

بیومارکر تستوسترون زیست دسترس پذیر (BAT)

از دینامیک سیالات بیولوژیک تا پروتکل های دقیق بالینی

مرجع آموزشی و بالینی ویژه متخصصین غدد، بیوشیمی بالینی و اورولوژی

معماری پلاسمای آندروژن‌ها: کالبدشکافی تستوسترون کل





ترمودینامیک اتصال پروتئینی: آلبومین در برابر SHBG



آلبومین سرم انسان - HSA



- ظرفیت: بالا / میل ترکیبی: پایین
- ثابت پیوستگی (K_a): $2.0 \times 10^4 - 4.1 \times 10^{14} \text{ L/mol}$
- نیمه عمر جداسازی ($t_{1/2}$): $\sim 1 \text{ second}$ (مخزن بلافاصله در دسترس)

گلوبولین متصل کننده هورمون جنسی - SHBG



- ظرفیت: پایین / میل ترکیبی: بسیار بالا
- ثابت پیوستگی (K_a): $1.0 \times 10^9 \text{ L/mol}$
- نیمه عمر جداسازی ($t_{1/2}$): ده ها ثانیه تا چند دقیقه (تنظیم کننده بفرینگ)





پدیده ترانزیت مویرگی: مسابقه با زمان (۱ تا ۲ ثانیه)



قانون اثر جرم

به محض ورود FT به سلول، تعادل شیمیایی به سمت جداسازی کسر آلبومین جابه‌جا می‌شود. در زمان ترانزیت (۱-۲ ثانیه)، تمامی هورمون متصل به آلبومین شانس جداسازی و ورود به بافت را دارد.

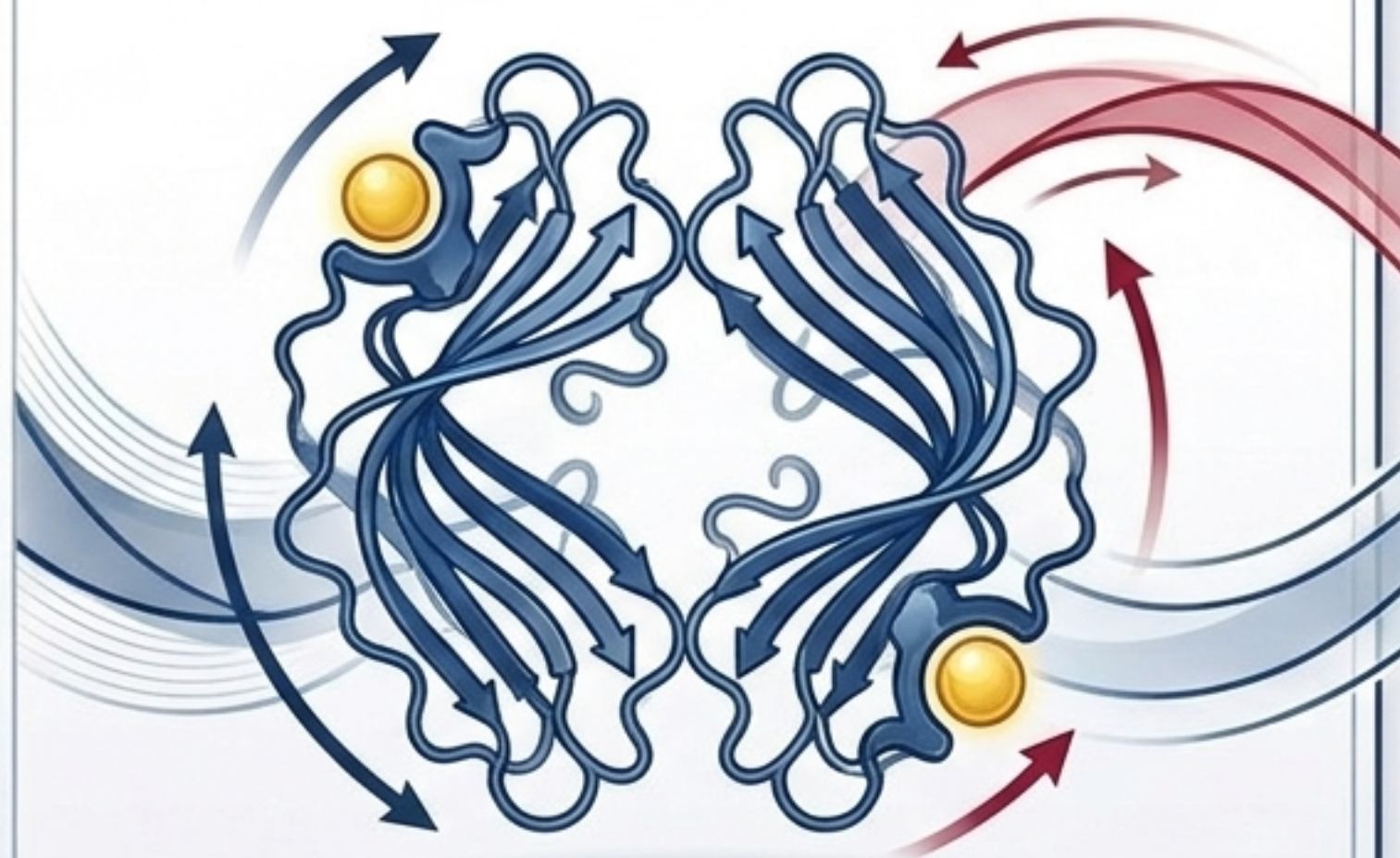




فراتر از فرضیه هورمون آزاد: پویایی پنهان SHBG

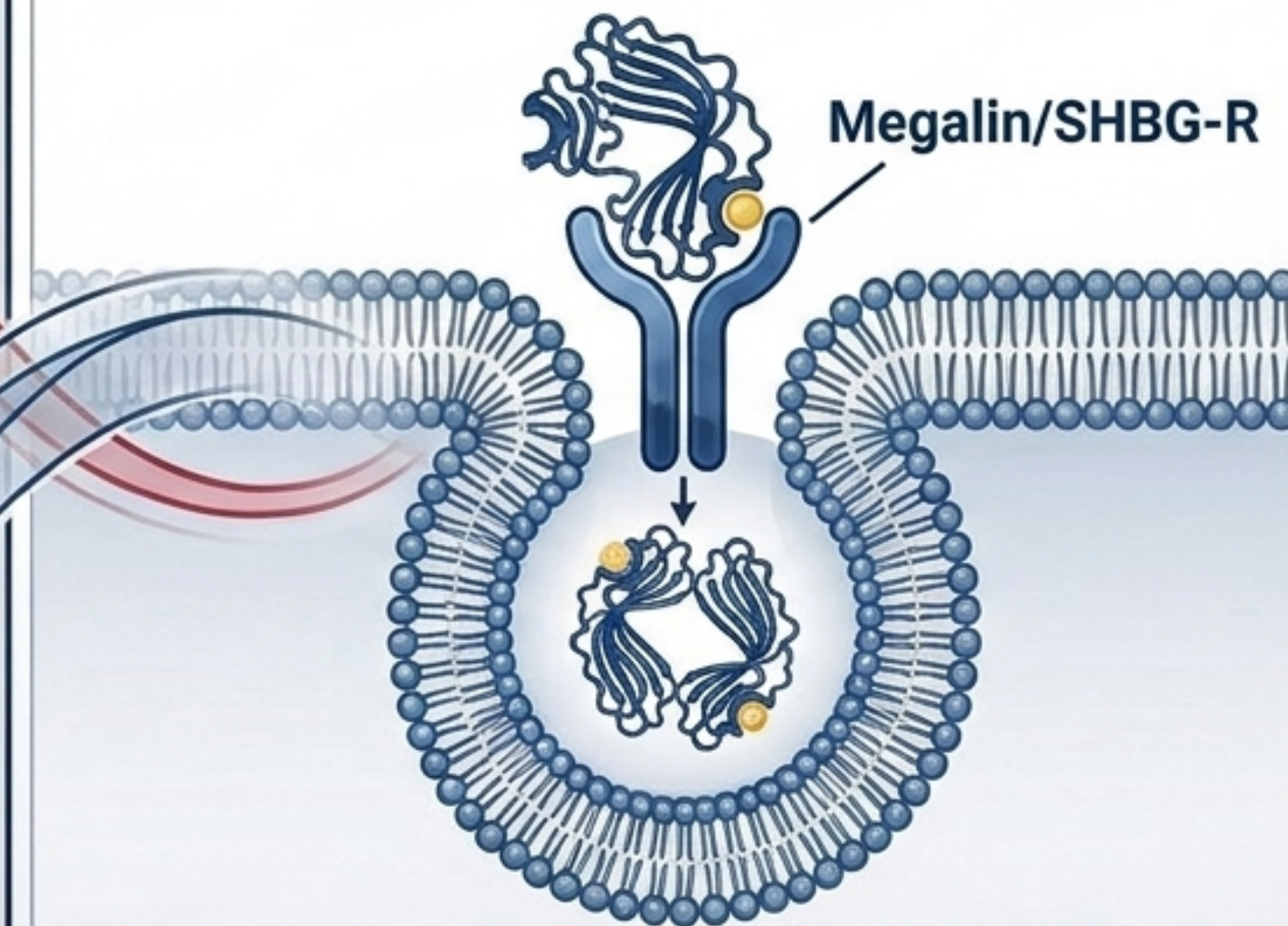


مدل آلوستریک انسامبل



دایمر SHBG یک مخزن غیرفعال نیست.
اتصال اولین مولکول تستوسترون باعث تغییرات
باعث تغییرات آلوستریک در جایگاه اتصال دوم می‌شود.

گیرنده‌های غشایی



اتصال مجتمع SHBG-T به گیرنده‌های Megalin/SHBG-R
و ورود از طریق اندوسیتوز یا فعال‌سازی cAMP.





سرنوشت درون سلولی: مسیرهای سه گانه پیام رسانی



مستقیم

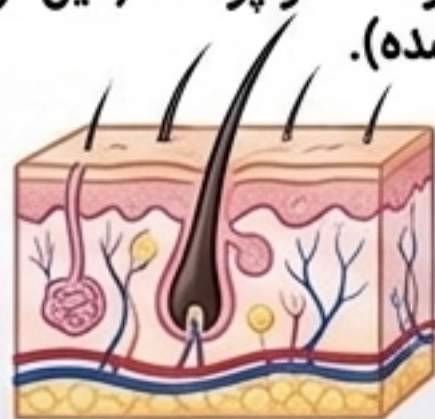
→ اتصال به گیرنده آندروژن (AR)
→ جدا شدن HSP ها و دیمریزه شدن
→ تنظیم بیان ژن.



Intracellular Bifurcation Tree

آنزیم ۵-آلفا ردکتاز

تبدیل به دی هیدروتستوسترون (DHT) →
بافت پروستات و پوست (میل ترکیبی
تشدید شده).



آنزیم آروماتاز

تبدیل به ۱۷-بتا استرادیول (E2) →
بافت استخوانی و چربی (پیام رسانی
استروژنی).



BAT

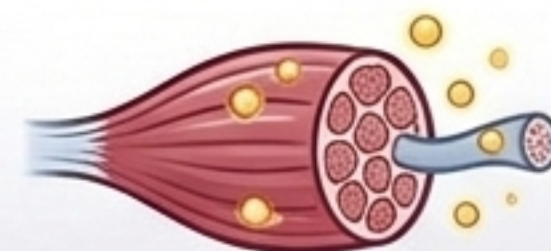


پاتوفیزیولوژی بافتی: پیامدهای سیستمیک کمبود BAT



عضله اسکلتی

عدم فعال سازی سلول های ماهواره های سارکوپنی (Sarcopenia)، کاهش توده بدون چربی و قدرت عضلانی.



سیستم اسکلتی

کاهش تبدیل موضعی به استرادیول → افت تراکم معدنی استخوان (BMD)، استیوپنی و افزایش خطر شکستگی (Fragility Fractures).



بافت چربی احشایی

کاهش تحریک لیپولیز → افزایش انباشت چربی شکمی.





توهم تشخیصی: چگونه تستوسترون کل ما را فریب می‌دهد؟



سالمندی (Aging)



چاقی و مقاومت به انسولین



هایپرانسولینمی ترشح کبدی SHBG را مهار می‌کند →
افت کاذب تستوسترون کل، در حالی که BAT طبیعی است.



تعادل غدد درون‌ریز در زنان: نقش BAT در PCOS





متدولوژی‌های سنجش آزمایشگاهی: استانداردهای طلایی



باقی ماندن BAT (آزاد + متصل به آلبومین) در فاز روئینی (Supernatant)

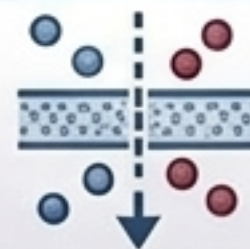
رسوب اختصاصی SHBG

رسوب‌دهی با سولفات آمونیوم (mBAT)

۱. انکوباسیون سرم با تستوسترون نشاندار شده با تریتیوم ($3H$)
۲. اضافه کردن محلول اشباع سولفات آمونیوم
۳. جداسازی فیزیکی کسر متصل به SHBG

دیالیز تعادلی (Equilibrium Dialysis)

استاندارد طلایی سنجش FT از طریق غشای نیمه‌تراوا.





محاسبات بالینی (cBAT): فرمول فرملن و محدودیت‌های آن



ثابت پیوستگی SHBG



ثابت پیوستگی آلبومین
(3.6×10^4)

K_a

K_b

[HSA]
[SHBG]



ثابت Thermodynamics basket



متغیرهای غلظتی بیمار

محدودیت‌های بنیادی



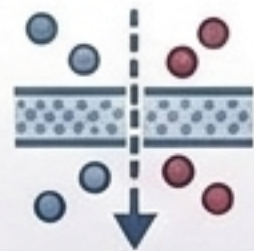
فرض خطی بودن اتصال و استوکیومتری ۱:۱ نادرست است. در سالمندی، فرمول‌های محاسباتی غلظت واقعی را بیش از حد



ماتریس تصمیم‌گیری روش‌های سنجش

سهولت دسترسی و هزینه Y-Axis

دیالیز تعادلی.



رسوب‌دهی سولفات آمونیوم
(mBAT) و LC-MS/MS.



کیت‌های ایمونوآسی مستقیم
(Direct Analog)

فاقد اعتبار بالینی، دارای خطای سیستمیک،
منع شده توسط گایدلاین‌ها.

محاسبات بالینی (cBAT)
بر پایه Vermeulen.



دقت و اعتبار بالینی

X-Axis

الگوریتم تصمیم‌گیری بالینی (گایدلاین‌های (Endocrine Society / AUA)



پیام‌های کلیدی و کاربرد بالینی



Pillar 1

واقعیت فیزیولوژیک

BAT نماینده دقیق وضعیت آندروژنیک بافتی است؛ کسر کسر متصل به آلبومین به دلیل ترانزیت مویرگی سریع، عملکردی مشابه هورمون آزاد دارد.



Pillar 2

تله تشخیصی

اتکای صرف به تستوسترون کل در بیماران مبتلا به چاقی، مقاومت انسولین یا سالمندی منجر به تشخیصان یا سالمندی منجر به تشخیص‌های اشتباه می‌گردد.



Pillar 3

استاندارد سنجش

از فرمول‌های محاسباتی معتبر یا روش‌های رسوبدهی استفاده کنید؛ کیت‌های ایمونوآسی مستقیم فاقد اعتبار علمی و بالینی هستند.