

فهرست

فصل ۹: گلوکز و انسولین.....	۷
فصل ۱۰: هورمناهای هیپوفیز و غدد جنسی.....	۵۷
فصل ۱۱: بیومارکرهای سرطان.....	۱۱۹
فصل ۱۲: ارزیابی آزمایشگاهی بیماری‌های روماتیسمی.....	۱۶۵
فصل ۱۳: مایع مغزی - نخاعی.....	۲۱۷
فصل ۱۴: مارکرهای بیوشیمیائی استخوان.....	۲۴۱
فصل ۱۵: آنالیز مایع حفرات سروزی.....	۲۶۱
فصل ۱۶: ویتامین‌ها و مینرال‌های کمیاب.....	۳۰۵
فصل ۱۷: هماتولوژی.....	۳۵۹
واژه‌یاب.....	۵۰۳

فصل ۹

گلوکز و انسولین

گلوکز - پانکراس آندوکراین - انسولین

آناتومی: پانکراس آندوکراین بصورت تجمع‌های سلولی جداگانه بنام جزایر لانگرهانس در پانکراس پراکنده هستند. در حدود یک میلیون جزیره بیشتر در دم و تنه متمرکز می‌باشند، اما فقط یک درصد وزن پانکراس را شامل می‌شوند. این جزایر هر دوی فیبرهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک دریافت می‌دارند. مامبران سلول‌های جزایر در محل‌های اتصال بین سلولی دارای شکاف‌هایی هستند که اجازه می‌دهند هورمون‌های یک سلول در سلول‌های مجاور اثر نماید (عمل پاراکراین)، عبارت دیگر شکاف موجود در اتصالات بین سلولی اجازه می‌دهد مولکول‌های کوچک از یک سلول به سلول دیگر بروند. در بسیاری لوبول‌های پانکراتیک سلول‌های آلفا، بتا و تتا یک Paracrine Syncytium تشکیل می‌دهند (تصویر ۳-۹).

فیزیولوژی: پانکراس آندوکراین چهار نوع هورمون پلی‌پپتیدی تولید می‌کند. در جدول ۹-۱ انواع سلول و محصول آنها آورده شده است.

جدول ۹-۱	
نوع هورمون	نوع سلول
گلوکاکون	آلفا
انسولین	بتا
سوماتوستاتین	تتا (یا سلول D)
پلی پپتید پانکراتیک	سلول P

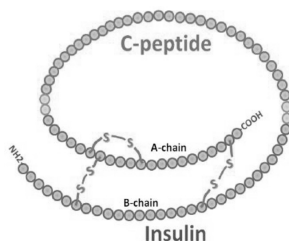
گلوکاگون Glucagon: گلوکاگون هورمون اصلی بالابرنده گلوکز پلاسما بوده، توسط سلول های آلفا تولید می شود. گلوکاگون پانکراسی دارای ۲۹ اسید آمینه می باشد (گلوکاگون روده ای دارای ۶۹ اسید آمینه بنام Glicentin). گلوکاگون آنتاگونیست مستقیم انسولین است. عملش کاتابولیک (گلوکونئوزیک، گلیکوژنولیتیک، لیپولیتیک و دامینه کننده اسیدهای آمینه) است. با فعال کردن فسفوریلاز کبد گلیکوژن را به گلوکز تبدیل می کند، تولید کبدی گلوکز (گلوکونئوز) را از گلیسرول، آلانین و لاکتات تحریک می کند. هیپوگلیسمی محرک ترشح و هیپرگلیسمی بازدارنده ترشح گلوکاگون می باشد. RIA رقابتی جهت سنجش گلوکاگون در دسترس می باشد.

محدوده رفرانس: میزان مرجع نرمال (۷۰-۱۸۰ ng/L) (۰.۲۰-۵۲ pmol/L).

- افزایش: در تومر سلول آلفا (گلوکاگومیا).
- کاهش: در پانکراتیت مزمن و درمان بلند مدت با سولفونیل اوره دیده می شود.

انسولین Insulin

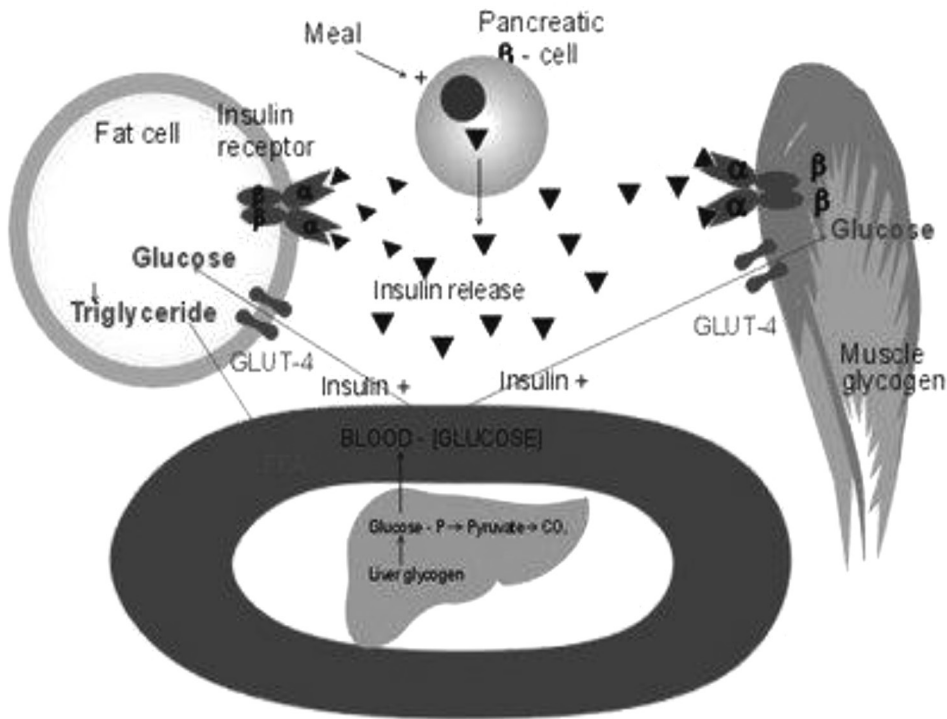
انسولین توسط سلول های بتا ترشح می شود، دارای ۵۱ اسید آمینه با وزن مولکولی ۵۷۳۴ از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده و توسط دو پیل دی سولفیدی بهم متصل هستند. محرک ترشح انسولین هیپرگلیسمی است. گلوکز از طریق کانال گلوکز ترانسپورتر (Glut₂) Glucose transporter₂ وارد سلول های بتا شده تخلیه گرانول های حاوی پروانسولین به فضای خارج سلولی را تحریک می کند. گرانول ها در خارج سلول بلافاصله حل شده و هر مولکول پروانسولین به یک مولکول انسولین و یک مولکول Connecting peptide (C - Peptide) تجزیه می شود. اینها از راه ورید پورت به کبد رسیده و ۵۰ درصد انسولین در کبد به رسپتورها باند شده و بقیه که از کبد عبور می کنند در عضلات و بافت های چربی به رسپتور خاص خود میچسبند، و سرانجام متابولیزه شده از راه ادرار دفع می گردند. انسولین در خون نیمه عمر ۴ دقیقه ای دارد. در مامبران سلول های هدف (هیپاتوسیت، سلول های عضلات، میوسیت های قلبی، آدیپوسیت) رسپتورهای انسولین وجود دارند. با اتصال انسولین به رسپتورها در انتهای داخلی آنها آنزیم تیروزیناز فعال شده حرکت وزیکولهای Glut₄ را از داخل سلول به سطح مامبران تحریک می نماید (تصویر ۲-۹).



تصویر ۱ - ۹

با این پدیده تعداد کانالهای گلوکز ترانسپورتر در مامبران افزایش یافته برداشت گلوکز توسط سلولهای هدف بیشتر شده قند خون پائین می آید. سرانجام کمپلکس رسپتور- انسولین بداخل سلول بلعیده شده انسولین تجزیه گشته و رسپتور پس از بازیافت دوباره به سطح سلول بر می گردد تا دوباره مورد استفاده قرار گیرد.

Effects Of Insulin On Target Cells



تصویر ۲-۹ اثر انسولین بر سلولهای هدف را نشان می دهد.

علل سطح بالای انسولین

۱. افزایش ترشح انسولین همراه با افزایش مقاومت به انسولین عبارتند از: چاقی، تجویز استروئید، آکرومگالی، سندروم کوشینگ، موتاسیون رسپتور انسولین، دیابت تیپ ۲ (مراحل اول). اتوایمونیتیه به انسولین یا رسپتور انسولین.
۲. سطح بالای انسولین همراه با کاهش ترشح آن: در بیماری شدید کبد، نارسائی شدید قلب (کونژستیون کبد).

علل سطح پائین انسولین

بعلت انهدام سلول های بتا عبارتند از بدنبال پانکراتکتومی، پانکراتیت مزمن، انهدام اتوایمیون، دیابت تیپ ۱، دیابت تیپ ۲ (مراحل آخر).

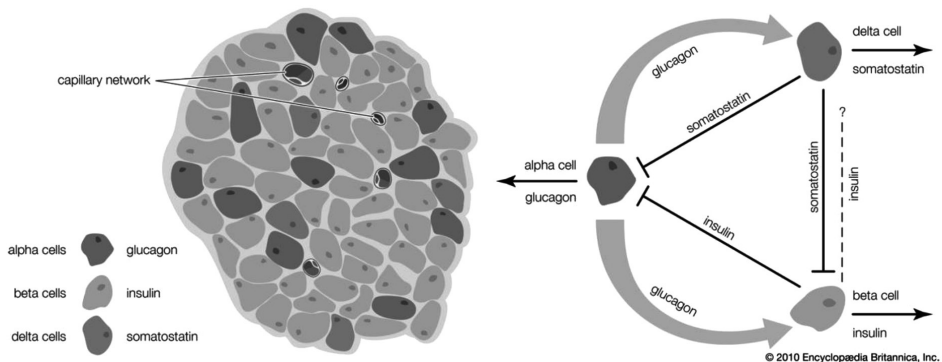
محدوده رفرانس: سطح نرمال انسولین در حالات ناشتا و بعد از دریافت گلوکز.

جدول ۲ - ۹		
حالت شخص	سطح انسولین واحد متعارف miu/L	سطح انسولین واحد بین المللی pmol/L
ناشتا	< ۲۵	< ۱۷۴
۳۰ دقیقه بعد از خوردن گلوکز	۳۰ - ۲۳۰	۲۰۸ - ۱۵۹۷
یک ساعت بعد از خوردن گلوکز	۱۸ - ۲۷۶	۱۲۵ - ۱۹۱۷
۲ ساعت بعد از خوردن گلوکز	۱۶ - ۱۶۶	۱۱۱ - ۱۱۵۳
۳ ساعت بعد از خوردن گلوکز	< ۲۵	< ۱۷۴

جهت تبدیل miu/L به pmol/L در عدد ۶,۹۴۵ ضرب نمائید

سوماتوستاتین Somatostatin: توسط سلول های تتا (یا D) پانکراس آندوکراین ترشح می شود. یک هورمون قوی چندکاره است. این هورمون همچنین توسط هیپوتالاموس ترشح می شود که عملش ممانعت از ترشح هورمون رشد (GH) است و بدین جهت به آن هورمون ممانعت کننده هورمون رشد Growth Hormone Inhibitory Hormone (GHIH) نیز می نامند. سوماتوستاتین پانکراس در واکنش به افزایش قند و آلانین خون آزاد می شود. اعمال آن عبارتند از:

- از طریق عمل پاراکرینی مانع ترشح سایر هورمون های پانکراس می گردد. در حالیکه گلوکاگون ترشح سوماتوستاتین را تحریک می کند



- مانع ترشح سلول‌های لوله گوارش می‌شود، اما مانع حرکت آن نمی‌شود
- مانع آزاد شدن GH, TSH می‌شود
- مانع ترشح گاسترین از آنتروم معده می‌شود

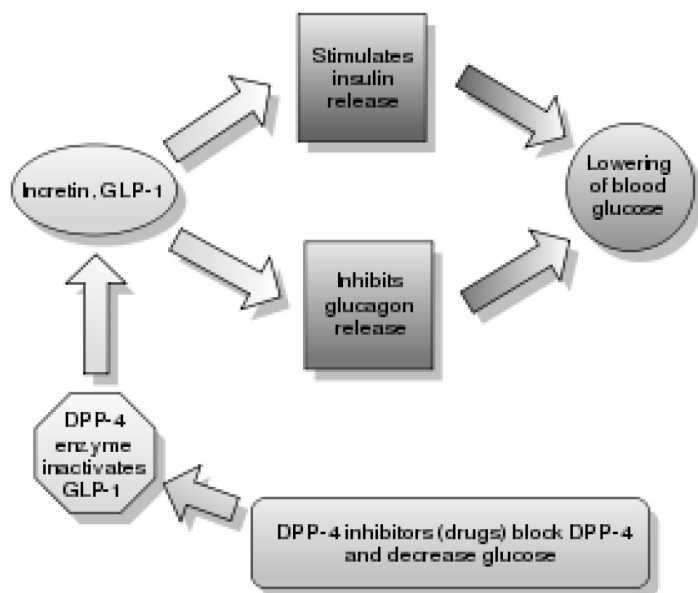
پلی پپتید پانکراتیک (PP): Pancreatic poly Peptide (PP) توسط سلول‌های P ترشح می‌شود که در قسمت سر پانکراس فراوان است. بعد از خوردن یک غذای غنی از پروتئین PP پلازما افزایش می‌یابد. ترشح PP بوسیله ورزش، گرسنگی و هیپوگلیسمی افزایش می‌یابد. ترشح آن با انفوزیون گلوکز سرکوب می‌شود. PP مانع ترشح پانکراس اگزوکورین شده و انقباضات کیسه صفرا را می‌کاهد. این یک واکنش بجا در دوران ورزش و گرسنگی است و هرگونه کاهش قند خون، آزاد شدن PP را تحریک می‌کند.

همئوستاز قند خون تنظیم گلوکز پلازما در حالت تغذیه: یک فرد بالغ روزانه ۱۰۰ الی ۲۵۰ گرم کربوهیدرات دریافت می‌دارد که در روده بصورت منوساکارید جذب شده، قسمت اعظم آن در کبد و باقیمانده در عضلات و بافتهای چربی بشکل گلیکوژن ذخیره می‌شوند (تصویر ۵-۹). مقدار کمی در بدن کاتابولیزه شده بشکل Pyruvate در آمده سپس در سنتز چربی یا پروتئین شرکت می‌کند و مقداری نیز از طریق سیکل کربس سوخته به CO₂ و آب تبدیل می‌شوند. تصویر ۲-۹ مسیر متابولیسم گلوکز را نشان می‌دهد. دریافت زیاد کربوهیدرات باعث هیپرگلیسمی می‌شود، هیپرگلیسمی ترشح انسولین را تحریک نموده مانع ترشح گلوکاگون می‌گردد، در این حالت ترشح انسولین بر تمام آنتاگونیستها (هورمون رشد، گلوکاگون، کورتیزول و بعضی کاته کولامین‌ها) غالب می‌گردد. دیدن و چشیدن غذا ترشح سفالیک انسولین را تحریک می‌کند. هنگامیکه غذا به روده می‌رسد پپتیدهای گوناگون از خانواده Incretin توسط سلول‌های آندوکورین روده آزاد می‌شوند. نمونه اینکرتین‌ها عبارتند از:

- Glucose-dependent Insulinitropic Polypeptide (GIP)
- Glucagon - like peptides (GLP - 1,2)

اینکرتین‌ها بطور قوی ترشح انسولین را تقویت می‌نمایند که به آن << incretin effect >> گویند. تزریق وریدی گلوکز در مقایسه با خوراکی کم‌تر باعث افزایش ترشح انسولین می‌شود، زیرا ۶۰٪ انسولین ترشحي بعثت اثر اینکرتین‌هاست. انسولین آزاد شده بوسیله خوراک سبب افزایش ذخیره انرژی بصورت گلیکوژن در کبد، عضلات و بافتهای چربی می‌گردد. این اثر ذخیره‌ای خیلی قوی تراز زمانی است که گلوکز بصورت وریدی تجویز می‌شود. انسولین آزاد شدن گلوکز از کبد و کلیه را مهار می‌کند. گلوکاگون آزاد شدن گلوکز از کبد را تحریک می‌کند، در حالیکه کاته کولامین‌ها مستقیماً بر آزادسازی گلوکز از کلیه نقش دارند و همچنین ترشح انسولین را سرکوب نموده بر ترشح گلوکاگون می‌فزایند. GLP-۱ در تنظیم همئوستاز نرمال گلوکز مهم است. افزایش گلوکز خون یک محرک عمده‌ای جهت ترشح اینکرتین نیست. ترشح GLP-۱ وابسته به میزان تخلیه معده و ظاهر شدن مواد غذایی در روده می‌باشد. GLP-۱ در خون بسرعت (در عرض ۱،۵ الی ۵ دقیقه) توسط آنزیم سرین پروتئاز ۴- (DPP) dipeptidyl peptidase تجزیه می‌گردد

(تصویر ۴-۹). این پروتئاز در آندوتلیوم عروق وجود دارد. اثر $GLP-1$ بر سلول های β وابسته به غلظت گلوکز خون است، یعنی رسپتورهای $GLP-1$ زمانی فعال می شوند که سطح گلوکز پلاسما بالا باشد. بدین جهت آگونیستهای رسپتور $GLP-1$ از قبیل Exenatide و Liraglutide باعث هیپوگلیسمی نمی شوند.

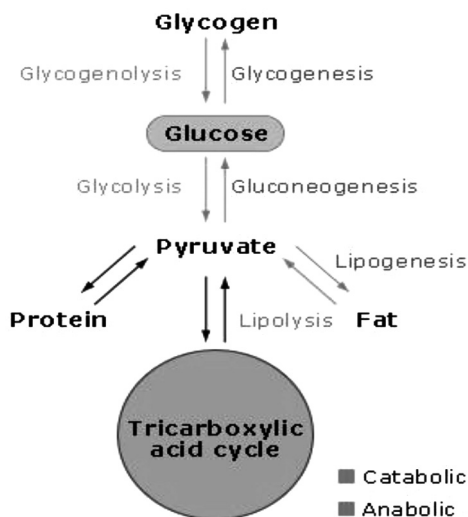


تصویر ۴ - ۹

تنظیم قند خون در حالت ناشتا: بدن گلوکز پلاسما را در محدوده باریک $5.8 - 3.6$ $mmol/L$ ($105 - 65$ mg/dl) نگه می دارد. هر گاه کاهش اندکی در غلظت گلوکز پلاسما بعلت گرسنگی پیش آید، گلوکاگون ترشح شده با تحریک گلیکوژنولیز کبدی و در صورت لزوم با گلوکونئوژنز قند خون را بالا می برد. عضله نمی تواند گلیکوژن خود را بصورت گلوکز تحویل خون دهد زیرا آنزیم فسفاتاز ندارد. اگر گرسنگی ادامه یابد و ذخیره گلیکوژن به پایان نزدیکتر گردد، گلوکونئوژنز و سپس لیپولیز غالب می گردد. اگر یک فرد سالم 24 الی 48 ساعت غذا نخورد، سلول های CNS سوختشان را به اجسام کتون تبدیل می کنند و یک حالت معکوسی شبیه دیابت پیش می آید (دیابت گرسنگی).

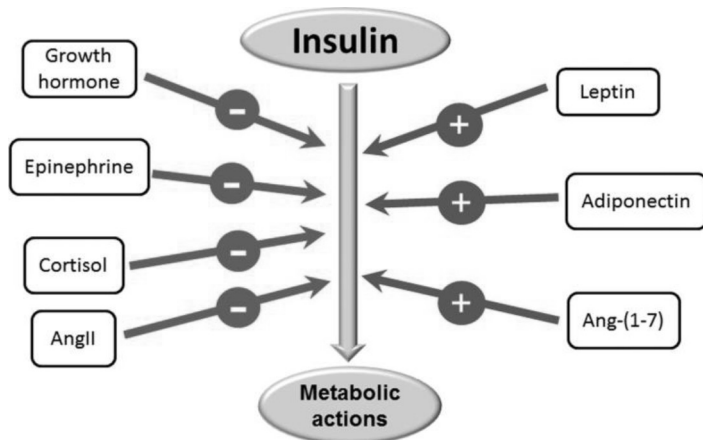
تنظیم قند خون در فعالیت: فعالیت باعث تحریک هیپوتالاموس می گردد. هیپوتالاموس نیز فعالیت سیستم سمپاتوآدرنرژیک را می افزاید، اثرات آن عبارتند از:

- افزایش ترشح آدرنالین از مدولای آدرنال
- فیبرهای سمپاتیک مانع ترشح انسولین از سلول های بتا می گردند
- تولید کبدی گلوکز را می فزاید



تصویر ۹-۵

هورمون‌های آنتاگونیست انسولین: عموماً افزایش تقاضا برای انرژی سبب افزایش گلیکوژنولیز، گلوکونئوزنز و لیپولیز بوسیله آنتاگونیستهای انسولین می‌گردد.



تصویر ۹-۶

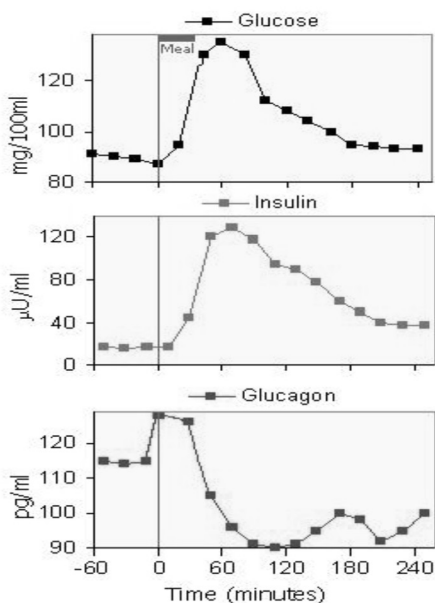
۱. **هورمون رشد (GH):** هورمون رشد (سوماتوتروپین) آنتاگونیست انسولین است اما همراه با انسولین احتمالاً مهمترین هورمون آنابولیک می‌باشد. در حالتی که منابع انرژی کمبود پیدا می‌کنند، از قبیل هیپوگلیسمی، گرسنگی، روزه داری، تخلیه انرژی و استرس، آزاد شدن Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) از هیپوتالاموس تحریک می‌گردد که به نوبه خود سبب آزاد شدن GH

از هیپوفیز می شود. این هورمون یک اثر تروپیک بر سلول های آلفای پانکراس دارد. هورمون رشد با افزایش تولید کبدی گلوکز (گلیکوژنولیز نه گلوکونئوژنز) و بوسیله ممانعت از حساس شدن سلول های عضله به انسولین و همچنین کاهش دریافت گلوکز توسط آنها، قند خون را بالا می برد.

۲. **گلوکوکورتیکوئیدها:** آنتاگونیست انسولین هستند. تولید کبدی گلوکز (گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز) را تحریک می کنند، اما مانع برداشت گلوکز توسط سلول ها می گردند. گلوکوکورتیکوئیدها مجوز دهنده و تقویت کننده کاته کولامین ها و گلوکاگون هستند، بدین جهت در سندرم کوشینگ هیپرگلیسمی و در آدیپسون هیپوگلیسمی وجود دارد

۳. **کاته کولامین ها:** آدرنالین و نورآدرنالین آنتاگونیستهای انسولین هستند. آدرنالین تولید کبدی گلوکز (گلیکوژنولیز) را تحریک می کند. کاته کولامین ها همچنین لیپولیز را تحریک می نمایند.

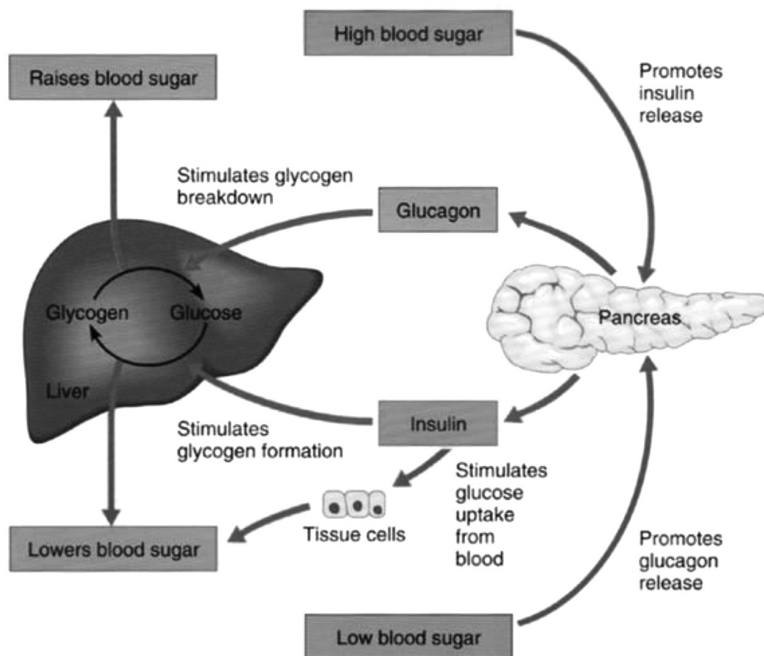
۴. **تیروکسین:** بوسیله افزایش گلیکوژنولیز، گلوکونئوژنز و افزایش جذب روده ای گلوکز باعث افزایش گلوکز خون می شود.



تصویر ۷-۹

۵. **سوماتواستاتین:** با ممانعت از ترشح انسولین (و سایر هورمون ها) باعث افزایش گلوکز پلاسما می شود. **گلوکوستات Glucostat:** نورونهای حساس به هیپوگلیسمی در هیپوتالاموس (مرکز گلوکوستاتیک) با تحریک سیستم سمپاتیک سبب آزاد شدن گلوکاگون از سلول های آلفای پانکراس و کاته کولامین از مدولای آدرنال می گردند. مرکز گلوکوستاتیک همچنین به هیپرگلیسمی با تحریک عصب واگ واکنش

نشان داده سبب آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا و تحریک گلیکوژنز کبدی می‌گردد. انسولین ورود گلوکز به بافتها را تسهیل می‌کند از جمله نورونهای مرکز گلوکوستاتیک هیپوتالاموس (اما نه نورونهای دیگر مغزی). همئوستاز قند خون بوسیله سیگنالهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک حفظ می‌گردد. این تئوری همئوستاز را تئوری گلوکوستاتیک می‌نامند. در این تئوری هیپوتالاموس بعنوان گلوکوستات و کبد بعنوان مبدل گلوکز در نظر گرفته می‌شود.



تصویر ۸ - ۹

کنترل قند خون: دو هورمون مسئول در حفظ گلوکز در محدوده نرمال خواه شخص در حالت سیری یا گرسنگی عبارتند از گلوکاگون و انسولین. تنظیم ترشح این دو هورمون در درجه نخست بستگی به غلظت گلوکز پلاسما دارد. در اشخاص سالم با خوردن غذا و جذب آن در روده قند خون شروع به بالا رفتن می‌کند متناسب با آن (طبق تصویر ۷-۹) انسولین شروع به ترشح می‌کند. انسولین با (۱) ممانعت از ترشح گلوکاگون (عمل پاراکرینی) و (۲) با تسهیل برداشت گلوکز توسط سلول‌ها، هیپرگلیسمی را کنترل نموده، نمی‌گذارد قند خون حداکثر از $150 - 140$ mg/dl تجاوز نماید (تصویر ۸-۹). برعکس در دوران گرسنگی با بروز هیپوگلیسمی گلوکاگون شروع به ترشح می‌کند و بر ضد انسولین عمل می‌کند