسمت است .

الف – بخش سوپراپتیک شامل هسته های سوپرااپتیک و فوق صلیبی suprachiasmaticو جنب بطنی paraventricularاست.

ب – بخش توبرال شامل هسته های شکمی داخلی ventromedil، پشتی داخلی dorsomedil و هسته قوسی arcuateاست .

ج – بخش مامیلاری شامل هسته مامیلاری و هسته های خلفی posteriorاست.

در جلوی هیپوتالاموس بین اپتیک کیاسما و اتصال قدامیanterior commisur ناحیه ای است که آنرا بخش پره اپتیک preoptic area می نامند.

رشته های آوران afferent : شامل رشته های زیر است :

۱ – بخشی از رشته های دسته پیش مغزی داخلی یا مدیال فوربرین باندل از هسته های جنب بویایی (paraolfactory) و جسم مخطط(کورپوس استریاتومcorpus steriatum)به هیپوتالاس می روند .

۲ – از هسته های مدیال و میدلاین تالاموس رشته های تالاموس هیپوتاموسی به آن وارد می شوند.

۳ – از اسب ابی(هیپوکامپ hippocampus) رشته های از طریق کمان یا مثلث مغزی(فورنیکسfornix) به اجسام پستانی وارد می شد .

۴ – ازجسم بادامی(آمیگدالamygdal body) رشته های از طریق نوار انتهایی (استریا ترمینالsteria terminalis) به هیپوتالاموس می رسد.

۵ –رشته های کره رنگ پریده ای تالاموسی (پالیدوهیپوتالامیکpallidohypothalamic)به هسته های ونترومدیلventromedial هیپوتالاموس می رسد.

ج : رشته های وابران efferent

۱ –دسته هیپوتالاموسی هیپوفیزی hypothalamohypophyial Track که از هسته های سوپرااپتیک و پاراونتریکولار به نوروهیپوفیز کشیده میشود.

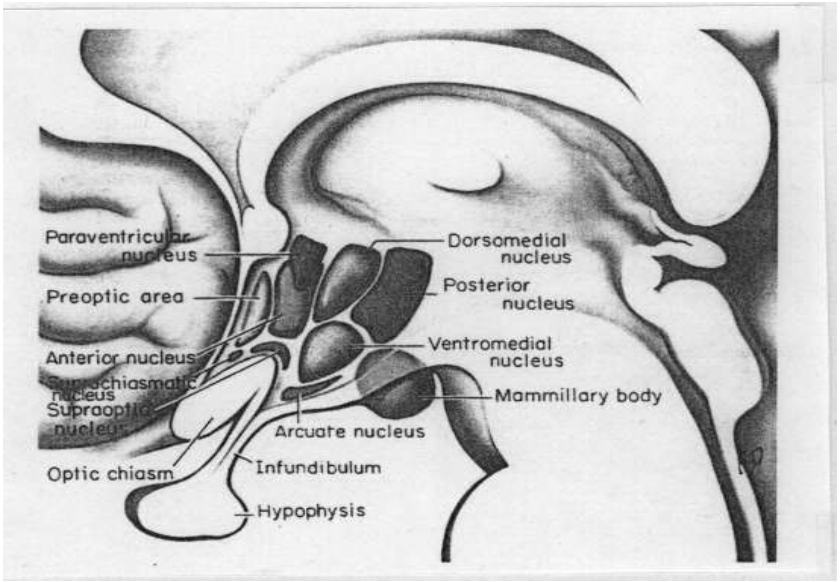
۲ – مامیلوتگمنتال تراکت (بخشی از مدیال فور ترین باندل) به تگمنتوم مزانسفال .

۳ – دسته پستانی تالاموسی یا مامیلو تالامیک تراکت (Vicq de azyer track)از هسته های مامیلاری به هسته های قدامی تالاموس .

۴ – دستگاه دور شکمی(پری ونتریکولار سیستم periventricular system) شامل(دورسال فاسیکولوس dorsal) fasiculusبه سطوح پائین تر مغز .

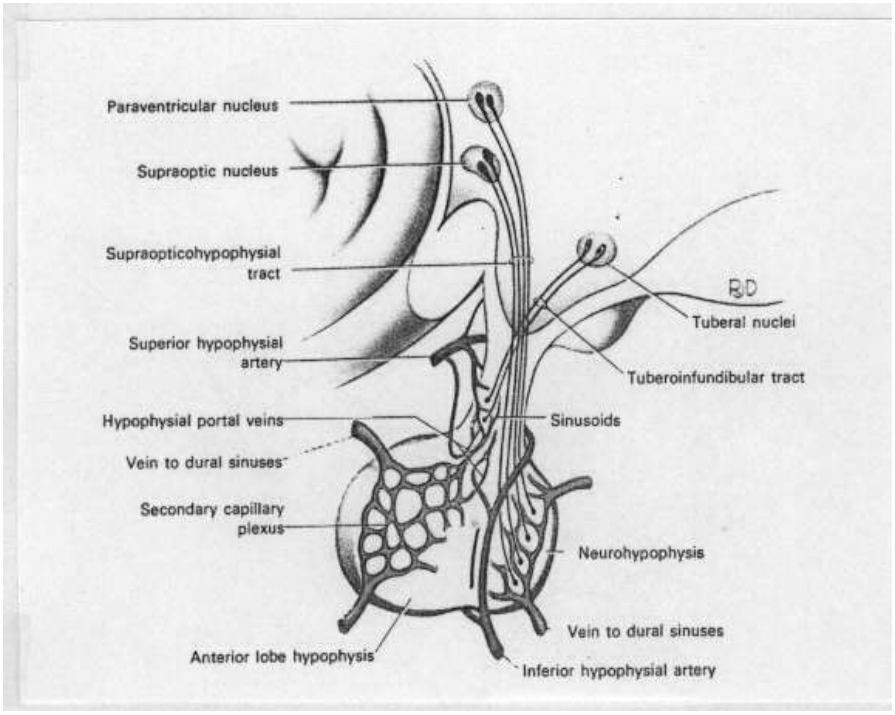
۵ – توبروهیپوفیز یال تراکت(tuberohypophysial track)از بخش توبرال هیپوتالاموس به هیپوفیز خلفی .

۶ – از ناحیه غشایی (سپتال septal)رشته های بوسیله فورنیکس به هیپوکامپ می رود.



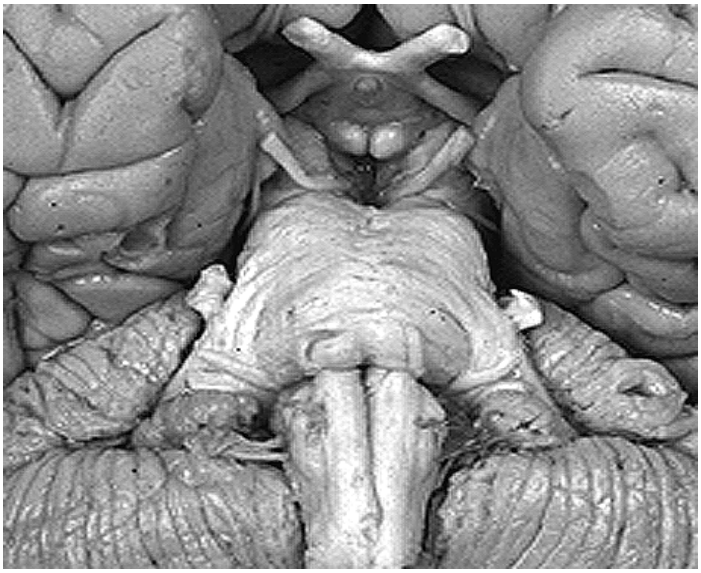
غده Pituitary = Hypophys

غده هیپوفیز به اندازه یک نخود به ارتفاع ۱۲ و عرض ۸ میلیمتر و وزن نیم گرم بوده و رنگ آن قرمز تیره redish-grey است(شکل ت) که توسط قیف Infundibulum به برآمدگی خاکستری tuber cinereum کف بطن سوم third ventricle مغز اتصال(شکل ۱ و ۲) دارد و فضای زین ترکی Sella Turcica را پر نموده و اثر آن در بالای جسم استخوان پروانه بصورت گودی است که حفره هیپوفیز Fossa. H نامیده می شود(شکل ۳)

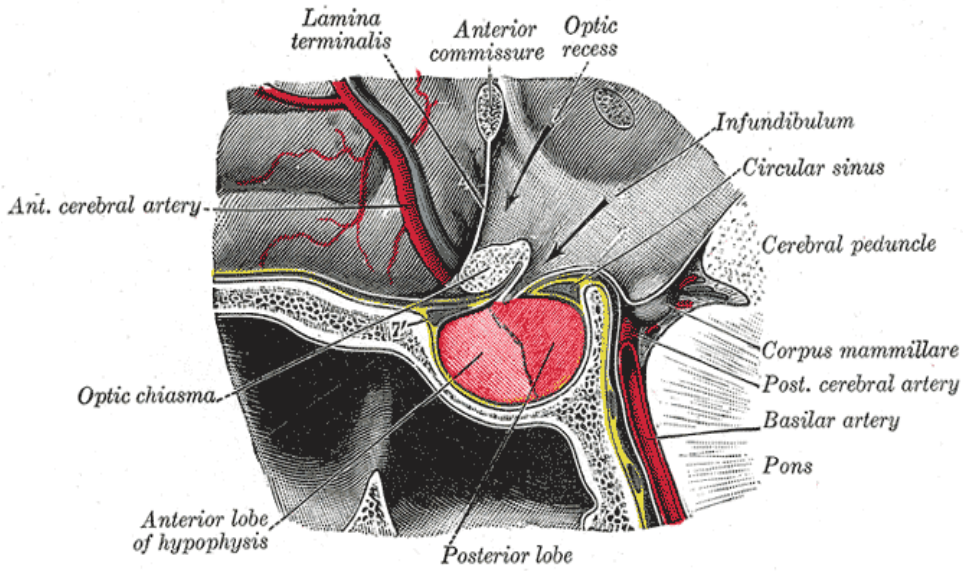


هیپوفیز در نمای ساژیتال مغز

بخشی از سخت شامه که بالای غده هیپوفیز را می پوشاند چادر هیپوفیز Tentoriumیا Diphragma sella نامیده می شود . اینفندیبولوم از وسط این چادر عبور می نماید. بخش قدامی فوقانی این غده توسط چادر مذکور از تقاطع عصب بینائی chiasma optic جدا می گردد ، لذا تومورهای غده هیپوفیز بر روی کیاسما اپتیک و دید شخص اثر می گذارد که در معاینات دستگاه بینائی این موضوع باید مورد توجه قرار گیرد. غده هیپوفیر از دو طرف نیز توسط جیب های غاری cavernous caves احاطه شده است. یکی از محتویات سینوس غاری شریان اینترنال کاروتید است که از طرفین زیر ترکی به صورت کمانی عبور می کند، لذا بزرگ شده غده هیپوفیز می تواند سیفون کاروتید راست و چپ را از یکدیگر دور کند و در cerebroangiography ورادیوگرافی skullدور شدن این سیفونها قابل تشخیص است .لایه های دیگر مننژ با کپسول هیپوفیز مخلوط می شود و لایه جداگانه ای برای آن تشکیل نمی دهد .

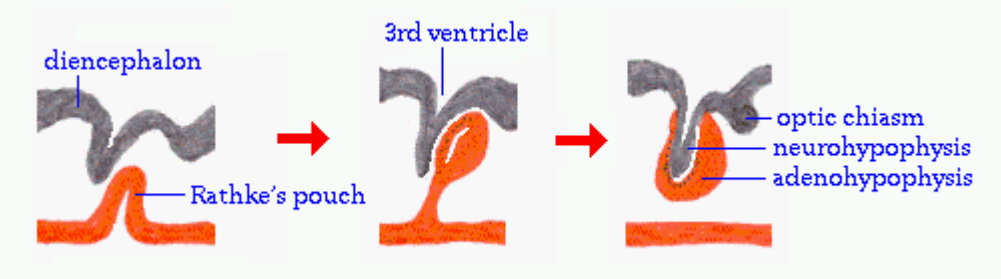


شکل ۲: نمای تحتانی کف بطن سوم و ابتدای ساقه هیپوفیز در پشت کیاسمااپتیک



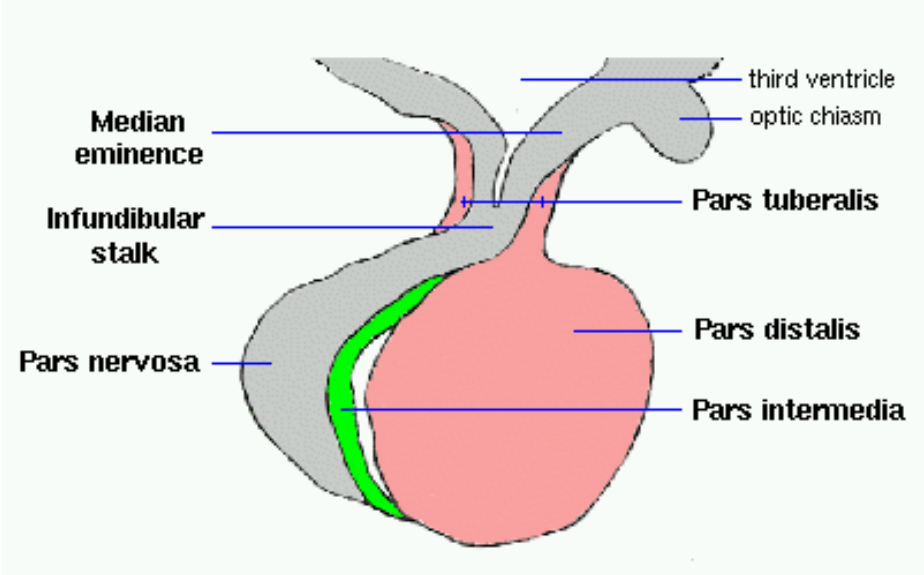
شکل ۳: غده هیپوفیز در بالای جسم اسفنوئید

تقسیمات هیپوفیز : هیپوفیز از دو بخش قدامی و خلفی تشکیل شده است که از نظر منشاء و ساختار و کارکرد تفاوت دارند . بخش قدامی Ant.lobe یا Adenohypophysis از آندودرم حلق منشاء می گیرد و بخش خلفی Post.lobe یا Neurohypophysis از بخش تحتانی دیانسفال مشتق می شود(شکل ۴).



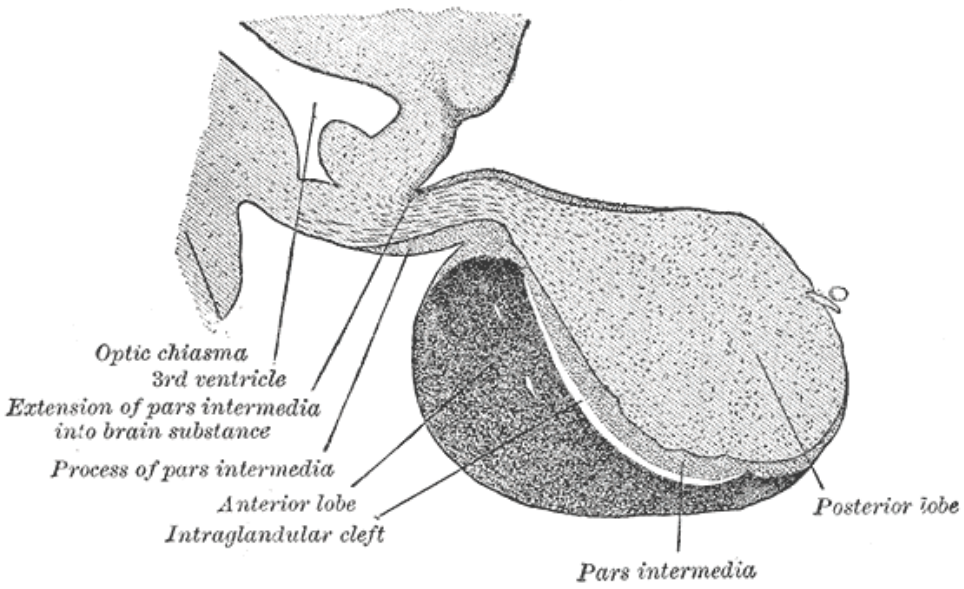
شکل ۴: منشاء جنینی هیپوفیز

هر دو بخش به قیف اتصال دارند . بخش مرکزی قیف ساقه stem نامیده می شود که توسط برآمدگی میانی Median Eminence به برآمدگی خاکستری Tuber cinereum کف بطن سوم متصل می گردد (شکل ۵).



شکل ۵: تقسیمات هیپوفیز در برش سازیتال

از نظر آناتومیک مجموعه مدین امینس و ساقه قیف و لوب خلفی را نرو هیپوفیز می نامند. در اطراف ساقه هیپوفیز برآمدگی کوچکی قرار دارد که آنرا بخش برآمده Pars Tuberalis می گویند ، این قسمت جزو آدنوهیپوفیز محسوب می شود.
تقسیمات بخش قدامی : بخش قدامی یا آدنوهیپوفیز به دو قسمت قدامی Pars Anateror یا بخش انتهایی Pars Distal و بخش بینابینی Pars intermediat تقسیم می شود . بخش قدامی و بینابینی در دوره جنینی و اوایل نوزادی توسط شکاف هیپوفیز H.cleft (که باقی مانده بن بست حلقی یا بن بست را تکه Rathke pouch است) از هم جدا هستند(شکل ۶).



شکل ۶: وضعیت بخش بینابینی هیپوفیز در برش ساژیتال

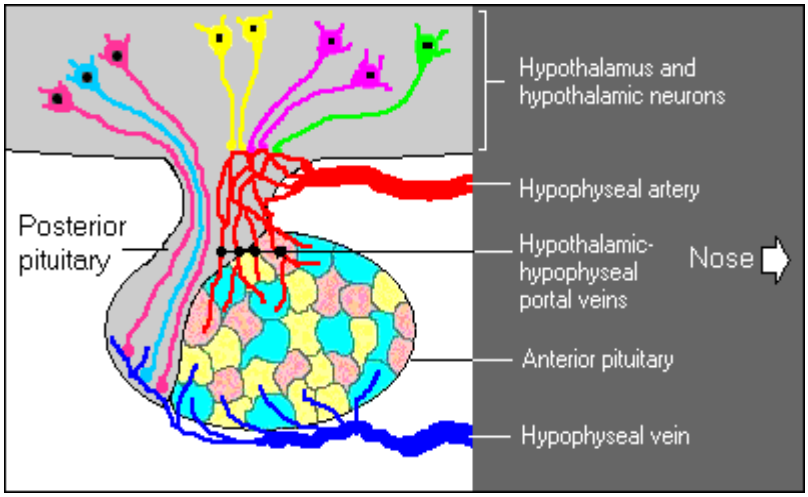
کیست هایی که معمولاً نزدیک آدنوهیپوفیز رشد می کنند ممکن است از بقایای این کیسه منشاء گرفته باشند که گاهی به نروهیپوفیز هجوم می برند.

در انسان بخش بینابینی تحلیل رفته و لذا می توان هیپوفیز را کلاً به دو بخش قدامی و خلفی تقسیم کرد.

آدنوهیپوفیز بسیار پر عروق بوده و هورمونهای مختلفی مانند هورمون رشد را ترشح می کند . نروهیپوفیز هورمونهای مانند اکسی توسین و ازوپرسین توشح می کند که بر عضلات صاف پستان و رحم اثر می کند.

از هسته های هیپوتالاموس مانند هسته های سوپرااپتیک و پاراونتریکولار آکسونهایی منشاء می گیرند که به نروهیپوفیز وارد می شوند . این آکسونها دو نوع هستند . نرونهای کوتاه که به مدین امینس و ساقه قیف می روند و نرونهای دراز که به بخش اصلی نروهیپوفیز نزدیک سیتوزوئیدها ختم می شوند و مسیر عصبی هیپوتالاموس هیپوفیزی Hypothalamohypophysial track را تشکیل می دهند.

عروق غده هیپوفیز : شریان اینترنال کاروتید از درون سینوس کاورنوس و از طرفین غده می گذرد . از شریان کاروتید اینترن راست و چپ شاخه های جدا می شوند که به غدد هیپوفیز می روند . شریان های هیپوفیزی فوقانی sup.H.artery شاخه های ظریفی هستند که از بخش فوق سریری supraclinoid شریان اینترنال کاروتید و از شریانهای مغزی قدامی جدا می شوند و به غده هیپوفیز وارد می شوند (شکل ۷) .



شکل ۷: عروق و اعصاب هیپوفیز

شریان هیپوفیزی تحتانی INF. H.a از بخش درون غاری Intercavernous شریان کاروتید اینترن جدا شده و به غده وارد می گردند.

شریانهای هیپوفیزی تحتانی راست و چپ هر کدام به دو شاخه داخلی و خارجی تقسیم می شوند . که این شاخه ها در خط وسط با یکدیگر آناستوموز می شوند و در اطراف قیف حلقه شریانی را تشکیل می دهند که از این حلقه شاخه های به نروهیپوفیز وارد می شود و بستر مویرگی را تغذیه می کند . شریانهای هیپوفیزی فوقانی مدین امینس و بخش فوقانی قیف را خونرسانی می کنند و از طریق شاخه های ترابکولار به بخش تحتانی خون می رسانند.

وریدهای غده هیپوفیز : تخلیه وریدی هیپوفیز به سه طریق ممکن است انجام شود .

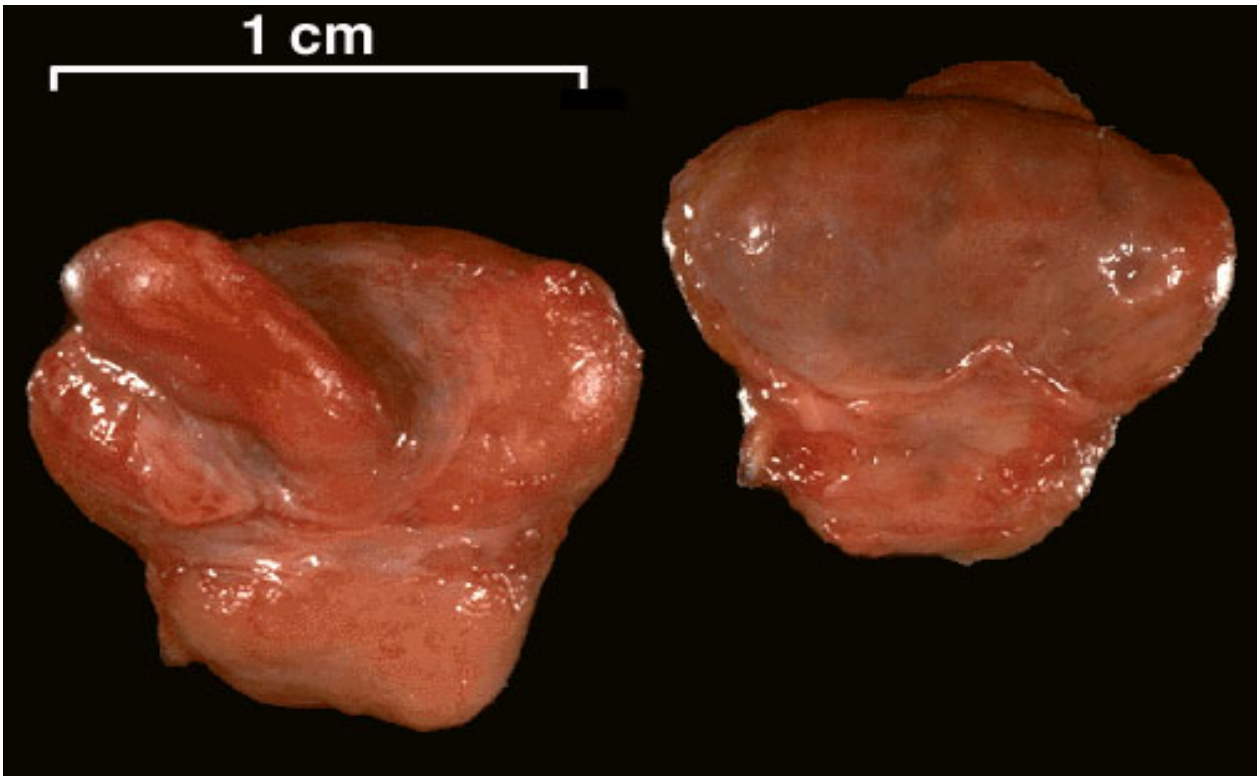
۱ – از طریق وریدهای پورتال دراز و کوتاه long and short portal v. به آدنوهیپوفیز .

۲ – از طریق وریدهای هیپوفیز تحتانی دراز L . INF . H . V به سینوس غاری .

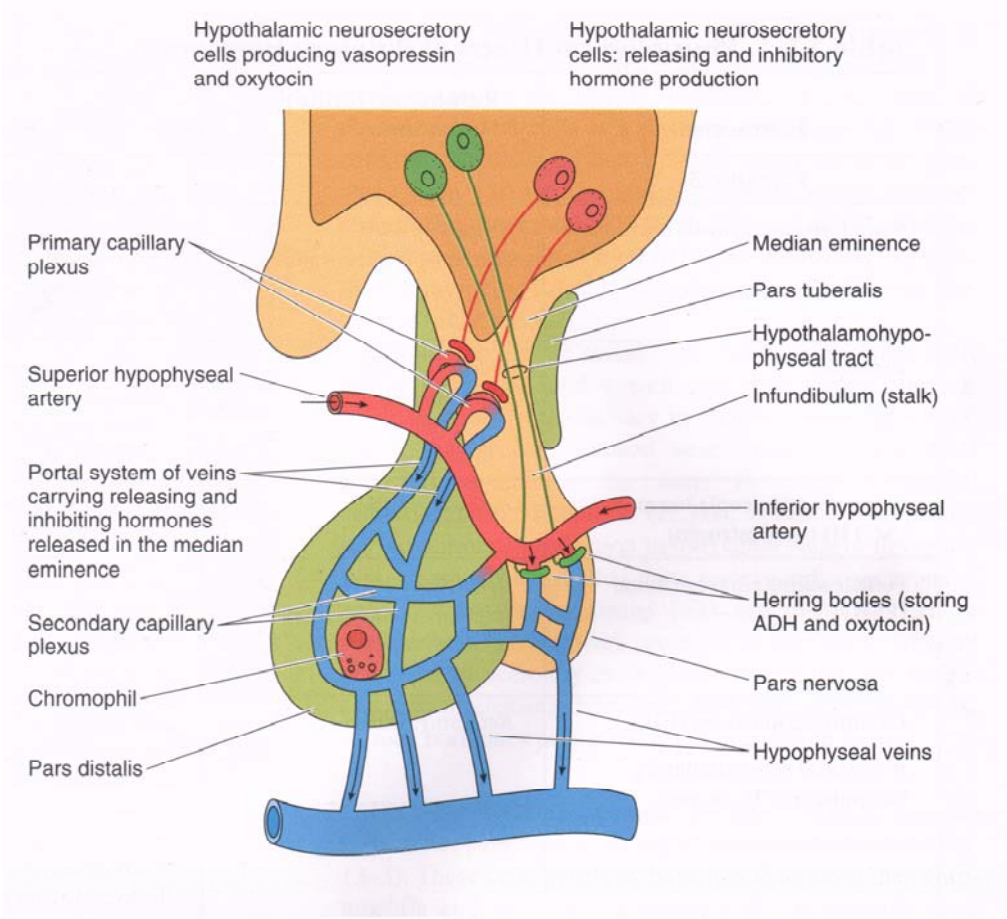
۳ – از طریق مویرگهای وریدی که از مدین امینس به هیپوتالاموس وارد می شوند .

دستگاه باب Port system : این سیستم شامل شبکه وریدی است که به دو بخش اولیه و ثانویه تقسیم می شود .

بخش اولیه Primary plexus of Hypophsial portal system که از بستر مویرگی موجود در مدین امینس و بخش فوقانی و تحتانی ساقه قیف منشاء می گیرد و از طریق وریدهای هیپوفیزی دراز و کوتاه با شبکه ثانویه موجود در آدنوهیپوفیز آناستوموز می شود . وریدهای هیپوفیز سینوس کاورنوزوس وارد می شوند . لذا عفونت سینوس کاورنو و ترمبوز سینوس کاورنو می تواند سبب عفونت هیپوفیز و افعلال در کادر شود.



شکل ت – غده هیپوفیز طبیعی- سمت چپ نمای فوقانی وساقه هیپوفیز


Hypothalamic neurosecretory cells producing vasopressin and oxytocin
Hypothalamic neurosecretory cells: releasing and inhibitory hormone production
Primary capillary plexus
Superior hypophyseal artery
Portal system of veins carrying releasing and inhibiting hormones released in the median eminence
Secondary capillary plexus
Chromophil
Pars distalis
Median eminence
Pars tuberalis
Hypothalamohypo-physeal tract
Infundibulum (stalk)
Inferior hypophyseal artery
Herring bodies (storing ADH and oxytocin)
Pars nervosa
Hypophyseal veins

شکل ۸: برش ساژیتال مغز- مخده اپی فینر و ناحیه هیپوتالاموس

وزن تازه این غده حدود ۲۰۰ – ۱۰۰ میلی گرم و طول آن ۸ میلیمتر وعرض بخش قدامی تر آن که پهن تر است حدود ۳ میلیمتر است.

اپیفیر توسط پایک یا ساقهstalk یا Peduncleبه طرفین بطن سوم اتصال دارد .

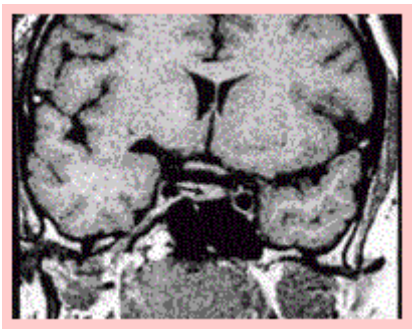
پا یک ها توسط pineal recess از یک دیگر جدا می شوند. پایک به دو نیمه راست و چپ تقسیم می شود که هر کدام به دو تیغه فوقانی و تحتانی تقسیم می گردند . تیغه تحتانی شامل کمیسور خلفی post-commisur و تیغه فوقانی شامل کمیسور هابنولا Habenular commisur است رشته های عصبی از طریق عصب کوناری Nervi conari از نواحی چادر مخچه بدان وارد می شود این عصب حامل رشته های سمپاتیک آدرنرژیک بوده و از گانگلیون فوقانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرد . گزارشاتی مبنی بر وجود یک گانگلیون پاراسمپاتیک در بخش قدامی ای غده وجود دارد در سنین بالا اجسامی موسوم به شن مغزی sand Brain در آن بوجود می آید و احتمال کلسیفیکا سیون آن وجود دارد که در تصویربرداری مغز یک لندمارک محسوب می شود.

سیستم خونرسانی به دو ناحیه هیپوفیز بدین شکل است که: هیپوفیز خلفی و بافت Infundibulum از طریق Inferior hypophyseal artery و هیپوفیز قدامی و Median eminence از Superior hypophyseal artery خون دریافت می‌کنند. مویرگهایی که از این شریانها سرچشمه می‌گیرند تشکیل وریدهای پورت را می‌دهند که تا ناحیهٔ هیپوفیز قدامی می‌رسد. نورونهای هیپوتالاموس هورمونهای تحریکی و مهاری خود را در پاسخ به تحریکات عصبی به median eminence آزاد می‌نمایند و از آنجا وارد کاپیلریهای منشعب از Superior hypophyseal artery شده و با طی طریق از وریدهای پورت به شبکه مویرگی هیپوفیز قدامی می‌رسند و روی سلولهای هدف اثر می‌گذارند. سلولهای اندوکرینی هیپوفیز قدامی در پاسخ به این ترشحات هورمونهای Tropic خود را وارد گردش‌خون محیطی می‌نماید (شکل ۷).

روش های تصویر برداری

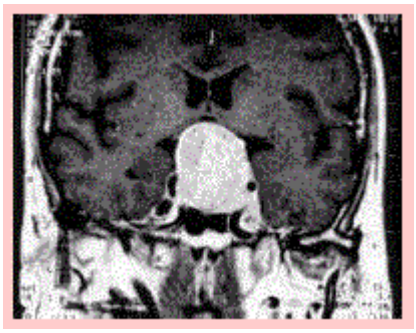
روش های تصویر برداری انتخابی در تصویربرداری هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز، تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی کامپیوتری (CT) هستند و امروزه رادیوگرافی های ساده جمجمه در این زمینه نقش ندارند. بهترین نما برای مشاهده هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز در MRI و CT ، نمای کورونال است (شکل ۱). معمولاً بدلیل اینکه تصاویر مغشوش کننده مربوط به استخوانها برخلاف CT در روش MRI وجود ندارند و در ضمن قدرت تفکیک MRI در افتراق ساختمانهای بافت نرم بیش از CT است، امروزه MRI در موارد مشکوک به ضایعات هیپوفیز مخصوصاً آدنوم های آن حتی نسبت به CT ارجحیت دارد (شکل ۲ و شکل ۳).

در تشخیص ضایعات کوچک هیپوفیز تهیه تصاویر سریع بدنبال تزریق داخل وریدی ماده حاجب و مقاطع ظریف اهمیت قابل ملاحظه ای دارند و لذا معمولاً از روش های Multi-slice spiral CT (MSCT) و یا MRI با قدرت تفکیک بالا و سرعت زیاد در این موارد استفاده میشود



شکل ۲: تصویر CT نشانگر توده هیپوفیز

شکل ۱ : تصویر MRI نشانگر هیپوفیز طبیعی



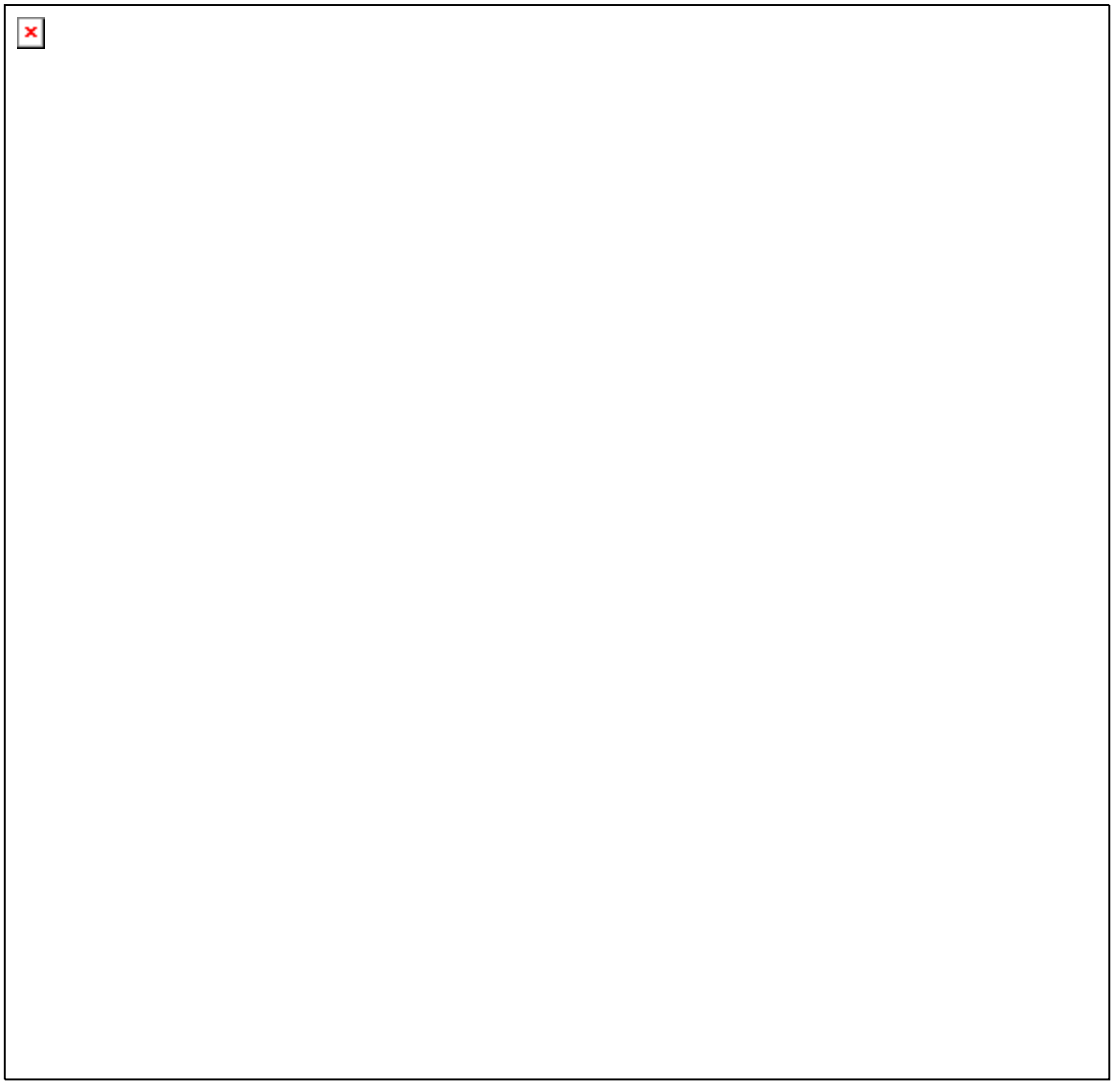
شکل ۳ : تصویر MRI نشانگر توده هیپوفیز

بافت شناسی

غده هیپوفیز یا (pituritary gland) به اندازه یک نخود حدود نیم گرم وزن دارد و ابعاد طبیعی آن در انسان حدود ۶×۱۲×۱۰ میلی متر می باشد که در حفره زین ترکی (sella turica) در استخوان اسفنوئید قرار دارد.

در حین تشکیل رویان (Embryogenes) ، هیپوفیز از اکتودرم دهانی و بافت عصبی بوجود می آید. بخش دهانی بصورت بیرون زدگی اکتودرمی از سقف دهان اولیه رویان بطرف بالا رشد کرده و مسیری قوسی طی کرده و ساختمانی بنام بن بست را تکه ایجاد میکند و یک فشردگی در قاعده این بن بست ارتباط آنرا از حفره دهانی جدا می کند و جدار قدامی آن ضخیم شده که منجر به کاهش قطر مجرای داخلی در حد یک شیار می گردد.

بخش عصبی هیپوفیز بصورت یک برآمدگی از کف دیانسفال برخاسته و بصورت یک ساقه بدون جدا شدن از مغز به طرف پائین رشد می کند و نوروهیپوفیز را بوجود می آورد.



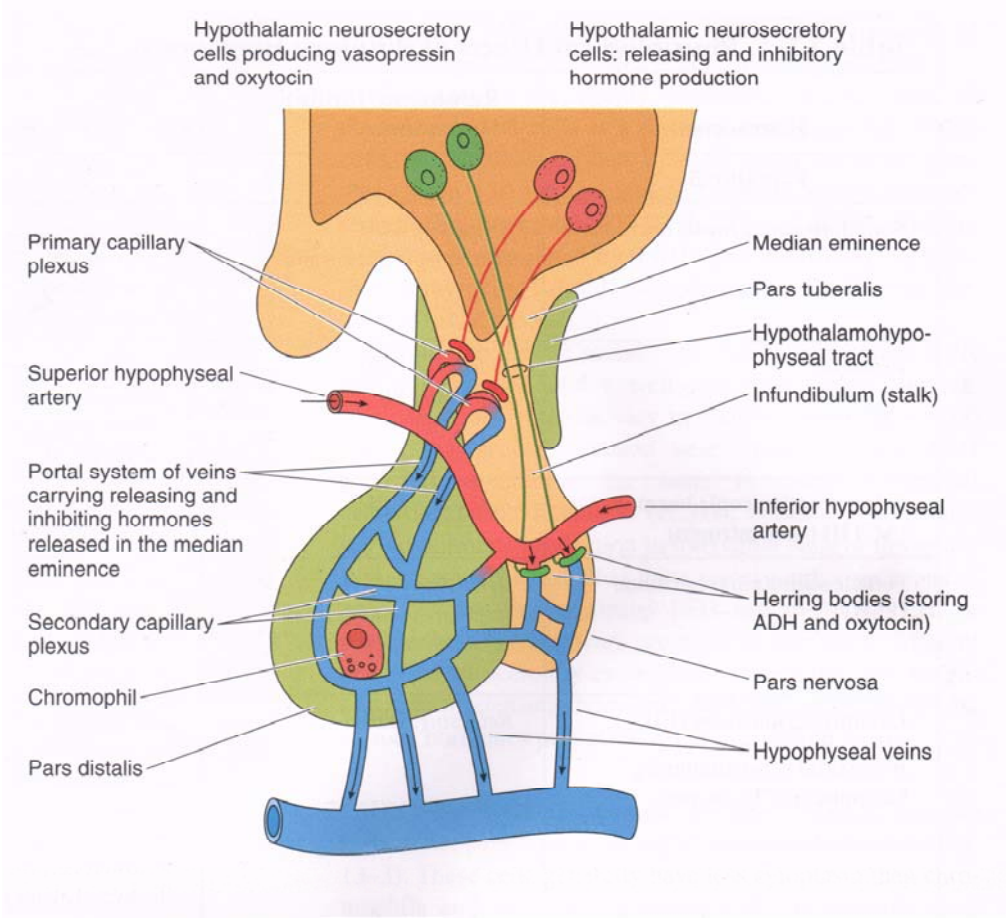
شکل ۱: تصویر شماتیک غده هیپوفیز و ارگانهای هدف مربوط به آن

هیپوفیز ، به دلیل خاستگاه دوگانه اش در حقیقت متشکل از ۲ غده (نوروهیپوفیز و آدنوهیپوفیز) است که ازنظر تشریحی به هم متصل اند ولی کارکردهای متفاوتی دارند.نوروهیپوفیز (neurohypophysis) قسمتی از هیپوفیز که از بافت عصبی منشأ می گیرد شامل یک بخش بزرگ بنام بخش عصبی(pars nervosa) وبخش های کوچکتری بنام قیف (infundibulum) و ساقه عصبی (neural stalk) می باشد ساقه عصبی شامل تنه (stem) و برجستگی میانی (median eminence) می باشد. بخشی از هیپوفیز که از اکتودرم دهانی منشاء می گیرد آدنوهیپوفیز (adenohypophysis) نام دارد و به ۳ قسمت تقسیم می شود : یک قسمت بزرگ بنام بخش دور (pars distalis) یا لوب قدامی (anterior lobe) یک قسمت جمجمه ای به نام بخش دکمه ای (pars tuberlis) که ساقه عصبی را احاطه می کند و بخش بینابینی (pars intermedia) (شکل ۲) که سه گروه از هورمونها را تولید می کنند.

۱) گروه نخست شامل پپتیدهایی است که توسط تجمعات (هسته های) نورونهای ترشحی در هیپوتاموس تولید می شوند . هسته های سوپرااپتیک و پاراونتریکولار هورمونها را در طول اکسون این نورونها انتقال می دهند و در انتهاهای این اکسونها (که در نوروهیپوفیز قرار دارند) تجمع پیدا می کنند (شکل ۲) .

۲) گروه دوم هورمونها (پپتیدها) توسط نورونهای هسته های مدیال پشتی ، مدیال شکمی و قیفی هیپوتالاموس تولید می شود . این هورمونها در طول اکسونها انتقال می یابند تا این اکسونها در برجستگی میانی (جایی که هورمونها ذخیره و آزاد می

شوند) پایان می یابند . این هورمونها وارد مویرگهای خونی برجستگی میانی می شوند و از طریق نخستین اتساع دستگاه پورت هیپوفیزی ، به آدندهیپوفیز انتقال می یابند (شکل ۲) .



شکل ۲: تصویر شماتیک غده هیپوفیز و سیستم گردش خون آن

۳) گروه سوم هورمونها شامل پروتئین ها و گلیکو پروتئین هایی است که توسط سلولهای بخش دور تولید و به درون مویرگهای خونی(اتساع دوم)دستگاه پورت آزاد می شوند . این مویرگها لوله های ترشحی را احاطه و هورمونها را در جریان عمومی خون پخش می کنند (شکل ۲) .

برای درک کارکرد هیپوفیز ، این نکته اهمیت دارد که نخست تغذیه خونی آن مورد بررسی قرار گیرد . تغذیه خونی هیپوفیز مربوط به ۲ گروه از عروق خونی است که از شریان کاروتید داخلی منشاء می گیرند . از بالا ، شرایین هیپوفیزی فوقانی راست و چپ برجستگی میانی و ساقه عصبی را تغذیه می کنند از پایین ، شرایین هیپوفیزی تحتانی راست و چپ عمدتاً نوروهیپوفیز را تغذیه کرده و در تغذیه ساقه نیز سهم اندکی دارند . شرایین هیپوفیزی فوقانی ، یک شبکه مویرگی اولیه از مویرگهای منفذدار تشکیل می دهند که ساقه و برجستگی میانی را مشروب می کند. آنها سپس باز به هم ملحق شده و وریدهایی تشکیل می دهند که یک شبکه مویرگی ثانویه در آدنوهیپوفیز ایجاد می کنند (hypophyseal portal system)دارای اهمیت فراوانی می باشد زیرانوروهورمونها را(که عملکرد سلولهای آدنوهیپوفیز راکنترل می کنند) که از برجستگی میانی به آدنوهیپوفیز انتقال می دهد.

آدنوهیپوفیز

بخش دور (Pars Distalis)

اجزای اصلی بخش دور طنابهایی از سلولهای اپی تلیال هستند که لابلای مویرگها قرار گرفته اند هورمونهای تولید شده توسط این سلولها به صورت گرانولهای ترشحی ذخیره می شوند فیبروبلاست های اندکی که در آنجا حضور دارند رشته های رتیکولار را تولید می کنند که طنابهای محتوی سلولهای مترشحه هورمون را حفاظت می نمایند . بخش دور ۷۵٪ توده هیپوفیز را تشکیل می دهد . رنگ آمیزی های معمول امکان شناسایی ۳ نوع سلول را در بخش دور فراهم می کنند کروموفوبها (chromophobes) و ۲ نوع کروموفیل ها (chromophils) که بر حسب تمایل شان به ککهای قلیایی و اسیدی به ترتیب بازوفیل و اسیدوفیل نامیده می شوند . زیر گروههای سلولهای بازوفیل و اسیدوفیل بر حسب هورمونهایی که تولید می کنند ، نام گذاری می شوند (جدول ۱) کروموفوب ها به خوبی رنگ نمی گیرند . سلولهای کروموفیل فقط یک نوع هورمون تولید می کنند به استثنای گونادوتروپ ها که دو هورمون تولید می کنند روشهای ایمنوسیتوشیمی (Immunocytochemistry) و مطالعه با میکروسکوپ الکترونی تنها راه قابل اعتماد جهت افتراق این سلولها میباشد.

هورمونهای تولید شده هیپوفیز دارای فعالیتهای فیزیولوژیک گسترده ای بوده و توسط غدد اندوکرین دیگر تقریباً بر تمام قسمتهای بدن اثر گذار است .

کنترل بخش دور :

فعالیت های سلولهای بخش دیستال با بیش از یک مکانیسم کنترل می شوند . مکانیسم اصلی از هورمونهای پپتیدی (جدول ۲) استفاده می کند که در سلولهای مترشحه عصبی هیپوتالاموس تولید و در برجستگی میانی ذخیره می شوند . بیشتر این هورمونها ، هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس نامیده می شوند . وقتی این هورمونها رها می شوند از طریق شبکه های مویرگی وارد بخش دیستال می شوند (شکل ۲) . ۲ تا از این هورمونها که روی سلولهای ویژه ای در بخش دیستال عمل می نمایند ترشح هورمونها را مهار می کنند (هورمونهای مهار کننده هیپوتالاموسی به جدول ۱ رجوع شود) . به دلیل موقعیت استراتژیک نورونهای هیپوتالاموس و کنترلی که آنها بر هیپوفیز و بنابراین بر بسیاری از کارکردهای بدن اعمال می کنند بسیاری از محرکهای بیرونی و نیز محرکهایی که از مغز منشاء می گیرند می توانند بر کارکرد هیپوفیز و در نتیجه بسیاری از اندامکها و بافتها تاثیر بگذارند.

یک مکانیسم کنترل دیگر ، عبارت است از اثر مستقیم هورمونهای مترشحه اندوکرین تحریک شده و همچنین ترشحات سلولها و ارگانهای هدف بر آزاد سازی پپتیدهای برجستگی میانی بطریق پس نورد (feedback) که در بخش فیزیولوژی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

بخش دکمه ای (Pars Tuberalis) :

بخش دکمه ای یک ناحیه قیفی شکل است که انفندیبولوم و نوروهیپوفیز را احاطه می نماید (شکل ۲) . بیشتر سلولهای بخش دکمه ای گنادوتروپین ها (هورمون محرکه فولیکول و هورمون لوتنیزه کننده) را ترشح می نمایند و به شکل طنابهایی در طول عروق خونی آرایش یافته اند .

بخش بینابینی (Pars Intermedia) :

بخش بینابینی که از قسمت خلفی بن بست را تکه منشاء می گیرد در انسان یک ناحیه رشد نکرده (rudimentary) می باشد . این بخش از طنابها و فولیکولهای محتوی سلولهای با خاصیت بازوفیلی ضعیف که حاوی گرانولهای ترشحی کوچک می باشند تشکیل شده است عمل این سلولها نامشخص است.

نوروهیپوفیز شامل بخش عصبی و ساقه عصبی می باشد . بخش عصبی (بر خلاف آدنوهیپوفیز) فاقد سلولهای ترشحی می باشد و از حدود ۱۰۰۰۰۰ آکسون بدون میلین مربوط به نورون های ترشحی هسته های سوپرااپتیک و پاراونتریکولار (شکل ۲) تشکیل یافته است . نورون های ترشحی نمام خصوصیات نورون های طبیعی از جمله قدرت هدایت پتانسیل عمل را دارند ولی این سلولها دارای اجسام نیسل تکامل یافته تری می باشند که مربوط به تولید مواد ترشحی عصبی در آنها می باشند. مواد اخیر در طول آکسونها انتقال یافته و در انتهاهای آنها در بخش عصبی تجمع می یابند . در اینجا آنها تشکیل ساختمانهایی بنام اجسام هرینگ (Herring bodies) می دهند که توسط میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که اجسام هرینگ محتوی

گرانولهای ترشحی عصبی با قطر ۲۰۰ – ۱۰۰ نانومتر هستند و توسط غشایی احاطه شده اند. گرانولها آزاد و وارد مویرگهای منفذداری می شوند که به تعداد زیاد در بخش عصبی وجود دارند سپس هورمونها در جریان عمومی خون پخش می شوند.
ماده ترشحی عصبی شامل ۲ هورمون است که هردو پپتیدهای حلقوی متشکل از۹ آمینواسید هستند . این هورمونها از نظر ترکیب آمینواسیدی تفاوت اندکی با هم دارند که موجب می شود کارکردهای بسیار متفاوتی داشته باشند . این هورمونها عبارتند ازآرژینین وازوپرسین یا هورمون ضد ادراری (vasopresin) واکسی توسین (oxytosin) هرهورمون به یک پروتئین اتصالی(نوروفیزین) اتصال می یابد.مجموعه هورمون – نوروفیزین به صورت یک پپتید واحدبلند ساخته میشود .پروتئولیز پیش ساز باعث رهایی هورمون و پروتئین اتصالی ویژه آن میشود وازوپرسین و اکسی توسین در هیپوفیز خلفی ذخیره شده و توسط تحریک ناشی از تکانه های الیاف عصبی برخاسته از هیپوتالاموس به درون خون رها می شوند . علیرغم اینکه در اینجا مقداری تداخل عمل وجود دارد ولی فیبرهای مربوط به هسته های سوپرااپتیک عمدتاً در ترشح وازوپرسین و اغلب فیبرهای مربوط به هسته های پاراونتریکولار در ترشح اکسی توسین دخالت دارند.
اکسی توسین باعث انقباض عضله صاف جدار رحم در زمان مقاربت و زایمان می شود همچنین در انقباض سلولهای میواپی تلیال که آلوئولها و مجاری غدد پستانی را احاطه می کنند در خلال دوره شیردهی نقش دارد . ترشح اکسی توسین توسط اتساع مهبل یا گردن رحم و نیز در زمان شیر دادن تحریک می شود. ضایعات هیپوتالاموس که موجب انهدام سلولهای ترشحی عصبی مولد هورمون ضد ادراری می شوند ، موجب دیابت بی مزه (diabetes insidus) می شوند . این بیماری با فقدان ظرفیت کلیوی در تغلیظ ادرار ، مشخص می گردد در نتیجه بیمار مبتلا ممکن است تا حد ۲۰ لیتر در روز ادرار دفع نماید (پلی اوری) و مقادیر متنابهی مایعات خواهد نوشید.
تومورهای هیپوفیز معمولاً خوش خیم هستند . حدود دو سوم این تومورها هورمونهایی تولید می کنند که می توانند نشانه های بالینی ایجاد نمایند . این تومورها قادرند هورمون رشد ، پرولاکتین ، آدرنوکورتیکوتروپین و در موارد کمتر هورمون محرکه تیروئید را تولید نمایند . تشخیص بالینی این تومورها توسط روش های immunocytochmistry پس از برداشت آنها به طریق جراحی تایید می شود.
علیرغم اینکه نوروهیپوفیز عمدتاً از آکسون نورون های هیپوتالاموسی تشکیل شده است . ولی حدود ۲۵٪ ازحجم آن شامل نوع ویژه ای از سلولهای گلیال پر انشعاب بنام پیتیکوسیت (pitucyte) تشکیل شده اند.

غده صنوبری **Pineal**.

یک غده کوچک به اندازه گندم است که رنگ آن قرمز تیره است و در بالای فرورفتگی سوپریور کولیکولوس برجستگی های چهار قلو در نزدیک قنات مغزی مزانسفال و زیر اسپله نیوم کورپوس کادوزوم قرار دارد. و توسط پرده مشیمیه Tela choroids بطن سوم و وریدهای مغزی راست و چپ از آن جدا می شود. لایه تحتانی تلاکروئید این غده را در بر می گیرد و از اینجا به تکتوم منعطف می گردد (شکل ۸).

شکل ۸: برش ساژیتال مغز- مخده اپی فینر و ناحیه هیپوتالاموس

وزن تازه این غده حدود ۲۰۰ – ۱۰۰ میلی گرم و طول آن ۸ میلیمتر وعرض بخش قدامی تر آن که پهن تر است حدود ۳ میلیمتر است.

اپیفیر توسط پایک یا ساقهstalk یا Peduncleبه طرفین بطن سوم اتصال دارد .

پا یک ها توسط pineal recess از یک دیگر جدا می شوند. پایک به دو نیمه راست و چپ تقسیم می شود که هر کدام به دو تیغه فوقانی و تحتانی تقسیم می گردند . تیغه تحتانی شامل کمیسور خلفی post-commisur و تیغه فوقانی شامل کمیسور هابنولا Habenular commisur است رشته های عصبی از طریق عصب کوناری Nervi conari از نواحی چادر مخچه بدان وارد می شود این عصب حامل رشته های سمپاتیک آدرنرژیک بوده و از گانگلیون فوقانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرد . گزارشاتی مبنی بر وجود یک گانگلیون پاراسمپاتیک در بخش قدامی ای غده وجود دارد در سنین بالا اجسامی موسوم به شن مغزی sand Brain در آن بوجود می آید و احتمال کلسیفیکا سیون آن وجود دارد که در تصویربرداری مغز یک لندمارک محسوب می شود.

جنین شناسی و تکامل

تکامل جنینی **هیپوتالاموس وهیپوفیز**را باید در محدوده تکامل مغز قدامی اولیه (Prosencephalon) که خود از قسمت فوقانی یا تلانسفال(Telencephalon) که سازنده نیم کره های مغزی وهمچنین قسمت های رابط بین کره ها می باشد،وقسمت تحتانی یا دیانسفال (Diencephallon) که بطن سوم ودیواره های آن را میسازد بررسی نمود.

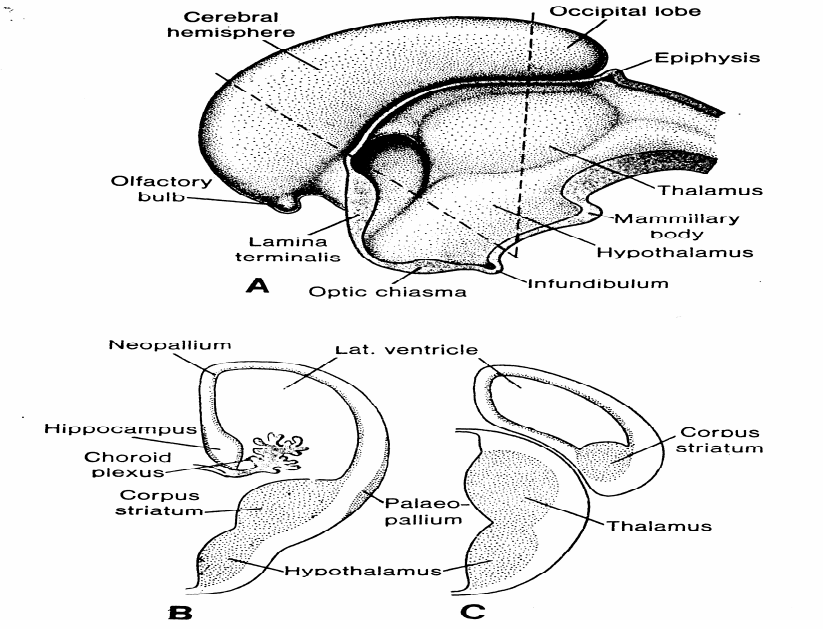
دیانسفال ازیک صفحه سقفی ودوصفحه بالی درست شده است.

صفحه سقفی دیانسفال حاوی یک لایه از سلولهای آپاندیمی است که توسط بافت مزانشیم پر عروق پوشیده شده است ودر مجموع شبکه مشیمی یا کوروئید(Choroid plexus) بطن سوم را میسازد وهمچنین پائین ترین بخش صفحه سقفی تبدیل به جسم صنوبری یا اپی فیز (Pineal body or Epiphysis) میگردد.

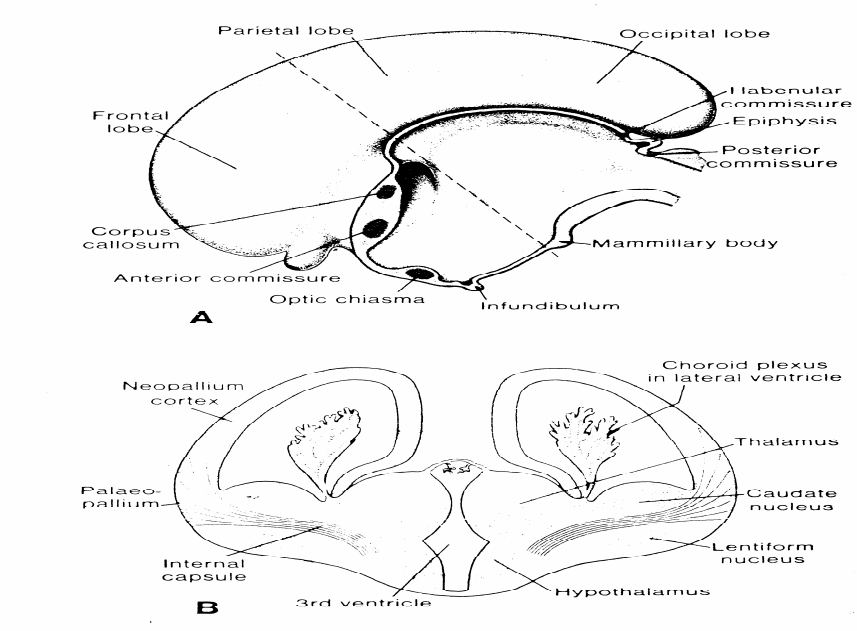
صفحات بالی، دیواره جانبی دیانسفال را می سازند،سه برجستگی در دیواره های طرفی بطن سوم تکامل می یابد که بعداً اپی تالاموس- تالاموس وهیپوتالاموس را میسازند.

تالاموس توسط شیار تالاموس از اپی تالاموس وتوسط شیار هیپوتالاموس از هیپوتالاموس جدا می شود.در هر طرف بطن سوم تالاموس ها رشد کرده وبداخل بطن برجستگی پیدا می کنند بطوریکه فضای بطن را بصورت شکاف باریکی در می آورند در ۷۰٪ موارد دو تالاموس در خط وسط به یکدیگر متصل می شوند وپلی از ماده خاکستری بین آنها بوجود می آید همچنین هسته های تشکیل دهنده اپی تالاموس که در دو طرف در بالای تالاموس قرار دارند دراوائل دوران جنینی توده قابل ملاحظه ای را می سازند ولیکن بتدریج تحلیل میروند. در قسمتی که در ناحیه شکمی شیار هیپوتالاموس قرار دارد سلولهای نوروبلاست منطقه بینابینی تکثیر یافته وهیپوتالاموس را می سازند.

هیپوتالاموس به تعدادی نواحی هسته ای که مربوط به فعالیت اندوکرینی ومراکز تنظیم اعمال احشائی نظیر خواب، هضم، دمای بدن واعمال هیجانی می باشد تقسیم می گردد. مشخص ترین این هسته ها اجسام پستانی (Mammillary Bodies) می باشد که برجستگی مشخصی را در سطح شکمی هیپوتالاموس در هر طرف خط وسط ایجاد میکند.**(اشکال ۱و۲).**



شکل ۱- :A،سطح میانی نیمه راست تلانسفال ودیانسفال در یک رویان هفت هفته ای.
B وC، برش عرضی شمائی از نیمه راست تلانسفال ودیانسفال در محاذات خط شکسته در تصویر A .



شکل ۲- :A ،سطح میانی نیمه راست تلانسفال ودیانسفال در یک رویان ده هفته ای.
B، برش عرضی شمائی از نیمکره ودیانسفال در محاذات خط شکسته ای که در تصویر A نشان داده شده است.

تکامل هیپوفیز

تمام قسمت های غده هیپوفیز از اکتودرم جنینی منشآء می گیرد.این غده از اکتودرم دوقسمت تکامل می یابد، از سقف اکتودرمی دهان اولیه که بطرف بالا رشد می کند وهم چنین از نورواکتودرم دیانسفال که بطرف پائین رشد می کند.

آدنوهیپوفیز:

قسمت هائی از هیپوفیز است که از اکتودرم سقف دهان اولیه بصورت بن بست را تکه(Rathke Divererticulum) جدا می شود وبه سمت بالا ومغز در حال تکامل ، رشد مینماید.

در حدود هفته پنجم این قسمت با ناحیه قیفی شکل (Infundibulum) که از سمت دیانسفال بطرف پائین رشد می نماید ومنشآء قسمت عصبی هیپوفیز یا نوروهیپوفیز است بهم می رسند(لذا هیپوفیز اگر چه تماماً اکتودرمی است اما دو منشآء کاملاً متفاوت دارد) در موقعی که آدنوهیپوفیز ونوروهیپوفیز بهم می رسند ارتباط قسمت اپی تلیال با دهان اولیه قطع شده است.

هیپوفیز پوششی ازقسمت های زیر درست شده است:

۱- لب قدامی (Pars distalis) که بزرگترین قسمت هیپوفیز اپی تلیال است واز تکثیر سلولهای دیواره قدامی بن بست را تکه درست میشود.

۲- قسمت لوله ای (Pars Tuberalis) که قسمت کوچکی از دیواره قدامی بن بست را تکه بوده واطراف ساقه هیپوفیز خلفی یا انفاندیبولوم را احاطه می کند.

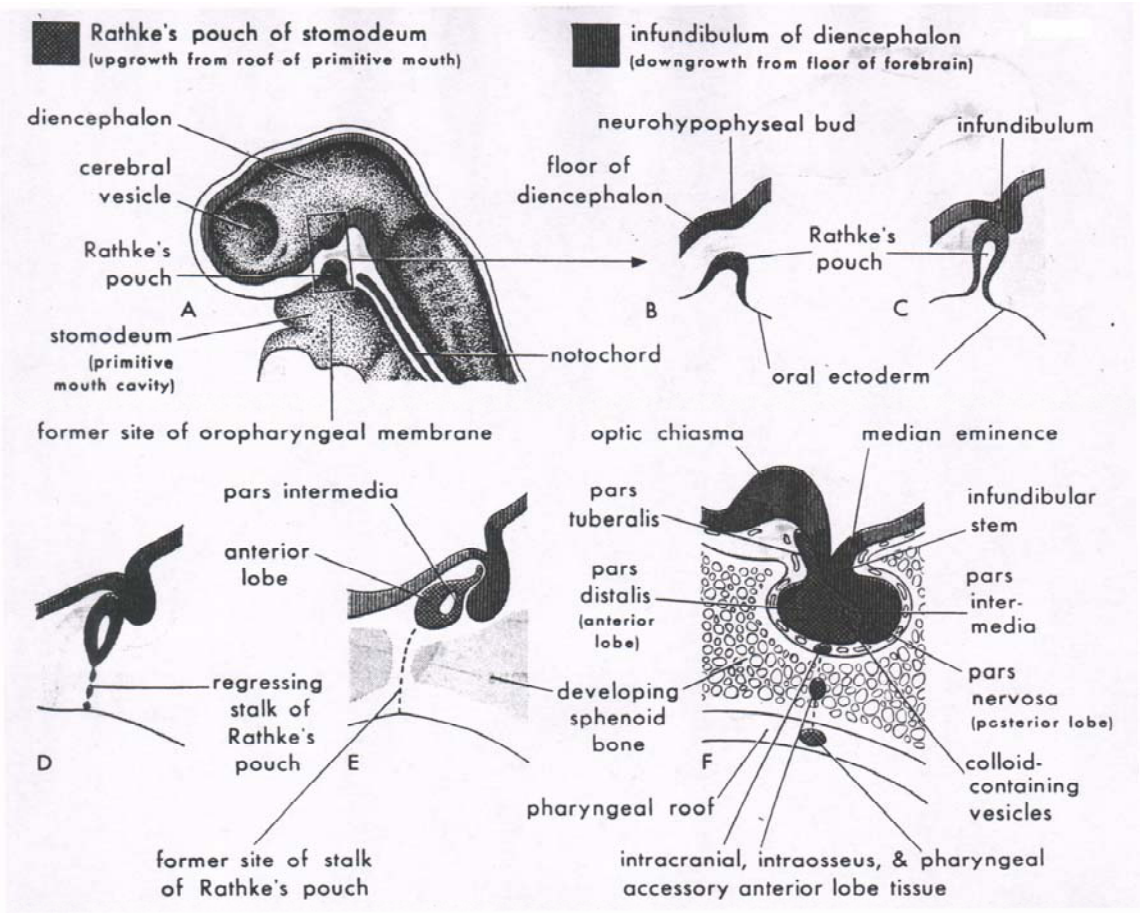
۳- لب متوسط یا بینابینی (Pars Intermedia) که قسمت کوچک و کم اهمیتی در انسان بوده و از تکثیر دیواره خلفی بن بست را تکه تشکیل شده وکاملاً به لب خلفی چسبیده است.

نورو هیپوفیز از بخش های زیر درست شده است:

۱- ناحیه ساقه هیپوفیر(Stem)

۲- ناحیه Media eminence

۳- قسمت اصلی هیپوفیز عصبی یا Pars nervosa ، قسمت انتهائی واصلی انفاندیبولوم که در داخل زین ترکی قرار می گیرد بخاطر تکثیر سلولهای نورواپی تلیال سفت وتوپرمیگردد این سلول ها مشابه سلول های نوروگلیال هستند وسپس تمایز یافته سلول های هیپوفیزی (Pituicyte) را میسازند، همچنین رشته های عصبی از ناحیه هیپوتالاموس بداخل قسمت عصبی غده هیپوفیز رشد می کنند. (شکل۳وجدول ۱)



شکل ۳: طرحهائی از تکامل غده هیپوفیز. A،برش ساژیتال از انتهای سری جنینی در حدود روز سی وهشتم بن بست Rathke که رشد اپی تلیوم دهان اولیه به طرف بالا را نشان میدهند. همینطور جوانه نوروهیپوفیز از مغز جلوئی نیز مشخص است. B تا D مراحل تکاملی غده هیپوفیز است. تاهفته هشتم، بن بست Rathke اتصال خود را با حفره دهان از دست می دهد وبا اینفاندیبولوم که پیش ساز ساقه ولب خلفی (نوروهیپوفیز) هیپوفیز است، برخورد مینماید. Eو F ،مراحل بعدی، که در طی آن سلولهای دیواره قدامی بن بست Rathke تکثیر یافته ولب قدامی هیپوفیز (آدنوهیپوفیز) را بوجود می آورند.

جدول ۱ : مشتقات و اصطلاحات مربوط به غده هیپوفیز.

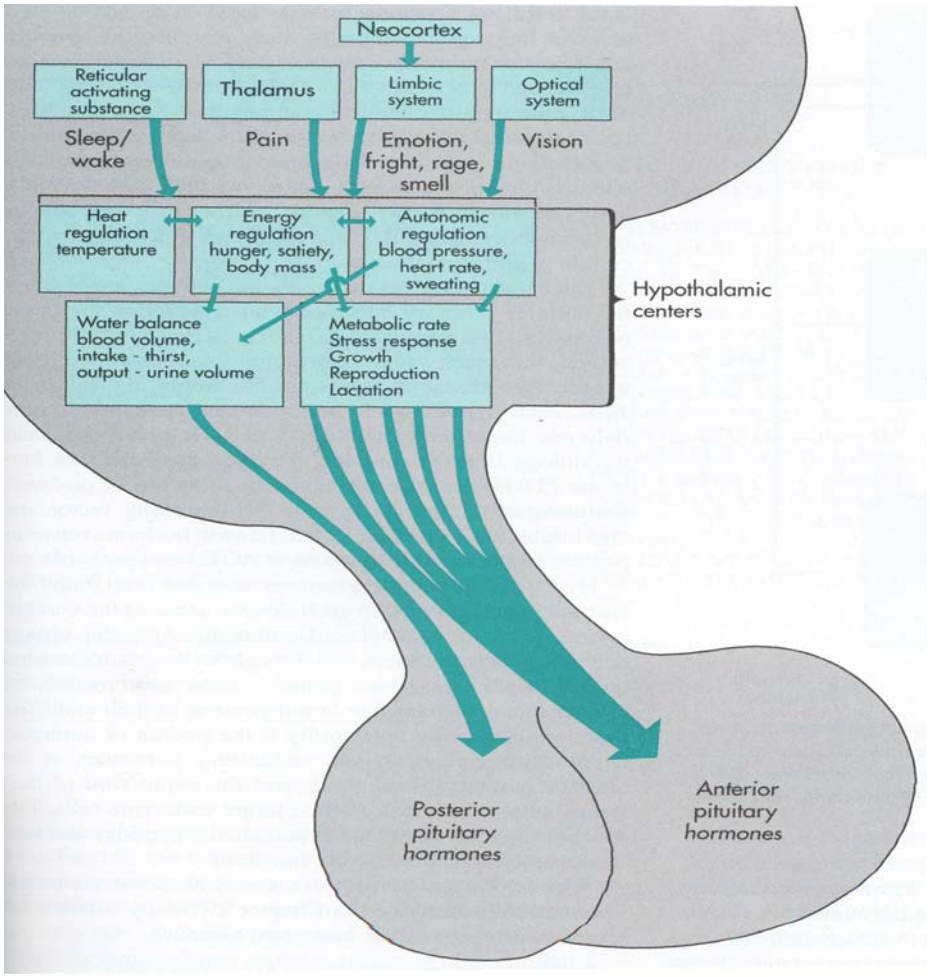
Oral Ectoderm (From roof of stomodeum)	Adenohypophysis (glandular portion)	Pars distalis, Pars tuberalis, Pars intermedia	Anterior lobe
Neuroectoderm (From floor of diencephalon)	Neurohypophysis (nervous portion)	Pars nervosa, Infundibular stem, Median eminence	Posterior lobe

جدول ۱: مشتقات واصطلاحات مربوطه به غده هیپوفیز .

مهمترین ناهنجاریهای هیپوفیزبصورت هیپوفیز حلقی یا باقی ماندن قسمتی از کیسه را تکه در سقف حلق وهمچنین کرانیوفارنژیوما که از بقایای کیسه را تکه است، می باشنداین تومور معمولاً در بالای زین ترکی قرار دارد اما ممکن است در محل ساقه هیپوفیز یا داخل زین ترکی هم تشکیل شود.

هیپوتالاموس در تنظیم اعمال هیپوفیز نقش کلیدی دارد. هیپوتالاموس را می‌توان یک ایستگاه مرکزی به حساب آورد که در آنجا اطلاعات از نقاط مختلف جمع‌آوری و یکدست شده آنگاه به هیپوفیز ارسال می‌گردد. هیپوتالاموس فیبرهایی از تالاموس، Reticular activating substance سیستم لیمبیک (نواحی آمیگدال،olfactory bulb، هیپوکمپ و Habenula)، چشمها و حتی نئوکورتکس دریافت می‌کند (شکل ۵). تحت اثر ورودیهای فوق‌الذکر است که عمل هیپوفیز، از درد، خواب و بیداری، هیجانات ، ترس، خشم، حس بویایی و بینایی و حتی فکر تأثیر می‌پذیرد. نتیجهٔ این تأثیرات هماهنگی عمل هیپوفیز با الگوهای رفتاری می‌باشد. نزدیکی مناطق مختلف هیپوتالاموس با یکدیگر منطق عملی دارد. بدین صورت که هورمونهای تیروئید مصرف انرژی را افزایش می‌دهد، ریت متابولیک و ترموژنز را نیز بالا می‌برد. نورونهایی که کنترل کننده غده تیروئید می‌باشد از نظر آناتومیکی در نزدیکی و چسبیده به نورونهای تنظیم کننده انرژی در هیپوتالاموس می‌باشد که از طریق کنترل اشتها و درجه حرارت کار خود را انجام می‌دهند. ورودیهایی که ایمپالسهای عصبی را به هیپوتالاموس می‌آورد به مقیاس زیادی دارای نوروترانسمیترهای نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین و سروتونین می‌باشند. نوروترانسمیترهای دوپامین، استیل‌کولین، GABA و β اندورفین ایمپالسها خروجی هیپوتالاموس به median eminence می‌باشد. این ایمپالسها مسئول تنظیم ترشح هورمونهای Releasing و

Inhibitory به مویرگهای هم جوارشان می‌باشد. این ترانسمیترها می‌توانند مستقیماً از طریق گیرنده‌های سلولهای اندوکرینی هیپوفیز روی هورمونهای تروفیک آن اثر بگذارند. محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز تحت تأثیر مواد مولد در خون محیطی نیز قرار می‌گیرد. تمام هورمونهای تروفیک آدنوهیپوفیز تغییراتی را در غلظت هورمونهای غدد محیطی مانند (تیروئید، آدرنال و گنادها) و یا موادی مانند گلوکز و اسیدهای چرب آزاد اعمال می‌کند.



شکل ۵: ارتباط هیپوتالاموس با سایر نواحی مغز

هورمونهای هیپوتالاموس در جدول ۱ نشان داده شده است. هیپوتالاموس دارای مناطق مشخصی از نظر عملکرد اندوکرینولوژی می‌باشد. در قسمتهای قدامی هیپوتالاموس هسته‌های سوپرااوپتیک و پاراونتریکولار قرار دارند که مسئول سنتز دو هورمون ADH و اکسی‌توسین می‌باشند و سپس اکسون آنها به هیپوفیز خلفی می‌رود. در زیر بطن سوم در هسته‌های arcuate N. و Periventricular N. هیپوتالاموسی نورونهای کوچکی حضور دارند که مسئول ساخت و آزاد کردن هورمونهای تحریکی و مهاری هیپوتالاموس می‌باشند. همچنین سلولهایی که حاوی هورمونهای تحریکی هیپوتالاموس می‌باشند در سایر نقاط هیپوتالاموس نیز منتشر هستند. البته پپتیدهای موجود در این نورونها می‌تواند نقش نوروترانسمیتری داشته باشند که از نقش اندوکرینی آنها مجزا می‌باشد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی نشان داده است که تنها سلولهای مشخصی قادر به تولید نوروهورمون‌ها می‌باشند و به ندرت در یک سلول دو پپتید توأم با یکدیگر حضور دارند مانند CRH و ADH که در نورونهای خاصی در هیپوتالاموس بصورت colocalized با هم قرار گرفته‌اند. این هورمونها ابتدا به صورت Preprohormone ساخته می‌شوند. ترشح هورمونهای تحریکی و مهاری هیپوتالاموس به عروق پورت هیپوفیز پالسی می‌باشد. ترشح پالسی این هورمونها برای حفظ الگوی ترشح روی هورمونهای هیپوفیز بسیار ضروری است. ترشح پالسی در Up Regulate و down Regulate کردن رسپتورهای هورمونهای هیپوتالاموسی نیز حائز اهمیت است. رسپتورهای هورمونهای مهاری و تحریکی هیپوتالاموس روی سلولهای هیپوفیز قرار دارد و آنها از طریق افزایش cAMP و کلسیم داخل سلول اثرات خود را اعمال می‌کنند.

در ابتدا تصور می‌شد که هر هورمون تروپیک هیپوفیزی بوسیله یک هورمون تحریکی و مهاری خاص از هیپوتالاموس کنترل شده است و یا این تفکر که هر هورمون هیپوتالاموسی یک سلول هدف در هیپوفیز دارد مدتها وجود داشت ولی واقعیت پیچیده‌تر از آن می‌باشد. به طوری که شواهد نشان می‌دهد TRH علاوه بر ترشح TSH، ترشح پرولاکتین را نیز تحریک می‌کند و یا GH-inhibiting factor، TSH را هم مهار می‌کند. هورمون محرک هورمون رشد GHRH ترشح ACTH و پرولاکتین را نیز تحریک می‌کند.

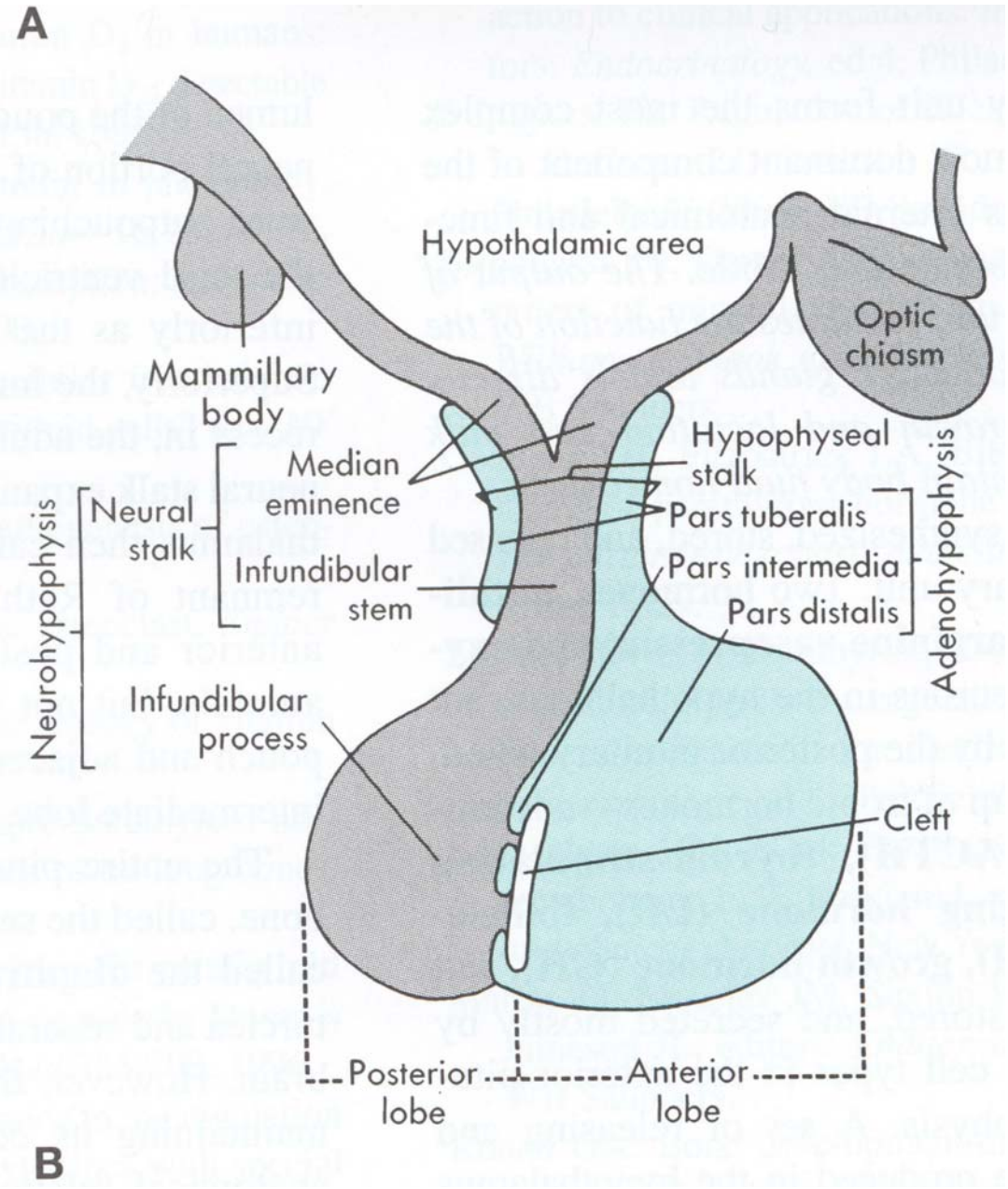
هورمونهای پپتیدی هیپوتالاموس در خارج از هیپوتالاموس در نواحی از کورتکس، سیستم لیمبیک، نخاع، گانگلیاهای اتونومیک، نورونهای حسی، جزایر پانکراس و در سرتاسر دستگاه گوارش نیز یافت می‌شوند. در این مناطق این پپتیدها نقش نورومدولیتوری دارند که می‌تواند وابسته و یا غیروابسته به عملکرد هورمونی آنها باشد.

جدول ۱: هورمونهای مترشحه از هیپوتالاموس

Hormone	*localization*	*Structure*	*Target pituitary hormones*
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Paraventricular	pGLU-HIS-PRO-NH_2	Thyrotropin Prolactin Growth hormone (pathological)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Arcuate	pGLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH_2	Luteinizing hormone Follicle-stimulating hormone Growth hormone (pathological)
Corticotropin-releasing hormone(CRH)	Paraventricular	SER-GLN-GLU-PRO-PRO-ILE-SER-LEU-ASP-LEU-THR-PHE-HIS-LEU-LEUARG-GLU-VAL-LEU-GLU-MET-THR-LYS-ALA-ASP-GLN-LEU-ALA-GLN-GLN-ALA-HIS-SER-ASN-ARG-LYS-LEU-LEU-ASP-ILE-ALA-NH_2	Adrenocorticotropin β- and γ-Lipotropin β-Endorphins
Growth hormone–releasing hormone (GHRH)	Arcuate	TYR-ALA-ASP-ALA-ILE-PHE-THR-ASN-SER-TYR-ARG-LYS-VAL-LEU-GLY-GLN-LEU-SER-ALA-ARG-LYS-LEU-LEU-GLN-ASP-ILE-MET-SER-ARG-GLN-GLN-GLY-GLU-SER-ASN-GLN-GLU-ARG-GLY-ALA-ARG-ALA-ARG-GLY-ALA-ARG-ALA-ARG-LEU-NH_2	Growth hormone
Growth hormone–inhibiting hormone (somatostatin)	Anterior periventricular	ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-THR-SER-CYS	Growth hormone Prolactin Thyrotropin Adrenocorticotropin (pathological)
Prolactin-inhibiting factor (PIF)	Arcuate	Dopamine	Prolactin, thyrotropin Growth hormone (pathological)
Prolactin-releasing factor (PRF)	Not known	Not established	Prolactin

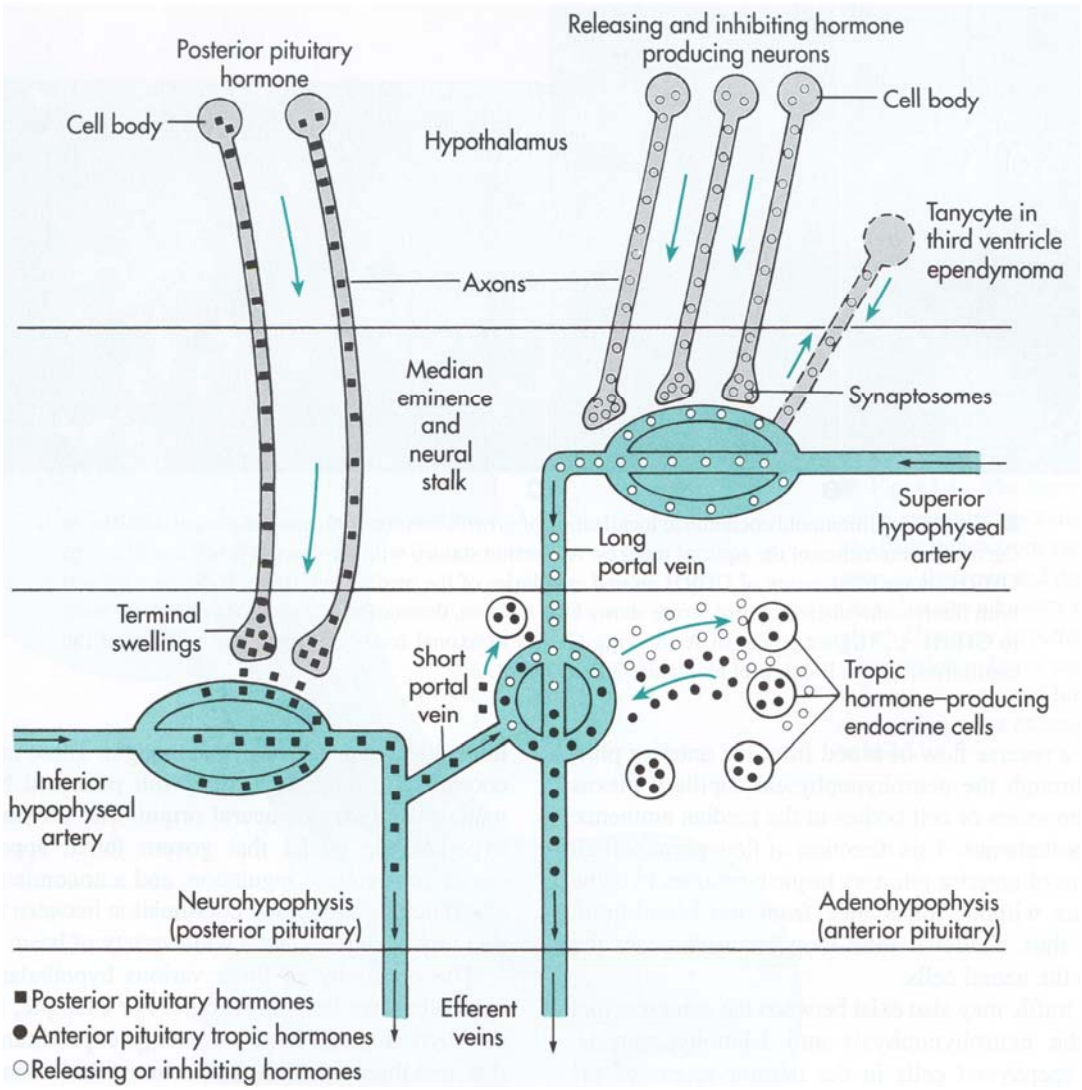
هیپوفیز

غده‌ای است با ۵۰۰ میلی‌گرم وزن و ۱/۳cm قطر که در حفره استخوان اسفنوئید در ناحیه زین ترکی قرار دارد و توسط Infundibulum به هیپوتالاموس متصل است. هیپوفیز از نظر عملی و ساختمانی به دو لب تقسیم می‌شود. هیپوفیز قدامی Adenohypophysis و هیپوفیز خلفی Neurohypophysis. این دو ناحیه از نظر جنینی و تکاملی دو منشاء جداگانه دارند. هیپوفیز قدامی از بافت اپی‌تلیال کیسه را تکه Rathke's Pouch از سقف دهان جنین منشاء می‌گیرد و سپس به طرف بالا مهاجرت می‌کند. هیپوفیز خلفی از کف بطن سوم تشکیل شده و ساختمان نورونی دارد. ناحیه‌ای نیز بین هیپوفیز قدامی و خلفی به نام لب واسطه‌ای یا Pars Intermedia وجود دارد (شکل ۶).



شکل ۶: غدهٔ هیپوفیز و تقسیمات آن

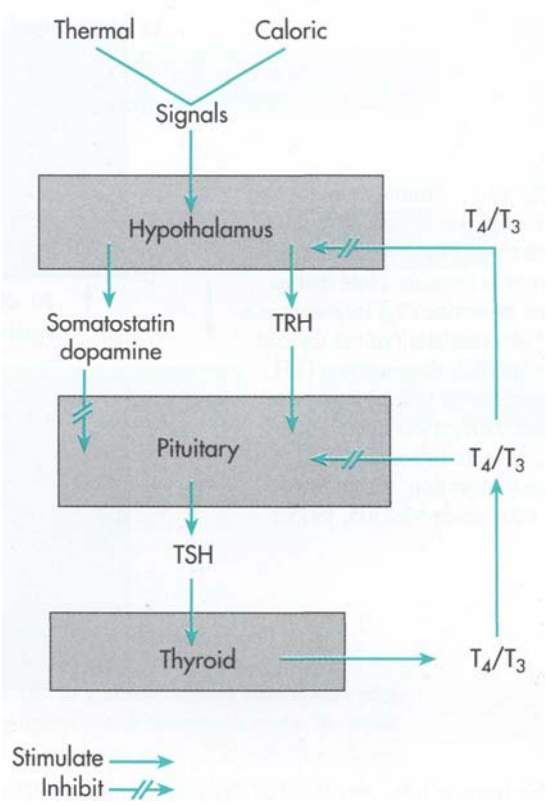
سیستم خونرسانی به دو ناحیه هیپوفیز بدین شکل است که: هیپوفیز خلفی و بافت Infundibulum از طریق Inferior hypophyseal artery و هیپوفیز قدامی و Median eminence از Superior hypophyseal artery خون دریافت می‌کنند. مویرگهایی که از این شریانها سرچشمه می‌گیرند تشکیل وریدهای پورت را می‌دهند که تا ناحیهٔ هیپوفیز قدامی می‌رسد. نورونهای هیپوتالاموس هورمونهای تحریکی و مهاری خود را در پاسخ به تحریکات عصبی به median eminence آزاد می‌نمایند و از آنجا وارد کاپیلریهای منشعب از Superior hypophyseal artery شده و با طی طریق از وریدهای پورت به شبکه مویرگی هیپوفیز قدامی می‌رسند و روی سلولهای هدف اثر می‌گذارند. سلولهای اندوکرینی هیپوفیز قدامی در پاسخ به این ترشحات هورمونهای Tropic خود را وارد گردش‌خون محیطی می‌نماید (شکل ۷).



شکل ۷: ارتباط آناتومیک و عملکردی بین هیپوتالاموس و هیپوفیز و خونرسانی به آنها

هورمونهای هیپوفیر قدامی شامل سه هورمون گلیکوپروتئینی و سه هورمون پروتئینی می‌باشد. هورمونهای گلیکوپروتئینی عبارتند از TSH، LH و FSH و هورمونهای پروتئینی شامل GH، PRL و ACTH می‌باشند.

TSH ـ هورمونی گلیکوپروتئینی است که روی رشد، متابولیسم و ترشح غده تیروئید نقش دارد. سلولهای مترشحه TSH ۵٪ غده هیپوفیر قدامی را تشکیل می‌دهند. سلولها در هفته سیزدهم بارداری یعنی همزمان با شروع ترشح غده تیروئید جنین شروع به رشد و توسعه می‌نماید. TRH میزان ترشح TSH را افزایش داده در حالیکه هورمونهای تیروئید ریت ترشح آنرا با مکانیسم فیدبک منفی کاهش می‌دهند. سرما و Fasting دو عامل مهم ترشح TSH می‌باشند (شکل ۸). تأثیر سایر هورمونها و نورونها روی ترشح TSH همچنین مورد توجه قرار گرفته است. ترشح روزانه TSH کمی نوسان دارد. بیشترین میزان آن در شب می‌باشد. سوماتوستاتین و دوپامین آنرا مهار می‌کنند. کورتیزول ترشح TSH و TRH را پائین می‌آورد. هورمون رشد نیز ترشح TSH را کاهش می‌دهد. TSH همزمان با میزان لپتین پلاسما نوسان می‌یابد و لپتین ریلیز TRH را تحریک می‌کند.



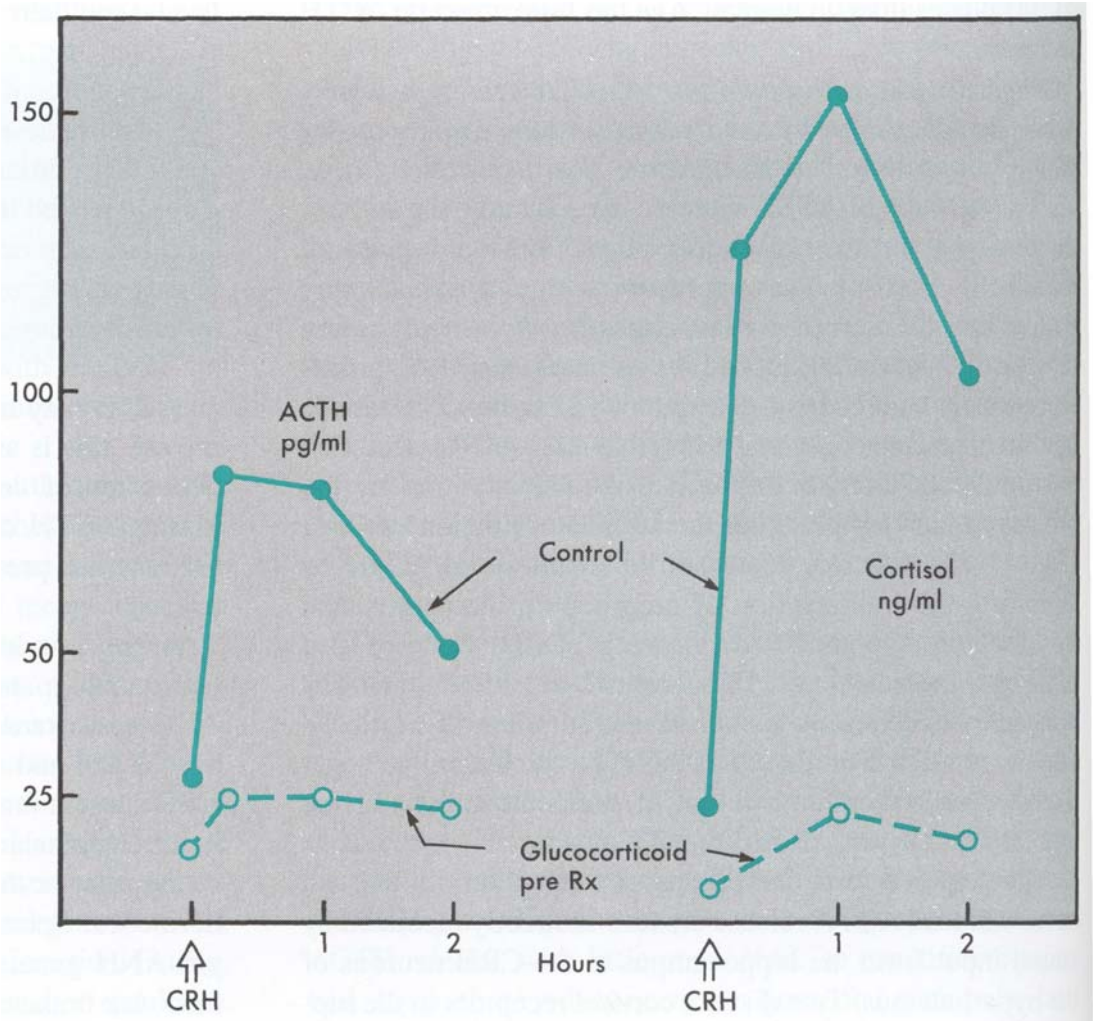
شکل ۸: تنظیم TSH

ACTH ـ هورمونی پپتیدی است که روی رشد غدد آدرنال و ترشح هورمونهای استروئیدی آن نقش دارد سلولهای ترشح کنندهٔ ACTH ۲۰٪ جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهند. در انسان ساخت و ترشح ACTH از هفته دهم تا دوازدهم بارداری قبل از توسعه قشر آدرنال صورت می‌گیرد. ACTH از یک مولکول پیش‌ساز به نام Preproopiomelanocortin (POMC) ساخته می‌شود. ترکیبات دیگری نیز از این مولکول پیش‌ساز ساخته می‌شوند که شامل β و δ لیپوتروپین و β اندورفین می‌باشد. ترشح ACTH از ریتم‌های Circadian تبعیت می‌کند. CRH مهمترین مدیاتور تنظیم کننده ACTH است که در هیپوتالاموس ترشح می‌شود و موجب ساخت و آزاد شدن ACTH می‌شود. نقصان در ترشح CRH به ترشحات ریتمیک ACTH و همچنین پاسخ‌دهی آن به هنگام استرس صدمه می‌زند. ADH نیز موجب ریلیز CRH می‌شود. ADH اثرات CRH را به هنگام استرس تقویت می‌کند. رسپتورهای CRH در سرتاسر مغز و نخاع حضور دارد. گستردگی رسپتورهای CRH در سیستم اعصاب مرکزی حاکی از اهمیت سایر نقشهای CRH به غیر از نقش تحریکی آن روی ACTH است. CRH موجب افزایش فعالیت سیستم عصبی، افزایش فشار خون و Central arousal می‌شود، و از طرفی روی فعالیتهای تولیدمثلی و ساخت GnRH و رفتارهای جنسی اثر مهاری دارد. CRH تغذیه و رشد را کاهش می‌دهد. CHR موجب تنظیم β اندورفین و اثرات آنالژزیک آن می‌شود. CRH در سلولهای ایمنی موجب ریلیز سیتوکین‌ها می‌شود.

ترشح ACTH ۲ تا ۴ ساعت قبل از بیدار شدن به حداکثر می‌رسد و قبل و یا بعد از خواب میزان آن بسیار کاهش می‌یابد. افزایش و کاهش کورتیزول نیز از این الگو تبعیت می‌کند. ریتم شبانه‌روزی ACTH در مواقع هوشیاری، در افراد کور و یا تماس دائمی با نور یا تاریکی بوجود نمی‌آید. تولید ACTH surge در هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس بوسیله CRH ایجاد می‌شود. مهار فیدبک منفی ACTH توسط کورتیزول صورت می‌گیرد. هورمون ACTH هورمون محرک خود یعنی CRH را مهار می‌کند در نتیجه ترشح خودش هم کاهش می‌یابد (شکل ۹). استرس محرک قوی ACTH می‌باشد. ACTH با رسپتورهای غشایی در سلولهای آدرنال باند شده و از طریق افزایش cAMP عمل خود را انجام می‌دهد. ACTH باعث رشد قسمتهای خاصی از کورتکس آدرنال می‌شود و به علاوه در سنتز و ترشح کورتیزول و سایر استروئیدها نیز نقش دارد. ACTH اندازه و تعداد سلولهای آدرنال را افزایش می‌دهد در نبود ACTH نواحی خاصی از آدرنال آتروفی می‌شود. ارتباط مهمی بین

ACTH و سیستم ایمنی وجود دارد. رسپتورهای ACTH و ترشح ACTH در لمفوسیتها هم صورت می‌گیرد. ترشح سیتوکینها در لمفوسیتهای تحریک شده بوسیله ACTH گزارش شده است.

به علت وجود MSH sequence در مولکول ACTH ، هورمون ACTH موجب افزایش پیگمانتاسیون پوست نیز می‌شود.



شکل ۹: ترشح شبانه ACTH، GH و پرولاکتین

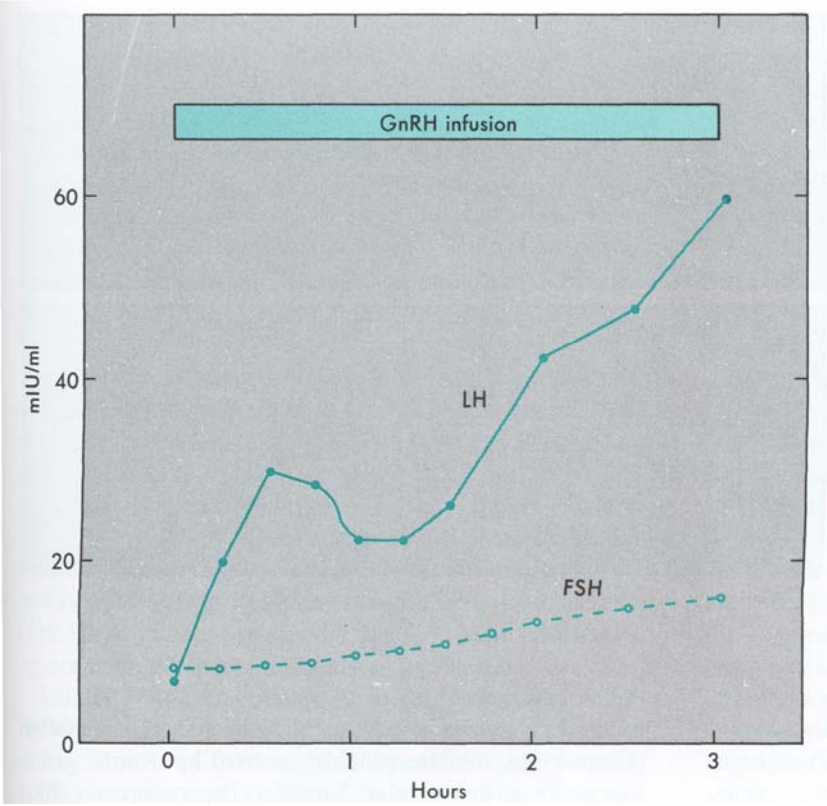
ترشح گنادوتروپینها (LH و FSH)

LH و FSH هورمونهای گلیکوپروتئینی هستند که تنظیم کننده رشد و توسعه پروسه‌های تولید مثل و بلوغ و همچنین هورمونهای استروئیدی از گنادها می‌باشد. هر دو هورمون از یک نوع سلول ترشح می‌شوند. سلولهای گنادوتروپ ۱۵ درصد جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را به خود اختصاص داده‌اند. این سلولها در سرتاسر غده پراکنده‌اند. این هورمونها در هفته ۱۰ تا ۱۲ دوران جنینی حضور دارند و برای شروع رشد داخل رحمی گنادها و یا اولین قدمهای تمایز نقش دارند.

ترشح LH و FSH ـ تنظیم ترشح LH و FSH از ACTH پیچیده‌تر است. تنظیم آن بصورت Pulsatile، Periodic، diurnal، Cyclic و وابسته به Life stage می‌باشد. تنظیم همچنین در زن متفاوت از مرد می‌باشد. ترشح LH و FSH در ابتدا توسط هورمون هیپوتالاموسی GnRH صورت می‌گیرد. GnRH در سلولهای.n arcuate و ناحیه Preoptic هیپوتالاموس ساخته می‌شود. عوامل مختلفی ترشح GnRH را تنظیم می‌کنند. نورونهای GnRH زیر نفوذ نورونهای دوپامینرژیکی، سروتونرژیکی، نورآدرنرژیکی و اندورفیزژیک می‌باشند. اندورفین‌ها و دوپامین با کاهش آزاد شدن GnRH از ریلیز LH جلوگیری می‌نمایند ورودیهای عصبی از رتینا به هیپوتالاموس ریلیز GnRH را تحت تأثیر چرخه روشنایی و تاریکی قرار می‌دهد. در بعضی از

گونه‌ها Melatonin مترشحه از غده Pineal واسطه تغییرات فصلی ترشح گنادوتروپینها و فعالیت تولید مثل در رابطه با زمان روشنایی روز می‌باشد. ملاتونین ریلیز گنادوتروپینها را مهار می‌کند ولی خود توسط روشنایی مهار و در تاریکی تحریک می‌شود. البته نقش ملاتونین در سیستم تولید مثل انسان مشخص نیست. استرس اثر قابل توجهی روی اعمال تولید مثلی دارد. در خلال استرسهای طولانی فیزیکی و روانی سیکل ماهانه در خانمها و تولید اسپرم در آقایان محو می‌شود. این اثرات بواسطه CRH می‌باشد که GnRH را مهار می‌کند. GnRH پس از رها شدن با رسپتورهای غشایی خود روی سلولهای گنادوتروف در هیپوفیر موجب آزاد شدن LH و FSH می‌شود. ترشحات LH پالسی می‌باشد که از ترشحات پالسی GnRH تبعیت می‌کند. LH در بچگی ترشح پالسی ندارد ولی با نزدیکی بلوغ پالسهای LH ظاهر شده و افزایش می‌یابد. این پالسها در ابتدا شبها ظاهر می‌شود در خلال شروع مراحل بلوغ سپس پس از یکی دو سال این الگو ناپدید می‌شود و پس از کامل شدن بلوغ پالسهای LH شکل باثبات‌تری به خود می‌گیرد. ترشح LH در خانمها متفاوت از آقایان است و تغییرات ماهیانه دارد. سیکل menstural از اثر تقابل GnRH، گنادوتروپینها و استروئیدهای تخمدانی حاصل می‌شود. FSH نیز دارای ترشح پالسی و همزمان با LH ترشح می‌شود (شکل ۱۰).

ترشح LH و FSH بوسیله محصولات گنادی تنظیم می‌شود. بطور کلاسیک مکانیسم تنظیمی آنها فیدبک منفی است. زمانی که گنادها غیرفعال می‌شوند سطح LH و FSH افزایش می‌یابد. حتی FSH از LH بیشتر افزایش می‌یابد. در خانمها افزایش LH و FSH پس از منوپوز روی می‌دهد. در آقایان این افزایش تدریجی و با افزایش سن صورت می‌گیرد. تستوسترون و استرادیول مهمترین عوامل فیدبکی هستند. استرادیول و تستوسترون پاسخ گنادوتروف‌ها به GnRH را کاهش می‌دهند و در نبود استروئیدهای گنادی پاسخ LH به GnRH بسیار شدید می‌شود.

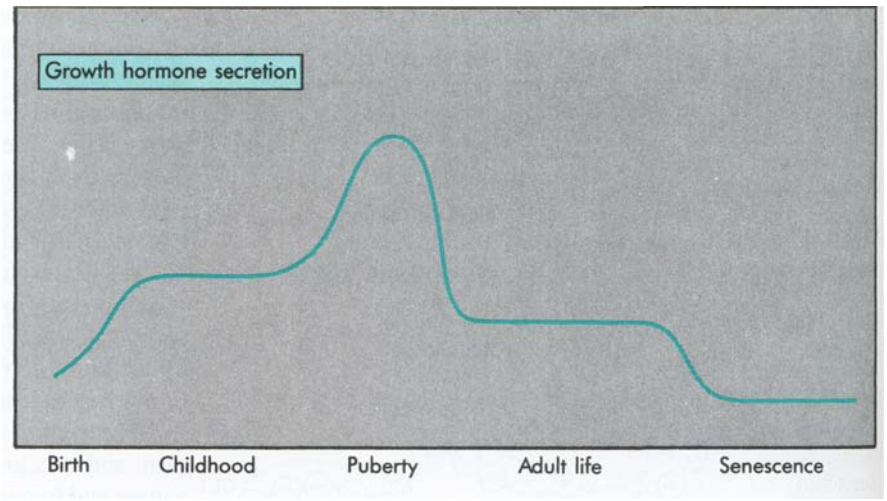


شکل ۱۰: تحریک ریلیز گنادوتروپینها

هورمون رشد Somatotropin

هورمون رشد موجب رشد پس از تولد می‌شود. این هورمون توده بدون استخوان بدن یا Lean body mass و توده استخوانی بدن یا bone mass را در بزرگسالان حفظ می‌کند. این هورمون اعمال بیشماری دارد. از اثر روی پروتئینها، کربوهیدراتها و چربیها گرفته تا سایر اورگانها همگی تحت تأثیر هورمون رشد می‌باشند. این هورمون از سلولهای سوماتوتروف هیپوفیز که ۴۰ تا ۵۰ درصد غده بالغ را تشکیل می‌دهد ترشح می‌شود. افزایش بیش از حد هورمون رشد موجب پیدایش acromegaly می‌شود. هورمون رشد از یک زنجیره پلی‌پپتیدی با ۱۹۱ اسید آمینه و دو باند دی‌سولفید تشکیل شده است. هورمون رشد از طریق ژنی ساخته می‌شود که در گروه ژنهای سازنده پرولاکتین و لاکتوژن قرار دارد. ساخت هورمون بوسیله GHRH افزایش و بوسیله سوماتوستاتین کاهش می‌یابد. ترشح GH از طریق تحریک GHRH و اتصال آن با رسپتورهایش روی سلولهای سوماتروف صورت می‌گیرد. سوماستاتین یک مهارکننده ریلیز GH می‌باشد. سوماتوستاتین نیز از طریق رسپتورهای غشایی و با کاهش cAMP عمل خود را انجام می‌دهد. ترشحات GH پالسی می‌باشد و در ارتباط با ترشحات پالسی GHRH می‌باشد. سوماتوستاتین توانایی پاسخ به پالسهای GHRH را محو می‌کند.

عوامل مؤثر روی ترشح هورمون رشد ـ کاهش گلوکز، اسیدهای چرب آزاد باعث افزایش ترشح GH می‌شوند هیپوگلیسمی ناشی از انسولین قویترین محرک هورمون رشد می‌باشد و بر عکس غذاهای غنی از کربوهیدرات ترشح هورمون را کاهش می‌دهد. غذاهای غنی از پروتئین و یا تزریق مخلوطی از اسیدهای آمینه، هورمون رشد را افزایش می‌دهد. اسید آمینه آرژنین محرک پرقدرتی برای این منظور می‌باشد آرژنین سوماتوستاتین را مهار می‌کند. ورزش و استرس ترشح GH را تحریک می‌کند. ترشح GH بصورت اپی‌زودیک و هر ۲ ساعت یکبار می‌باشد و Peak شبانهٔ آن یکساعت پس از خواب درStage 3 و 4 روی می‌دهد. گرچه این Peak هورمون GH به علت Peak شبانه GHRH می‌باشد ولی سلولهای سوماتوتروف به هنگام خواب به GHRH حساس‌تر هستند. نوروترانسمیترهای دوپامین نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین، سروتونین، GABA و هیستامین همگی GH را تحریک می‌کنند و ترشح آنرا افزایش می‌دهند. این نوروترانسمیترها با تحریک GHRH و بلوک سوماتوستاتین کار خود را روی افزایش GH انجام می‌دهند. ترشح GH در خانمها از آقایان بیشتر است و پیش از Ovulation به حداکثر خود می‌رسد. ترشح GH در میانه بارداری به Peak خود می‌رسد و در هفته ۱۸ بارداری با ظهور GHRH در هیپوتالاموس جنین سطح GH افزایش می‌یابد تولید روزانه GH در بچگی کمی بالا می‌ماند و در خلال بلوغ تا حدودی افزایش می‌یابد ولی در بالغین جوان کاهش پیدا می‌کند (شکل ۱۱). در روند پیری پاسخ GH به GHRH کاهش می‌یابد. که این کاهش ترشح GH می‌تواند تا حدی مسئول کاهش، Lean hody mass، سنتز پروتئین و ریت متابولیکی و افزایش adipose mass در افراد کهنسال باشد



(جدول ۲).

شکل ۱۱: مکانیسم ترشح هورمون رشد

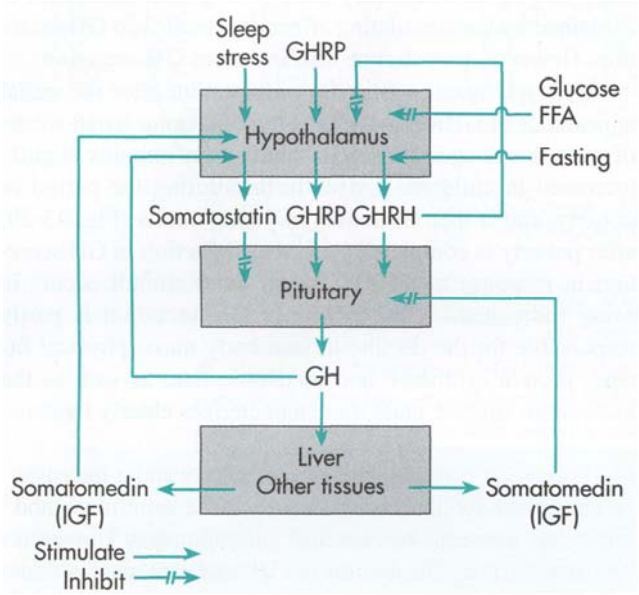
Table-2

Stimulation	*Inhibition*
Growth hormone-releasing hormone	Somatostatin
Glucose decrease	Glucose increase
Free fatty acid decrease	Free fatty acid increase
Amino acid increase (arginine)	
Fasting	Somatomedins
Prolonged caloric deprivation	Growth hormone
Stage IV sleep	β-Adrenergic agonists
Exercise	
Stress (Table 43-3)	Cortisol
Puberty	Senescence
Estrogens	Obesity
Androgens	Pregnancy
Dopamine	
Acetylcholine	
Serotonin	
α-Adrenergic agonists	
γ-Aminobutyric acid	
Enkephalins	
Growth hormone releasing peptide (ghrelin)	

جدول ۲: عوامل محرک و مهاری ترشح هورمون رشد

مکانیسم فیدبک GH پیچیده است. GH ترشح خودش را مهار می‌کند. تزریق GH پاسخ به تحریکات را کاهش می‌دهد. مانند عدم پیدایش پاسخ به هیپوگلیسمی و یا افزایش در مرحلهٔ ۴ خواب. این مکانیسم می‌تواند به علت لوپ فیدبکی کوتاه باشد که GH در این فیدبک سنتز و ریلیز سوماتوستاتین را تحریک می‌نماید (شکل ۱۲).

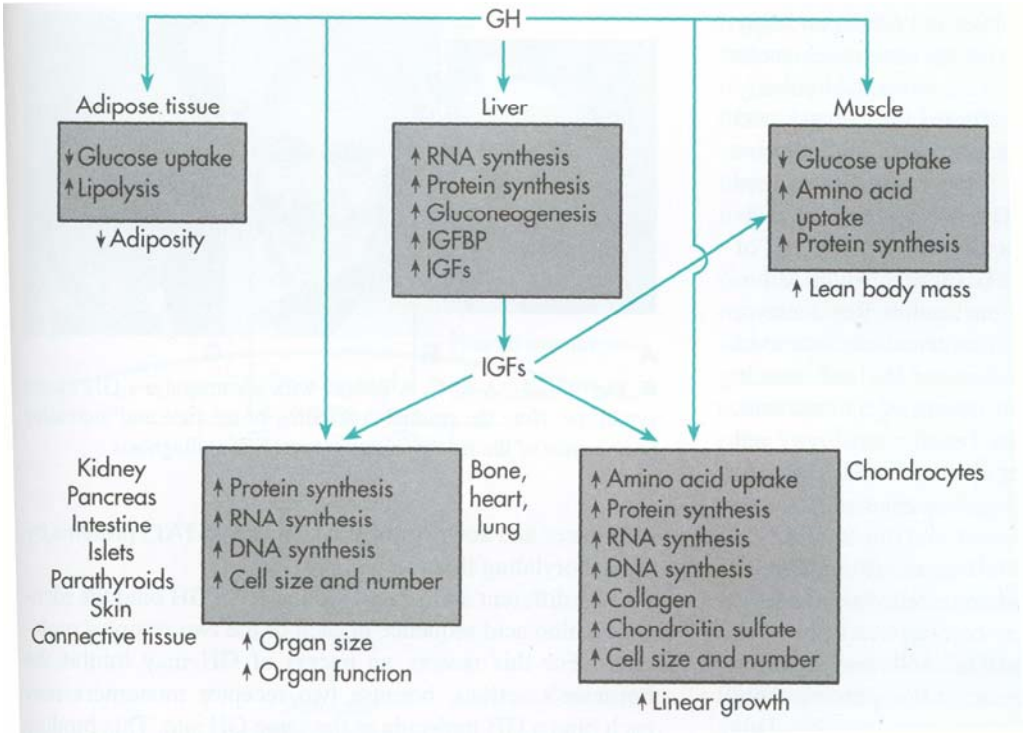
بدینوسیله ریلیز GHRH کاهش و سوماتوستاتین افزایش می‌یابد فاکتورهای رشد شبه انسولینی(CIGF1) یا Somatomedins که در خارج از هیپوفیز تولید می‌شوند واسطه بسیاری از اعمال GH می‌باشند. سوماتومدینها در سطح هیپوفیز پاسخ به GHRH را کاهش می‌دهند. سایر تنظیم کننده‌های ترشح GH عبارت از کورتیزول و هورمون تیروئید می‌باشند. گرچه این دو هورمون بیان ژن GH را تحریک می‌کنند ولی افزایش هر کدام پاسخ GH به GHRH را با افزایش ریلیز سوماتوستاتین کاهش می‌دهند. انسولین بیان ژن GH را خاموش می‌کند. ترشح GH همچنین در اواخر بارداری کاهش می‌یابد که می‌تواند به علت تولید GH جفتی و لاکتوژن جفت باشد. در افراد Obese پاسخ GH به تمام محرکات از بین می‌رود حتی پاسخی در قبال GHRH بوجود نمی‌آید. با کاهش وزن پاسخها دوباره به حد طبیعی برمی‌گردند. GH در گردش‌خون به یک پروتئین پلاسمایی باند می‌شود که ساختمانش قسمت خارج سلولی رسپتورهای غشایی هورمون رشد می‌باشد. یک مولکول GH به دو مولکول پروتئینی گردش‌خون متصل می‌شود. نیمه عمر GH پلاسما ۲۰ دقیقه است.



جدول ۱۲: مکانیسم ترشح هورمون رشد

اعمال هورمون رشد ـ GH هورمونی است با اثرات عمیق آنابولیک. در نبود آن رشد انسان متوقف می‌شود. بسیاری از اعمال GH بوسیله مدیاتورهای محیطی مانند سوماتومدینها صورت می‌گیرد. اثرات GH روی اورگانهای هدف در شکل ۱۳ نشان داده شده است. مهمترین و اختصاصی‌ترین اثر GH رشد طولی است که حاصل عمل GH روی epiphyseal cartilage یا growth plates استخوانهای بلند می‌باشد که بوسیله آن تمام وجوه متابولیسم سلولهای تشکیل‌دهنده کارتیلاژو کندرویوسیت‌ها تحریک می‌شوند. حاصل این متابولیسم الحاق پرولین به کلاژن و تبدیل آن به هیدروکسی‌پرولین و دیگری الحاق سولفات به پروتئوگلیکان کندروتین می‌باشد. همبستگی کندروتین و کلاژن ماتریکس ارتجاعی کارتیلاژ را شکل می‌دهند. GH همچنین موجب تمایز پری‌کندریوسیت‌ها به کندریوسیت و پرولیفراسیون و هیپرتروفی آن (کندریوسیت‌ها) می‌شود. GH با تحریک Up take اسیدهای آمینه پروتئین‌سازی را تقویت می‌کند. GH پروسهٔ bone remodeling را در استخوان تحریک می‌کند. پس از تزریق GH هیدروکسی پرولین و کلسیم از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند که نشان‌دهنده فعالیت استئوکلاستها برای جذب استخوان bone resorption می‌باشد. افزایش پلاسمایی استئوکلسین منعکس کننده فعالیت استئوبلاستی و تشکیل استخوان می‌باشد. در نهایت GH سبب افزایش توده استخوان و محتویات معدنی آن می‌شود. اورگانهای احشایی (کبد، کلیه، پانکراس، روده) غدد اندوکرینی (آدرنال، پاراتیروئید و جزایر پانکراسی) عضلات اسکلتی، قلب، پوست، بافت پیوندی تماماً تحت تأثیر هورمون رشد هیپرتروفی و هیپرپلازی می‌شوند. در بیشتر موارد ظرفیت عملکردی اورگان نیز افزایش می‌یابد. به عنوان مثال GH سبب افزایش RPF ، GFR، Co و کلیرنس کبدی می‌شود. GH همچنان اندازه عضله قلب و انقباض آنرا افزایش می‌دهد که نتیجه آن افزایش برون‌ده قلبی (CO) می‌باشد. GH در خلال بلوغ رشد طولی را افزایش می‌دهد، گنادها را به LH و FSH حساس می‌کند و در نهایت بلوغ جنسی را افزایش می‌دهد.

هورمون رشد روی متابولیسم کربوهیدراتها و لیپیدها نیز اثرات چندی اعمال می‌نماید. سطح پلاسمایی نرمال برای GH ضروری است تا بتواند عمل جزایر پانکراسی را حفظ نماید. در نبود GH ترشح انسولین کاهش می‌یابد و در افزایش GH، Up take گلوکز در بافتهای حساس به انسولین کاهش می‌یابد. GH توده بافت چربی را کاهش می‌دهد و روی چربیها اثر لیپولپتیک دارد که این اثر منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد پلاسما و کتواسیدها می‌شود. هورمون رشد یک هورمون دیابتوژن می‌باشد. هورمون رشد با تحریک سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون حجم مایع خارج سلولی را افزایش می‌دهد و همزمان ANP را نیز مهار می‌کند. GH بازجذب توبولی فسفات از پروگزیمال را افزایش می‌دهد و سبب افزایش فسفات پلاسما می‌شود. GH با تحریک تولید $1,25(GH)_2\ D_3$ جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد.

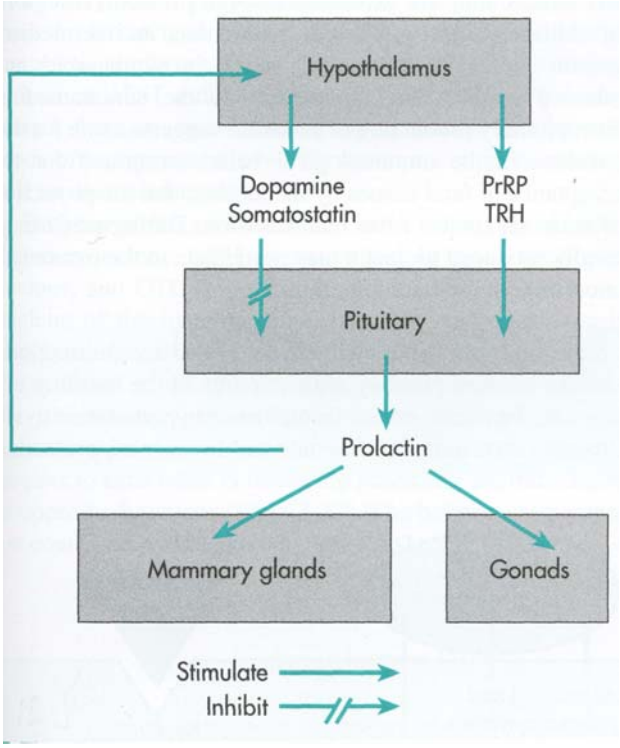


شکل ۱۳: اعمال بیولوژیک هورمون رشد

مکانیسم عمل ـ رسپتورهای پلاسمایی GH در اندازه‌های مختلف در اورگان‌های هدف وجود دارد. رسپتورهای هورمون رشد به گروهی از رسپتورها تعلق دارند که از طریق تیروزین کیناز فعالیت خود را انجام می‌دهند. سنتز رسپتورهای هورمون رشد به حضور هورمون رشد نیازمند است ولی زیادی هورمون رسپتورها را downregulate می‌کند. Fasting سبب سرکوب شدن رسپتور GH می‌شود. پس از تزریق GH دیده شده است که به چند ساعت زمان نیاز می‌باشد تا اثرات آنابولیک و افزایش رشد انجام شود. اگر چه نه تمام ولی بیشتر کارهای هورمون رشد از طریق تولید مدیاتورهای پپتیدی به نام سوماتومدین اعمال می‌شود. سوماتومدین I و II تا حدودی به یکدیگر شبیه هستند. IGF_2 ۷۰٪ به IGF_1 شباهت دارد. سوماتومدین گردش‌خون نتیجه اثر تحریکی GH روی ژنهای IGFها می‌باشد. برخلاف تغییرات سریع GH در پلاسما، IGF_1 و IGF_2 تقریباً در خون ثابت هستند. رسپتورهای IGF_1 شبیه رسپتورهای انسولین بوده و ترشح آن توسط GH تحریک می‌شود. غلظت آن در دوران بچگی افزایش می‌یابد و با آغاز بلوغ به Peak خود رسیده و با افزایش سن در پیری به حداقل خود می‌رسد. IGF_2 کمتر تحت تأثیر GH است و احتمالاً نقش آن در رشد جنین و قبل از تولد می‌باشد. GH و IGF_1 برای عملکرد طبیعی سیستم ایمنی نقش مهمی دارند هر دو مولکول بوسیله مونوسیتها و ماکروفاژها نیز تولید می‌شوند. IGF_1 نوتروفیل‌ها را تحریک می‌کند. فاکتورهای چندی تولید سوماتومدین را کاهش می‌دهند Fasting، کاهش پروتئین خوراکی و نقص ترشح انسولین تولید کبدی IGF_2ها را کاهش می‌دهد. استروژن و کورتیزول نیز موجب کاهش سوماتومدین‌ها می‌شوند.

پرولاکتین ـ هورمونی است با ۱۹۹ اسید آمینه و سه پل دی‌سولفید و شبیه هورمون رشد و هورمون جفتی hcs یا لاکتوژن می‌باشد. نیمه عمر آن ۲۰ دقیقه است. پرولاکتین از سلولهای لاکتوتروف که ۱۰ تا ۲۵٪ جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهد ترشح می‌شود. این سلولها در هنگام بارداری و شیردهی افزایش می‌یابند و پرولاکتین هورمون ساخت شیر می‌باشد ترشح پرولاکتین در خلال بارداری افزایش می‌یابد ولی پس از زایمان بعد از ۸ روز به میزان قبل از بارداری می‌رسد. مکیدن سبب افزایش ترشح می‌شود. اگر مادر بیش از سه ماه شیردهی داشته باشد بتدریج کاهش می‌یابد و در شیردهی طولانی

ساخت شیر با غلظت‌های نرمال پرولاکتین صورت می‌گیرد. L-Dopa ترشح پرولاکتین را کاهش می‌دهد و TRH ترشح پرولاکتین را تحریک می‌کند استروژن نیز موجب افزایش تدریجی پرولاکتین می‌شود. پرولاکتین ترشح دوپامین را تسهیل می‌کند. بدین ترتیب پرولاکتین با اثری که روی هیپوتالاموس دارد بطور فیدبک منفی ترشح خودش را کنترل می‌کند. ترشح پرولاکتین با ورزش، استرس و تحریک nipple افزایش می‌یابد. پرولاکتین در خلال خواب افزایش می‌یابد. پرولاکتین اثر گنادوتروپینها را مهار می‌کند. این اثر احتمالاً از طریق اثر روی تخمدانها و جلوگیری از پیدایش اوولاسیون در هنگام شیردهی می‌باشد. عمل پرولاکتین در مرد تاکنون دقیق مشخص نشده است (شکل ۱۴).



شکل ۱۴: تنظیم ترشح پرولاکتین

هیپوفیز خلفی

دو هورمون antidiuretic hormone ADH یا arginine vasopressin AVP و Oxytocin OTC توسط هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود. نقش ADH در حفظ آب بدن و تنظیم اسمولالیتی مایعات بدن و نقش OTC در خروج شیر از غدد پستانی و تسهیل انقباضات رحم در خلال زایمان می‌باشد. گرچه اعمال ایندو هورمون متفاوت است ولی سنتز، ذخیره و مدل ترشح آندو مشابه بوده و با یکدیگر بحث می‌شود. ADH بیشتر در هسته سوپرااوپتیک و OCT به میزان زیادی در هستهٔ پاراونتریکولار ساخته می‌شود. گرچه هر یک از این هورمونها در هسته دیگری هم ساخته می‌شوند. ژنهای سازنده این دو هورمون شبیه به یکدیگر بوده و روی یک کروموزوم قرار دارد. این ژنها ابتدا پری‌پروهورمون می‌سازند. محصول فعالیت این ژنها همچنین پروتئین خاصی به نام Neurophysins می‌باشد نوروفیزین I برای OCT و نوروفیزین II برای ADH می‌باشد پس از طی مرحلهٔ پروسس‌پری و پروهورمون ADH و OTC به همراه نوروفیزین‌های خود در گرانولهای ترشحی بسته‌بندی می‌شوند. نوروفیزین‌ها ممکن است به عنوان پروتئین‌های ناقل هم شناخته شوند که در انتقال نوروهورمون‌ها در مسیر آکسون (جریان اکوپلاسمیک) نقش داشته باشند. اکسونهای حاوی هورمونهای ADH و OTC به هیپوفیز خلفی می‌آیند. انتهای اکسون متورم بوده و تحت عنوان Herring bodies نامیده می‌شوند. ریلیز ADH و OTC زمانی اتفاق می‌افتد که ایمپالسها به جسم سلولی این نورونها در هیپوتالاموس برسد و سپس از آنجا به طرف اکسون پائین بیاید، وزیکولهای ترشحی را دپولاریزه نماید و کلسیم داخل شود آنگاه پدیده اگزوسیتوز روی می‌دهد و نوروهورمونها آزاد می‌شوند. پس از ریلیز ADH و OTC نوروفیزین‌ها از آنها مجزا شده و هر کدام جداگانه وارد مویرگهای مجاور می‌شوند.

ADH ـ هورمون ADH در هفته دهم دوران جنینی در هیپوتالاموس جنین قابل شناسایی است ADH در تنظیم تحریکات اسموتیک و حجم دخالت دارد. (جدول ۳). محرومیت از آب با افزایش اسمولالیتی پلاسما و افزایش اسمولالیتی مایع مغزی نخاعی همراه است در نتیجه آب داخل سلولی نورونهای اسمورسپتورهای واقع در هیپوتالاموس کاهش می‌یابد. این اسمورسپتورها در ناحیه anterior circumventricular قرار داشته و با نورونهای مترشحه ADH مرتبط هستند. زمانیکه اسمولالیته داخل سلول افزایش می‌یابد سلول چروک می‌خورد و منجر به ترشح ADH می‌شود. برعکس خوردن آب فعالیت اسمورسپتورها را خاموش می‌کند و ترشح ADH به پائین‌ترین حد خود می‌رسد. خوردن آب قبل از آنکه اسمولالیته را تغییر دهد موجب ساپرس شدن ترشح ADH از طریق رفلکسهای عصبی می‌شود اسمورسپتورها به صورت غیرعادی به تغییرات اسمولالیته حساس هستند. بطوریکه تغییر ۱ تا ۲ درصد در اسمولالیته موجب ترشح ADH می‌شود. در صورتی که محرومیت از آب ادامه یابد سنتز ADH افزایش نشان می‌دهد. در پاسخ به افزایش اسمولالیتی، مرکز تشنگی نیز توسط اسمورسپتورها تحریک می‌شود. البته نورونهای اسمورسپتوری محرک مرکز تشنگی جدا از نورونهای محرک ADH می‌باشند و در نقطه دیگری از هیپوتالاموس قرار دارند. ترشح ADH به اندازه تشنگی برای حفظ آب بدن در حد طبیعی مهم است. کاهش حجم خون به میزان ۵ تا ۱۰درصد نیز موجب ترشح ADH می‌شود. همچنین ایستادن، چمباتمه زدن، کاهش حجم خون مرکزی، فشار مثبت تنفسی و کاهش فشار خون موجب افزایش ترشح ADH می‌شوند. بر عکس تزریق خون یا محلول ایزوتونیک سالین، غوطه‌ور بودن تا گردن در آب به علت افزایش حجم خون مرکزی ترشح ADH را ساپرس می‌کند.

Table-3

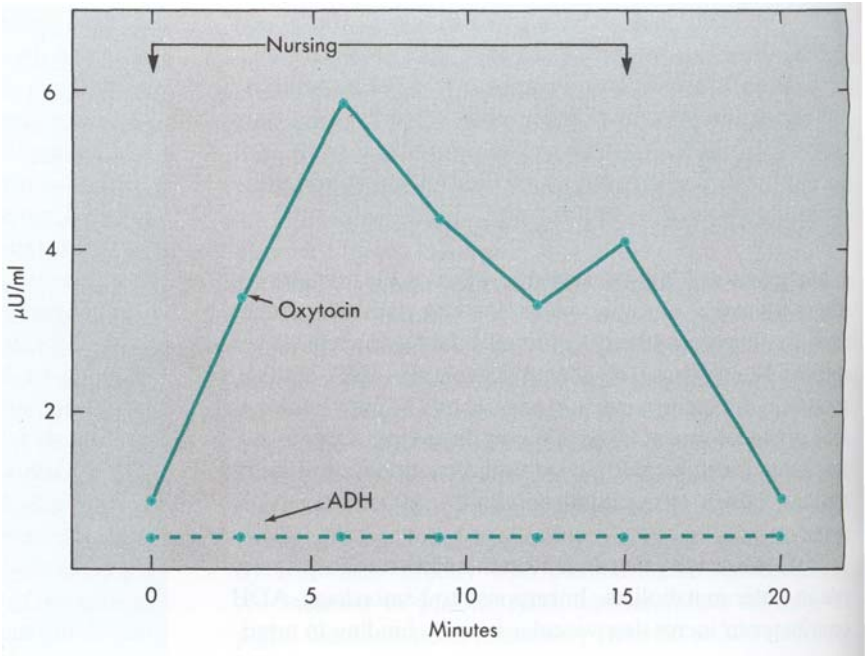
Stimulation	*Inhibition*
Extracellular fluid osmolality increase	Extracellular fluid osmolality decrease
Volume decrease	Volume increase
Pressure decrease	Temperature decrease
Cerebrospinal fluid sodium increase	α-Adrenergic agonists
Angiotensin II	γ-Aminobutyric acid (GABA)
Pain	Ethanol
Nausea and vomiting	Cortisol
Stress (see Table 43-3)	Thyroid hormone
Hypoglycemia	Atrial natriuretic peptide
Cytokines	
Temperature increase	
Senescence	
Drugs	
Nicotine	
Opiates	
Barbiturates	
Sulfonylureas	
Antineoplastic agents	

جدول ۳: عوامل محرک و مهاری در ترشح ADH

هیپرولمی بوسیله سنسورهای فشاری چندی در بدن درک می‌شود. این سنسورها شامل بارورسپتورهای کاروتید و آئورت، رسپتورهای کششی دهلیز چپ و وریدهای ریوی و دستگاه JG کلیوی می‌باشند. ایمپالسهای آوران این قوس نوروهومورال بوسیله اعصاب IX و X اعصاب مرکزی به هستهٔ خود در بصل‌النخاع رفته و از آنجا ایمپالسها از مغز میانی و از طریق فیبرهایی با نوروترانسمیترهای آدرنرژیک به هسته سوپرااوپتیک هیپوتالاموس می‌رسند. در شرایط طبیعی رسپتورهای فشاری ریلیز ADH را بصورت تونیک، مهار می‌کنند. کاهش فشار منجر به افزایش ADH می‌شود که این عمل از طریق کاهش ایمپالسهای صادره از بارورسپتورها به تنه‌مغزی می‌باشد. کاهش ایمپالسهای ورودی از بارورسپتورها باعث رها شدن مهار تونیک سلولهای مترشحه ADH می‌شود. هیپوولمی با تولید رنین و آنژیوتانسین در مغز موجب ریلیز ADH و تحریک مرکز تشنگی می‌شود. بخشی از

تنظیم حجمی ADH بوسیله ANP صورت می‌گیرد. زمانیکه حجم در گردش افزایش می‌یابد ANP مترشحه از میوسیتهای قلب و همچنین ANP تولید شده در هستهٔ سوپرااوپتیک هیپوتالاموس ریلیز ADH را مهار می‌کنند. سطح پلاسمایی ADH در موارد کاهش فشارخون بیشتر از افزایش اسمولالیته، افزایش می‌یابد. سایر عوامل مانند درد، استرس، گرما و داروهای مختلف، Nausea و Vomiting محرک ADH هستند نیمه عمر ADH ۱۵ تا ۲۰ دقیقه است. ADH از طریق اتصال به رسپتورهای غشایی عمل می‌کند. cAMP، و اینوزیتول و کلسیم به عنوان پیامبرهای ثانویه این هورمون می‌باشند. عمل اساسی ADH روی سلولهای کلیه جذب آب از فیلترای گلومرولی می‌باشد. توبولهای دیستال و جمع‌کننده مدولای کلیه محل جذب آب می‌باشند و ADH موجب افزایش نفوذپذیری سلولها به آب می‌شود. ADH از طریق رسپتورهای V_2 و افزایش cAMP موجب افزایش جذب آب می‌شود. ADH از طریق گیرنده V_1 روی تون عروقی اثر گذاشته و آنرا افزایش می‌دهد. گرچه این اثر زمانی قابل توجه است که دوز زیادی از ADH به بدن تزریق گردد. در اینصورت فشار خون افزایش می‌یابد.

اکسی‌توسین ـ OTC اکسی‌توسین هورمون Milk ejection یا خروج شیر است. مکیدن محرک پرقدرت ریلیز OTC است. ایمپالسهای آوران از رسپتورهای حسی در nipple به نخاع رفته و سپس از آنجا به اسپنوتالامیک تراکت و سپس به هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس می‌رسد. آنگاه از آنجا ریلیز OTC از وزیکولهای ترشحی واقع در هیپوفیز صورت گرفته و پس از رسیدن به سلول هدف در آلوئولهای شیری با انقباض سلولهای میواپی‌تلیال منجر به خروج شیر می‌شود (شکل ۱۵). نیمه عمر OTC بین سه تا ۵ دقیقه می‌باشد. OTC اثر پرقدرتی روی عضله صاف رحم دارد. OTC هورمونی است که به هنگام وضع حمل با انقباض رحم به پیشبرد عمل زایمان کمک می‌کند. همچنین بعد از زایمان به جمع شدن رحم و خروج جفت کمک می‌نماید. OTC و رسپتورهایش همچنین در تخمدان حضور دارند. OTC در آنجا نقش پاراکرینی داشته و در خاتمه عمل جسم زرد در انتهای menstrual cycle اهمیت دارد. OTC اعمال دیگری نیز در فعالیتهای تولید مثلی هر دو جنس دارد. OTC و رسپتورهایش در Testis اپی‌دیدیم و پروستات پیدا شده است که امکان دارد در حرکت اسپرم، در ejaculation و در اضافه شدن Seminal fluid به اسپرم نقش داشته باشد.



شکل ۱۵: تحریک ترشح اکسی‌توسین

رشد

از خصوصیات بارز طفولیت، رشد و تکامل مداوم است که از لقاح تا پایان بلوغ ادامه دارد. مهمترین معیار در شناسائی سلامت کودک، بررسی رشد و نمو او است و جدا کردن این دو میسر نیست . رشد یعنی افزایش اندازه قد و وزن. رشد تغییر کمی و نمو یا تکامل ، تغییر کیفی است که شامل افزایش تواناییها و مهارت در انجام اعمال حرکتی و تظاهرات اعمال ذهنی و حواس آدمی است. رشد طبیعی حاصل تغذیه طبیعی است و تغذیه طبیعی منجر به رشد طبیعی می شود. به همین خاطر وضعیت تغذیه کودک را از روی محاسبه رشد او می سنجند.

پایش رشدکودکان عبارت است از توزین دوره ای کودکان، رسم منحنی رشد و انجام بموقع اقدامات لازم برای ارتقاء وضعیت تغذیه ای و پیشگیری از سوء تغذیه . وظیفه ما در قبال کودکان، محافظت از رشد خوب آنها است و بایستی حداقل تا ۳ سالگی که خطر بیشتری کودک را تهدید می کند رشد او را پایش کنیم.

با پایش رشد قادریم قبل از ایجاد یافته های غیر طبیعی و درحالیکه هنوز یافته ها و اندازه گیریها در محدوده طبیعی است به مشکلات تغذیه ای یا بیماری که باعث آهسته شدن رشد و یا توقف رشد شده است، پی ببریم . فایده این تشخیص زودرس ، توانائی اصلاح سریع اختلالات رشد است. پایش رشد یک خدمت بهداشتی است که نتایج بسیار خوبی در ارتقاء سلامت کودک دارد.

رشد یک پدیدهٔ پیچیده است که نه تنها بوسیله هورمون رشد و سوماتومدینها تحت تأثیر قرار می‌گیرد بلکه هورمونهای تیروئیدی، آندروژنها، استروژنها، گلوکوکورتیکوئیدها و انسولین هم روی آن اثر دارند. البته به این مجموعه باید فاکتورهای ژنتیک و تغذیه مناسب را نیز اضافه نمود. رشد معمولاً با تغییراتی مانند بالغ شدن، زیاد شدن پروتئینها در جهت افزایش رشد

طولی و اندازه بدن و همچنین افزایش وزن و احتباس آب و نمک همراه است. الگوی رشد از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت است. در انسان دوپریود سریع در رشد وجود دارد. یکی دوران نوزادی و دیگری دوران بلوغ.
رشد مرحلهٔ نوزادی ادامه رشد دوران جنینی است در صورتیکه رشد دوران بلوغ در ارتباط با هورمون رشد، آندروژنها، استروژنها می‌باشد و خاتمه آن در ارتباط با بسته شدن اپی‌فیز استخوانهای بلند بوسیله آندروژنها و استروژنهای جنسی می‌باشد. از آنجائیکه بلوغ دخترها زودتر از پسرها صورت می‌گیرد افزایش رشد در آنها نیز زودتر ظاهر می‌شود.

اثرات هورمونی ـ در انسان و حیوانات آزمایشگاه رشد رحمی مستقل از هورمون رشد جنین است. در نوزادان تازه متولد شده میزان هورمون رشد پلاسما افزایش می‌یابد ولی بتدریج با افزایش سن کاهش می‌یابد تا هنگام بلوغ که میزان آن دوباره افزایش می‌یابد. یکی از عوامل افزایش TGF-1 هورمون رشد می‌باشد. میزان پلاسمایی IGF-1 در خلال بچگی شروع به افزایش می‌کند تا به حداکثر خودر در سن ۱۷ـ۱۳ سالگی می‌رسد. ولی ؟؟ IGF در تمام دوران رشد پس از نوزادی ثابت می‌ماند.

عامل مهم رشد دوران بلوغ اثرات آنابولیک آندروژنها روی پروتئین است. علاوه برآن اثر تقابل بین هورمونهای جنسی و هورمون رشد و IGF-1 نیز می‌باشد. درمان با استروژن و آندروژن پاسخ به هورمون رشد را افزایش می‌دهد. هورمونهای جنسی همچنین IGF-1 پلاسما را در حضور هورمون رشد افزایش می‌دهند ولی در صورت کاهش هورمون رشد قادر به انجام آن نیستند. بنظر می‌رسد که هورمونهای جنسی ترشح هورمون رشد را افزایش می‌دهند که آنهم به نوبهٔ خود ترشح IGF-1 و در نهایت رشد صورت می‌گیرد. اگر چه آندروژن و استروژن شروع کننده و محرک رشد هستند ولی از آنجائیکه در نهایت باعث بستن اپی‌فیز استخوانهای بلند می‌شوند رشد طولی را خاتمه می‌دهند به همین علیت است که در کوتولگی‌های هیپوفیزی در صورت درمان با تستوسترون چند اینچ افزایش رشد طولی صورت می‌گیرد ولی سپس متوقف می‌شود. هورمونهای تیروئیدی با اثر پرمیسیو روی هورمون رشد و تقویت عمل سوماتومدینها روی رشد اثر می‌گذارد. هورمونهای تیروئیدی اثرات گسترده‌ای روی استخوانی کردن غضروفها، رشد دندانها و طرح چهره دارند. از اینرو افراد با کوتولگی ناشی از کم‌کاری غده تیروئید چهره‌ای بچه‌گانه دارند ولی در کوتوله‌های هیپوفیزی تا هنگام بلوغ بین سن و چهره هم‌خوانی وجود دارد ولی پس از بلوغ در جوانی به علت عدم تکامل جنسی صورت جوانتر می‌ماند.
هورمون انسولین نیز روی رشد نقش مهمی دارد. بچه‌های دیابتی رشد نمی‌یابند زیرا رشد زمانی صورت می‌گیرد که میزان زیادی کربوهیدرات، پروتئین و انسولین در دسترس باشد.

هورمونهای قشر آدرنال به غیر از آندروژنها روی رشد اثر پرمیسیو دارند ـ به این صورت که در حیواناتی که غده آدرنال برداشته شده است رشد صورت نمی‌گیرد مگر آنکه فشار خون و گردش‌خون در آنها با درمان جایگزین ثابت نگه داشته شود. از طرف دیگر باید به این نکته نیز توجه نمود که گلوکوکورتیکوئیدها مهار کننده رشد نیز می‌باشند لذا درمان طولانی با دوزهای فارماکولوژیک این استروئیدها رشد را آهسته و یا متوقف می‌کند.

نقش تغذیه ـ غذای کافی مهمترین فاکتور خارجی مؤثر روی رشد است. رژیم غذایی نه تنها باید از نظر میزان پروتئین و کالری کافی باشد بلکه باید حاوی ویتامینهای اساسی و مواد معدنی نیز باشد. سنی که در آن کمبود مواد غذایی ایجاد می‌شود مهم است. به عنوان مثال در مرحلهٔ رشد سریع دوران بلوغ رشد طولی حتی در صورت کاهش کالری ورودی ادامه می‌یابد ولی در بیماریها و جراحات به علت افزایش کاتابولیسم پروتئین رشد متوقف می‌شود.

- **فیزیولوژی رشد:**

۱- رشد یک پدیده مداوم است ولی سرعت آن در سنین مختلف متفاوت است. مثلاً در چند ماه اول تولد ، بسیار سریع است اما در ماههای بعد کندتر می شود. بین سنین ۴ و ۱۰ سالگی رشد آهسته و ثابت (steady) است و سالیانه ۵ تا ۷ سانتیمتر به قد افزوده می شود. در مراحل بلوغ سرعت رشد زیادتر می شود. افزایش وزن و قد و اندازه ارگانهای بدن مثل قلب ، کبد و کلیه ها ، نیز از این پدیده است.
۲- از هفته سوم حاملگی در هر دقیقه ۲۵۰ هزار سلول مغزی تکثیر پیدا می کند و تا هنگام تولد ادامه دارد و نوزاد در هنگام تولد ۱۰۰ میلیارد سلول عصبی دارد که بوسیله سیناپس ها بهم متصل شده اند. رشد مغز در دوران جنینی و

ماههای اول زندگی ، خیلی سریع بوده و زودتر از هر ارگانی در بدن به حد نهائی خود می رسد. بطوریکه دور سر کودک ۶ ساله ۹۰٪ دور سر یک فرد بزرگسال است اما قد او ۷۰٪ قد یک فرد بالغ است.

۳- رشد کودک تابع قانون خاصی است. بطوریکه در ابتدا سر سریعتر رشد می کند بعد از ۶ ماهگی دور سینه، و در ۹ تا ۱۲ ماهگی اندامها (انتهاها) رشد می کنند.

۴- بررسی رشد و تکامل بوسیله مقایسه ارزیابی کودکان سالم هم سن و سال و هم جنس امکان پذیر است.

- **تعاریف دوران طفولیت:**

قبل از زایمان:

رویان : صفر تا ۱۰ هفتگی

دوران جنینی : از هفته دهم تا هنگام تولد جنین

بعد از زایمان:

نوزاد: صفر تا ۴ هفتگی

شیرخوار: ۱ تا ۱۲ ماهگی (۶ ماه اول اوایل شیرخواری، ۶ ماه بعد اواخر شیر خواری)

نوپا: ۱ تا ۲ سالگی

پیش دبستانی: ۴ تا ۵ سالگی

سن مدرسه: ۶ تا ۱۰ سالگی برای دختران و ۶ تا ۱۲ سالگی برای پسران

بلوغ: ۱۰ تا ۱۸ سالگی برای دختران و ۱۲ تا ۲۰ سالگی برای پسران

- **علائم رشد طبیعی:**

بهترین راه تشخیص رشد طبیعی وزن کردن است. با رشد طبیعی پوست شاداب، مو درخشان ، چشم شفاف ، اشتها خوب ، کودک فعال و بازیگر است. بی اشتهائی ، کمی تحرک ، بی علاقگی به بازی و فعالیت از نشانه های مهمی است که نشان می دهد کودک سالم نیست و خوب تغذیه نمی شود. گرفتن شرح حال دقیق و توزین کودک بهترین راه برای ارزیابی سلامت، رشد طبیعی و تغذیه صحیح و خوب اوست.

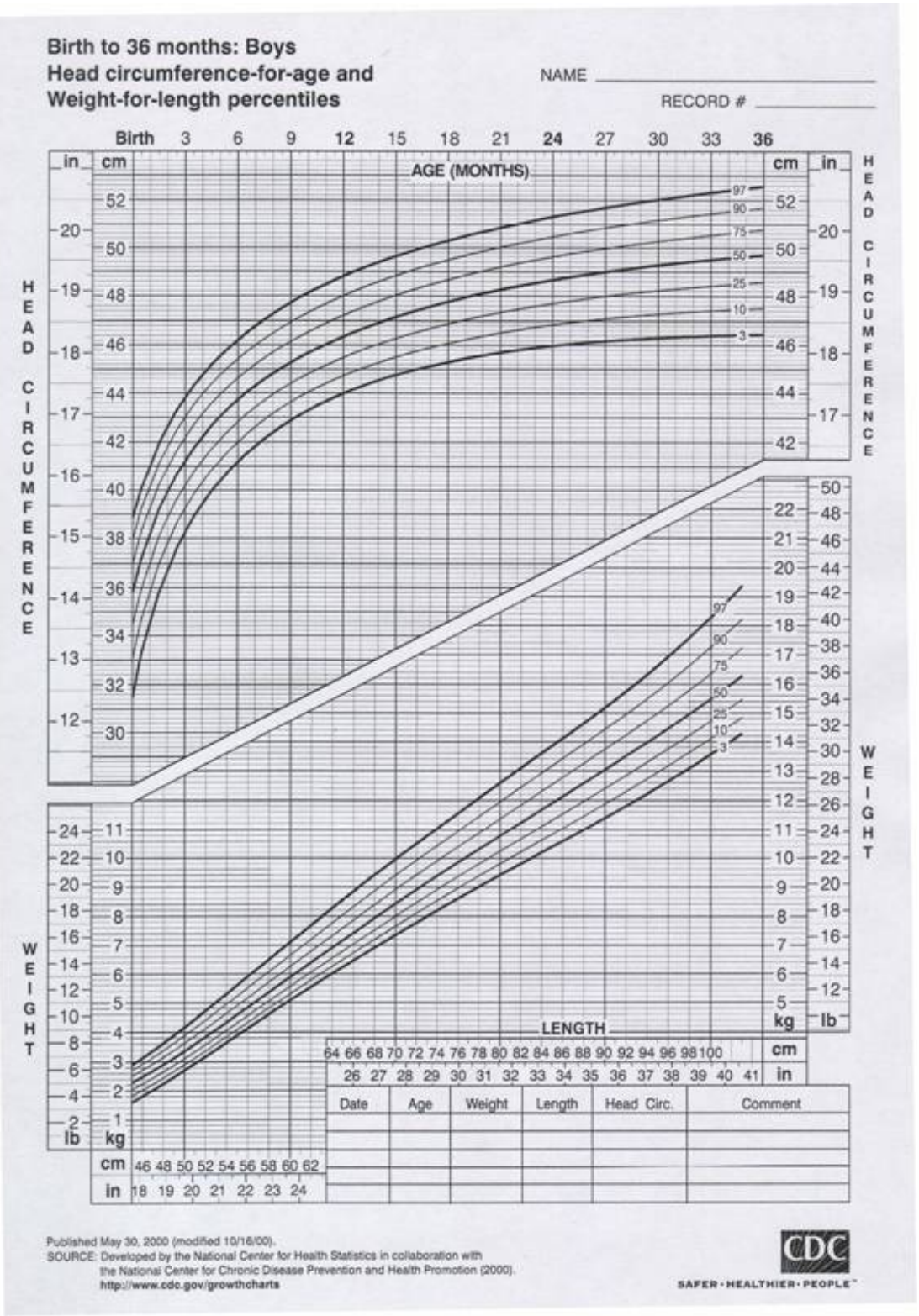
- **منحنی رشد:**

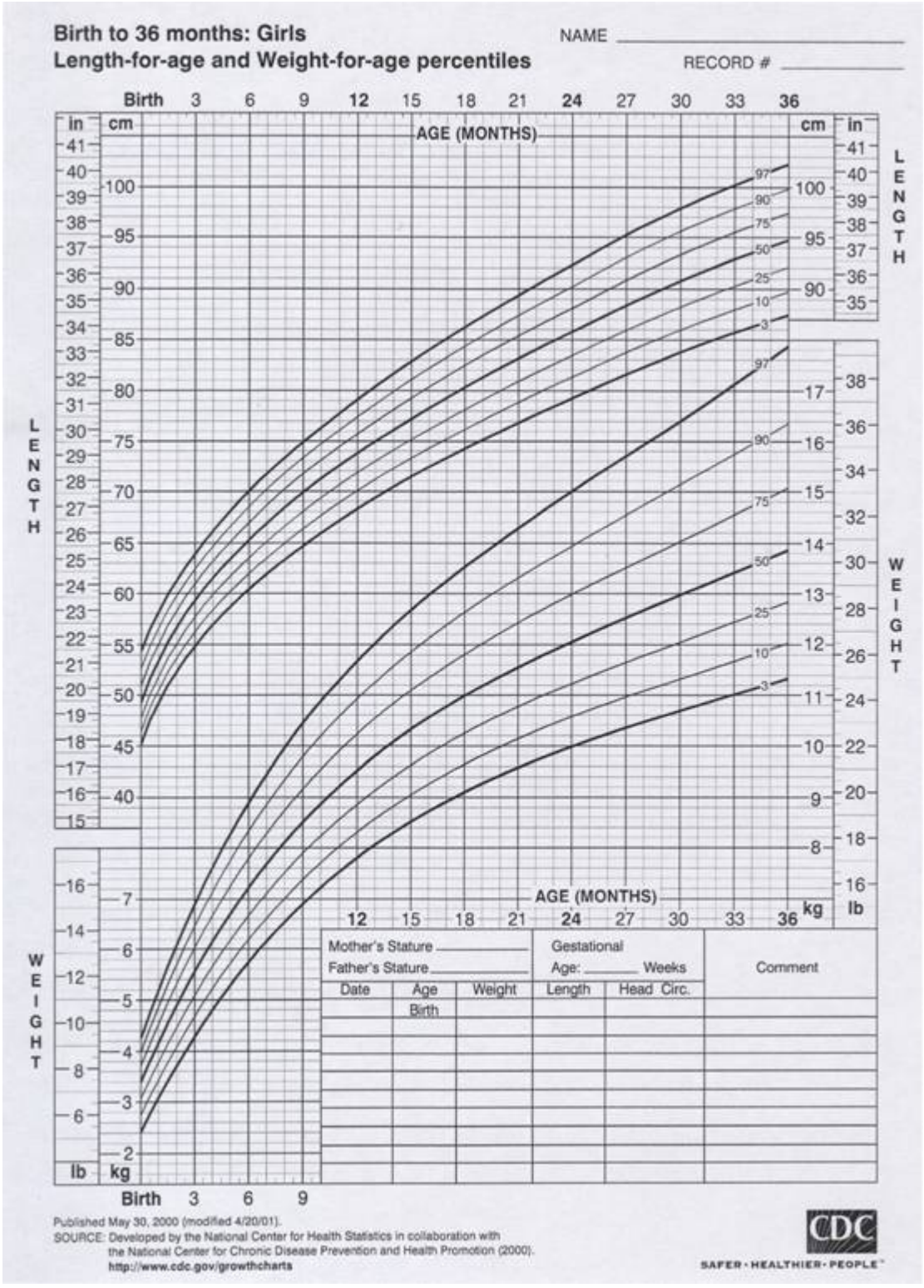
رشد یعنی افزایش قد و وزن در طول زمان، این تغییر را می توان با ترسیم یک منحنی نشان داد. تنها راه ارزیابی استفاده از منحنی های رشد مرجع یا استاندارد است که بر اساس وزن و قد و یا شاخص های تن سنجی کودکان سالم و خوب تغذیه شده

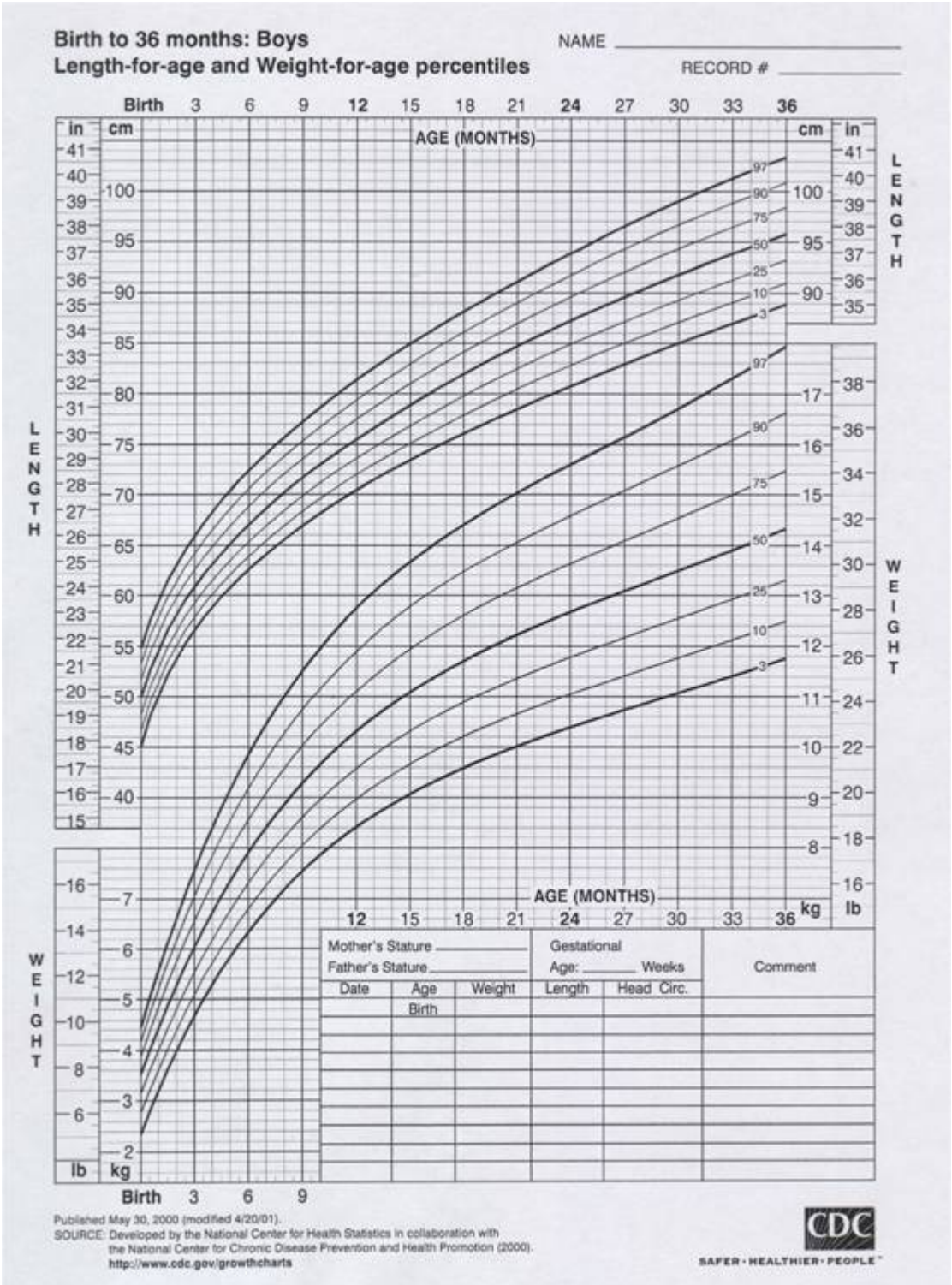
تهیه شده است. کارت رشد بعنوان یک ابزار پایش رشد دامنه اندازه ها را برای هر کودک سالم در هر سن نشان می دهد. کارت پایش رشد موجود در کشور بازنگری شده و نمونه آن در جدول شماره ۱و۲ آورده شده است.

استاندارد NCHS:

کارت استاندارد رشد بر اساس اطلاعاتی تهیه شده است که توسط مرکز ملی آمار حیاتی آمریکا (NCHS) در فاصله سالهای ۱۹۶۳ تا ۱۹۷۵ جمع آوری شده است. برای اینکار نمونه ای از بیش از ۲۰ هزار کودک آمریکائی از بدو تولد تا ۱۸ سالگی انتخاب شده و بدون لباس وزن شدند. نمونه مورد بررسی شامل کودکان ۰ تا ۳۶ ماهه و ۲ تا ۱۸ ساله بود که پس از تجزیه و تحلیل منحنی های جداگانه ای رسم شد.


Birth to 36 months: Boys
Head circumference-for-age and
Weight-for-length percentiles
NAME
RECORD #
Birth 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
AGE (MONTHS)
HEAD CIRCUMFERENCE
WEIGHT
LENGTH
97
90
75
50
25
10
3
Date
Age
Weight
Length
Head Circ.
Comment
Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts
CDC
SAFER · HEALTHIER · PEOPLE™


Birth to 36 months: Girls
Length-for-age and Weight-for-age percentiles
NAME
RECORD #
AGE (MONTHS)
LENGTH
WEIGHT
Mother's Stature
Father's Stature
Gestational Age: Weeks
Comment
Date
Age
Weight
Length
Head Circ.
Birth
Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts
CDC
SAFER · HEALTHIER · PEOPLE


Birth to 36 months: Boys
Length-for-age and Weight-for-age percentiles
NAME
RECORD #
AGE (MONTHS)
LENGTH
WEIGHT
Mother's Stature
Father's Stature
Gestational Age: Weeks
Comment
Date
Age
Weight
Length
Head Circ.
Birth
Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts
CDC
SAFER · HEALTHIER · PEOPLE™

برای کودکان زیر ۲ سال اندازه قد به صورت خوابیده و بوسیله ۲ نفر اندازه گیری شده است (نفر اول برای ثابت کردن کودک و نفر دوم برای خواندن عدد قد). برای کودکان بزرگتر از ۲ سال ، قد به صورت ایستاده اندازه گیری شده است. این تفاوت تکنیک اندازه گیری باعث شده است که قد کودکان ۲۴ تا ۳۶ ماهه در این دو منحنی با یکدیگر اختلاف داشته باشد در نهایت این اطلاعات در ۴ منحنی استاندارد ارائه شده است:

۱- وزن برای سن
۲- قد برای سن
۳- وزن برای قد
۴- دور سر برای سن **شکل ۱.**

شکل ۱: اندازه گیری دور سر برای سن

بسیار حایز اهمیت است که نقاط قوت و محدودیت های این منحنی ها مورد توجه قرار گیرند. اطلاعات NCHS نماینده یک جمعیت از کودکان سالم و خوب تغذیه شده در ایالات متحده آمریکا است. هر چند که این جمعیت با وضعیت جمعیتی بسیاری از کشورهای جهان متفاوت است ، اما با این حال منحنی های NCHS توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) به عنوان یک استاندارد بین المللی برای رشد در ۵ سال اول زندگی برای تمام کشورها پذیرفته شده است. اختلاف رشد کودکان بین کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه بیشتر مربوط به شرایط محیطی است تا اختلافات ژنتیکی. سازمان جهانی بهداشت، تهیه منحنی استاندارد کشوری را توصیه نمی کند و معتقد است کودکان در سالهای اولیه زندگی اگر در شرایط مطلوب قرار گیرند از حداکثر پتانسیل رشد خود استفاده خواهند کرد و تفاوتهای ژنتیکی بیشتر در دوران بلوغ تظاهر می کند.

- **استفاده از استاندار NCHS برای بررسی رشد کودکان ایرانی:**

تجارب کشورهای دنیا نشان داده است که تمام کودکان زیر ۵ سال در شرایط مطلوب بطور بالقوه از پتانسیل رشد یکسان بر خوردارند. بر این اساس سالها است که سازمان جهانی بهداشت استفاده از منحنی های استاندارد NCHS را برای ارزیابی وضعیت رشد کودکان به تمام کشورها پیشنهاد کرده است. مطالعات کشور ما نیز نشان داده شده است که کودکان و نوجوانان ایرانی در طبقات مرفه و محیط مناسب اقتصادی و بهداشتی رشد جسمی مطلوب و قابل مقایسه با استاندارد NCHS دارند.

مطالعه ای که توسط امیر حکیمی در سال ۱۳۵۳ در شیراز انجام شد نشان داد وزن وقد دختران و پسران یکساله در خانوارهای مرفه شیراز با استاندارد رشد هاروارد برابری می کند. همچنین مطالعات حامدی ، کیمیاگر و صدر در سالهای ۵۶ و ۶۴ نشان داد که دختران و پسران زیر ۵ سال در خانواده های مرفه تهران رشدی معادل صد در صد استاندارد NCHS داشته اند (جدول شماره ۱ و ۲) و بالاخره بررسیهای مشابه توسط صدیق، نقیبی و امین پور در سال ۱۳۶۴ نشان داد که قد و وزن دختران و پسران ۷ تا ۱۴ ساله در طبقات مرفه تهران معادل ۱۰۰ درصد استاندارد NCHS بوده است. بدین ترتیب می توان نتیجه گیری کرد که پتانسیل رشد در جامعه ایرانی در شرایط مناسب اجتماعی اقتصادی کاملاً با استاندارد جهانی برابری می کند.

جدول ۱- رشد کودکان (پسر) در سنین پیش از دبستان در طبقات مرفه تهران سالهای ۱۳۵۶ و ۱۳۶۴

	وزن کیلوگرم			قد سانتیمتر		
سن (سال)	(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)
۱	۱۰/۲ ± ۱/۱ (۱۰۰)	–	۱۰/۰۸ ±۱/۱۱ (۹۹)	۷۶/۱ ± ۲/۷۰ (۱۰۰)	–	۷۵/۷ ± ۲/۳ (۹۹)
۲	۱۲/۶ ± ۱/۳ (۱۰۰)	۱۲/۲ ± ۱/۵ (۹۷)	۱۳ ± ۱ (۱۰۰+)	۸۷/۶ ± ۳/۳ (۱۰۰)	۸۶/۱ ± ۵ (۹۸)	۸۸ ± ۳ (۱۰۰+)
۳	۱۴/۷ ± ۱/۶ (۱۰۰)	۱۴ ± ۱/۵ (۹۷)	۱۵/۴ ± ۴ (۱۰۰+)	۹۶/۵ ± ۳/۵ (۱۰۰)	۹۵/۳ ± ۴ (۹۸)	۹۶ ± ۴/۶ (۹۹)
۴	۱۶/۷ ± ۱/۹ (۱۰۰)	۱۵/۸ ± ۱/۸ (۹۵)	۱۷/۳ ± ۱/۸ (۱۰۰+)	۱۰۲/۹ ± ۴/۲ (۱۰۰)	۱۰۱/۶ ± ۴/۲ (۹۸)	۱۰۴/۲۸ ± ۴ (۱۰۰+)
۵	۱۸/۷ ± ۲/۴ (۱۰۰)	۱۷/۶۲ ± ۲/۶ (۹۴)	۱۹/۷ ± ۱/۶ (۱۰۰+)	۱۰۹ ± ۴/۶ (۱۰۰)	۱۰۸/۱۵ ± ۵ (۹۹)	۱۰۱/۲۸± ۳/۸ (۱۰۰+)

جدول ۱- (A) استاندارد NCHS (B) مهد کودکهای خصوصی تهران (حامدی پ . و کیمیاگرم . ۱۳۶۴).
(C) مطب خصوصی پزشکان در شمال شهر تهران (حامدی پ . ولزس و .صدر. م ۱۳۵۶).

جدول ۲- رشد کودکان (دختر) در سنین پیش از دبستان در طبقات مرفه تهران سالهای ۱۳۵۶ و ۱۳۶۴

	وزن کیلوگرم			قد سانتیمتر		
سن (سال)	(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)
۱	۹/۵ ± ۱/۱ (۱۰۰)	–	۹/۸ ±۰/۹۲ (۱۰۰+)	۷۴/۳ ± ۲/۸ (۱۰۰)	–	۷۴/۹ ± ۳ (۱۰۰+)
۲	۱۲/۶ ± ۱/۳ (۱۰۰)	۱۱/۸ ± ۱/۴ (۹۴)	۱۲/۵ ± ۱/۵ (۹۹)	۸۶/۵ ± ۳/۳ (۱۰۰)	۸۵/۲ ± ۳/۸ (۹۸)	۸۶ ± ۲ (۹۹)
۳	۱۴/۷ ± ۱/۶ (۱۰۰)	۱۳/۷ ± ۱/۴ (۹۳)	۱۵ ± ۱/۸ (۱۰۰+)	۹۵/۶ ± ۳/۶ (۱۰۰)	۹۴/۳ ± ۴/۴ (۹۷)	۹۶/۲± ۴ (۱۰۰+)
۴	۱۶/۷ ± ۱/۹ (۱۰۰)	۱۵/۲ ± ۲ (۹۱)	۱۷ ± ۱ (۱۰۰+)	۱۰۱/۶ ± ۴ (۱۰۰)	۱۰۰/۶ ± ۴/۷ (۹۸)	۱۰۳ ± ۳ (۱۰۰+)
۵	۱۷/۷ ± ۲/۷ (۱۰۰)	۱۷/۲۲ ± ۲/۶ (۹۷)	۱۸۹ ± ۲/۶ (۱۰۰+)	۱۰۸/۴ ± ۴/۴ (۱۰۰)	۱۰۷/۴ ± ۴/۷ (۹۹)	۱۰۸/۸± ۳/۹ (۱۰۰+)

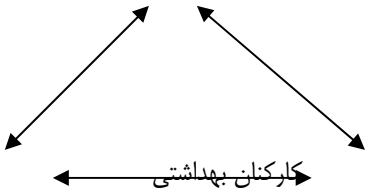
جدول ۲- (A) استاندارد NCHS (B) مهد کودکهای خصوصی تهران (حامدی پ . و کیمیاگرم . ۱۳۶۴).
(C) مطب خصوصی پزشکان در شمال شهر تهران (حامدی پ . ولزس و .صدر. م ۱۳۵۶).
* اعداد داخل پرانتز رشد را بر حسب درصد استاندارد نشان می دهد.

- **اصول پایش رشد، کاربرد و فواید:**

یکی از خدمات بسیار مهم بهداشتی پایش رشد است. این فرآیند کارکنان بهداشتی را توانمند می سازد تا کودک و والدین را در فواصل معینی ملاقات کنند و در این ملاقات در مورد نحوه رشد کودک ، برنامه غذایی و واکسیناسیون صحبت کرده و مسائل بهداشتی کودک را مورد توجه قرار دهند. پایش رشد راه عملی برای تشخیص کفایت و عدم کفایت غذا برای فرد و وجود بیماری عفونی و محیط ناسالم در منطقه و پیش بینی کننده وضعیت سلامت و بیماریهای بعدی و احتمال مرگ و میر کودکان است. همچنین نشان دهنده شرایط اقتصادی ، محیطی و سندرم های محرومیتی است. چنانچه رشد مختل شده باشد می تواند نشانگر تغییرات محیطی باشد که کودک در آن محیط ، اختلال رشد پیدا کرده است و می تواند خطرات احتمالی برای سایر کودکان خانواده را نیز نشان دهد.

پایش رشد در تشخیص زودرس مشکلات کمک می کند که رفع آن نیز به همان سرعت انجام پذیرد، پاسخ به دخالت را هم نشان می دهد، خطر را هشدار می دهد، افراد محتاج کمک را مشخص میکند، اساس رابطه مادر و کارکنان و محرک تفکر است، وسیله ای است آموزشی برای مراقبین و مادران، ابزار بررسی وضعیت تغذیه ای، وسیله پیشگیری از افت رشد و ارزیابی اقدامات مادر است. توجه داشته باشیم که روند رشد مهم است و نه قرار داشتن کودک در نقطه خاصی از نمودار رشد. مگر اینکه وزن برای سن کودک خیلی پائین باشد زیرا خطر مرگ قریب الوقوع را هشدار می دهد. باید پایش رشد وسیله تشویق مادر برای انجام کارهای مثبت او باشد. توجه به وزن فعلی و قبلی ، مقایسه و تفسیر ودادن پیام مناسب از اقدامات دیگر پایش رشد است. لذا باید وقت کافی باشد چون این کار مشارکتی است و مادر و خانواده قلب برنامه هایند، ضمن بحث و گفتگو و احترام به مادر، باید مطالی محرمانه و خصوصی باشند، به فرهنگ خانواده احترام گذاشت ، حتی اگر مادر علاقه ندارد که فرزندش لخت شود و نگران است که کودک سرما بخورد باید به خواسته مادر احترام گذاشته شود و یا اگر نمی تواند در زمان تعیین شده مراجعه کند، باید پایش رشد در زمانی که او وقت دارد انجام شود. کارهای مفید او و هر اقدامی که ممکن است در ارتقاء رشد کودک مؤثر باشد باید مشخص شوند. توانمند کردن مادر بحث و تبادل نظر با او در زمینه رشد کودک و دریافت نظرات او در هر بار مراجعه بسیار مهم است. اگر مادر دریابد که در هر با پایش رشد اطلاعات جدیدی در زمینه رشد کودک و سلامت او می گیرد که می تواند آنها را بکار بندد در او انگیزه ایجاد می شود. بنابر این توانمند کردن خانواده و جامعه در زمان پایش رشد و گفتگوها لازم است. نباید اجازه داد که وقت و هزینه ها تلف شوند. باید برای مادر انگیزه ایجاد شود که بطور فعال در پایش رشد شرکت کند و در این گفتگو سهم مادر و خانواده و اعتماد بنفس او را افزایش دهیم. نباید مادر مورد تحقیر یا محاکمه واقع شود زیرا ممکن است مجدداً مراجعه نکند.

پایش رشد زمانی موفق است که ارتباط مؤثر در زمینه وضعیت کودک بین مادر و کارکنان بهداشتی برقرار شود و مادر به سهم مهم خود در زمینه سلامت و رشد کودک واقف شود.



چون وزن نگرفتن در ماههای اول مهمتر و خطرناکتر از سنین بعدی است باید پایش رشد از بدو تولد شروع شود و والدین بطور عینی و از طریق کارت و روند منحنی ، رشد فرزندشان را ببینند و اگر منحنی رشد بالا رونده بود به آنها اطمینان دهیم که تغذیه و مراقبت مادر خیلی خوب انجام شده است. نتیجه آموزش مادر و توانمند کردن او ، افزایش توان برخورد مادر با مشکلات آینده کودک است. بعلاوه پایش رشد راهی برای ورود به واکسیناسیون و کنترل بیماری ها و آموزش تغذیه است. پایش رشد وسیله بسیار مهم پیشگیری از سود تغذیه و در نتیجه بهبود تغذیه کودک است. از طرفی برای بروز اشکال شدید بالینی سوء تغذیه (مثل کواشیور کور یا ماراسموس) باید ماهها از وزن نگرفتن کودک بگذرد تا این حالات ایجاد شود (به استثناء کودکی که بطور ناگهانی به دنبال سرخک ، سیاه سرفه یا اسهال دچار سوء تغذیه شدید می شود) لذا توجه به هشدارها و رفع زودرس اختلالات ، اهمیت فوق العاده دارد. نباید فراموش کرد که احتمال مرگ کودکان مبتلا به سوء تغذیه بیشتر از کودکان سالم است، به همین دلیل پیشگیری از بروز سوء تغذیه اهمیت فراوان دارد.

توزین کودک:

- **توزین کودک زیر ۲ سال:**

اگر نمی توانید اطاق را گرم کنید، او را با حداقل لباس که سرما نخورد وزن کنید.

شرایط وزن کردن:

۱- باید ترازویی که به کار می بریم برای شیرخوار راحت باشد و قبل از هر بار وزن کردن تنظیم شود. برای اینکار ابتدا باید ترازو را روی صفر گذاشت و سپس با وزنه های شاهد (۲ کیلویی) از سالم بودن آن اطمینال حاصل کرد.

شکل ۲.

تصویر شماره ۲: ترازوی شیرخواران

۲- شیرخوار بزرگتر از ۷ تا ۸ ماه را می توان نشسته وزن کرد.

۳- برای اطمینان از صحت توزین باید در لحظه ای که شیرخوار آرام است وزن کودک خوانده شود برای اینکار می توان با وسیله ای یا با بازی توجه او را جلب کرد.

۴- تکرار توزین ضریب اعتماد را بالا می برد.

۵- پس از تعیین سن شیرخوار و وزن او نقطه ای در محل تلاقی وزن و سن کودک در کارت رشد ثبت می شود اینکار باید در حضور مادر انجام شود و هر ماه این نقاط بهم متصل شده و روند رشد کودک برای مادر توضیح داده شود.

- **توزین کودک بالای ۲ سال:**

کودک با حداقل لباس ، روی ترازوی بزرگسال می ایستد. قبل از توزین باید با وزنه های شاهد(۵ کیلویی) از سالم بودن ترازو اطمینان حاصل کرد و هنگام توزین کودک باید آرام باشد. توجه به تنظیم بودن ترازو و دقیق خواندن وزن ، ضروری است.

شکل ۳.

شکل ۳: نمونه ای از ترازو برای توزین کودکان بالای ۲ سال

اندازه گیری قد کودک:

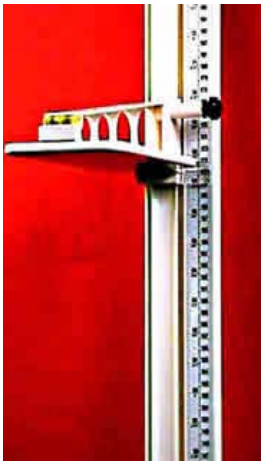
- زیر ۲ سال (Length) :

قد کودکان زیر ۲ سال ، در حالت خوابیده اندازه گیری می شود. در اکثر مراکز بهداشتی درمانی کشور وسایل چوبی مخصوصی به شکل یک جعبه برای اینکار ساخته شده است و یک متر در کنار این جعبه یا جایی که کودک خوابیده ثابت شده است. کودک روی یک تخته چوبی یا سطح صاف و سختی مانند تصویر زیر خوابانیده می شود و قد او اندازه گیری می گردد. در صورت نداشتن این نوع قدسنج می توان یک متر پلاستیکی را کنار سطح صاف میزی که کنار دیوار است چسباند بگونه ای که درجه صفر متر مماس با سطح دیوار قرار گیرد. هنگام توزین سر کودک را در محل صفر قرار داده (در حالی که سر او با دیوار مماس است) و با گذاشتن دستها روی زانوی کودک قد او را می خوانیم. **شکل ۴.**

تصویر شماره ۲: روش اندازه گیری قد کودکان زیر ۲ سال

- بالای ۲ سال (Height)

قدکودکان بزرگتر از ۲ سال ، در حالت ایستاده اندازه گیری می شود کودک مانند تصویر زیر کنار دیوار می ایستد و یک خط کش روی سر کودک می گذاریم که با دیوار زاویه ۹۰ درجه داشته باشد و قد خوانده می شود. **شکل ۵.**



تصویر شماره ۵: روش تعیین قد کودکان بالاتر از ۲ سال

فصل سوم

تیروئید

فصل سوم

نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی وتصویربرداری
بافت شناسی وتکامل
مکانیسم عمل هورمونهای تیروئید
ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای تیروئید
نقش هورمونهای تیروئید در رشد، نمو و متابولیسم

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ غده تیروئید دارای دو لب می‌باشد که در دو طرف نای قرار دارد. در لبهای تیروئید فولیکولهایی وجود دارد که بوسیله یک لایه سلولهای اپی‌تلیال احاطه شده است. سلولهای پارافولیکولار که کلسی‌تونین ترشح می‌کنند در مابین فولیکولها قرار گرفته‌اند.

۲ ـ قدرت تفکیک سونوگرافی در ضایعات تیروئید بسیار مناسب است و تعداد ضایعات قابل کشف توسط سونوگرافی در تیروئید بیش از تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)، توموگرافی کامپیوتری (CT) و یا اسکن رادیوایزوتوپ می باشد ولی محدودیت اصلی آن در عدم توانایی جستجوی بافت اکتوپیک تیروئید، عدم امکان تعیین فعالیت Functional ندولهای تیروئید و همچنین عدم توانائی آن در جستجوی غدد لنفاوی گردنی است.

۳ ـ تیروئید در اوایل دوران جنینی از انتهای سری آندودرم دستگاه گوارش بوجود می آید. تیروئید تنها غده آندوکرین است که محصولات ترشحی آن در مقادیر زیاد در سلولهای آن ذخیره نمی گردندو نکته جالب و غیر عادی در این مورد ذخیره هورمونها در کلوئید خارج سلولی (به جای گرانولهای داخل سلولی) است .

۴ـ اساسی‌ترین هورمونهای تیروئید تیروکسین T4 و تری یدوتیروزین T3 هستند که حاوی ید می‌باشند.

۵ـ هورمونهای تیروئیدی طی مراحل جذب ید و سپس ترکیب با تیروزین در یک واکنش با واسطه آنزیم تیروزین پراکسیداز ساخته می‌شوند.

۶ـ هورمونهای تیروئید در اثر تجزیه تیروگلوبولین در سلول‌های فولیکولی آزاد می‌شوند.

۷ـ ساخت و آزاد شدن هورمونهای تیروئیدی بوسیله TSH تنظیم می‌شود.

۸ـ TSH از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود و بوسیله غلظت هورمونهای تیروئیدی در گردش کنترل می‌شود.

۹ـ در بافتهای محیطی آنزیم deiodinase_ $5'$، T4 را به T3 که هورمون فعالتری است تبدیل می‌کند.

۱۰ـ در بافتهای هدف، T3 به گیرنده های هورمونی واقع در هسته متصل می‌شود و در تنظیم نسخه برداری نقش دارد.

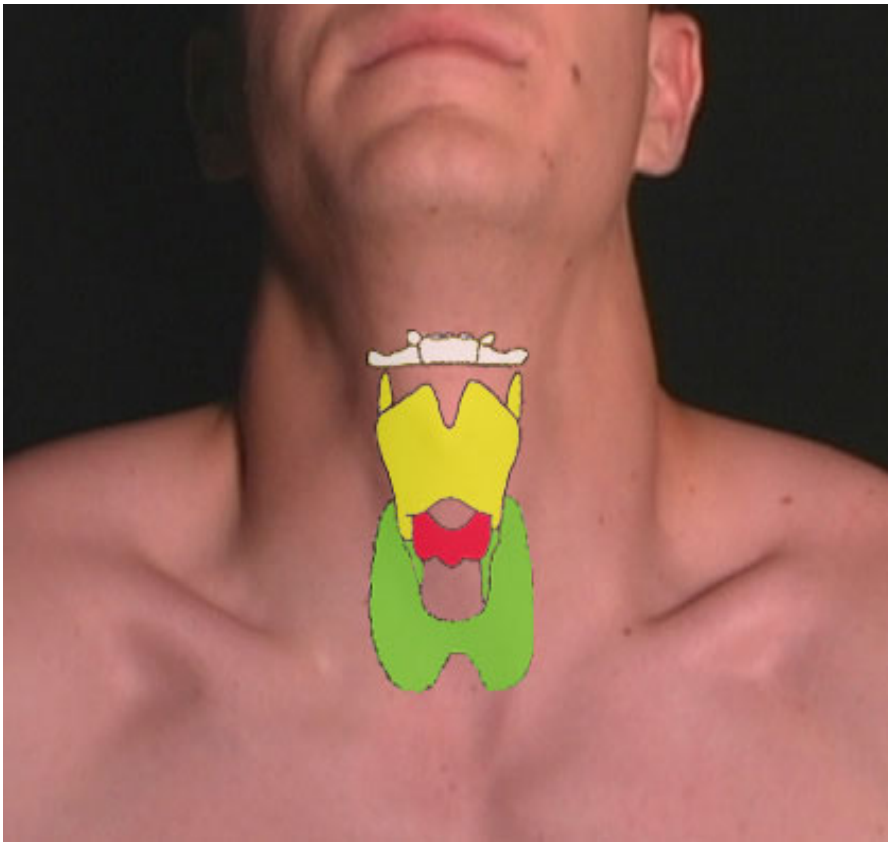
۱۱ـ هورمونهای تیروئیدی مهمترین تنظیم کننده‌های تکامل سیستم اعصاب مرکزی هستند.

۱۲ـ هورمونهای تیروئیدی رشد را با تنظیم ازادی هورمون رشد از هیپوفیز و یا با عمل مستقیم روی بافتهای هدف یا مانند استخوان، تحریک می‌کند.

۱۳ـ هورمونهای تیروئیدی میزان متابولیسم پایه را تنظیم می‌کنند

آناتومی

این غده قهوه ای – قرمز پر عروق در جلوی پائین گردن در سطح پنجمین مهره گردن تا اولین مهره سینه در مثلث عضلانی muscular قرار دارد(شکل ت۱ و ت ۲). و توسط لایه عمقی فاسیای گردن موسوم به پرده جلوی نایی (پره تراکهال فاشییا pretracheal fascia) پوشیده شده است . این غده لوبهای راست و چپ دارد که توسط بخش باریکی موسوم به تنگه (isthmus) به یکدیگر مربوط می شوند . وزن آن معمولاً ۲۵ گرم بوده اما در زنها کمی سنگین تر است و در هنگام قاعده ای و حاملگی بزرگتر می شود.

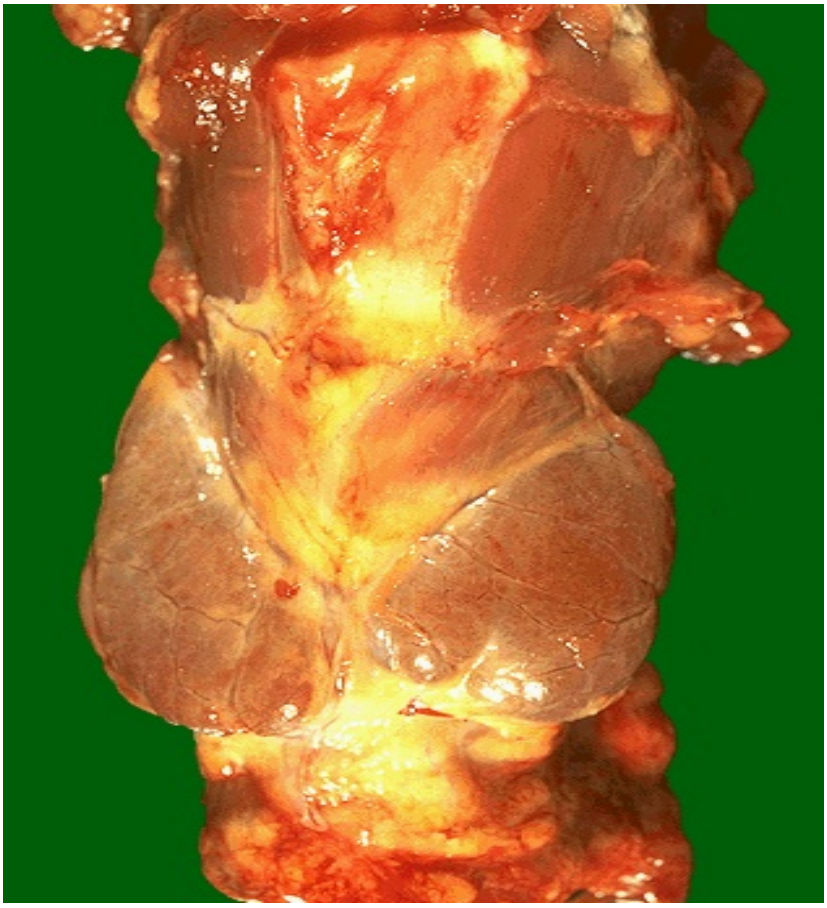


شکل ت ۱: نمای قدامی غده تیروئید

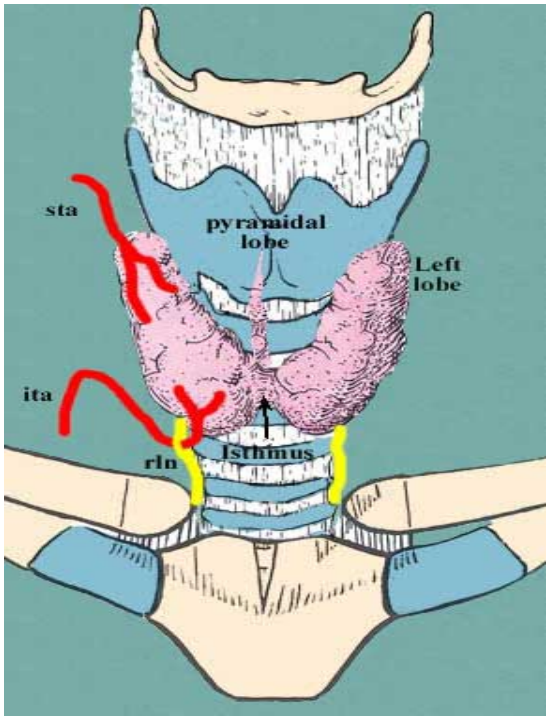
تخمین اندازه تیروئید از نظر کیلینیکی مهم است و در ارزیابی و مبحث بیماریهای تیروئید استفاده می شود . بوسیله تشخیص های اولتراسونیک می توان این ارزیابی را انجام داد. در دو دهه اخیر روابط آن مورد توجه محققان قرار گرفته و رابطه آنتریومتریک Anthropometric بین حجم غده تیروئید در بچه های هشت ساله تا ۱۵ ساله با قد و وزن و سطح بدن و سن بررسی شده و بالاتر از این سن اختلاف آماری در بین دو جنس دیده نشده است.

لوبهای تیروئید تقریباً هرمی شکل بوده و راس آن در حد خط مایل غضروف تیروئید است و قاعده آن در سطوح کمانهای غضروفی چهارم تا پنجم نای است .

هر لوب حدود ۵ سانتیمتر ارتفاع دارد و بزرگترین اندازه عرض آن ۳ سانتیمتر و درجهت خلفی ۲ سانتیمتر است .سطح خلفی داخلی posteromedialآن بوسیله لیگامان تیروئیدیی طرفی به غضروف کریکوئید می چسبد و سطح طرفی lateral آن محدب و بوسیله عضله استرنوتیروئید sternothyroidپوشیده شده است و سطحی تر از آن عضله استرنوهیوئید sternohyoidو بطن قدامی اوموهیوئید omohyoidقرار دارد و در پائین بوسیله کنار قدامی عضله استرنوکلئیدوماستوئیدsternocleidomastoid پوشیده می شود. سطح داخلی medial با حنجره و نای تطابق یافته و قطب فوقانی آن با عضله تنگ کننده تحتانی(کانستریکتور تحتانی constrictor inferior) تماس می یابد. شاخه خارجی (lateral branch)عصب حنجره ای فوقانی(لارنژیال سوپریور superior laringel) در طرف داخل این غده است و عصب راجعه حنجره(recurrent laryngeal)عقب تر از آن می باشد و مری هم در طرف داخل این بخش قرار دارد(شکل ت – ۳ –۲ –۱).



شکل ت ۲ منظره طبیعی غده تیروییید در نمای قدامی



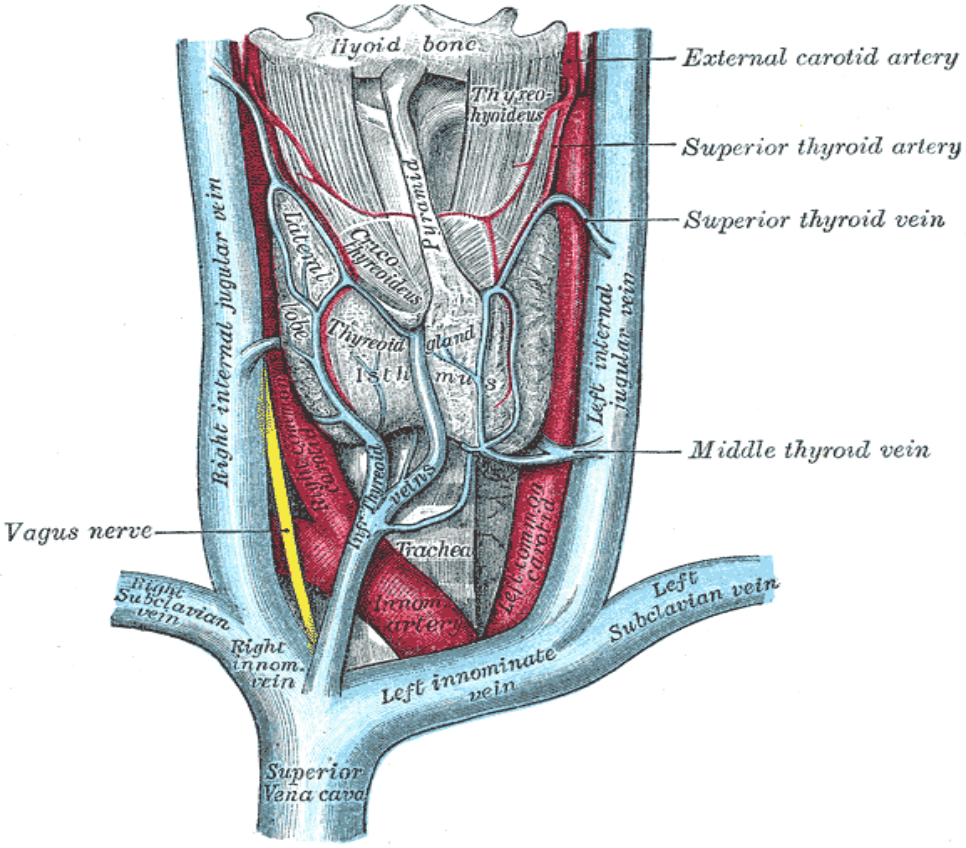
شکل ت ۳: شریان های تیروئید و مجاورتهای ان

سطح خلفی خارجی posterolaterl غده در تماس باغلاف کاروتید است و با شریان کاروتید مشترک common carotidمجاورت دارند کنار قدامی anterior border تیز بوده با شاخه قدامی شریان تیروئید فوقانی مجاورت دارد و کنار خلفی posterior border گرد است و با شریان تیروئید تحتانی مجاور می باشد و معمولاً غدد پاراتیروئید در این کناره قرار دارند.

تنگه تیروئید بخش تحتانی لوبها را به یکدیگر متصل می کند و حدود ۱/۲۵سانتیمترعرض آن است و معمولاً در جلوی غضروفهای دوم و سوم نای قرار دارد. البته در افراد مختلف کمی بالاتر یا پائین هم قرار می گیرد و اندازه های آن بسیار متغیر است . فاسیای پره تراکه آل آنرا از عضله استرنوهیوئید جدا می کند . سطحی تر از عضله مذکور ورید گردنی قدامی anterior jugular vein است و سپس فاسیای سطحی و پوست قرار دارد. از کنار تحتانی تنگه وریدهای تیروئید اینفریور از غده بیرون می روند(شکل ت ۳). در بعضی افراد لوب هرمی پیرامیدال pyramidal از تنگه و یا اطراف آن (بیشتر از سمت چپ) بطرف استخوان هیوئید می رود.در بعضی افراد این هرم به دو یا سه بخش تقسیم می شود یک یا دو باند لیفی یا لیفی عضلانی fibromuscular موسوم به بالابرنده غده تیروئید Levator of the thyroide gland یا عضله بالا برنده غده تیروییدMusculus levator Glandula Thyroid از تنه استخوان هیوئید به تنگه یا لوب هرمی کشیده شده است. ممکن است در بالای لوب ها یا تنگه غده تیروئید فرعی وجود داشته باشد. ممکن است گره های فرعی nodules accessory یا کیست هایcysts تیروئید در خط وسط یا در زبان پیدا شود .

عروق : شریان تیروئید تحتانی از تنه شریان سپری گردنی thyrocervical بوده و شاخه تیروئید فوقانی از کاروتید خارجی extern است .این شریان به شاخه های قدامی میانی و خلفی تقسیم می شود. که باشاخه های شریان تیروئید تحتانی آناستوموز می گردند. در بعضی از افراد شریان تیروییدتنها thyroidea imma از شریان بازوئی سری brachiocephalic یا قوس آئورت جدا شده واز پائین غده به ان وارد می شود. وریدهای غده از شبکه وریدی سطحی آن مشتق می شود . ازاین شبکه ،

وریدهای فوقانی و میانی تحتانی تیروئید منشاء می گیرد . وریدهای تیروئید فوقانی و میانی به ورید ژوگولار داخلی internal jugularریخته و ورید تیروئید تحتانی به ورید براکیوسفالیک چپ می ریزد.



شکل ت ۴: عروق تیروئید و مجاورت های ان

عروق لنفاوی درون نسج غده و همراه شریان ها هستند و با شبکه لنفاوی کپسولار ارتباط داشته و در سمت چپ به مجرای سینه ای thoracic ductو در سمت راست به مجرای لنفاوی راست right lymphatic ductملحق می شود.

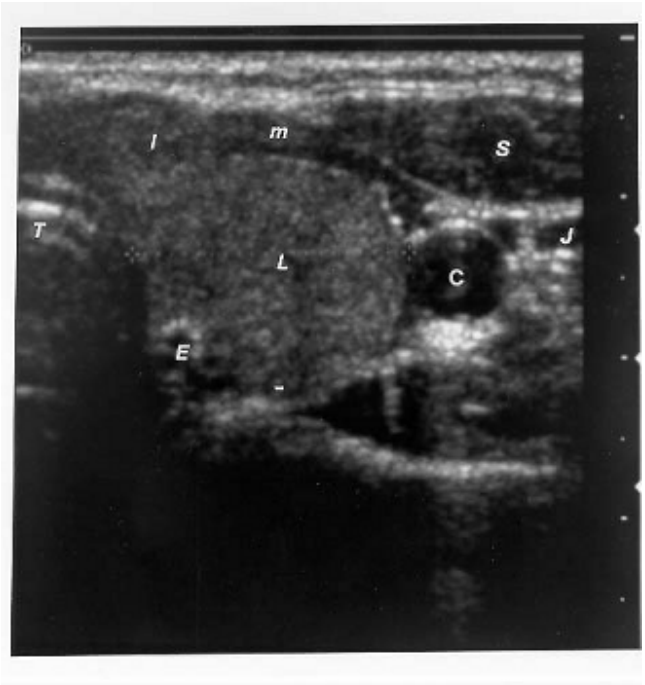
اعصاب: از گانگلیون های سمپاتیک فوقانی و میانی و تحتانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرند. در بعضی از اطلس های اناتومی پاراسمپاتیک غده را از شاخه خارجی عصب حنجره ای فوقانیsuperior laryngeal nerve و سمپاتیک ان را از طریق نرون های پیرامون شریانها مربوطه نشان داده اند .

شکل ت ۵ غده تیروییید کوچک شدهatrophic thyroid

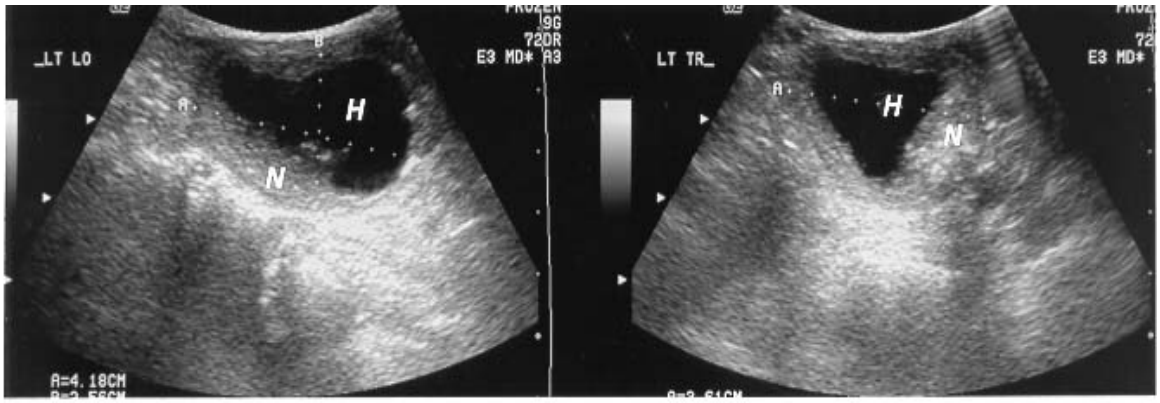
روشهای تصویربرداری

ساده ترین اقدام تصویر برداری تشخیصی در تیروئید، انجام سونوگرافی است. زیرا روشی در دسترس، ارزان و سریع بوده و انجام آن راحت است و در این روش از تشعشعات یونیزان استفاده نمی شود. قدرت تفکیک سونوگرافی در ضایعات تیروئید بسیار مناسب است و تعداد ضایعات قابل کشف توسط سونوگرافی در تیروئید بیش از تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)، توموگرافی کامپیوتری (CT) و یا اسکن رادیوایزوتوپ می باشد ولی محدودیت اصلی آن در عدم توانایی جستجوی بافت اکتوپیک تیروئید، عدم امکان تعیین فعالیت Functional ندولهای تیروئید و همچنین عدم توانائی آن در جستجوی غدد لنفاوی گردنی است (شکل های ۴ و ۵ و ۶).

شکل ۴: تصویر سونوگرافی تیروئید طبیعی

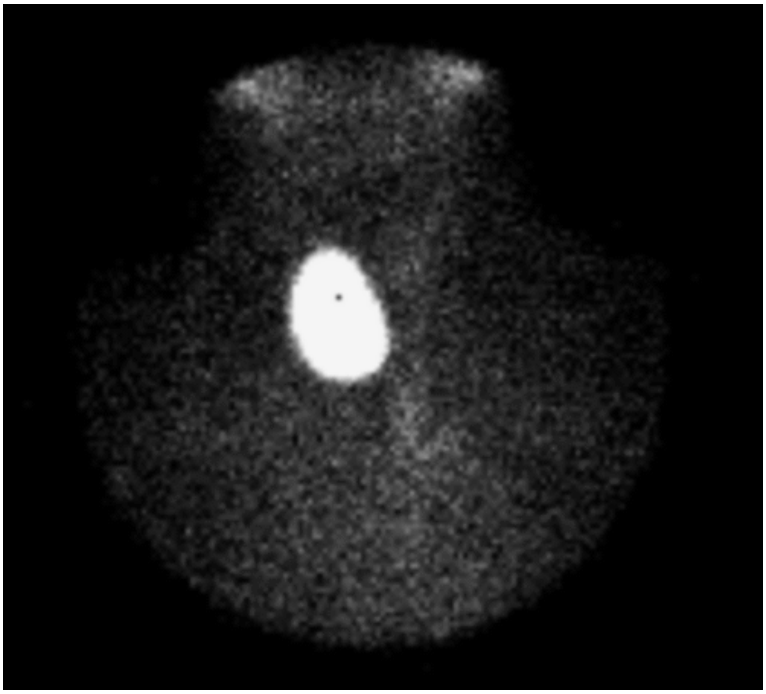


شکل ۵: تصویر سونوگرافی نشانگر یک توده لوب چپ تیروئید



شکل ۶: تصویر سونوگرافی یک کیست تیروئید

مهمترین جایگاه استفاده از مواد رادیوایزوتوپ در تصویر برداری تیروئید، در تعیین فعالیت Functional بافت طبیعی تیروئید و ضایعات داخل آن است و در این روش از موادی مانند ایزوتوپ های ید، Technetium ، تالیوم، گالیوم، ایندیوم و .... استفاده می شود (شکل ۷)



شکل ۷: تصویر ایزوتوپ اسکن یک ندول تیروئید با افزایش جذب

مهمترین مزیت CT تیروئید فراهم نمودن امکان جستجوی تمام نواحی گردن و مدیاستن از نظر بافت اکتوپیک (نابجای) تیروئید و یا غدد لنفاوی است و حتی ضایعات همزمان ولی غیرمرتبط را نیز در این نواحی نشان می دهد. نقش اساسی دیگر CT ،

در تعیین میزان گسترش ضایعات تیروئید به ساختمانها و ارگانهای مجاور تیروئید است. انجام MRI نیز مانند CT امکان ارزیابی تمام ساختمانهای گردنی و همچنین ناحیه مدیاستن را فراهم می نماید و در تعیین نحوه گسترش ضایعات بدخیم تیروئید به نسوج مجاور نیز دقت قابل توجهی دارد (شکل ۸).

شکل ۸: تصویر MRI نشانگر گواتر منتشر در تیروئید

بافت شناسی

تیروئید در اوایل دوران جنینی از انتهای سری آندودرم دستگاه گوارش بوجود می آید. وظیفه این غده تولید هورمونهای تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) می باشد که این هورمونها میزان متابولیسم بدن را افزایش می دهند.
غده تروئید که در گردن و در جلوی حنجره قرار گرفته است از ۲ لوب تشکیل می شود که توسط یک بخش باریک بنام تنگه (isthmus) به یکدیگر وصل می گردند.

بافت تیروئید از هزاران فولیکول تشکیل شده است که حاوی گوی هایی متشکل از اپی تلیوم ساده می باشند که در داخل مجرای آنها یک ماده ژلاتینی بنام کلوئید (colloid) وجود دارد. در برش های بافتی سلولهای فولیکولر دارای اشکال مختلف از سنگفرشی تا استوانه ای هستند و قطر فولیکول ها نیز بسیار متغیر می باشد . تیروئید توسط یک کپسول از بافت همبند شل پوشیده شده است که استطاله هایی بداخل پارانشیم غده می فرستد . همچنان که این دیواره ها کم کم نازک می شوند به تمام فولیکولها می رسند فولیکولها توسط بافت همبند ظریف و نامنظم که عمدتاً از الیاف رتیکولر تشکیل شده است از یکدیگر جدا می شوند .

تیروئید یک عضو بسیار پر عروق بوده و دارای یک شبکه مویرگی و لنفی وسیع می باشد که فولیکولها را احاطه می نماید . سلولهای آندوتلیال این مویرگها همانند سایر غدد آندوکرین دارای منفذ می باشند . این ساختمان انتقال مولکولها میان سلولهای غده و مویرگهای خونی را تسهیل می کند.

عامل اصلی تنظیم وضعیت فیزیولوژیک و آناتومیک تیروئید ، هورمونی بنام هورمون محرکه تیروئید (تیروتروپین) می باشد که توسط بخش قدامی غده هیپوفیز ترشح می گردد.

شکل فولیکولهای تیروئید بر اساس منطقه مورد مطالعه و میزان فعالیت غده متغیر می باشد . حتی در داخل یک غده نیز می توان فولیکولهای بزرگ پر از کلوئید را که دارای اپی تلیوم سنگفرشی یا مکعبی می باشند در کنار فولیکولهایی که اپیتلیوم استوانه ای دارند مشاهده نمود . علیرغم تمامی این تفاوتها زمانی که تعداد متوسط فولیکولها دارای اپیتلیوم سنگفرشی باشند غده تیروئید کم کار تلقی می شود تیروتروپین ساخت هورمون تیروئیدی را که تحریک می کند ارتفاع اپی تلیوم فولیکولی را افزایش می دهد و مقدار کلوئید و اندازه فولیکولها را کم می کند . غشای سلولی بخش قاعده ای سلولهای فولیکولی غنی از گیرنده های ویژه تیروتروپین است.

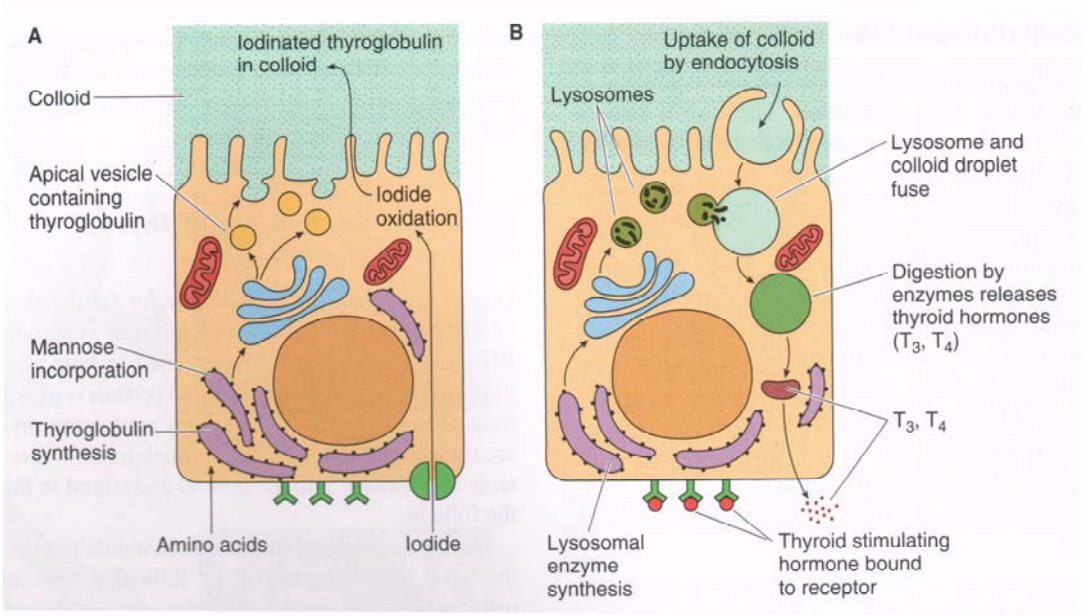
اپی تلیوم فولیکولهای تیروئید بر روی یک غشای قاعده ای قرار دارد . اپی تلیوم فولیکولی دارای کلیه ویژگی های سلولهایی است که بطور همزمان تولید ترشح جذب و هضم پروتئینها را بعهده دارند. بخش قاعده ای این سلولها دارای شبکه آندوپلاسمیک خشن گسترده ای می باشد . هسته این سلولها معمولاً گرد بوده و در مرکز سلول قرار دارد بخش فوقانی این سلولها دارای دستگاه گلژی مشخص و گرانولهای ترشحی کوچک می باشد که دارای مشخصات مورفولوژیک کلوئید موجود در فولیکولها می باشند. لیزوزومهای فراوان به قطر ۰/۵ تا ۰/۶ میکرون و چند فاگوزوم بزرگ نیز در این ناحیه یافت می شوند غشای سلولی قطب فوقانی سلول دارای تعدادی میکروویلی نیز می باشد . میتوکندریها و حفرات شبکه آندوپلاسمیک خشن در سراسر سیتوپلاسم وجود دارند.

یک نوع سلول دیگر بنام سلول پارافولیکولر یا سلول C نیز بعنوان بخشی از اپیتلیوم فولیکول یا بعنوان توده های سلولی جداگانه در میان فولیکولهای تیروئیدی ، یافت می شود . سلولهای پارافولیکولر ، بزرگتر از سلولهای فولیکولر تیروئید بوده و خاصیت رنگ پذیری کمتری نسبت به آنها دارند . این سلولها حاوی تعداد کمی شبکه آندوپلاسمیک خشن میتوکندریهای بلند و یک دستگاه گلژی بزرگ می باشند. برجسته ترین جنبه مورفولوژیک این سلولها وجود گرانولهای کوچک متعدد (به قطر ۱۰۰ تا ۱۸۰ نانومتر) می باشد که حاوی هورمون هستند . این سلولها عامل تولید و ترشح کلسی تونین (calcitonin) می باشند که اثر عمده آن کاهش کلسیم خون بکمک مهار جذب استخوانی (سلولهای استئوکلاست) آن می باشد . ترشح کلسی تونین با بالا رفتن غلظت کلسیم خون آغاز می گردد.

تیروئید تنها غده آندوکرین است که محصولات ترشحی آن در مقادیر زیاد در سلولهای آن ذخیره نمی گردندو نکته جالب و غیر عادی در این مورد ذخیره هورمونها در کلوئید خارج سلولی (به جای گرانولهای داخل سلولی) است . در انسان مایع کلوئیدی حاوی ذخایر هورمونی می باشد که می توانند نیازهای فیزیولوژیک فرد را تا ۳ ماه برآورد سازند. مایع کلوئید از یک گلیکوپروتئین (تیروگلوبولین) با وزن ملکولی بالا (۶۶۰۰۰۰) تشکیل شده است.

سلولهای فولیکولر تیروئید مقادیر تیروکسین (T4) و تری یدوتیروئین (T3) را در حد کافی در بدن ارگانیسم نگاه می دارد . ترشح تیروتروپین با قرار گرفتن در معرض سرما نیز افزایش یافته و با حرارت و تحریکات استرس زا کاهش می یابد.

پائین بودن مقدار ید در رژیم های غذایی ساخت هورمونهای تیروئیدی را دچار وقفه می کنند و منجر به هیپوتیروئیدی می شوند . افزایش سطح TSH باعث هیپروتروفی غده تیروئید و اختلالی به نام گواتر ناشی از کمبود ید (iodine deficiency goiter) می گردد که در برخی از مناطق جهان بوفور یافت می شود.(شکل ۴).



شکل ۴: تصویر شماتیک ساخت و ید دار شدن تیروگلوبولین (A) ، و رها شدن هورمونهای تیروئید (B)

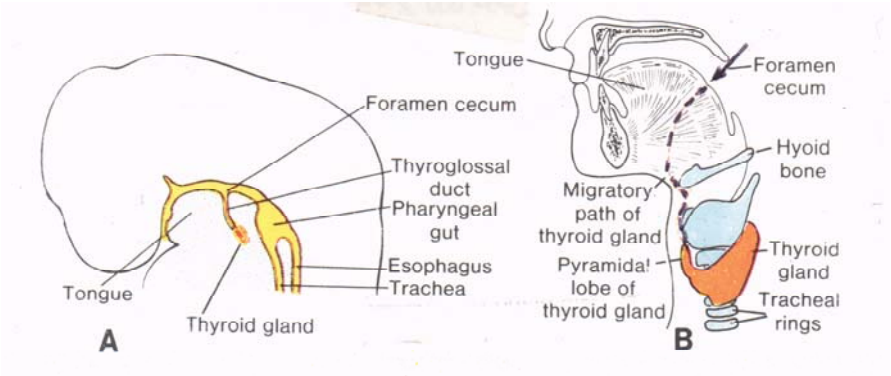
جنین شناسی و تکامل

غده تیروئید از افزایش سلولهای آندودرمی کف حلق در ناحیه ای موسوم به سوراخ کور(Foramen Cecum) بوجود می آید ناحیه سوراخ کور حد فاصل دو تکمه یا برجستگی ایمپار(Impar) وکوپولا (Copula) می باشد که از مزودرم قوس های حلقی منشأء گرفته وسازنده زبان هستند.سپس بافت سازنده تیروئید از جلوی روده حلقی بصورت یک دیورتیکول که از دو لب تشکیل شده است به پائین می آید ودر طی این مهاجرت غده ارتباط خود را با زبان بتوسط مجرای باریکی بنام مجرای تیروگلوسال (Thyroglossal duct) حفظ می کند این مجرا بعداً تو پر شده وبطور طبیعی بایستی از بین برود.

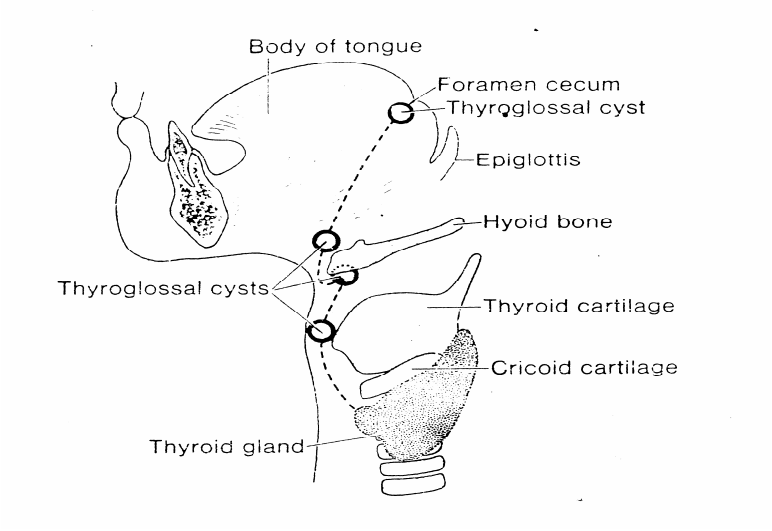
با رشد بیشتر غده تیروئید از جلوی استخوان لامی وغضروف حنجره به پائین می آید وبالاخره در مکان نهائی خود در بالا وجلوی تراشه در هفته هفتم قرار می گیرد در اینجا تیروئید شکل نهائی خود را که از یک تنگه ودو لب تشکیل شده است دارد. فعالیت ترشحی تیروئید از آخر ماه سوم (هفته ۱۲) شروع می شود.

در این زمان اولین فولیکولهای تیروئیدی حاوی ماده کلوئیدی که منشأء T_4 وT_3 می باشد مشاهده می گردنند، به غیر از سلولهای فولیکولی سلولهای دیگری بنام سلولهای پارافولیکولی (یا سلولهای C تیروئید) که منشأء آنها از اجسام اولتیمو برانشیال (Ultimobranchial) میباشد وجود دارند که کلسی تونین ترشح می نماید. بقایای ناهنجار مجرای تیروگلوسال بعد از تولد بصورت فیستول تیروگلوسال (Thyroglossal Fistule) که معمولاً در خط وسط گردن قرار دارد وممکن ترشح داشته باشد ویا بصورت کیست تیروگلوسال(Thyroglossal cysts) که محل آن اکثراً در خط وسط گردن در نزدیکی یا پائین بدنه استخوان لامی قرار دارد می باشد. ((وجه افتراق فیستولها وکیست های تیروگلوسال از موارد مشابه که مهمترین آنها فیستولها و کیست های حلقی یا برانشی است ، در محل آنهاست . بقایای ناهنجار مجرای تیروگلوسال در خط وسط وبقایای ناهنجار شکافهای حلقی که جزئی از سیستم حلقی یا برانشی می باشد در خط طرفی گردن ودر جلوی عضله استرنوکلاید وماستوئید دیده می شود)). (شکل ۴و۵)

بافت تیروئید سرگردان (Aberrant thyroid tissue) هم ممکن است در هر جائی در طول مسیر نزول تیروئید دیده شود ولی شایعترین محل قاعده زبان در عقب سوراخ کور می باشد، تمام اختلالات وبیماریهای تیروئید در این قسمت هم می تواند دیده شود.(شکلA۶ وB۶).



شکل ۴- : A، تیروئید بدوی بصورت یک دیورتیکول اپی تلیالی آندودرمی در خط وسط حلق درست در قسمت دمی تکمه ایمپار بوجود می آید.
B، وضعیت غده تیروئید در بالغین. خط شکسته نمایانگر راه پائین آمدن غده تیروئید می باشد



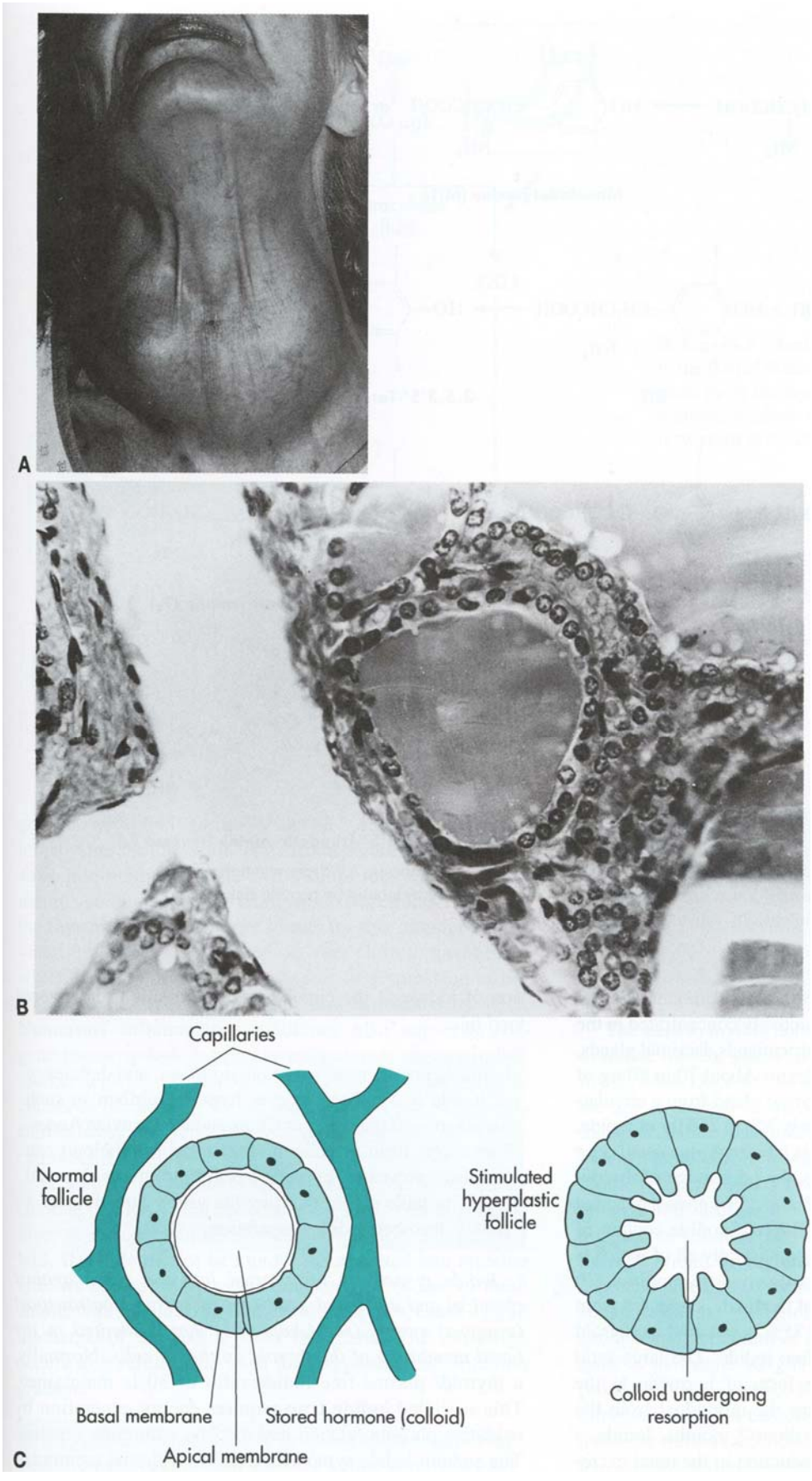
شکل ۵- : ترسیم شمائی برای نشان دادن مکان کیست های تیروگلوسی.این کیستها که بیشتر در منطقه تیروئید دیده می شوند همیـشه در نزدیک خط وسط قرار دارند.

شکل ۶A- : عکسی از بیمار مبتلا به کیست مجرای تیروگلوس. این کیست ها بقایای مجرای تیروگلوسی می باشند وممکنست در هر جـائی در طول خط پائین آمدن غده تیروئید دیده شوند. این کیستها غالباً در عقب کمان استخوان لامـی قـرار مـی گیرنـد. یکـی از ویژگـی هـای تشخیصی مهم آن قرار گیری کیست در خط وسط است .

شکل ۶B- : فتوگرافی از سر و گردن شیرخوار ۸ ماهه که در ناحیه قدام عضله استرانوکلایدوماستوئید کیست برانشیال دارد

عملکرد تیروئید

مهمترین مأموریت غده تیروئید تنظیم متابولیسم بدن است به علاوه برای رشد و تکامل بدن نقش اساسی دارد. غده تیروئید در دوران جنینی از آندودرم ناحیه حلق بوجود می‌آید سپس به قسمت قدامی گردن آمده و روی نای قرار می‌گیردو از هفته یازدهم تا دوازدهم دوران جنینی تحت تأثیر ترشح TSH جنین هورمونهای تیروئیدی را می‌سازند. هورمون تیروئید برای رشد و تکامل طبیعی سیستم عصبی در زندگی داخل رحمی ضروری است .۱/۳ تیروکسین مادراز جفت عبورکرده به جنین می‌رسد. غده تیروئید بالغین حدود ۲۰ گرم وزن دارد و از دو لب تشکیل شده است. خون فراوانی از Thyrocervical artery دریافت می‌کند و از سیستم اعصاب اتونوم عصب‌دهی می‌شود. از نظر بافت‌شناسی سلولهای اپی‌تلیال مکعبی تشکیل فولیکولهایی را با قطر ۲۰۰ تا ۳۰۰ میکرومتر می‌دهند. سلولهای فولیکولی از غشاء پایه احاطه شده و سلولهای مجاور دارای ارتباطات محکم در قسمتهای basal و apical می‌باشند. زمانیکه غده غیرفعال است میزان کولوئید زیاد است، فولیکولها بزرگ و سلولها مسطح هستند ولی به هنگام فعالیت غده، سلول‌های فولیکولی کوچک و استوانه ای می‌شوند. از سلولهای تیروئید میکروویلیهایی بطرف کولوئید کشیده می‌شوند. سلولهای فولیکولی همچنین دارای شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک مشخص و تیروگلوبولین قابل رویت می‌باشند. سلولهای فولیکولی کنار عروق مویرگی مشبک قرار می‌گیرند (شکل ۱۶).



شکل ۱۶: محل قرارگرفتن غده تیروئید و ساختمان میکروسکوپیک آن

نقش غده تیروئید در بدن افزایش مصرف اکسیژن در بیشتر سلولهای بدن، کمک به متابولیسم چربی و کربوهیدرات، ایجاد رشد و بلوغ طبیعی همگی از اعمال غده تیروئید می‌باشد. در صورت خارج ساختن غده، تیروئید از بدن. کاهش مقاومت به سرما، کاهش فعالیت‌های مغزی و فیزیکی،و درکودکان عقب افتادگی ذهنی و کوتولگی حاصل می‌شود.

تشکیل و ترشح هورمونهای تیروئید ـ هورمونهای اساسی غده تیروئید شامل تیروکسین T_4 و تری ید و تیرونین T_3 می‌باشد. هر دو هورمون حاوی ید هستند. میزان ناچیزی RT_3 یا T_3 معکوس نیز در خون وریدی تیروئید وجود دارد. T_3 از T_4 فعالتر بوده و RT_3 غیرفعال است.

تیروگلوبولین ـ T_4 و T_3 در کلوئید از ید دار شدن (Iodination) مولکولهای تیروزین تشکیل دهنده تیروگلوبولین ساخته می‌شوند. تیروگلوبولین دارای ۱۲۳ اسید آمینه تیروزین می‌باشد ولی تنها بین ۴ تا ۸ اسید آمینه در تشکیل هورمون دخیل هستند. تیروگلوبولین بوسیله سلولهای تیروئید ساخته شده و بوسیله اگزوسیتوز گرانولهایی که حاوی پراکسیداز هستند به کولوئید ترشح می‌شوند. هورمونها تا زمان ترشح بصورت اتصال به تیروگلوبولین باقی می‌مانند. پس از ترشح کولوئید توسط سلولهای تیروئید خورده می‌شود، باندهای پپتیدی هیدرولیز می‌شوند آنگاه T_4 و T_3 آزاد و به مویرگها ترشح می‌شوند. سلولهای تیروئید دارای اعمال: جمع‌آوری و حمل ید، سنتز تیروگلوبولین و ترشح آن به کولوئید، برداشت هورمونهای تیروئید از تیروگلوبولین و ترشح آن به خون می‌باشد. تیروگلوبولین مانند کولوئید وارد گردش خون می‌شود. غلظت تیروگلوبولین در سرم قابل اندازه‌گیری است.

متابولیسم ید ـ ید ماده مهمی برای سنتز هورمونهای تیروئیدی می‌باشد. ید خورده شده بصورت Iodine بوده که جهت جذب به شکل Iodide درمی‌آید. میزان ید موردنیاز ۱۵۰ـ۱۰۰ میکروگرم در روز می‌باشد. تیروئید اورگان اصلی اخذ ید می‌باشد که از آن جهت ساخت هورمونها استفاده می‌کند. ید از طریق ادار دفع می‌شود. در اثر متابولیزاسیون T_3 و T4 در کبد ید از آنها آزاد شده و وارد ECF می‌شود. بعضی از مشتقات هورمونهای تیروئیدی به صفرا ترشح شده و ید بعضی از آنها دوباره جذب می‌گردد (جریان خون انتروهپاتیک) و مقداری از ید نیز از طریق مدفوع دفع می‌گردد.

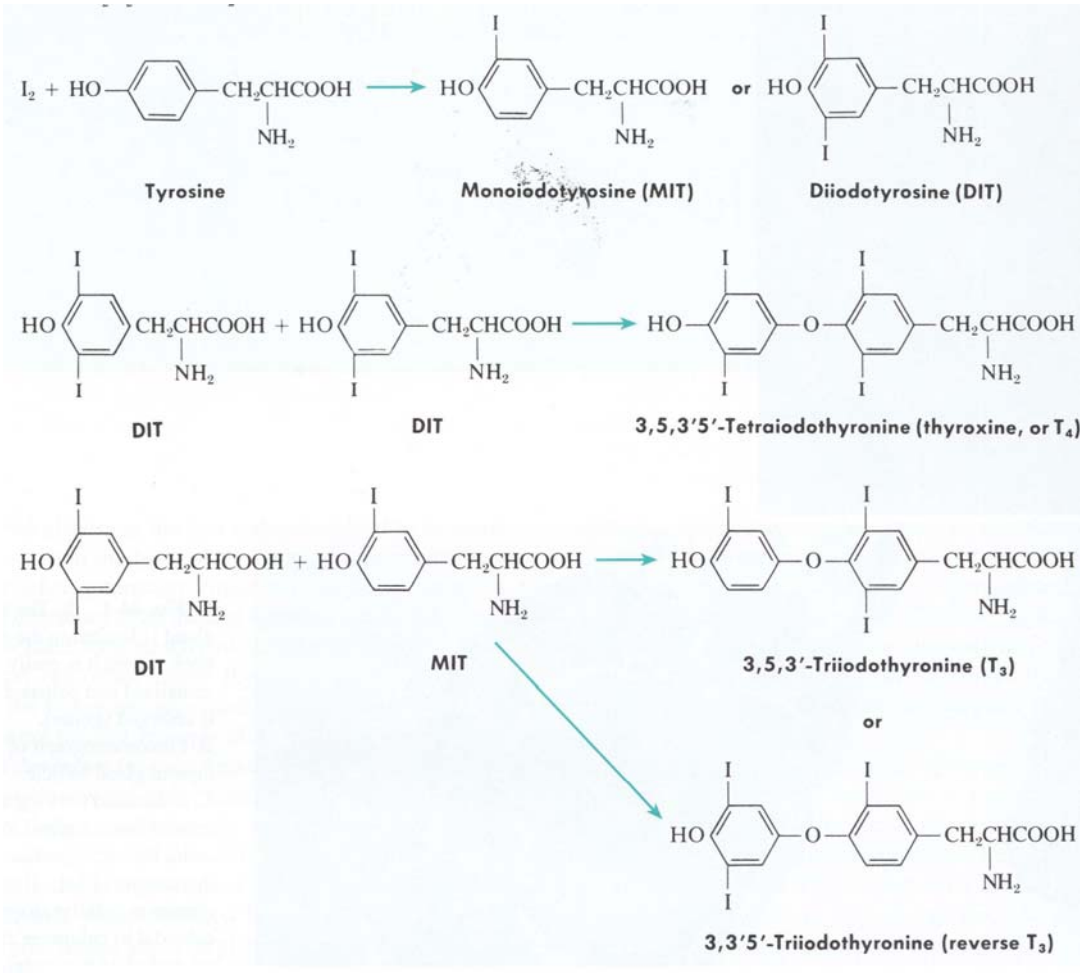
ساخت هورمونهای تیروئیدی

۱ـ به دام افتادن ید (Iodide trapping)

تیروئید با انتقال فعال ید Iodide از خون به کولوئید آنرا تغلیظ می‌کند. این مکانیسم" بدام افتادن ید" نامیده می‌شود. این عمل را Iodide pump هم می‌نامند. فعالیت پمپ نوعی انتقال فعال ثانویه است. Na^+ و I^- بصورت هم انتقالی وارد سلول تیروئید می‌شود آنگاه سدیم بوسیله پمپ Na^+-K^+ATP_{ase} وارد فضای بینابینی می‌شود. سلول تیروئید نسبت فضای بینابینی و کولوئید ۵۰mv منفی‌تر است یعنی دارای پتانسیل استراحت ۵۰mv− است. ید علیه گرادیان الکتریکی وارد سلول می‌شود و سپس براساس گرادیان الکتریکی به کولوئید دیفوزیون می‌یابد. ید سریعاً در سلول اکسید شده و با تیروزین باند می‌شود. صرفنظر از میزان ید باند شده غلظت ید تیروئید از پلاسما (T/S >1) است. در صورت استفاده از داروهایی مانند Propylthiouracil، ید در تیروئید تجمع یافته و T/S افزایش می‌یابد Perchlorate و تعداد دیگری از آنیونها انتقال ید را بصورت مهار رقابتی کاهش می‌دهند. ید برای اعمال طبیعی تیرئید ضروری است و در صورت کاهش یا افزایش ید به عملکرد غده تیروئید لطمه وارد می‌شود.

۲ـ اکسید شدن ید

ید داخل تیروئید اکسیده می‌شود یعنی از فرم Iodide به Iodine درمی‌آید سپس به دو تا سه جایگاه در مولکول تیروزین می‌چسبد. آنزیم مسئول این اعمال Thyroid peroxidase می‌باشد. مونو ید و تیروزین MIT و دی ید و تیروزین DIT حاصل اتصال ید به مولکولهای تیروزین می‌باشند. از ترکیب یک MIT با یک DIT ، یک مولکول T_3 شکل می‌گیرد و جفت شدن دو DIT با یکدیگر، یک مولکول T_4 را می‌سازد. آنزیم پراکسیداز نیز در این پروسه دخالت دارد. از ترکیب یک MIT با یک DIT گاهی T_3 معکوس یا RT_3 نیز حاصل می‌گردد. میزان ترکیبات یددار در یک تیروئید سالم بدین شرح است. ٪۲۳=MIT، ٪۳۳=DIT، ٪۳۵=T_4، ٪۷=T_3 بسیار ناچیز = RT_3 (شکل ۱۷).

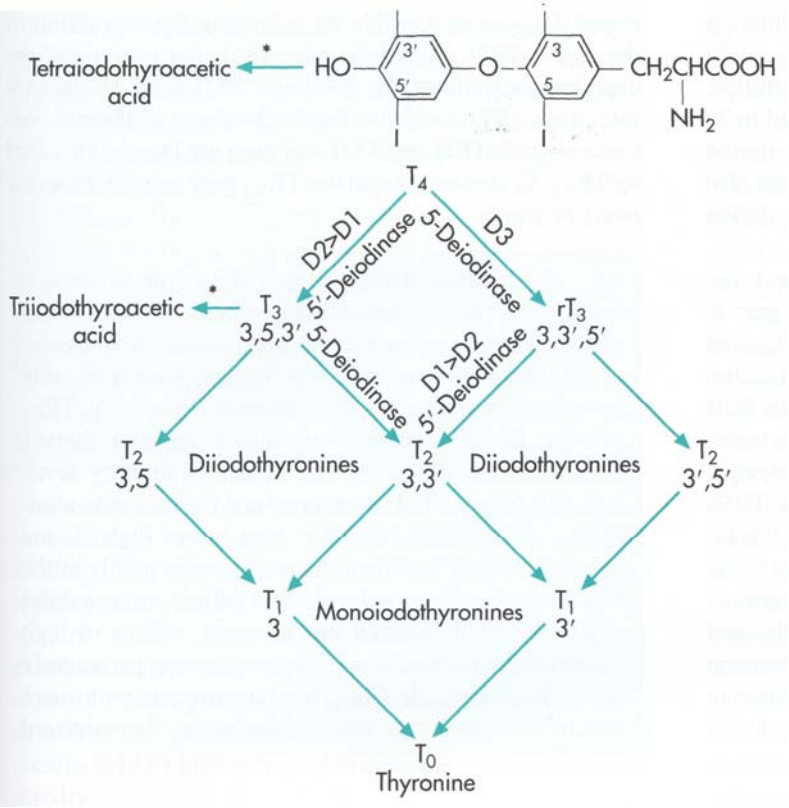


شکل ۱۷: مسیر ساخت هورمونهای تیروئیدی

مکانیسم ترشح هورمونهای تیروئیدی ـ سلولهای تیروئیدی کولوئید را به روش اندوسیتوز می‌خورند و در لبه ان حفره‌هایی تحت عنوان Reabsorption Lacunae ایجاد می‌نماید. گلبولهای کولوئید به طرف لیزوزوم رفته و باندهای پپتیدی در اسیدهای آمینه تیروزین و تیروگلوبین توسط پروتئازهای لیزوزوم شکسته می‌شوند. T_4، T_3، DIT و MIT به سیتوپلاسم آزاد می‌شوند. تیروزین‌های یددار توسط آنزیم میکروزومال Iodotyrosine deiodinase ید خود را از دست می‌دهند این آنزیم به ید و تیرونینها حمله نمی‌کند لذا T_4 و T_3 وارد گردش‌خون می‌شوند. ید آزاد شده حاصل از deiodination، MIT و DIT دوباره توسط غده صرف می‌شود. در نبود آنزیم میکروزومی ید و تیروزین دی‌یدوینار، MIT و DIT در ادرار ظاهر می‌شوند و علائم کمبود ید دیده می‌شود.

پروتئین‌های باند شونده به هورمونهای تیروئید ـ میزان زیادی از هورمونهای T_4 و T_3 به پروتئینهای پلاسمایی باند هستند. میزان هورمون آزاد همواره با میزانی که به پروتئین اتصال دارد در تعادل می‌باشد. هورمون آزاد فعالیت فیزیولوژیک داشته و سبب مهار TSH می‌شود. بنظر می‌رسد عمل پروتئین‌های باند شونده حفظ ذخیره بزرگی از هورمون آزاد قابل دسترس باشد به علاوه از دسترسی بیش از حد سلول به هورمون جلوگیری می‌کند لذا موجب می‌شود توزیع یکنواختی در بافتها دیده شود. هورمونهای تیروئید به سه پروتئین آلبومین، پری‌آلبومین (Transthyretin) و Thyroxine – binding globulin (TBG) متصل می‌شود. از بین این سه پروتئین آلبومین بیشترین ظرفیت را جهت اتصال به T_4 دارد و TBG کمترین ظرفیت اتصال را دارد. میزان میل ترکیبی (affinity) پروتئینها نیز با یکدیگر متفاوت است به طوری که TBG بیشترین میل ترکیبی و آلبومین و پری‌آلبومین کمترین تمایل را برای اتصال به T_4 دارند. بصورت طبیعی ۹۹/۹۸٪ از T_4 و ۹۹/۸٪ از T_3 در پلاسما به پروتئینها باند هستند و مابقی هورمون آزاد است. نیمه عمر T_4 معادل ۶ تا ۷ روز و T_3 کمتر از T_4 است. RT_3 نیز به TBG متصل می‌شود.

متابولیسم هورمونهای تیروئید ـ T_4 و T_3 در کبد، کلیه و بسیاری بافتهای دیگر ید خود را از دست می‌دهند در بالغین $\frac{1}{3}$ T_4 در گردش خون به T_3 تبدیل می‌شود نتیجه آنکه تنها ۱۳٪ از T_3 توسط تیروئید ترشح می‌شود و ۸۷٪ آن از T_4 deiodination حاصل می‌شود. همچنین در مورد RT_3 تنها ۵٪ آن توسط غده تیروئید ترشح می‌شود، ۹۵٪ آن از T_4 deiodination بدست می‌آید. دو آنزیم deiodinase– $5'$ و 5-deiodinase در این واکنشها دخالت دارند. DI– $5'$ در تبدیل T_4 به T_3 و 5-DI در تبدیل T_4 به RT_3 دخالت دارد. T_3 و RT_3 خود به سایر ترکیبات دی‌ید و تیرونین تبدیل می‌شوند. در کبد T_4 و T_3 گونژوگه شده و به فرم سولفاته و گلوکورونیده درمی‌آیند ترکیبات کونژوگه از طریق صفرا به روده وارد می‌شوند پس از هیدرولیز قسمتی از ان توسط گردش‌خون انتروهپاتیک دوباره جذب و قسمتی دیگر از طریق روده دفع می‌گردند. در دوران جنینی میزان زیادی RT_3 و کمتر T_3 تشکیل می‌شود. تغییر آن به میزان بالغین از هفته ششم پس از تولد صورت می‌گیرد. داروهایی که DI– $5'$ را مهار می‌کنند سطح T_3 را در پلاسما کاهش می‌دهند و RT_3 در خون افزایش می‌یابد. از آنجائیکه در ساختمان آنزیم DI– $5'$ سلنیوم وجود دارد در صورت کمبود سلنیوم هم تولید T_3 کاهش و RT_3 افزایش می‌یابد. تعداد زیادی بیماری غیرتیروئیدی موجب کاهش DI– $5'$ می‌شوند مانند سوختگی‌ها، تروما، سرطان پیشرفته، سیروز، Renal failure، سکته قلبی، تب که در صورت بهبودی میزان T_3 به حد نرمال برمی‌گردد. رژیم غذایی نیز روی تبدیل T_4 به T_3 اثر دارد. در گرسنگی طولانی میزان پلاسمایی T_3 کاهش می‌یابد ولی RT_3 بالا می‌رود و T_4 تغییری نمی‌کند. اگر بی‌غذایی برای مدت طولانی ادامه یابد RT_3 به حد طبیعی باز می‌گردد ولی T_3 همچنان پائین می‌ماند، متابولیسم پایه و و دفع کلیوی نیتروژن کاهش می‌یابد که اخری ناشی از کاهش شکسته شدن پروتئینها است. نقش T_3 در این شرایط حفظ کالری و پروتئین بدن می‌باشد. برعکس پرخوری T_3 را افزایش و RT_3 را کاهش می‌دهد (شکل ۱۸).



شکل ۱۸: متابولیسم هورمونهای تیروئیدی

اثرات هورمونهای تیروئید ـ برخی از اثرات گسترده هورمونهای تیروئیدی ثانویه به تحریک مصرف اکسیژن می‌باشد مانند اثر کالری‌زایی. اثرات دیگر شامل اثر بر رشد و نمو، تنظیم متابولیسم چربی، افزایش جذب روده‌ای کربوهیدراتها، و افزایش تجزیه اکسیژن از هموگلوبین بوسیله افزایش DPG-۳و۲ است. هورمونهای تیروئیدی اثر خود را از طریق گیرنده های داخل هسته انجام می‌دهند. T_4 و T_3 وارد سلول می‌شوند. انتقالT_4 در سلول محدود می‌باشد زیرا بیشتر T_4 در داخل سلول به T_3 و RT_3 تبدیل می‌شود. T_3 و T_4 هر دو قادرند با گیرنده هسته‌ای متصل شوند و به عنوان یک فاکتور نسخه برداری عمل نمایند. در اکثر اعمال فیزیولوژیک هورمونهای تیروئیدی، T_3 سریعتر و ۳ تا ۵ برابر قویتر از T_4 عمل می‌نماید. این اثر می‌تواند ناشی از میزان کمتر اتصال T_3 به پروتئینهای پلاسمایی و میل بیشتر ان برای اتصال به گیرنده ها باشد. RT_3 خنثی است و فعالیت فیزیولوژیک ندارد.

اثر کالری‌زایی ـ T_3 و T_4 در تمام بافتهایی که فعالیت متابولیک دارند میزان مصرف O_2 را افزایش می‌دهند. در این میان استثناءهایی وجود دارد مانند مغز بزرگسالان، بیضه، رحم . غدد لنفاوی، طحال و هیپوفیز قدامی. T_4 در حقیقت میزان مصرف اکسیژن را در هیپوفیز قدامی به علت اثر مهاری روی TSH کاهش می‌دهد. سایر اثرات کالری‌زایی ناشی از متابولیسم FFA و افزایش فعالیت Na^+-K^+ATP_{ase} می‌باشد. دراثر افزایش متابولیسم توسط T_4 و T_3 دفع کلیوی نیتروژن افزایش می‌یابد. اگر دریافت غذا افزایش نیابد به علت شکسته شدن ذخائر پروتئین و چربی وزن کاهش می‌یابد. در کودکان مبتلا به کم کاری تیروئید مقادیرکمی از هورمونهای تیروئیدی سبب تعادل مثبت نیتروژن میشود زیرا باعث تحریک رشد می‌گردد. با افزایش متابولیسم نیاز به ویتامینها افزایش می‌یابد لذا امکان پیدایش سندرم های کمبود ویتامین زیاد می گردد.

اثر روی سیستم عصبی ـ هورمونهای تیروئیدی اثرات مهمی بر زمان و سرعت تکامل سیستم عصبی میگذارند. در دوران جنینی و ابتدای تولد در اثر کمبود هورمونهای تیروئید . رشد کورتکس مغز، پرولیفراسیون اکسونها، انشعابات دندریتها، تولید سیناپس و میلینه شدن بافت مغز کاهش می‌یابد. هورمونهای تیروئیدی موجب افزایش هوشیاری و بیداری، حس شنوایی، آگاهی

از گرسنگی، حافظه و یادگیری می‌شوند. حالات خلق و خوی طبیعی به میزان ازاد هورمونهای تیروئید پلاسما بستگی دارد. هورمونهای تیروئیدسبب افزایش سرعت وشدت رفلکسهای اعصاب محیطی می شوند.

هورمونهای تیروئیدی و کاته‌کولامینها ـ بسیاری از اثرات هورمون‌های تیروئیدی مانند افزایش میزان متابولیسم، تولید حرارت.افزایش ضربان قلب و فعالیت حرکتی و تحریک اعصاب مرکزی بوسیله کاته‌کولامینها هم ایجاد می‌شود. هورمونهای تیروئید تعداد و میل ترکیبی affinity گیرنده های β ـ آدرنرژیک را در قلب و احتمالاً سایر بافتها افزایش می‌دهد. از عوارض درمان با تیروکسین مسمومیت کاته کولامینی است که با محو اثر سمپاتیک با استفاده از داروهایی مانند Propranolol که یک مهارکننده گیرنده β است میتوان انرا درمان کرد.

اثرات قلبی ـ مهمترین اثرات هورمونهای تیروئید روی قلب افزایش برون‌ده قلبی، تعداد ضربان قلب، قدرت انقباض قلب و حجم ضربه‌ای است. برخی از انها ناشی از اثر مستقیم T_3 روی میوسیتهای قلب و برخی حاصل اثر هورمونهای تیروئید بر کاته‌کولامینها است. هورمونهای تیروئید تعداد و affinity گیرنده های β آدرنرژیک را افزایش می‌دهند.

اثر روی عضله اسکلتی ـ در پر کاری تیروئید ضعف عضلانی ایجاد می‌شود که بخشی از آن به علت کاتابولیسم پروتئینها می‌باشد. کم کاری تیروئید هم با ضعف عضلانی، سختی و کرمپ همراه است.

اثر روی استخوانها ـ هورمونهای تیروئید بر استخوانی شدن غضروف، رشد طولی استخوان و بلوغ مراکز اپی‌فیزی استخوانها نقش دارند. T_3 سبب افزایش تولید IGF-۲ (Insulin-like growth factor 2) توسط کندریوسیتها می گردد. T_3 همچنین bone remodeling را تحریک می‌کند. رشد دندانها، رشد استخوانهای صورت و هم‌خوانی چهره با سن نیز به هورمونهای تیروئید وابسته است درکودکان مبتلا به کم کاری تیروئید رشد استخوان آهسته شده و بسته شدن صفحه اپی‌فیزی به تأخیر می‌افتد.

سایر اثرات هورمونهای تیروئید ـ هورمونهای تیروئیدبر تنظیم تولید مثل در هر دو جنس نقش دارد. اوولاسیون و اسپرماتوژنز، ادامه بارداری، تحریک کبدی ساخت sex steroid-binding protein و تمایز سلولهای سرتولی قبل از بلوغ از اثرات T_3 می‌باشد. هورمونهای تیروئید بر غدد دیگر نیز اثر دارند. هورمونهای تیروئید تولید هورمون رشد از هیپوفیز قدامی را افزایش و تولید پرولاکتین را کاهش می‌دهند. نسبت استروژن به آندروژن را در مردها افزایش داده و موجب کاهش هورمونهای پاراتیروئید و ویتامین D می‌شوند. افزایش اندازه کلیه ها، اپی‌تلیوم توبولهای کلیوی، جریان خون کلیوی و GFR نیز از اعمال هورمونهای تیروئید می‌باشند.

اثرات متابولیک هورمونهای تیروئید ـ هورمونهای تیروئید میزان بازجذب روده‌ای گلوکز را افزایش می‌دهند. آنها همچنین میزان کلسترول پلاسما را کاهش می‌دهند، این اثرکه مستقل از مصرف اکسیژن است به افزایش تشکیل گیرنده های LDL در سلولهای کبد نسبت می‌دهند.

تنظیم ترشح هورمونهای تیروئید ـ عمل تیروئید بوسیله هورمون هیپوفیزی TSH کنترل می‌شود. ترشح TSH بوسیله TRH افزایش می‌یابد و T_4 و T_3 با مکانیسم فیدبک منفی آنرا مهار می‌نمایند (شکل ۱۵). ترشح TSH بوسیله گرما و استرس کاهش و توسط سرما افزایش می‌یابد. TSH موجب افزایش Iodide binding، ساخت T_3 و T_4، ساخت ید و تیروزینها، ترشح تیروگلوبولین به کولوئید و اندوسیتوز کولوئید می شود. هر زمان تحریک TSH طولانی گردد، تیروئید بطور محسوسی بزرگ می‌شود.

فصل چهارم

پاراتیروئید

فصل چهارم

نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی وتصویربرداری
بافت شناسی
جنین شناسی وتکامل
مکانیسم عمل هورمونهای پاراتورمون کلسی تریول و کلسی تونین
ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای فوق
نقش هورمونهای مذکور در متابولیسم کلسیم فسفر و منیزیوم

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ دانستن واریاسیونهای پاراتیروئید مهم است. اگر در هنگام تیروئیدکتومی غدد پاراتیروئید برداشته شود تتانی رخ میدهد .

۲ـ سونوگرافی، CT و MRI قادر به مشاهده غدد پاراتیروئید طبیعی نمی باشند.با این حال امتیاز CT و MRI نسبت به سونوگرافی درتوانایی آنها در تصویر برداری تمامی ساختمانهای مختلف ناحیه گردن و مدیاستن است و مخصوصاً در جستجوی بافت نابجای (اکتوپیک). پاراتیروئید، MRI روش تصویربرداری انتخابی می باشد.

۳ ـ غدد پاراتیروئید فوقانی از بن بست حلقی چهارم و غدد پاراتیروئید تحتانی از بن بست حلقی سوم منشاء می گیرند .

۴ ـ تولید PTH و پیش سازهای آن در سلولهای غدد پاراتیروئید تحت کنترل عوامل مختلفی است ، مهمترین عامل غلظت کلسیم در ECF است. سه عامل دیگر یعنی منیزیم ، ویتامین D و فسفات هم بر ترشح PTH تاثیر دارند .

۵ ـ در شرایط پایدار ، هورمون PTH با تنظیم غیر مستقیم جذب روده ای کلسیم و ممانعت از دفع این عنصر از طریق کلیه ها بر متابولیسم کلسیم دخالت می نماید . در شرایط خاص ، زمانیکه غلظت کلسیم پلاسما کاهش یابد ، هورمون با تاثیر بر سلولهای استخوانی و بسیج کلسیم ذخیره در استخوانها برای تثبیت غلظت کلسیم پلاسما اقدام می نماید .

۶ ـ بر خلاف تولید 25(OH)D در کبد که بطور خود بخودی انجام می پذیرد ، تولید و در نتیجه میزان پلاسمائی 1,25(OH)2D شدیدا توسط PTH و غلظت فسفاتها در پلاسما کنترل می شود . کاهش کلسیم پلاسما ، بطور غیر مستقیم و از طریق افزایش میزان PTH تولید 1,25(OH)2D را تقویت می نمایند . بعلاوه این ترکیب از طریق مکانیزیم پس نورد منفی تولید خودش را کنترل می نماید .

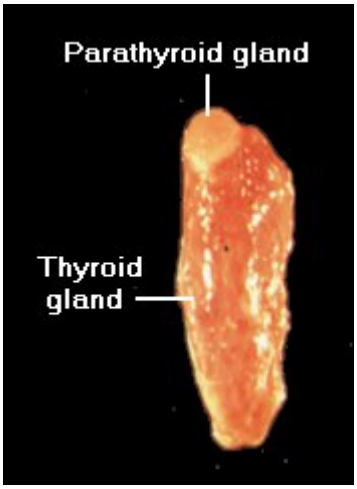
۷ ـ فسفر از نقطه نظر مقدار و هم از نظر تنوع فعالیت های فیزیولوژیک یکی از عناصر مهم بدن محسوب می گردد .

آناتومی

معمولاً در هر طرف دو جفت غده عدسی شکل قهوه ای زرد رنگ پاراتیروئیدparathyroid به کناره های خلفی لوبها و کپسول غده تیروئید چسبیده اند .

شکل ت ۱ –غدد پاراتیرویید وجایگاه ان در طرحی از غده تیروییید

هر غده حدود ۶ میلی متر طول و ۳ تا۴ میلی متر عرض و۱ تا ۲ میلیمتر ضخامت قدامی خلفی دارند. وزن آنها حدود ۵۰ میلیگرم است . آناستوموز شریان های تیروئید تحتانی و فوقانی در مجاورت خیلی نزدیک این غده است(شکل ت ۱).



ت ۲ –جایگاه غده پاراتیروید در نمای خلفی غده تیروییید

غده پاراتیروئید فوقانی معمولاً ثابت تر است و معمولاً در بخش میانی کنار خلفی و در بعضی افراد کمی بالاتر است.
غده پاراتیروئید تحتانی ممکن است در سه وضعییت زیر قرار داشته باشند .وضعییت (۱) : در غلاف تیروئید و زیر شریان تیروئید تحتانی و در نزدیک قطب تحتانی لوب غده تیروئید . وضعییت (۲): در خارج کپسول و بلافاصله در بالای شریان تیروئید تحتانی . وضعییت(۳): در درون بافت غده تیروئید نزدیک قطب تحتانی آن .
دانستن این واریاسیونها ازنظر کلینیکی مهم است ، مثلاً یک تومور پاراتیروئید تحتانی وضعیت(۱) ممکن است در مسیر ورید تیروئید تحتانی به مدیاستن فوقانی نفوذ کند و در وضعیت (۲)ممکن است پشت اسوفاگوس رفته به مدیاستن خلفی نفوذ کند. به دلایل جنینی ممکن است تعداد پاراتیروئید های بیشتر باشد و در نواحی دیگر مانند مدیاستن دیده شوند.

عروق و اعصاب : غدد پاراتیروئید خون رسانی غنی دارند که از شریان های تیروئید تحتانی و آناستوموز با شریان تیروئید فوقانی تامین می شود ۳۰٪ افراد دو یا سه شریان پاراتیروئید دارند.

لنف : عروق لنفاوی زیاد و همراه لنف تیروئید و تیموس است .

اعصاب : سمپاتیک یا مستقیماً از گانگلیونهای فوقانی و میانی زنجیره سمپاتیک گردن و یا از طریق شبکه درون فاشیایی نمای خلفی غده تیروئید است . اعصاب وازوموتورvasomotor بوده اما سکرتوموتورsecretomotor نیستند . فعالیت پاراتیروئید بوسیله تغییرات کلسیم خون کنترل می شود.

نکات بالینی : اگر در هنگام تیروئیدکتومی غدد پاراتیروئید برداشته شودحالت تتانی tetanicرخ میدهد .

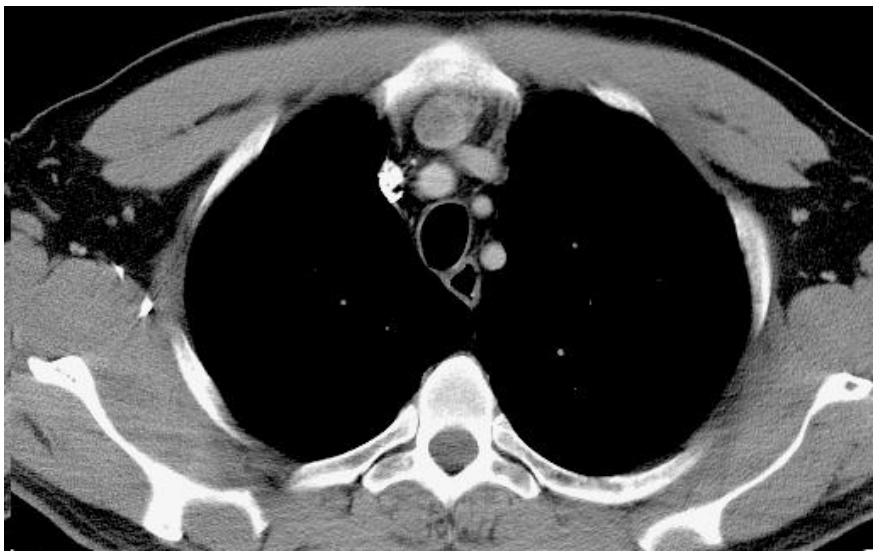
روشهای تصویربرداری

تصویر برداری های پاراتیروئید شامل استفاده از مواد رادیوایزوتوپ، سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری (CT) و تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) می باشند.

ماده رادیوایزوتوپ انتخابی جهت بررسی پاراتیروئید، ماده ای بنام methyl-isobutyl-isonitril(MIBI) حاوی Technetium می باشد.

معمولاً سونوگرافی، CT و MRI قادر به مشاهده غدد پاراتیروئید طبیعی نمی باشند و بدلیل موقعیت قرار گیری آنها در پشت تیروئید، امکان اشتباه آنها با غدد لنفاوی گردنی وجود دارد.

با این حال امتیاز CT و MRI نسبت به سونوگرافی درتوانایی آنها در تصویر برداری تمامی ساختمانهای مختلف ناحیه گردن و مدیاستن است و مخصوصاً در جستجوی بافت نابجای (اکتوپیک). پاراتیروئید، MRI روش تصویربرداری انتخابی می باشد (شکل۲).



شکل ۲: تصویر CT نشانگر توده پاراتیروئید در مدیاستن

بافت شناسی

پاراتیروئید ها ۴ غده کوچک بابعاد ۶×۳ میلیمتر می باشند که جمعاً حدود ۰/۴ گرم وزن دارند . این غده در پشت غده تیروئید و در یکی از قطبهای فوقانی یا تحتانی آن قرار دارند و معمولاً توسط کپسولی که لوبولهای تیروئید را می پوشاند در بر گرفته می شوند. در برخی موارد این غدد در داخل بافت تیروئید قرار دارند. غدد پاراتیروئید فوقانی از بن بست حلقی چهارم و غدد پاراتیروئید تحتانی از بن بست حلقی سوم منشاء می گیرند . این غدد را می توان در مدیاستن (میان سینه) در کنار تیموس (که از همان بن بست حلقی منشاء می گیرد) نیز یافت.

هر یک از غدد پاراتیروئید در داخل یک کپسول از بافت همبند قرار دارند . این کپسول سپتوم هایی بداخل غده می فرستند که به الیاف رتیکولر پشتیبان غده می پیوندند. سلولهای ترشحی بصورت مجموعه های طناب مانند بلند در میان الیاف رتیکولر قرار دارند.

سلولهای آندوکرین پاراتیروئید بصورت طنابهایی چیده شده اند . ۲ نوع سلول وجود دارد: سلولهای اصلی (chief cells) و سلولهای اکسی فیل (oxyphil cells) .

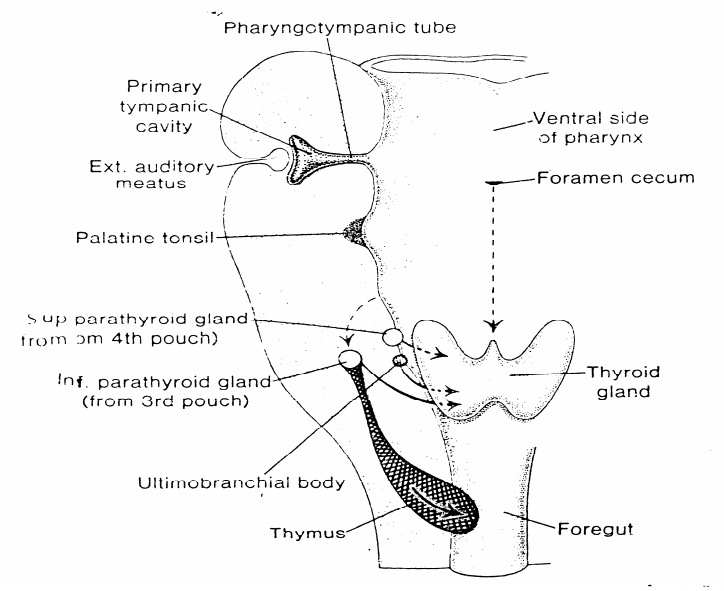
سلولهای اصلی سلولهای چند وجهی کوچکی می باشند که دارای هسته وزیکولر و سیتوپلاسم کمی ائوزینوفیل بوده و رنگ پذیری کمی دارند . بررسی این سلولها با میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که سیتوپلاسم آنها دارای گرانولهای نامنظم به قطر ۴۰۰ – ۲۰۰ نانومتر می باشد این گرانولها از نوع ترشحی بوده و حاوی هورمون پاراتیروئید می باشند که شکل فعال آن یک پلی پپتید می باشد سلولهای اکسی فیل از تعداد کمتری برخوردارند. آنها چند وجهی و بزرکترند و سیتوپلاسم شان دارای میتوکندریهای اسیدوفیل فراوانی می باشد که دارای ستیغ های متعدد . عمل سلولهای اکسی فیل شناخته نشده است.

با افزایش سن سلولهای چربی جای سلولهای ترشحی را می گیرند . سلولهای چربی بیش از ۵۰٪ از حجم غده را در افراد مسن اشغال می نمایند.

در هیپرپاراتیروئیدیسم (پرکاری پاراتیروئید) غلظت فسفر خون کاهش و غلظت کلسیم آن افزایش می یابد.
این امر اغلب باعث رسوب پاتولوژیک کلسیم در ارگانهای مختلف مانند کلیه و شریانها می گردد. بیماری استخوانی ای که بعلت هیپرپاراتیروئیدیسم ایجاد شده و با افزایش تعداد استئوکلاسها و کیستهای استخوانی متعدد مشخص می گردد cystica osteitis fibrosa نام دارد. استخوانهای افراد مبتلا به این بیماری مقاومت کمتری داشته و مستعد شکستگی هستند.
هیپوپاراتیروئیدیسم (کم کاری پاراتیروئید) باعث افزایش غلظت فسفر و کاهش غلظت کلسیم خون می گردد. در این بیماری استخوانها متراکم تر و مینرالیزه تر می شوند. این حالت منجر به انقباض اسپاستیک عضلات مخطط و تشنجات همه گیر که کزاز یا تتانی (tetany) نام دارد می گردند. این علائم بعلت افزایش میزان تحریک پذیری سیستم عصبی که از کاهش کلسیم خون ناشی می گردد بوجود می آیند . بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم با نمکهای کلسیم و ویتامین D تحت درمان قرار می گیرند.

جنین شناسی و تکامل

غده پاراتیروئید در ارتباط نزدیک با تیموس از سلولهای اندودرمی بن بست سوم وچهارم حلقی (برانشی) ساخته می شود.
سومین وچهارمین بن بست حلقی در انتهای دورخود بتوسط ساختمانهای بال پشتی و بال شکمی مشخص می شوند .در هفته پنجم پوشش اندودرمی بال پشتی سومین بن بست حلقی به غده پاراتیروئید تحتانی تمایز می یابد در حالی که بال شکمی تیموس را درست می کند . هر دوبال تازه تشکیل شده ارتباط خود را با دیواره حلق از دست می دهند.
سپس تیموس در جهت دمی ومیانی مهاجرت وپاراتیروئید تحتانی را با خود می کشدوبه سمت موقعیت نهائی خود در قفسه سینه ویکی شدن دو بال تیموس با هم جابجا می شود.بافت پاراتیروئید سومین بن بست بالاخره در سطح پشتی غده تیروئید قرار گرفته ودر افراد بالغ غده پاراتیروئید تحتانی (Inferior parathyroid) را می سازد.غده پاراتیروئید فوقانی (superior parathyroid) از پوشش قسمت پشتی بن بست چهارم ساخته می شود. وضعیت تکامل بخش شکمی بن بست چهارم نامشخص است .
وقتی که پاراتیروئید فوقانی ارتباط خود را با دیواره حلق از دست داد به تیروئید که در حال نزول است متصل می شود ونهایتاً در سطح پشتی این غده بصورت غده پاراتیروئید بالائی قرار می گیرد،باتوجه به اینکه بن بست سوم حلقی بالاتر از بن بست چهارم حلقی قرار دارد همانطور که ذکر شد غده پاراتیروئید تحتانی از سومین زوج بن بست های حلقی بوجود می آید وسپس همراه تیموس به طرف پائین کشیده می شود که در نتیجه در ناحیه تحتانی تراز غده پاراتیروئید فوقانی که از چهارمین زوج بن بستهای حلقی بوجود می آید ودر سطح پشتی تیروئید جایگزین می شود قرار می گیرد.(شکل ۱)



شکل۱ : نمایش شمائی مهاجرت غدد تیموس، پاراتیروئید وجسم اولتیمو برانشیال، غده تیروئید از محاذات سوراخ کور منشآء گرفته وبه محاذات اولین حلقه های شش نای پائین می آید.

هورمون شناسی و متابولیسم

کنترل تعادل کلسیم :

حساسیت فوق العاده زیاد انسان به تغییرات غلظت کلسیم مایعات خارج سلولی ایجاب می نماید که غلظت این عنصر در دامنه محدودی تثبیت گردد . دو هورمون PTH و 1,25(OH)2D در هومو ستاز کلسیم نقش اصلی را ایفا می نمایند . دو عامل دیگر یعنی کلسی تونین وپروتئین مشابه هورمون پاراتیروئید PTH rp (PTH related Protein) نیز در این پدیده دخالت دارند .

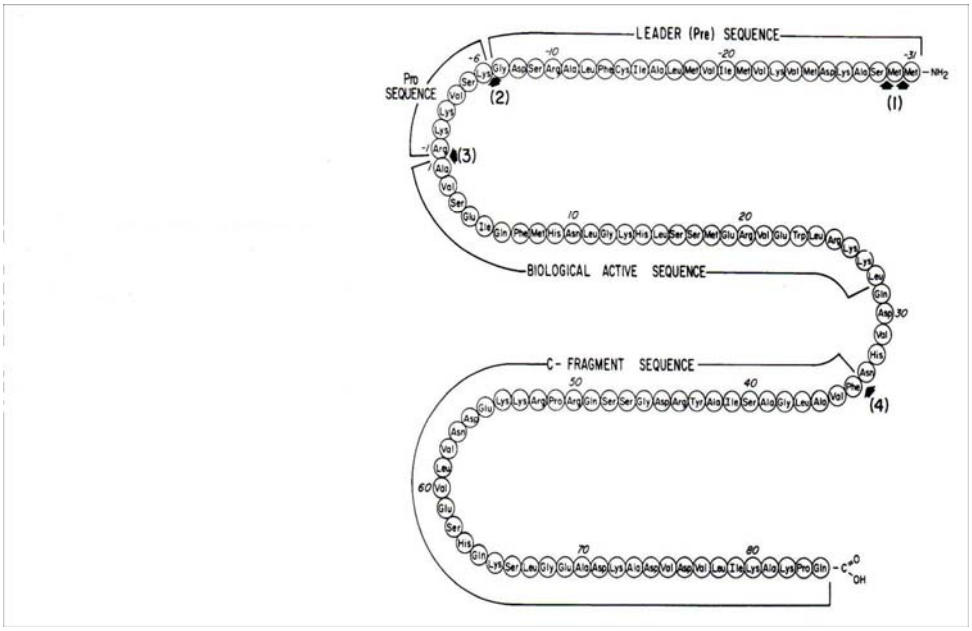
هورمون پارا تیروئید : PTH

سلولهای پاراتیروئید بر حسب شرایط ،بروش های متعددی قادرند که PTH مورد نیاز بدن را تامین نمایند . برای مثال ،با بروز هیپو کلسمی به فاصله کوتاهی (چند دقیقه) PTH از پیش ساخته شده و موجود در سلولها ترشح می شود . چنانچه هیپوکلسمی ادامه پیدا کند ،با القاء تولید mRNA هورمون (در فاصله زمانی چند ساعته) و نهایتا تولید و ترشح PTH مشکل مرتفع میگردد. در فاصله زمانی طولانی تر مثلا چند روز ،با افزایش تعداد سلولها و حجم غدد پاراتیروئید ، PTH بیشتری تولید و ترشح می گردد .

بیوسنتز PTH

PTH پپتیدی متشکل از ۸۴ آمینو اسید با وزن ملکولی ۹/۵ KDa است که ابتدا به صورت پره – پرو هورمون متشکل از ۱۱۵ آمینواسید در سلولهای غدد پاراتیروئید تولید می گردد . ژن آن بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد . پره- پرو

هورمون (شکل .....) پس از تولید در ریبوزومها ،در مسیر عبور از شبکه آندوپلاسمی ۲۵ آمینو اسید از انتهای آمین خود را از دست می دهد و به پرو –PTH تبدیل میگردد . در دستگاه گلژی ،۶ آمینواسید دیگر هم از همان انتهای آمین برداشت می شود و بدین ترتیب PTH بالغ تولید میگردد. مراحل تبدیل پره – پرو– هورمون به هورمون بالغ در روند آماده سازی و ترشح هورمون از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد . مطالعات به عمل آمده در یک خانواده که موتاسیون در ژن PTH آنان در ناحیه پره – پرو بوده ،نشان داده است که این افراد در نقل و انتقال داخل سلولی و همچنین ترشح PTH دچار مشکل بوده و دچار هیپوپاراتیروئیدیسم می باشند .



سرنوشت نهائی PTH بالغ در سلولهای پاراتیروئید در یکی از سه مسیر ، ۱– ترشح به بیرون از سلول ، ۲– ذخیره در داخل سلول ، و بالاخره ۳– تخریب داخل سلولی مشخص می گردد . فعالیت کامل بیولوژیک این هورمون در ثلث سر آمین آن (PTH 1-34) نهفته است و آمینواسیدهای ۳۴–۲۵ در اتصال هورمون به گیرنده های مربوطه دخالت دارند . مطالعات انجام شده با انواع سنتتیک قطعات موسوم به انتهای آمین نشان داده است که قطعه کوچک (PTH1-11) قادر است که گیرنده ها را فعال نماید .

کنترل ساخت و متابولیسم PTH

تولید PTH و پیش سازهای آن در سلولهای غدد پاراتیروئید تحت کنترل عوامل مختلفی است ، مهمترین عامل غلظت کلسیم در ECF است که به نظر می رسد در مراحل رونویسی ژن و پایدارای mRNA تولیدی دخالت می نماید (شکل)

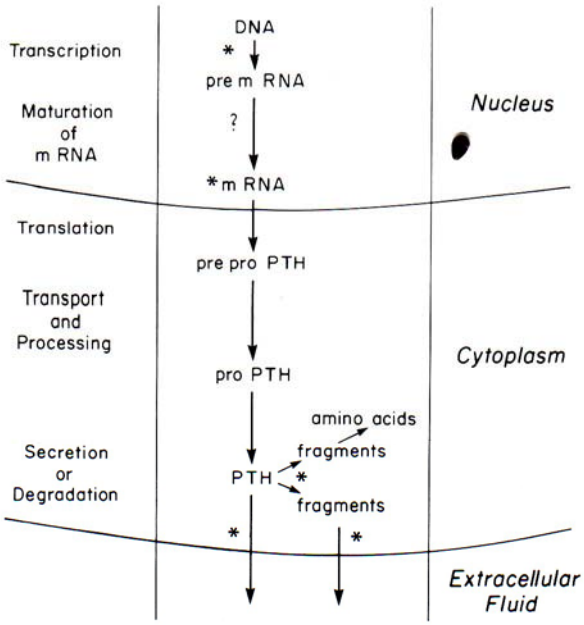


FIGURE 52-2. Scheme of the sites of calcium regulation for PTH biosynthesis, intraglandular metabolism, and secretion. Sites known to be influenced by calcium are denoted by (*). These include reversible reduction of preproPTH mRNA levels by elevated extracellular fluid calcium levels acting on preproPTH gene transcription, increase in the production and release of COOH-terminal fragments by elevated calcium levels, and increase in secretion of the mature form of PTH by reduction in extracellular fluid calcium concentration. Whether calcium acts to alter the splicing of the pre-mRNA or the turnover of mature mRNA is presently unclear and is denoted by (?).

کلسیم ECF چنانچه در حد نرمال باشد قویا از بیان ژن PTH ممانعت بعمل می آورد . برعکس هیپوکلسمی بفاصله چند ساعت نسخه برداری از ژن را افزایش می دهد . عامل دیگر 1,25(OH)2D است که با اتصال به مناطق خاصی در ژن PTH ، رو نویسی آن را مهار و نهایتا ترشح PTH را مهار می نمایند . بر همین اساس است که از ویتامین D و یا آنالگهای متابولیتهای آن در درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی استفاده می شود .

تجربیات انجام شده نشان میدهد که روند تخریب داخل سلولی هورمون و پیش سازهای آن هم در ارتباط با غلظت کلسیم است . در حالت عادی مقدار قابل توجهی از هورمون تولیدی سلول ، مسیر تخریب را طی می نماید در حالی که در هیپوکلسمی ، مقدار بیشتری از پرو ویتامین تولیدی به PTH بالغ تبدیل و سپس ترشح می گردد . آنزیم های پروتولیتک مختلف مثل کاتپسین B وD که در تجزیه ملکول PTH دخالت می نمایند در سلولهای غدد پاراتیروئید شناسائی شده اند . ملکول PTH تحت تاثیر کاتپسین B ابتدا بدوقطعه ، PTH 1-36 و PTH 37-84 شکسته می شود قطعه PTH 1-36 طی مراحلی به قطعات کوچکتر تبدیل و بدون اینکه وارد پلاسما گردد از بین می رود ، در حالیکه قطعه PTH 37-84 وارد پلاسما شده و بخش مهمی از PTH پلاسمائی راتشکیل می دهد . این قطعه فاقد هر گونه فعالیت بیولوژیک می باشد .

سرنوشت PTH ترشح شده بداخل پلاسما هم تا حدودی شبیه به آنچه که فوقا اشاره شد می باشد . نیمه عمر هورمون در حدود ۱۰ دقیقه است و بسرعت توسط کبد (احتمالا توسط سلولهای کوپفر) و احتمالا کلیه ها به قطعات مربوطه شکسته می شود .

قطعه موسوم به سرآمین (PTH 1-36) به اجزاء کوچکتر تقسیم و نهایتا توسط کلیه از بدن دفع می گردد . قطعه موسوم به سرکربوکسی (PTH 37-84) مدت طولانی تری در پلاسما باقی می ماند ، کاتابولیسم هورمون در جریان خون پدیده ای است که تحت کنترل کلسیم پلاسماو هر عامل دیگری نیست و با روند خاص خود ادامه می یابد .

از مجموع مطالب ذکر شده چنین می توان نتیجه گیری کرد که ، PTH موجود در پلاسما از نظر ساختمانی یک حالت هتروژن دارد بدین معنی که قسمت اعظم آن از قطعات غیر فعال موسوم به سر کربوکسی تشکیل شده است . که ناشی از تخریب PTH در غدد پاراتیروئید و یا تخریب PTH بالغ در پلاسما می باشد . با ابداع و بکارگیری روش موسوم به آنتی بادی دوبل(Double-antibody assay) تصور می شد که مشکلات اندازه گیری PTH مرتفع و توانایی اندازه گیری PTH بالغ (PTH 1-84) را پیدا کرده اند . لکن گزارشاتی مبنی بر حضور نوعی از PTH (PTH 7-84) در پلاسما که اثر تداخلی در این روش دارد این تصور مخدوش شده است . امروزه بیشتر سعی می شود تا به تکنیک های جدید اندازه گیری PTH مبنی بر دخالت اپی توپ های انتهای آمین ملکول دست یابند .

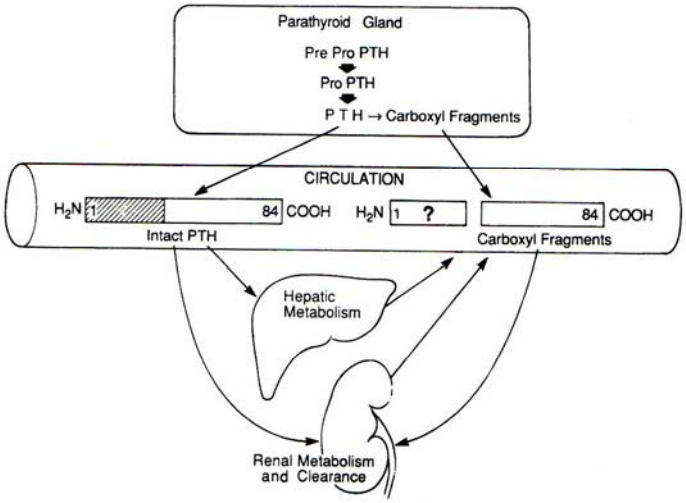


FIGURE **39-11.** Secretion, metabolism, clearance, and circulating forms of PTH. Both intact PTH and inactive fragments containing the middle and carboxyl (C)-terminal amino acids are secreted by the parathyroid glands. These inactive fragments are also produced by peripheral metabolism of intact PTH by the liver and kidneys. Carboxyl fragments are cleared by the kidneys by glomerular filtration. The half-life and concentration of intact hormone are small compared with those of inactive fragments. (From Endres, D.B., Villanueva, R., Sharp, C.F., Jr., Singer, F.R.: Measurement of parathyroid hormone. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., *18*: 611–629, 1989.)

کنترل ترشح PTH :

مهمترین عامل کنترل ترشح PTH از غدد پاراتیروئید ، غلظت کلسیم یونیزه مایعات خارج سلولی است . در شرایط پایدار غلظت پلاسمائی PTH در حدود $10-50\ ^{pg}/_{m1}$ است و چنانچه غلظت کلسیم یونیزه پلاسما به کمتر از $1/2\ ^{mmol}/_{l}$ $(4/8\ ^{mg}/_{d1})$ کاهش یابد ، غدد پاراتیروئید تحریک شده و مقدار بیشتری هورمون ترشح می نمایند . با افزایش غلظت کلسیم یونیزه پلاسما ، بتدریج ترشح PTH کاهش می یابد ، چنانچه غلظت کلسیم یونیزه پلاسما به $3\ ^{mmol}/_{l}$ یا $(12\ ^{mg}/_{d1})$برسد تقریبا ترشح PTH قطع می گردد . در سطح سلولهای پاراتیروئید حساسه های (sensors) کلسیم متصل به پروتئین G وجود دارد . چنانچه کلسیم به ناحیه خارجی این حساسه های متصل گردد از طریق فعال شدن فسفولیپاز C ، تولید اینوزیتول تری فسفات ، افزایش کلسیم یونیزه داخل سلولی ، ترشح PTH مهار می گردد این رسپتورها در سلولهای C تیروئید (ترشح کننده کلسی تونین) ، مغز و کلیه نیز وجود دارند .

سه عامل دیگر یعنی منیزیم ، ویتامین D و فسفات هم بر ترشح PTH تاثیر دارند . تغییرات غلظت منیزیم پلاسما اثراتی مشابه تغییرات کلسیم پلاسما بر ترشح PTH دارد . مورد استثنا ، هیپومنیزیمی مزمن شدید در افراد الکلیک است که با کاهش ترشح PTH همراه می باشد ، لازم به ذکر است که اثرات غلظت منیزیم بر کنترل ترشح PTH زمانی بروز می نماید که تغییرات بسیار شدید باشد . تغییرات کم و یا در حد متوسط اثر چندانی بر ترشح PTH ندارد . فرم فعال ویتامین

1,25(OH)2D, D از تولید و ترشح PTH جلوگیری می نماید . بر عکس ، افزایش میزان فسفاتهای پلاسمائی سبب کاهش کلسیم یونیزه پلاسما و در نتیجه تحریک پاراتیروئید و ترشح بیشتر PTH می گردد . ممکن است که افزایش فسفاتها از طریق ممانعت در هیدروکسیلاسیون ویتامین D نیز در تولید PTH بیشتر دخالت نماید .

اثرات بیولوژیکPTH

در شرایط پایدار ، هورمون PTH با تنظیم غیر مستقیم جذب روده ای کلسیم و ممانعت از دفع این عنصر از طریق کلیه ها بر متابولیسم کلسیم دخالت می نماید . در شرایط خاص ، زمانیکه غلظت کلسیم پلاسما کاهش یابد ، هورمون با تاثیر بر سلولهای استخوانی و بسیج کلسیم ذخیره در استخوانها برای تثبیت غلظت کلسیم پلاسما اقدام می نماید .

سه نوع رسپتور برای PTH در سلولهای هدف شناسائی شده اند . متداولترین آنها PTH 1R و یا PTH / PTHrp رسپتور است که از گروه رسپتورهای متصل به پروتئین $G-$ ($PGCR_S$) است این پروتئین متشکل از ۵۰۰ آمینو اسید است و بهر دو هورمون PTH و PTH rp بطور یکسان پاسخ می دهد . قسمت خارج سلولی رسپتور مخصوص اتصال به هورمون است ، قسمت داخل سلولی آن پس از فعال شدن رسپتور وسیله هورمون به پروتئین G- متصل شده و پیام را به عوامل داخل سلولی از طریق پیامبرهای ثانویه منتقل می نماید .

از خصوصیات PTH 1R این است که با بیش از یک نوع پروتئین G- و مسیر پروتئین کینازی مرتبط می باشد . همین مسئله اثرات متفاوت هورمون در بافتهای مختلف را تا اندازه ای توجیه می کند . تحریک پروتئین کینازهای A , C و کانالهای کلسیم مسئول پاره ای از پاسخ های بافتی به هورمون می باشد . این پاسخ ها شامل مهار انتقال فسفات و بیکربنات ، افزایش انتقال کلسیم و فعال کردن آنزیم $1-\alpha$ هیدورکسیلاز در کلیه ها است . با فعال کردن معاوضه Na^+ / Ca^{2+} در قسمت دیستال و تقویت جابجائی درون سلولی کانالهای کلسیم از پیش ساخته شده به سمت غشاء اپیکال این سلولها ، باز جذب کلسیم افزایش می یابد . پدیده های بیوشیمیائی دیگری که منجر به کاهش هم انتقالی فسفات وابسته به سدیم در سطح اپیکال سلولهای توبولی توسط PTH صورت می پذیرد و در نتیجه از جذب فسفاتها در کلیه ممانعت بعمل می آورد .

در استخوان ، باعث افزایش تولید کلاژن ، افزایش فعالیت آنزیم های آلکالین – فسفاتاز ، اورنیتین دکربوکسیلاز ، سیترات دکربوکسیلاز و گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز می گردد . بعلاوه تولید DNA ، پروتئین ها و فسفولیپیدها و نقل و انتقال فسفات و کلسیم نیز افزایش می یابد . در مجموع اثرات بیوشیمیائی هورمون را میتوان شرکت در باز سازی استخوان و دخالت در هوموستاز کلسیم خلاصه نمود . PTH 2R ، در مغز ، پانکراس و چند بافت دیگر شناسائی شده است و تنها به PTH حساس است امروزه مشخص شده است که یک پپتید ۳۹ آمینواسیدی موسوم به TIP-39 (Tubular Infundibular Peptide) که از هیپوتالاموس ترشح می گردد می تواند نیز به این رستپور متصل گردد .

CPTH-R در واقع سومین نوع رسپتور PTH است که قطعات موسوم به سرکربوکسی به آن متصل می شوند . قطعاتی از ملکول PTH که به تفاوت تعدادی از آمینو اسیدهای انتهای آمین خود را از دست داده اند در صورت اتصال به CPTH-R قادرند اثرات بیولوژیک PTH بالغ و یا قطعه موسوم به سرآمین (PTH1-34) را مهار نمایند .

در مجموع اثرات PTH را می توان چنین خلاصه نمود . در کلیه ها PTH سبب افزایش باز جذب کلسیم در ناحیه دیستال ، جلوگیری از باز جذب فسفاتها در ناحیه پروگزیمال و تحریک واکنش تبدیل 25(OH)D به 1,25(OH)2D . کاهش شدید و طولانی مدت کلسیم پلاسما و یا چنانچه PTH بعنوان دارو مصرف شود ، با تحریک استئوبلاستها و آزاد سازی عوامل محرک استئوکلاستها ،پدیده تخریب استخوان را تشدید وکلسیم و فسفاتهای حاصل وارد مایعات خارج سلولی میگردد. ورود فسفاتها به مایعات خارج سلولی سبب هیپرفسفاتمی موقتی میگردد چرا که هورمون به طور هم زمان دفع ادراری فسفاتها را تشدید می نماید .

اثرات همزمان PTH بر کلیه ها و استخوانها بطور مستقیم و بر روده ها به طور غیر مستقیم سبب افزایش کلسیم تام و کلسیم یونیزه و کاهش فسفاتهای پلاسمایی میگردد . دفع ادراری کلسیم و فسفاتها هر دو افزایش می یابد . افزایش دفع ادراری کلسیم علیرغم افزایش باز جذب توبولی آن را چنین می توان خلاصه نمود .بدلیل افزایش کلسیم خون میزان کلسیم ارائه شده به سلولهای توبولی بیشتر از توان باز جذب آنها است و به همین دلیل مقداری از کلسیم هم از طریق ادرار دفع میگردد . در شرایط عادی ، با افزایش کلسیم پلاسما و از طریق یک کنترل پس از نورد منفی ،ترشح PTH کاهش و یا قطع شده و بدین ترتیب هوموستاز کلسیم برقرار می گردد .

پروتئین مشابه پاراتورمون :

این پروتئین در واقع یک فاکتور پاراکرین محسوب می گردد . سلولهای متفاوتی مثل مغز ، پانکراس ، قلب ، ریه ، پلاسنتا ، سلولهای آندوتلیال و ماهیچه های صاف قادرند آنرا تولید نمایند . در غدد پستانی به مقدار فراوان تولید و بداخل شیر ترشح می گردد . در شیر گاو و شیر انسان ، اگر چه نقش فیزیولوژیک آن مشخص نیست لکن به مقدار قابل توجهی وجود دارد .

PTH و PTH rp اگر چه دو ترکیب مجزا هستند و توسط ژنهای متفاوتی تولید می گردند اما در نحوه عمل و از نظر ساختمانی تا اندازه ای شبیه اند . (شکل)

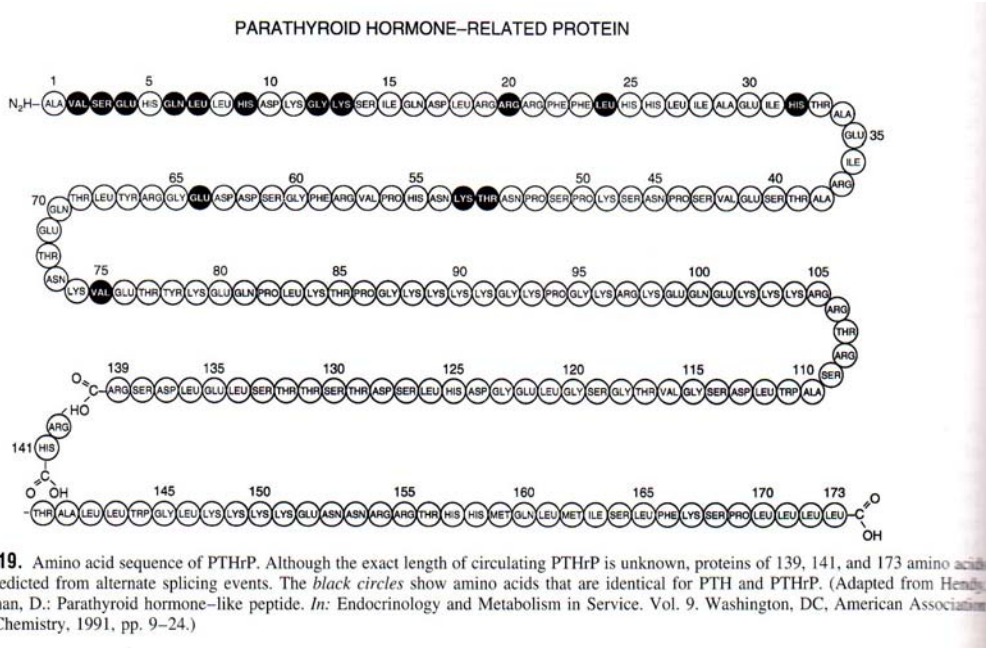


FIGURE **39-19.** Amino acid sequence of PTHrP. Although the exact length of circulating PTHrP is unknown, proteins of 139, 141, and 173 amino acids have been predicted from alternate splicing events. The *black circles* show amino acids that are identical for PTH and PTHrP. (Adapted from Hendy, G.N., Goltzman, D.: Parathyroid hormone–like peptide. *In:* Endocrinology and Metabolism in Service. Vol. 9. Washington, DC, American Association for Clinical Chemistry, 1991, pp. 9–24.)

ساختمان ژن PTH rp در مقایسه با ژن PTH پیچیده تر است وتعداد اگزون های بیشتری دارد . PTH rp را بصورت پروتئین های متشکل از ۱۳۹،۱۴۱،۱۷۳ آمینو اسید شناسائی کرده اند . علاوه بر این انواع دیگری که حاصل تغییرات ملکولی پس از تولید می باشد هم گزارش شده است . خصوصیات بیولوژیکی انواع PTH rp و همچنین حضور آنها در پلاسما مسائلی است که تحت بررسی می باشد . بعنوان یک فاکتور پاراکرین ، بطور کلی تولید ، عمل فیزیولوژیک و تخریب ملکولی آن بطور محلی صورت می پذیرد .

بر اساس مطالعات انجام شده ، این ترکیب در جنین حیوانات در انتقال کلسیم از جفت دخالت دارد اما در فرم بالغ آنها نقش قابل توجهی در متابولیسم کلسیم ایفا نمی نماید . در بعضی از بدخیمی ها خصوصا در بدخیمی های با منشاء سلولهای پوششی بدلیل افزایش تولید سبب هیپرکلسمی می گردد . به نظر می رسد که بیشترین اثرات فیزیولوژیک PTH rp در سیر تکاملی و تشکیل استخوانهای جنینی است مطالعات بعمل آمده در موش نشان داده است که فقدان ژن PTH rp بصورت هموزیگوت و یا اختلال در ژن گیرنده PTH باعث بروز تغییر فرم های اسکلتی کشنده می شود .

ویتامین D

شیمی و سنتز :

از نقطه نظر ساختمان شیمیایی ویتامین D و متابولیتها آن عضو گروه سکواستروئیدها(Secosteroides)) هستند و بدو گروه کلی کلسیفرول و آرگو کلسیفرول تقسیم میگردند. (شکل) سکواستروئیدها، گروهی از استروئیدهاهستند که یکی از حلقه های ساختمانی آنها شکسته شده .

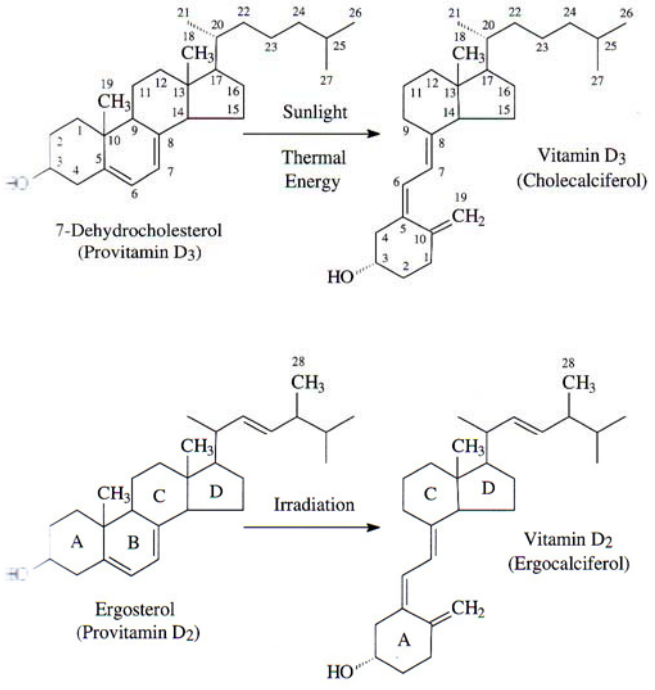


FIGURE **39-15.** Structure of vitamin D_3 (cholecalciferol) and vitamin D_2 (ergocalciferol) and their precursors. 7-Cholecalciferol is produced in the skin from 7-dehydrocholesterol on exposure to sunlight. Ergocalciferol is produced commercially by irradiation of ergosterol. (Adapted from Holick, M.F., Adams, J.S.: Vitamin D metabolism and biological function. *In:* Metabolic Bone Disease. 2nd ed. L.V. Avioli, S.M. Krane, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990, pp. 155–195.)

کلی کلسیفرول :ویتامین D_3 – پیش ساز ویتامین D_3 ترکیبی است بنام ۷- دهیدروکلسترول که در پوست یافت می شود و تحت تاثیر قسمتی از طیف نور خورشید (UVB=$315^{nm.}$ -290) وطی دو پدیده شیمیایی ، Photolysis و Thermal isomerization به ویتامین D_3 تبدیل میگردد . کلی کلسیفرول پس از تولید در پوست به جریان خون منتقل وبا پروتئین اختصاصی بنام DBP (ViT.- D Binding Protein) که یک α – گلبولین است ودر کبد تولید می شود متصل شده و نقل وانتقال مییابد . عواملی مثل ، سن ، فصل ، موقعیت جغرافیائی و شدت پیگمانتاسیون پوست در میزان تولید ویتامین D_3 دخالت دارند .

ارگو کلسیفرول :ویتامین D_2 – از Irridation ارگوسترول که عمدتا در قارچها وجود دارد تولید میگردد تنها تفاوت ویتامین D_2 با ویتامین D_3 وجود یک باند مضاعف بین کربن های۲۳و۲۲ و حضور یک گروه متیل روی کربن شماره ۲۴ آن می باشد.

تغییرات شیمیایی بعدی که منجر به تولید فرم فعال ویتامین D میگردد برای هر دو ترکیب D_2 و D_3 یکسان است و لذا در اغلب نوشتجات پزشکی با حذف اعداد ،ترکیبات واسطه ای و نهائی را تنها با حرف D نشان میدهند .

غذاهای حاوی ویتامین D شامل روغن کبد ماهی ، زرده تخم مرغ ،جگر ، کره و تا اندازه ای شیر می باشد . قبل از متداول شدن تکنیک غنی سازی موادغذائی از ویتامین D ،بیشتر ویتامین D مورد نیاز از آنچه که در پوست تولید می شد تامین می گردید. چنانچه تماس با نور خورشید کافی باشد نیازی به دریافت این ترکیب از طریق مواد غذائی نیست و بهمین دلیل قرار دادن این ترکیب در گروه ویتامین ها مورد سئوال می باشد .

با تغییر در شیوه زندگی و تماس کمتر با نور خورشید امروزه ضرورت دارد که حداقل مقداری از نیاز به این ویتامین از غذاها تامین گردد . بهمین منظور بعضی از مواد غذائی خصوصا شیر را با این ویتامین غنی می سازند. گروه های در معرض خطر کمبود این ویتامین را بیشترنوزادانی که با شیر مادر تغذیه میشوند ، افراد مسن و بالاخره افرادی که از رژیم غذائی گیاهی استفاده می کنند(حتی شیرو تخم مرغ را استفاده نمیکنند) تشکیل میدهند . میزان نیاز روزانه (RDA) به این ویتامین معادل $400^{iu} = 10^{ug}$ می باشد .

متابولیسم ویتامین D :

هر دو ترکیب ،ویتامین D_2 و D_3 ابتدا به 25 (OH)D و پس به $1,25\,(OH)_2 D$ متابولیزه میگردند . شکل

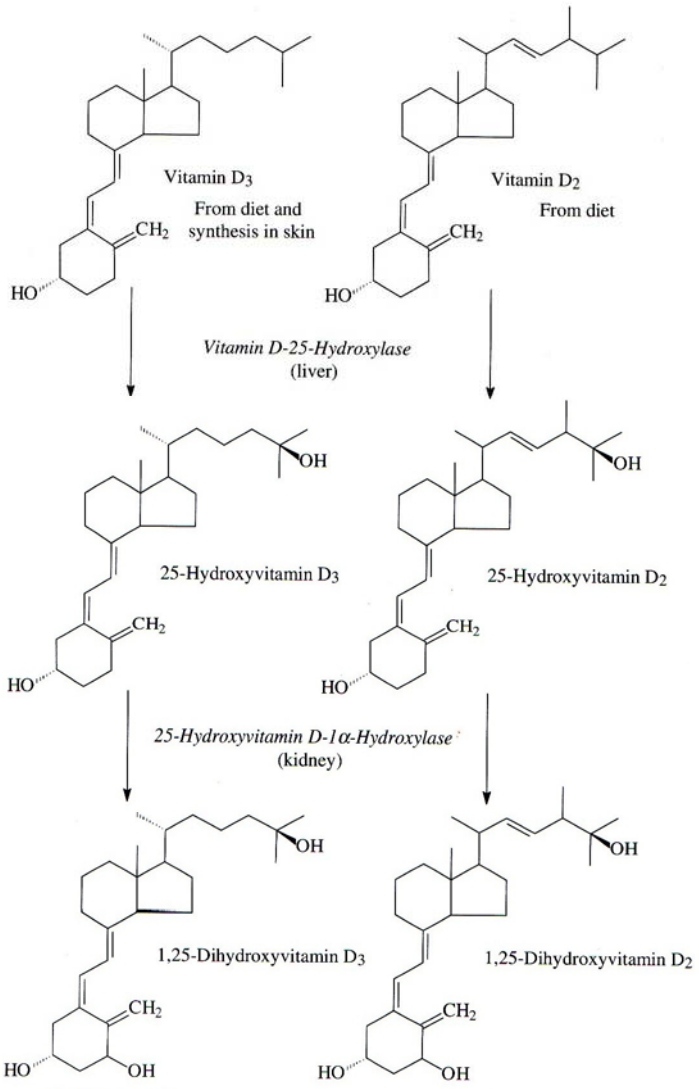


FIGURE 39-16. Metabolism of vitamin D. Vitamin D_2 and vitamin D_3 are enzymatically hydroxylated to 25-hydroxyvitamin D in the liver and 1,25-dihydroxyvitamin D by the kidneys. 1,25-Dihydroxyvitamin D_2 and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 are the biologically active forms of vitamin D.

اولین مرحله هیدروکسیلاسیون در کبد و تحت تاثیر آنزیم میکروزومی میتوکندریایی موسوم به ویتامینD–25–هیدروکسیلازانجام می پذیرد . محدودیتی برای انجام این واکنش وجود ندارد و تمامی محصول حاصله وارد خون شده و عمدتا (۸۸٪)بشکل متصل به DBG و بقیه بصورت متصل به آلبومین پلاسمائی انتقال می یابد . فرم آزاد این ترکیب در پلاسما بسیار ناچیز (۰/۰۳٪)است . نیمه عمر $25(OH)D$در حدود ۳–۲ هفته می باشد و از نظر مقداری ،بیش از هر ترکیب دیگر ویتامین Dدر پلاسما یافت می شود .($10-50\ ^{ng.}/_{m1}$) و فاقد هر گونه فعالیت بیولوژیکی است . در سندرم نفروتیک بدلیل دفع شدید پروتئین ها و در نتیجه دفع DBG نیمه عمر $25(OH)D$ شدیدا کاهش می یابد. در مسمومیت با ویتامین D ، این ترکیب با $1,25(OH)2D$ برای اتصال به DBG رقابت میکند . در نتیجه میزان $1,25\ (OH)2D$ آزاد افزایش می یابد . بعلاوه در مقادیر بالاD(OH)25می تواند به رسپتورهای ویتامین D متصل و باعث تحریک آنها شود .

دومین مرحله هیدروکسیلاسیون در کلیه و تحت تاثیر آنزیم متیوکند ریائی $25(OH)D$-1هیدروکسیلاز صورت می پذیرد . این آنزیم یک سیتوکروم P45o متیوکندریائی است که برای فعالیت خود نیاز به اکسیژن ملکولی و NADPH دارد . در شرایط عادی کلیه ها (سلولهای ناحیه پروگزیمال توبولها) تنها بافت تولید کننده $1,25(OH)2D$ می باشند اما در حاملگی جفت هم تا حدودی در این امر دخالت می نماید .

تنظیم متابولیسم ویتامین D

بر خلاف تولید 25(OH)D در کبد که بطور خود بخودی انجام می پذیرد ، تولید و در نتیجه میزان پلاسمائی 1,25(OH)2D شدیدا کنترل می گردد . PTH و غلظت فسفاتها در پلاسما دو عامل مهم کنترل کننده آن می باشند . PTH ، با القاء آنزیم ۱- α- هیدروکسیلاز تولید آن را افزایش و فسفاتها بر عکس سبب مهار تولید آن می گردند . کاهش کلسیم پلاسما ، بطور غیر مستقیم و از طریق افزایش میزان PTH تولید 1,25(OH)2D را تقویت می نمایند . بعلاوه این ترکیب از طریق مکانیزیم پس نورد منفی تولید خودش را کنترل می نماید .

لازم به تذکر است که در کلیه و سایر بافتها آنزیم ویتامین D -24- هیدروکسیلاز وجود دارد که می تواند 25(OH)D را به ترکیب غیر فعال 24,25(OH)2D تبدیل نماید . این ترکیب به نوبه خود بعنوان سوبسترای آنزیم۱- α هیدروکسیلاز وارد عمل شده و تبدیل به ترکیب غیر فعال 1,24,25(OH)3D می گردد . در واقع تولید این ترکیبات زمانی افزایش می یابد که نیاز بدن به1,25(OH)2D کاملا مرتفع شده باشد . در این شرایط 1,25(OH)2D آنزیم ۱- α هیدروکسیلاز را مهار و آنزیم 24- هیدروکسیلاز را فعال می نماید .

هورمونهای دیگری هم در بیوسنتز 1,25(OH)2D دخالت می نمایند . برای مثال پرولاکتین سبب افزایش و تیروکسین سبب مهار هیدروکسیلاسیون می گردند . هورمونهای کلسی تونین ، استروژن و هورمون رشد سبب افزایش غلظت پلاسمائی 1,25(OH)2D می گردند .

اثرات بیولوژیک 1,25(OH)2D

رسپتور 1,25(OH)2D از گروه بزرگ گیرنده های استروئیدی است . هورمون پس از عبور از غشاء سلول هدف با رسپتور خاص خود ، کمپلکس هورمون – رسپتور را تشکیل می دهد . کمپلکس تشکیل شده بر روی ناحیه خاصی از ملکول DNA متصل می گردد و با تغییر فعالیت ژن ، تولید پروتئین های خاصی را در سلول افزایش می دهد . دو پروتئین ، Calbindin-D28k , Calbindi-D9k بترتیب در انتروسیت ها و سلولهای ناحیه دیستال شناسائی شده اند که تولید آنها توسط 1,25(OH)2D القاء می گردد . پروتئین های یاد شده نقل و انتقال کلسیم در داخل سلولهای یاد شده را تسهیل می نمایند . شکل ( )

کلسی تونین Calcitonin

ساختمان

یک پپتید متشکل از ۳۲ آمینو اسید است که در سلولهای پارافولیکولر (سلولهای C) تیروئید و بدواً بصورت پره- پرو- کلسی تونین تولید می گردد . در انسان تیروئید مهمترین منبع تولید و ترشح کلسی تونین محسوب میگردد .

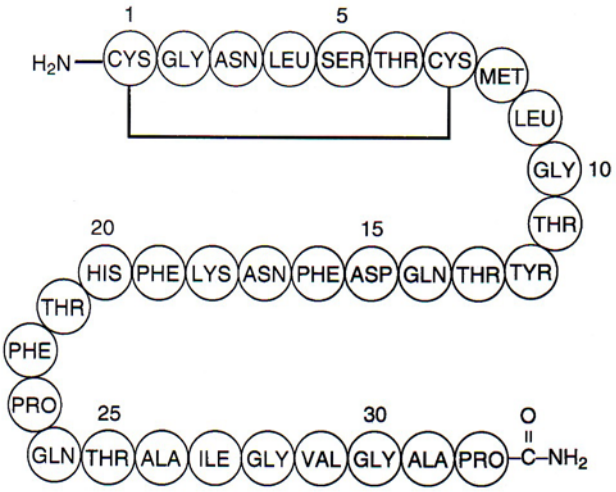


FIGURE **39-18.** Amino acid sequence of calcitonin.

در گونه های مختلف جانوری ردیف اسیدهای آمینه این هورمون نسبتا متفاوت است . کلسی تونین بدست آمده از ماهی آزاد که مصرف داروئی هم دارد بین ۱۰۰–۱۰ برابر کلسی تونین مهره داران قدرت کاهش کلسیم پلاسما را دارا می باشد . برای کلسی تونین دو ژن α و β شناسائی شده است . کنترل رونویسی این ژنها نسبتا پیچیده است . از رونویسی ژن α دو نوع mRNA تولید می گردد . یکی از این دو پس از ترجمه ، پروتئین پیش ساز کلسی تونین را تولید می کند و دیگری ترکیب دیگری موسوم به CGRP (Calcitonin – gene – related protein) را . رونویسی ژن β (ژن CGRP-2) ، منجر به تولید کلسی تونین نمی گردد اما ترجمه mRNA تولیدی از آن در سیستم اعصاب مرکزی سبب تولید CGRP می گردد . اثرات متفاوت فیزیولوژیک مثل نقش تکوینی در سیستم اعصاب مرکزی ، اثرات قلبی عروقی و هچنین در انتقال ایمپالس های مربوط به چشائی به CGRPنسبت داده شده است ، بنظر می رسد کهCGRP به همراه ماده P – (Sabstance P) می تواند سبب وازودیلاتاسیون عروقی گردد .

اگر چه کلسی تونین در بعضی از پستانداران بعنوان یک آنتاگونیست PTH عمل می نماید . لکن اهمیت فیزیولوژیک آن در انسان حداقل در هوموستاز کلسیم نسبتا محدود می باشد . ارزش کلینیکی این ترکیب امروزه بیشتر در استفاده از آن بعنوان یک تومور مارکر در بررسی مدولاری کارسینومای تیروئید و همچنین بعنوان یک داروی کمکی در درمان هیپرکلسمی شدید و بیماری استخوانی پاژه (Paget) خلاصه می گردد .

ترشح کلسی تونین زمانی آغاز می گردد که غلظت کلسیم پلاسمائی به بیشتر از $9/5 \, mg/dl$ افزایش یابد . بتدریج با افزایش میزان کلسیم پلاسما ترشح کلسی تونین نیز بطور خطی افزایش می یابد . برخلاف بسیاری از پارامترهای موثر بر فعالیت استئوکلاست ها ، این هورمون بطور مستقیم بر روی استئوکلاست ها اثر می کند . کلسی تونین با کاهش تعداد استئوکلاست ها سبب کاهش تخریب استخوانی میگردد . بعلاوه با اثر بر رسپتورهای مخصوص خود در سلولهای دیستال توبولهای کلیوی از باز جذب کلسیم ممانعت بعمل می آورد . بطوریکه فوقا نیز اشاره شده ، اثرات این هورمون در هوموستاز کلسیم در شرایط پایدار مورد سئوال می باشد . برخی از پژوهشگران از آن بعنوان عامل حمایتی از استخوان های مادران در دوران آبستنی نام برده اند . گیرنده های کلسی تونین با ساختمانی مشابه به گیرنده PTH / PTHrp علاوه بر سلولهای یاد شده (استئوکلاستها و دیستال کلیوی) در بافتهای دیگر مثل مغز ، دستگاه گوارش و دستگاه ایمنی نیز شناسائی شده اند . به نظر میرسد که کلسی تونین بطور مستقیم بر سلولهای ناحیه هیپوتالاموس و ساختمانهای وابسته اثر کرده و دارای خاصیت ضد درد می باشد . یکی دیگر از فعالیتهای فیزیولوژیک نسبت داده به کلسی تونین این است که این هورمون در موقع صرف غذا و در ادامه به موقع جذب مواد غذائی از روده ، در پاسخ به ترشح هورمونهای گوارشی (گاسترین – سکرتین ، CCK و ....) ترشح می گردد و از نوسانات شدید غلظت کلسیم پلاسمائی ممانعت بعمل می آورد . سطح پلاسمائی کلسی تونین در مردان در مقایسه با زنان بیشتر است و این مسئله ایست که بعضی از محققین سعی داشته اند شیوع بیشتر بیماری پوکی استخوان را در زنان بر این

اساس توجیه نمایند . اما نتایج تحقیقات گزارش شده نشان داده است که تجویز کلسی تونین اثرات درمانی قابل توجهی را در این بیماران به همراه نداشته است .

کلسیم : Calcium

انتشار کلسیم در بدن .

از نقطه نظر مقداری ، کلسیم مهمترین عنصر معدنی بدن است بطوریکه در بدن انسان سالم و بالغ بیشتر از یک کیلوگرم کلسیم وجود دارد . در حدود ۹۹٪ کلسیم بدن در بافت استخوانی به صورت کریستالهای موسوم به هیدروکسی آپاتیت $[Ca_{10}(Po4)_6(oH)_2]$ و بقیه در بافتهای نرم و مایعات خارج سلولی منتشر می باشد .

جدول.....

TABLE 39-1 | Distribution of Calcium, Phosphate, and Magnesium in the Body

	Relative Distribution (%)		
Tissue	Calcium	Phosphate	Magnesium
Skeleton	99	85	55
Soft tissues	1	15	45
Extracellular fluid	<0.2	<0.1	1
Total [g (mol)]	1000 (25)	600 (19.4)	25 (1.0)

(Adapted from Aurbach, G.D., Marx, S.J., Speigel, A.M.: Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. *In:* Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. J.D. Wilson, D.W. Foster, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, pp. 1397–1476.)

در خون تقریبا تمامی کلسیم در پلاسما و یا سرم با غلظتی در حدود $۹/۵ \, mg/d1$ و به سه فرم یونیزه ،متصل به پروتئینها (عمدتا آلبومین)و املاح مختلف مثل فسفاتها ، سیترات ، کربنات و لاکتات یافت می شود . جدول.....

TABLE 39-2 | Physiochemical States of Calcium, Phosphate, and Magnesium in Normal Plasma

	Approximate Per Cent of Total		
State	Calcium	Phosphate	Magnesium
Free (ionized)	50	55	55
Protein-bound	40	10	30
Complexed	10	35	15
Total (mg/dL)	8.6–10.3	2.5–4.5	1.7–2.4
(mmol/L)	2.15–2.57	0.81–1.45	0.70–0.99

(Adapted from Marshall, R.W.: Plasma fractions. *In:* Calcium Phosphate and Magnesium Metabolism. B.E.C. Nordin, Ed. London, Churchill Livingstone, 1976, pp. 162–185.)

در pH طبیعی پلاسما (۷/۴) آلبومین و بسیاری دیگر از پروتئین های پلاسمایی که نقطه ایزو الکتریک آنها کمتر از ۷/۴ است نقش آنیون را ایفا نموده و لذا قادرند کلسیم را به خود متصل سازند . بر این اساس میزان کلسیم متصل به پروتیین ها میتواند تحت تاثیر تغییرات pH قرار گیرد ، بطوریکه در آلکالوز مقدار بیشتری و در اسیدوز مقدار کمتری از کلسیم پلاسما متصل به پروتیین ها است . در کلینیک به ازای هر ۰/۱ واحد تغییر در pH ،مقدار کلسیم یونیزه پلاسما را به میزان $^{mg}/_{d1}$ ۰/۲ بیشتر و یا کمتر در نظر می گیرند .کاهش کلسیم یونیزه پلاسما موجب افزایش تحریک پذیری عصب وعضله ودر موارد شدید منجر به بروز تشنجهای تتانیک میگردد . بر عکس در هیپر کلسمی ، سرعت فعالیتهای رفلکسی دستگاه اعصاب مرکزی کمتر میگردد وممکن است در هیپر کلسمی شدید با ایجاد فلج عضلانی ، اغماء و به مرگ بیمار بیانجامد .در سندرم افزایش تهویه ریوی (Hyperventilation Syndrome) ، بدلیل دفع زیاد CO_2 از بدن ، pHمایعات خارج سلولی افزایش یافته میتواند منجر به بروز الکالوز تنفسی گردد .اختلالاتی مثل بیحسی و یا گزگز که دراین بیماران اغلب مشاهده میگردد را میتوان به کاهش کلسیم یونیزه مربوط دانست .

درشرایط عادی ، کمتر از ۲۰٪ کلسیم تام پلاسما متصل به گلبولین ها است . در برخی از بیماران مبتلا به بیماری میلوم مولتیپل ،میزان گلبولین های پلاسمائی افزایش می یابد ولذا افزایش کلسیم تام پلاسما (Hypercalcemia) د رآنان بر این اساس قابل توجیه می باشد . تغییرات غلظت آلبومین پلاسمائی بر میزان کلسیم تام پلاسما نیز قابل توجه می باشد بطوریکه باکاهش هر یک گرم آلبومین ،غلظت کلسیم تام پلاسما معادل $^{mg}/_{d1}$ ۰/۸ کاهش می یابد. امروزه بااستفاده از تکنیک ISE(Ion-Selective Electrode) میزان کلسیم یونیزه پلاسما که از نظر کلینیکی مهم می باشد قابل اندازه گیری است ونیازی به انجام محاسبات ذکر شده در فوق نمی باشد .

اعمال فیزیولوژیک کلسیم

کلسیم داخل سلولی :

اگرچه غلظت کلسیم در مایعات داخل سلولی بسیار ناچیز وکمتر از $^{1}/_{1000}$ غلظت این عنصر در مایعات خارج سلولی است لکن در اعمال بسیار مهمی دخالت دارد. از جمله ،انقباض عضلانی ،فعالیتهای ترشحی ،متابولیسم گلیکوژن وتقسیم سلولی را میتوان نام برد. کلسیم سیتوزولی عمدتاً بصورت متصل به پروتئینها ، اسیدهای دی کربوکسیلیک وفسفولیپیدها است .
۹۹٪-۹۰ کلسیم داخل سلولی در میتوکندریها وشبکه های آندوپلاسمیک وسارکوپلاسمیک منتشر می باشد .تنظیم میزان کلسیم داخل سلولی بطور کلی وهر یک از ارگانلهای داخل سلولی بطور اختصاصی بکمک سیستم های انتقال کلسیم مستقر در غشاء سلولی وغشاء ارگانلها به نحو بسیار دقیقی صورت می پذیرد .عواملی مثل بعضی از هورمونها ویا بعضی از داروها اثرات فیزیولوژیک ویا فارماکولوژیک خود را از طریق تغییر در غلظت کلسیم یونیزه سلولی ویا اجزاء سلولی اعمال می نمایند. بعلاوه ، اتصال کلسیم با کالمودولین که یک پروتئین داخل سلولی است سبب تغییر در شکل فضائی پروتئین شده ونهایتاً در فعال ویا غیر فعال کردن بعضی از آنزیم های داخل سلولی دخالت می نماید .

کلسیم خارج سلولی :

کلسیم خارج سلولی در اعمال فیزیولوژیک متفاوتی دخالت دارد مثل تامین کلسیم لازم برای معدنی شدن استخوانها ،تثبیت کلسیم داخل سلولی ، مشارکت در پدیده انعقاد خون ، تثبیت پتانسیل غشاء سلول ، تاثیر بر نفوذ پذیری وتحر یک پذیری غشاء . کاهش کلسیم یونیزه پلاسما موجب افزایش تحریک پذیری عصب وعضله ودر موارد شدید منجر به بروز تتانی می گردد. بر عکس در هیپرکلسمی ، سرعت فعالیتهای رفلکسی دستگاه اعصاب مرکزی کند می گردد.

کلسیم ذخیره در استخوان ها :

حضور مقادیر قابل توجه املاح کلسیم در بافت استخوانی سبب استحکام فوق العاده آنها شده وبه برکت همین استحکام ، استخوانها قادرند بعنوان محافظ اندام های داخلی وپایه استواری برای انقباضات عضلانی در انجام اعمال مکانیکی مهمی مثل

ایستادن ، جابجا شدن وحرکت دخالت نمایند. نقش دندانها در فرآیند آماده سازی غذا (جویدن) وهمچنین جایگزینی مستحکم آنها در استخوان فک نیز در گرو تشکیل کریستال های فسفات کلسیم می باشد .افزایش قابل توجه کلسیم بافت استخوانی از سه ماهه سوم زندگی جنینی شروع وبتدریج ادامه پیدا می کند ، بطوریکه در یک انسان سالم بیشترین دانسیته ، C استخوانی بین سنین ۳۰-۲۰ سالگی مشاهده می گردد .پس از آن با سرعتی نه بیشتر از ٪۲-۱در سال کاهش می یابد. لازم به تذکر است که علیرغم فراوانی کلسیم در بافت استخوانی تنها مقدار کمی از آن قابل برداشت (Exchangcable) می باشد که مخزن مهمی برای تامین کلسیم مایعات داخل وخارج سلولی محسوب میگردد. در صورت نیاز وبه منظور تداوم انجام اعمال فیزیولوژیک کلسیم تنها ۵ گرم از کلسیم قابل برداشت استخوانها بسرعت می تواند بسیج ومورد بهره برداری قرار گیرد.

کلسیم رژیم غذائی وجذب روده ای آن :

نیاز روزانه به کلسیم در حدود ۱۰۰۰ میلی گرم است که بیشتر از طریق مصرف شیر وفرآورده های لبنی تامین میگردد. اگرچه نیاز واقعی کمتر از میزان ذکر شده است لکن بایستی توجه داشت که به دلیل تشکیل املاح غیر محلول کلسیم ، مقداری از کلسیم مصرفی از طریق مدفوع دفع می گردد . بر این اساس حضور فسفاتها ، اکسالات وفیتات در رژیم غذائی سبب کاهش وحضور پروتئینها سبب افزایش جذب کلسیم از طریق دستگاه گوارش می گردد. تجربیات بعمل آمده نشان داده است که با کاهش میزان مصرف نسبت درصد جذب افزایش ونیاز فرد مرتفع می گردد. باتحقق تجربیات در این زمینه است که WHO میزان RDA این عنصر را بتدریج کاهش داده است ، علیرغم شیوع استفاده ازآردهای سبوس دار واثرات آن در کاهش جذب کلسیم این کاهش RDA همچنان اعمال می گردد .چرا که به مرورزمان واستفاده از رژیم حاوی کلسیم کم ، چنانچه ویتامین D کافی در اختیار باشد نسبت درصد جذب افزایش می یابد اما بایستی جیره مصرفی در حدی باشد که دفع اجباری ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم کلسیم از طریق مدفوع راعلاوه بر نیازهای فرد تامین نماید.

مصرف روزانه ۸۰۰-۵۰۰ میلی گرم وحتی کمتر از آن اگر چه نیاز یک مرد بالغ را تامین می نماید لکن در زنان و دردوران آبستنی این رقم به ۱۵۰۰ میلی گرم ودر دوران شیر دهی به ۲۰۰۰ میلی گرم بایستی افزایش یابد .مصرف مقادیر زیاد املاح کلسیم برای جلوگیری ویا به تعویق انداختن بیماری پوکی استخوان (Osteoprosis) اگرچه امروزه بسیار متداول است ، اما نتایج درمانی همچنان مورد سئوال می باشد .به نظر می رسد که مصرف کلسیم بیشتر در دوران کودکی ونوجوانی در جلوگیری از خطر بروز عارضه موثرتر است .

در حدود ٪۵ کلسیم رژیم غذائی بشکل غیر فعال جذب می گردد .در حالیکه برحسب شرایط بین ٪۲۰ تا ٪۷۰ بشکل فعال وعمدتاً تحت تاثیر 1,25(OH)2D ازطریق روده ها جذب می شود .نقش اسید معده در جذب کلسیم از دستگاه گوارش بسیار مهم است چرا که املاح کلسیم در محیط اسیدی ، بیشتر بصورت یونیزه ولذا بیشتر قابل جذب می باشند .

بر همین اساس مکمل های مصرفی متداول برای تامین کلسیم را از املاحی مثل کربنات ویا سیترات کلسیم انتخاب می نمایند که به سهولت قابل یونیزه می باشند. جذب کلسیم در اختلالات پانکراس و کیسه صفرا می تواند بدلیل اتصال آن به اسید های چرب دچار اختلال گردد.

بطور کلی جذب کلسیم در ناحیه دئودونوم وابتدای ژژنوم صورت می پذیرد. به نظر می رسد که کلسیم پس از ورود به سلولهای روده به پروتئین های خاص درون سلول، موسوم به Calbindin که تولید شان توسط 1,25(OH)2D القاء می گردد ، متصل شده ومسیر داخل سلولی رابااین شکل طی مینماید .خروج کلسیم از سلولها ی روده ای توسط پمپ های کلسیم مستقر در سطح قاعده ای جانبی این سلولهای صورت می پذیرد.

ذخائر کلسیم بدن :

بطوریکه قبلاً هم ذکر شد،در حدود ۱/۵-۱ کیلوگرم کلسیم بصورت کریستالهای موسوم به هیدروکسی آپاتیت در استخوان های یک مرد بالغ یافت می شود .تبادلات یونی بین کریستالهای سطحی با مایع بین سلولی همجوار مرتباً انجام می پذیرد . ورود ویا خروج یونها در استخوانها بشکل تبادلات ساده یونی نمی تواند نقش عمده ای در تنظیم کلسیم پلاسما ویا تعادل کلسیم بدن ایفا نماید حتی اگر این تبادلات تاحدود ۲۰۰۰ میلی گرم در روز افزایش یابد.تنها زمانیکه سلولهای استخوانی

(استئوبلاستها واستئوکلاست ها) وارد عمل گردند اثرات کلسیم ذخیره استخوانی را در تنظیم تعادل کلسیم مایعات بدن میتوان مشاهده نمود .در شرایط عادی و در پدیده بازسازی (Remodeling) استخوانی در حدود ۳۰ میلی گرم کلسیم روزانه از استخوانها برداشت و به همان میزان کلسیم در استخوانها رسوب می نماید.

تبادلات غیر فعال یونی در کریستالهای سطحی تنها محدود به کلسیم نیست ولذا یونهای دیگر هم می توانند در این کریستالها جایگزین گردند .برای مثال استرونسیوم میتواند جایگزین کلسیم شود و بر همین اساس است که سنجش استرونسیوم رادیواکتیو استخوان را بعنوان یک مارکر برای تعیین آلودگیهای ناشی از انفجار های اتمی مورد بهره برداری قرار میدهند.تجمع سرب در استخوانها ودندانها بدلیل آلودگیهای محیط زیست خصوصا بدلیل مصرف بنزین حاوی سرب را میتوان بعنوان مثال دیگری از این تبادل یونی ذکر کرد.

فلورید باجابجائی با عوامل هیدروکسیل کریستالهای هیدروکسی اپاتیت ، ترکیبی بنام فلوئور اپاتیت (Fluorapatite) راتولید می کند که بدلیل حلالیت بسیار کمتر از هیدروکسی اپاتیت نقش مهمی در استحکام دندانها واستخوانها ایفا می نماید .لازم به ذکر است که جایگزینی فلورید در کریستالهای هیدروکی اپاتیت با سهولت بیشتری در مرحله تشکیل استخوانها انجام می پذیرد.

خروج کلسیم از بدن :

روزانه مقدار قابل توجهی کلسیم همراه با ترشحات گوارشی وجدا شدن سلولهای مخاطی دستگاه گوارش وارد این سیستم می گردد که قسمتی از آن بازجذب و بقیه همراه با کلسیم های غذائی جذب نشده از طریق مدفوع دفع می گردد. میزان دفع کلسیم همراه با مدفوع تابع عوامل متعددی ازجمله میزان مصرف وعوامل مداخله گر در جذب این عنصر می باشد. بطورکلی در شرایط پایدار روزانه حدود ۵۰۰ میلی گرم کلسیم از طریق مدفوع دفع می گردد.

علی رغم محدودیت بدن در کنترل جذب کلسیم از دستگاه گوارش ،بدن توانائی زیادی در کنترل خروج این عنصر از طریق ادرار وتحت تاثیر هورمونها را داراست .روزانه حدود ۱۰–۸ گرم کلسیم از سد گلومرولی عبور کرده وارد لومن توبولها می گردد. از این مقدار تنها ٪۳–۲ همراه با ادرار از بدن دفع وبقیه در طول توبولها بازجذب می گردد. قسمت اعظم (٪۶۵) کلسیم فیلترای گلومرولی در ناحیه پروگزیمال وبروش غیر فعال ودر ارتباط باباز جذب NaCl باز جذب می گردد .در قسمت ضخیم شاخه صعودی قوس هنله حدود ٪۲۰ کلسیم فیلترای گلومرولی با دخالت پروتئینی موسوم به Paracellin-1 که تولید آن تحت تاثیر کلسیم و منیزیم پلاسمائی است باز جذب میگردد. ٪۱۰ باقی مانده در قسمت دیستال وبا پدیده فعال باز جذب میشود .پروتئینی موسوم به Calbindin-D28k عاملی است که کلسیم جذب شده را در طول این سلولها نقل وانتقال میدهد واز غشاء قاعده ای جانبی به کمک پمپ کلسیم وتبادلگر Na^+ / Ca^{2+} بطور فعال از سلول خارج می گردد. PTH بطور مستقیم ویا غیر مستقیم در تمامی این مراحل دخالت می نماید .در شرایط پایدار وبا یک رژیم متعادل غذائی روزانه حداقل ۳۰۰–۱۵۰ میلی گرم کلسیم از طریق ادرار دفع می گردد .رژیم های غذائی حاوی کلسیم زیاد خصوصاًدر استفاده کنندگان از مکمل ها چنانچه روزانه بیشتر از ۴ گرم کلسیم مصرف نمایند ، علی رغم کاهش نسبت درصد جذب فعال گوارشی ،بدلیل عدم کنترل جذب غیر فعال می توانند دچار هیپر کلسمی وهیپرکلسیوری شوند. ضمناً خطر بروز سنگهای ادراری هم در این گونه افراد افزایش می یابد.

کلسی تونین Calcitonin

ساختمان

یک پپتید متشکل از ۳۲ آمینو اسید است که در سلولهای پارافولیکولر (سلولهای C) تیروئید و بدواً بصورت پره– پرو– کلسی تونین تولید می گردد . در انسان تیروئید مهمترین منبع تولید و ترشح کلسی تونین محسوب میگردد .

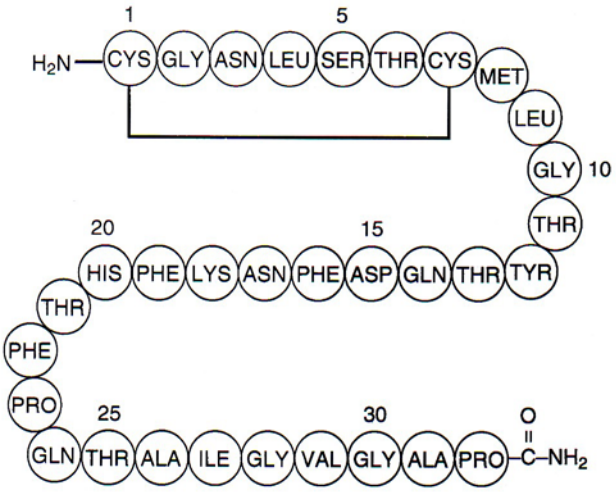


FIGURE **39-18.** Amino acid sequence of calcitonin.

در گونه های مختلف جانوری ردیف اسیدهای آمینه این هورمون نسبتا متفاوت است . کلسی تونین بدست آمده از ماهی آزاد که مصرف داروئی هم دارد بین ۱۰۰–۱۰ برابر کلسی تونین مهره داران قدرت کاهش کلسیم پلاسما را دارا می باشد . برای کلسی تونین دو ژن α و β شناسائی شده است . کنترل رونویسی این ژنها نسبتا پیچیده است . از رونویسی ژن α دو نوع mRNA تولید می گردد . یکی از این دو پس از ترجمه ، پروتئین پیش ساز کلسی تونین را تولید می کند و دیگری ترکیب دیگری موسوم به CGRP (Calcitonin – gene – related protein) را . رونویسی ژن β (ژن CGRP-2) ، منجر به تولید کلسی تونین نمی گردد اما ترجمه mRNA تولیدی از آن در سیستم اعصاب مرکزی سبب تولید CGRP می گردد . اثرات متفاوت فیزیولوژیک مثل نقش تکوینی در سیستم اعصاب مرکزی ، اثرات قلبی عروقی و هچنین در انتقال ایمپالس های مربوط به چشائی به CGRPنسبت داده شده است ، بنظر می رسد کهCGRP به همراه ماده P – (Sabstance P) می تواند سبب وازودیلاتاسیون عروقی گردد .

اگر چه کلسی تونین در بعضی از پستانداران بعنوان یک آنتاگونیست PTH عمل می نماید . لکن اهمیت فیزیولوژیک آن در انسان حداقل در هوموستاز کلسیم نسبتا محدود می باشد . ارزش کلینیکی این ترکیب امروزه بیشتر در استفاده از آن بعنوان یک تومور مارکر در بررسی مدولاری کارسینومای تیروئید و همچنین بعنوان یک داروی کمکی در درمان هیپرکلسمی شدید و بیماری استخوانی پاژه (Paget) خلاصه می گردد .

ترشح کلسی تونین زمانی آغاز می گردد که غلظت کلسیم پلاسمائی به بیشتر از $9/5 \, mg/d1$ افزایش یابد . بتدریج با افزایش میزان کلسیم پلاسما ترشح کلسی تونین نیز بطور خطی افزایش می یابد . برخلاف بسیاری از پارامترهای موثر بر فعالیت استئوکلاست ها ، این هورمون بطور مستقیم بر روی استئوکلاست ها اثر می کند . کلسی تونین با کاهش تعداد استئوکلاست ها سبب کاهش تخریب استخوانی میگردد . بعلاوه با اثر بر رسپتورهای مخصوص خود در سلولهای دیستال توبولهای کلیوی از باز جذب کلسیم ممانعت بعمل می آورد . بطوریکه فوقا نیز اشاره شده ، اثرات این هورمون در هوموستاز کلسیم در شرایط پایدار مورد سئوال می باشد . برخی از پژوهشگران از آن بعنوان عامل حمایتی از استخوان های مادران در دوران آبستنی نام برده اند . گیرنده های کلسی تونین با ساختمانی مشابه به گیرنده PTH / PTHrp علاوه بر سلولهای یاد شده (استئوکلاستها و دیستال کلیوی) در بافتهای دیگر مثل مغز ، دستگاه گوارش و دستگاه ایمنی نیز شناسائی شده اند . به نظر میرسد که کلسی تونین بطور مستقیم بر سلولهای ناحیه هیپوتالاموس و ساختمانهای وابسته اثر کرده و دارای خاصیت ضد درد می باشد . یکی دیگر از فعالیتهای فیزیولوژیک نسبت داده به کلسی تونین این است که این هورمون در موقع صرف غذا و در ادامه به موقع جذب مواد غذائی از روده ، در پاسخ به ترشح هورمونهای گوارشی (گاسترین – سکرتین ، CCK و ....) ترشح می گردد و از نوسانات شدید غلظت کلسیم پلاسمائی ممانعت بعمل می آورد . سطح پلاسمائی کلسی تونین در مردان در مقایسه با زنان بیشتر است و این مسئله ایست که بعضی از محققین سعی داشته اند شیوع بیشتر بیماری پوکی استخوان را در زنان بر این

اساس توجیه نمایند . اما نتایج تحقیقات گزارش شده نشان داده است که تجویز کلسی تونین اثرات درمانی قابل توجهی را در این بیماران به همراه نداشته است .

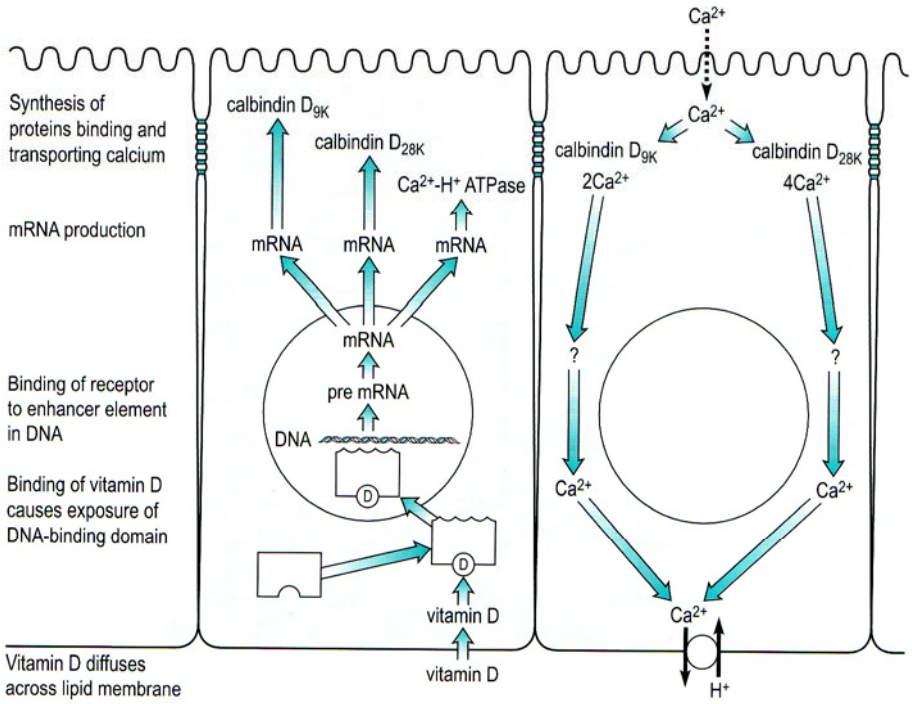


Fig. 1.5
The effects of active vitamin D on the epithelial cells of the small intestine and the resultant movement of calcium ions across the cells.

بعلاوه مشخص شده است که 1,25(OH)2D در سلولهای روده ای تولید پروتئین های دیگر مثل آلکالن فسفاتاز ، کالمودولین ، آکتین و $Ca^{2+} - ATP_{ase}$ Brush border - associated binding protein را نیز افزایش می دهد . با توجه به انتشار وسیع رسپتورهای 1,25(OH)2D در بسیاری از بافتها به نظر می رسد که وجوهی از فعالیتهای بیولوژیکی هورمون هنوز شناخته نشده است . مهمترین بافتهای هدف برای این هورمون عبارتند از :

روده : در شرایط عادی ، هورمون با افزایش جذب کلسیم خصوصا از ناحیه دئودنوم باعث تثبیت کلسیم پلاسمائی می گردد. همچنین در نواحی ژژنوم و ایلئوم جذب فسفاتها را نیز افزایش می دهد . افزایش غلظت پلاسمائی یونهای کلسیم و فسفات زمینه را برای رسوب آنها در بافت استخوانی فراهم می نماید . در شرایط عادی این فعالیت هورمون بر اثرات مستقیم آن بر استخوان ها (تخریب استخوان) افزونی دارد .
استخوان :1,25(OH)2D در استئوبلاست ها سبب بیان ژن های دو پروتئین اُستئوکلسین و استئوپونتین شده در نتیجه تولید آنها را افزایش می دهد . بر عکس تولید کلاژن تیپ I ، را مهار می نماید . بعلاوه با القاء لیگاند .

RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor KB) در این سلولها ، تمایز پیش سازهای استئوکلاست هارا افزایش و نهایتا با افزایش فعالیت اُستئوکلاست ها باعث تخریب استخوان و بسیج کلسیم و فسفر ذخیره شده در آن میگردد . بنظر می رسد که این فعالیت ویتامین D تنها در شرایط خاّص مثلاً با مقادیر داروئی صورت پذیرد .

غدد پاراتیروئید : کزار شاتی مبنی بر اثرات مستقیم 1,25(OH)2D در ممانعت از تولید m RNA و ترشح PTHوجود دارد. بر همین اساس است که در درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ناشی از نارسائی های پیشرفته کلیوی از 1,25(OH)2D بعنوان دارو استفاده می شود .

کلیه : براساس بعضی از شواهد (بطوریکه قبلاً نیزاشاره شد) ، این هورمون باز جذب کلسیم و فسفاتها را در توبولهای کلیوی افزایش میدهد . گزارشات ضد و نقیضی در این مورد وجود دارد . بطور کلی این فعالیت هورمون از قدرت چندانی برخوردار نیست و مکانیزم آن هم تا کنون بدرستی روشن نشده است .

منیزیوم Magnesium

در بدن یک انسان بالغ بطور متوسط ۲۵ گرم منیزیوم وجود دارد که حدوداً ٪۵۵ آن در بافت استخوانی و بقیه در بافتهای نرم پراکنده می باشد . جدول ( ) در واقع منیزیوم یک کاتیون داخل سلول است و غلظت داخل سلولی این عنصر با فعالیتهای متابولیسمی سلول نسبت مستقیم دارد . منیزیوم سیتوزولی بیشتر در ارگانهائی مثل متیوکندری ، شبکه آندوپلاسمیک و هسته سلول متمرکز می باشد . اگر چه قسمت اعظم منیزیوم داخل سلولی (٪۹۵<) متصل به پروتئین ها و ماکرو ملکولها است و تنها ٪۵–۵/. بصورت آزاد می باشد ، لکن بایستی توجه داشت که همین ذم آزاد منیزیوم است که در فعالیتهای آنزیمی داخل سلولی دخالت می نماید . با توجه به اینکه غشاء سیتوپلاسمی نسبت به منیزیوم غیر قابل نفوذ است و از طرفی تنظیم منیزیوم داخل سلولی برای انجام اعمال متابولیک سلول بسیار مهم می باشد ، لذا نقش سیستم های کنترل کننده ورود و خروج این عنصر به سلول اهمیت ویژه ای پیدا می کند.

در حدود ٪۱ منیزیوم تام بدن در مایعات خارج سلولی منتشر می باشد و به همین دلیل اندازه گیری منیزیوم پلاسما نمی تواند پارامتر دقیقی برای تعیین موقعیت بیمار از نقطه نظر کمبود و یا افزایش تام منیزیوم بدن محسوب گردد. غلظت پلاسمائی این عنصر در شرایط طبیعی $mg/d1$ ۱/۷–۲/۴ است که به سه فرم یونیزه (٪۵۵). متصل به پروتئین ها (٪۳۰) و متصل به ترکیباتی مثل فسفاتها ، سیترات و سایر آنیونها (٪۱۵) یافت می شود . جدول ( ). کاهش منیزیوم پلاسما منجر به کاهش آستانه تحریک و افزایش سرعت هدایت در فیبرهای عصبی میگردد. همچنین منیزیوم بر آزاد شدن نوروترانسمیترها در فضای سیناپسی از طریق رقابت با کلسیم در ورود به نرونهای پیش سیناپسی می تواند دخالت نماید . بطور کلی کاهش منیزیوم پلاسما با افزایش تحریک پذیری عصب و عضله همراه می باشد . $1/2 - 1/3$ منیزیوم استخوانها قابل برداشت می باشد و لذا بسیج این مقدار منیزیوم از بافت استخوانی پشتوانه مهمی برای تثبیت غلظت منیزیوم پلاسما است .

یک رژیم متعادل غذائی حاوی ۳۶۰–۱۴۰ میلی گرم منیزیوم است که در شرایط پایدار حدود ٪۴۰–۳۰ آن در نواحی ژژنوم و ایلئوم جذب میگردد . 1,25(OH)2D جذب روده ای این عنصر را افزایش می دهد بطوریکه در هیپوفیزیمی حتی تا ٪۷۰ منیزیوم مواد غذائی از طریق روده ها جذب میگردد کنترل منیزیوم بدن بیشتر از طریق کنترل دفع آن از طریق ادرار صورت می پذیرد . قسمت اعظم منیزیوم فیلترای گلومرولی در طول توبولها ، ٪۲۵ در قسمت پروگزیمال ، ٪۶۰ در قسمت شاخه صعودی قوس هنله و ٪۱۰–۵ در قسمت دیستال ، باز جذب میگردد . پروتئین موسوم Paracellin-1 در جذب منیزیوم در قسمت ضخیم شاخه صعودی قوس هنله رل مهمی را ایفا می نماید . باز جذب منیزیوم در توبولهای کلیدی توسط PTH تقویت و در هیپرکلسمی و هیپرمنیزیمی مهار میگردد . بطور کلی رفع ادراری منیزیوم بستگی به میزان جذب روده ای آن دارد و در شرایط پایدار در حدود ۱۰۰ میلی گرم در روز می باشد

فسفر : phosphorus

فسفر از نقطه نظر مقدار و هم از نظر تنوع فعالیت های فیزیولوژیک جدول ۱ ، یکی از عناصر مهم بدن محسوب می گردد.

جدول ۱: اعمال مهم فیزیولوژیک فسفر

- شرکت در ساختمان کریستالهای هیدروکسی آپاتیت و ایجاد استحکام استخوانها
- شرکت درساختمان ATP و سایر ترکیبات پر انرژی و توانمند ساختن سلول درانجام اعمال فیزیولوژیک خود
- شرکت در ساختمان فسفولیپیدها ، فسفوپروتئین S و اسیدهای نوکلئیک و بعبارت دیگر شرکت در ساختمان سلولها و اجزاء آن
- دخالت در پدیده رونویسی ژنها و نهایتا رشد و تکثیر سلولی
- تنظیم متابولیسم واسطه ای چربیها ، قندها و پروتئین ها
- شرکت درساختمان نوکلئوتیدهای حلقوی و NADH که خود در تنظیم سیستم های آنزیمی متفاوتی دخالت دارند .
- شرکت در ساختمان 2,3 DPG و لذا تغییر توانمندی هموگلوبین در نقل و انتقال اکسیژن
- شرکت در ساختمان cAMP و IP_3 و ایفای نقش پیامبر داخل سلولی
- تنظیم فعالیت آنزیمها از طریق فسفریله و ده فسفریله کردن آنها

این عنصر به دو فرم فسفاتهای آلی و معدنی تقریبا در تمامی قسمت های بدن منتشر می باشد . در یک فرد بالغ تقریبا ۶۰۰ گرم فسفر وجود دارد که حدودا ٪۸۵ آن در استخوانها و بقیه در سایر قسمت ها خصوصا بافتهای نرم پراکنده می باشد جدول..... قسمت قابل توجهی از فسفر موجود در بافتهای نرم بصورت ترکیبات آلی مثل اسیدهای نوکلئیک ، فسفولیپیدها . فسفوپروتئین ها ، ترکیبات فسفردار پر انرژی (ATP و کراتین فسفات) و ..... و در مقایسه به مقدار بسیار کمتر بصورت املاح معدنی در اینگونه بافتها یافت می شود . در کارهای روزمره و در بررسی بیماران ، بیشتر فسفاتهای معدنی پلاسما اندازه گیری می شود که در شرایط عادی در یک فرد بالغ برابر $mg/d1$ ۲/۵-۴/۵ می باشد . بنظر می رسد که میزان فسفاتهای معدنی مایعات داخل سلولی هم کم و بیش در همین حد باشد در حالیکه غلظت فسفاتهای آلی داخل سلولی به مراتب بیشتر از پلاسما می باشد . سطح پلاسمائی فسفر تابع عوامل متعددی است بطوریکه این عوامل قادرند نوساناتی تا حد ٪۵۰ در این پارامتر بوجود آورند. صرف غذا و یا تزریق محلول دکستروز باعث کاهش شدید فسفاتهای پلاسمائی می گردند (فسفریله شدن گلوکز و ورود به فضای داخل سلولی) . ریتم فیزیولوژیک (Circadian rhythm) نیز عامل مهمی در این امر است بطوریکه غلظت فسفاتهای پلاسمائی در فاصله زمانی ۱۰-۷ صبح به پائین ترین سطح نزول می نماید . با توجه به همین مسائل است که توصیه می شود برای ارزیابی صحیح تر نتایج آزمایشگاهی ، اندازه گیری فسفر در حالت ناشتا در صبح انجام پذیرد . میزان فسفر پلاسما بر حسب سن نیز تغییر می کند . در دوران کودکی و همچنین در خانمها بعد از یائسگی بطور مقایسه ای میزان آن بیشتر از افراد دیگر می باشد .

فسفر به مقدار قابل توجهی در مواد غذائی مصرفی مثل گوشت . سبزیجات ، مواد لبنی و تخم مرغ یافت می گردد . بدلیل همین پراکندگی است که در کلینیک موارد ناشی از کمبود این عنصر را بصورت نادر مشاهده می نمائیم . جذب فسفر عمدتا در دئودنوم و ژژنوم و با پدیده های غیر فعال و هم انتقالی فعال صورت می پذیرد . در حضور ویتامین D کافی ٪۹۵-۸۵ و در عدم حضور ویتامین D در حدود ٪۶۵ فسفر مصرفی از طریق روده ها جذب می گردد . اگر چه عوامل متعددی می توانند در جذب فسفر دخالت نمایند لکن با یک رژیم متعادل غذائی و در شرایط پایدار حدود ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم روزانه از طریق روده ها جذب می گردد . جذب فسفر در حضور مقادیر زیاد املاح کلسیم و داروئی نظیر Alminium hydrochloride (Phosphogel) مهار می گردد که روشی برای کنترل هیپرفسفاتمی در بیماران کلیوی محسوب می گردد .

نمکهای حاوی هیدروکسید آلومینیوم بدلیل خطر مسمومیت با آلومینیوم با احتیاط مورد استفاده قرار می گیرند . هیپوفسفاتمی عامل مهمی در تولید 1,25(OH)2D در کلیه ها است که این ترکیب خود نقش بسیار مهمی در افزایش جذب فسفر از طریق روده ها ایفا می نماید .

بطور کلی ، علیرغم ارتباط بسیار نزدیک متابولیسم دو عنصر کلسیم و فسفر ، بطور مقایسه ای متابولیسم کلسیم بیشتر تحت کنترل می باشد تا متابولیسم فسفر . کنترل متابولیسم فسفر بیشتر از طریق کلیه ها صورت می پذیرد و در شرایط پایدار . روزانه در حدود ۶-۴ گرم فسفات از سد گلومرولی عبور می کند که مقدار بسیار زیادی از آن دوباره باز جذب می گردد . قسمت پروگزیمال و با استفاده از پدیده هم انتقالی $Na^{+} / po4^{2-}$ (Napi-2) بیشترین سهم را در این امر (۹۰٪) دارد . PTH با مهار این پدیده از باز جذب فسفاتها جلوگیری می نماید و در واقع مهمترین عامل هورمونی کنترل فسفاتها است . FGF23 ، نیز قویا از باز جذب فسفر ممانعت بعمل می آورد . بر خلاف PTH ، این ترکیب قادر است از تشکیل 1,25(OH)2D جلوگیری نماید و لذا در جذب روده ای فسفر هم می تواند اختلال ایجاد نماید . با توجه به جذب نسبتا آزاد فسفر از روده ها ، میزان دفع ادراری بستگی به رژیم غذائی و مقدار فسفر مصرفی شخص دارد و در دامنه بسیار وسیعی (۱۴۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روز) تغییر می نماید . عوامل متعددی بر باز جذب کلیوی فسفاتها موثرند که در راهنمای مطالعه مربوطه مفصلا مورد بحث قرار گرفته است .

فصل پنجم

غدد فوق کلیوی

فصل پنجم

نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی وتصویربرداری
بافت شناسی
جنین شناسی و تکامل
مکانیسم عمل هورمونهای تیروئید
ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای فوق کلیوی
عملکرد و متابولیسم هورمونهای *فوق کلیوی*

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ غده فوق کلیوی در انسان حدود ۵ تا ۷ گرم وزن دارد از دو قسمت قشری ومرکزی تشکیل یافته اند این دو قسمت چه از نظر منشآء رویانی و چه از نظر ترشحات کاملاً متفاوت هستند.

۲ ـ قسمت قشری تقریباً ۹۰ درصد وقسمت مرکزی ۱۰ درصد وزن غده را تشکیل می دهد. قسمت قشری هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدها و منیرالوکورتیکوئید ها و آندروژنها را می سازد. قسمت مرکزی محل نستر هورمونهای کاتکولامینی می باشد.

۳ غده فوق کلیوی از دوقسمت تشکیل شده است یک قسمت قشری که از مزودرم مشتق شده ویک قسمت مرکزی که منشآء اکتودرمی داشته وقسمتی از سلسله سمپاتیک(ستیغ عصبی) را تشکیل می دهد..

۴ـ هومون آزادکننده هیپوتالاموسی (CRH) ترشحACTH را در هیپوفیز قدامی تحریک می کند افزایش ACTH به نوبه خوی باعث ترشح کورتیزول درقسمت قشری می گردد . در جهت مخالف افزایش غلظت کورتیزول آزاد در پلاسما که نقش تنظیم منفی NEGATIVE Feed Back را به عهده دارد از ترشح ACTH و (CRH) جلوگیری می کند.

۵-غلظت زیاد کورتیزول آزاد دارای دو نوع اثر مهار کنندگی بر روی هیپوفیز وهیپوتالاموس می یاشند الف- اثر زودرس باسرعت افزایش غلطت کورتیزول پلاسمائی رابطه دارد واحتمالاً در نتیجه اثر کورتیزول بر روی غشاءهای سلولهای هیپوتالاموس حاصل می شود. ب- اثر دیر رس مربوط یه مقدار مطلق غلظت کورتیزول در پلاسما می باشد در نتیجه اثر آن در سلولهای بازوفیل هیپوفیز قدامی واز طریق مهار کردن سنتر MRNA خاص پپتئید پرواوپیوملانوکورتین(Pomc) صورت می گیرد آزاد شدن کورتیرول با نوعی ریتم شبانه روزی همراه است که با مقدار ACTH تنظیم می گردد. حداکثر میزان آن بلافاصله بعد از بیدارشدن وحداقل آن اوایل شب است عواملی مانند درد ترس اضطراب وموجب افزایش سریع ترشح کورتیرول می گردد.

۶ـ گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم پایه مکانیسم های دفاعی میزبان فشار خون وپاسخ به استرس ها مؤثر می باشد اثرات این هورمونهای در جدول زیر نشان داده می شود.

۷ـ مینرالوکورتیکوئیدها با افزایش سرعت انتقال فعال یون های Na^+ بداخل سلولهای مارپیچی دیستال و لوله های جمع کننده کلیه ها باعث احتباس سدیم و دفع یونهای K^+ و H^+ و NH_4 می گردند.

۷ـ افزایش سنتز و ترشح اپی نفرین به دنبال استرس حاد که شامل ورزش ،جراحی، عفونت ،انفارکتوس ، هیپوگلیسمی، بطور کلی هر استرس فیزیکی به بدن می باشد، ومعمولاً افزایش آن همراه با افزایش هورمونهای دیگر از قبیل کورتیزول وهورمون رشد همراه است .

آناتومی

غدد فوق کلیوی suprrarenal = Adrenal=Surrenal: دو غده زرد رنگ کوچک هستند که در جهت قدامی خلفی پهن شده اند و در جلو و بالای قطب فوقانی کلیه ها قرار دارند و بوسیله بافت همبند حاوی چربی احاطه شده و در فاسیای رنال قرار گرفته اند ولی به آسانی از قله جدا می شوند . غده سورنال یک کمربند قشری غنی لیپیدی دارد اما بافت کرومافین ندارد ولی بخش مغزی آن عمیقاً با نمک های کرومافینی رنگ می گیرد.

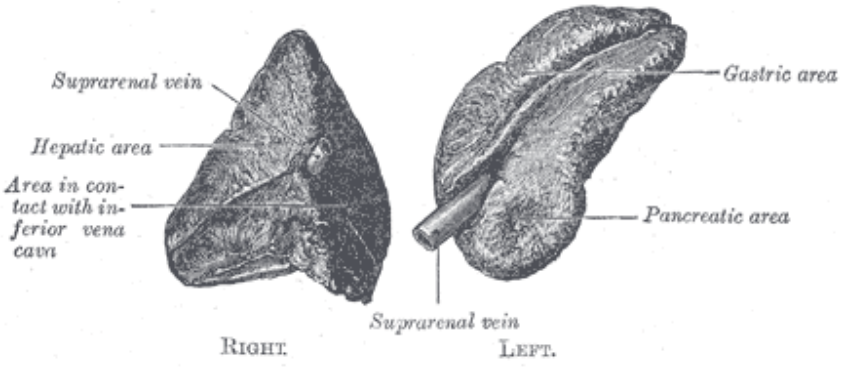
اجسام قشری cortical bodies توده ای کوچکی از قشر فوق کلیوی هستند که اغلب نزدیک غده اصلی و جاهای دیگر وجود دارند . از نظر تکاملی و جنین شناسی phylogenically , ontogenically و ساختاری structurally و کارکردی Functionally کورتکس و مدولا یا یکدیگر اختلاف دارند اما از نظر توپوگرافی با یکدیگر متحد هستند.

غده سمت راست تقریباً هرمی شکل بوده و شبیه یک چهار ضلعی نامنظم است در حالیکه غده سمت چپ هلالی شکل است و معمولاً بزرگتر و بالاتر است .کلاً در افراد بالغ ارتفاع هر غده ۵۰ میلیمتر عرض ۳۰ میلیمتر و ضخامت (قدامی خلفی) آن ۱۰ میلیمتر و وزن آن ۵ گرم است ومغز غده حدود یک دهم وزن آن را تشکیل می دهد .اندازه آن در هنگام تولد حدود یک سوم اندازه کلیه ها می باشد. اما در بالغ یک سیزدهم آن است .

این تغییرات تنها به علت رشد کلیه نیست بلکه به کوچک شدن بعد از تولد و کورتکس جنینی است دو ماه پس از تولد ، وزن سوپرارنال به یک دوم کاهش می یابد و در نیمه سال دوم اندازه size آن اضافه می شودو کم کم تا قبل از بلوغ و به وزن هنگام تولد می رسد بعد از آن وزن غده کمی اضافه می شود.

غده سمت راست : غده سمت راست در عقب وناکاوا سوپریور و لوب راست کبد قرار دارد و در جلوی دیافراگم و بالای فوقانی کلیه است. قاعده این چهار ضلعی نامنظم به سطح قدامی داخلی قطب فوقانی کلیه سمت راست اتصال دارد و اغلب بخش فوقانی کنار داخلی کلیه را هم می پوشاند.

سطح قدامی آن کمی به لترال و است یک ناحیه عمودی باریک دارد که از پرتینوئوم پوشیده نیست و در عقب وناکاوا اینفریور قرار گرفته است و بخش خارجی مثلی شکل سطح قدامی با کبد مجاورت دارد و در بالا بدون صفاق است در پائین ممکن است از صفاق تحتانی لیگامان کروناری تحتانی کبد پوشیده شده باشد.ممکن است دوازده این ناحیه را بپوشاند .در زیر قله غده نزدیک کنار قدامی آن یک ناودان کوتاه موسوم به هلیوم (ناف) وجود دارد که ورید سوپرا رنال از آن عبور و به ورید اجوف تحتانی می پیوندد در سطح خلفی به وسیله یک ستیغ عرضی منحنی دو بخش فوقانی و تحتانی تقسیم می شود(شکل ۱۲).

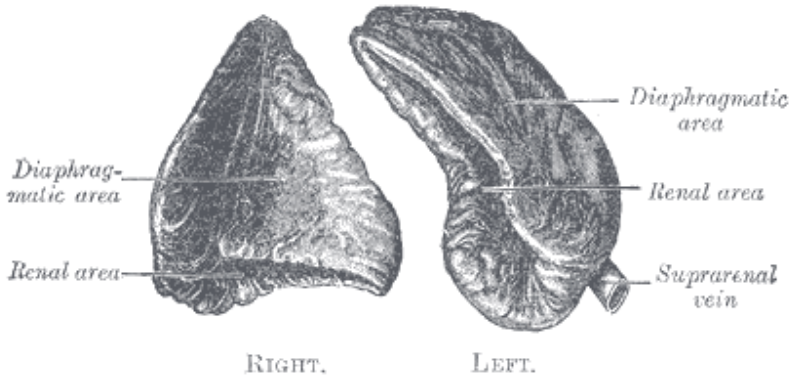


شکل ۱۲: نمای قدامی سورنال

بخش فوقانی محدب بوده و به دیافراگم کلیه دارد و بخش تحتانی مقعر بوده و به قطب فوقانی و سطح قدامی نزدیک به قطب فوقانی کلیه مجاورت دارد . کنار داخلی باریک آن در رابطه با گانگلیون سولیاک راست و شریان فرنیک تحتانی راست مجاورت دارد.

غده سورنال چپ : هلالی شکل بوده و تقعر آن با کنار داخلی قطب فوقانی کلیه چپ تطابق دارد . این بخش از طرف داخل محدب و از طرف خارج مقعر است . کنار فوقانی آن تیز است و کنار تحتانی گرد می باشد سطح قدامی دو بخش می شود ناحیه فوقانی توسط صفاق جدار خلفی بورسا امنتالیس که آنرا از انتهای کاردیاک معده جدا می کند پوشیده شده است چون در این ناحیه چسبیدگی صفاق به غده سمت راست هماتوم در این جا راحتر گسترش می یابد و جز یکی از فضاهای خارج صفاقی محسوب می شود. و در بعضی افراد این بخش با قطب خلفی طحال مجاورت دارد . ناحیه تحتانی سطح قدامی در تماس با پانکراس و شریان طحال هم بوده و فاقد صفاق است ناف آن در جهت شکمی دمی بوده و نزدیک بخش تحتانی سطح قدامی است و ورید سوپرارنال چپ از آن عبور کرده و به ورید کلیوی چپ می ریزد . سطح خلفی بوسیله ستیغی به دو ناحیه داخلی و خارجی تقسیم می شود.

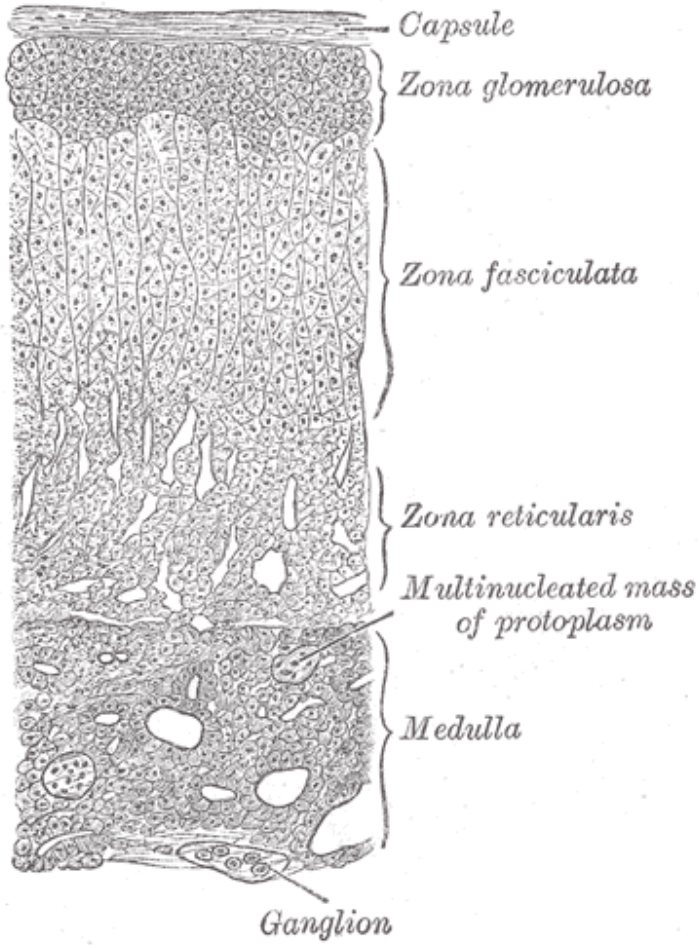
ناحیه خارجی با کلیه تماس دارد و ناحیه داخلی که کوچکتر است با ستون چپ دیافراگم تماس دارد . کنار داخلی محدب بوده و مربوط به گانگلیون سولیاک است.و با عصب فرنیک چپ و شریان معدی چپ مجاورت دارد. غدد سورنال فرعی در بعضی افراد فقط شامل بافت قشری است و اغلب در بافت همبند نزدیک غدد اصلی و در بعضی افراد در طناب اسپرماتیک و اپیدیدیم و لیگامان پهن رحمی وجود دارد. مقطع سورنال شامل یک بخش بیرون زرد رنگ موسوم به کورتکس که بخش عمده غده را تشکیل می دهد و یک مدولای نازک که حدود یک دهم غده است و قرمز تیره یا خاکستری است که مربوط به محتوی خونی آن است و مدولا کاملاً توسط کورتکس پوشیده شده بجز ناف آن (شکل ۱۳) .



شکل ۱۳: نمای خلفی سورنال

این غده دارای یک کپسول کلاژن ضخیم است که ترابکولهای به عمق کورتکس می فرستد کپسول حاوی شبکه شریانی منحنی است که غده را تغذیه می کند.

کورتکس از بیرون به درون شامل سه کمربند یا zone کلافه ای یا گلومروزا – دسته ای یا فاسیکولاتا و شبکه ای یا رتیکولاریس است . بخش مغزی شامل گروهها و ستونهای فئوکروموسایت است که بوسیله سینوزوئید های وریدی از هم جدا می شوند و توسط نرونهای پره گانگلیون کنترل می شود . خون سینوزوئید های وریدی از طریق ورید سوپرارنال از ناف غده بیرون می رود. در موجودات غیر پستاندار قشر و مغز وضعیت های مختلفی را نشان می دهد و ممکن است بخش از غده درون کلیه باشد(شکل ۱۴).



شکل ۱۴: تقسیمات سورنال

عروق و اعصاب : این غده بسیار پر عروق بوده و بوسیله سه گروه شریان فوقانی و میانی و تحتانی تغذیه می شود که به ترتیب از شریان فرنیک تحتانی و آئورت شکمی و شریان رنال مشتق می شوند. عمده شاخه های شریانی قبل از ورود به غده در پیرامون کپسول منشعب می شوند و سپس شاخه های مذکور از کپسول عبور کرده شبکه ساب کپسولار را می سازند و شبکه سینوزوئیدی را

شکل می دهد از این شبکه سینوزوئیدی رگهائی به طرف ناحیه رتیکولار رفته و به شبکه عمقی ناحیه رتیکولار وارد می شود از شبکه عمقی وریدهای منشاء می گیرند که به شبکه وریدی مدولاری می روند و از آنجا هم وریدهایی منشاء می گیرند که به ورید مدولاری ملحق شده و از طریق ورید سوپرارنال از ناف غده بیرون می روند . تعدادی از شریانهای که طویلتر هستند مستقیماً از شریانهای سورنال به ناحیه مغزی می روند و فاقد گلوکوکورتیکوئید هورمون هستند و یک خون رسانی مضاعف برای غده ایجاد می کنند.

وریدها : ورید سورنال راست به وناکاوا اینفریور و ورید سورنال چپ به ورید رنال می ریزد به دلیل اینکه ورید سورنال چپ مستقیماً در بالای وریدهای گونادال قرار دارند و ورید کلیوی چپ از پنس شریان عبور می کند و ورید سورنال هم دارای مواد وازوکانستریکور(آدرنالین) است و به دلایل آناتومی دیگر ، بیماری ها گوناد چپ بیشتر است.

لنف : عروق لنفاوی به گره ها لنفاوی لترال آئورت می ریزند.

اعصاب : بسیار فراوان بوده و عمدتاً از رشته های پر گانکلیون سمپاتیک هستند . که به بخش مغزی وارد می شوند . شاید اعصاب قشری سورنال از اعصاب اسپلانیک باشد .

پاراگانگلیونها (paraganglyon) بافت های کرومافینی هستند که ممکن است نزدیک گانگلیونهای اتونوم و در وضعیت های رتروپریتوتئال و مدیاستینال وجود داشته باشند . مانند اجسام کنار سرخرگ بزرگ تنه یا بر آئورتی paraaorty که تا ۱۴ سالگی وجود دارند که سلولهای اصلی آن مانند سلولهای کرومافینی و غدهٔ سورنال است. تومورهای جسم صماخی Jougular body ممکن است اعصاب مجاورگوش میانی را تحت تاثیر قرار دهد. جسم دنبالچه coccygeal body کلافه دبالچه Glomus coccygeal در سال ۱۸۶۰ کشف شد و معادل گلوموس کاروتید دانسته شد ولی این ساختار پیوندی شریانی وریدی Arteriovenosus anastomotic stcacture هنوز احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد زیرا بعضی از دردهای کوکسی آن را به ساختمان طبیعی این جسم مربوط دانند.

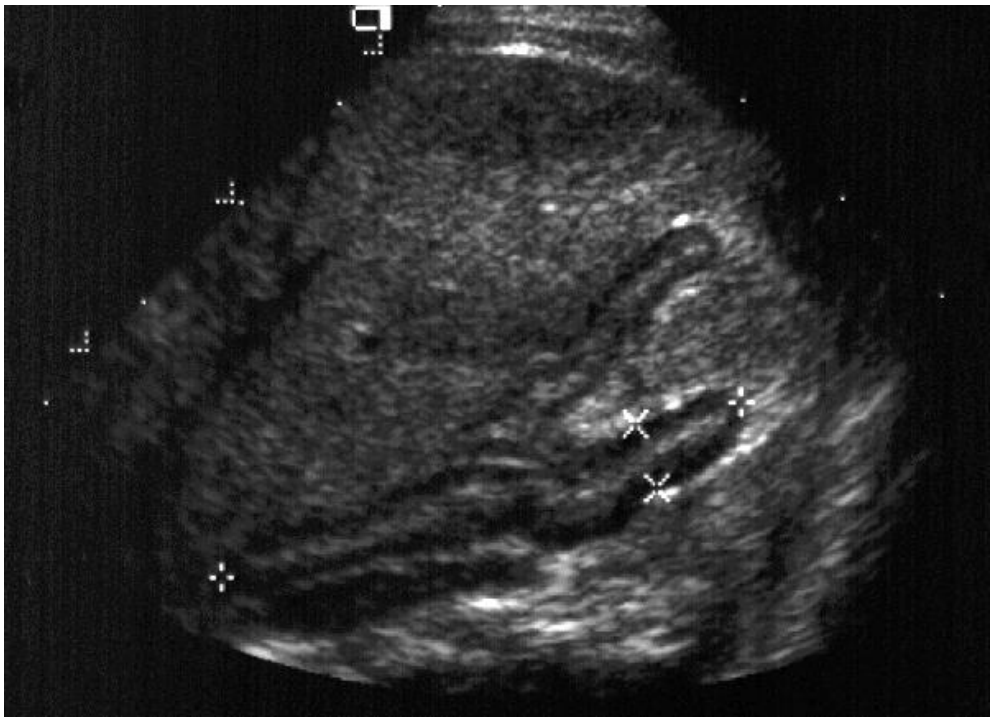
روشهای تصویربرداری

هر چند روش های مختلف تصویربرداری مانند رادیوگرافی ساده، سونوگرافی و اسکن های رادیوایزوتوپ جهت تصویربرداری آدرنال بکار رفته اند ولی روش های تصویر برداری جدیدتر مانند CT (توموگرافی کامپیوتری) و MRI (تصویر برداری تشدید مغناطیسی) در این زمینه، امروزه به عنوان روش های انتخابی در نظر گرفته می شوند.

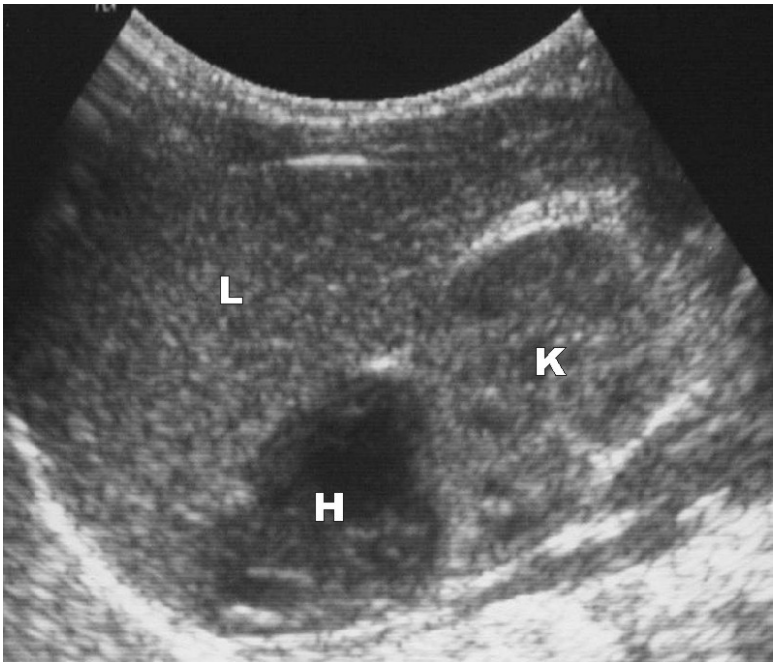
گرچه سونوگرافی در تشخیص ضایعات آدرنال در کودکان می تواند مفید باشد (شکل های ۱۰ و ۱۱) ولی معمولاً در بالغین بعنوان یک روش تشخیصی اولیه بکار نمی رود. امروزه اولین اقدام تصویربرداری جهت بیماریابی و همچنین تشخیص ضایعات کوچکتر آدرنال، CT و مخصوصاً Multi-slice spiral CT می باشد(شکل های ۱۲ و ۱۳). همچنین در سالهای اخیر با ابداع دستگاههای MRI با قدرت میدان مغناطیسی بالا، این روش نیز در تشخیص ضایعات آدرنال جایگاه ویژه ای پیدا کرده است (شکل ۱۴) و معمولاً برای تعیین دقیق تر محدوده ضایعاتی که قبلاً توسط CT تشخیص داده شده اند، پس از CT از MRI استفاده می شود.

روش تصویربرداری تشخیصی دیگر در آدرنال ، استفاده از مواد رادیوایزوتوپ مخصوصاً ماده ای بنام (MIBG) methaiodobenzylguanidine است که یک آنالوگ نور آدرنالین است.

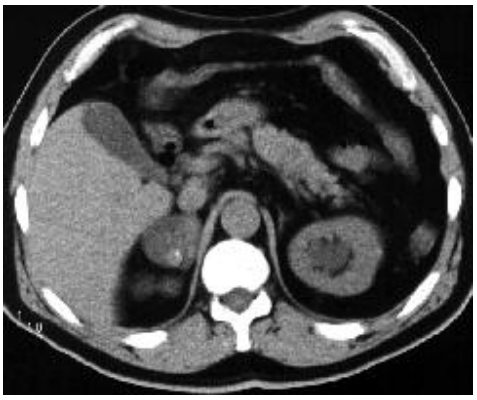
روش موسوم به توموگرافی پرتاب پوزیترون (PET) و مخصوصاً سیستم های جدید این روش تصویربرداری بنام PET-CT که ترکیبی با CT را فراهم می نمایند در تشخیص ضایعات بدخیم آدرنال دقت تشخیص قابل توجهی دارند.



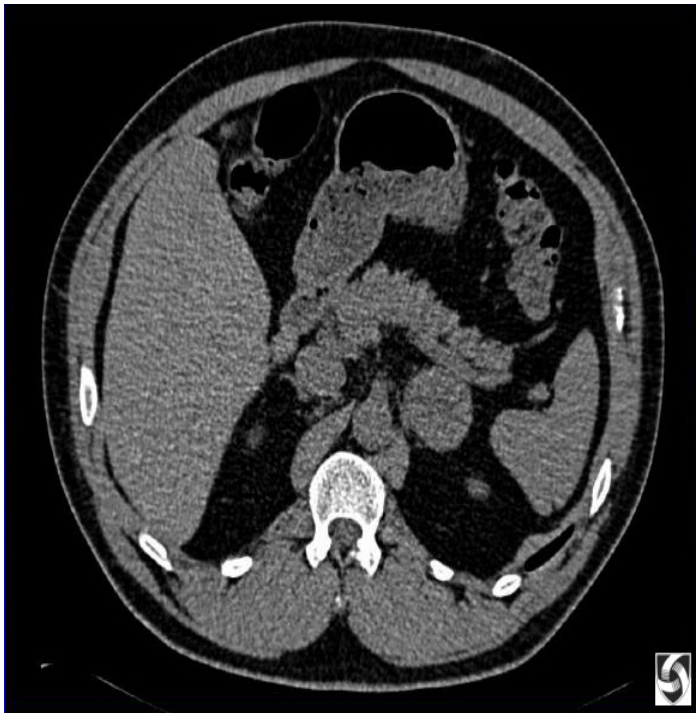
شکل ۱۰: تصویر سونوگرافی غده آدرنال طبیعی در نوزاد



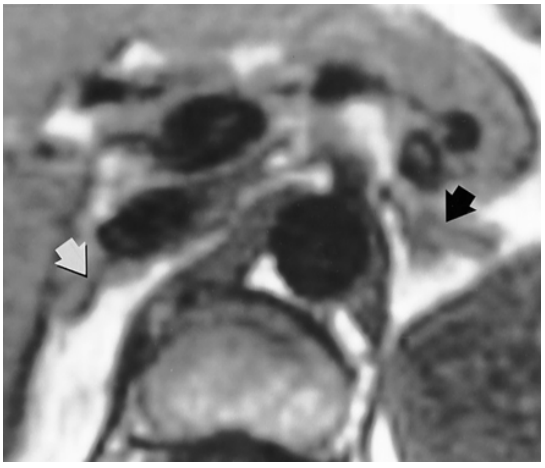
شکل ۱۱: تصویر سونوگرافی نشانگر توده آدرنال راست



شکل ۱۲: تصویر CT نشانگر توده آدرنال راست



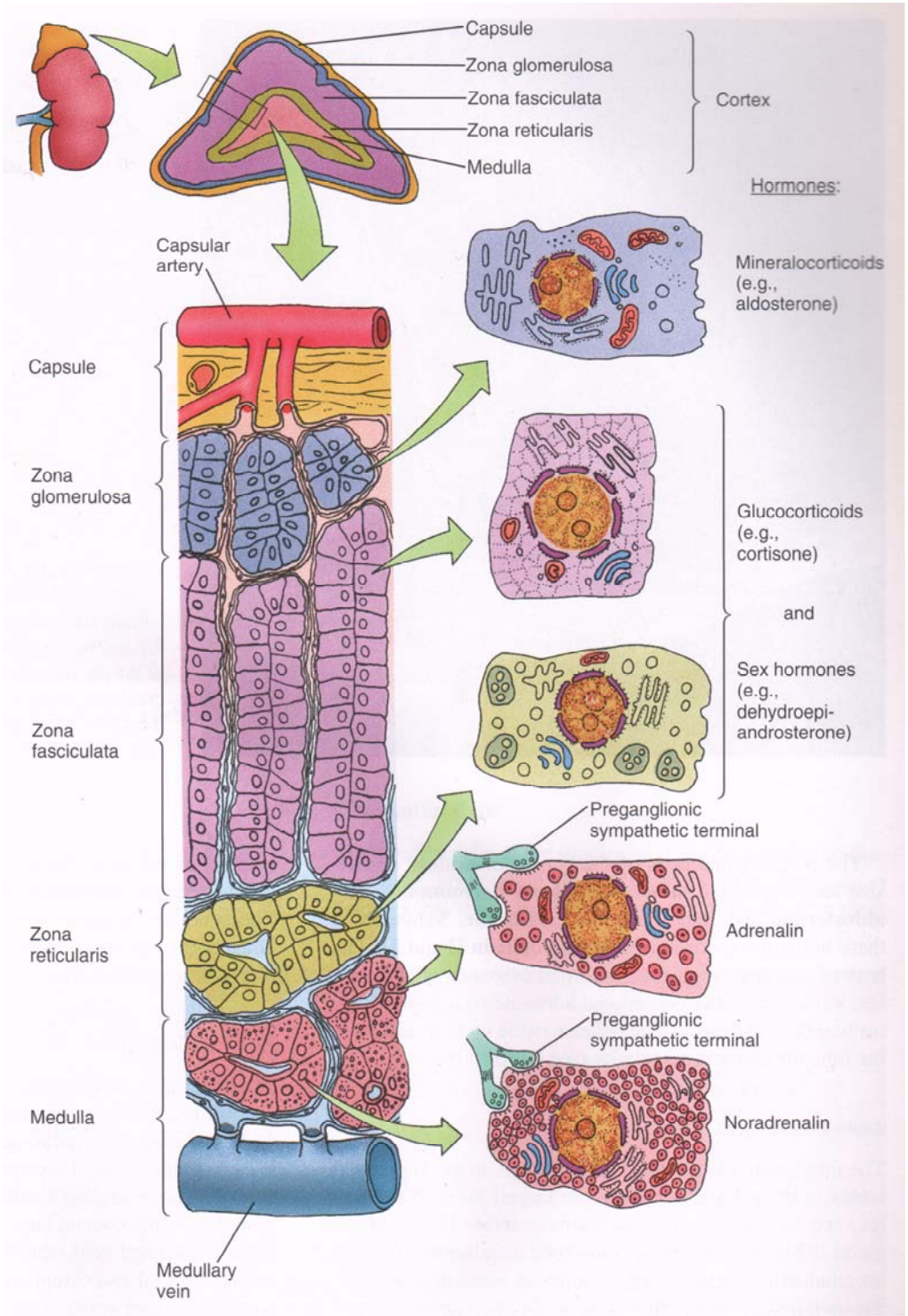
شکل ۱۳: تصویر CT نشانگر توده آدرنال چپ



شکل ۱۴: تصویر MRI آدرنال

بافت شناسی

غدد آدرنال بصورت جفت بر روی قطب فوقانی کلیه ها و در داخل بافت چربی قرار گرفته اند . این غدد ساختمانهای هلالی شکل مسطحی می باشند . که در انسان در حدود ۴ تا ۶ سانتیمتر طول ، ۱ تا ۲ سانتیمتر عرض و ۴ تا ۶ میلیمتر قطر دارند. وزن دو غده آدرنال مجموعاً در حدود ۸ گرم است ولی وزن و اندازه این غده بر اساس سن و وضعیت فیزیولوژیک فرد تغییر می کند. بررسی مقاطع تازه تهیه شده آدرنالها چنین نشان می دهد که این غدد توسط یک کپسول همبند از جنس کلاژن متراکم احاطه شده اند. این غده دارای دو لایه متحدالمرکز می باشد: یک لایه محیطی زرد که بخش قشری آدرنال (adrenal cortex) نامیده می شود و یک لایه مرکزی برنگ قهوه ای مایل به قرمز که بخش مرکزی آدرنال (adrenal medulla) نام دارد (شکل ۳) .



شکل ۳: تصویر شماتیک غده فوق کلیه (سورنال) و سلولهای مربوط به آن

بخش های قشری و مرکزی آدرنال از لایه های زاینده متفاوتی در دوران جنینی بوجود می آیند. بخش قشری از مزودرم واسطه ای سلومیک (coelomic intermediate mesoderm) و بخش مرکزی از سلولهای ستیغ عصبی بوجود می آیند که سلولهای عقده های سمپاتیک نیز ، از همین ستیغ بوجود می آیند . ساختمان بافتی کلی این ارگان ، نمونه یک غده آندوکرین است که در آن سلولهای بخش مرکزی و قشری بصورت طنابهایی در طول مویرگها تجمع یافته اند.

کپسول همبند این غده که از جنس کلاژن می باشد استطاله های نازکی به داخل غده می فرستد که به آنها ترابکولا (trabecula) می گویند. استرومای غده به طور عمده از شبکه ای از الیاف رتیکولر تشکیل می گردد که سلولهای ترشحی را محافظت می نمایند.

خونرسانی

غدد آدرنال بوسیله شریانهایی مشروب می گردند که از بخشهای مختلفی از قسمت محیطی این غده وارد آن می گردند (شکل ۳) . شاخه های شریانی در زیر کپسول آدرنال یک شبکه عروقی بوجود می آورند که از این شبکه ۳ گروه رگ عمده منشاء می گیرند : شریانهای کپسول که در بخش قشری مکرراً در بین سلولهای غده منشعب شده و مویرگهایی را به وجود می آورند که درون مویرگهای مدولا (بخش مرکزی غده) تخلیه می شوند و شریانهای بخش مرکزی که از بخش قشری عبور نموده منشعب شده و بخشی از شبکه مویرگی بسیار گسترده بخش مرکزی غده را می سازند (شکل ۳) .

مدولا با داشتن دو مسیر جداگانه خونرسانی هم از خون شریانی (از طریق شریانهای بخش مرکزی) و هم از خون وریدی (از طریق شریانهای بخش قشری) مشروب می گردد. آندوتلیوم این مویرگها بسیار نازک بوده و دارای منافذ متعدد می باشد که توسط دیافراگمهای نازکی پوشیده شده اند . یک لایه قاعده ای پیوسته در زیر آندوتلیوم وجود دارد . مویرگهای بخش مرکزی (مدولا) همراه با مویرگهای بخش قشری (کورتکس) وریدهای بخش مرکزی را می سازند که از بهم پیوستن این وریدها ،ورید فوق کلیوی یا آدرنال بوجود می آید(شکل ۳).

بخش قشری (کورتکس) غده آدرنال :

با توجه به تفاوتهای موجود در شکل و چگونگی قرار گیری سلولهای کورتکس ، می توان این بخش از غده آدرنال را به ۳ لایه متحدالمرکز که معمولاً در انسان حدود کاملاً مشخصی ندارند تقسیم نمود . این ۳ لایه عبارتند از : ناحیه گلومرولار (zona glomerulosa) ناحیه فاسیکولار (zona fasciculata) و ناحیه رتیکولار (zona reticularis) . نواحی گلومرولار ، فاسیکولار و رتیکولار به ترتیب ۱۵ ، ۶۵ و ۷ درصد از حجم کل غده آدرنال را تشکیل می دهند.

ناحیه ای که مستقیماً در زیر کپسول آدرنال قرار دارد ناحیه گلومرولار نامیده می شود که در آن سلولهای استوانه ای یا هرمی بصورت طنابهای بسیار فشرده ، مدور یا قوسی که توسط مویرگها احاطه گردیده اند آرایش یافته اند (شکل ۳) .

لایه بعد ناحیه فاسیکولار می باشد که علت این نامگذاری قرار گرفتن سلولهای این ناحیه بصورت طناب های مستقیمی است که به اندازه یک یا دو سلول ضخامت دارند . این طناب ها نسبت به سطح غده عمود بوده و دارای مویرگهایی در بین خود هستند . سلولهای ناحیه فاسیکولار چند وجهی می باشند و قطرات چربی متعددی در سیتوپلاسم خود دارند . بعلت حل شدن این چربیها در زمان تهیه مقاطع بافتی ، سلولهای این ناحیه در آمادش های بافتی بصورت واکوئول دار (حبابدار) بنظرمی رسند.سلولهای ناحیه فاسیکولار به دلیل واکوئول داربودن، اسپونژیوسیت(spongyocyte) نیز نامیده می شوند .

ناحیه رتیکولار داخلی ترین لایه کورتکس می باشد که بین ناحیه فاسیکولار و بخش مرکزی (مدولا) قرار دارد . سلولهای این بخش بصورت طنابهای نامرتبی قرار دارند که یک شبکه بهم پیوسته بوجود می آورند . سلولهای این لایه کوچکتر از دو لایه قبل می باشند . پیگمانهای لیپوفوشین در سلولهای این ناحیه بزرگ و نسبتاً زیاد می باشند سلولهای نامنظمی را که دارای هسته مچاله شده هستند که حاکی از مرگ سلول می باشد اغلب می توان در این لایه یافت.

سلولهای کورتکس آدرنال فرآورده های ترشحی خود را در داخل گرانولهای سلولی ذخیره نمی کنند بلکه تنها در صورت نیاز شروع به ساخت و ترشح هورمونهای استروئیدی می نمایند . استروئیدها که مولکولهای کم وزن و قابل حل در چربی می باشند می توانند

براحتی از غشای پلاسمایی انتشار یابند و برای ترشح خود نیاز به مرحله اختصاصی اگزوسیتوز ندارند . این سلولها دارای جزئیات ساختمانی مشخصه سلولهای مترشحه هورمونهای استروئیدی می باشند.

استروئیدهای غده آدرنال را می توان بر اساس اعمال فیزیولوژیک آنها به ۳ گروه تقسیم نمود: گلوکوکورتیکوئیدها (glucocoticoids) ، مینرالوکورتیکوئیدها (mineralocorticoids) و آندروژنها (androgens) . ناحیه گلومرولار ، مینرالوکورتیکوئیدها و بطور عمده آلدوسترون را ترشح می نماید که در حفظ تعدال آب و الکترولیتها نقش دارند . ناحیه فاسیکولار و احتمالاً رتیکولار گلوکورتیکوئیدها را تولید می کنند . آندروژنها و احتمالاً استروژن بمقدار کم در ناحیه رتیکولار تولید می شود سنتزکلسترول از استات در شبکه اندوپلاسمی صاف و تبدیل کلسترول به پرگننولون در میتوکندری ها انجام میپذیرد.

کورتکس جنینی یا موقت (کوچک شفاف) (unbold)

در انسان و برخی حیوانات دیگر ، غده آدرنال نوزادان نسبت به بزرگسالان بزرگتر می باشد . در آغاز عمر لایه ای بنام کورتکس جنینی یا موقت (fetal or provisional cortex) بین مدولا و کورتکس دائم که در این زمان بسیار نازک است وجود دارد . این لایه نسبتاً ضخیم بوده و سلولهای آن بصورت رشته پشت سر یکدیگر قرار گرفته اند . پس از تولد ، کورتکس موقت تحلیل می رود در حالیکه کورتکس دائم که در ابتدا یک لایه نازک بود تکامل یافته و به ۳ لایه ای (ناحیه ای) که قبلاً ذکر شد تمایز می یابد . یک عمل اصلی کورتکس جنینی ترشح آندروژنهای کونژوگه شده با سولفات می باشد که این مواد در جفت ، به آندروژنها و استروژنهای فعال تبدیل شده و وارد گردش خون مادری می شوند.

بخش مرکزی غده آدرنال :

بخش مرکزی (مدولا) از سلولهای پارانشیمی چند وجهی تشکیل شده است که بصورت رشته ای یا توده ای در کنار یکدیگر قرار گرفته و توسط یک داربست رتیکول تقویت می شوند . شبکه مویرگی وسیعی بین رشته های سلولی مجاور وجود دارد و چند عقده پاراسمپاتیک نیز در این بخش دیده می شوند. سسلولهای پارانشیمی بخش مرکزی (همانند نورونهای پس عقده ای سمپاتیک و پاراسمپاتیک) از ستیغ عصبی منشاء می گیرند . سلولهای پارانشیمی مدولای آدرنال را می توان بعنوان نورونهای پس عقده ای سمپاتیک تغییر یافته ای در نظر گرفت که در حین تکامل رویانی ، زوائد خود را از دست داده و به سلولهای ترشحی تبدیل شده اند.

سلولهای پارانشیمی مدولا ، دارای گرانولهای ترشحی متعددی می باشند که توسط غشایی احاطه شده و در مطالعه با میکروسکوپ الکترونی ، ۳۵۰ – ۱۵۰ نانومتر قطر داشته و متراکم می باشند . این گرانولها حاوی یکی از کاتکول آمینها (یعنی اپی نفرین یا نوراپی نفرین) ، می باشند. این گرانولهای ترشحی همچنین حاوی ATP ، پروتئین هایی بنام کروموگرانین ها (chromogranins) می باشند (این پروتئینها ممکن است بعنوان یک پروتئین اتصالی برای کاتکول آمینها عمل نمایند). دوپامین بتا – هیدروکسیلاز (که دوپامین را به نوراپی نفرین تبدیل می کند) و برخی پپتیدهای اپیوئیدی (انکفالین ها) نیز ، از دیگر مواد موجود در این گرانولها می باشند .

شواهد زیادی مبین این نکته اند که اپی نفرین و نوراپی نفرین ، بوسیله دو سلول مختلف در مدولا ترشح می شوند . سلولهای مترشحه اپی نفرین دارای گرانولهای کوچکتر با کدورت الکترونی کمتر (در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی) می باشند و محتویات آنها گرانول را کاملاً پر می کند سلولهای مترشحه نوراپی نفرین دارای گرانولهای بزرگتر با کدورت الکترونی بیشتری نسبت به گرانولهای اپی نفرین می باشند . محتویات گرانولهای اپی نفرین به شکل نامنظمی در داخل گرانول قرار گرفته و در زیر غشای گرانول یک لایه دارای شفافیت الکترونی وجود دارد . در حدود ۸۰٪ از کاتکول آمینهای موجود در ورید آدرنال از نوع اپی نفرین هستند.

تمامی سلولهای بخش مرکزی غده فوق کلیوی توسط پایانه های عصبی کلینرژیک که مربوط به اعصاب سمپاتیک پیش عقده ای می باشند ، عصب دهی می شوند . بر خلاف بخش قشری که هورمونهای استروئیدی را ذخیره نمی سازد سلولهای بخش مرکزی هورمونهای خود را در گرانولهای مربوطه جمع آوری و ذخیره می نمایند.

اپی نفرین و نوراپی نفرین در پاسخ به واکنشهای هیجانی شدید (نظیر ترس) به مقادیر فراوانی ترشح می گردند. آزاد سازی این مواد توسط الیاف پیش عقده ای سمپاتیک که به سلولهای بخش مرکزی عصب می دهند انجام می پذیرد انقباض عروق ، افزایش فشار خون ، تغییرات تعداد ضربان قلب و اثرات متابولیک نظیر افزایش قند خون همگی از ترشح و آزاد سازی کاتکول آمینها بداخل دستگاه گردش خون حاصل می گردند . این اثرات در واقع بخشی از پاسخ دفاعی ارگانیسم زنده به یک عامل استرس زا می باشند . در حین فعالیت طبیعی بخش مرکزی پیوسته مقادیر کمی از این هورمونها را تشرح می نماید.

سلولهای مدولای آدرنال در قسمتهای دیگری از بدن بنام پاراگانگلیونها (paraganglia) (مجموعه ای از سلولهای ترشح کننده کاتکول آمین که در مجاورت عقده های عصبی دستگاه خودکار قرار دارند) و نیز در احشای مختلف یافت می شوند . پاراگانگلیونها یک منبع منتشر تولید کاتکول آمین در بدن می باشند.

یکی از اختلالات بخش مرکزی آدرنال ، فئوکروموسیتوم (Pheochromocytoma) می باشد که در واقع تومور سلولهای مدولا بوده و باعث افزایش قند خون و افزایش موقت فشار خون می گردد. این تومورها در مناطقی خارج از غده آدرنال نیز یافت می شوند.

اختلالات بخش قشری را می توان به دو گروه عمده افزایش فعالیت (hyperfunction) یاکاهش فعالیت (hypofunction) تقسیم نمود . تومورهای بخش قشری می توانند منجر به تولید مقادیر فراوانی از گلوکوکورتیکوئید(سندروم کوشینگ Cushings syn) یا آلدوسترون (سندروم کان Conns syn) شوند . در اغلب موارد (۹۰٪) ، سندروم کوشینگ بعلت یک آدنوم هیپوفیز ایجاد می شود که منجر به تولید مقادیر فراوان ACTH می گردد و ندرتاً این سندروم بعلت هیپرپلازی یا تومور آدرنال بوجود می آید. تولید آندروژنهای آدرنال ، اثر ناچیزی در مردان دارد. ولی تولید زیاد این هورمون باعث ایجاد پر مویی (hirsutism) (افزایش غیر طبیعی موهای بدن) در زنان، بلوغ زودرس (precocious puberty) در پسران و ایجاد صفات مردانه (virilizatio) در دختران (تا قبل از سن بلوغ) می شود این سندروم آدرنوژنیتال بعلت چند اختلال آنزیمی در متابولیسم استروئیدها بوجود می آیند که این امر منجر به افزایش تولید آندروژن بوسیله بخش قشری غده فوق کلیوی می گردد.

نارسایی بخش قشری (بیماری آدیسون Addisons disease) بطور عمده بعلت تخریب بخش قشری آدرنال در برخی بیماریها بوجود می آید . علائم و نشانه ها نشاندهنده نارسایی ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها هر دو توسط بخش قشری می باشند.

کارسینومهاهای بخش قشری نادر هستند ولی بیشتر آنها بسیار بدخیم می باشند در حدود ۹۰٪ این تومورها هورمونهایی استروئیدی تولید می کنند که با غده درون ریز ارتباط دارند.

جنین شناسی و تکامل

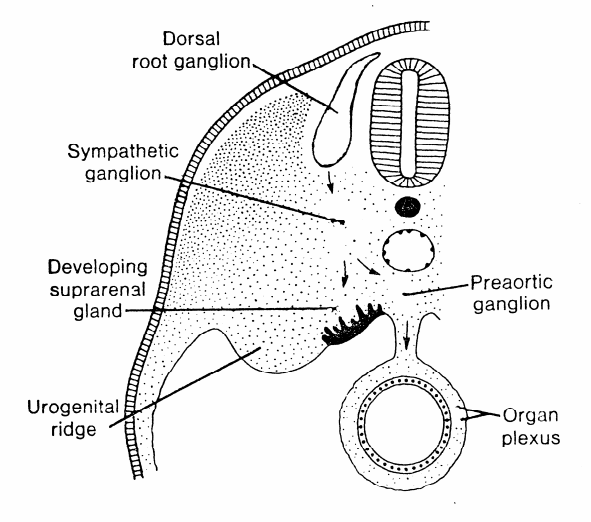
غده فوق کلیوی از دوقسمت تشکیل شده است یک قسمت قشری که از مزودرم مشتق شده ویک قسمت مرکزی که منشآء اکتودرمی داشته وقسمتی از سلسله سمپاتیک(ستیغ عصبی) را تشکیل می دهد.

تشکیل قسمت قشری غده فوق کلیوی بدین ترتیب است که سلولهای مزوتلیال جدار خلفی حفره سلومیک در ناحیه بین ریشه مزانتروگوناد در حال رشد ، شروع به پرولیفراسیون کرده ودر مزانشیم زیرین خود فرو می روند این سلولها بتدریج به صورت یک توده یا کپسول مجتمع شده و خاصیت اسیدوفیلی پیدا می کنند این توده سلولی قشر اولیه یا جنینی فوق کلیوی را می سازد که از سلولهای بزرگی تشکیل یافته است. بعد از تشکیل قشر جنینی غده فوق کلیوی یک سری دیگر از سلولهای مزوتلیال بعمق فرو می روند وبتدریج در اطراف قشر جنینی مستقر می شوند.

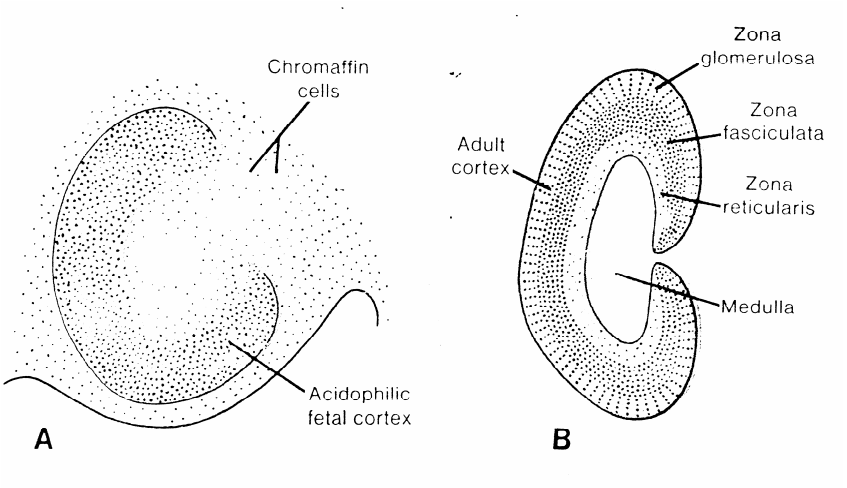
سلولهای اخیر از سلولهای دسته اول کوچکتر هستند وبعداً قشر واقعی غدد فوق کلیوی را تشکیل میدهند. لذا بعد از تولد قشر جنینی به سرعت تحلیل رفته وبا قشر جدید جایگزین میگردد، اگر چه ساختار کامل غده فوق کلیوی تا هنگام بلوغ جنسی ایجاد نمی گردد.

همزمان با تشکیل قشر جنینی غددفوق کلیوی تعدادی نوروبلاست سمپاتیک از زنجیرهای سمپاتیک (سلولهای ستیع عصبی) به کناداخلی غده مهاجرت کرده و در درون آن فرو می روند.این نوروبلاست ها قسمت مرکزی غده فوق کلیوی را تشکیل می دهند .

سلولهای قسمت مرکزی غده فوق کلیوی استطاله نساخته وبصورت گرد یـا چنـد ضـلعی در مـی آینـد و چـون رنـگ نمـک هـای کروم(قهوه ای مایل به زرد) را به خود می گیرند بنام سلولهای کرومافین (Chromaffin) خوانده می شوند سلولهای کرومـافین در دوران جنینی در تمام بدن پراکنده اند اما بعد از تولد فقط در قسمت مرکزی غده فوق کلیوی دیده می شوند. (شکل های ۸و۹).



شکل ۸ : ترسیمی شمائی برای نشان دادن تشکیل عقده های سمپاتیک.بخشی از نوروپلاستهای سمپاتیک به طرف مزوتلیوم درحال رشد مهاجرت می کند تا قسمت مدولر غده فوق کلیوی را بسازد.



شکل ۹ : A ،ترسیمی برای نشان دادن سلولهای کرومافینی(سمپاتیک) که بداخل قشر جنینی غده فوق کلیوی نفوذ می کنند.B ،درمرحله کمی دیرتر رشد،قشر نهائی،قسمت مرکزی را تقریباً بطور کامل احاطه کرده است.

هورمونهای غدد فوق کلیوی

غده فوق کلیوی در انسان حدود ۵ تا ۷ گرم وزن دارد از دو قسمت قشری ومرکزی تشکیل یافته اند این دو قسمت چه از نظر منشآء رویانی و چه از نظر ترشحات کاملاً متفاوت هستند .

قسمت قشری تقریباً ۹۰ درصد وقسمت مرکزی ۱۰ درصد وزن غده راتشکیل می دهد.

قسمت قشری هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدها و منیرالوکورتیکوئید ها و آندروژنها را می سازد.

در قسمت مرکزی محل نستر هورمونهای کاتکولامینی می باشد.

هورمونهای بخش قشری غده فوق کلیوی

قسمت قشری در افراد بالغ از سه لایه تشکیل یافته است :

۱- لایه گلومرول را که در این لایه میزالوکورتیکوئیدها ساخته می شود.
۲- لایه فاسیکولاتا که هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی را میسازد.
۳- رتیکولاریس و تا حدی فاسیکولاتا محل سنتز آندروژنها و استروژن ها می باشند.

۱- میزالوکورتیکوئیدها:

استروئیدهای ۲۱ کربنه می باشند اثر اصلی آنها احتباس Na^+ و دفع K و H از کلیه است. در نتیجه در تنظیم یون های بدن رل مهمی دارند. مهم ترین هورمون میزالوکورتیکوئیدی الدوسترون می باشد.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها:

استروئیدهای ۲۱ کربنه هستند. مهم ترین عمل این گروه از هورمونها فعال کردن عمل گلوکونئوژنز است. با توجه به اثر سازشی آنها در برابر استرس بعنوان عوامل ضد التهاب بکار می روند. گلوکوکورتیکوئید اصلی انسان کورتیزول است. از دیگر هورمون های این گروه می توان از کورتیکوسترون نام برد.

۳- آندروژنها:

نواحی فاسیکورلاتا و رتیکولاریس قسمت قشری غده فوق کلیه مقدار زیادی دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) و اندروستندیون می سازند. در بافت های خارجی غده فوق کلیه این استروئیدها به اندروژنهای قوی تر تبدیل می شوند . در زمان یأسگی اندروژنها ترشح شده از آدرنال پیش ساز مهمی برا ی سنتز استروژن می باشند.

بیوسنتز هورمونهای استروئیدی:

منشاء هورمونهای استروئیدی از کلسترول می باشد که بیشتر توسط پلاسما در دسترس غده فو ق کلیه قرار می گیردولی مقدار کمی نیز از استیل کوآنزیمA در خود غده فوق کلیه ساخته می شود.

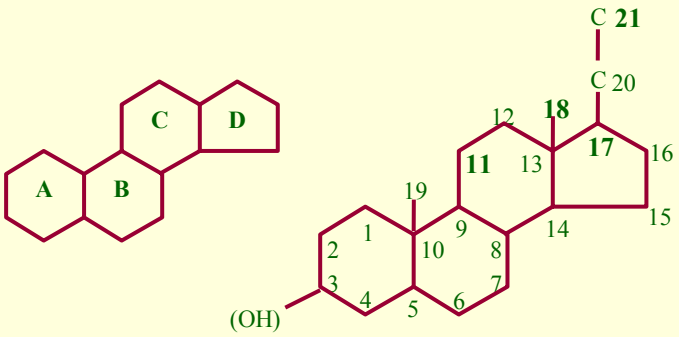


Figure 1. Structural features of steroids and numbering of the carbon atoms of steroid hormones derived from cholesterol

درقسمت قشری معمولاً کلسترول بصورت استریفیه وبصورت ذرات ریز چربی در سیتوپلاسم وجود دارد. در زمان سنتز هورمونهای استروئید یک انزیم استراز تحت تأثیر ACTH و (CAMP) فعال شده با هیدرولیز پیوند استری مولکولهای کلسترول آزاد میکند. کلسترول آزاد شده به داخل میتوکندری انتقال پیدا کرده تحت تأثیر آنزیم جدا کننده زنجیر جانبی (P_{450}

(P4so- Side chain cleaving) Scc) با جدا کردن زنجیر جانبی کلسترول به پروگنولون تبدیل می شود. پروگنولون استروئید ۲۱ کربنه ونقطه آغاز در بیوسنتز سایر استروئیدها است.

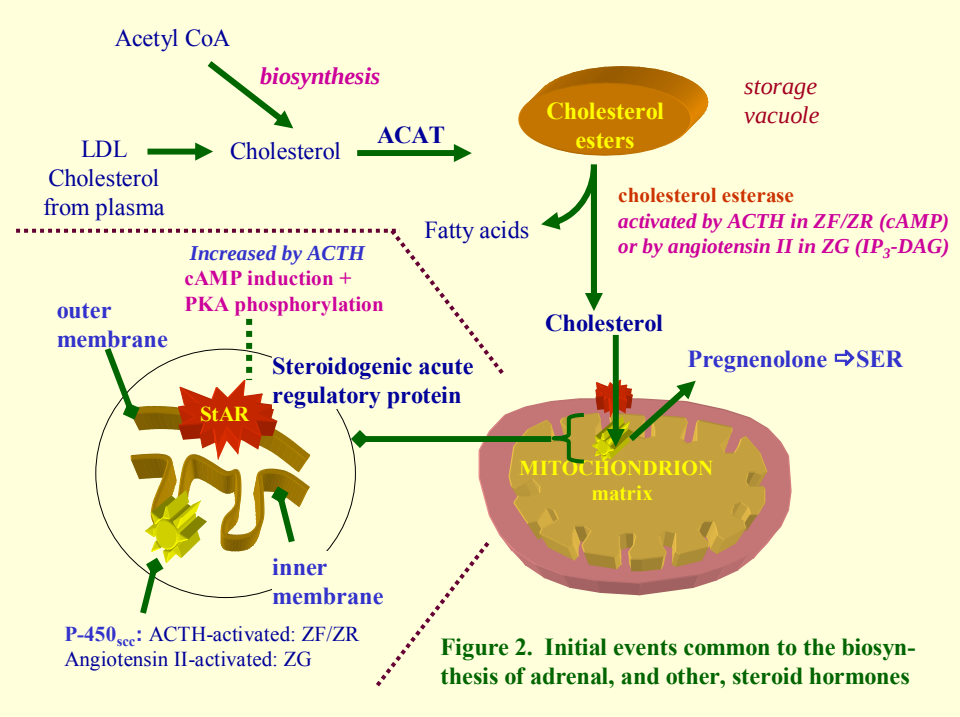


Figure 2. Initial events common to the biosynthesis of adrenal, and other, steroid hormones

نقش اصلی در راه این بیوسنتز را آنزیم های هیدروکسیلاز در حضور اکسیژن مولکولی وNADPH ایفاء می کنند. ولی گاهگاهی آنزیمهای دهیدرژناز. ایزومراز و لیاز نیز مورد نیاز می باشند. به عنوان مثال ۱۸ هیدروکسیلاز و۱۸ هیدروکسی استروئید دهیدرژناز برای ساخت آلدوسترون لازم است که فقط در لایه گلومرولوزا یافت می شود بدین ترتیب مینرالوکورتیکوئیدها فقط در این ناحیه ساخته میشود.

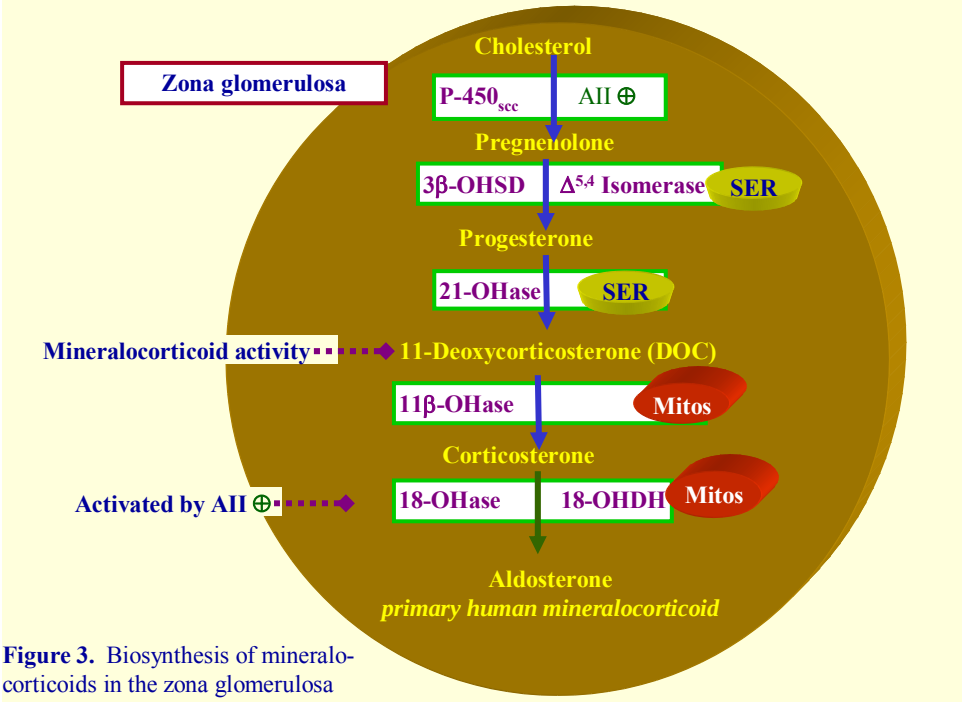


Figure 3. Biosynthesis of mineralo-corticoids in the zona glomerulosa

همانطور که در شکل مشاهده می شود پرگنونولون توسط آنزیم۳β هیدروکسی استروئید هیدرژناز (۳β OHSD) به پروژسترون تبدیل می شود پروژسترون با هیدروکسیله شدن در جایگاه ۲۱. ۱۱ دزوکسی کورتیکوسترون را می سازد که از مینرالو کورتیکوئیدهای فعال است وهیدروکسیلاسیون بعدی در جایگاه ۱۱ باعث ایجاد کورتیکوسترون می شود که بیشتر فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی دارد. در ناحیه گلومرولی ۱۸ هیدروکسیلاز میتوکندریایی وجود دارد که نام دیگر آن الدوسترون سنتتاز می باشد که بر کورتیکوسترون اثر کرده ۱۸ هیدروکسی کورتیکو سترون می سازد که در جایگاه ۱۸ یک عامل الکلی دارد. در اثر تبدیل آن به یک عامل آلدئید الدوسترون ساخته می شود.

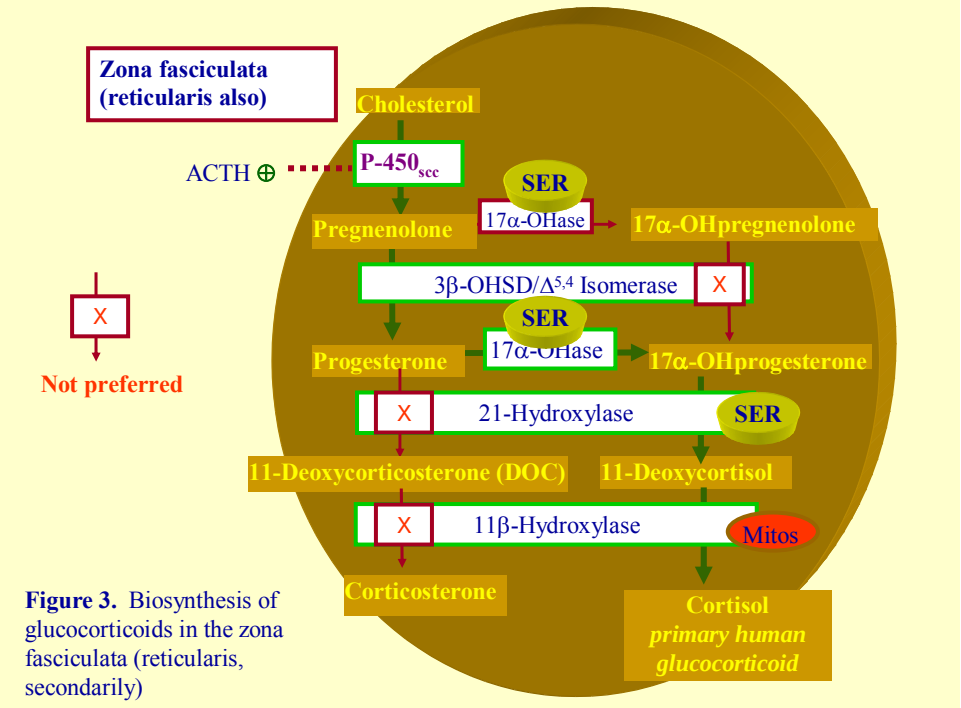


Figure 3. Biosynthesis of glucocorticoids in the zona fasciculata (reticularis, secondarily)

برای ساخت گلوکوکورتیکوئید ها که مهمترین آن کورتیزول می باشد به ۳ گروه هیدروکسیل در جایگاههای ۱۷و۲۱و۱۱ نیاز می باشد. هیدروکسیلاسیون جایگاه ۱۱ کندتر است و اگر ابتداء جایگاه ۲۱ هیدروکسیله شود از اثر α17 هیدروکسیلاز جلوگیری میشودو واکنش مسیر تولید مینرالوکورتیکوئید ها را در پیش می گیرد. α17 هیدروکسیلاز یکی از انزیم های شبکه

اندوپلاسمی است که با اثر بر پروژسترون α17 هیدروکسی پژوژسترون می سازد و سپس در جایگاه ۲۱ هیدروکسیله شـده ۱۱ دزوکسی کورتیرول ساخته می شود. پس از آن هیدروکسیلاسیون در موضع ۱۱ صورت گرفته وکورتیزول ساخته می شود.

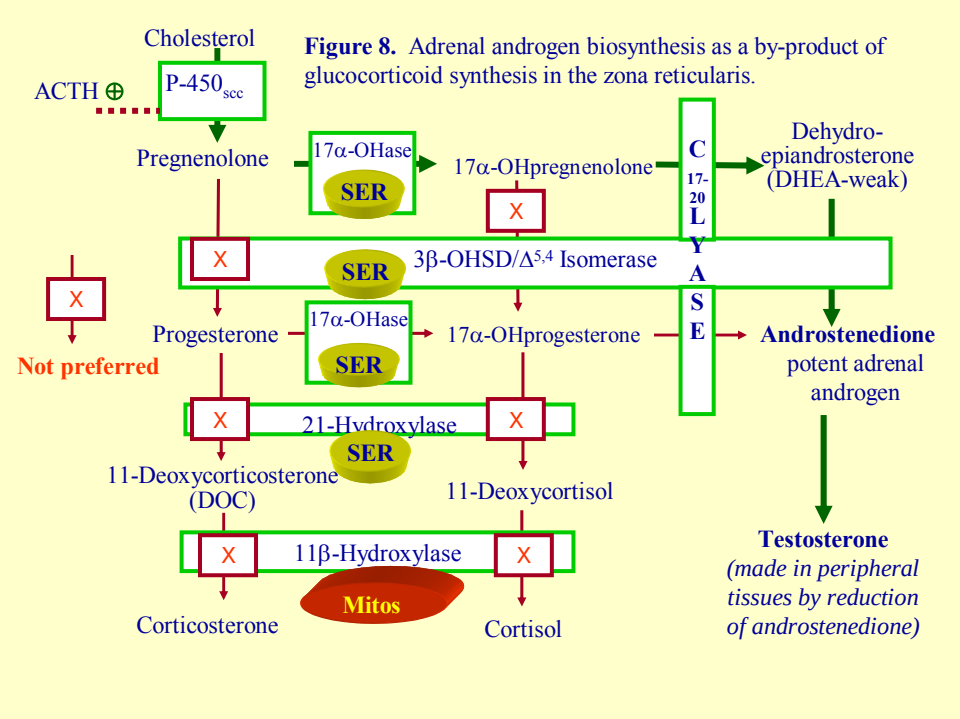
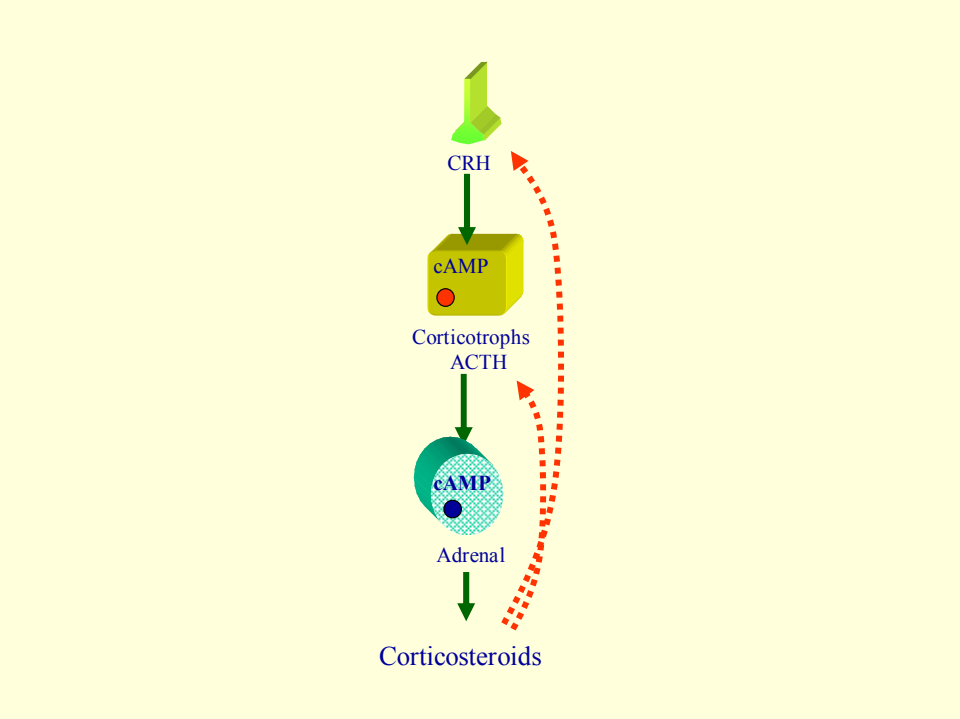


Figure 8. Adrenal androgen biosynthesis as a by-product of glucocorticoid synthesis in the zona reticularis.

برای سنتز اندروژنها در قسمت قشری غده فوق کلیه دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) ماده پیش ساز برای سـنتز انـدروژنها می باشد.

بخش زیادی از هیدروکسی پرگنونولون وارد مسیر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها می شود ولی سهم کمی از آن بر اثـر ۲۰–۱۷ لیـاز می شکند و از زنجیره جانبی ۲ کربن آن برداشته می شود.(این فعالیت لیازی در واقع بخشی از کمپلکس انزیمـی مـشترک بـا α17 هیدروکسیلاز است .فعالیت جایگاه لیازی این آنزیم در غدد فوق کلیه و غدد جنسی مهم می باشد. ومنحصراً بر مولکـول های دارای بنیان α17 هیدوکسی اثر می کند DHEA در اثر انزیم ۳β هیدروکسی استروئید دهیدرژناز به اندروستندیون که آندروژن قوی تری است تبدیل می شود.

در غده فوق کلیه اندرستندیون در جایگاه ۱۷ احیا شده تستوسترون را میسازد.



ترشح هورمونهای استروئیدی:

هومون آزادکننده هیپوتالاموسی (CRH) ترشحACTH را در هیپوفیز قدامی تحریک می کند افزایش ACTH به نوبه خوی باعث ترشح کورتیزول درقسمت قشری می گردد . در جهت مخالف افزایش غلظت کورتیزول آزاد در پلاسما که نقش تنظیم منفی NEGATIVE Feed Back را به عهده دارد از ترشح ACTH و (CRH) جلوگیری می کند.

غلظت زیاد کورتیزول آزاد دارای دو نوع اثر مهار کنندگی بر روی هیپوفیز وهیپوتالاموس می یاشند الف- اثر زودرس باسرعت افزایش غلطت کورتیزول پلاسمائی رابطه دارد واحتمالاً در نتیجه اثر کورتیزول بر روی غشاءهای سلولهای هیپوتالاموس حاصل می شود.

ب- اثر دیر رس مربوط یه مقدار مطلق غلظت کورتیزول در پلاسما می باشد در نتیجه اثر آن در سلولهای بازوفیل هیپوفیز قدامی واز طریق مهار کردن سنتز MRNA خاص پپتئید پرواوپیوملانوکورتین(Pomc) صورت می گیرد آزاد شدن کورتیرول با نوعی ریتم شبانه روزی همراه است که با مقدار ACTH تنظیم می گردد. حداکثر میزان آن بلافاصله بعد از بیدارشدن وحداقل آن اوایل شب است عواملی مانند درد ترس اضطراب وموجب افزایش سریع ترشح کورتیرول می گردد.

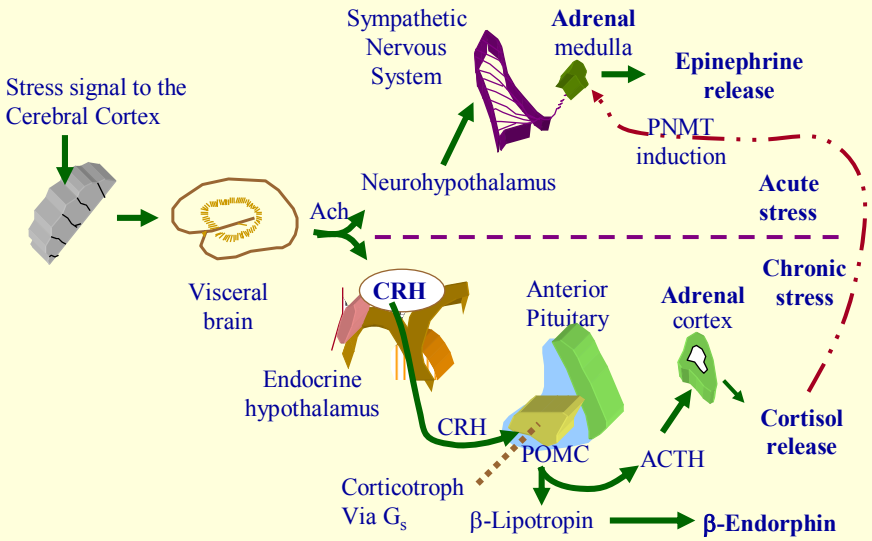


Figure 5. Neuroendocrine pathways in emotional stress leading to adrenal activation

استرس در شرایط حاد و مزمن با تاثیر متقابل سیستمهای عصبی و غدد منجر به آزاد شدن اپی نفرین و کورتیزول می گردد.

کورتیزول در پلاسما به دو شکل آزاد و متصل به پرونئین گردش می کند پروتئین ناقل کورتیزول می باشد.
۱-ترانسی کورتین و ۲-گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئیدها (CB.G) می باشنی که در کبد تولید می شود و الدرسترون فاقد پروتیئن اختصاصی برای نقل وانتقال می باشد با این حال اتصال سستی با ابیویفی دارد.

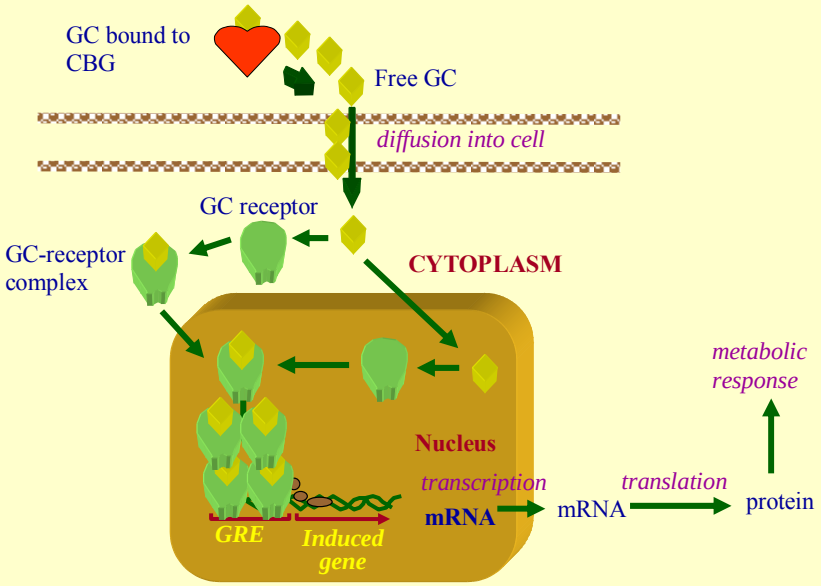


Figure 7. Model of glucocorticoid (GC) action. GC is transported in plasma bound to corticosteroid binding protein (CBG).

متابولیسم هورمونهای استرروئیدی:

کورتیزول بر اثر کونزوگه شدن با گلوکورونیدها در کبد تغییر می یابند ویک مولکول محلول در آب ساخته می شود از طریق صفرا دارد روده شده وسپس طی چرخه روده ای کبدی باز جذب می شوند. حدود ۷۰٪ از این استروئیدهای با ادرار و۲۰٪ از طریق مدفوع دفع می شوند وبقیه از طریق پوست خارج می شوند.

مکانیسم تنظیمی ساخت هورمونهای استروئیدی:

۱- ترشح کورتیزول وابسته به ACTH است که خود آن توسط هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین هورمون (CRH) تنظیم می شود.

۲- هورمونهای میزالوکورتیکوئیدی تنظیم کننده اصلی تولید الدوسترون پتاسیم وسیستم رنین انژیوتانسین می باشد.

سیستم رنین انژیوتانسین این سیستم در تنظیم فشار خون و متابولیسم الکترولیتها نقش دارد عامل اصلی در این سیستم انژیوتانسینII می باشد مکانیزم تولید آن به این ترتیب است که انژیوتانسینوژن یک a_2 گلوبولین می باشد همان طور که درشکل زیر دیده می شود (رنین انزیمی است که توسط سلولهای خاصی در جدار شریانهای ریز کلیوی در مجاورت گلومرولها ترشح می شود).

انژیوتانسینوژن به انژیوتانسین I تبدیل می شود انژیوتانسینی I یه انژیوتانسین II تبدیل می شود. این تبدیل توسط انزیم انژیوتانسینی(Angiotansin . converting Enzym) .

این انزیم گلیکوپرونینی است که در ریه ها، سلولهای اندوتلیال وپلاسما وجود دارد.

انژیوتانسین II بیشترین اثر بر روی دیواره عروق خونی داشته خصوصاً باعث انقباض جدار شریانهای ریز وافزایش فشار خون می گردد. علاوه بر این انژیوتانسین II یک محرک قوی برای ترشح الدوسترون است و خود ترشح رنین را مهار می کند.

انژیوتانسیناز انزیمی است که توسط کلیه ها ساخته می شود وانژیوتانسین ها را به سرعت هیدرولیز و غیر فعال می کند.

انژیوتانسین II یک محرک قوی برای تولید الدوسترون است ولی بر تولید کورتیزول هیچ اثری ندارد.

اثرات گلوکوکورتیکوئیدها ومیزالوکورتیکوئیدها:

۱- گلوکوکورتیکوئیدها:

این هورمون ها بر متابولیسم پایه مکانیسم های دفاعی میزبان فشار خون وپاسخ به استرس ها مؤثر می باشد اثرات این هورمونهای در جدول زیر نشان داده می شود.

۲. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها

اثر بر متابولیسم واسطه‌ای

۱ ـ افزایش تولید گلوکز با: ۱) ازدیاد تحویل اسیدهای آمینه (سوبسترای گلوکونئوژنز) از بافت‌های محیطی؛ ۲) افزایش میزان گلوکونئوژنز با ازدیاد
مقدار (و فعالیت) چند آنزیم کلیدی؛ و ۳) فراهم‌سازی امکان عملکرد سایر
واکنش‌های متابولیک با حداکثر سرعت.

۲ ـ افزایش اندوزش گلیکوژن در کبد با فعال‌کردن گلیکوژن سنتتاز.

۳ ـ پیشبرد لیپولیز (در اندام‌ها)، ولی می‌توانند در جاهای دیگر (صورت و تنه) باعث لیپوژنز شوند، به ویژه در غلظت‌های بالاتر از میزان‌های فیزیولوژیک.

۴ ـ پیشبرد متابولیسم پروتئین و RNA. در غلظت‌های فیزیولوژیک، این اثری آنابولیک است، ولی در شرایط خاص و در غلظت‌های بالاتر از میزان‌های فیزیولوژیک می‌تواند کاتابولیک باشد.

اثر بر مکانیسم‌های میزبان

۱ ـ سرکوب پاسخ ایمنی، این هورمون‌ها باعث لیز لنفوسیت‌های مختص
همان‌گونه و نوع سلولی می‌شوند.

۲ ـ سرکوب پاسخ التهابی با: ۱) کاهش تعداد لکوسیت‌های گردش خون ومهاجرت لکوسیت‌های بافتی؛ ۲) مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها؛ ۳) القای لیپوکورتین‌ها که با مهار فسفولیپاز A_2، تولید مولکول‌های قوی ضدالتهاب
یعنی پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را کند می‌سازد.

سایر اثرات

۱ ـ لازم برای حفظ فشارخون و برون‌ده طبیعی قلب.

۲ ـ لازم برای حفظ تعادل طبیعی آب و الکترولیت‌ها، احتمالاً با محدودسازی آزادی ADH (H_2O) و افزایش آنژیوتانسینوژن (Na^+). این اثرات در تاثیر بر فشارخون سهیمند.

۳ ـ به همراه هورمون‌های مدولای فوق کلیه، لازم برای پاسخ‌دهی جاندار
به تنش‌ها.

۲- میزالوکورتیکوئید:

این هورمونها با افزایش سرعت انتقال فعال یون های Na^+ بداخل سلولهای مارپیچی دیستال و لوله های جمع کننده کلیه ها باعث احتباس سدیم و دفع یونهای K^+ و H^+ و NH_4 می گردند.

بیماریهای مربوط به گلوکوکورتیکوئیدها:

الف- کم کاری

A بیماری آدیسون نام دیگر آن نارسائی اولیه قسمت قشری غده فوق کلیه در این بیماران هیپوگلیسمی ، حساسیت زیاد به انسولین عدم تحمل استرس بی استئهاقی کاهش وزن و ضعف شدید وفشار خون پائین دیده می شود. از نظر خون تعداد لنفوسیت ها افزایش پیدا می کند بالاخره ترشح زیادACTH همراه با سایر مشتقات از (Pomc) اغلب منجر به ظهور لکه های تیره رنگی بر روی پوست وغشاء مخاطی می گردد.

نارسائی ثانویه قسمت قشری در اثر فقدان ترشح ACTH بروز می نماید علت آن نیز تومور انفاکتوس یا عفونت هیپوفیز قدامی می باشد ACTH دچار کمبود می شود. عوارض آن مشابه به عوارض نارسائی های اولیه قسمت قشری غده فوق کلیه می باشد با این تفاوت دراین بیماران لکه های تیره پوستی پدیدار نمی شود.

B پر کاری

افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها که به سندرم کوشنیک (Cushnig , syndrom) معروف است در اثر ادنوم های هیپوفیزی که ACTH ترشح می کنند یا ادنوم وکارسینوم های قسمت قشری فوق کلیه رخ می دهد. از علائم این بیماران هیپرگلیسمی بودن عدم تحمل گلوکز نازک شدن پوست از دست رفتن عضلات و استئوپروز ، پسرفت شدید بافتهای لنفوئید تعادل منفی نیتروژن و تغییر توزیع چربی.

هورمونهای بخش مرکزی غده فوق کلیوی

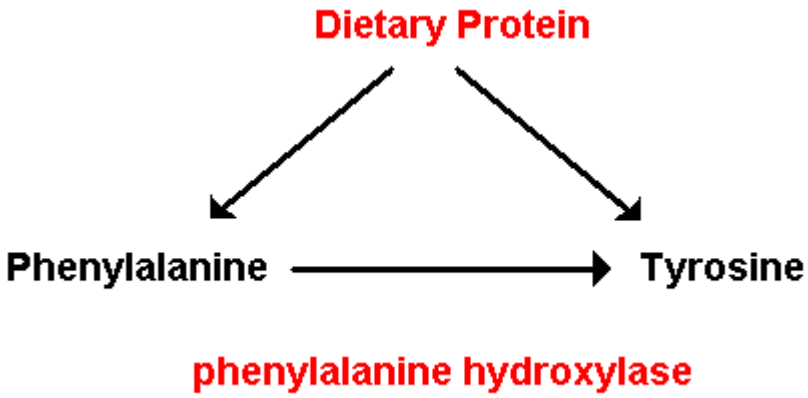
کاته کول آمین ها (Catecholamines) :

کاته کول آمین ها از مشتقات تیروزین می باشند. در مغز، بافت عصبی وقسمت مرکزی غده فوق کلیوی (Adrenal Medulla) در سلولهای کرومافین سنتز میشوند **(شکل ۱)** و عبارتند از دو پامین ، نور اپی نفرین(نور آدرنالین) واپی نفرین (آدرنالین). دلیل نامگذاری آنها به کاته کول آمین به دلیل داشتن حلقه کاته کول می باشد.**شکل ۲.**

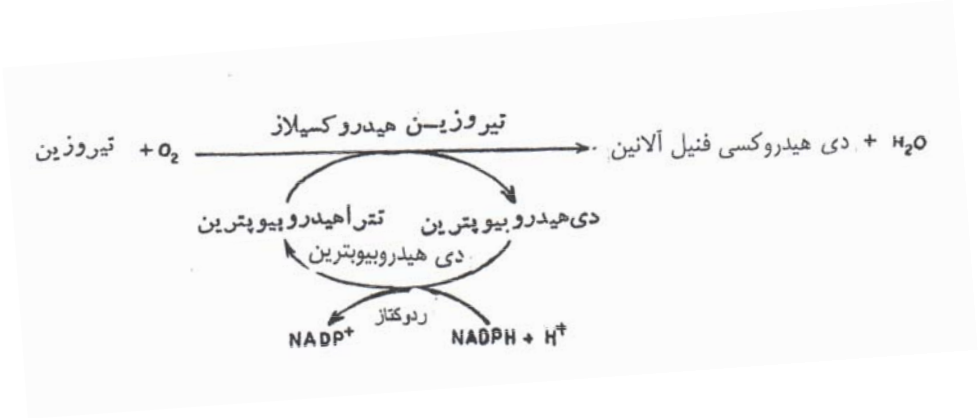
دو پامین ونور اپی نفرین را معمولاً جزء نوروترانسیمتر ها دسته بندی میکنند و اپی نفرین را یک هورمون حقیقی می نامند.

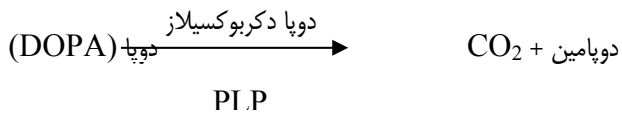
اسید آمینه تیروزین یک اسید آمینه غیر ضروری است واز راه تغذیه وارد بدن می شودودر بدن هم از اسید آمینه فنیل آلاتین در کبد سنتز می گردد

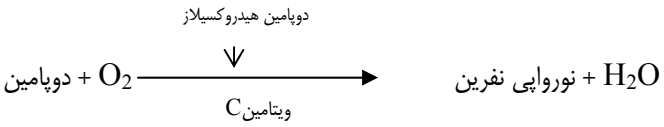
شکل ۱: تبدیل اسید آمینه فنیل آلاتین به اسید آمینه تیروزین



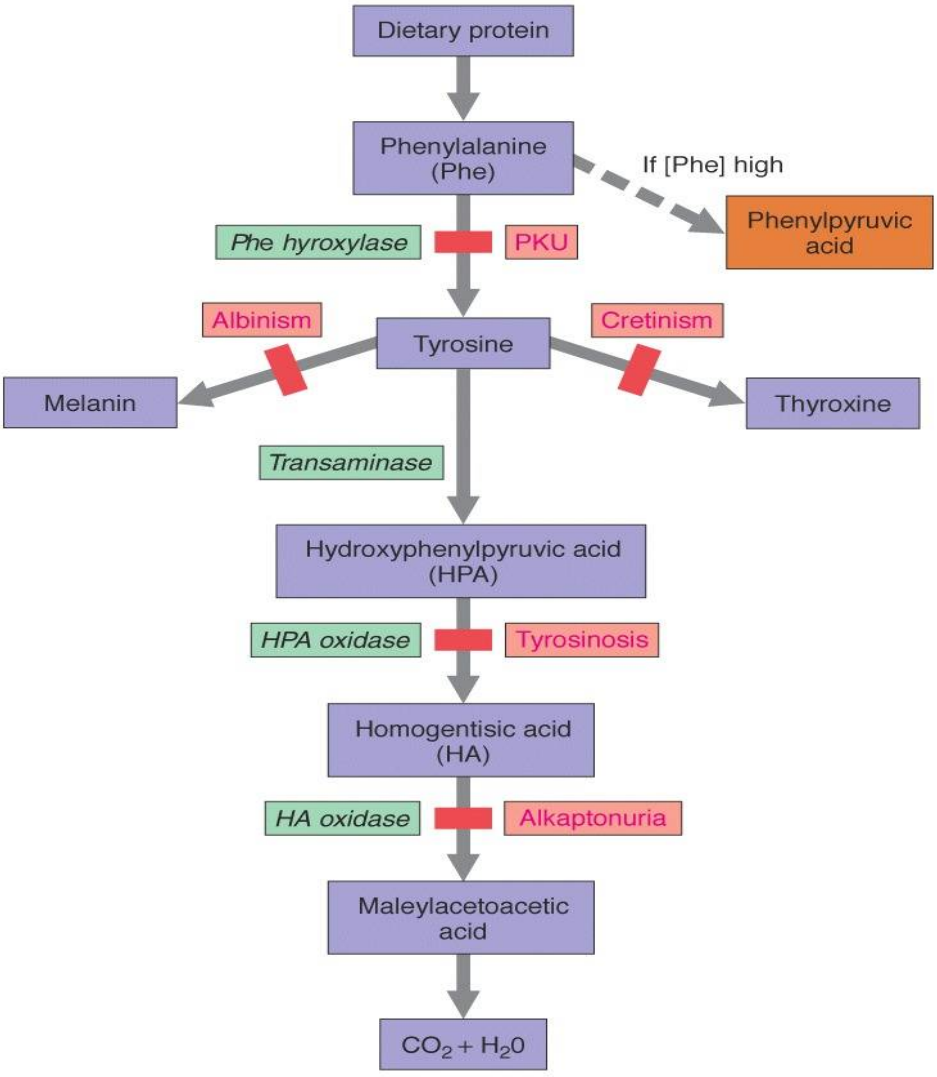
شکل ۲: مراحل بیوسنتز کاته کول آمین ها از تیروزین:

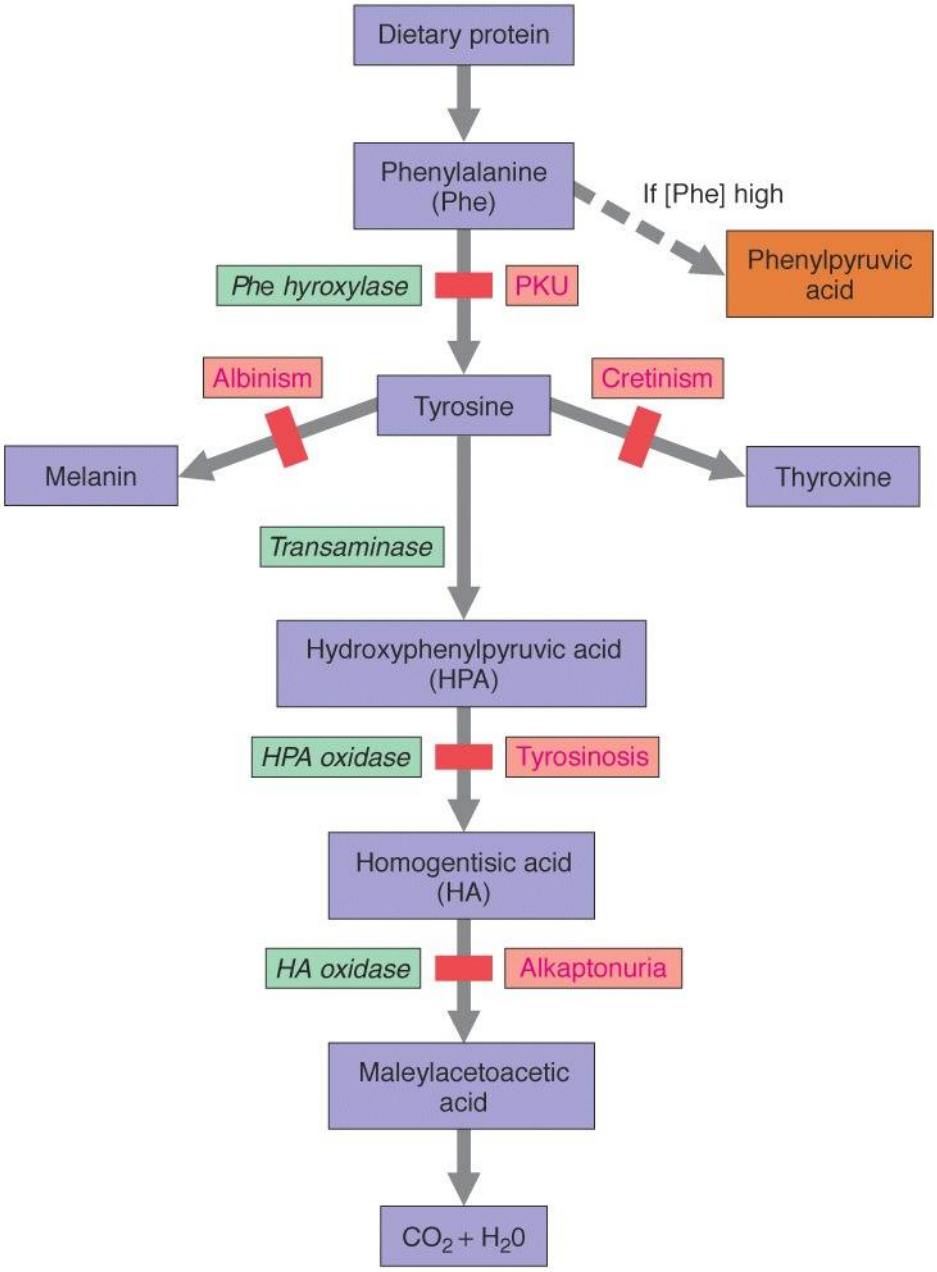






S- آدنوزیل هوموسیتئین + اپی نفرین $\xrightarrow[(PNMT}]{\text{فنیل اتانول آمین N- متیل ترانسفراز}}$ S- آدنوزیل میتونین + نوراپی نفرین





شکل۴: مراحل سنتز کاته کول آمینها از تیروزین.

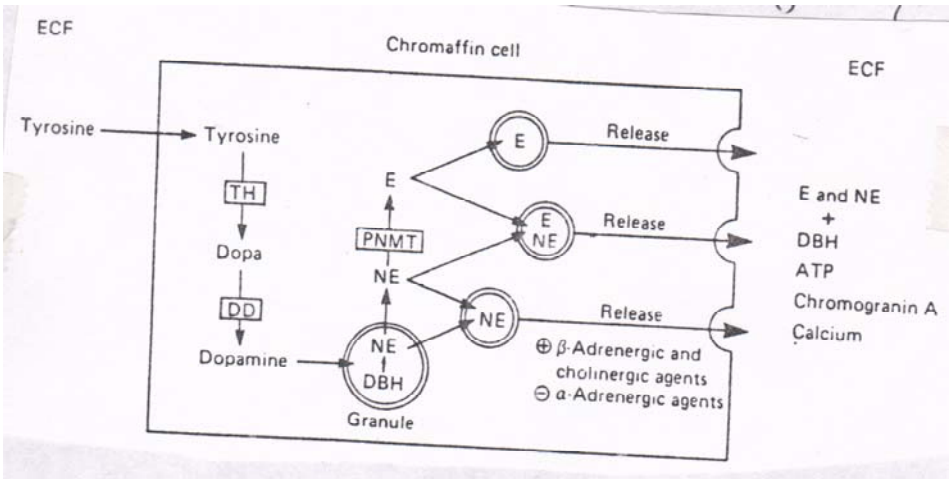
کنترو تنظیم بیوسنتز کاته کول آمینها:

کاته کول آمینها با مهار کردن آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز سنتز خود راکنترل می کنند. گلوکوکور تیکوئیدها که به مقدار فراوان در مدولای آدرنال وجود دارند باعث فعالیت آنزیمPNMT (Phenylethanolamine N- methyl trans ferase) می شوند.

کاته کول آمینها برای انتقال در خون احتیاج به حامل ندارند. می توانند اتصال بسیار ضعیفی با آلبومین داشته باشند.دارای نیمه عمر کوتاهی (حدود ثانیه تا دقیقه) هستند.

% 85-80 کاته کول آمین موجود در بخش مرکزی غـده فـوق کلیـوی اپـی نفـرین اسـت. 80٪ نـوراپی نفـرین در ذرات ذخیره ای (Storge Particle) در پایانه های عصبی سمپاتیک ساخته می شوند.

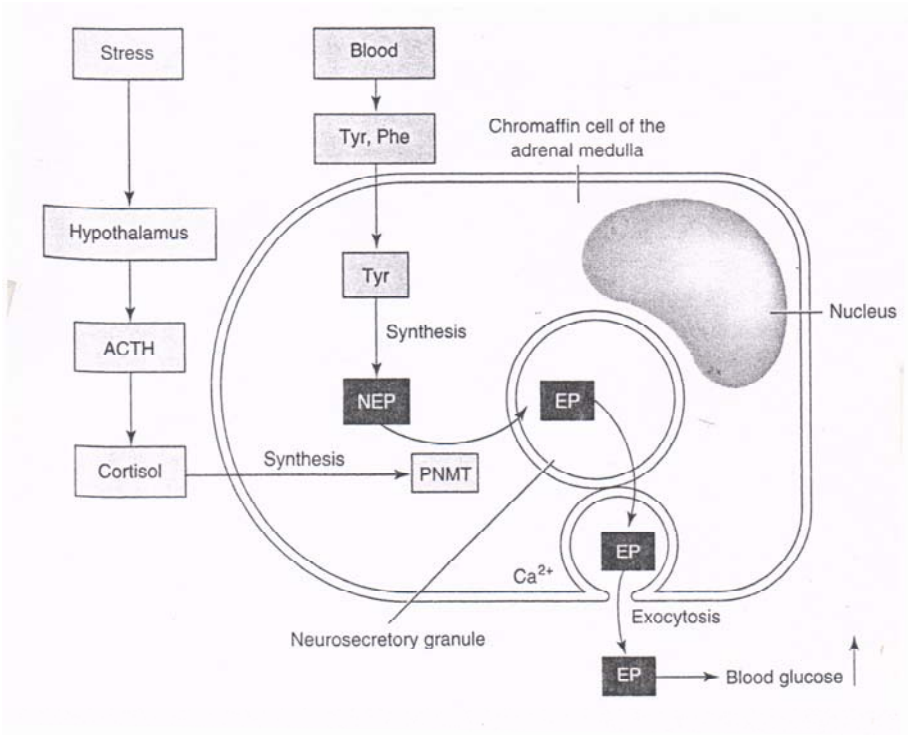
در سلولهای کرومافین ، اپی نفرین و نور اپی نفرین در گرانولهای جداگانه و گاه هر دو در یک گرانـول وجـود دارنـد وبـه دنبـال تحریک سلولی تمام محتویات گرانولها به داخل مایع سلولی آزاد می گردد. **شکل ۵.**



شکل ۵: تصویر فرضی از بیوسنتز کاته کول آمین ها در سلولهای کرومافین

نور اپی نفرین در گرانولها ذخیره میشود ولی برای متیله شدن وتبدیل به اپی نفرین از گرانولها خـارج شـده و وارد سـیتوزل مـی گردد وپس از متیله شدن دوباره به گرانولها برمیگردد. برای آزاد شدن اپی نفرین ونور اپـی نفـرین از گرانولهـا تحریـک عـصبی بخش مرکزی غدد کلیوی لازم است . این فعال شدن وابسطه به استیل کولین ، کلسیم و انرژی است. عمـل آزاد شـدن توسـط اگزوسیتوز انجام می گیرد.
اپی نفرین پس از خارج شدن از غده فوق کلیوی به کبد وعضله اسکلتی می رود ودر آنجا متابولیزه می شود.

افزایش سنتز و ترشح اپی نفرین به دنبال استرس حاد که شامل ورزش ،جراحی، عفونت ،انفارکتوس ، هیپوگلیسمی، بطـور کلـی هر استرس فیزیکی به بدن می باشد، ومعمولاً افزایش آن همراه با افزایش هورمونهای دیگر از قبیل کورتیزول وهورمـون رشـد همراه است . **شکل۶.**



شکل ۶: سنتز وترشح اپی نفرین در اثر استرس. همزمان ترشح هورمون گلوکوکورتیکوئید (کورتیزول) باعث القاء سنتز آنزیم PNMT (متیل ترانسفرار)می شود .

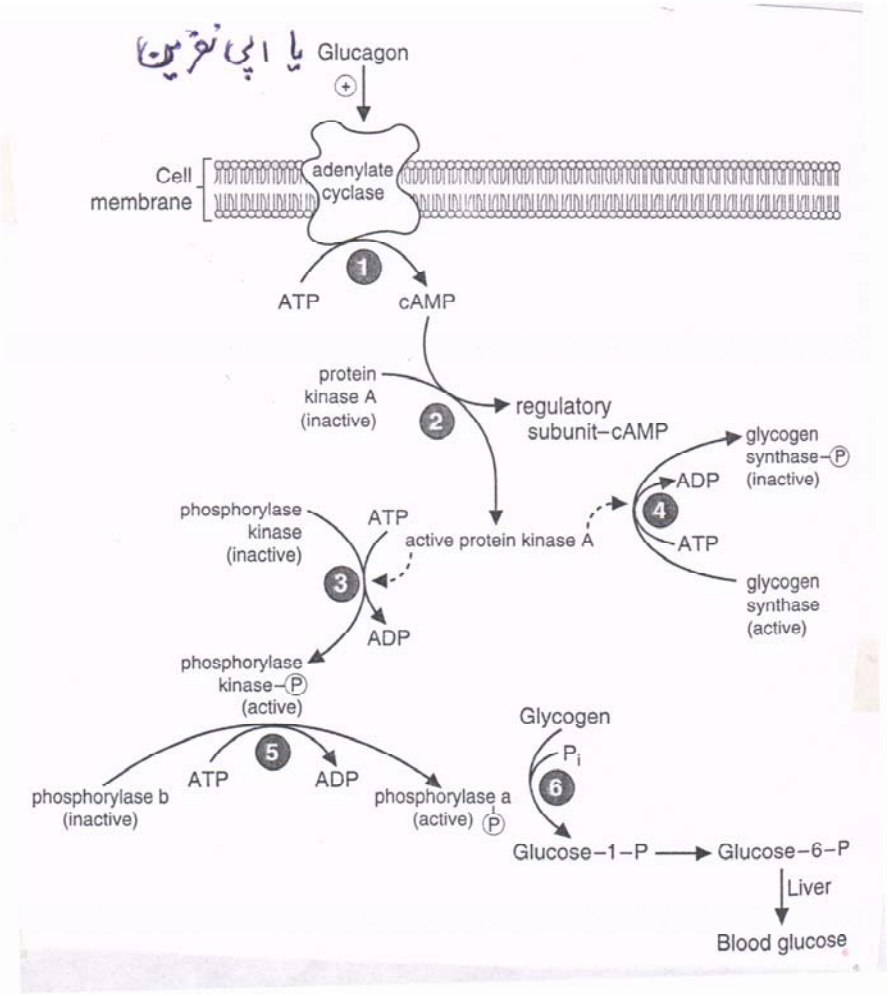
EP= Epinephrine =اپی نفرین

NEP = Nor epinephrine = نور اپی نفرین

PNMT= Phenylethanolamine N- methyl transferase فنیل اتانول آمین N– متیل ترانسفراز

اپی نفرین که هورمون حقیقی مدولای آدرنال است، بر روی متابولیسم کربوهیدرات کنترل دارد.
شکسته شدن گلیکوژن و تولید گلوکز برای ثابت نگه داشتن گلوکز خون. فعال شدن، شکسته شدن گلیکوژن وتولید گلوکز با یک سیستم آبشاری است (مراجعه شود به قسمت کنترل و تنظیم آنزیمها با شرکت پیوند کووالان)

شکل :۷.



شکل ۷: فعال شدن سیستم آبشاری کاتابولیسم گلیکوژن وتولید گلوکز در زمان گرسنگی وثابت نگه داشتن مقدار گلوکز

اپی نفرین ونور اپی نفرین ممکن است در بافتهای متفاوت اعمال متفاوتی داشته باشند. بدلیل داشتن دو گیرنده (α- آدرنژیک وβ آدرنژیک) وهر دو دارای دو زیر گروه α_2 و α_1 – β_2 و β_1 هستند.

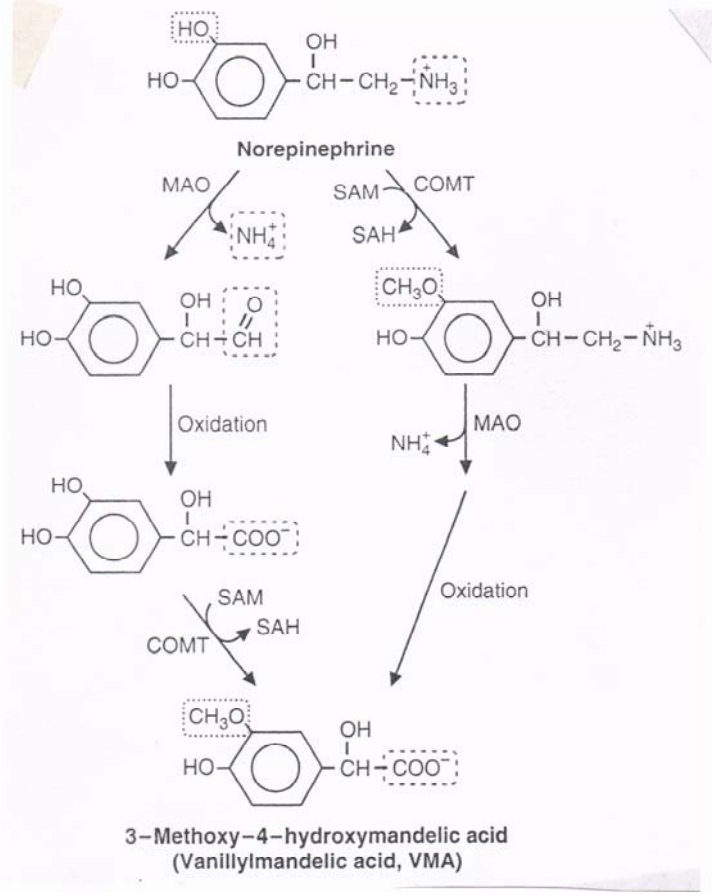
اپی نفرین به هر دو نوع گیرنده α و β متصل شده و آنها را فعال می کند در صورتیکه نور اپی نفرین در غلظتهای فیزیولوژیک عمدتاً با گیرنده های (α) اتصال ایجاد می کند.

گیرنده های مخصوص کاته کول آمینها در خیلی از بافتها یافت می شوند مانند ماهیچه ، قلب وعروق، سیستم گوارش ، برونش، غدد بزاقی ، پانکراس و . . .

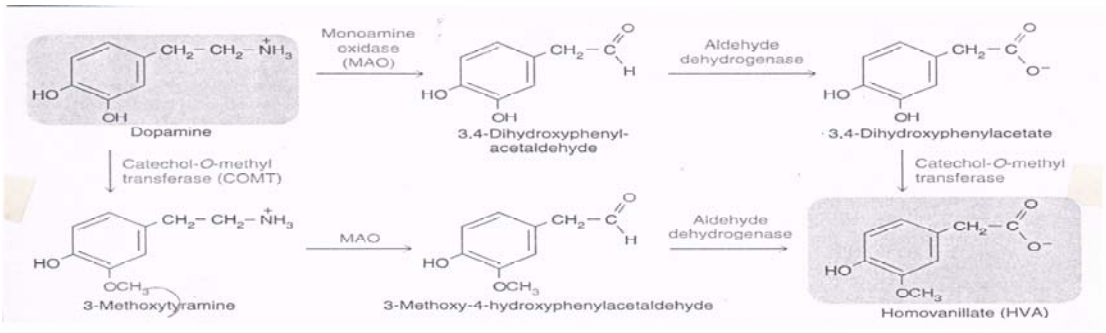
کاتابولیسم کاته کول آمینها:

کاتابولیسم کاته کول آمینها در کبد اتفاق می افتد اپی نفرین و نور اپی نفرین توسط آنزیمهای کاته کول –O– متیل ترانسفراز (Catechol–O-Methyl Transferase) (COMT) و منو آمینو اکسید از (Mono amino oxidase) = MAO ،سرانجام به وانیلیل مندلیک اسید= (Vanilly mandelic acid) = (VMA) تبدیل می شوند و دو پامین

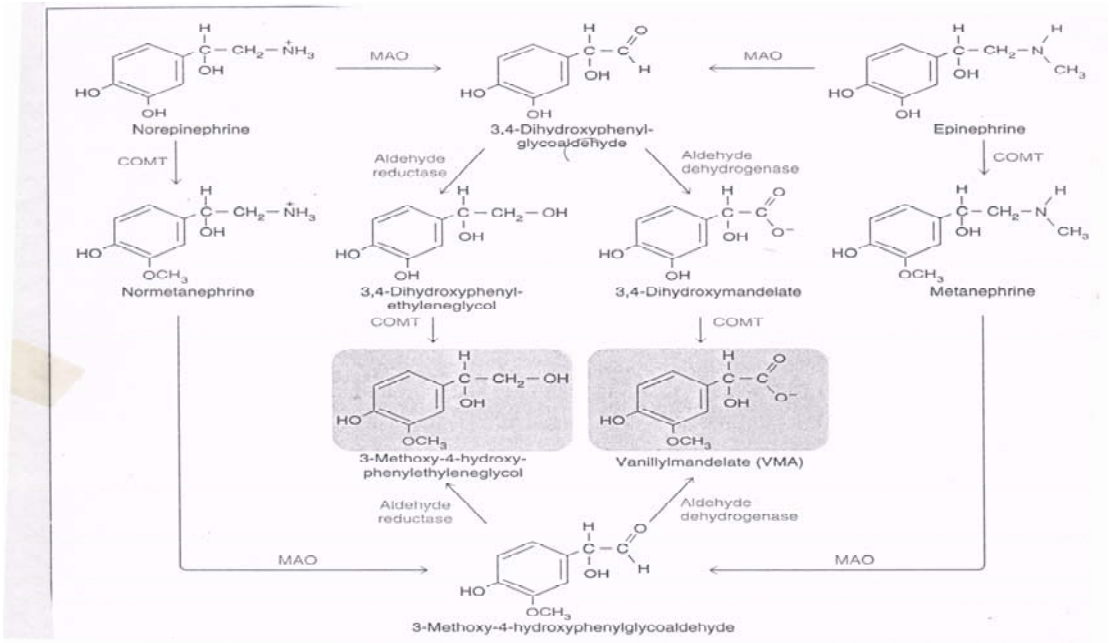
نیز توسط آنزیمهای فوق سرانجام به هومو وانیلیک اسید (Homo Vanilic acid) تبـدیل مـی گـردد وایـن ترکیبـات از طریق ادرار دفع می شوند. **شکل ۸ و۹و۱۰.**



شکل ۸: کاتابولیسم نوراپی نفرین به (VMA)



شکل ۹: کاتابولیسم دوپامین



شکل۱۰ : کاتابولیسم نور اپی نفرین واپی نفرین وتبدیل آنهابه

VMA = Vanillyl mandelate وانیلیل مندلات

MAO = mono amine oxidase مونو آمینو اکسیداز

COMT = catechol – o – methyltransferase کاته کول – o – متیل ترانسفراز

3, Metoxy-4-hydroxy phenyle glycerol Aldehyde ۳- متوکسی-۴- هیدروکسی فنیل گلیسرول آلدئید

فصل ششم

لوزالمعده

و

مفاهیم جدید بیوشیمی انسولین

فصل ششم

نگاهی به مطالب این فصل

۱ـ آناتومی و تصویربرداری
۲ـ بافت شناسی و تکامل
۳ـ ساخت و ترشح هورمونهاي جزاير پانكراس
۴ـ اثرات متابوليك انسولين و گلوكاگن

مفاهیم کلیدی Key Concepts

۱ـ پانکراس از دو بخش درون ریز و برون ریز تشکیل شده است. بهترین و دقیق ترین روش تصویربرداری تشخیصی پانکراس توموگرافی کامپیوتری (CT) می باشد.

۲ـ جزایر لانگرهانس ارگانهای درون ریز کوچکی از پانکراس می باشند که هورمونهای مختلفی تولید می کنند این مناطق بصورت توده های گرد سلولی که در میان بافت برون ریز پانکراس قرار دارند دیده می شوند.

۳ـ سلولهای مترشحه انسولین و گلوکاگن در بین قسمتهای اگزوکرین پانکراس به صورت جزایر کوچک منتشر هستند. جزایر پانکراسی از ۶۰٪ سلولهای β که منبع انسولین می‌باشد، ۲۵٪ سلولهای α که منبع گلوکاگن است و باقیمانده از سلولهای D با ترشح سوماتوستاتین و سلولهای F با ترشح پلی‌پپتید پانکراسی تشکیل شده است.

۴ـ پانکراس از دو جوانه که از پوشش آندودرمی دودنوم منشأء می گیرد بوجود می آید.

۵ ـ چگونگی توزیع سلولهای α، β و Δ در جزایر پانکراس امکان حضور برخی تنظیمات پاراکرینی را تقویت می‌کند.

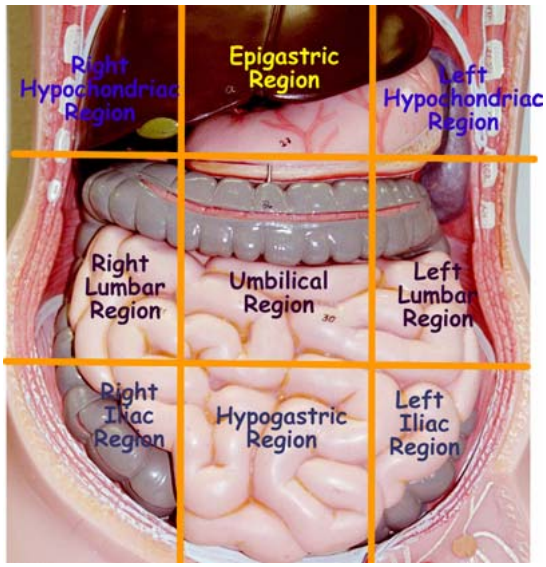
۶ـ گلوکز پلاسما اولین تنظیم کننده ترشح انسولین و گلوکاگن می‌باشد ولی جهت تنظیم انسولین باید به نقش اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و هورمونهای گوارشی نیز اشاره نمود.

۷ـ انسولین با اثرات آناتومیک روی متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین در سلولهای هدف موجب افزایش ذخائر این مواد می‌شود.

۸ـ گلوکاگن با اثرات کاتابولیک روی متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین بخصوص در کبد موجب کاهش ذخائر این مواد می‌شود.

آناتومی

لوزالمعده Pancreas از دو کلمه pan یعنی همه و creas یعنی گوشت ترکیب شده است و یک غده خاکستری – صورتی نرم لوبولی است به طول ۱۵ – ۱۲ سانتیمتر که تقریباً بطور افقی در جدار خلفی شکم از دوازده تا طحال در پشت معده امتداد دارد . انتهای پهن آن در سمت راست بوده و سر آن را تشکیل می دهد و توسط یک گردن باریک به تنه اتصال دارد و دم آن در انتهای چپ قرار گرفته است و در ناحیه اپیگاستر epigastrو هیپوکوندریاک چپ left hypochondriacواقع شده است.(شکل ت ۱).



ت ۱- جایگاه پانکراس در پشت معده و نواحی مربوطه

سر پانکراس: از جلو به عقب پهن شده و دور آن را دوازدهه گرفته است و ممکن است بخش کوچکی از سر غده در دیواره دوازده فرو رود.از بخش تحتانی و چپ سرغده پانکراس یک زائده قلاب مانند بنام زائده قلابی uncinate process از پشت عروق مزانتریک فوقانی به سمت چپ می رود.

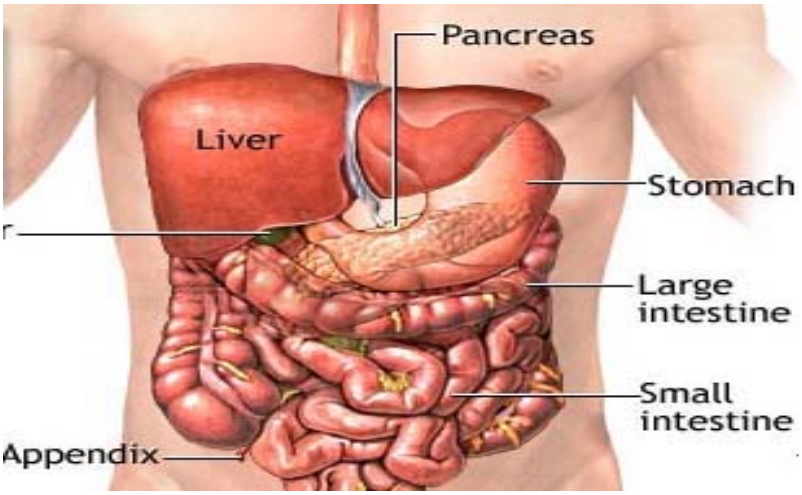
سطح قدامی سر:در بخش قدامی این سطح ،گردن پانکراس واقع شده .در بین سروگردن ، ناودان شریان گاسترو دئودنال artery gastrodeodenal grooveقرار داشته و همچنین سطح قدامی سر با بند کولون عرضی(مزوکولون ترانسورس transvers mesocolon) مجاورت دارد و توسط بافت همبند از آن جدا می شود پائین این بخش بوسیله صفاق لایه تحتانی مزوکولون عرضی پوشیده شده است و باروده تهی (ژژونومjejunom) مجاورت دارد.

سطح خلفی سر : با ورید اجوف فوقانی(وناکاوا اینفریور vena cava inferior)و بخش انتهایی ورید کلیوی (رنال renal vein)و ستون راست دیافراگم مجاورت دارد و زائده قلابی آن در جلوی آئورت قرار می گیرد و مجرای صفراوی(کوله دوکت chole duct) در ناودانی در این سطح یا در نسج سر پانکراس قرار دارد.

گردن پانکراس : حدود دو سانت طول داشته و در مجاورت پیلور قرار دارد و در جلو از صفاق پوشیده است .

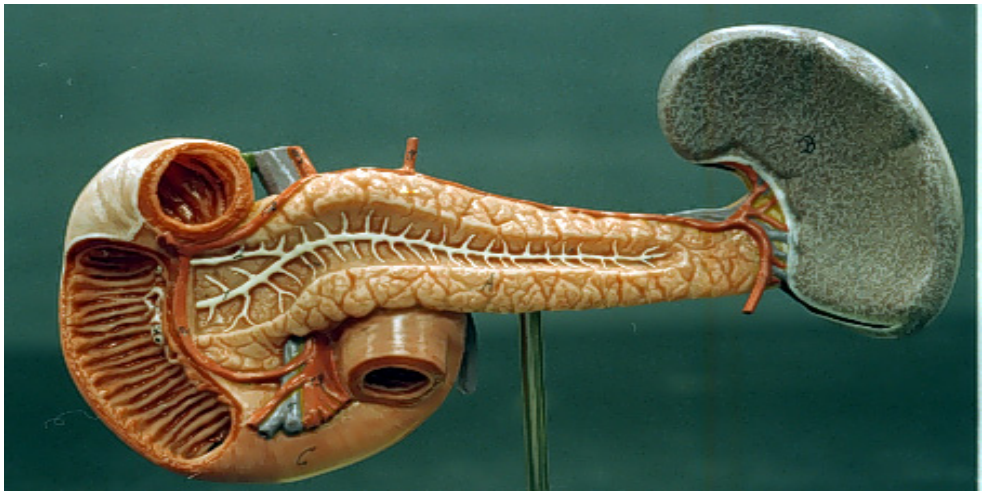
تنه پانکراس: منشوری شکل است و سطوح قدامی خلفی و تحتانی دارد.

سطح قدامی تنه : از صفاق جدار خلفی کیسه چادرینه ها (بورسا منتالیس bursa omentalis)پوشیده شده و از طریق فضای بورسا امنتالیس از آن جدا است.



ت ۲ – نمای قدامی پانکراس

سطح خلفی تنه : فاقد صفاق است و در تماس با آئورت و مبداء شریان مزانتریک فوقانی است و با غده سورنال چپ و کلیه و عروق کلیوی چپ مخصوصاً ورید آن مجاورت دارد . همچنین با ورید طحال مجاورت نزدیک دارد.



ت ۳- پانکراس و دوازدهه وطحال در نمای قدامی

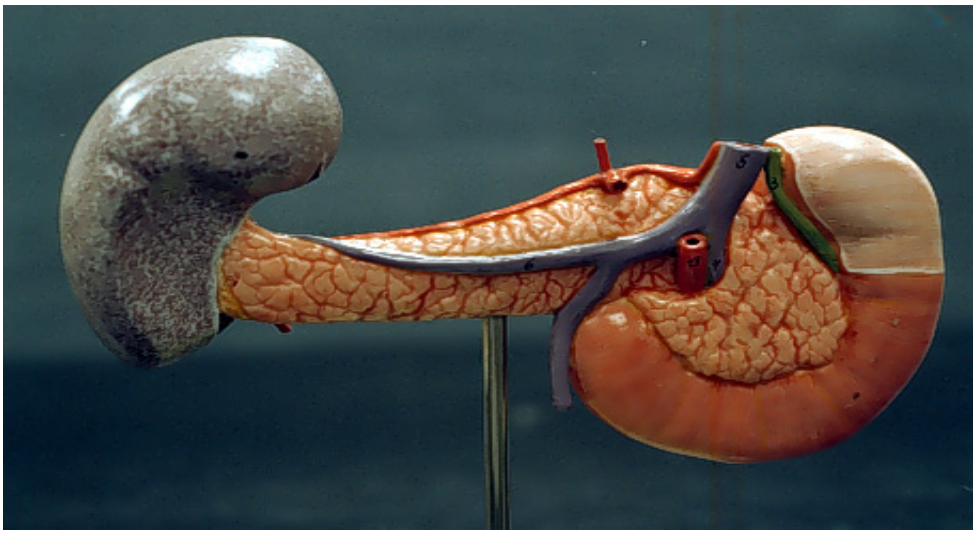
سطح تحتانی تنه : از صفاق پوشیده شده وبا ژژنوم مجاورت دارد.

کنار فوقانی تنه : در نزدیکی انحنای کوچک معده یک برآمدگی موسوم به برامدگی چادرینه (امنتال توبروزیته omental tuberosity) دارد که با چادر کوچک(اومنتوم مینور omentom minor) مجاورت دارد .در بالا با تنه شریان خورشیدی(شریان سولیاک coeliac artery) و شریان کبدی مشترک common hepaticو شریان طحالی lienal مجاورت دارد.

کنار قدامی تنه : به کنار خلفی مزوکو لون عرضی اتصال دارد.

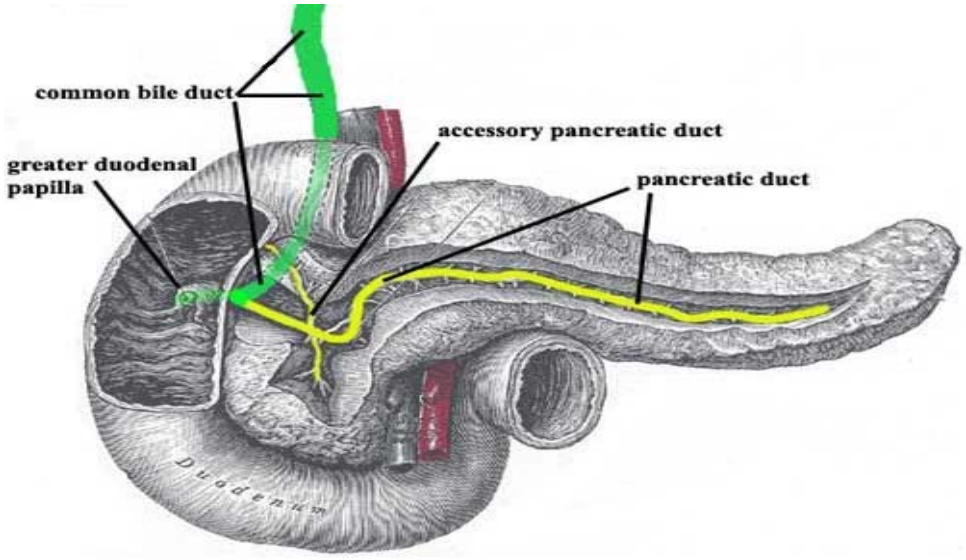
کنار تحتانی تنه : از انتهای راست آن عروق مزانتریک فوقانی می گذرد.

دم پانکراس : باریک است و معمولاً به بخش تحتانی سطح معدی طحال(gastric surface of spleen)می رسد. دم پانکراس معمولا در بین دولایه صفاقی رباط طحالی کلیوی (لیگامان لینورنال lienorenal ligament) قرار دارد و عروق طحال از این ناحیه می گذرد.



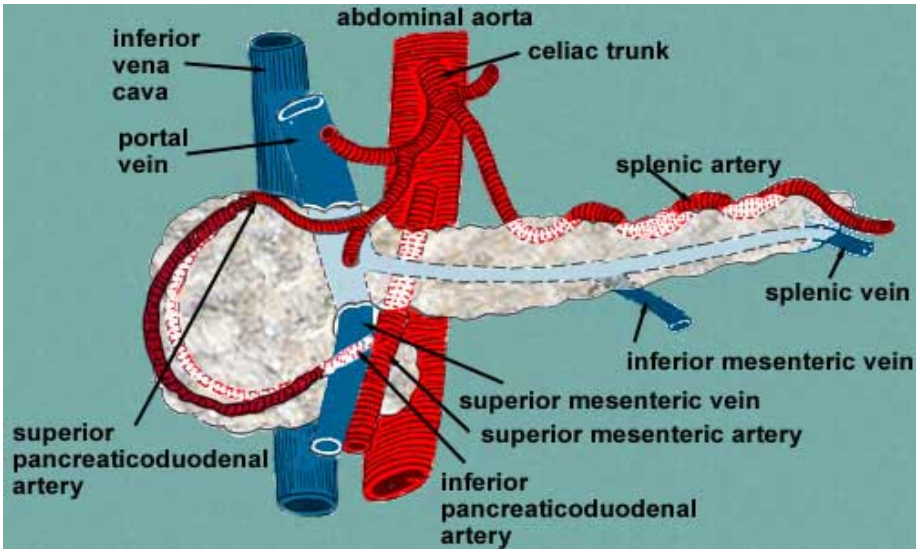
ت ۴ – نمای خلفی پانکراس

مجرای پانکراس **pancreatic duct:جهت مجرا به طورافقی**ازچپ به راست (از سر به دم) بوده و به سطح خلفی آن نزدیکتر است . این مجرا از اتحاد مجاری کوچک لوپکی (lobular ducts) در نزدیک دم شروع می شود که به طور عمودی به مجرای اصلی ملحق می شوند . مجرای پانکراس در سمت راست به مجرای صفراوی نزدیک شده و بطور مایل در نسج بخش دوم دوازدهه باان یکی شده و حباب کبدی لوزامعده ایی (آمپول هپاتو پانکراتیک hepatopancreatic ampul) را می سازند که انتهای آن به برجستگی بزرگ دوازدهه(دودئونال پاپیلاری بزرگ greater duodenal papilla) باز می شود که ۱۰ – ۸ سانت از پیلور (pylor) فاصله دارند در بعضی افراد این مجاری جداگانه به دوازده باز می شوند. معمولاً مجرای پانکراتیک فرعی accessoryوجود دارد که به برآمدگی کوچک دوازدهه lesser duodenal papilla سر باز می کند،



ت ۵ – مجاری پانکراس

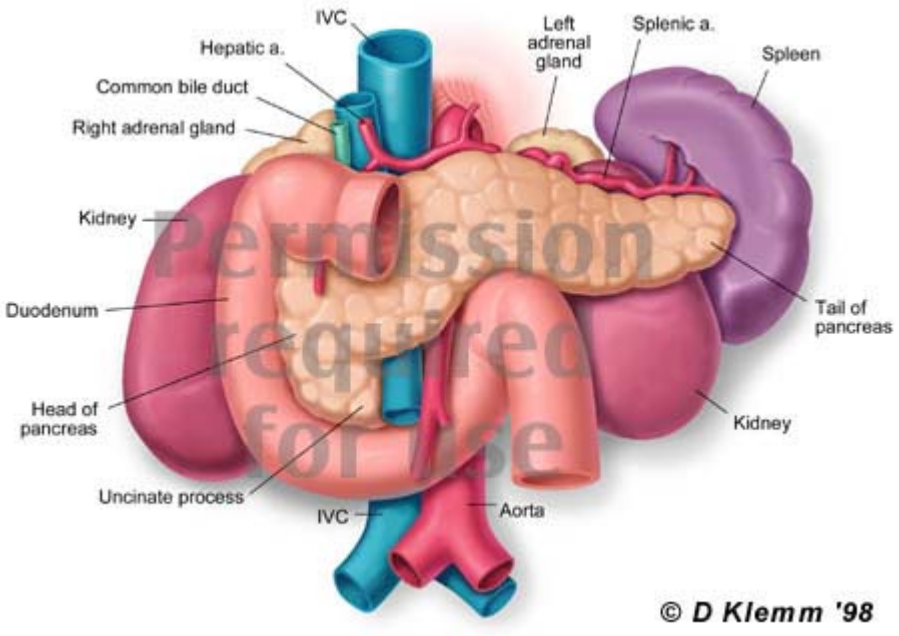
ممکن است سوراخ این مجرای فرعی باز نبا شد و از طریق کانالهای ارتباطی به مجرای اصلی بریزد. بخش اندوکرین غده شامل جزایر لوزالمعده (pancreas islets = islets of Langerhans) است .



ت ۶ – عروق پانکراس

عروق پانکراس : از شریان های پانکراتیکو دئودنال سوپریوراز گاستردئودنال و پانکراتیکودئودنال اینفریور و شاخه های پاتکرانیک مگنا از شریان لینال که به سطح خلفی آن وارد می شود.وریدها به ورید مزانتریک فوقانی و طحالی و بورک می ریزد.

اعصاب : از شبکه سولیاک بوده و از طریق همراهی با شریان ها وارد ان می شود . رشته های سمپاتیک وابران پس عقده ای (پوست گانگلیونیکpost ganglionic)بوده و رشته ها آوران ، ناشناخته است . رشته های پاراسمپاتیک پانکراس از واگ است . رشته های محرکه(وازوموتور vasomotor) سمپاتیک بوده و رشته های سمپاتیک و پاراسمپاتیک پارانشیمال نیزاز طریق جدار عروق به جزایر وارد می شوند. گانگلیونهای پاراسمپاتیک در بافت همبند بین بخشی Interloubar و درون بخشی intraloubar قرار دارد.



.

روشهای تصویربرداری

تصویربرداری پانکراس در طی دهه اخیر کاملاً متحول شده و امروزه بهترین و دقیق ترین روش تصویربرداری تشخیصی پانکراس توموگرافی کامپیوتری (CT) از نوع multi-slice spiral CT می باشد.

با این حال از روش های سونوگرافی (شکل ۱۵) و تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) نیز در این مورد استفاده می شود. در ارزیابی آناتومیک داخلی پانکراس، تعیین حدود پانکراس و تغییرات پاتولوژیک آن، بطور کلی CT بعنوان بهترین روش تصویر برداری شناخته می شود و تکنیکهای multi-slice spiral CT به بهترین نحو امکان تصویربرداری پانکراس را فراهم نموده اند.

سونوگرافی علیرغم آنکه مزایایی مانند عدم استفاده از اشعه یونیزان، ارزان، و قابل دسترس بودن را دارد، بدلیل عدم امکان تصویربرداری پانکراس در افرادچاق ، محدودیت دارد و لذا در ارزیابی معمول پانکراس، تنها در درجه دوم اهمیت نسبت به CT قرار دارد. با این حال ترکیب سونوگرافی در دستگاههای اندوسکوپی (endosonography) قدرت تشخیص قابل ملاحظه ای در پانکراس دارد.

استفاده از MRI در ضایعات پانکراس عمدتاً مربوط به ضایعات غیرمعمول پانکراس و از جمله تومورهای اندوکرین پانکراس می باشد.

همچنین از تکنولوژی MRI برای تصویر برداری مجاری داخلی پانکراس نیز استفاده می شود که بنام MRCP(Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography) شناخته می شود.

شکل ۱۵: تصویر سونوگرافی پانکراس طبیعی

بافت شناسی

جزایر لانگرهانسIslets of Langerhans ارگانهای درون ریز کوچکی از پانکراس می باشند که هورمونهای مختلفی تولید می کنند این مناطق بصورت توده های گرد سلولی که در میان بافت برون ریز پانکراس قرار دارند دیده می شوند اگر چه اغلب این جزایر بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرون قطر دارند و دارای چند صد سلول می باشند ولی جزایر کوچک سلولهای آندوکرین نیز در میان سلولهای اگزوکرین پانکراس یافت می شوند درانسان جزایر لانگرهانس پانکراس ممکن است متجاوز از یک میلیون باشند که تعداد این جزایر در دم پانکراس کمی بیشتر از سایر نواحی این غده می باشد.

در مقاطع بافتی هر جزیره از سلولهای چند وجهی یا گردی که بصورت طناب هایی قرار گرفته و دارای خاصیت رنگ پذیری کمی می باشند تشکیل شده است . این طناب ها توسط یک شبکه از مویرگهای خونی از یکدیگر جدا می شوند . در مدلهای بازسازی شده سه بعدی ، جزایر لانگرهانس توده های فشرده مدوری از سلولهای اپی تلیال ترشحی هستند که یک شبکه

لابیرنتی از مویرگهای خونی به درون آنها نفوذ کرده است . سلولهای آندوکرین و عروق خونی هر دو ، توسط الیاف عصبی خود مختار عصب دهی می شوند . کپسول ظریفی از الیاف ریتکولر هر یک از این جزایر را در بر می گیرد و آنرا از بافت اگزوکرین مجاور جدا می سازد.

رنگ آمیزی های معمول یا رنگ آمیزی با تری کروم امکان تشخیص اسیدوفیلها (آلفا) و بازوفیلها (بتا) را فراهم می کنند با استفاده از روش های (immunohistochemistry) ۴ نوع سلول به نامهای F,D,B,A در جزایر لانگرهانس شناسایی شده اند. جزئیات ساختمانی این سلولها مشابه سلولهای سازنده پلی پپتیدها است . در انسان سلولهای نوع A دارای گرانولهای منظم با یک هسته متراکم مرکزی می باشد . در اطراف این هسته ، یک ناحیه روشن و پس از آن غشای گرانول قرار دارد. سلولهای نوع B دارای گرانولهای نامنظم بوده و بخش مرکزی از کریستالهای نامنظم انسولین که با روی ترکیب شده اند ، تشکیل می گردد. تعداد این ۴ نوع سلول نسبت بیکدیگر در جزایر مختلف مقادر ثابتی نبوده و نسبت به محل مورد بررسی تفاوت چشمگیری دارند در جدول ۳ نوع ، تعداد و اعمال هورمونهای مترشحه بوسیله این جزایر بطور خلاصه نشان داده شده اند. به کمک میکروسکوپ نوری و الکترونی میتوان پایانه های عصبی را بر روی سلولهای این جزایر دید. پایانه های سمپاتیک و پاراسمپاتیک ، در ارتباط نزدیک با حدود ۱۰ درصد از سلولهای D,B,A دیده شده اند . احتمالاً ارتباطاتی از نوع شکافدار، تغییرات یونی حاصل از تخلیه نورونهای خودکار را به سلولهای دیگر منتقل می سازند . این اعصاب در واقع بخشی از سیستم کنترل انسولین و گلوکاگون می باشند.

تکامل

پانکراس از دو جوانه که از پوشش آندودرمی دودنوم منشأء می گیرد بوجود می آید. جوانه پشتی درمزانتر پشتی قرار دارد وجوانه شکمی مجاور مجرای صفراوی است.با چرخش معده وسپس دودنوم جوانه شکمی درزیر وپشت جوانه پشتی قرار می گیرد.

از یکی شدن پارانشیم ومجاری داخلی هر جوانه ، پانکراس ساخته می شود(قسمت اعظم پانکراس از جوانه پشتی مشتق می شود) مجرای اصلی پانکراس یا ویرسونگ (Wirsung duct) از یکی شدن دو مجرای جوانه ها درست می شود که همراه مجرای صفراوی در محل پاپیلای ماژور به دودنوم می رسد گاهی اوقات یک مجرای فرعی بنام سانتورینی (Santorini duct) از مجرای جوانه پشتی هم ممکن است وجود داشته باشد که ترشحات خود را حدود دو سانتیمتر بالاتر از پاپیلای ماژور در محل پاپیلای مینورتخلیه می کند، پارانشیم آندودرمی پانکراس شبکه ای از توبولها (مجاری اولیه) را میسازد.

در مراحل اولیه جنینی آسینیها(acini) از سلولهای اطراف انتهای این توبولها تکامل می یابد،جزائر پانکراس (جزائرلانگرهانس یا islets of langerhans) از گروههای سلولی که از توبولها جدا شده وسپس ما بین آسینی ها قرار می گیرد تشکیل یافته است که در ماه سوم جنینی تکامل می یابند ودر لابلای تمام پارانشیم لوزالمعده پراکنده هستند.

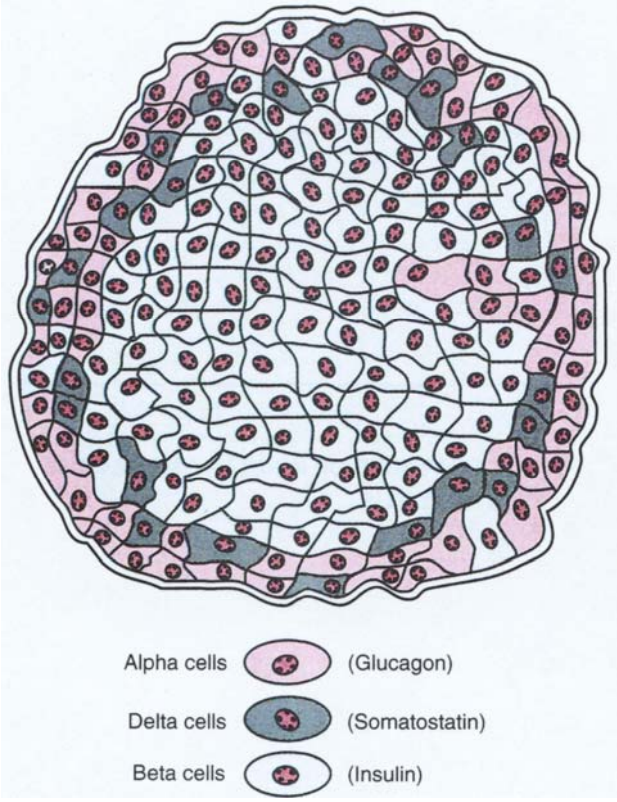
درماه پنجم جنینی ترشحات اندوکرینی پانکراس بصورت انسولین آغاز می شود همچنین سلولهای متحرشه گلوکاگون وسوماتوستاتین هم از جنس پارانشیم آندودرمی هستند. ترشحات اگزوینی پانکراس از هفته دوازدهم آغاز می شود (ترشحات گوارشی)

(جهت مطالعه بیشتر به مبحث پانکراس در درسنامه گوارش مراجعه شود.)

هورمون های پانکراس

سلولهای مترشحه انسولین و گلوکاگن در بین قسمتهای اگزوکرین پانکراس به صورت جزایر کوچک منتشر هستند. این مجاورت اجازه تأثیر هورمونها را روی سایر ترشحات می‌دهد. جزایر پانکراسی از ۶۰٪ سلولهای β که منبع انسولین می‌باشد، ۲۵٪ سلولهای α که منبع گلوکاگن است و باقیمانده از سلولهای D با ترشح سوماتوستاتین و سلولهای F با ترشح پلی‌پپتید پانکراسی تشکیل شده است (شکل ۱۹). انسولین و گلوکاگن در پاسخ به غذا به همان شکل که باعث ترشح آنزیمهای پانکراس می‌شود ترشح می‌گردند. به علاوه هورمونهای پانکراسی می‌توانند به صورت پاراکرینی روی سلولهای آسینی‌های اگزوکرینی اثر بگذارند. به علاوه روی سلولهای یکدیگر نیز اثر دارند زیرا بین سلولهای α و β و D اتصالات محکم و شکافداری وجود دارد که

اجازه رفت و آمد مولکولها را از یک سلول به سلول دیگر فراهم می‌آورد. هورمونهای جزایر به وریدهای پانکراسی ترشح شده و از آن جا به ورید باب جریان می‌یابند. بدین ترتیب میزان هورمونهای پانکراسی در کبد بیشتر از خون محیطی می‌باشد. لذا کبد می‌تواند با اولین عبور هورمونها از آن تا حدی نقش تعدیل‌کنندگی روی آنها اعمال کند، سپس آنها را در اختیار سایر بافتها بگذارد. ترشح و عملکرد انسولین و گلوکاگن یک ارتباط دو طرفه می‌باشد. بدین صورت زمانی که به یکی نیاز است به دیگری نیازی نیست. سلولهای اندوکرینی جزایر پانکراسی منشاء اندودرمی دارند و از اندودرم دودنوم منشاء می‌گیرند و بعداً در پانکراس مستقر می‌شوند. سلولهای جزایر از هفته چهارم دوران جنینی قابل شناسایی بوده و از هفته دهم شروع به ترشح انسولین می‌نمایند. جزائر از عروق پانکراسی مشروب می‌شوند و از سیستم اتونوم سمپاتیک، پاراسمپاتیک عصب‌دهی می‌شوند.



شکل ۱۹: سلولهای مترشحه در جزایر پانکراس

انسولین

انسولین پلی‌پپتیدی است با دوز زنجیره متشکل از اسیدهای آمینه که با پلهای دی‌سولفید به یکدیگر وصل هستند زنجیره β هسته فعالیت بیولوژیکی هورمون می‌باشد در صورتیکه زنجیره α جایگاه تفاوت انسولین در گونه‌های مختلف است و در هر گونه اختصاص به خود آن گونه دارد. معهذا اختلاف ساختمانی انسولین در بین گونه‌های مختلف بسیار ناچیز بوده و مانع فعالیت بیولوژیک آن در سایر گونه‌ها نمی‌شود ولی توانایی تولید آنتی‌بادی را در آنها دارد. تقریباً تمام افرادیکه انسولین گاوی را بیش از ۲ ماه دریافت کنند آنتی‌بادی آنرا نیز می‌سازند. تفاوت انسولین خوکی با انسولین انسانی تنها در یک اسید آمینه می‌باشد، از اینرو خاصیت آنتی‌ژنی بسیار پائینی دارد. امروزه با تهیه انسولین انسانی به روش DNA Recombinant مشکل تشکیل آنتی بادی حل شده است.

انسولین در شبکه رتیکولوم آندوپلاسمیک خشن واقع در سلولهای β، به صورت Preproinsulin ساخته می‌شود. پس از تشکیل باندهای دی‌سولفید به صورت Proinsulin درمی‌آید. زنجیره‌های A و β بوسیله C peptide به یکدیگر متصل

می‌شوند، به دستگاه گلژی می‌آیند و وارد گرانولهای ترشحی می‌شوند. پپتید C هیچگونه فعالیت فیزیولوژیکی نداشته بلکه فقط در شکل دادن به مولکول انسولین اهمیت دارد. با فعالیت دو پروتئاز در روی مولکول پروانسولین حدود ۹۰ تا ۹۷ درصد محصول بصورت انسولین آزاد درمی‌آید. لذا در سلول β انسولین به همراه میزان ناچیزی پپتید C و پروانسولین قرار می‌گیرد. در گرانولهای ترشحی سلول β عنصر روی (Zn) نیز وجود دارد که به عنوان عامل بلوغ گرانولهای ترشحی عمل می‌کند. نیمه عمر انسولین ۵ دقیقه می‌باشد. انسولین با گیرنده‌های غشائی خود باند شده و به داخل سلول می‌آید (Internalized) و در طی پروسه‌ای تخریب می‌شود. آنزیم انسولین پروتئاز که یک آنزیم غشایی است همراه انسولین به داخل می‌آید از عوامل مؤثر متابولیزه نمودن انسولین می‌باشد. علیرغم حضور رسپتورهای انسولین در بسیاری از سلولهای حساس به انسولین و متابولیزه شدن انسولین در این سلول‌ها ۸۰ درصد انسولین مترشحه در کبد و کلیه دگرده شده و از بین می‌رود.

اثرات انسولین

اثرات فیزیولوژیک انسولین به سه زمان کوتاه مدت، میان مدت و طولانی‌مدت تقسیم می‌شود. (جدول ۴). انسولین با اثر روی سه بافت مهم بدن یعنی بافت چربی، عضلانی و کبدی اعمال خود را به شرح زیر انجام می‌دهد (جدول ۵).

اثر روی متابولیسم

گلوکز بصورت دیفوزیون تسهیل شده وارد سلولها می‌شود. انسولین ورود گلوکز را به سلول تسهیل می‌نماید. انسولین تعداد ترانسپورترهای گلوکز را در غشاء سلول افزایش می‌دهد. ۷ ترانسپورتر مختلف برای گلوکز وجود دارد. هر ترانسپورتر برای کارهای متفاوتی است به عنوان مثال $GLUT_4$ در عضلات و بافت چربی قرار دارد و به انسولین حساس است. $GLUT_4$ در سیتوپلاسم سلولهای حساس به انسولین Insulin-sensitive cells حضور دارد هر زمان که این سلولها با انسولین مواجه شوند ترانسپورترها سریعاً به غشاء سلول آمده و بطریقهٔ اگزوسیتوز خود را ظاهر می‌سازند. هر زمان که تحریک انسولین متوقف شود آنها به طریقه اندوسیتوز دوباره به سیتوپلاسم برمی‌گردند و برای مواجه بعدی با انسولین خود را آماده می‌کنند. انواع دیگر ترانسپورترهای گلوکز GLUT در غشاء باقی می‌مانند. انسولین ورود گلوکز را به سلولهای کبدی نیز افزایش می‌دهد ولی این افزایش از طریق افزایش $GLUT_4$ نمی‌باشد بلکه از طریق تحریک هگزوکیناز و افزایش فسفوریلاسیون گلوکز و کاهش غلظت گلوکز آزاد داخل سلول می‌باشد که منتج به تسهیل ورود گلوکز به سلول می‌شود. جدول ۵ نشان‌دهنده اثر انسولین روی کربوهیدراتها در بافتهای عضلانی، کبدی و چربی می‌باشد. این جدول همچنین اثر انسولین را روی متابولیسم پروتئین و چربی در بافتهای فوق‌الذکر نشان می‌دهد.

از اثرات مهم انسولین ورود پتاسیم به سلولها و کاهش غلظت پتاسیم خارج سلولی می‌باشد و تزریق توأم انسولین و گلوکز به صورت معنی‌داری سطح K^+ پلاسمایی را کاهش می‌دهد و در هایپرکالمی حاصل از Renal Failure می‌تواندمؤثر باشد.

Table-4

Rapid (seconds)
Increased transport of glucose, amino acids, and K^+ into insulin-sensitive cells
Intermediate (minutes)
Stimulation of protein synthesis
Inhibition of protein degradation
Activation of glycolytic enzymes and glycogen synthase
Inhibition of phosphorylase and gluconeogenic enzymes
Delayed (hours)
Increase in mRNAs for lipogenic and other enzymes

[1] Courtesy of ID Goldfine.

جدول ۴: اعمال اساسی انسولین

Table-5

Adipose tissue

1. Increased glucose entry
2. Increased fatty acid synthesis
3. Increased glycerol phosphate synthesis
4. Increased triglyceride deposition
5. Activation of lipoprotein lipase
6. Inhibition of hormone-sensitive lipase
7. Increased K^+ uptake

Muscle

1. Increased glucose entry
2. Increased glycogen synthesis
3. Increased amino acid uptake
4. Increased protein synthesis in ribosomes
5. Decreased protein catabolism
6. Decreased release of gluconeogenic amino acids
7. Increased ketone uptake
8. Increased K^+ uptake

Liver

1. Decreased ketogenesis
2. Increased protein synthesis
3. Increased lipid synthesis
4. Decreased glucose output due to decreased gluconeogenesis and increased glycogen synthesis

General

1. Increased cell growth

جدول ۵ : اثر انسولین روی بافتهای مختلف

گلوکز مهمترین عامل ترشح انسولین می‌باشد. مکانیسمی که گلوکز سبب ترشح انسولین می‌شود به شرح زیر می‌باشد.

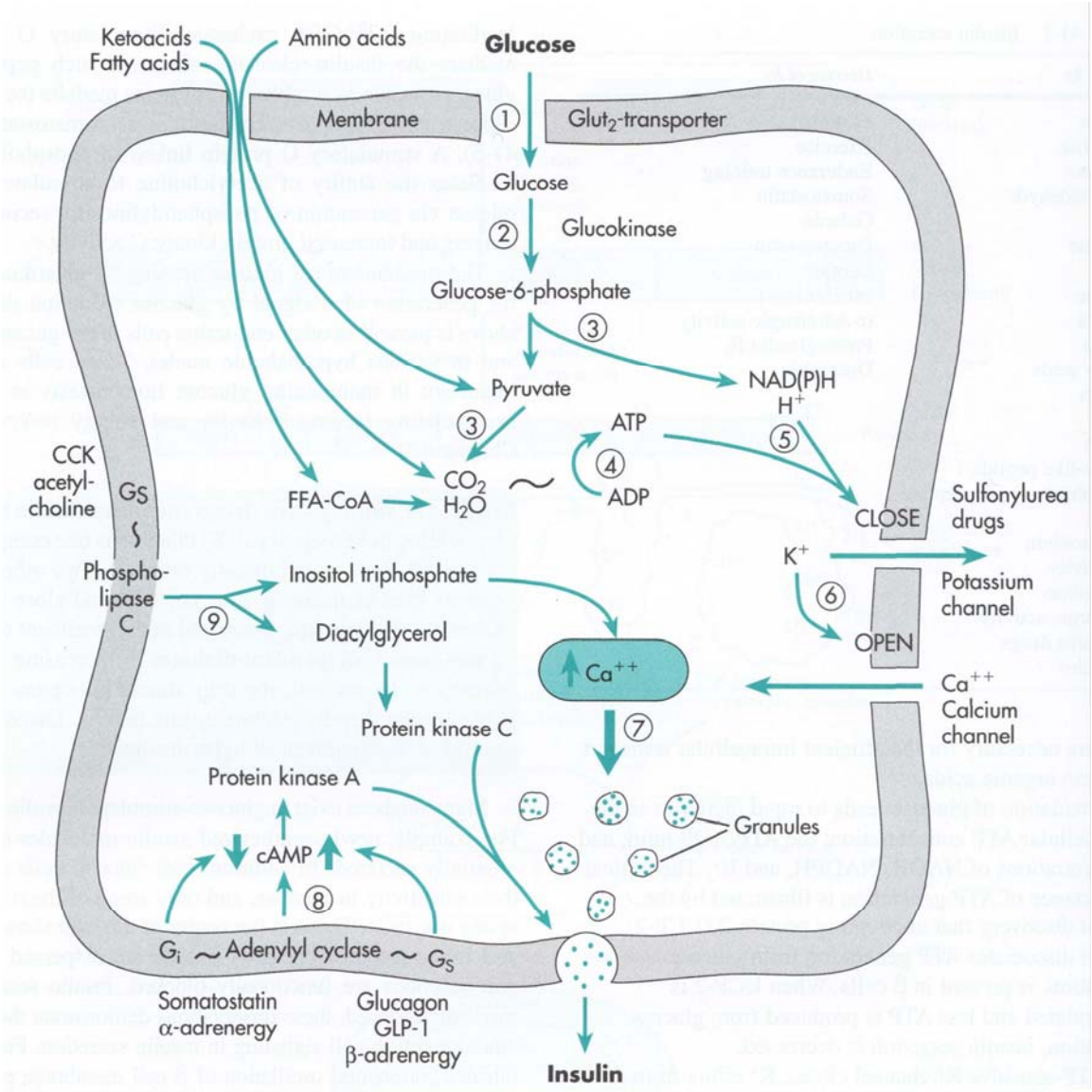
ـ گلوکز از طریق ترانسپورتر $GLUT_2$ بصورت دیفوزیون تسهیل شده وارد سلولهای β می‌شود

ـ آنزیم گلوکیناز نقش یک glucose sensor را جهت کنترل پاسخ سلول β ایفا می‌کند فسفوریلاسیون گلوکز بوسیله گلوکوکیناز اولین مرحله محدود کردن جزایر در استفاده از گلوکز می‌باشد. بدنبال گلیکولیز، پیروات حاصل می‌شود و سیگنال برای رها شدن انسولین از طریق پیروات جریان می‌یابد لذا پیروات و لاکتات تشکیل شده از گلوکز در داخل سلول محرکهای ترشح انسولین می‌باشند.

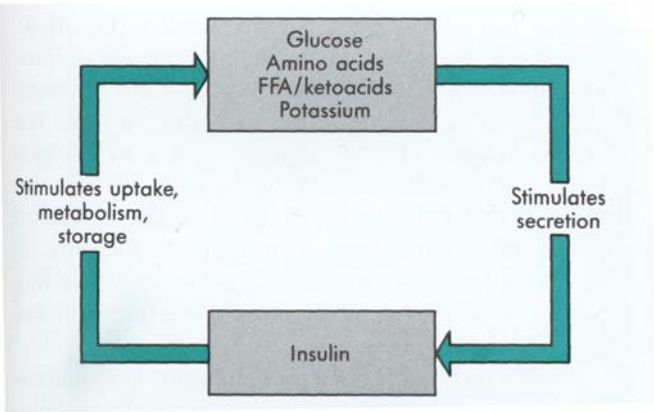
ـ اکسیداسیون گلوکز موجب افزایش ATP داخل سلول می‌شود.

ـ افزایش ATP موجب بسته شدن کانالهای پتاسیمی حساس به ATP می‌شود، لذا پتاسیم از سلول خارج نمی‌شود. سلول دپولاریزه می‌شود. این دپولاریزاسیون موجب باز شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود، CA^{2+} داخل افزایش می‌یابد و موجب فعال شدن مکانیسم‌های ترشح گرانولها می‌شود بدینصورت که گرانولها با غشاء فیوز شده و انسولین بصورت اگزوسیتوز ترشح می‌شود.

تمام حوادث فوق در کمتر از یک دقیقه پس از مواجهه با گلوکز روی می‌دهد. گلوکز خوراکی قویتر از گلوکز تزریقی سبب ترشح انسولین می‌شود. علت آن را ترشح هورمونهای گوارشی ذکر کرده‌اند که در پاسخ به مواد غذایی آزاد می‌شود پپتید شبه گلوکاگن ۱ و پپتید مهاری معده GIP دو ماده مهم در ترشح انسولین هستند. سوماتوستاتین ترشح انسولین را مهار می‌کند. اسیدهای آمینه نیز مانند گلوکز محرک ترشح انسولین می‌باشند و تری‌گلیسریدها نقش ناچیزی در ترشح انسولین دارند که آنرا از طریق GIP اعمال می‌کنند. کتواسیدها در غلظتی که در خلال Fasting بوجود می‌آید نیز محرک ترشح انسولین می‌باشد که از جهت حفظ میزان انسولین به هنگام نخوردن غذا حائز اهمیت می‌باشد. اعصاب سمپاتیک و اپی‌نفرین از طریق گیرنده β باعث ترشح انسولین و از طریق گیرنده α ترشح آنرا مهار می‌کند. فعالیت پاراسمپاتیک ترشح انسولین را افزایش می‌دهد. سلولهای β رسپتورهای انسولینی دارند و انسولین اثر فیدبک منفی روی ترشح خودش دارد این اثر از غلظت گلوکز پلاسمایی مستقل است. اتصال انسولین به گیرنده‌اش روی سلولهای β یک مکانیسم فیدبک مثبت را سبب می‌شود. لپتین سنتز انسولین و آزادی آنرا مهار می‌کند ولی انسولین ترشح لپتین را تحریک می‌کند. در مجموع میزان آزادسازی انسولین مستقیماً با اندکس توده بدن body mass index، چربی احشا Visceral adiposity و گلوکز پلاسما در شرایط Fasting ارتباط دارد. پس از صرف غذا میزان ترشح انسولین تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد (شکل ۲۰). گلوکز قویترین محرک ترشح انسولین در انسان می‌باشد. انسولین نیز به نوبهٔ خود استفاده از گلوکز را تحریک می‌کند. گلوکز ـ انسولین سیستم فیدبکی را تشکیل می‌دهند که جهت تنظیم گلوکز پلاسما بسیار مهم است (شکل ۲۱).



شکل ۲۰: چگونگی ترشح انسولین



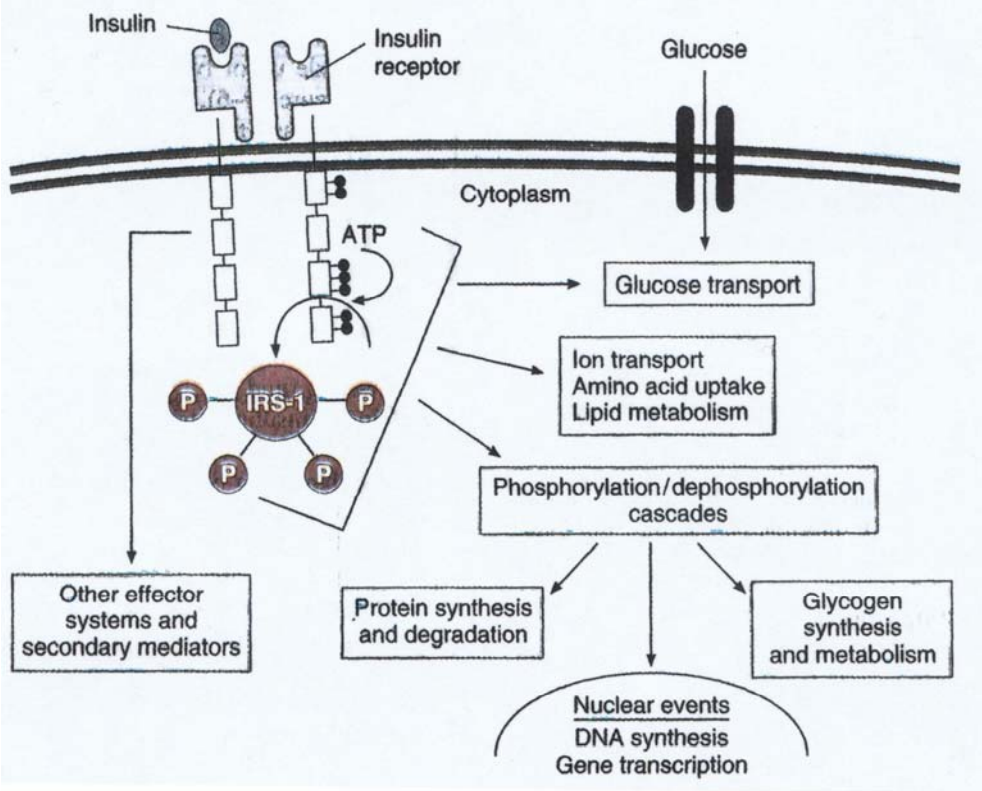
شکل ۲۱: مکانیسم کنترل فیدبک منفی انسولین

رسپتورهای انسولین ـ رسپتورهای انسولینی در بسیاری از سلولهای بدن حتی سلولهایی که برای ورود گلوکز نیاز به انسولین ندارند حضور دارد. رسپتور انسولین از دو ساب‌یونیت α و β تشکیل شده است α در خارج از غشاء قرار می‌گیرد در صورتیکه β در سرتاسر غشاءکشیده می‌شود. قسمت داخل سلولی β فعالیت تیروزین کینازی دارد. اتصال انسولین به رسپتور

فعالیت تیروزین کینازی β را آغاز می‌کند. ساب یونیت β روی اسید آمینه تیروزین اتوفسفوریله می‌شود که عمل بسیار مهمی جهت اعمال اثرات بیولوژیک انسولین می‌باشد. در موشهایی که ژن رسپتور انسولین را غیرفعال کرده‌اند عقب افتادن رشد جنین، غیرطبیعی‌هایی در سیستم اعصاب و پوست و مرگ به هنگام تولد در اثر مشکلات تنفسی مشاهده شده است. اتوفسفوریلاسیون ساب یونیت β همچنین موجب فسفوریلاسیون پروتئین‌های سیتوپلاسمی و دی‌فسفوریلاسیون سایر اسیدهای آمینه بخصوص سرین و ترئونین می‌شود (شکل ۲۲). رسپتورهای انسولین شبیه رسپتورهای IGF-I (Insulin like growth factor) می‌باشند.

رسپتورهای فاکتورهای رشد نیز مانند رسپتور انسولین فعالیت تیروزین کینازی دارند.

پس از اتصال انسولین به رسپتور مهاجرت کرده و با پدیده اندوسیتوز بهمراه رسپتور داخل سلول می‌شود. کمپلکس انسولین ـ رسپتور وارد لیزوزومها می‌شود در آنجا رسپتور شکسته و دوباره به غشاء باز می‌گردد (Recycle). تعداد و affintity رسپتورهای انسولین به وسیله عواملی چند تحت تأثیر قرار می‌گیرد. از آن جمله میزان انسولین،سایر هورمونها، ورزش و تغذیه. در شرایط افزایش انسولین رسپتورها کاهش می‌یابند (down Regulation) و به هنگام کاهش انسولین affinity رسپتور افزایش می‌یابد. در شرایط قحطی starvation تعداد رسپتورهای انسولینی افزایش و در obesity کاهش می‌یابد. در بی‌کفایتی غده آدرنال affinity رسپتورها افزایش و در پرکاری آدرنال کاهش می‌یابد.



شکل ۲۲: رسپتور انسولین و پاسخهای داخل سلولی پس از اتصال انسولین به رسپتورش

گلوکاگن

هورمونی است با یک زنجیره پلی‌پپتیدی و ۲۹ اسید آمینه که از مولکول پیش‌ساز Preproglucagon در سلولهای α جزایر پانکراسی ساخته می‌شود. در سلولهای خاصی در روده همچنین مولکول پیش‌ساز پری‌پروگلوکاگن، glucagon like peptides ساخته می شوند که چند نوع می‌باشند مانند GLP_1 و GLP_2 . گلوکز و انسولین ساخت گلوکاگن را کاهش می‌دهند. اهمیت ترشح گلوکاگن در حفظ و نگهداری قندخون در محدوده طبیعی می‌باشد. گلوکاگن به هنگام کاهش گلوکز ترشح می‌شود. کاهش قند میزان گلوکاگن پلاسما را به ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌دهد در صورتی که افزایش قند آنرا تا حدود ۵۰٪ کاهش

می‌دهد. گرچه گلوکز مستقیماً ترشح گلوکاگن را تنظیم می‌کند بخصوص در خارج از بدن، انسولین نقش فوق‌العاده مؤثری روی ترشح آن دارد. انسولین نقش مهاری گلوکز بالا را روی ترشح گلوکاگن تقویت می‌کند. پروتئینها و اسیدهای آمینه مانند آرژنین و آلانین نقش مؤثری روی ترشح گلوکاگن دارند. این اثر بوسیله انسولین محدود می‌شود. اسیدهای چرب آزاد FFAs روی ترشح گلوکاگن نقش مهاری دارند. چگونگی پاسخهای گلوکاگن به مواد غذایی خوراکی در ارتباط با ترشح هورمونهای گوارشی و اثر تقویتی آنها روی انسولین قابل توجه می‌باشد. سکرتین سلولهای α را برای آزاد سازی گلوکاگن مهار می‌کند. بطورکلی نقش مواد خورده شده روی ایجاد سطوح پلاسمایی متفاوتی از گلوکاگن و انسولین می‌باشد. این اختلافات ناشی از اثرات کربوهیدراتها و پروتئینهای غذا روی سلولهای α در مقایسه با اثرات سینرژیکی این مواد روی سلولهای β می‌باشد. Fasting برای چند روز سطوح پلاسمایی گلوکاگن را تا دو برابر افزایش می‌دهد. ورزش مناسب از نظر قدرت و مدت سطوح گلوکاگن را افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های نورونی ممکن است در این پاسخها نقش داشته باشند بخصوص تحریکات عصب واگ و ریلیز استیل‌کولین ترشح گلوکاگن را افزایش می‌دهند. سوماتوستاتین بصورت پاراکرین می‌تواند اثر مهاری روی گلوکاگن داشته باشد.

اعمال گلوکاگن

گلوکاگن عکس انسولین موجب به حرکت درآمدن ذخائر سوختی بدن بخصوص گلوکز می‌شود. گلوکاگن به رسپتورهای غشایی سلولهای کبدی باند می‌شود و با فعال کردن آدنیل‌سیکلاز از طریق پروتئین G و سپس افزایش cAMP به عنوان پیامبر ثانویه موجب فعالیت پروتئین کیناز A و پروسه‌های بعدی آن مانند فسفوریلاسیون می‌شود. بدنبال عمل فسفوریلاسیون تعدادی از آنزیمهای کینازی و یا فسفاتازی فعال و یا غیرفعال می‌شوند. سپس گلیکوژن دگرده شده و گلیکولیز کاهش می‌یابد. لذا گلوکاگن با اثر روی کبد منجر به افزایش پروسه glycogenolytic می‌شود. گلوکاگن همچنین موجب gluconeogenesis هم می‌شود. جهت بروز این پدیده خروج اسیدهای آمینه از کبد افزایش یافته و آنزیمهای گلوکونئوژنیک نیز فعال می‌شوند. عمل دیگر گلوکاگن فعال نمودن لیپاز بافت چربی و پیدایش پدیده Lipolysis و آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می‌شود. گلوکاگن موجب Ketogenesis نیز می‌شود ولی با حضور انسولین خنثی می‌شود. گلوکاگن سنتز کبدی کلسترول را نیز کاهش می‌دهد. با بررسی اعمال انسولین و گلوکاگن این نتیجه بدست می‌آید که انسولین هورمونی است که به ذخائر انرژی بدن می‌افزاید لذا به هورمون Energy storage شناخته می‌شود و گلوکاگن این ذخائر را به مصرف می‌رساند لذا به هورمون Energy Release معروف است. نسبت این دو هورمون بیانگر وضعیت بدن از نظر جمع‌آوری و یا مصرف انرژی می‌باشد Insulin/Glucagon در شرایط معمول ۲/۰ می‌باشد. در شرایطی که نیاز به مصرف ذخائر انرژی می‌باشد مانند Fasting و یا ورزش‌های طولانی این نسبت ۰/۵ یا کمتر می‌شود که نشان‌دهنده کاهش ترشح انسولین و افزایش ترشح گلوکاگن می‌باشد. پائین بودن این نسبت، پروسه‌های glycogenolysis، به حرکت درآمدن اسیدهای آمینه، gluconeogenesis، Lipolysis را فعال نموده و موجب می‌شود غلظت گلوکز مورد استفاده سیستم اعصاب مرکزی دست نخورده باقی بماند. همچنین امکان استفاده گلوکز را توسط سلولهای عضله در خلال ورزش فراهم می‌آورد. برعکس در شرایطی که میزان ذخائر بالا باشد نسبت انسولین به گلوکاگن تا ۱۰ برابر حتی بیشتر افزایش می‌یابد که نشانگر افزایش Uptake گلوکز، اکسیداسیون و ذخیرهٔ آن بصورت گلیکوژن می‌باشد بعلاوه Proteolysis و Lipolysis نیز مهار می‌شوند.

انسولین

انسولین شبیه بیشتر پروتئین های ترشحی بصورت یک ملکول پیشگام که پره پروانسولین نامیده می شود سنتز شده وپپتید پیامی (Signial Peptide) یا رهبر را حمل می نماید .وزن ملکولی پره پروانسولین11500 است با ۱۱۰ اسید آمینه.در شبکه اندوپلاسمیک خشن پپتید پیامی توسط آنزیم پپتید از حذف وپره پروانسولین تبدیل به پروانسولین می شود با وزن ملکولی 9000 .پروانسولین سپس به ناحیه سیس دستگاه گلژی منتقل می شود جائی که تبدیل می شود به انسولین وپپتید متصل کننده(C- پپتید)که متصل می نماید C انتهائی زنجیره B را به Nانتهائی زنجیرA

پروانسولین : تشکیل شده است از یک زنجیرپلی پپتیدی منفرد با 86 اسید آمینه که شامل زنجیر های A وBملکول انسولین است ونیز قطعه اتصالی با 35 اسیدآمینه .آنزیم های تبدیل کننده (احتمالاًپروتئازهائی شبیه تریپسین وکر بوکسی پپتیدازB) دوجفت از اسید های آمینه بازی (سه آرژینین و یک لیزین)را از ملکول پروانسولین حذف می نمایند (شکل ۱) نتیجه ملکول انسولین است با 31 اسید آمینه وپپتیدC با 31 اسید آمینه.

پپتید C: دارای 31 اسید آمینه است با وزن ملکول 3000 ودر طی تشکیل انسولین از پروانسولین حاصل می شود.دارای فعالیت بیولوژیک نیست .از سلول های B آزاد می شود بمقدار معادل مولی انسولین .

انسولین :یک پروتئینی است با 51 اسید آمینه وحاوی دوزنجیر است :زنجیر A با21 اسید آمینه وزنجیر B با 30 اسید آمینه .زنجیرها توسط دوپیوند دی سولفیدی بهم متصل شده اند.یک پل دی سولفیدی داخل زنجیری نیز در زنجیر A وجود دارد.وزن ملکولی انسولین 5808 است .انسولین انسانی بطور جزئی اختلاف دارد باانسولین پستاندارانی که جهت معالجه مورد استفاده قرار می گیرند.انسولین خوک با انسان مختلف است توسط یک اسید آمینه وآلانین جانشین تریونین شده است در کربوکسیل انتهائی زنجیر B.انسولین گاوی درسه اسید آمینه با انسولین انسانی مختلف است .انسولین داخلی دارای نیمه عمر گردش 5-3 دقیقه دارد. کاتابولیسم آن عمدتاً توسط انسولیناز در کلیه وجفت صورت می گیرد. تقریباً 50٪ انسولین در هر دوره عبور از کبد حذف می شود.

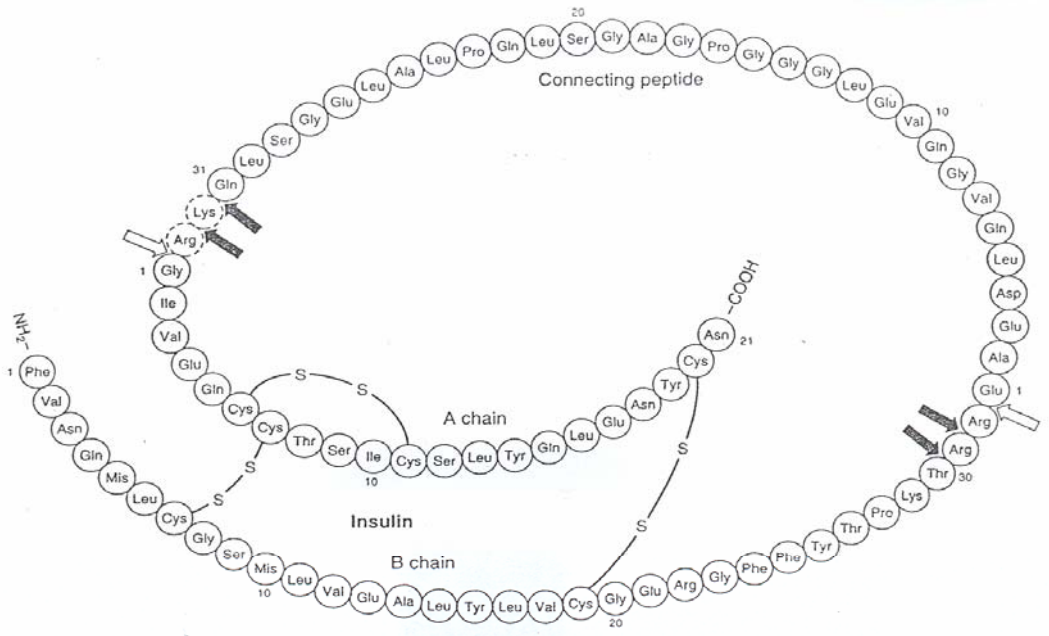
منومرانسولین شکل فعال است که متصل به گیرنده سلول هدف می شود ،با این حال انسولین در محلول بخودی خود تشکیل دیمر را می دهد که خود آنها نیز تشکیل هگزامر را می دهند سطحی که تشکیل هگزامر را می دهد همچنین سطحی است که متصل به گیرنده انسولین در سلول هدف می شود وبنابراین انسولین هگزامر غیر فعال است .انسولین آزاد شده از پانکراس منومر بوده ودر بافت هدف سریع عمل می نماید.با این حال هنگامیکه انسولین بطور تزریقی در افراد دیابتی بکار برده می شود،انسولین هگزامر بآرامی تجزیه می شود وسطح گلوکز خون بیمار بآرامی پائین می آید .درسال 1980 G.Dodson توسط مهندسی ژنتیک وتکنولوژی DNA نوترکیبی تولید انسولین را نمودند با اسپار تات بجای پرولین در حد فاصل محل اتصال دوزیر واحد مجاور .بار منفی اسپارتات زنجیرجانبی ایجاد دفع الکترواستاتیکی را بین زیر واحدهامی نماید وثابت تجزارا برای تعادل منومر هگزامر افزایش می دهد.تزریق این انسولین موتانت یافته به حیوانات آزمایشی تولید کاهش سریع تر گلوکز خون را می نمایند تاانسولین معمولی .در یک شکل آنالوگ واحدهای پرولیل ولیزیل در موقعیت های 28 و29 بر روی زنجیر B معکوس می شوند واین آنالوگ Lisproinsulin نامیده می شود.ظرفیت این آنالوگ جهت تشکیل هگزامر کاهش می یابد .

گیرنده انسولین : گیرنده انسولین از یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد مشتق می شود که محصول ژنی می باشد که بر روی بازوی کوتاه کروموزم 19 قرار دارد. پرورسپتورتحت تغییرات پس از ترجمه قرار می گیرد که شامل گلیکوژیله شدن وپروتئولیزه شدن است .محصول شکستن پروتئولتیک زیر وادر های α و β می باشد که تجمع می نمایند بداخل کمبلکس تترامر $(\alpha_2\ \beta_2)$

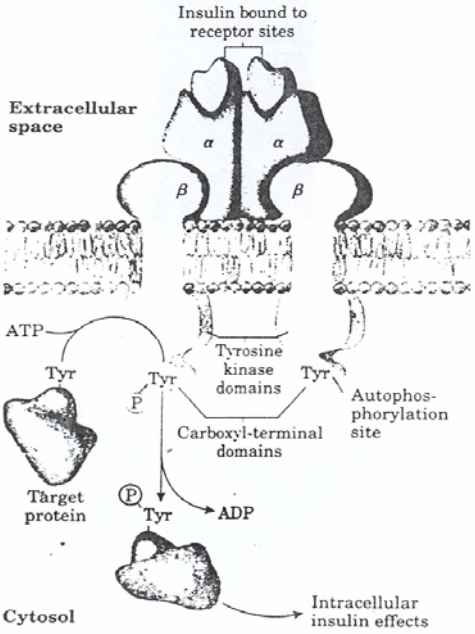
زیر واحد ها بهم متصل هستند هم توسط اتصال دی سولفیدی وهم اتصالات غیر کووالانتی .

گیرنده هتر وتترامر در غشاء سلول قرار می گیرد با زیر واحد α که بطرف فضای خارج سلولی است و زیر واحد β در بطرف فضای سیتوسول سلولی قرار دارد. زیر واحد α دارای ناحیه اتصالی برای انسولین است .قسمت داخل سلولی زیر واحد β دارای فعالیت پروتئین تیروزین کیتازی اختصاصی است (تیروزین کیتاز). فعالیت تیروزین کینازی آغاز می شود توسط اتصال انسولین به زیر واحد α ومنجر به اتوفسفوریله شدن زیر واحد β می شود (شکل ۲) .پروتئینهای دیگر هدف فسفوریلاسیون هستند توسط تیروزین کینازی زیر واحد β فعال شده .یکی از پروتئین های کلیدی که توسط گیرنده انسولین فسفوریله

می شودسوبسترای -۱- گیرنده انسولین (IRS-1) است ،که دارای جایگاههای فسفوریلاسیون متعدد تیروزین می باشد و همچنین واحد های سرین وتریونین .



شکل ساختمان پروانسولین انسانی. ملکولهای انسولین و پپتید C با اتصال دی‌پپتیدی از دو محل به هم وصلند. ابتدا آنزیمی شبه‌تریپسین (پیکانهای سفید) بر آن اثر می‌کند و سپس نوعی آنزیم شبه کربوکسی‌پپتیداز (پیکانهای سیاه) آن را از چند محل می‌شکند. حاصل آن ملکول هترودیمر (AB) انسولین و نیز پپتید C است.



Insulin receptor. The insulin receptor consists of two α chains on the outer face of the plasma membrane and two β chains that traverse the membrane and protrude from the cytosolic face. Binding of insulin to the α chains triggers a conformational change that allows the autophosphorylation of Tyr residues in the carboxyl-terminal domain of the β subunits. Autophosphorylation further activates the tyrosine kinase domain, which then catalyzes phosphorylation of other target proteins.

IRS-I فسفوریله شده با پروتئین های دیگر وارد واکنش شده وواکنش های آبشاری را آغاز می نماید .

ترشح انسولین : عوامل متعدد ترشح انسولین را از سلول های β پانکراس کنترل می نمایند .گلوکز ، اسید های آمینه،گلوکاگون ، استیل کولین ، وعوامل β آدرنژریک ترشح انسولین را تحریک می نمایند ، در حالیکه سوماتواستاتین ،وعوامل α – آدرنرژیک اثرات منع کنند گی اعمال می نمایند .شاخص ترین مولد ترشح انسولین گلوکز است .پیامد های دنبال هم که منجر به ترشح انسولین از سلول های β پانکراس می شود در شکل (۳) نشان داده شده است .گلوکز پلاسما ناشتای طبیعی بین 20 و102 میلی گرم در دسی لیتر($3.89 - \frac{5.83}{mmol/L}$) نگاه داری می شود .گلوکز توسط ناقل های گلوکز و $GLUT_1$ وارد سلول های β پانکراس می شوند . $GLUT_1$ناقل ضروری انتقال گلوکز است و $GLUT_2$یک ناقل گلوکز با میل ترکیبی پائین است وبیشتر موثر است در تسهیل انتقال گلوکز در طی هیپر گلسیمی بعد از غذا نسبت به سطح گلوکز پائین تر در طی پرهیز شبانه .بعداز ورود گلوکز بداخل سلول β، توسط گلوکوکیناز به گلوکز --6 فسفات تبدیل می شود .گلوکوز کیتاز ایزو آنزیم هگز وکیناز است، دارای میل ترکیبی پائین با گلوکز است ، پله محدود کننده در متابولیسم گلوکز است وتحت اثر منع پس نورد قرار نمی گیرد .متابولیسم گلوکز جهت تحریک ترشح انسولین ضروری است ،وموادی مانند 2- دی اکسی گلوکز که متابولیسم گلوکز را منع می نمایند تداخل می نمایند در ترشح انسولین . اکسید شدن گلوکز از طریق گلیکولیز ، سیکل TCA ،سیستم انتقال الکترون که با فسفویلاسیون اکسید اتیو جفت شده است منجر به افزایش سطح ATP (یا نسبت $\frac{ATP}{ADP}$) در سلول های β پانکراس می شود .افزایش سطح ATP منجر به بسته شدن کانال K^+ حساس به ATP شده ، ریزش خارجی K^+ منع و دی پلاریزه شدن غشاء سلول βمی شود .کانال K^+ حساس به ATP از دو زیر واحد پروتئینی متفاوت تشکیل شده است ، یعنی گیرنده سولفونیل اوره (SUR) وکانال پتاسیم (kir6.2.): SUR زیر واحد تنظیم کننده است وزیر واحد kir6.2 در هدایت واقعی K^+ شرکت می نمایند .دی پلاریزاسیون غشاء سلول های β،کانال کلسیم حساس به ولتاژ را فعال نموده ومنجر به ریزش داخلی Ca^{2+} شده ونهایتاً منجر به آزاد شدن انسولین از گرانول های ذخیره انسولین می شود .مکانیسم هائی غیر از متابولیسم گلوکز که منجر به تغییر سطح کلسیم سیتوسولی سلول های β می شود همچنین بر آزاد شدن انسولین اثر می گذارند .برای مثال پروتئین تنظیمی همراه کانال K^+ حساس به ATP هنگامیکه توسط سولفونیل اوره اشغال می شود ،ریزش برونی K^+ منع شده وموجب ترشح انسولین می شود . سولفونیل اوره داروئی است که جهت اداره دیابت شیرین نوع II بکار برده می شود .Diazonide اثر عکس سولفونیل اوره را دارد .سوماتواستاتین ریزش داخلی کلسیم را منع وموجب کاهش ترشح انسولین می شود.استیل کولین موجب بالا رفتن سطح سیتوسولیک ca^{2+}می شود بعلت فعال شدن پروتئین Gq ، فسفولیپاز C– اینوزیتول سه فسفات Ca^{2+}وپروتئین کیناز C که ترشح انسولین را بدنبال دارد .نوراپی نفرین واپی نفرین ترشح انسولین را کاهش می دهند توسط اتصال به گیرنده α – آدرنرژیک ومنع آدنیلیل سیکاز که میانجی می شود توسط فعال شدن پروتئین G منع کننده (Gi) .این منجر به منع تولیدc AMP می شود ودر نتیجه کاهش فعالیت پروتئین کینازA.کاهش سطح پروتئین کیتاز A تعیین می نماید فسفوریلاشدن مربوط به اگزوسیتوزرا که جهت ترشح انسولین مورد نیاز است .

آزاد شدن اپی نفرین در طی فشار، پیامی است که برای کاتابولیک لازم است نسبت به فعالیت آنابولیک .فروکشی ترشح انسولین در طی تمرین یا ضربه همچنین همراه است با ترشح اپی نفرین (کاتیکول آمین) .هورمون دستگاه گوارشی که پپتید شبیه گلوکاگون (GLP-1) شناخته می شود ترشح انسولین را افزایش می دهد از طریق فعال نمودن سیستم پروتئین G آدنیلیل سیکلازcAMP پروتئین کیناز A .گلوکاگون پانکراس ترشح انسولین را تحریک می نماید، در حالیکه سوماتواستاتین آنرا کاهش می دهد .

بعضی از اسید های آمینو بعنوان مولد ترشح انسولین عمل می نمایند .مثال آن لوسین است که افزایش می دهد آزاد شدن انسولین را توسط فعال نمودن آلوستریک گلوتامات دهیدرژناز. گلوتامات دهیدرژناز آنزیم میتوکندریائی است که گلوتامات را تبدیل به α – کیتوگلوتارات می نماید. α کیتوگلوتارات اکسید شده و ATP را فراهم می نماید که سد نماید کانال K^+ حساس به ATP را ونهایتاً منجر به ترشح انسولین می شود.

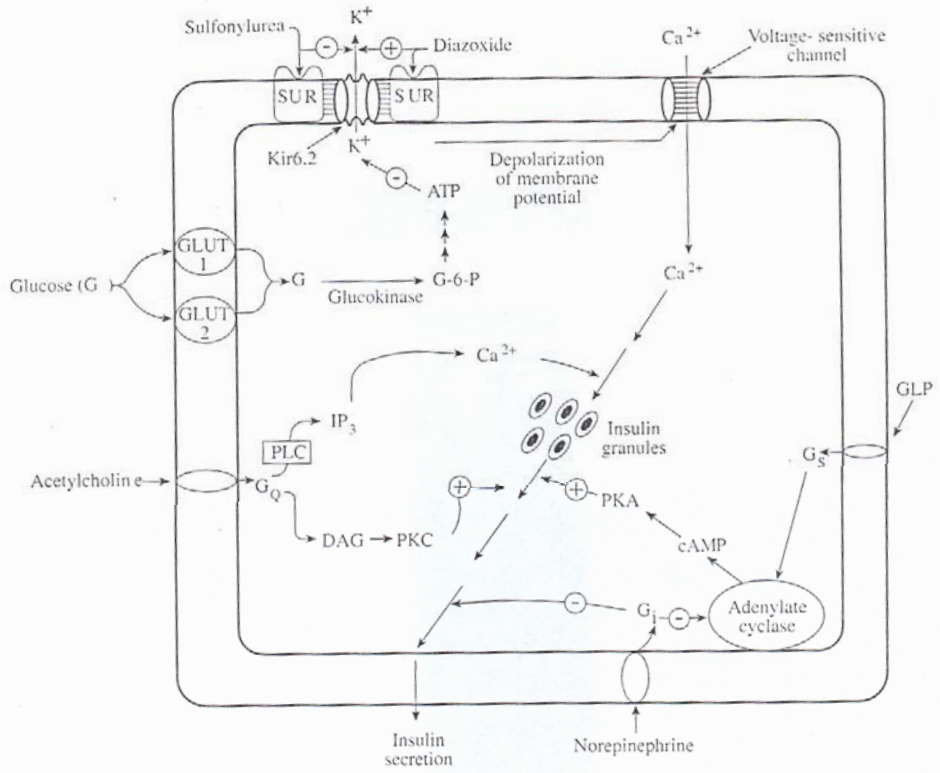


FIGURE
Diagrammatic representation of insulin secretion from pancreatic β cells. The sequence of events of insulin secretion coupled to glucose entry into β cells consists of glucokinase action, ATP production, inhibition of the ATP-sensitive K^+ channel, membrane depolarization, Ca^{2+} influx, and insulin release. Neurotransmitters acetylcholine and norepinephrine stimulate and inhibit insulin secretion via trimeric G-proteins G_Q and G_i, respectively. Glucagon-like peptide (GLP) promotes insulin release via the G-protein G_s. Sulfonamides and diazoxide have direct effects on sulfonylurea receptors (SURs); the former promotes insulin release and the latter inhibits insulin release. +, Stimulation; −, inhibition. Other abbreviations are given in the text.

هر دوموتاسیون های از دست دادن عمل وبدست آمدن عمل برای گلوکوکیناز شناخته شده اند.موتاسیون فعال نمودن گلوکوکیناز با افزایش میل ترکیبی برای گلوکز منجر به هیپر انسولینمی با هیپوگلیسمی ناشنا می شود .موتاسیون های دیگر شناخته شده اند که به فعالیت گلوکوکیناز لطمه میزنند .

گلوکاگن : گلوکاگن پانکراس که ژن آن برروی کروموزوم 2 قرار دارد یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد است با 29 اسید آمینه و وزن ملکولی 3485. در سلول های α پانکراس سنتز می شود ، ومشتق می شود از یک ملکول پیشگام بزرگتر با 160 اسید آمینه که پنج تا شش بار بزرگتر از گلوکاگن است (شکل ۴) در داخل این ملکول پروگلوکاگن چندین پپتید اتصال یافته بدنبال هم قرار دارند. گلوکاگون ، پپتید ۱ شبیه گلوکاگن (GLP-1) ، پپتید ۲ شبیه گلوکاگن (GLP-2) وپپتید مربوط به گلیسنتین (glicenti-nrelated-peptide) .ترکیب پپتید مربوط به گلیسنتین (GRPP) وگلوکاگون از 69 اسید آمینه تشکیل شده است وتشکیل هورمون گلیسنتین را می دهد که بطور عمده ای از روده ترشح می شود ونه از پانکراس .مشتق بریده شده داخلی GLP-1 ، بدون شش اسید آمینه آغازی از 33 اسید آمینه GLP-1(7-37) یک محرک فوق العاده قوی سلول های β پانکراس است ودانسته می شود بعنوان عامل عمده فیزیولوژی روده ای که تقویت می نماید ترشح انسولین القاء شده گلوکز را . ترشح گلوکاگون توسط گلوکزمنع می شود وتحریک می شود توسط آلانین وآرژینین .ترشح گلوکاگن از سلول های α وسوماتواستاتین توسط سلول های δ توسط هورمونهای دیگر پانکراس تنظیم می شود (شکل ۵) .نیمه عمر گردش گلوکاگن پانکراس 3-6 دقیقه است .گلوکاگن عمدتاً توسط کبد وکلیه برداشت می شود.

اعمال بیولوژیک انسولین :

انسولین در واقع بر روی همه بافتها اثر دارد .انسولین یک پیام آنابولیک است وافزایش می دهد ذخایر سوختی را بشکل گلیکوژن وتری گلیسیرید در حالیکه منع می نماید شکستن این دو ذخیره سوختی را .انسولین همچنین سنتز پروتئین را افزایش وشکسته شدن آنرا منع می نماید .تنظیم بیان چندین ژن چه مثبت ویا منفی توسط انسولین میانجی می شود .ژن های دخیل در بیان آنزیم هائی که شرکت می نمایند در ذخائر سوختی (برای مثال گلوکوکیناز کبدی) القاء می شوند وآنها که آنزیم های کاتابولیک را (مانند فسفواینول پیر ووات کر بوکسی کیناز کبدی) رمز برداری می نمایند منع می شوند .اثر اصلی انسولین بر روی گلوکز خون برداشت آن بداخل بافت ادیپوز وعضلات است از طریق فراخوانی ناقل گلوکز۴($GLUT_4$) به غشاء .اثرات اندوکرین انسولین در جدول ۱ آورده شده است .

نتایج پیام انسولین

۱-انسولین مستقیماً پیام های خالص دی فسفوریلاسیون گروهی از آنزیم ها است که تغییر مسیر عمده را آغاز می نمایند بطرف حفظ متابولیست ها با کربن فراوان .

درکید وعضلات : افزایش وجریان گلوکز به گلیکوژن

درکید وبافت ادیپوز : گلوکز به پیرووات واستیل کوآ: استیل کوآ به اسید های چرب بازنجیر بلند واسید های چرب به تری گلیسیرید .

درکبد : کاهش جریان از گلیکوژن به گلوکز ، از اسید های آمینه به گلوکز واکسیداسیون اسید های چرب

در بافت ادیپوز : کاهش لیپولیز از تری گلیسیرید .

آزاد شدن انسولین بداخل خون موجب تغییر در حالت فسفوریلاسیون آنزیم ها می شود ودسته ای از آنزیم ها دی فسفوریله می شوند .تغییر بحالت دی فسفوریلاسیون بطور ساده ای یعنی پروتئین های در ارتباط با فسفات فسفاتاز ها بطور نسبی بیشتر فعال هستند نسبت به پروتئین کیناز ها که بر روی جایگاههای سرین وتریونین ویژه آنزیم های کلیدی متابولیک عمل می نمایند.

عناصر اصلی این دسته از آنزیم های دی فسفوریله شده عبارتند از

گلیکوژن سنتاز	فعال	(کبد ، عضلات)
فسفوریلاز کیناز	غیر فعال	(کبد ، عضلات)
گلیکوژن فسفوریلاز	غیر فعال	(کبد ، عضلات)
فسفو فروکتو-۲- کیناز	فعال	(کبد)
فروکتوز ۲ ، ۶ دی فسفاتاز	غیر فعال	(کبد)
پیرووات کیناز	فعال	(کبد ، عضلات ، ادیپوز)
استیل کوآکربوکسیلاز	فعال	(کبد ، عضلات ، ادیپوز)
لیپاز حساس به هورمون	غیر فعال	(ادیپوز)

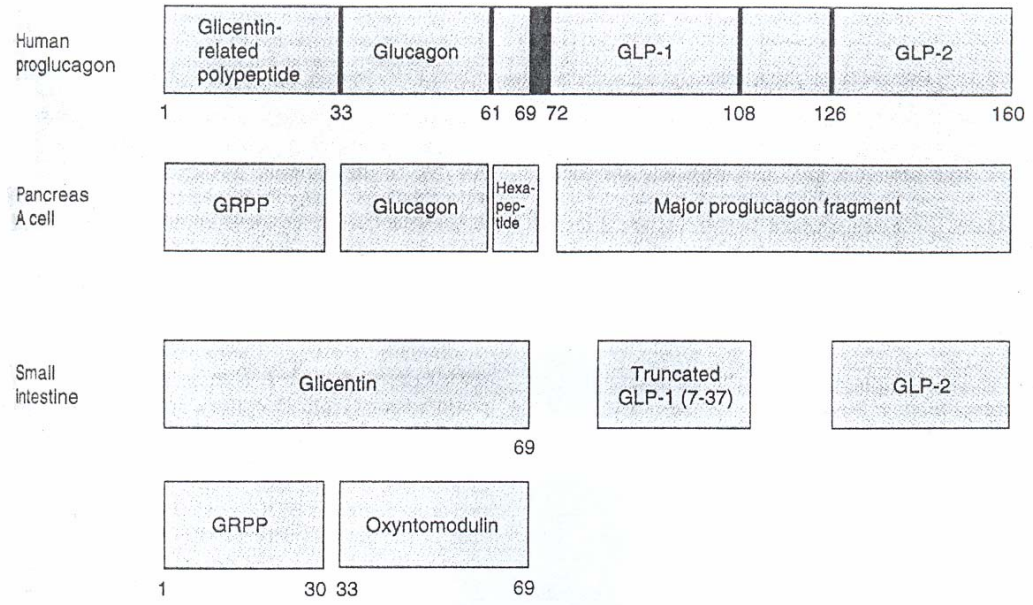


Figure 18–6. Tissue-specific secretory products of human proglucagon. (GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-2, glucagon-like peptide-2; GRPP, glicentin-related polypeptide.)

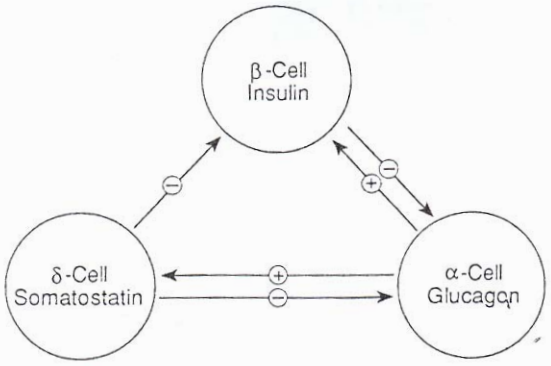
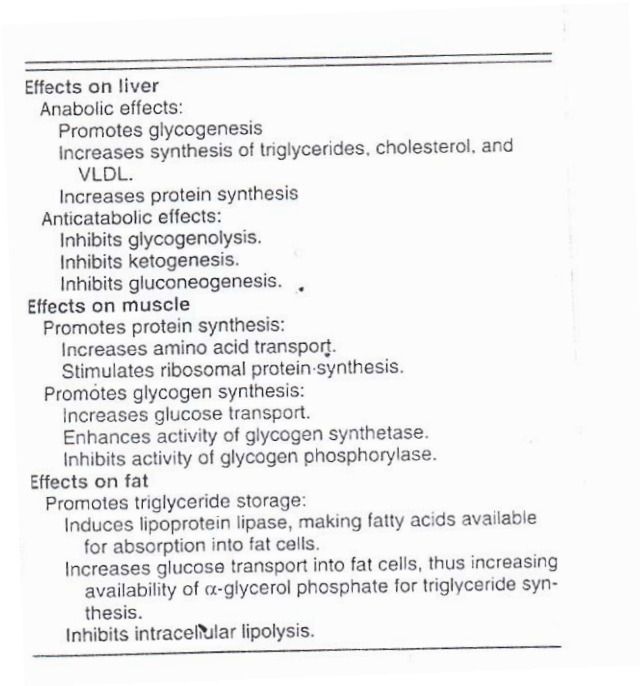


FIGURE 22-9
Paracrine regulation of islet cell hormonal secretion. ⊕, Stimulation; ⊖, inhibition. [Drawn after R. H. Unger, R. E. Dobbs, and L. Orci, Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* **40**, 307 (1978). © 1978 by Annual Reviews Inc.]



Effects on liver
- Anabolic effects:
  - Promotes glycogenesis
  - Increases synthesis of triglycerides, cholesterol, and VLDL.
  - Increases protein synthesis
- Anticatabolic effects:
  - Inhibits glycogenolysis.
  - Inhibits ketogenesis.
  - Inhibits gluconeogenesis.

Effects on muscle
- Promotes protein synthesis:
  - Increases amino acid transport.
  - Stimulates ribosomal protein synthesis.
- Promotes glycogen synthesis:
  - Increases glucose transport.
  - Enhances activity of glycogen synthetase.
  - Inhibits activity of glycogen phosphorylase.

Effects on fat
- Promotes triglyceride storage:
  - Induces lipoprotein lipase, making fatty acids available for absorption into fat cells.
  - Increases glucose transport into fat cells, thus increasing availability of α-glycerol phosphate for triglyceride synthesis.
  - Inhibits intracellular lipolysis.

۲- **تنظیم آلوستر یکی آنزیم ها** :سطح متابولیک تعدادی از میانجی ها در غلظت افزایش می یابد در پاسخ به پیام انسولین .یکی از این مواد فروکتوز ۲، ۶ فسفات است ، که در کبد موجب تحریک گلیکولیز می شود ، بطوریکه فروکتوز -۶- فسفات بتواند تبدیل به فروکتوز ۱، ۶ دی فسفات شود ، از طریق فعال نمودن آنزیم ۶ فسفوفروکتو -۱- کیناز توسط اتصال بآن (شکل ۶) .فروکتوز ۱، ۶ دی فسقاتاز منع می شود توسط اتصال آلوستریک فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات . این افکتور آلوستریک در راه اصلی گلیکولتیک نیست وحاصل می شود از طریق عمل انسولین در کبد بدنبال غذا خوردن و از بین می رود توسط پیام گلوکاگون در گرسنگی .سنتز فروکتوز ۲، ۶ فسفات توسط یک کیناز کاتالیز می شود (بر روی فروکتوز 6 فسفات عمل می نماید) که در شکل دی فسفوریله اش فعال است وانسولین موجب دی فسفوریله شدن آنزیم می شود .دی فسفوریله شدن آنزیم موجب سد شدن فعالیت فروکتوز ۲، ۶ دی فسفاتاز می شود .این دو فعالیت توسط یک پلی پپتید منفرد انجام می شود که دارای دو حوزه است ویک آنزیم دو عمل کننده می باشد .انسولین موجب دی فسفوریله شدن این آنزیم می شود ودر نتیجه فعالیت کینازی آنزیم افزایش وفسفاتازی کاهش می یابد .گلوکاگون از طریق PKA موجب فسفوریله شدن این آنزیم دو عمل کننده می شود ، در نتیجه غلظت فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات کاهش وگلیکولیز منع می شود .

انسولین علاوه بر قدرت القاء آنزیم استیل کو آ کربوکسیلاز با فعال نمودن آنزیم پروتئین فسفاتاز موجب دی فسفوریله شدن وفعال شدن آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز می شود .سیترات ومالونیل کوآ هر دو از میانجی های متابولیک هستند که بعنوان افکتور آلوستریک عمل می نمایند .بالا رفتن انسولین موجب بالا رفتن غلظت هر دو می شود . استیل کو آ کر بوکسیلاز بطور آلوستریکی توسط سیترات فعال شده وتشکیل مالونیل کوآ ونیز سنتز اسید چرب را افزایش می دهد .مالونیل کوآ موجب منع اکسید اسیون اسید های چرب می شود توسط اثر آلوستریک منفی بر روی فعالیت کار نتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT1) آنزیمی که محدود می نماید ورود اسیل کوآ- اسید چرب با زنجیر بلند را بداخل میتوکندری جهت اکسیداسیون .این عمل حمایت می نماید : نیروی لیپوژنیک انسولین را در حالیکه جلوگیری می نماید که اسید های چرب توسط اکسید اسیون از دست نروند .

۳- **انتقال** :اتصال انسولین به گیرنده اش در سلولهای ادیپوزو عضلات موجب بنظم در آمدن وزیکول هائی که در بر گیرنده GIUT4 هستند از داخل سلول به غشاء پلاسمائی می شود . این عمل را احتمالاً از طریق پیام PI- 3 Kinase انجام می دهد . پروتئین های معین که دخیل هستند در لنگر انداختن و ادغام وزیکول ها به غشاء پلاسما در طی اگزوسیتوز ممکن است که حساس به انسولین باشند . برداشت گلوکز توسط سلولهای عضلات استخوانی و ادیپوز توسط انسولین افزایش می یابد ، اما سلولهای کبد ، اریتروسیت ها ، سلولهای عصبی توبول های کلیوی و موکوس روده جهت برداشت گلوکز نیاز به انسولین ندارند .

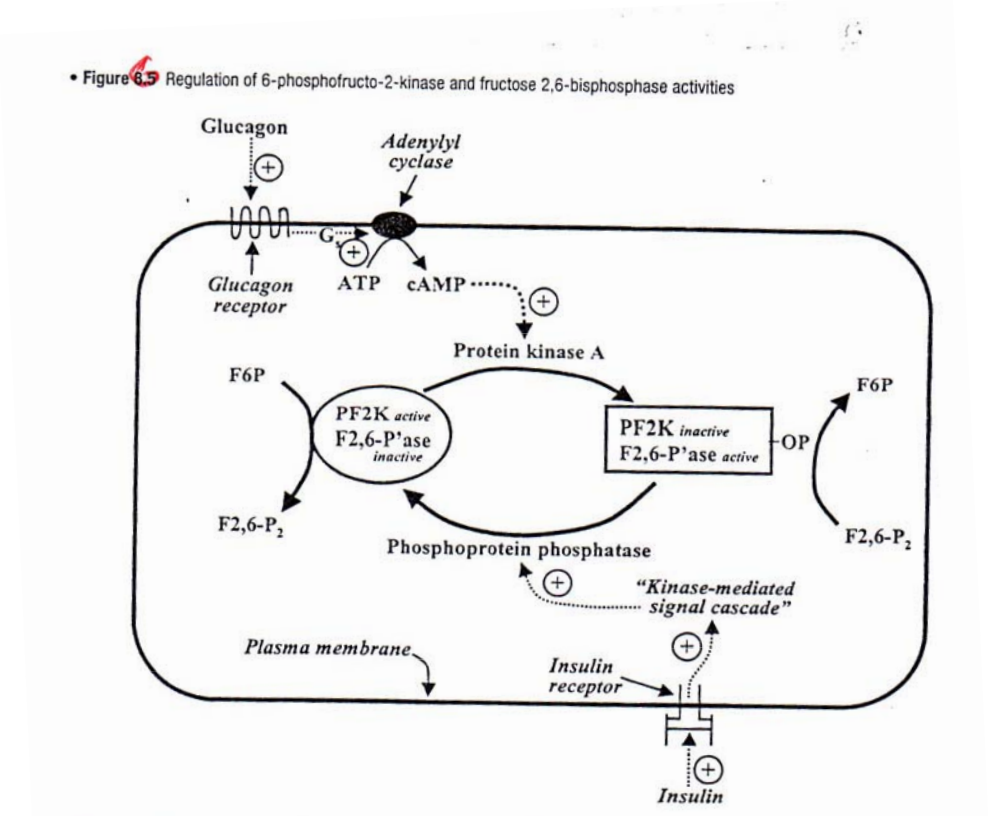
۴- **رونویسی** : پیام انسولین هماهنگی القاء دسته ای از آنزیم های کلیدی در بافت ادیپوزو کبد است که گلیکولیز را کاتالیز می نمایند و در سنتز اسیدهای چرب نقش دارند، مانند آنزیم های استیل کوآکربوکسیلاز ، سنتاز اسیدهای چرب ، سیترات لیاز گلوکز -۶- فسفات دهیدرژناز و مالیک آنزیم ، در حالیکه سد می نماید رونویسی آنزیم هایی را که تسهیل می نمایند گلوکونئوژنز را درکبد . فاکتورهای رونویسی که وسائل مستقیم در القاء و فردو نشانی این ژنهای ویژه هستند یا مستقیما تعدیل می شوند و یا خود القاء می گردند . شکل (۷) سرکوب و القاء ژن فسفوانیول پیرووات کربوکسی کیناز را نشان می دهد . گلوکاگون با فعال نمودن PKA موجب فسفوریله شدن فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ بهcAMP (CREB) شده و CREB متصل به عنصر پاسخ به cAMP (CRE) می شود و روند رونویسی ژن PEPCK افزایش و گلوکز نئوژنز افزایش می یابد در حالیکه انسولین رونویسی ژن را سرکوب و گلوکونئوژنز را منع می نماید .

۵- **بیوسنتز پروتئین** : فسفوریله شدن پروتئین های ویژه ، هدف انتهائی هستند که تسهیل می نمایند ترجمه mRNA معین و سنتز پروتئین را بطور کلی (شکل ۸) .

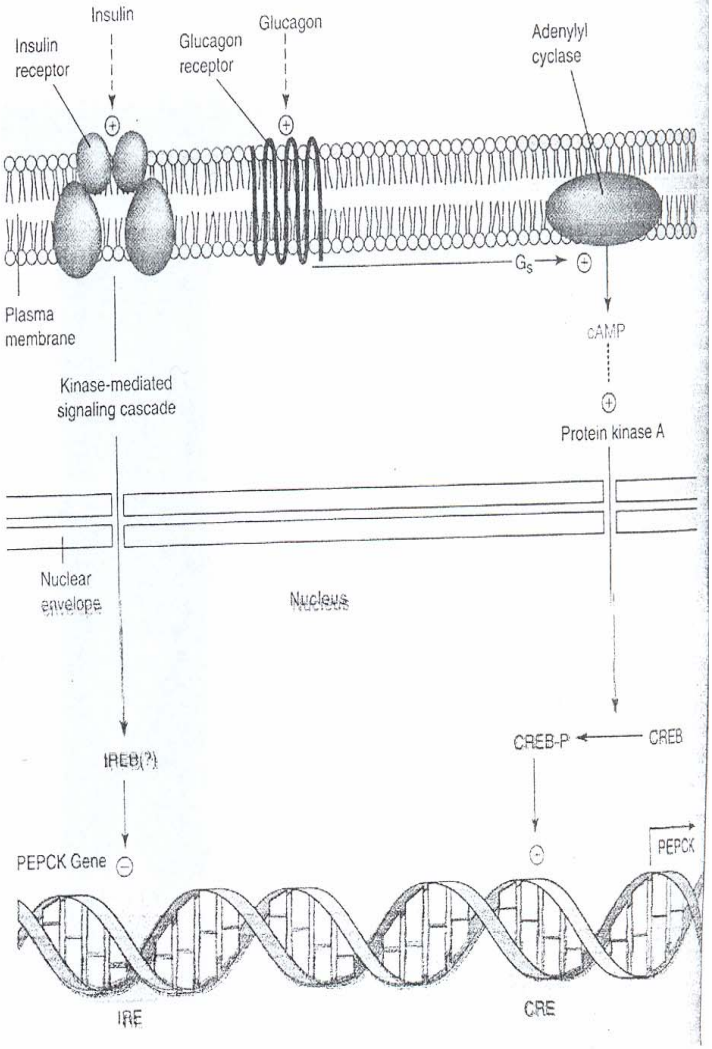
انسولین از طریق راه (PI-3Kinase) و فعال نمودن PKB موجب فسفوریله شدن و غیر فعال شدن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK-3) می شود و در نتیجه eIF2B بشکل غیر فسفوریله و فعال خود باقی مانده و $\frac{eIF2}{GTP}$ تشکیل و قادر است که روند بیوسنتز را انجام دهد و همچنین 4EBP-1 با فسفوریله شدن از eIF-4E جدا شده و eIF-4E بشکل فعال خود در انتهای $mRNA5'$ قرار گرفته و روند بیوسنتز پروتئین انجام می گیرد . و نیز پروتئین S6 فسفوریله شده و روند ترجمه mANA می تواند انجام گیرد .

۶- شکستن : انسولین بطور عموم آنابولیک است و شکستن پروتئین را محدود می نماید .

۷- آپوپتوز : انسولین برنامه مرگ سلول را نیز می تواند بتأویق بیاندازد .

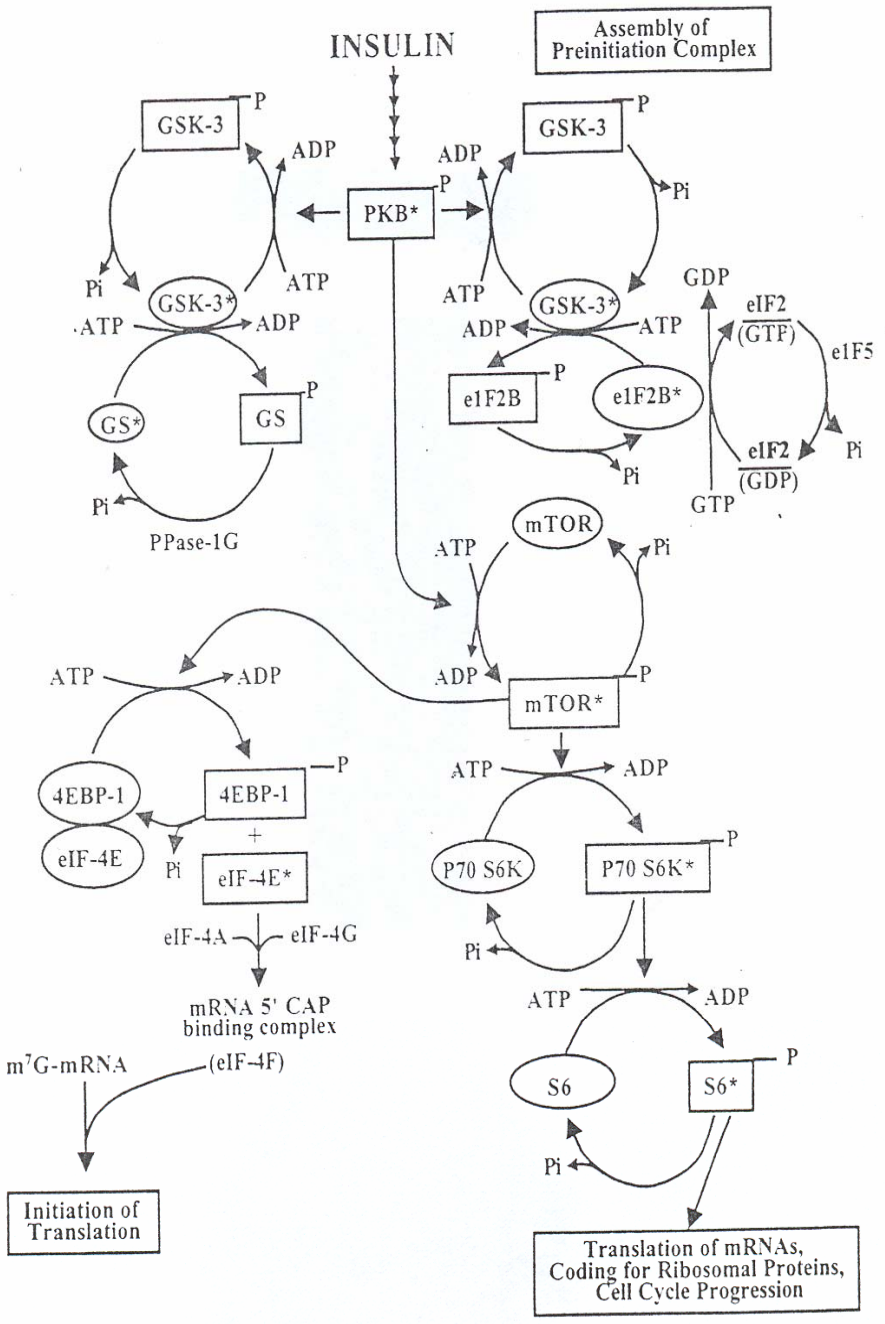


cAMP-mediated activation of protein kinase A results in phosphorylation of the double headed 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase (PF2K/F2,6P'ase) enzyme. This inactivates PF2K and activates F2,6-P'ase and lowers cellular fructose 2,6-bisphosphate ($F2,6-P_2$) levels. Activation of phosphoprotein phosphatase by a signaling cascade initiated by insulin produces the opposite effects on the enzyme activities and increases fructose 2,6-bisphosphate levels. (Compare with the system in cardiac muscle, Figure 6.12, Chapter 6.)



46
romotes transcription of the gene
s PEP carboxykinase.
:s: PEPCK, PEP carboxykinase;
response element; CREB, cAMP-
ment binding protein; IRE, insulin-
ment; IREB, insulin response ele-
ig protein.

• Figure 3.9 Insulin-signaled translation



The anabolic thrust of insulin signaling is mediated in part by stimulating the translation of ribosomal proteins on a limited set of mRNAs through (a) the protein kinase identified as p70 S6K; (b) the assembly of protein transcription factors through the modulation of a mRNA 5′ CAP-binding component (4E-BP 1, also designated PHOS-1) and (c) the activation of a G-protein exchange factor (eIF2B). These terminal events rely on the activation of the insulin-dependent signal pathway leading through PI-3K and PKB (Figure 3.8). Amino acids act in concert with insulin in supporting protein synthesis and diminishing protein degradation.

راههای پیامی انسولین :

راه پیامی PI-3K و فعال شدن PKB دخیل است در سنتز گلیکوژن ، فراخوانی $GlUT4$ در عضلات استخوانی و بافت چربی ، و حمایت کلی برای سنتز پروتئین از طریق کنترل ترجمه . راه پیامی انسولین از طریق MAPK بیشتر مربوط است به القاء (رونویسی) آنزیم های کاتالیز کننده گلیلولیز ، تشکیل اسیدهای چرب و همچنین سرکوب آنزیم های کبدی که گلوکو نئوژنز را کاتالیز می نمایند .

یکی از اعمال عمده اثرات انسولین دی فسفوریله نمودن پروتئین های فسفوریله شده است که توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP در بافت های محیطی و کبد فسفوریله شده اند . دی فسفوریله شدن پروتئین ها و افزایش نفوذ پذیری و انتقال گلوکز و اسیدهای آمینه بداخل سلول موجب تعدادی از نتایج متابولیک مهم می شود که در شکل ۹ نشان داده شده است – اثر عمده انسولین برروی بافت ادیبوز است هم با توجه به برداشت گلوکز و نیز اثرات متابولیک داخل سلولی . انسولین از طریق چند مکانیسم موجب افزایش لیپاز می شود (لیپوپروتئین لیپازی که به سلول های اندوتلیال اتصال دارد در بافت ادیبوزوبستر عروق دیگر) که منجر به هیدرولیز تری گلیسیرید لیپوپروتئین های در گردش می شود واسید های چرب می توانند توسط بافت ادیبوز برداشت شوند . ۲- انسولین لیپولیز داخل سلولی را منع می نماید از تری گلیسیرید ذخیره شده توسط منع لیپاز داخل سلولی که بنام لیپاز حساس به هورمون (HSL) خوانده می شود . انسولین احتمالا از طریق دی فسفوریله نمودن HSL آنرا غیر فعال می نماید . ۳- افزایش برداشت گلوکز به داخل سلول که موجب فراهم شدن گلیسرول می شود جهت سنتز تری گلیسیرید . انسولین همچنین موجب افزایش تبدیل پیرووات بداخل اسیدهای چرب و تری گلیسیرید می شود توسط تحریک فسفاتاز که پیرووات دهیدروژناز را تبدیل به شکل فسفوریله شده فعال می نماید ، بعلاوه تبدیل استیل کوآ به مالونیل کوآنیز توسط تحریک شدن آنزیم استیل کوآکربوکسیلاز افزایش می یابد .

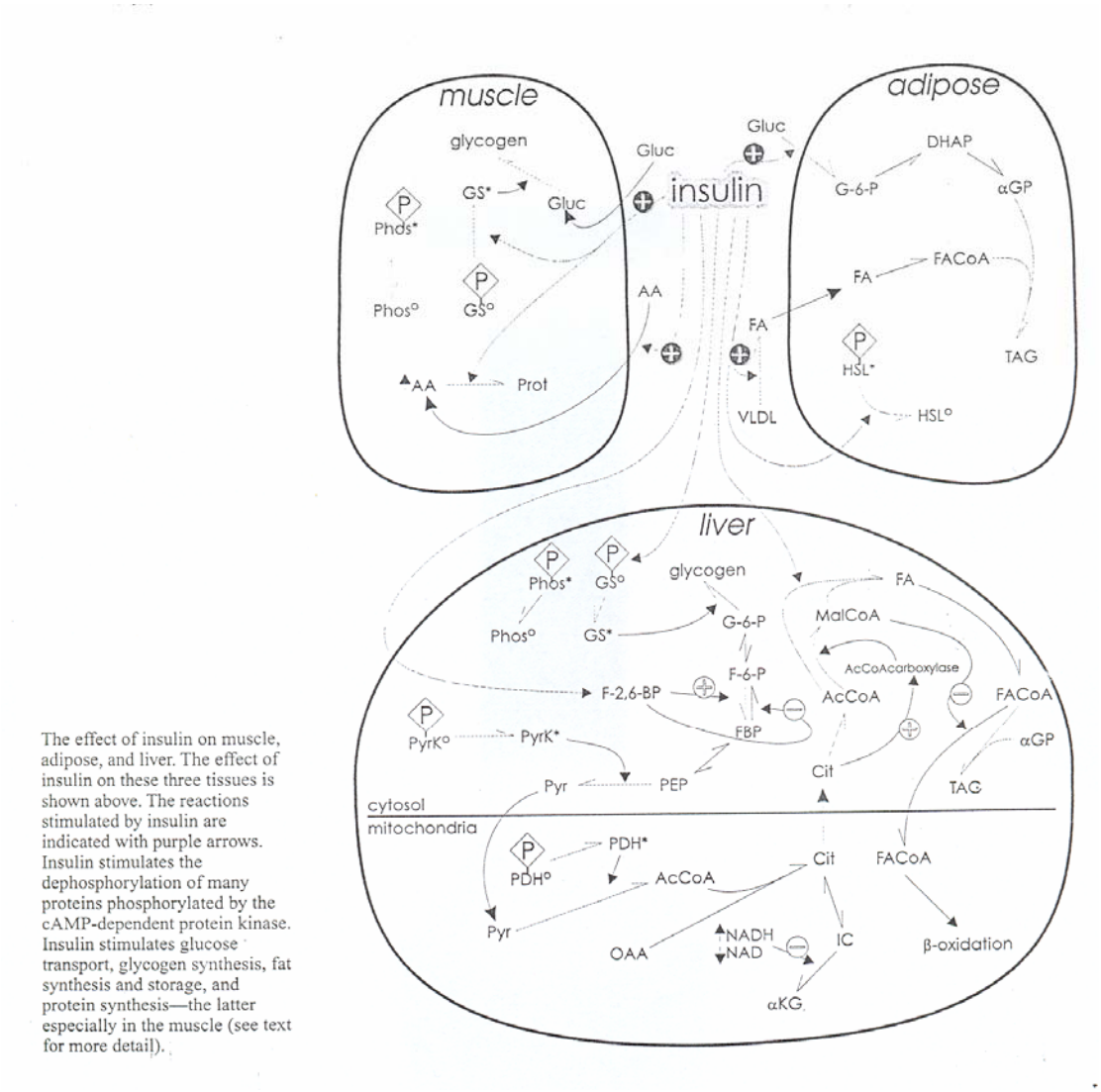
اثر انسولین بروی کبد از دو راه عمده صورت می گیرد . انسولین موجب افزایش سنتز گلیکوژن می شود و شکسته شدن آنرا منع می نماید . این اثر از طریق تغییر در فعالیت آنزیم ها صورت می گیرد . انسولین همچنین سنتز پروتئین ، تری گلیسیرید و VLDL را در کبد افزایش می دهد . انسولین نیز موجب معکوس نمودن روندهای کاتابولیک پس از جذب می شود توسط منع روندهای گلیکوژنولیز لیپوژنز و گلوکونئوژنز .

در عضلات موجب افزایش سنتز پروتئین می شود توسط افزایش انتقال اسیدهای آمینه و همچنین تحریک سنتز پروتئین ریبوزومی . بعلاوه انسولین سنتز گلیکوژن را افزایش می دهد و این صورت می گیرد از طریق افزایش انتقال گلوکز بداخل سلول عضلات ، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و منع فعالیت گلیکوژن فسفوریلاز .

اعمال بیولوژیک و راه پیامی گلوکاگن :

گلوکاگن توسط سلولهای α پانکراس ترشح می شود در پاسخ به سطح پائین غلظت گلوکز پلاسما . نیمه عمر آن حدود ۵ دقیقه است . بالا رفتن سطح گلوکاگن بطور نمونه در حالت گرسنگی است . شبیه اپی نفرین گلوکاگن متصل به گیرنده اش بر روی غشاء پلاسما بافت کبد و ادیبوز می شود و پیام آزاد شدن گلوکز و اسیده های چرب است بترتیب از ذخایر سوخت متابولیک گلیکوژن و تری گلیسیرید می باشد . گیرنده گلوکاگون دارای هفت ناحیه بین غشائی است مانند گیرنده های β آدرنرژیک کبد ، ادیپوز و عضلات . اگر چه گیرنده های گلوکاگون برروی سطح عضلات وجود ندارند و هورمون اثر مستقیم برروی متابولیسم عضلات ندارد . اتصال گلوکاگون به گیرنده اش موجب افزایش cAMP و آزاد شدن واحد کاتالتیکی PKA در سیتوسول می شود . در کبد PKA گلیکوژنولیز را تحریک می نماید از طریق فسفوریله نمودن آنزیم های کلیدی گلیکوژن . در بافت چربی لیپاز حساس به هورمون فسفوریله و فعال می شود که منجر به آزاد شدن اسیدهای چرب می شود . در همان زمان آنزیمهای دیگر که سنتز اسیدهای چرب را انجام می دهند فسفوریله و غیر فعال می شوند . کنترل رونویسی توسط گلوکاگن از طریق cAM انجام می شود . واحد کاتالتیکی PKA وارد هسته شده و CREB را فسفوریله می نماید . CREB فسفوریله شده متصل به محل معینی برروی DNA می شود . گلوکاگن موجب سرکوب آنزیم هایی می شود که توسط انسولین القاء شده اند مانند آنها که تشکیل اسیدهای چرب از گلوکز را کاتالیز می نمایند (استیل کوآ کربوکسیلاز ، کمپلکس سنتاز اسید چرب ، گلوکز – 6- فسفات دهیدروژناز) . انسولین و گلوکاگن در تمام سیستم ها عکس یکدیگر عمل می نمایند (شکل ۱۰) . پیام گلوکاگن فسفوریله نمودن (غیر فعال نمودن) آنزیم گلیکوژن سنتاز در کبد است ، در حالیکه انسولین موجب دی فسفوریله شدن (فعال نمودن) آن می شود . انسولین cAMP- فسفودی استراز را که دارای k_m پائین است فعال

نموده و منجر به هیدرولیز cAMP می شود و بدینوسیله کاهش می دهد عمل گلوکاگن را . هر دو هورمون در تمام زمان ها در خون حضور دارند و نسبت غلظت آنها است که تعیین می نماید محصول پاسخ سلول را .



The effect of insulin on muscle, adipose, and liver. The effect of insulin on these three tissues is shown above. The reactions stimulated by insulin are indicated with purple arrows. Insulin stimulates the dephosphorylation of many proteins phosphorylated by the cAMP-dependent protein kinase. Insulin stimulates glucose transport, glycogen synthesis, fat synthesis and storage, and protein synthesis—the latter especially in the muscle (see text for more detail).

با توجه به اینکه در پاسخ به سطح پائین گلوکز خون گلوکاگون از سلولهای α پانکراس ترشح می شود و سلولهای α برای ورود گلوکز نیاز به انسولین دارند ، در حالت دیابت علی رغم سطح بالای گلوکز ، ادراک سلولهای α نسبت به گلوکز خون کاهش یافته و با افزایش ترشح گلوکاگون مشکلات مشاهده شده در دیابتی ها افزایش می یابد . اثرات عمده گلوکاگون عمدتا بر روی دو بافت کبد و ادیپوز است که در هر دو مورد cAMP افزایش می یابد . اثرات گلوکاگون بر روی بافت های ادیبو و کبد بترتیب در شکل های ۱۱ و ۱۲ نشان داده شده است . در بافت ادیبوز با بالا رفتن cAMP و فعال شدن لیپاز حساس به هورمون آزاد شدن اسیدهای چرب بداخل خون افزایش یافته و برای مصرف شدن به بافت های دیگر منجمله کبد و عضلات می روند . در کبد آنزیم گلیکوژن سنتاز فسفوریله و غیر فعال می شود در حالیکه فسفوریلاز کیناز با فسفوریله شدن فعال می شود . این دو واکنش موجب کاهش سنتز گلیکوژن شده و گلیکوژنولیز را برجسته می نماید . افزایش cAMP همچنین مطلوب گلوکونئوژنز است . این شامل فسفوریله شدن فسفو فروکتوکیناز ۲ در کبد و تبدیل نمودن آن به فروکتوز ۲ ، ۶ دی فسفاتاز و کاهش سطح فروکتوز ۲ ، ۶دی فسفات است . کاهش فروکتوز ۲ ، ۶ دی فسفات منجر به افزایش گلوکونئوژنز می شود چون این ساختمان فعال کننده آنزیم فسفوفروکتوکیناز و منبع کننده فروکتوز ۱ ، ۶ دی فسفاتاز است . افزایش cAMP نیز منجر به فسفوریله شدن پیرووات کیناز و کاهش فعالیت آن می شود و بنابراین فسفوانیول پیرووات قادر به ادامه گلیکولیز نیست و بجای آن وارد راه گلوکونئوژنز می شود . علاوه بر اهمیت تغییرات کووالانتی اثرات آلوستریک در کنترل گلوکو نئوژنز نیز مهم است . اسیدهای چرب حاصل از لیپولیز در بافت ادیبوز وارد کبد شده و فعال می شوند ، سپس اسیدهای چرب می

توانند وارد متیوکندری شده و از طریق β اکسیداسیون تولید ATP و NADH را بنمایند که هر دو جهت گلوکونئوژنز لازم هستند . کاتابولیسم اسیدهای چرب نیز منجر به تجمع استیل کوآ در متیوکندری می شود که در اتصال با غلظت بالای ATP منجر به اثرات عمده معین می شود . از اهمیت های مهم ویژه منع پیرووات دهیدروژناز و فعال شدن پیرووات کربوکسیلاز است (شکل ۱۲) . این مطمئن می سازد که پیشگام گلوکونئوژنز یعنی پیرووات تبدیل به استیل کوآ نشود و بطور قوی تبدیل به اگزالواستات شود که پیشگام گلوکز است ، در طی متابولیسم اسیدهای چرب میزان بالای NADH ، استیل کوآ و ATP منجر به فسفوریله شدن پیرووات دهیدروژناز و بیشتر غیر فعال شدن آن می شود و سطح پیرووات نگاهداری می شود .

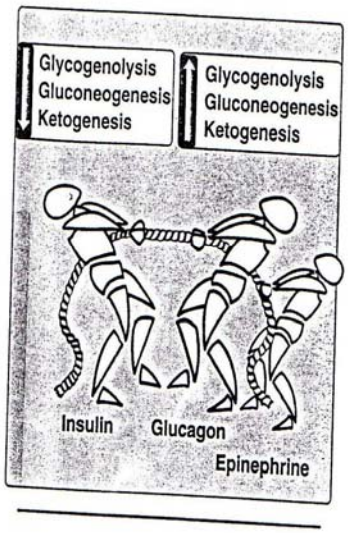
دیابت شیرین :

بیماری دیابت شیرین (اغلب فقط دیابت گفته می شود) که سومین بیماری پس از بیماریهای قلبی و سرطان است که در آمریکا موجب مرگ می شود ، انسولین یا بمقدار کافی ترشح نمی شود و یا بحد کافی سلول هدف را تحریک نمی نماید . در نتیجه گلوکز خون بالا رفته و گلوکز در ادرار یافت می شود که تشخیص راحتی برای بیماری را فراهم می نماید . با این حال علی رغم سطح گلوکز بالا سلول گرسنه است زیرا ورود گلوکز بداخل سلول لطمه خورده است . هیدرولیز تری اسیل گلیسیرول ، اکسید شدن اسیدهای چرب ، گلوکز نئوژو و تشکیل اجسام کیتونی افزایش یافته و در شرایطی که کیتوز نامیده می شود ، سطح اجسام کیتونی درخون بطور غیر طبیعی بالا است . از آنجا که اجسام کیتونی اسید هستند ، غلظت بالای آنها یک فشار بر ظرفیت بافری خون و کلیه که PH را کنترل می نمایند توسط دفع H^+ اضافی بداخل ادرار وارد می آورد . دفع H^+ همراه با Na^+ ، K^+، P_i و H_2O که موجب دهیدراته شدن شدید می شود (تشنگی اضافی که یک علامت کلاسیک دیابت است) و کاهش حجم خون که نهایتا زندگی را به مخاطره می اندازد .

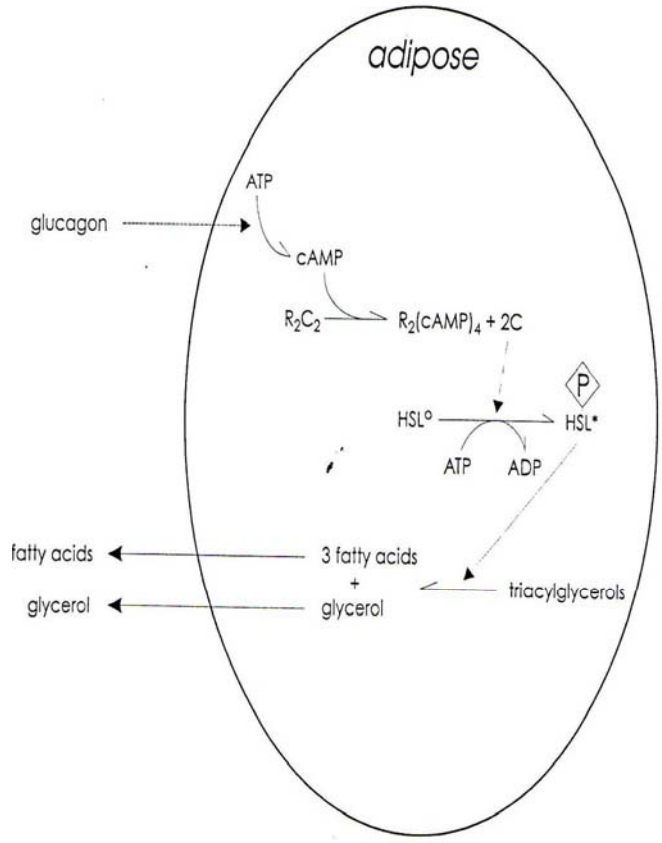
دو شکل عمده دیابت شیرینی وجود دارد

۱- وابسته به انسولین یا دیابت شیرین آغاز جوانی ، که اغلب بطور ناگهانی در کودکی بروز می نماید .

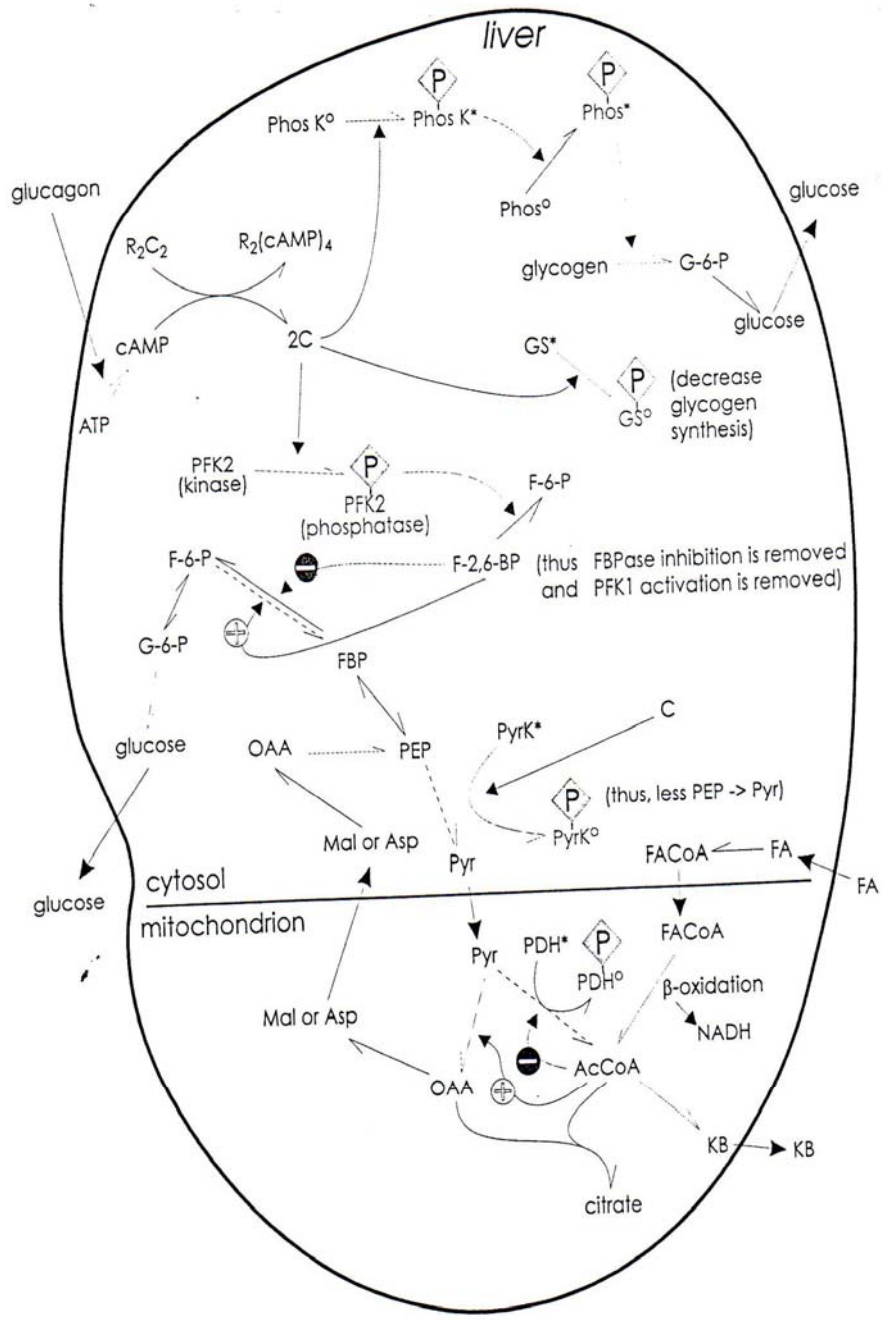
۲- غیر وابسته به انسولین یا دیابت شیرین وهله رسیدگی Maturity-onset diabetes mellitus که معمولا بتدریج توسعه می یابد پس از سن ۴۰ سالگی .



Opposing actions of insulin and glucagon plus epinephrine.



Glucagon and adipose. The action of glucagon on the adipose is shown above. The major overall effect is the release of fatty acids into the bloodstream (see text for more detail).



Glucagon and the liver. The action of glucagon on the liver is shown above. The major overall effect is an increase in blood glucose, from glycogen and gluconeogenesis, and an increase in ketone bodies (see text for more detail). Major allosteric and covalent effects are shown, with the final form of covalently converted enzymes shown in purple, and reactions increased by glucagon shown with purple arrows and those slowed shown with dashed lines (see text for more detail).

دیابت شیرین وابسته به انسولین

در دیابت شیرین وابسته به انسولین (نوع I) انسولین حضور ندارد و یا نزدیک آن است چون پانکراس فاقد یا نقص سلول های β را دارد .این شرایط معمولاً نتیجه پاسخ های اتوایمنی است که سلولهای β پانکراس را منهدم نموده است . نشانه های این تخریب اتوایمنی بادیهای گلوتامیک اسید دکرروکسیلاز واتوآنتی بادی انسولین است . ویژگی دیابت نوع I معالجه نشده هیپرگلیسمی ، هیپرلیپوپروتئینمی (VLDL و شیلومیکرون) ، و کیتواسیدوز شدید دوره ای است . جدا از اینکه بیماری مربوط به نقص در متابولیسم کربوهیدارت است ، دیابت موجب غیر طبیعی شدن در متابولیسم پروتئین و چربی نیز می شود .

هیپرگلیسمی قسمی در نتیجه عدم استعداد بافت های وابسته به انسولین برای برداشت گلوکز پلاسما است و نیز قسمی توسط افزایش گلوکونئوژنز کبد است از اسیدهای آمینه ای که از پروتئین های عضلات گرفته شده اند . کیتو اسیدوز نتیجه افزایش لیبولیز در بافت چربی و افزایش اکسید شدن اسید های چرب درکبد است . هیپرشیلومیکرونمی نتیجه فعالیت پائین لیپوپروتئینی لیپاز مویرگهای بافت ادیپوز است ، آنزیمی که برای سنتز نیاز به انسولین دارد . تزریق انسولین افزایش می دهد برداشت گلوکز را توسط بافت ها و منع می نماید گلوکونئوژنز ، لیپولیز و پروتئولیز را .

نوع II (دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین) . دیابت نوع II شامل ٪۹۰-۸۰ دیابتی ها تشخیص داده شده است . همچنین بنام دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین گفته می شود (NIDDM) برای تشخیص آن از دیابت وابسته به انسولین (IDDM) . معمولا در سنین میانه و افراد چاق مسن اتفاق می افتد . دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین مشخص می شود توسط هیپرگلیسمی ، اغلب با هیپرگلیسریدیمی . کیتواسیدوز در این نوع دیده نمی شود .

افزایش سطح VLDL احتمالا در نتیجه افزایش سنتز تری گلیسیرید کبدی است که توسط هیپرانسولینمی و هیپرگلیسیمی تحریک شده است . انسولین بمقدار طبیعی تا سطح بالا در این بیماران وجود دارد . چاقی اغلب قبل از توسعه بیماری است و ظاهرا عامل مشارکت کننده عمده است . بیماران چاق اغلب هیپرانسولینمیک هستند . داده های جدید دلالت بر افزایش سطح بیان α tumor necrosis Factor (TNF-α) و پروتئینی جدید که Resistin خوانده می شود توسط ادیپوسیت افراد چاق دارد که علت مقاومت است. توده بافت چربی بیشتر ، تولید بیشتر α -TNF و resistin که عمل می نماید برای لطمه زدن به عمل گیرنده انسولین . رابطه معکوس وجود دارد بین سطح انسولین و تعداد گیرنده های انسولین که با ثبات رسیده است . سطح پایه بالاتر انسولین ، حضور تعداد کمتر گیرنده بر روی غشاء پلاسما . بعلاوه نقص درون سلول های پاسخ دهنده انسولین وجود دارد در محل هائی فراتر از گیرنده . اگر چه سطح انسولین بالا است ، اما به بالائی افراد چاق غیر دیابتی نیست . بعبارت دیگر کاهش نسبی انسولین وجود دارد . این بیماری نه فقط بعلت مقاومت به انسولین است بلکه عمل سلولهای β صدمه دیده و منجر به کاهش نسبی انسولین می شود . رژیم به تنهائی می تواند بیماری چاق دیابتی را کنترل نماید . اگر بیمار وزن خود را کم نماید تعداد گیرنده های انسولین افزایش می یابد و اختلالات پس از گیرنده بهبود یافته و هر دو حساسیت بافت به انسولین و نیز تحمل به گلوکز نیز بهبود می یابد .

فصل هفتم

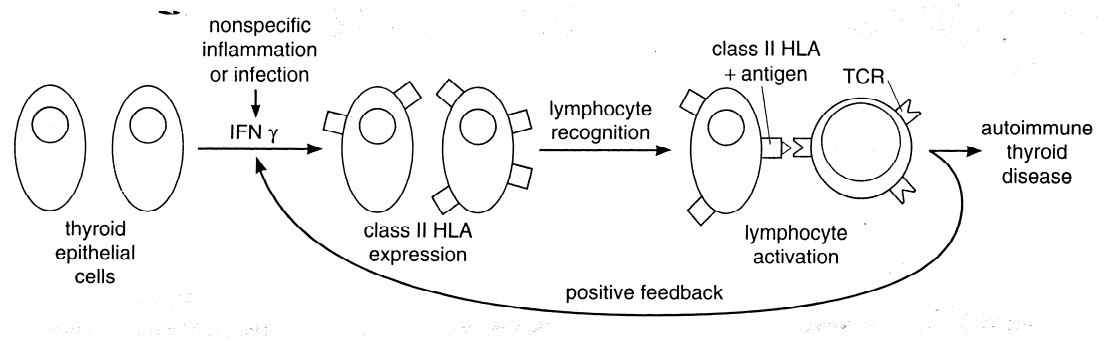
ایمونولوژی

مکانیسم ایجاد و گسترش اختلالات اتوایمیون بیماریهای اندوکرین

اعضای آندوکرینی هم ممکن است در معرض ابتلا به بیماریهای اتوایمیون قرار گیرند. این اختلالات بیشتر در مورد غدهٔ تیروئید صدق میکند. بدینصورت که عمده بیماریهای این غده به دلیل مکانیسم‌های ایمنی ایجاد میشوند. به طور کلی در اکثر اعضای اندوکرینی مبتلا، لنفوسیتها به فراوانی یافت می‌شوند. چگونگی این فرایند، ذیلاً مورد بحث قرار میگیرد.

بیماریهای اندوکرین مدلهای خوب و مناسبی برای مطالعات پاتوژنز اتوایمیونیتی هستند. وقایع اتوراکتیو بر علیه بافت و ضمائم سلولی و مولکولی، با یک پروسهٔ التهابی آغاز می‌شود. احتمالاً منشاء عفونی و یا بروز پدیده کایمریسم (درطول بارداری، زنان مورد هجوم و اختلاط ژنتیکی توسط جنین قرار میگیرند) در ارگان اندوکرینی، سبب نفوذ و ارتشاح سلولهای التهابی به بافت گشته و تولید سیتوکاین‌های التهابی در موضع را آغاز می‌نماید. این فرایند، شدت یافته و منجر به رهاسازی اینترفرون گاما میگردد. این سیتوکاین، موجب تظاهرناهنجار و نابجای، سیستم سازگاری سنجی (یا همان HLA) از کلاس دو می‌گردد. سلولهای اندوکرین، به خصوص در تظاهر این پروتئین‌ها در غشاء خود فعال می‌گردند. متعاقب این بروز، سلول توان عرضه و پردازش آنتی‌ژنهای درونی خودی را به دست آورده و مشابه با سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن، پروتئین‌های درونی را در کنار عوامل MHC، پدیدار می‌نمایند. متعاقباً توسط سلولهای T و B اتوراکتیو شناسایی شده و موجبات فعالیت آنها فراهم میگردد. از طریق عملکرد ایمونولوژیک سلولهای نفوذ یافته، سلولهای اندوکرینی تخریب گردیده و از طریق مرگ برنامه‌ریزی شده (Programmed cell Death) یا آپپتوز، مقادیر بیشتری از آنتی‌ژنهای سلولی خودی، رها میگردند. در این هنگام سلولهای عرضه‌کنندهٔ حرفه‌ای آنتی‌ژن (A.P.C)=Antigen Presenting cell نیز وارد عمل گشته و زمینه برای افزایش واکنشها و اختلالات اتوایمیون فراهم میگردد. این نکته قابل ذکر است که سیستم ایمنی در طول این شرایط و به دلیل عدم وجود تحمل محیطی قبلی که معمولاً در مورد آنتی‌ژنهای درون‌سلولی، وجود دارد، وقایع پاسخی و تحریکی تداوم می‌یابد. جدول شماره ۱ شماری از آنتی‌ژنهای درونی و برونی مسئول وقایع اتوایمیون را معرفی نموده است. چگونگی بروز فرایند اتوایمیونیتی و مکانیسم پاتولوژیک آن در تصویر شماره ۱ به خوبی شرح داده شده است. در این تصویر، سلولهای اپی‌تلیال تیروئید به عنوان الگویی مناسب در روند تخریب ایمونولوژیک، معرفی گردیده‌اند.

کراس راکیتویتی (واکنش متقاطع) بین اتوآنتی‌ژنها و آنتی‌ژنهای محیطی میکروبیولوژیک و یا غذایی، در آغاز پروسهٔ پاسخهای اتوایمیون فوق مهم می‌باشند. مکانیسمی که توسط آن، یک پاسخ منفی بر علیه یک پاتوژن یا یک پروتئین محیطی یا غذایی، ممکن است منجر به حذف تولرانس به یک جزء خود می‌گردد. البته، بدرستی و وضوح، این مکانیسم شناخته نشده است. مثالهای دیگر در این مورد بیماری گریوز و دیابت وابسته به انسولین می‌باشد. به هر حال این کراس راکتیویتی در سطح عملکردی B یا لنفوسیتها به وقوع می‌پیوندد.



تصویر شماره ۱= آغاز اتوایمیونیتی از راه عرضه عوامل HLA کلاس II، تظاهر این عوامل، منجر به عرضهٔ آنتی‌ژنها به لنفوسیتهای T می‌گردد. متعاقب آن، T سل‌ها فعال گردیده و سیتوکاین‌های بسیاری رها می‌گردند. به صورت فیدبک، عرضهٔ HLA تقویت شده و منجر به ایجاد سلولهای سیتوتوکسیک میگردد. این سلولهای مؤثر، بافت اپی‌تلیالی غده را تخریب مینمایند.

TCR=Tcell Receptor **IFN γ =Inter feron Gamma**

HLA=Human Leukcoocyte Antigen

جدول شماره ۱: آنتی ژنهایی که در بروز اختلالات و بیماریهای اتوایمیون اندوکرین مورد تاکید می باشند.

اختلالات	آنتی‌ژن	عملکرد آنتی‌ژن	اختصاصیت‌بیماری
بیماری هاشیموتو	تیروگلوبین	پیش‌ساز هورمون	بسیار زیاد است
	پراکسیداز تیروئیدی	آنزیم	بسیار زیاد است
	رسپتور TSH	گیرندهٔ هورمون	متوسط است
بیماری گریوز	رسپتور TSH	گیرنده هورمون	بسیار زیاد است
	پراکسیداز تیروئیدی	آنزیم	متوسط است
	تیروگلوبولین	پیش‌ساز هورمون	ضعیف-متوسط است
	آنتی‌ژن ۶۴ کیلو دالتونی	ناشناخته	ناشناخته است
	پروتئین شوک گرمایی Hsp-70	پروتئین پاسخی به استرس	ناشناخته است
دیابت تیپ I	انسولین/ پروانسولین	هورمون	بسیار زیاد است
	رسپتور انسولین	گیرنده هورمون	بسیار زیاد است
	اسید گلوتامیک	کوفاکتور	ناشناخته است
	دکر بوکسیلاز	آنزیم	بسیار زیاد است
	گرانول B سل	پروتئین انتقال دهنده	ناشناخته است
	سیتوکراتینین پانکراتیک	پروتئین ماتکریکس سلولی	ناشناخته است
	گلوکاگن	هورمون	ناشناخته است
	پروتئین شوک گرمایی Hsp-65	پروتئین پاسخی به استرس	ناشناخته است
بیماری آدیسون	۲۱ هیدروکسیلاز	آنزیم	بسیار زیاد است
	P۴۵۰ آنزیم شکننده زنجیر جانبی	آنزیم	بسیار زیاد است
	۱۷ هیدروکسیلاز	آنزیم	بسیار زیاد است
کم‌کاری ناشناختهٔ تیروئید	آنتی‌ژن ۲۰۰ و ۱۳۰ کیلودالتونی	ناشناخته	ناشناخته است
	آنتی‌ژن اندوتلیال	ناشناخته	ناشناخته است
	آنتی‌ژن میتوکندریال	ناشناخته	ناشناخته است

HSP=Heat shock Protein
Tsh= thyroid stimolating Hormone

ارتباطات میان دستگاههای ایمنی، عصبی، اندوکرین

«**Neuro Immuno Endocrinology**»

مقدمه و کلیات

مدتهاست که نقش ارتباطات هورمونی – ایمنی در بروز مکانیسم های اجرائی سیستم دفاعی بدن به اثبات رسیده است.بطوری که شرایط و حالات پراسترس، سبب کاهش توانایی بدن در بهبود عفونت ها میشود. وقایع نوروآندوکرین نیز بر عملکرد ایمنی اثر میگذارد.

دو راه اصلی در تنظیم این مسیر عبارتند از:

- بافت های لنفاوی، اکثراً دارای پایانه های عصب گیری مستقیم سمپاتیک، هم به عروق خونی و هم به خود سلولهای لنفوسیتی هستند.
- سیستم عصبی به کمک واسطه های ایمونولوژیک مانند اینترلوکین های و ۶ برون ده بعضی هورمون ها، بخصوص کورتیکوستروئیدها، هورمون رشد ، تیروکسین و آدرنالین را کنترل میکنند.

لنفوسیت ها برای بسیاری از هورمون ها، نوروترانس میترها و نوروپپتیدها، منجمله استروئیدها، کات کولامین ها (آدرنالین و نورآدرنالین)، انکفالین، اندورفین، ماده P و پپتیدهای وازواکتیو روده ای یا VIP(Vasoactive Intestinal Peptide) ، پذیرنده دارند.

سلولهای صلاحیت دار ایمنی از حیث بروز گیرنده های فوق، از هتروژنیسیتی برخوردارند که بستگی به نوع بافت و پاسخ مربوطه دارد. از طرفی اثرات ترانس میترهای مختلف، ممکن است در شرایط گوناگون، متفاوت باشد. کورتیکواستروئیدها، اندورفین ها و انکفالین ها که همگی در هنگام استرس آزاد میشوند، مهار کننده های ایمنی هستند. البته این روند بسیار وابسته به دوز مصرفی و غلظت سرمی دارد. لنفوسیت ها قادر به رها سازی ACTH در پاسخ به CRH هستند. پس تولید کورتیکواستروئیدها راافزایش می دهند. بدنبال وقایع فوق، کورتیکواستروئیدها، توان مهار و سرکوب تولیدسیتوکاین های گروه (TH_1) را دارا می باشند و در این بین پاسخهای مرتبط با TH_2 را تثبیت می نمایند.

کورتیکواستروئید ها سبب ایجاد TGFβ (Trans Forming Growth Factor β) می شوند، که مهار کننده قوی ایمنی است.

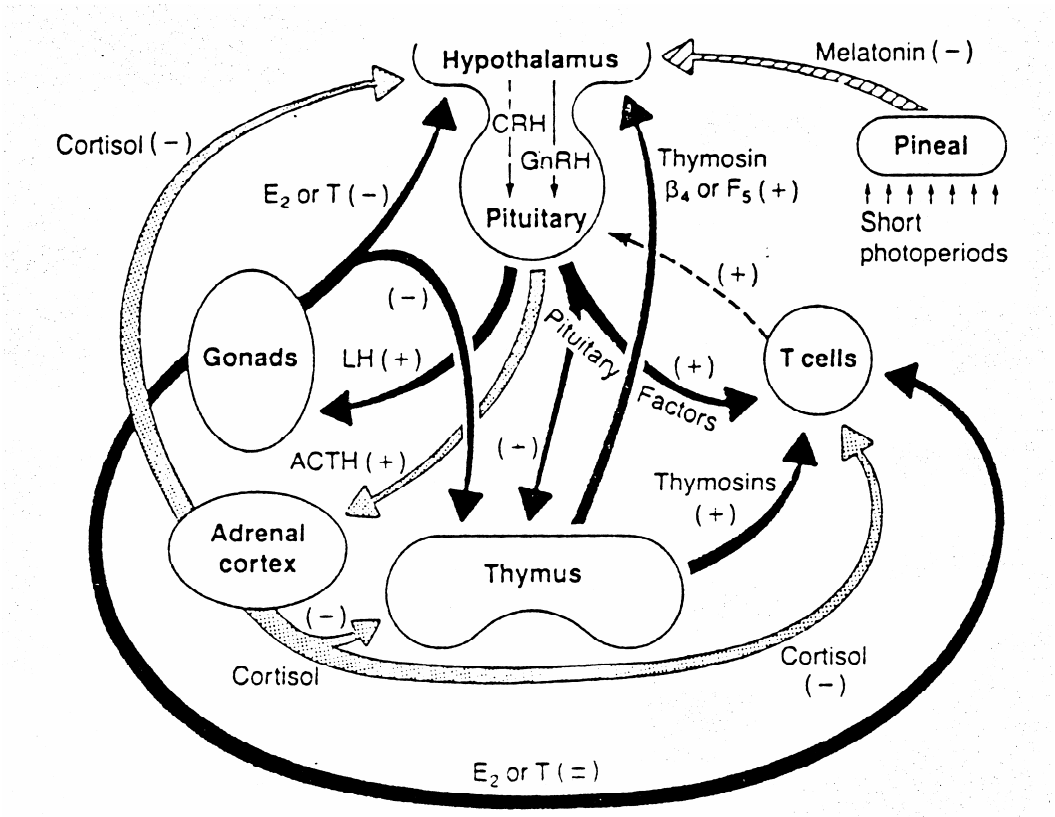
سایتوکاین هائی چون اینترلوکین ۱ و ۶ ، اصلی ترین تنظیم کننده های سیستم ایمونونور اندوکرین هستند. آنها فعال کننده های قوی تولید کورتیکواستروئیدها بوده و از طریق CRH این عمل را انجام می دهند. اینترلوکین ۱ که حاصل فعالیت ماکروفاژهاست و اینترلوکین ۶ که از لنفوسیتهای T رها می شود، توسط نورونها و سلولهای گلیال نیز سنتز میشوند و در پاسخ به استرس (درد و یا عفونت) تولید می گردند.

همانگونه که ذکر شد دستگاه اعصاب مرکزی، می‌تواند فعالیتهای سیستم ایمنی و دفاع ساختاری را از طریق تأثیر بر غدد درون‌ریز و عصب‌دهی به اندامهای لنفاوی کنترل نماید. متقابلاً به سیستم دفاع ایمنی نیز توسط عوامل متعددی که عمدتاً شامل سیتوکانیها می‌باشند می‌تواند پیام‌هایی همچون ایجاد پاسخ فاز حاد (Acute Phase Response) شامل: تب، بی‌اشتهایی و فعال شدن محور هیپوتالاموس‌ـهیپوفیزـ آدرنال و تعدیل درد به مغز ارسال نماید. در این رابطه عوامل محیطی و ژنتیکی نیز تاثیر دارند. شرایطی همچون استرس روانی، قرارگرفتن در معرض عوامل شیمیایی یا عفونی، عملکرد دستگاه سیستم را تغییر داده و باعث تشدید عفونت، سرطان و یا سایر مشکلات مرتبط با دفاع ایمنی میگردد. بر عکس آن نیز صادق است. فعالیت ناقص و آسیب‌دیدهٔ سیستم ایمنی نیز می‌تواند به آسیب‌هایی نظیر بیماری آلزایمر، خستگی مفرط یا مزمن و یا اسکلروز متعدد (Multiple Sclerosis) که با تغییر فعالیت عصبی همراهند، منجر شود. ارتباط بین دستگاههای ایمنی‌ـعصبی و غدد درون‌ریز چند بعدی بوده و استرسهای فیزیکی، شیمیایی و روانی میتواند پایداری و هموستاز آنرا بر هم بزند.

دانش نوپای نورویمونو اندوکرینولوژی، اینطور تفسیر و توجیه میگردد که این سیستم پاسخ به تغییرات محیطی در اطراف موجود زنده را تعدیل نموده و اجزاء حساس به این تغییرات شامل سیستم عصبی و یا سیستم ایمنی دفاعی را تنظیم و کنترل می‌نمایند. ما حصل این پاسخ به سمت ارگانهای اندوکرین هدایت شده و در حقیقت ترجمه می‌گردد. علت این شیفت مهم فیزیولوژیک، قابلیت انتشار ساده و حرکت بی‌دغدغهٔ هورمون‌ها از طریق گردش خون به اندامهاست. این عوامل گسترش‌پذیر تغییرات فیزیولوژیک حاصله از پاسخهای عصبی و ایمنی را در طول بدن و سرتاسر بافتها، تعدیل می‌نمایند. علاوه بر این تعدیل، پاسخهای اندوکرینی، پایدارتر از پاسخهای عصبی بوده و میتواند ساعتها و یا حتی روزهای متمادی بر عملکرد خود پافشاری نماید. به راستی ارتباطات نورویمونو اندوکرین، اجازه میدهد که یک هماهنگی جسمانی میان ارگانهای مختلف برقرار گردد. مانند: گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش آگاهی در بیداری می گردند (اثرات مغزی)، آنزیم‌های گوارش و هضم را وادار به ترشح نمایند تا آمادگی برای همراهی با غذا در لوله گوارش بدست آید. برای متابولیزه کردن قندها و آمینواسیدهای غذا، دستوراتی را به کبد صادر میکنند. به عضله فرمان شکستگی گلیکوژن را میدهند و سپس انرژی لازم برای اشتها و بدست آوردن غذا را فراهم میکنند یعنی به کبد و عضلات فرمان لازم میدهند. این اتفاق، چندین بار در روز رخ میدهد تا تغذیه و ادامهٔ زندگی، سهل گردد. سیستم‌های نوروااندوکرین در سطوح متفاوتی با اجزاء سیستم ایمنی تداخل می‌یابند. سیتوکاین‌ها، پیامبران شیمیایی هستند که توسط سلولهای ایمنی ترشح میشوند و مستقیماً بر روی ترشح بسیاری از هورمون‌ها، اثر می‌گذارند. مثلاً IL_1,IL_6 بر روی تولید اندورفین و انکفالین اثر گذارند. بسیاری از هورمون‌ها توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند مانند CRH , PRL.

هورمون‌های بسیاری هستند که فعالیت لنفوسیت‌های مختلف را تعدیل نموده و آنها را وادار به تحریک و یا توقف عملکرد می‌نمایند. مانند هورمون استروژن، پروژسترون و تستوسترون. بسیاری از سلولهای منجر (میکروگلیال، گلیال و آستروسیت‌ها) در

پاسخ به تحریکات محیطی، توان ترشح IL_1,IL_6 را دارا می‌باشند. IL_1,IL_6، عمده‌ترین واسطه در پاسخ به عفونت‌ها هستند. بنابراین توان پاسخدهی مغز به تحریکات محیطی، اثر مستقیم بر دفاع ایمنی دارد. ایمونوپپتیدهای تیموس، مثلاً IL_2 و تیموزین β، بر روی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال تأثیرات قوی داشته و اینترفرون‌های لوکوسیتی دارای اثرات خواب آورند. سلولهای گلیال و عصبی برای بسیاری از سیتوکاین‌ها در مراحل معینی از فعالیت، دارای گیرنده‌اند. پاسخدهی آنها، کمک مؤثری در حفظ و تداوم پاسخهای ایمنی است.

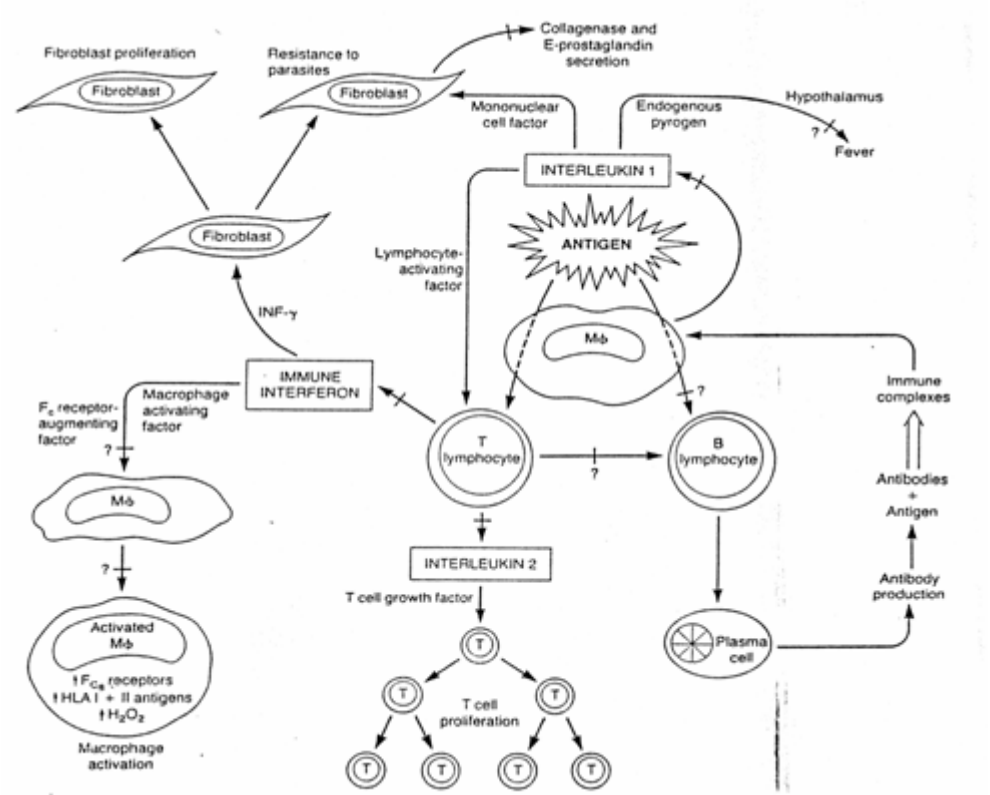


تصویر شماره ۲: ارتباطات غدد درون ریز با ساختارهای لنفوسیتی و نهایتاً تیموس، مشخص است.

یکی از عمده ترین جنبه های دخالت فاکتورهای ایمونولوژیک در تنظیم محورهای عصبی – اندوکرینی حضور اینترلوکین یک در HPAT Axis می باشد. که بدین صورت شرح داده می شود:

GIF یا Glucocorticoid- Increasing Factor یک ماده شبه لنفوکاینی است که توسط لنفوسیت ها تولید می شود. هنگامیکه به حیوانات تجویز می شود، تولید ACTH را توسط غده هیپوفیز افزایش می دهد و متعاقباً بر روی میزان ترشح گلوکوکورتیکوئیدهای قشر آدرنال اثر گذاشته و آنها را شدت می بخشد. اخیراً معلوم شده که اینترلوکین یک، عمل مشابه GIF را بطریق فوق داشته و به طور مستقیم بر هیپوفیز اثر نموده و تولید ACTH را افزایش می دهد. اینترلوکین یک به‌طورغیرمستقیم ازطریق افزایش CRH (Corticotropin Releasing Hormone)

از هیپوتالاموس نیز توان تقویت ترشح ACTH را داراست. بدین ترتیب گلوکورتیکوئیدهای حاصله در گردش می توانند، پاسخ ایمنی در حال اجرا را در مقابله با عفونتها کنترل و دچار کاهش نمایند.



تصویر شماره ۳: اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر شبکه ایمنی و سایتوکاینی را نشان می دهد. در این تصویر ماحصل فعالیت سلولهای ایمنی مواجهه با آنتی ژن را در اثر عملکرد تحریکی → و یا مهارکنندگی ⊣ مشخص گردیده است.

لازم به توضیح است که GIF و IL_1 هر دو در مراحل آغازین عفونت، قابل تولید توسط ماکروفاژها و لنفوسیتها می باشند. جالب است بدانیم CRH حاصله، اثرات تنظیمی قوی بر روی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال تیموس را نیز دارا می باشند. و بدین ترتیب مهاجرت لنفوسیتها از غده تیموسی، تحت تاثیر سیستم عصبی – اندوکرینی قرار می گیرد.

نقش لکوترین ها در وقایع تحریکی سیستم اندوکرین

لکوترین ها، ترومبوکسان ها و پروستاگلاندین ها، تحت عنوان هورمونهای لوکال نامگذاری می شوند. هر سه از متابولیت های آراشیدونیک اسید بوده و حاصل واکنشهای التهابی و آلرژیی در طول پاسخهای ایمنی می باشند. بخصوص پروستاگلاندین ها خاصیت لوتئولیتیک داشته و در تنظیم سیکل باروری در جنس مونث ، اهمیت بسیار دارند. لکوترین ها پاسخ اندوکرین بافت هیپوفیز را به تحرکات هورمونها هیپوتالاموسی تنظیم می نمایند. بخوبی قادرند اثرات TSH را تقلید نمایند و حتی قابل رقابت با ACTH و سایر هورمونها می باشند. ترشح رنین را تحریک نموده و مشابه کاتکولامین ها، گلوکاگن و بسیاری از هورمونهای دیگر، قدرت آنتی لیپولیتیک دارند. پس ترشح اسیدهای چرب آزاد را نیز تنظیم می نمایند. این عوامل از بافت ملتهب نیز آزاد شده و باعث تب می گردند. اثر لکوترین ها بر تحریک ترشح غده تیروئید به اثبات رسیده است لکوترین ها توان تحریک سلولهای اپی تلیال روده ای را برای افزایش ترشح TSH دارند شاید این روند در تحریک سلولهای لنفوئیدی و ماکروفاژی بافت های مرتبط منجر به تولید سیتوکاین ها و منوکاین ها از تشکیلات داخل اپی تلیالی می گردد.

References:

1. Tristram G, Parslow, Daniel P Stites; " medical Immunology" , 2001, 10th edition. MC GrowHill- "Immuno Endocrinology chapter 16".
2. Roitt JM,Brostoff J, Male D: 2001, " Immunology" Mosby 6th edition , chapter 26.
3. Charles J, Grossman, "Immuno Endocrinology". 1990-chapter 3, page 40-52.

فصل هشتم

معاینه تیروئید

معاینه تیروئید

روشهای مختلفی برای معاینه تیروئید وجود دارد که همگی از حساسیت و اختصاصی بودن متوسطی برخوردارنـد.بیـشتر ایـن روشها بر پایه سلیقه اساتید و بصورت سنتی انتخاب می شوند وreliability وprecision در انتخاب آنها نقـشی نـدارد. در اینجا به اجمال به بعضی از آنها اشاره شده است.

معاینه اندازه تیروئید

به بزرگی اندازه تیروئید گواتر گفته می شود. همیشه رابطه ای بین اندازه و عملکرد تیروئید نیست و یک تیروئید بزرگ ممکن است پرکار کم کارو یا با عملکرد طبیعی باشد.

االندازه متوسط یک تیروئید طبیعی ۱۰ گرم و حداکثر ۲۰ گرم یعنی به اندازه ۲ تا ۴ قاشق مرباخوری االست.

معاینه تیروئید همراه با شرح حال دقیق از عمل کرد آن به تشخیص پرکاری و کم کاری و وجود توده در آن (nodule) آن کمک می کند هم چنین در ارزیابی پاسخ به درمان در موارد گواترهای علامت دار مفید است.

معاینه از سه قسمت تشکیل شده است:

- مشاهده
- لمس
- ایجاد اطلاعات بر پایه این دو

علاوه بر معاینه تیروئید از نظر اندازه به شکل و قوام آن . به mobility آن و به حساسیت آن در لمس و همچنین وجود ندول دقت کنید.

مشاهده

مشاهده از روبرو

۱.بیمار باید در موقعیت راحتی بنشیند یا بایستد.گردن باید در موقعیت neutral باشد یا کمی به عقب خم شود.
۲.تابش مناسب نور سبب افزایش سایه ها و کشف بهتر توده های تیروئید می شود.
۳.به منظور رویت بهتر تیروئید می توانید:
الف.گردن را به عقب خم کنید که سبب کشیده شدن بافتهای روی غده می گردد.
ب.بیمار را وا دارید آب دهن خود را غورت دهد وا حرکت رو به بالای تیروئید را مشاهده کنید.

مشاهده از پهلو

۱.پس از کامل کردن مشاهده تیروئید از روبرو گردن را از پهلو معاینه کنید.
۲.حدود سطح صاف غده را در فاصله غضروف کریکوئید تا بریدگی بالای جناغ با مشاهده تخمین بزنید.
۳. هر برجستگی در خارج این محدوده فرضی را اندازه بگیرید (مرزهای خارجی تیروئید را با خط کش اندازه گیری کنید).

لمس

االطلاعاتی که ثابت کند کدام روش لمس کردن بهتر است وجود ندارد لذا معاینه گر باید راحت ترین روش را انتخاب کند.

لمس از روبرو

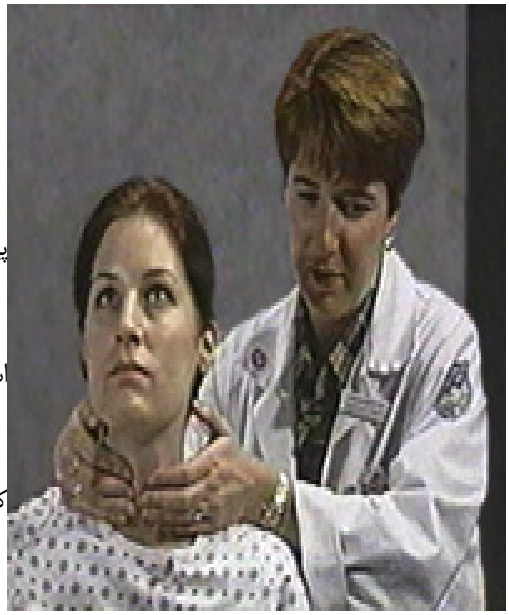
۱. بیمار در حات نشسته یا ایستاده معاینه می شود.

۲.سعی کنید isthmus تیروئید را بین غضروف کریکوئید و فرورفتگی بالای جناغ پیدا کنید.

۳.با یک دست کمی عضله استرنوکلیدوماستوئید را عقب بزنید و با دست دیگر بطور همزمان تیروئید را لمس کنید.

۴. در حین معاینه. معاینه شونده را وا دارید تا آب دهن خود را غورت دهد وحرکت رو به بالای تیروئید را حس کنید.

لمس از پشت



۱. بیمار در حالت نشسته یا ایستاده معاینه می شود.

۲.پشت سر بیمار بایستید و سعی کنید isthmus تیروئید را بین غضروف کریکوئید و فرورفتگی بالای جناغ پیدا کنید.

۳. دستانتان را به خارج حرکت دهید و سعی کنید غده تیروئید را در زیر عضله استرنوکلیدوماستوئید تشخیص دهید.

۴ . در حین معاینه. معاینه شونده را وا دارید تا آب دهن خود را غورت دهد و حرکت رو به بالای تیروئید را حس کنید.

ایجاد اطلاعات بر پایه این دو

بر پایه اطلاعات به دست آمده از مشاهده از روبرو و از پهلو ونیز لمس این گونه ارزیابی کنید:

۱.با برجستگی لترال کمتر از ۲ میلی متر گواتر رد می شود. در این حالت یا اندازه تیروئید طبیعی است یا بزرگی قابل اغماضی دارد(حداکثر تا ۲ برابر طبیعی).

۲. .با برجستگی لترال بیشتر از ۲ میلی متر وجود گواتر ثابت می شود. در این حالت اندازه تیروئید بزرگ است (بیشتر از ۲ برابر طبیعی).

۳.غیر قابل اظهار نظر

ندولها: معاینه تیروئید جهت کشفnodule

ندولهای تیروئید شایع هستند (۴٪) .نیمی از تیروئید ها که توسط سونوگرافی جراحی و یا در کالبد شکافی بررسی شده اند ندول داشته اند. با معاینه بالینی فقط ۱۰٪ از این موارد قابل تشخیص است.با افزایش سن امکان پیدایش ندول افزایش می یابد .شیوع ندول تیروئید در خانمها ۴ برابر آقایان است.کمتر از ۵٪ ندولها بدخیم هستند.

روش

۱.مکان تیروئید را با مشاهده پیدا کنید.

۲.بکمک معاینه از روبرو یا از پشت تیروئید را به منظور کشف ندول لمس کنید.

۳.به اندازه و تعداد ندولها دقت کنید.

۴.به قوام ندول دقت کنید.

۵.گره های لنفاوی منطقه را از نظر قوام وmobility لمس کنید.

Reform