

PART XV

اضطرابات الغدد الصم والاستقلاب

ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

المحتويات

ENDOCRINOLOGY	علم الغدد الصم	الجزء 1
3	Principles of Endocrinology	الفصل 332: مبادئ علم الغدد الصم
21	Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus	الفصل 333: اضطرابات النخامى الأمامية والوطاء
65	Disorders of the Neurohypophysis	الفصل 334: اضطرابات النخامى العصبية
79	Disorders of the Thyroid Gland	الفصل 335: اضطرابات الغدة الدرقية
129	Disorders of the Adrenal Cortex	الفصل 336: اضطرابات قشر الكظر
173	Pheochromocytoma	الفصل 337: ورم القواتم
183	Diabetes Mellitus	الفصل 338: السكري
249	Hypoglycemia	الفصل 339: نقص سكر الدم
261	Disorders of the Testes and Male Reproductive System	الفصل 340: اضطرابات الخصيتين والجهاز التناسلي الذكري
291	The Female Reproductive System: Infertility and Contraception	الفصل 341: الجهاز التناسلي الأنثوي: العقم ومنع الحمل
		الفصل 342: الانتقال للإياس والمعالجة الهرمونية بعد الإياس
309	Menopause Transition and Postmenopausal Hormone Therapy	
319	Disorders of Sex Development	الفصل 343: اضطرابات التطور الجنسي

الفصل 344: الأورام الصماوية في السبيل المعدي المعوي والبنكرياس

333.....Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas

الفصل 345: الاضطرابات التي تؤثر على أجهزة صماوية متعددة Disorders Affecting Multiple Endocrine Systems

الجزء 2 اضطرابات استقلاب العظم والمعادن DISORDERS OF BONE AND MINERAL METABOLISM

الفصل 346: استقلاب العظم والمعادن في الصحة والمرض Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease

الفصل 347: أمراض الغدد جارات الدرق والاضطرابات الأخرى لفرض ونقص كلس الدم

395..... Diseases of the Parathyroid Gland and other Hyper- and Hypocalcemic Disorders

الفصل 348: ترقق العظام Osteoporosis

الفصل 349: داء باجت وحالات خلل تنسج العظم الأخرى Paget Disease and other Dysplasias of Bone

الجزء 3 اضطرابات الاستقلاب المتوسط DISORDERS OF INTERMEDIARY METABOLISM

الفصل 350: اضطرابات استقلاب البروتينات الشحمية Disorders of Lipoprotein Metabolism

الفصل 351: داء ترسب الأصبغة الدموية Hemochromatosis

الفصل 352: البرفيريات The Porphyrrias

الفصل 353: اضطرابات استقلاب البورين والبيريميدين Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism

الفصل 354: داء ويلسون Wilson Disease

الفصل 355: أدواء الاختزان في الجسيمات الحالة Lysosomal Storage Diseases

الفصل 356: أدواء اختزان الغليكوجين والاضطرابات الوراثية الأخرى لاستقلاب الكربوهيدرات

569..... Glycogen Storage Diseases and other Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism

الفصل 357: اضطرابات النسيج الضام الوراثية Heritable Disorders of Connective Tissue

الفصل 358: الاضطرابات الموروثة لاستقلاب الحموض الأمينية عند البالغين

597Inherited Disorders of Amino Acid Metabolism in Adults

الفصل 359: العيوب الموروثة للنقل الغشائي Inherited Defects of Membrane Transport

605

الجزء 1 : علم الغدد الصم

ENDOCRINOLOGY

مبادئ علم الغدد الصم

332

PRINCIPLES OF ENDOCRINOLOGY

الذي يصف التأثيرات الديناميكية للهرمونات بشكل مناسب حيث أنها تشير استجابات خلوية وتنظم العمليات الفيزيولوجية عبر آليات التنظيم الراجع.

يعكس العديد من الاختصاصات الطبية لا يمكن تعريف علم الغدد الصم بشكل دقيق على طول خطوط تشريحية. إن الغدد الصم التقليدية (النخامي والدرق وجارات الدرق والجزر البنكرياسية والكظر والأقناد) تتواصل بشكل واسع مع الأعضاء الأخرى عن طريق الجهاز العصبي والهرمونات والسيبتوكينات وعوامل النمو. بالإضافة لوظائفه المشبكية التقليدية ينتج الدماغ مجموعة كبيرة من الهرمونات الببتيدية مما ينتج الاختصاص الفرعي الذي يدعى علم الغدد الصم العصبي Neuroendocrinology. يمارس الجهاز العصبي المركزي تأثيراً منظماً رئيسياً على إفراز الهرمونات النخامية (الفصل 333).

يحرص الجهاز العصبي المحيطي الإنتاج الهرموني لللب الكظر. إن الجهازين المناعي والغدي الصماوي مرتبطين بشكل وثيق أيضاً. إن القشراني السكري (الكورتيزول) هو كابت مناعي قوي. تمتلك السيبتوكينات Cytokines والإنترلوكينات Interleukins (ILs) تأثيرات عميقة على وظائف النخامي والكظر والدرق والأقناد. توجد أمراض غدية صماوية شائعة كالداء الدرقي المناعي الذاتي والداء السكري نمط 1 سببها اضطراب تنظيم التردد والتحمل المناعيان. توجد أمراض أقل

يتطلب تدبير الاضطرابات الغدية الصماوية فهماً للمجالات المختلفة مثل الاستقلاب المتوسط وفيزيولوجيا التكاثر والاستقلاب العظمي والنمو. لذلك، فإن ممارسة علم الغدد الصم مرتبطة بشكل وثيق بالإطار الفكري لفهم الإفراز الهرموني، والعمل الهرموني، ومبادئ أنظمة التحكم بالتنظيم الراجع. يتم تقييم الجهاز الغدي الصماوي أولاً بقياس تراكيز الهرمونات وبذلك يتم تسليح الطبيب السريري بمعلومات تشخيصية قيمة. إن معظم اضطرابات الجهاز الغدي الصماوي قابلة للمعالجة الفعالة حالما يتم تحديد التشخيص الصحيح. تعالج اضطرابات العوز الغدي الصماوي بالإعاضة الهرمونية الفيزيولوجية، ويتم تدبير حالات فرط الهرمونات (وهي تعزى غالباً لأورام غدية سليمة) بإزالة الأورام جراحياً أو إنقاص مستويات الهرمونات دوائياً.

مجال علم الغدد الصم

SCOPE OF ENDOCRINOLOGY

يتضمن اختصاص الغدد الصم دراسة الغدد والهرمونات التي تنتجها. تم وضع مصطلح (صماوي Endocrine) من قبل ستارلينغ Starling لتمييز تأثير الهرمونات المفرزة داخلياً (صماوي Endocrine) عن تلك المفرزة خارجياً (خارجي الإفراز Exocrine) أو ضمن لمعة مثل السبيل المعدي المعوي. إن مصطلح (هرمون Hormone) مشتق من تعبير إغريقي يعني (البدء بحركة To set in motion).

إن مستقبل هرمون النمو ومستقبلات الليبتين هي أعضاء في عائلة مستقبلات السيبتوكين. إن المستقبلات المرتبطة بالبروتين G (GPCRs) protein-coupled receptors والتي تتوسط عمل العديد من الهرمونات البيبتيدية تستخدم في العديد من العمليات الفيزيولوجية بما فيها الرؤية والشم والنقل العصبي.

طبيعة الهرمونات NATURE OF HORMONES

يمكن تقسيم الهرمونات إلى خمسة مجموعات رئيسية: (1) مشتقات الحموض الأمينية Amino acid derivatives مثل الدوبامين والكاتيكولامينات والهرمون الدرقي. (2) البيبتيدات العصبية الصغيرة Small neuropeptides مثل الهرمون المحرر لموجات القند (Gn RH) والهرمون المحرر للموجهة الدرقيّة (TRH) والسوماتوستاتين والفازوبريسين. (3) البروتينات الكبيرة Large proteins مثل الإنسولين والهرمون الملوتن (LH) و PTH المنتجين من الغدد الصم التقليدية. (4) الهرمونات الستيروئيدية Steroid hormones مثل الكورتيزول Cholesterol-precursors. (5) مشتقات الفيتامين مثل الرتينوئيدات (فيتامين A) وفيتامين D. إن مجموعة متنوعة من عوامل النمو البيبتيدية (معظمها يؤثر موضعياً) تشارك تأثيراتها مع الهرمونات. كقاعدة تتفاعل مشتقات الحموض الأمينية والهرمونات البيبتيدية مع مستقبلات غشاء سطح الخلية. الستيروئيدات والهرمونات الدرقيّة وفيتامين D والرتينوئيدات ذابة في الدسم وتتفاعل مع مستقبلات نووية داخل خلوية.

1. عائلات الهرمونات والمستقبلات:

HORMONE AND RECEPTOR FAMILIES:

يمكن تجميع الهرمونات والمستقبلات ضمن عائلات تعكس تشابهاتها البنيوية (الجدول 1-332). إن تطور هذه العائلات يولد سبلاً متنوعة لكنها عالية الانتقائية لعمل الهرمونات. يسمح فهم هذه العلاقات باستقراء المعلومات المستخلصة من هرمون أو مستقبل بالنسبة لأعضاء العائلة الآخرين.

شيوياً كالمقصود الغدي المتعدد، وداء أديسون، والتهاب النخامى اللمفاوي أيضاً ذات أساس مناعي أيضاً.

إن تداخل علم الغدد الصم مع العمليات الفيزيولوجية في الاختصاصات الأخرى يجعل دور الهرمونات غير واضح أحياناً. على سبيل المثال تلعب الهرمونات دوراً هاماً في المحافظة على ضغط الدم والحجم داخل الوعائي والمقاومة المحيطية في الجهاز القلبي الوعائي. إن المواد الفعالة وعائياً كالكاتيكولامينات والأنجيوتنسين II والإندوثيلين والنايتريك أكسيد مرتبطة بالتغيرات الديناميكية للمقوية الوعائية بالإضافة إلى أدوارها المتعددة في الأنسجة الأخرى. القلب هو المصدر الرئيسي للبيبتيد الأذيني المدر للصوديوم Atrial natriuretic peptide والذي يعمل بطراز غدي صماوي تقليدي على تحريض إدرار الصوديوم في عضو هدف بعيد (الكلية). يُصنّع الإريثروبويتين (هرمون دوراني تقليدي) في الكلية ويحرض تكون الكريات الحمر في نقي العظم (الفصل 58). إن الكلية مرتبطة بشكل متكامل أيضاً بمحور الرينين - أنجيوتنسين (الفصل 336) وهي هدف رئيسي للعديد من الهرمونات بما فيها هرمون جارات الدرقي (PTH) والقشرانيات المعدنية والفازوبريسين.

ينتج الجهاز المعدي المعوي عدداً مذهلاً من الهرمونات البيبتيدية مثل: الكوليسيستوكينين Cholecystokinin والغريلين Ghrelin والغازترين Gastrin والسكريتين Secretin والبيبتيد المعوي الفعال وعائياً Vasoactive intestinal peptide من ضمن عدة مجموعات أخرى. يمكن أن تفرز أورام الكارسينويد والأورام الجزيرية مقادير مفرطة من هذه الهرمونات مؤدية إلى متلازمات سريرية نوعية (الفصل 344). يتم إنتاج العديد من هذه الهرمونات المعدية المعوية في الجهاز العصبي المركزي حيث لا تزال وظيفتها غير مفهومة بشكل جيد. ومع اكتشاف هرمونات جديدة كالإنهيبين Inhibin والغريلين واللبتين Leptin فقد أصبحت مندمجة في علم وممارسة الطب على أساس أدوارها الوظيفية أكثر من الأنسجة التي نشأت فيها.

إن تمييز المستقبلات الهرمونية بشكل متكرر يظهر علاقات غير متوقعة مع العوامل في الفروع غير الغدية الصماوية. على سبيل المثال

إن المستويات العالية من طبيعة الـ IGF-II المنتجة من بعض الأورام (مثل الساركومات) يمكن أن تسبب نقص سكر دم، بشكل جزئي بسبب الارتباط بمستقبلات الإنسولين و IGF-I (الفصل 96). إن المستويات العالية من الإنسولين ترتبط أيضاً بمستقبل IGF-I، ويحتمل أنها مسؤولة عن بعض التظاهرات السريرية المشاهدة في المقاومة الشديدة للإنسولين. مثال آخر هام عن التداخل بين المستقبلات يشاهد مع PTH والببتيد المرتبط بهرمون جارات الدرق (PTHr P) (الفصل 347). يتم إنتاج PTH من الغدد جارات الدرق، بينما يتم التعبير عن (PTHrP) بتراكيز عالية أثناء التطور ومن قبل مجموعة متنوعة من الأورام (الفصل 96).

يتشارك هذان الهرمونان بالتشابه في متواليات حموض أمينية خاصة في نواحي الأطراف الأمامية. يرتبط كلا الهرمونين بمستقبل PTH وحيد يُعبّر عنه في العظم والكلية. لذلك فإن فرط كالسيوم الدم ونقص فوسفات الدم قد ينتج عن الإنتاج المفرط لأي من هذين الهرمونين، مما يجعل من الصعب تمييز فرط نشاط جارات الدرق عن فرط كالسيوم الدم بسبب الخباثة على أساس كيمائيات المصل وحدها. لكن الاختبارات الحساسة والنوعية لـ PTH و PTHrP تسمح الآن بالتمييز بين هذين الاضطرابين بسهولة أكبر.

استناداً إلى نوعياتها بالنسبة لمواقع ارتباط DNA يمكن تقسيم عائلة المستقبلات النووية إلى المستقبلات نمط 1 (PR, ER, AR, MR, GR) التي تربط الستيروئيدات، والمستقبلات نمط 2 (PPAR, RAR, VDR, TR) التي تربط الهرمون الدرقي، فيتامين D، حمض الريتينويك أو مشتقات الشحوم.

يوجد مناطق وظيفية معينة في المستقبلات النووية مثل مناطق ربط الـ Zinc finger DNA تكون مصانة بشكل كبير. لكن الاختلافات الانتقائية للحموض الأمينية ضمن هذه المناطق تمنح متواليات الـ DNA نوعية محددة. إن مناطق ارتباط الهرمونات تكون أكثر تنوعاً مما يمنح تنوعاً كبيراً في مجموعة الجزيئات الصغيرة التي ترتبط بالمستقبلات النووية المختلفة.

إن عائلة هرمونات الغليكوبروتين المكونة من الهرمون المنبه للدرق (TSH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) و LH والموجهة القندية المشيمائية البشرية (hCG) توضح العديد من مظاهر الهرمونات ذات الصلة. إن هرمونات الغليكوبروتين هي مشويات متغايرة Heterodimers تتشارك تحت الوحدة ألفا Subunit α بشكل مشترك، وتكون تحت الوحدات بيتا Subunits β متميزة وتعطي تأثيرات حيوية نوعية. إن الهندسة ثلاثية الأبعاد الإجمالية لتحت الوحدات β متشابهة وتعكس مواقع روابط الـ Disulfide المصانة التي تكبح تعديل البروتين. إن استتساخ جينات تحت الوحدات β من العديد من فصائل الأحياء يقترح أن هذه العائلة ظهرت من جين سلفي مشترك، ربما من تضاعف جيني مع تشعب لاحق ليطور وظائف حيوية جديدة.

كلما كبرت العائلات الهرمونية وتشعبت يجب أن تواكب مستقبلاتها تطورها، إن كانت هناك وظائف حيوية جديدة سيتم اشتقاقها. على سبيل المثال إن GPCRs ذات الصلة قد تطورت من أجل كل واحد من الهرمونات الغليكوبروتينية.

هذه المستقبلات متشابهة بنيوياً وكل منها مقترن بسبيل إطلاق الإشارة (إشعاري) لـ Gs α لكن يوجد تداخل أصغري في الارتباط الهرموني. على سبيل المثال يرتبط TSH بنوعية عالية بمستقبل TSH ولكنه يتفاعل بشكل أصغري مع مستقبل LH أو FSH. مع ذلك يمكن أن توجد عواقب فيزيولوجية دقيقة للتفاعلية المتصالبة للهرمون مع المستقبلات الأخرى.

إن المستويات العالية من hCG أثناء الحمل تنبه مستقبل TSH وتزيد مستويات الهرمون الدرقي مؤدية إلى انخفاض معاوض لـ TSH. إن الإنسولين وعامل النمو الشبيه بالإنسولين I (IGF) و IGF-II تتشارك في تشابهات بنيوية أوضح ما تكون عند مقارنة الأشكال الطبيعية من البروتينات.

على عكس الدرجة العالية من النوعية المشاهدة في الهرمونات الغليكوبروتينية، يوجد تداخل متوسط بين أعضاء عائلة الإنسولين / IGF.

أن يربط مجموعة من المركبات يتشارك بعضها بتشابه بنيوي قليل مع الاستراديول ذي الرابطة عالية الألفة. هذه الميزة لمستقبل الإستروجين تجعله عرضة للتفعيل من قبل (الإستروجينات البيئية) مثل Resveratrol و Octylphenol والعديد من الهيدروكربونات العطرية الأخرى. من ناحية أخرى يوفر هذا النقص في النوعية الفرصة لتصنيع سلسلة جديدة بالملاحظة من الضادات المفيدة سريراً (مثل التاموكسيفين Tamoxifen) والمعدلات الانتقائية للاستجابة للاستروجين (SERMs) مثل الرالوكسيفين Raloxifen. تولّد هذه المركبات تعديلات مميزة تُغيّر تفاعلات المستقبل مع مكونات آلية الانتساح (انظر لاحقاً) وبالتالي تعطي تأثيراتها الفريدة.

II. اصطناع ومعالجة الهرمون:

HORMONE SYNTHESIS AND PROCESSING:

يحدث اصطناع الهرمونات الببتيدية ومستقبلاتها عبر سبيل تقليدي للتعبير الجيني: انتساح ← m RNA ← بروتين ← معالجة البروتين بعد الترجمة ← الفرز داخل الخوي (الدمج بالغشاء أو الإفراز) (الفصل 62).

إن العديد من الهرمونات تكون منطمة ضمن عديدات ببتيدية طبيعية أكبر يتم معالجتها بالتحلل البروتيني لتعطي الهرمون الفعال حيوياً. من الأمثلة: بروأوبوميلانوكورتين (POMC)←ACTH، بروغلوكاغون ← غلوكاغون، بروانسولين ← إنسولين، Pro-PTH ← PTH بالإضافة لأمثلة أخرى كثيرة. في العديد من الحالات (مثل POMC والبروغلوكاغون) تولد هذه الطلائع العديد من الببتيدات الفعالة حيوياً. من المثير أن طلائع الهرمونات غير فعالة بشكل نموذجي، مما يضيف افتراضياً مستوى إضافي من التحكم التنظيمي. وهذا صحيح ليس فقط في الهرمونات الببتيدية لكن أيضاً في هرمونات ستيروئيدية معينة (تستوسترون ← ديهيدروتستوسترون) والهرمون الدرقي (T₄←T₃).

ترتبط معالجة الطليعة الهرمونية بشكل وثيق مع سبل الفرز داخل الخوي التي تنقل البروتينات إلى الحويصلات والإنزيمات المناسبة، منتجة خطوات انشطار نوعية، متبوعة بطي البروتين ونقله إلى حويصلات إفرازية. إن الهرمونات المعدة للإفراز يتم نقلها عبر الشبكة البلاسمية

الجدول 332-1: عائلات المستقبلات الغشائية والسبل الإشارية.

Receptors	Effectors	Signaling Pathways
G Protein-Coupled Seven-Transmembrane (GPCR)		
β-Adrenergic LH, FSH, TSH	G _s α, adenylate cyclase	Stimulation of cyclic AMP production, protein kinase A
Glucagon PTH, PTHrP ACTH, MSH GHRH, CRH	Ca ²⁺ channels	Calmodulin, Ca ²⁺ -dependent kinases
α-Adrenergic Somatostatin	G _i α	Inhibition of cyclic AMP production Activation of K ⁺ , Ca ²⁺ channels
TRH, GnRH	G _q , G ₁₁	Phospholipase C, diacylglycerol, IP ₃ , protein kinase C, voltage-dependent Ca ²⁺ channels
Receptor Tyrosine Kinase		
Insulin, IGF-I	Tyrosine kinases, IRS	MAP kinases, PI 3-kinase; AKT, also known as protein kinase B, PKB
EGF, NGF	Tyrosine kinases, ras	Raf, MAP kinases, RSK
Cytokine Receptor-Linked Kinase		
GH, PRL	JAK, tyrosine kinases	STAT, MAP kinase, PI 3-kinase, IRS-1
Serine Kinase		
Activin, TGF-β, MIS	Serine kinase	Smads
Note: IP ₃ , inositol triphosphate; IRS, insulin receptor substrates; MAP, mitogen-activated protein; MSH, melanocyte-stimulating hormone; NGF, nerve growth factor; PI, phosphatidylinositol; RSK, ribosomal S6 kinase; TGF-β, transforming growth factor β. For all other abbreviations, see text.		

مع بعض الاستثناءات، يكون ارتباط الهرمون فائق النوعية لنمط مفرد من المستقبلات. أحد الاستثناءات يتضمن مستقبلات القشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية. وبما أن المستقبل القشراني المعدني يربط القشرانيات السكرية أيضاً بألفة عالية فإن أحد الإنزيمات (β11-هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز) المتوضع في الخلايا الأنوبوية الكلوية يبطل مفعول القشرانيات السكرية سامحاً بالاستجابات الانتقائية للقشرانيات المعدنية مثل الألدوستيرون.

على أية حال، ومع وجود تراكيز عالية من القشرانيات السكرية (كما في متلازمة كوشينغ) يصبح سبيل تدرك القشرانيات السكرية مشبعاً سامحاً للمستويات المفرطة من الكورتيزول أن تمارس تأثيرات قشرانية معدنية (حبس صوديوم، تضيق بوتاسيوم).

تكون هذه الظاهرة واضحة بالخاصة في تناذرات الهرمون الموجّه لقشر الكظر (ACTH) المنتبذ (الفصل 336). مثال آخر عن النوعية المتراخية للمستقبلات النووية يتضمن المستقبل الإستروجيني الذي يمكنه

III. إفراز ونقل وتدرّك الهرمون:

HORMONE SECRETION, TRANSPORT, AND DEGRADATION:

يتحدد المستوى الدوراني لهرمون ما بمعدّل إفرازه ونصف عمره الدوراني.

بعد معالجة البروتين، تخزن الهرمونات الببتيدية (GnRH، الإنسولين، GH) في حبيبات إفرازية. عندما تتضخ هذه الحبيبات تستقر تحت الغشاء البلاسمي من أجل التحرير الوشيك لها إلى الدوران. في معظم الحالات، يكون المنبه للإفراز الهرموني هو عامل محرر أو إشارة عصبية تحرض تغيرات سريعة في تراكيز الكالسيوم داخل الخلية، تؤدي إلى اندماج الحبيبة الإفرازية مع الغشاء البلاسمي وتحرر محتوياتها إلى الوسط خارج الخلوي ومجرى الدم. وعلى العكس من ذلك فإن الهرمونات الستيروئيدية تنتشر ضمن الدوران حالما يتم تصنيعها. وبذلك فإن معدلات إفرازها تكون قريبة جداً من معدلات الاصطناع. على سبيل المثال يحرض ACTH و LH اصطناع الستيروئيدات بتبنيه فعالية البروتين المنظم الحاد لاصطناع الستيروئيدات (StAR) (ينقل الكولسترول إلى المتقدرة) بالترافق مع الخطوات المحددة للسرعة الأخرى (مثل: الإنزيم الشاطر لسلسلة الكولسترول الجانبية، CYP11A1) في سبيل اصطناع الستيروئيد.

إن نقل وتدرّك الهرمون يحدد السرعة التي تتلاشى بها الإشارة الهرمونية. بعض الإشارات الهرمونية تكون سريعة الزوال (مثل السوماتوستاتين) بينما تكون إشارات أخرى أطول عمراً (مثل TSH). لأن السوماتوستاتين يمارس تأثيرات في كل نسيج فعلياً، فإن نصف العمر القصير يسمح لتراكيزه وتأثيراته أن يتم التحكم بها موضعياً. إن التعديلات البنوية التي تضعف تدرّك السوماتوستاتين قد كانت مفيدة في توليد المضاهات العلاجية مديدة التأثير، مثل الأوكريتوتايد Octreotide (الفصل 333). من ناحية أخرى، إن تأثيرات TSH عالية النوعية للغدة الدرقية. إن نصف عمره المتطاوّل مسؤول عن المستويات المصلية الثابتة نسبياً، على الرغم من أن TSH يُفرز بنبضات منفصلة. إن فهم نصف عمر الهرمون الدوراني مهم من أجل تحقيق إعاضة

الداخلية بتوجيه المتواليّة الإشارية للمطرف الأميني Amino-terminal signal sequence التي يتم شطرها لاحقاً. إن مستقبلات سطح الخلية يتم إدخالها ضمن الغشاء عبر قطع صغيرة من الحموض الأمينية الكارهة للماء التي تبقى مطمورة ضمن الطبقة الشحمية المزدوجة. خلال النقل عبر جهاز غولجي والشبكة البلاسمية الداخلية تخضع الهرمونات والمستقبلات إلى مجموعة متنوعة من التعديلات بعد الترجمة أيضاً، مثل ربط الغليكوزيل Glycosylation والفسفرة Phosphorylation التي يمكن أن تغير شكل البروتين وتعديل نصف العمر الدوراني وتغير الفعالية الحيوية.

يعتمد اصطناع معظم الهرمونات الستيروئيدية على تعديلات الطليعة (الكولسترول). العديد من الخطوات الإنزيمية المنظمة مطلوبة لاصطناع التستوسترون (الفصل 340) والإسترايول (الفصل 341) والكورتيزول (الفصل 336) وفيتامين D (الفصل 346). يؤهب هذا العدد الكبير من الخطوات التصنيعية للعديد من الاضطرابات الوراثية والمكتسبة في اصطناع الستيروئيدات.

وعلى الرغم من أن المورثات الصماوية تحتوي عناصر DNA منظمة مماثلة لتلك الموجودة في العديد من المورثات الأخرى، فإن تنظيمها بواسطة الهرمونات الأخرى يتطلب أيضاً وجود عناصر استجابة هرمونية نوعية.

على سبيل المثال، يتم كبح مورثات الـ TSH مباشرة بواسطة الهرمونات الدرقية التي تعمل على مستقبل الهرمون الدرقي (TR)، وهو عضو في عائلة المستقبلات النووية. يتطلب التعبير عن مورثة الأنزيم المصنع للستيروئيدات عوامل انتساخ نوعية مثل العامل المصنع للستيروئيدات 1α -(SF-1)، والذي يعمل بالمشاركة مع إشارات منقولة بواسطة هرمونات منمية (مثال: ACTH أو LH). بالنسبة لبعض الهرمونات يحدث تنظيم أساسي على مستوى كفاءة الترجمة. بينما يتطلب الاصطناع الحيوي للإنسولين انتساخاً مستمراً للمورثة فإنه يُنظم بشكل رئيسي على مستوى الترجمة استجابة لارتفاع مستويات الجلوكوز أو الحموض الأمينية.

بالغلوبيولين الرابط للكورتيزول (CBG)، و (3) الأندروجين والإستروجين يرتبطان بالغلوبيولين الرابط للهرمون الجنسي (SHBG) (يدعى أيضاً الغلوبيولين الرابط للتستوسترون TeBG)، و (4) IGF-I و II يرتبطان بالعديد من البروتينات الرابطة للـ IGF (IGFBPs)، و (5) يتأثر الـ GH مع البروتين الرابط للـ GH (GHBP) وهو شذفة دورانية للميدان خارج الخلوي لمستقبل GH و (6) يرتبط الأكتيفين Activin بـ Follistatin. هذه التفاعلات تؤمن مخزون هرموني، وتمنع التدرّك السريع للهرمونات غير المرتبطة، وتقيد وصول الهرمون إلى أماكن محددة (مثل IGFs)، وتعديل تراكيز الهرمون غير المرتبط أو (الحر). على الرغم من كشف مجموعة متنوعة من شذوذات البروتينات الرابطة إلا أن معظمها يملك نتائج سريرية ضئيلة، بالإضافة إلى إحداث مشاكل تشخيصية. على سبيل المثال عوز TBG يمكن أن ينقص مستويات الهرمون الدرقي الإجمالية بشكل كبير، لكن التراكيز الحرة من T_4 و T_3 تبقى طبيعية. يمكن أن يؤثر الداء الكبدى وبعض الأدوية أيضاً على مستويات البروتين الرابط (مثال: يزيد الإستروجين الـ TBG) أو يسبب إزاحة للهرمونات من البروتينات الرابطة (مثال: تزيح السالسالات الـ T_4 من TBG). بشكل عام وحده الهرمون غير المرتبط يكون متوافراً للتفاعل مع المستقبلات وبالتالي إثارة استجابة حيوية. إن التشويشات قصيرة الأمد في البروتينات الرابطة تغير تركيز الهرمون الحر والذي بدوره يحرض تكيّفات معاوضة عبر عرى التلقيم الراجع. إن تغيرات SHBG في النساء هي استثناء لآلية التصحيح الذاتي هذه. عندما ينقص SHBG بسبب مقاومة الإنسولين أو فرط الأندروجين، يزداد تركيز التستوسترون غير المرتبط، ومن المحتمل أن يؤدي إلى شعرانية (الفصل 50). إن مستوى التستوسترون غير المرتبط المزداد لا يؤدي إلى تصحيح معاوض ملائم بالتلقيم الراجع لأن الإستروجين (وليس التستوسترون) هو المنظم الأولي للمحور التكاثري.

هناك استثناء آخر لفرضية الهرمون غير المرتبط وهو megalin وهو عضو في عائلة مستقبلات الـ LDL الذي يعمل كمستقبل التقامي endocytotic للفيتامينات D و A المرتبطة بالحامل، والأندروجينات والاستروجينات المرتبطة بـ SHBG، وبعد أن تصبح داخل الخلية يتم

هرمونية فيزيولوجية، لأن معدل إعطاء الجرعات والوقت المطلوب للوصول إلى حالة ثابتة مرتبطين بشكل وثيق مع سرعة تلاشي الهرمون. على سبيل المثال يمتلك T_4 نصف عمر دوراني يبلغ 7 أيام.

بالنتيجة < شهر واحد مطلوب للوصول إلى حالة ثابتة جديدة، لكن الجرعات اليومية المفردة تكون كافية للوصول إلى مستويات هرمونية ثابتة. بالمقابل يمتلك T_3 نصف عمر يبلغ يوم واحد ويترافق إعطاؤه مع مستويات مصلية أكثر ديناميكية ويجب إعطاؤه من اثنين إلى ثلاث مرات يومياً. وبشكل مماثل تختلف القشرانيات السكرية الصناعية بشكل واسع في أنصاف أعمارها، تلك التي تملك أنصاف أعمار طويلة (مثل الديكساميتازون) تترافق مع كبت أكبر للمحور الوطائي النخامي الكظري (HPA). معظم الهرمونات البروتينية (مثل ACTH، GH، البرولاكتين (PRL)، PTH، LH) تمتلك أنصاف أعمار قصيرة نسبياً (> 20 دقيقة)، مما يؤدي إلى ذرى حادة للإفراز والتلاشي. الطريقة الوحيدة الدقيقة لرسم تواتر وسعة النبضات لهذه الهرمونات هي قياس المستويات في عينات دم مأخوذة بشكل متكرر (كل 10 دقائق أو أقل) وعلى فترات طويلة (8-24 ساعة).

بسبب أن هذا غير عملي في المجال السريري، توجد استراتيجية بديلة وهي جمع ثلاث إلى أربع عينات مسحوبة بفواصل حوالي 30 دقيقة، مدركين أن الإفراز النبضاني يجعل من الصعب تعيين مجال طبيعي ضيق. إن التلاشي الهرموني السريع مفيد في مجالات سريرية معينة. على سبيل المثال العمر القصير للـ PTH يسمح باستخدام قياسات PTH أثناء العمل الجراحي لتأكيد الاستئصال الناجح للغدوم. ويكون ذلك ذا قيمة تشخيصية خاصة عندما يوجد احتمال لمرض متعدد البؤر أو فرط تصنع جارات درق كما يحدث في تَكُونُ الأورام الصماوية المتعددة (MEN) أو القصور الكلوي.

تجول العديد من الهرمونات في الدوران بالترافق مع بروتينات رابطة مصلية. من الأمثلة: (1) T_4 و T_3 يرتبطان بالغلوبيولين الرابط للثيروكسين (TBG) والألبومين وما قبل الألبومين الرابط للثيروكسين Thyroxine-binding prealbumin (TBPA)، و (2) الكورتيزول يرتبط