مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال سیزدهم ، شماره ۱ و ۲ ، صفحه ۴۳

اختلالهای گیرنده‌ها*

دکتر فریدون عزیزی**

خلاصه

اختلال در گیرنده‌های هورمونها و مواد شیمیائی دیگر سبب بروز تغییرات خاصی می‌گردد که با علایم کاهش یا زیادی اثرات هورمونی همراه است . اختلال گیرنده‌ها ممکن است در موارد زیر دیده شوند : ۱ . اختلال در غلظت و تراکم گیرنده که مثال بارز آن مقاومت نسبت به انسولین در چاقی ، افزایش فامیلی کلسترول خون و بیماری زن آسایی بیضه‌ای است ؛ ۲. تغییر در قدرت اتصال هورمون به گیرنده‌ها نیز به صورت کاهش در گیرنده‌های انسولینی و یا افزایش در بیماران چاق ، آکرومگالی و انسولینوما دیده می‌شود ؛ ۳. پادتن‌های ضد گیرنده‌ها در بیماریزایی بیماری گریوز ، میاستنی گراو و دیابت همراه با مقاومت شدید به انسولین نقش عمده‌ای دارند ؛ ۴. تحریک غیر اختصاصی گیرنده‌ها توسط هورمونی که معمولا" اثر بر آن گیرنده ندارد ، در برخی بیماران مبتلا به آکرومگالی بصورت گالاکتوره و افزایش پرولاکتین ، در پرکاری تیروئید ناشی از تومورهای تروفوبلاستیک و در هیپوگلیسمی همراه با تومورهای غیر پانکرآسی وجود دارد ؛ ۵. اشکال در جفت شدن با پیغامبر در برخی بیماران مبتلا به کمکاری کاذب پاراتیروئید دیده می‌شود که در آن کاهش اثرات هورمون پاراتیروئید به علت کمبودی است که در پروتئین تنظیم کننده نوکلئوتید ــ که فعال کننده آدنیل سیکلاز است ــ رخ می‌دهد.

مقدمه

برخی از بیماریها و نشانگان که پیش از این علت خاصی برای آنها شناخته نشده بود ، امروزه در زمرهٔ بیماریهای ناشی از اختلال گیرنده‌ها هستند (۱ و ۲) . اختلال در گیرنده‌ها ممکن است کمی ــ منحصر به کاهش یا افزایش تولید گیرنده‌ها ــ و یا کیفی باشد یعنی در ساختمان و اعمال گیرنده‌ها اختلال وجود داشته باشد . مطالعه اختلالهای مربوط به گیرنده در موارد کمبود بسیار دشوار است زیرا در چنین شرایطی بافتهای هدف دچار صغر (آتروفی) می‌شوند و مطالعه آنها بی‌ارزش خواهد بود . اگر برای هورمون یا عامل اصلی ، گیرنده‌هایی در سلول‌های خونی و یا پوست موجود باشد مطالعه چنین حالاتی آسانتر است ، کما اینکه این مطالعات درمورد گیرنده‌های انسولین در مونوسیت‌ها و گویچه‌های سرخ انجام می‌شود . ولی ، اکثر هورمون‌ها به استثنای آنژیوتانسین دارای گیرنده‌های یاد شده نیستند و لذا بررسیهایی که برای کمبود گیرنده‌های آن انجام می‌شود با اشکالات زیادی روبروست .

اختلالهای گیرنده‌ها را می‌توان به ۵ گروه تقسیم کرد : ۱ . تغییر در غلظت ؛ ۲. تغییر در قدرت اتصال ؛ ۳. وجود پادتن‌های ضد گیرنده ؛ ۴. تحریک غیر اختصاصی گیرنده و ۵. اشکال در کارکرد آن ممکن است سبب بروز بیماری یا نشانگان و تظاهرات بالینی مخصوصی گردد (جدول ۱) .

---

* بخشی از این مقاله در نهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی که از ۲۵ تا ۲۸ اردیبهشت ۱۳۶۸ در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برگزار شد ، ارائه گردید .

** استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

جدول ۱. اختلالهای گیرنده‌ها

۱. تغییر در غلظت
۲. تغییر در قدرت اتصال
۳. وجود پادتن‌های ضد گیرنده
۴. تحریک غیر اختصاصی گیرنده
۵. اشکال در جفت شدن با پیغامبر

۱. اختلال در غلظت گیرنده‌ها. این تغییر ممکن است در جهت افزایش یا کاهش گیرنده باشد. نشانگان و بیماریهای کاملا شناخته شده‌ای در این گروه جای دارند (جدول ۲).

جدول ۲. بیماریهای ناشی از تغییر درغلظت گیرنده‌ها

۱. مقاومت نسبت به‌انسولین: ـ چاقی، انسولینوما، اکرومگالی
ـ دیابت بالغین
ـ درمان با انسولین
۲. هیپرکلسترولمی فامیلی
۳. کمکاری غده‌های درون‌ریز: ـ کمکاری پاراتیروئید
ـ مقاومت به آندروژن‌ها
۴. افزایش گیرنده‌های آنژیوتانسین

۱ـ۱ مقاومت نسبت به انسولین. برخی از انواع مقاومت نسبت به انسولین به علت کاهش تولید گیرنده‌ها هستند. مقاومت نسبت به‌انسولین در چاقی (obesity) به احتمال زیاد شایعترین اختلال گیرنده‌هاست. در بیماران چاق ـ چه آنها که دارای آزمون تحمل گلوکز طبیعی یا غیرطبیعی هستند ـ غلظت انسولین پایه‌ای و بعد از تحریک بیشتر از افراد طبیعی است (۳)، و کاهش پاسخ به انسولین در سلول‌های هدف موجود است که به علت کاهش غلظت گیرنده‌های انسولین می‌باشد (شکل ۱). کاهش کالری‌مصرفی و از دست دادن وزن سبب کاهش انسولین سرم و افزایش غلظت گیرنده‌ها می‌شود.

در بعضی از بیماران مبتلا به‌دیابت نوع II(بالغین) و نیز در بسیاری از شرایطی که با افزایش انسولین خون (هیپرانسولینمی) همراه هستند (مانند آکرومگالی، انسولینوما و انسولین درمانی) نیز کاهش گیرنده‌های انسولین در سلول‌های هدف مشاهده می‌شود. در برخی از بیماران مبتلا به آکرومگالی قدرت اتصال (affinity) گیرنده‌های انسولینی افزایش می‌یابد و لذا با اینکه غلظت آنها کم است، غلظت گلوکز سرم طبیعی می‌ماند (۴).

۱ـ۲ افزایش کلسترول خون (وراثتی). در این نوع عارضه که به علت کاهش غلظت گیرنده‌های لیپوپروتئین کم چگالی (LDL) به‌وجود می‌آید غلظت LDL پلاسما افزایش یافته است. بازدارنده‌های ردوکتاز (3-hydroxy-3-methylglutaryl C. A reductase) HMGCA سبب کاهش LDL و افزایش گیرنده‌های آن می‌شوند (۵).

۱ـ۳ کم‌کاری غده‌های درون‌ریز با منشأ ناشناخته. در برخی از انواع کم‌کاری غده‌های درون‌ریز که ایدیوپاتیک نامیده می‌شوند، کاهش غلظت گیرنده‌ها مشهود است. مشخص نیست که این کاهش علت اصلی بروز ضایعه، و یا ثانویه است. مثال بارز این اختلال مقاومت نسبت به اثر آندروژن‌ها است که به بیماری زن‌آسایی بیضه‌ای (Testicular feminization) معروف است. این بیماری پیوسته به X است و در آن یک فرد مذکر با کاریوتایپ ۴۶XY و داشتن بیضه، به علت عدم تأثیر تستوسترون در سلول‌های هدف، از نظر فنوتیپ به صورت یک زن کامل رشد می‌کند. دستگاه تناسلی خارجی زنانه است ولی مهبل کور و دستگاه تناسلی داخلی وجود ندارد. به علت ندادن جواب به آندروژن‌های آدرنال، رشد موهای زهار و زیر بغل وجود ندارد. مطالعات دقیق نشان داده‌اند (۶) که اختلال اصلی در کاهش کمی یا اختلال کیفی در گیرنده‌های تستوسترون و DHT در سلول‌های هدف است (شکل ۲).

۱ـ۴ گیرنده‌های آنژیوتانسین II. این گیرنده‌ها توسط میزان سدیم بدن تنظیم می‌شوند. هنگامی که برنامه‌های غذایی کم نمک مصرف شود، افزایش غلظت این گیرنده‌ها در منطقه گرانولوزای آدرنال و کاهش غلظت آنها در عضلات صاف مشهود است. در بیماران مبتلا به افزایش فشار خون بارنین کم، افزایش گیرنده‌های آنژیوتانسین II

در آدرنال ممکن است عاملی در ایجاد زیادی واکنش آدرنال به اثر آنژیوتانسین باشد. واین اثر سبب می‌شود با اینکه میزان رنین کاهش یافته است ولی غلظت آلدوسترون سرم به حد طبیعی باقی بماند (۷).

در بسیاری از امراض غده‌های درون‌ریز مانند میکروآدنوم هیپوفیز دره بیماری کوشینگ (Cushing)، سایر تومورهای هیپوفیز و دستگاه گوارش ــ که در آنها افزایش اثرهای هورمونی ظاهر می‌شود ــ می‌توان افزایش تولید گیرنده‌های هورمونی را مشخص کرد.

۲. تغییر در قدرت اتصال. این اختلالها شیوع کمتری دارند و بیشتر در مورد گیرنده‌های انسولینی بررسی شده‌اند (جدول ۳). کاهش قدرت اتصال گیرنده‌های انسولینی

جدول ۳. تغییر در قدرت اتصال گیرنده‌ها

۱. کاهش قدرت اتصال گیرنده انسولین همراه با پادتن‌های ضد گیرندهٔ انسولین مشاهده میشود
۲. افزایش قدرت اتصال گیرندهٔ انسولین همراه با: آکرومگالی انسولینوما افراد چاق روزه‌دار
۳. افزایش قدرت اتصال گیرنده آنژیوتانسین II در آدرنال در برنامه غذایی بی‌نمک و پر فشارخون همراه با کاهش رنین دیده می‌شود.

همراه با حضور پادتن‌های ضد گیرنده دیده می‌شود. افزایش اتصال در بیماران چاقی که روزه می‌گیرند، درشت انتهایی (آکرومگالی) و انسولینوما گزارش شده است. افزایش قدرت اتصال گیرنده‌های آنژیوتانسین II در مواردی از افزایش فشارخون بارنین کم ــ که همراه با حساسیت زیاد آدرنال به اثر آنژیوتانسین می‌باشد ــ و نیز در مواردی از فزونی فشارخون با علت نامعلوم (اسانسیل) که با افزایش پاسخ عروق همراه است، دیده شده‌اند.

۳. پادتن‌های ضد گیرنده‌ها. بیماریهای ناشی از وجود پادتن‌ها به‌طور کامل بررسی و شناخته شده‌اند (جدول ۴). پادتن‌ها ممکن است آثار تخریبی یا بازدارنده داشته باشند و یا سبب تحریک دائمی گیرنده‌ها شوند. موارد عمده‌ای از بیماریها و نشانگان شناخته شده را می‌توان به صورت زیر ذکر کرد:

۳ــ۱ بیماری گریوز (Grave's disease). در اکثر بیماران مبتلا به بیماری گریوز می‌توان وجود پادتن‌های محرک گیرنده‌های TSH را نشان داد. این پادتن‌ها پس از اتصال به گیرنده‌های TSH سبب کاهش اتصال TSH به گیرنده‌ها می‌شوند (۸)؛ از این رو به آنها مهار کنندگان اتصال TSH (TBI) گفته می‌شود (شکل ۳). پادتن‌ها آثار TSH را در تحریک گیرنده‌ها و ایجاد فعالیت تیروئید تقلید می‌کنند و لذا آنها را پادتن‌های محرک تیروئید (TSAb) می‌نامند (۹). برای این اثرها آزمونهای متعددی ابداع کرده‌اند که TBI و یا TSAb را اندازه‌گیری می‌کنند. تفاوتهای بین بیماری گریوز و سایر انواع پرکاری تیروئید در جدول ۵ آورده شده است.

۳ــ۲ میاستنی گراو (myasthenia Gravis). در این بیماری پادتن‌هایی برای گیرنده‌های استیل کولین پیدا می‌شوند. این گیرنده‌ها در صفحات انتهایی سلول‌های عضلانی صاف قرار دارند. پادتن‌ها انحطاط گیرنده‌ها را تسریع می‌کنند و سبب کاهش مزمن تعداد گویچه‌ها می‌شوند.

۳ــ۳ پادتن‌های ضد گیرنده‌های انسولین. وجود این پادتن‌ها سبب بروز مقاومت شدید نسبت به انسولین و نوع غیر شایعی از بیماری قند می‌شود. در این بیماران ممکن است علائم دیگر خود ایمنی مانند لوپوس اریتماتوز (lupus erythematosus) یا نشانگان شوگرن (Sjogren's syndrome) موجود باشد. پادتن‌ها اثر انسولین را تقلید می‌کنند ولی تحریک زیاد و مزمن آنها سبب حساسیت‌زدایی (desensitization) گیرنده‌ها و توقف اتصال انسولین می‌شود و لذا مقاومت شدید نسبت به اثر انسولین را ایجاد می‌کند (۱۰). این نوع اختلال همراه با آکانتوزنیگریکانس (acanthosis nigricans) آتاکسی تلانژیکتازی و فقدان منفرد IgA گزارش شده است (شکل ۴).

جدول ۴. پادتن‌های ضد گیرنده‌ها

بیماری	گیرنده‌ای که پادتن به آن متصل می‌شود	مکانیسم اثر پادتن‌ها	اختلال ایجاد شده
گریوز	TSH	آثار TSH را تقلید می‌کند	پرکاری تیروئید
میاستنی گراو	استیل کولین	از بین رفتن گیرنده‌ها را تسریع می‌کند	ضعف عضلانی
مقاومت شدید نسبت به انسولین (نوع II)	انسولین	اتصال انسولین را متوقف می‌کند و از بین رفتن گیرنده‌ها را تسریع می‌کند	مقاومت نسبت به انسولین
بیماریهای آلرژیک	بتا-۲ آدرنرژیک	اتصال به آگونیست را کاهش می‌دهد	آسم، رینیت آلرژیک
مقاومت نسبت به گونادوتروپین	FSH	اتصال FSH به گیرنده را مانع می‌شود	آمنوره

جدول ۵. مقایسه بین بیماری گریوز و سایر انواع پرکاری تیروئید

عنوان	بیماری گریوز	سایر انواع پرکاری تیروئید
شکایات و علائم بالینی پرکاری	+	+
افزایش T_4 و T_3		
گواتر	منتشر	چندگره‌ای، آدنوم
تیروئیدیت موضعی در آسیب شناسی	فراوان	نادر
پادتن‌های ضد تیروگلوبولین و میکزدم	فراوان	منفی
آزمایش توقف اتصال TSH (TBI)	+	−
آزمایش تحریک تولید AMP حلقوی (TSI)	+	−
HLA همراه	DR_3	DR_5

۳-۴ پادتن‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک. این پادتن‌ها در بعضی از بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک و آسم برای گیرنده‌های بتا-۲ آدرنرژیک پیدا شده‌اند. وجود این پادتن‌ها سبب کاهش حساسیت به بتا-آدرنرژیک و افزایش حساسیت به آلفا-آدرنرژیک و کولینرژیک می‌شود. از آنجا که اسپاسم ریه و مواد آزاد شده درماستوسیت‌ها توسط آلفا-آدرنرژیک و کولینرژیک افزایش و به وسیله بتا-آدرنرژیک کاهش می‌یابد، لذا، وجود این پادتن‌ها ممکن است در تکوین بیماری آسم ریوی با اهمیت باشند.

۴. تحریک غیراختصاصی گیرنده‌ها. ازدیاد ترشح یک هورمون ممکن است موجب تأثیر آن هورمون برگیرنده‌های هورمون دیگر شود. به این حالت یعنی فعال شدن گیرنده‌ای به وسیله عاملی که مخصوص گیرنده دیگر است، specificity spillover می‌گویند که ما آن را "تحریک غیراختصاصی گیرنده" ترجمه کرده‌ایم. این پدیده فقط درمورد هورمون‌هایی صورت می‌گیرد که با هم ساختمان مشابهی دارند (۱۱). در شرایط فیزیولوژیک ترشحات معمولی هورمون‌ها سبب تحریک

گیرنده‌های اختصاصی آنها می‌شود ولی افزایش بیش از حد هورمون اول ممکن است سبب تحریک گیرنده هورمون دیگر شده و تظاهرات بالینی مخصوص هورمون دوم را بروز دهد (جدول ۶). مواردی از پدیدهٔ تحریک غیر اختصاصی گیرنده‌ها به شرح زیر هستند:

جدول ۶. تحریک غیراختصاصی گیرنده‌ها

موقعیت بالینی	هورمون افزایش یافته	گیرنده تحریک شده	تظاهرات بالینی
نوزادان متولد شده از مادران دیابتی	انسولین	عوامل رشد شبیه انسولین	رشد اسکلتی بیش از حد
آکرومگالی	هورمون رشد	پرولاکتین	ماکروسومی (درشت پیکری)
تومور سلول‌های جفت	HCG	TSH	گالاکتوره، آمنوره، ناباروری
تومورهای بزرگ خارج از پانکراس	IGF–II	انسولین و IGF–I	پرکاری تیروئید
کمکاری تیروئید در کودکان	TSH	گونادوتروپین‌ها	هیپوگلیسمی
			بلوغ زودرس

۴–۱ هیپرپرولاکتینمی در آکرومگالی. زیادی ترشح شیر (گالاکتوره) در بیماران مبتلا به‌درشت انتهایی (آکرومگالی) به‌وفور دیده می‌شود و در اکثر این بیماران غلظت پرولاکتین سرم طبیعی است. در یک بررسی ۱۰ تا ۲۸ درصد از بیماران مبتلا به آکرومگالی دارای نشانه‌های ازدیاد ترشح شیر بودند ولی غلظت پرولاکتین آنها طبیعی بود. اگرچه در شرایط فیزیولوژیک نیز هورمون رشد می‌تواند به گیرنده‌های پرولاکتینی اتصال یابد ولی اثرهای تحریکی آن بسیار ناچیز است و در مواردی که ازدیاد آسیب شناختی هورمون رشد موجود باشد تحریک گیرنده‌های پرولاکتین انجام می‌گیرد (۱۱) و علائم ناشی از ازدیاد پرولاکتین را ظاهر می‌کند (شکل ۵).

۴–۲ پرکاری تیروئید ناشی از تومورهای تروفوبلاستیک. پرکاری تیروئید می‌تواند همراه با ازدیاد ترشح HCG از مول (توده) و کوریوکارسینوم باشد. اگرچه HCG در غلظتهای پایین، در تحریک تیروئید اثر کمی دارد ولی با مقادیر زیادی که از تومورهای تروفوبلاستیک ترشح می‌شود گیرنده‌های TSH را تحریک می‌کند (۱۲) و علائم پرکاری تیروئید ظاهر می‌شود (شکل ۶).

۴–۳ هیپوگلیسمی همراه با تومورها. برخی از تومورهای بزرگی که خارج از پانکراس قرار دارند (مانند فیبروسارکوم و لیومیوسارکوم، مزوتلیوم، تومور کبدی (هپاتوم) و . .) ممکن است با کاهش قندخون (هیپوگلیسمی) ناشتا همراه باشند. در این شرایط افزایش غلظت انسولین سرم وجود ندارد ولی حداقل در بعضی از آنها ممکن است تولید ماده‌ای شبیه عامل رشد ـ مشابه انسولین (IGF–II) ـ دلیل کاهش قند خون باشد (۱۳). فرض شده است که این ماده طبق پدیده Spillover سبب تحریک گیرنده‌های انسولین و IGF–I در کبد می‌شود و خروج گلوکز از کبد را متوقف می‌کند (شکل ۷).

۵. اشکال در جفت شدن با پیغامبر. در برخی از نشانگان شناخته شده تغییرات کمی یا کیفی در خود گیرنده‌ها وجود ندارد بلکه بلافاصله بعد از اثر عامل اصلی با گیرنده، اختلالی در جفت شدن گیرنده با پیغامبر که باید اثرهای سلولی را شروع کند مشهود است، این اختلال را اشکال در جفت شدن با پیغامبر نامیده‌اند. مثال بارز این نوع اختلال در بیماران مبتلا به کمکاری کاذب پاراتیروئید (پسودو–هیپوپاراتیروئیدیسم) دیده می‌شود. در این بیماران کمبودی در پروتئین تنظیم کننده نوکلئوتید که فعال کننده آدنیل

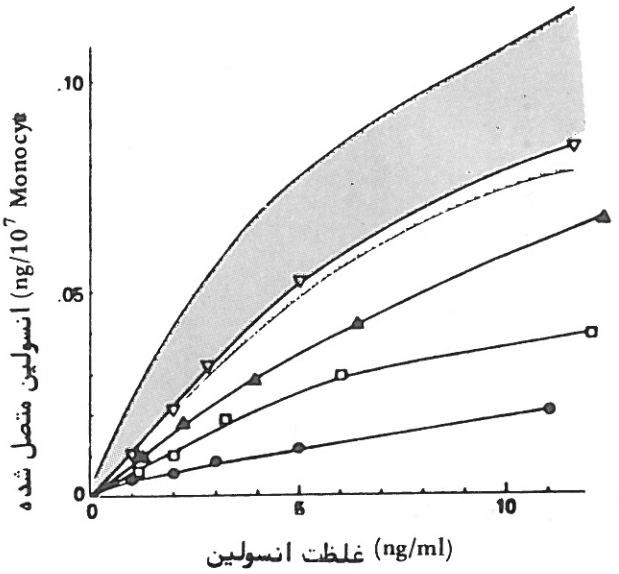
سیکلاز است وجود دارد (۱۴). در این بیماران مقاومت نسبت به اثر پاراتورمون (هورمون پاراتیروئید) در سلول‌های هدف وجود دارد. علائم بالینی و آزمایشگاهی کمکاری پاراتیروئید مشهود است، اگرچه غلظت PTH سرم طبیعی یا کمی بالا است. پس از تزریق PTH (۱۵)، افزایش سریع آدنیل سیکلاز حلقوی (cAMP) درادرارمشاهده نمی‌شود (شکل ۸). در این بیماران گویچه‌های سرخ، فیبروبلاست‌ها، پلاکت‌ها، لنفوبلاست‌ها و سلول‌های کلیه ۵۰٪ کاهش واحد G (G unit) که گیرنده‌های هورمون را به قسمت کاتالیزوری آدنیل‌سیکلاز متصل می‌کند، وجود دارد (شکل ۹). بعضی از این بیماران اختلال درغده‌های درون‌ریز دیگر را که ازطریق آدنیل‌سیکلاز عمل می‌کنندنشان می‌دهند. مقاومت نسبت به اثر گونادوتروپین‌ها در بعضی موارد گزارش شده‌است. تقریبا تمام آنها که کاهش واحد G دارند علائم مشخصه استئودیستروفی مادرزادی شامل قد کوتاه، صورت مدور، گردن کلفت و کوتاه، چاقی، کاهش ضریب هوشی، آهکی شدن زیر جلدی و تظاهرات غیرطبیعی استخوانها، مانند کوتاهی استخوانهای کف دست (متاکارپ) و استخوانهای کف پا (متاتارس) را نشان می‌دهند. برخی بیماران مبتلا به کم‌کاری کاذب پاراتیروئیدواحد G طبیعی دارند و ممکن است اختلالهایی در گیرنده‌ها، سیستمcAMP و یا موادی برعلیه PTH در سرم آنها وجود داشته باشد.

سایر موارد اشکال در جفت شدن با پیغامبر شامل Lipomodulin در سیستم فسفولیپاز غشای سلولی، و اعصاب ترشحی انسولین و عوامل رشد نشان داده شده‌اند.

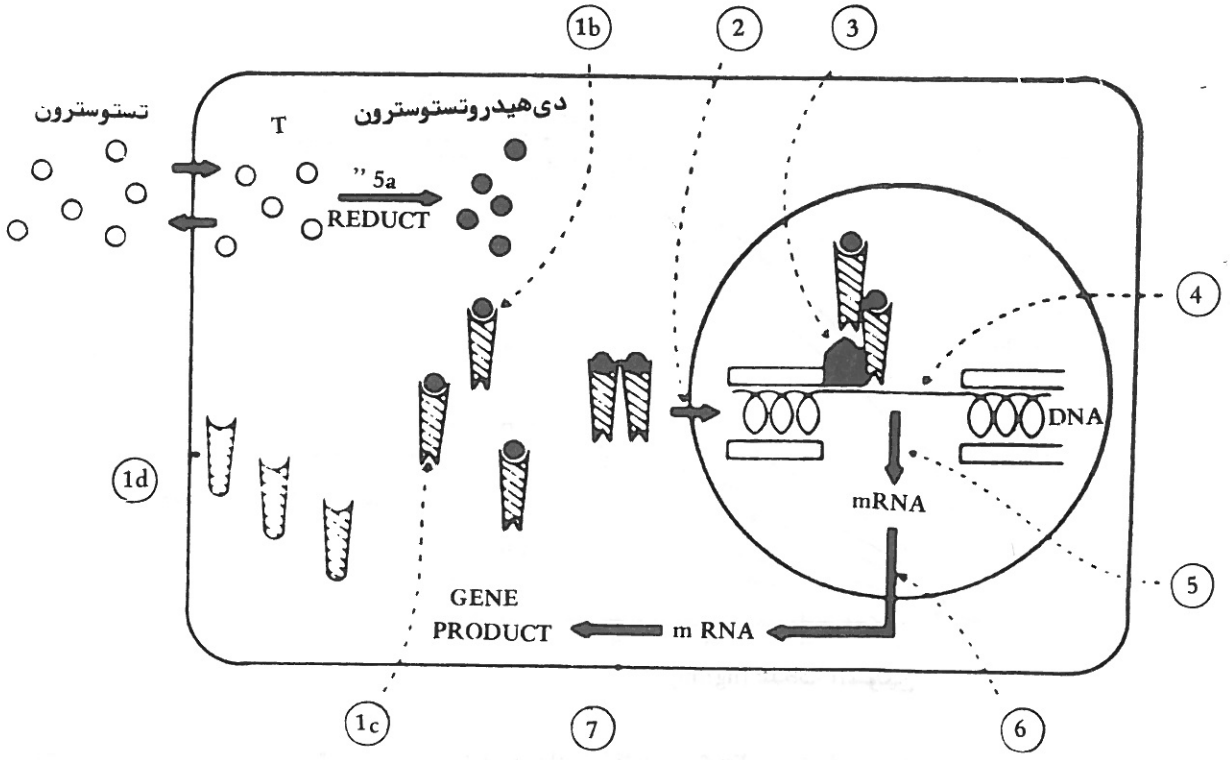
آگاهی به اختلالهای گیرنده‌ها در شناخت نحوه اثر بعضی از هورمون‌ها و داروها کمک شایانی می‌کندکه دونمونه از آن در اینجا شرح داده می‌شود:

۱. درمان هیرسوتیسم. گواینکه در پر مویی (هیرسوتیسم) با منشاء ناشناخته اختلال اصلی در افزایش فعالیت ۵آلفا-ردکتاز است ولی کشف داروهای ضد آندروژن، بخصوص استات سیپروترون (cyproteron acetate) و اسپیرونولاکتون که از طریق اتصال رقابتی به گیرنده‌های تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون سبب کاهش اثرآندروژن‌ها می‌شوند (شکل ۱۰)، تحول قابل توجهی را در درمان این بیماری ایجاد کرده است (۱۶).

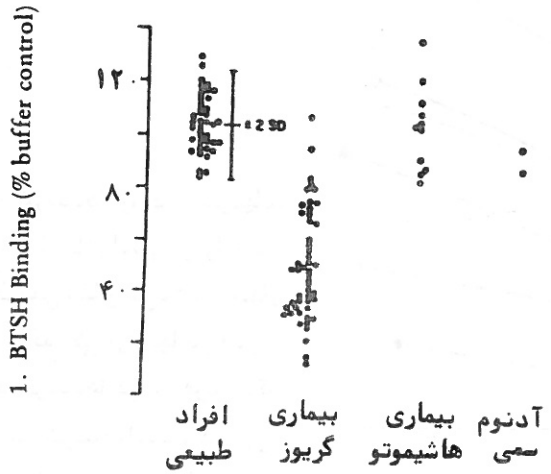
۲. اثرهای آنالوگ‌های GnRH.. GnRH و آنالوگ‌های آن - درصورتی که با مقادیر داروشناختی و به طور مستمر مصرف شوند- سبب حساسیت‌زدایی گیرنده‌های هیپوفیزی می‌شوند و ترشح گونادوتروپین‌ها متوقف می‌شود. شناخت این اثر موجب شد که GnRH برای تحریک تخمک گذاری و درمان نازایی به صورت نبضهایی هر ۱ تا ۱/۵ ساعت استفاده شود (۱۷). از طرف دیگر آنالوگ‌های GnRH برای درمان بلوغ زودرس، آندومتریوز و کاهش شدت متاستازهای سرطانهای پستان و پروستات و موارد دیگری که توقف ترشح گونادوتروپین‌ها مورد نظر است، مانند جلوگیری از باروری، مصرف می‌شود (۱۸).



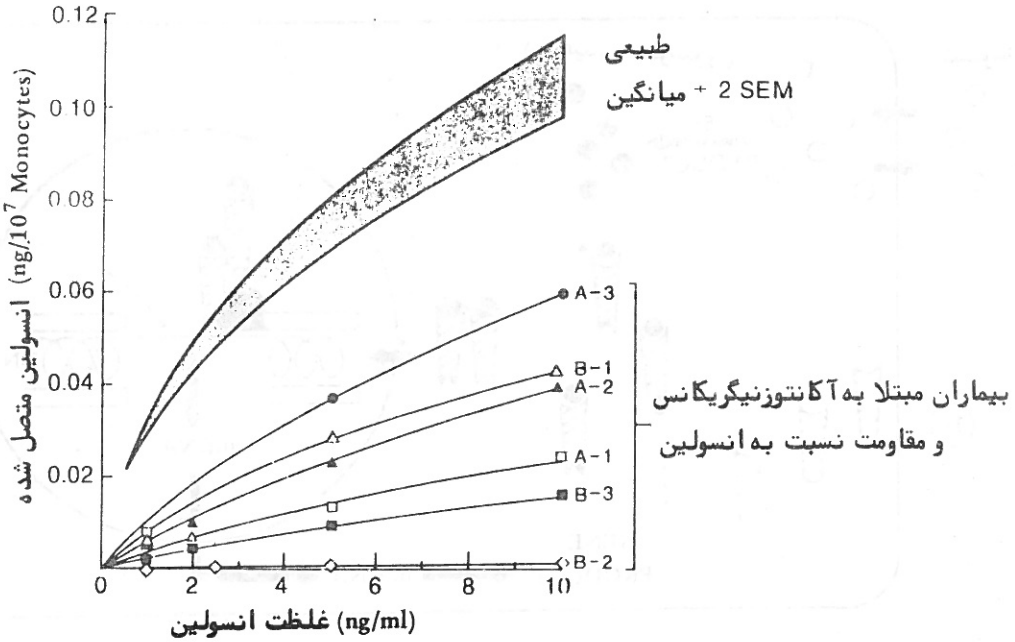
شکل۱. این شکل اتصال انسولین به گیرنده‌ها را در سلولهای چربی نشان می‌دهد. قسمت‌هاشور زده اتصال انسولین را بر حسب غلظت انسولین در افراد طبیعی نشان می‌دهد. چهار منحنی از افراد چاق ترسیم شده است که یکی از آنها درحدود طبیعی است ولی اتصال انسولین به گیرنده‌ها در سه فرد دیگر کاهش یافته که به علت کاهش غلظت گیرنده‌هاست. در این افراد انسولین پلاسما افزایش یافته و مقاومت نسبت بهانسولین مشهود بود.



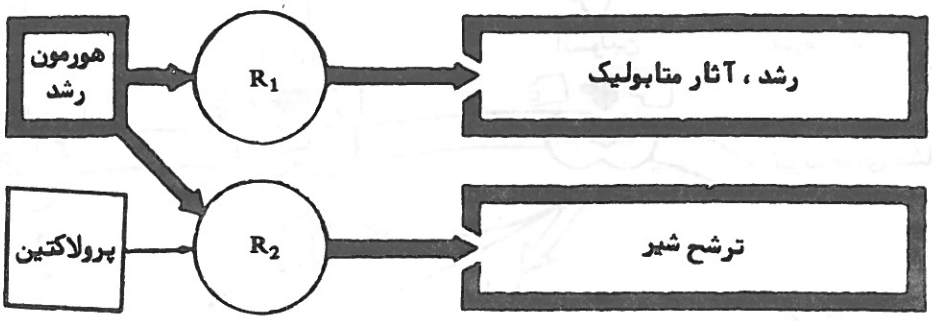
شکل۲. این نمودار نحوهٔ اثر آندروژنها را در سلول هدف نشان می‌دهد، در هر کدام از شماره‌ها ممکن است اختلال وجود داشته باشد و نشانگان عدم پاسخ به آندروژن را سبب شود. ۱a= فقدان گیرنده، ۱b= اشکال کیفی در گیرنده در مورد نواحی اتصال به دی هیدروتستوسترون، ۱c= اشکال در گیرنده درمورد نواحی اتصال به هسته، ۲ = اشکال در trans-location مجموعه هورمون + گیرنده در هسته، ۳ = غیرطبیعی بودن محل گیرنده در هسته، ۴ = غیرطبیعی بودن مولکول تنظیم‌کننده، ۵ = اشکال در transcription ریبونوکلئیک اسید پیغامبر در هسته، ۶ = اشکال در سیر m RNA، ۷ = غیرطبیعی بودن پروتئین مربوط به آندروژن



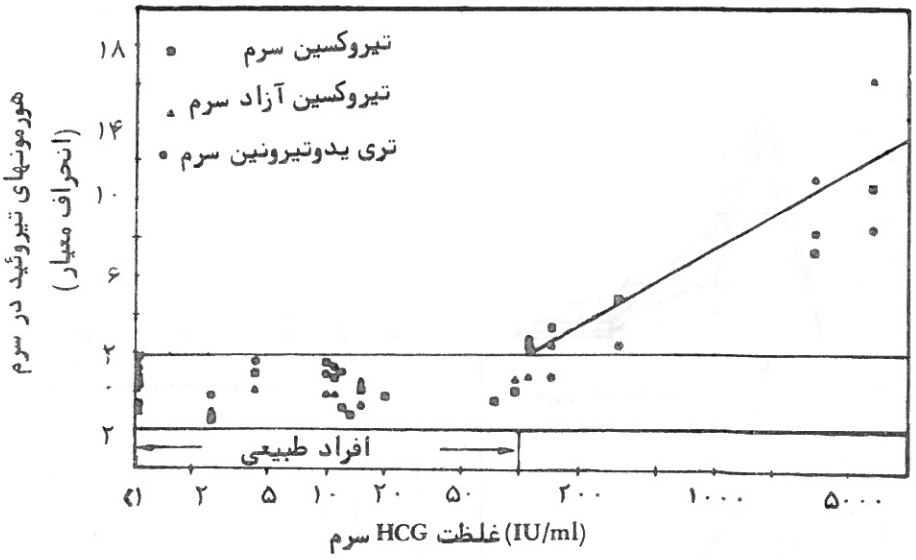
شکل ۳. نتیجهٔ آزمایش TBI در بیماریهای تیروئید



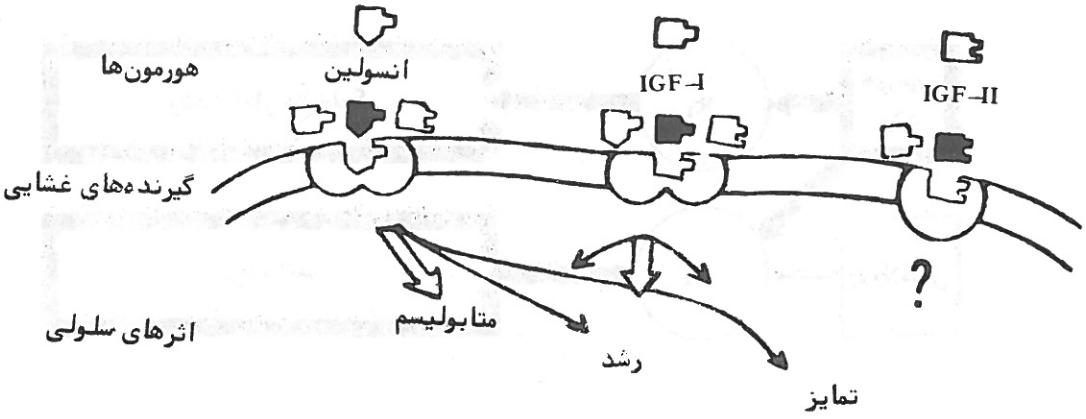
شکل ۴. اتصال انسولین به گیرنده در بیماران مبتلا به آکانتوزنیگریکانس همراه با مقاومت شدید به انسولین. قسمت هاشور زده اتصال انسولین به مونوسیتها را در افراد طبیعی نشان میدهد، منحنیها مربوط به ۶ بیمار با مقاومت شدید به انسولین هستند که در آنها پادتنهای ضد گیرنده سبب کاهش شدید اتصال انسولین به گیرندهها شده است.



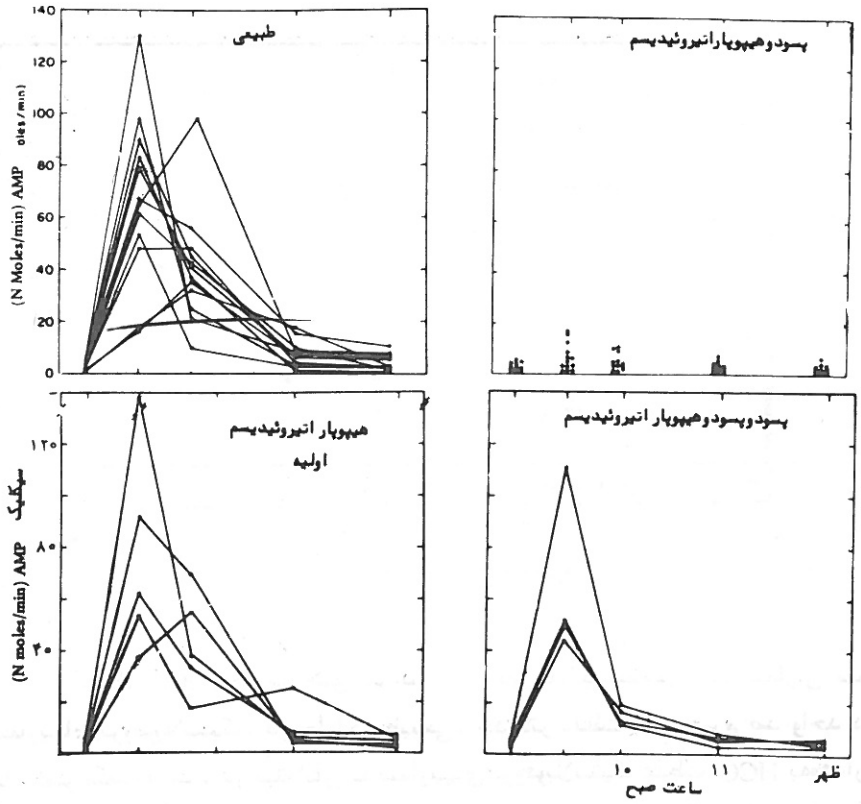
شکل ۵. رابطه بین هورمون رشد و گیرندهٔ پرولاکتین در موارد زیادی ترشح هورمون رشد . در بسیاری از بیماران مبتلا به آکرومگالی زیادی ترشح شیر (گالاکتوره) موجود است ولی غلظت پرولاکتین افزایش نشان نمی‌دهد . در چنین بیمارانی افزایش بیش از حد هورمون رشد سبب تأثیر بر گیرنده پرولاکتین می‌شود و علائم ناشی از زیادی پرولاکتین را ظاهر می‌کند .



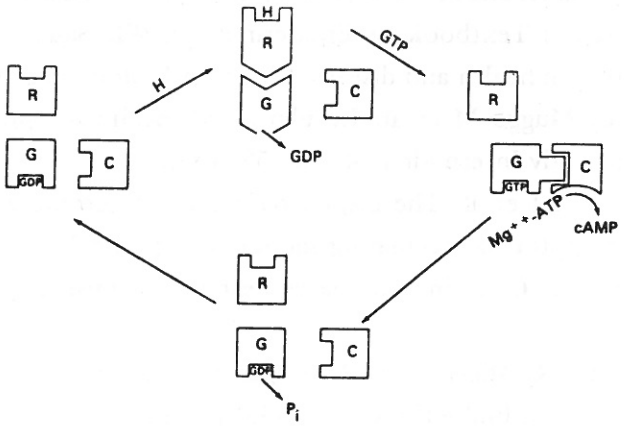
شکل ۶. غلظت HCG و هورمون‌های تیروئید سرم در حاملگی طبیعی و در بیماران مبتلا به بیماریهای تروفوبلاستیک . در حاملگی طبیعی، حداکثر غلظت HCG سرم صد واحد در هر سانتیمتر مکعب است . در مبتلایان به بیماریهای تروفوبلاستیک غلظت HCG بمقدار زیاد افزایش یافته است ، ترشح هورمونهای تیروئید در بسیاری از موارد بالاتر از میزان طبیعی است و ممکن است علائم پرکاری تیروئید ظاهر شود .



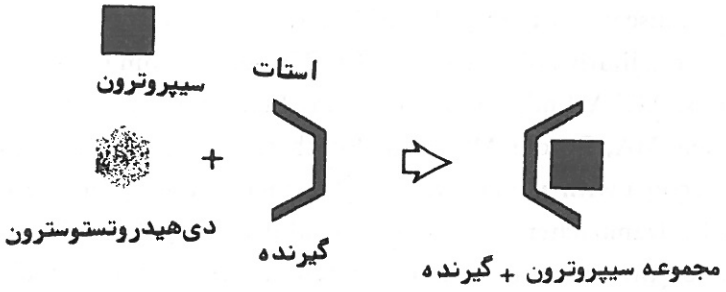
شکل ۷. سه نوع گیرنده که از نظر ساختمان و عمل شبیه هستند در این شکل نشان داده شده است. زیست‌شناسی و ساختار گیرنده‌های IGF-I و IGF-II شباهت بیشتری به یکدیگر دارند تا به انسولین، ولی، کاربرد گیرنده‌های انسولین و IGF-I بسیار شبیه‌اند. در حالی‌که عمل گیرنده IGF-II کاملا" متمایز از دو گیرنده دیگر است.



شکل ۸. پاسخ AMP حلقوی مترشحه از ادرار به تزریق چکانه‌ای (انفوزیون) ۳۰۰ واحد هورمون پاراتیروئید بین ساعات ۹ تا $9\frac{1}{2}$ بامداد در افراد طبیعی و مبتلایان به بیماریهای پاراتیروئید. در کمکاری پاراتیروئید با منشاء ناشناخته و پسودوپسودوهیپوپاراتیروئیدیسم انفوزیون PTH سبب افزایش AMP حلقوی می‌شود. ولی در پسودو-هیپوپاراتیروئیدیسم که مقاومت محیطی بر اثر PTH موجود است افزایشی دیده نمی‌شود.



شکل ۹ . نمودار رابطه گیرنده‌وسیستم آدنیل سیکلاز ، اتصال هورمون (H) به‌گیرنده (R)،اتصال‌گیرنده‌وواحدG(G unit) سبب تعویض GTP و GDP می‌شود . واحد G با فعال کردن قسمت کاتالیتیک آدنیل سیکلاز (c) سبب تبدیلATP به AMP حلقوی می‌گردد . در بیشتر موارد کمکاری کاذب پاراتیروئید با کمبودی درواحد G مشخص شده است .



شکل ۱۰ . تجویز استات سیپروترون سبب می‌شود که با اتصال به گیرنده‌های دی هیدروتستوسترون (DHT) ، مانع از تشکیل مجموعهٔ هورمون + گیرنده شده، اثرهای آندروژنی را تقلیل دهد .

مراجع

1. Roth J, Grunfeld C: Mechanism of action of peptide hormones and catecholamines. in: JD Wilson, DW Foster (eds.) Textbook of Endocrinology. WB Saunders, Phil., 1985, pp 76–122
2. Clayton RN: Receptors in health and disease. Clinics in Endocrine & Metabol 12, 1983
3. Bar RS, Harrison LC, Muggo M et al: Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. Adv Intern Med 24: 23–52, 1970
4. Muggo M, Bar RS, Roth J et al: The insulin resistance of acromegaly: Evidence for two alterations in the insulin receptor on circulating monocytes. J Clin Endocrin Metab 48: 17–25, 1979
5. Brown MS, Goldstein JL: Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. N Engl J Med 305: 515–7, 1981
6. Berkovitz GD, Brown TR, Migeon CJ: Androgen receptors. in: RN Clayton (ed.) Receptors in health and disease.Clinics in Endocrin & Metabolism, volume 12, number 1, 1983
7. Wisgernof M, Brown RD: Increased adrenal sensitivity to angiotensin II in low renin hypertension. J Clin Invest 61: 1456–62, 1978
8. Endo K, Kasaqi K, Konishi J et al: Detection and proparties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimotos' thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 46: 734–8, 1978
9. Carayon P, Adler G, Roulier R et al: Heterogeneity of the Graves' immunoglobulins directed toward the thyrotropin receptor-adenylate cyclase system. J Clin Endocrinol & Metab 56: 1202–8, 1983
10. Kahn CR, Baird KL, Flier JS et al: Insulin receptors, receptor antibodies, and the mechanism of insulin action. Recent Prog Horm Res 37: 477–533, 1981
11. Fardkin JE, Eastman RC, Lesniax AA et al: Specificity spillover at the hormone receptor–expoling its role in human disease. N Engl J Med 320: 640–5, 1989
12. Wide L, Hobson B: Some qualitative differences of HCG in serum from early and late pregnancies and trophoblastic diseases. ACTA Endocrinol (Copenh) 116: 465–72, 1987
13. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH et al: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. N Engl J Med 319: 1434–40, 1988
14. Fischer JA, Bourne HR, Dambacher MA et al: Pseudohypoparathyroidism: Inheritance and expression of deficient receptor-cyclase coupling protein activity. Clinical Endocrinol 19: 747–754, 1983
15. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3′, 5′–AMP in response to parathyroid hormone, J Clin Invest 48: 1832–44, 1969
16. Miler JA, Jacobs HS: Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate in: R Horton, RA Lobo (eds.) Androgen metabolism in hirsute and normal females. Clinics in Endocrin & Metabol volume 15, number 2, 373–389 1986
17. Yen SSC: Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues. Fertil Steril 3: 257–74, 1983
۱۸. عزیزی، فریدون: هورمون آزادکننده گونادوتروپین و آنالوگهای آن. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۹، ش ۲، صص ۱۰۹–۱۱۷، ۱۳۶۴