

مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۲۱

بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک، بهداشت زنان و مردان

بخش ۱۰ بیماری‌های درون‌ریز و بیماری‌های متابولیک.....	۹
فصل ۶۴ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز	۱۰
فصل ۶۵ غده تیروئید	۲۵
فصل ۶۶ غده فوق کلیه (آدرنال).....	۴۵
فصل ۶۷ غدد درون‌ریز دستگاه تولیدمثل مردانه	۶۵
فصل ۶۸ دیابت قندی، هیپوگلیسمی	۷۴
فصل ۶۹ چاقی	۱۰۳
فصل ۷۰ سوء تغذیه، ارزیابی تغذیه و حمایت تغذیه‌ای در بزرگسالان بستری	۱۱۷
فصل ۷۱ اختلالات متابولیسم چربی	۱۳۱
بخش ۱۱ سلامت زنان	۱۴۵
فصل ۷۲ موضوعات سلامت زنان	۱۴۶
بخش ۱۲ سلامت مردان	۱۶۹
فصل ۷۳ موضوعات سلامت مردان	۱۷۰
نمایه	۱۹۵

تمامی دستگاه‌های بدن، همچون دستگاه گوارش، قلب و عروق و ادراری، توسط دو سیستم اصلی تنظیم می‌شوند: ۱) دستگاه اعصاب خودمختار (اتونوم)، و ۲) دستگاه غدد درون‌ریز. این دو دستگاه که وظیفه تنظیم رفتار، افکار و احساسات ما را نیز بر عهده دارند، با یکدیگر در ارتباط تنگاتنگ هستند. دستگاه اعصاب خودمختار عملکرد سریعی دارد؛ بدین معنا که لحظه به لحظه به محیط و موقعیت‌های مختلف واکنش نشان می‌دهد و تاکتیک‌های عملکرد بدن را در هر لحظه مشخص می‌کند. دستگاه غدد درون‌ریز، خود از طریق محور هیپوتالاموس - هیپوفیز به مغز مرتبط می‌شود و ارتباطی دوسویه با آن دارد. به همین دلیل است که استرس می‌تواند موجب افزایش هورمون‌های کورتیکواستروئیدی شود، و از طرف دیگر کم‌کاری تیروئید می‌تواند موجب افسردگی گردد. ویرایش دهم مبانی طب داخلی سیسیل: بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک، بهداشت زنان و مردان با نگاه پاتوفیزیولوژیک به شرح مباحث مربوط به دستگاه غدد درون‌ریز می‌پردازد. همچنین، لازم به ذکر است که پاندمی کرونا، علاوه بر خسارات متعددی که بر جای گذاشته است، تأثیر مستقیمی بر مبتلایان به بیماری دیابت نیز داشته است؛ زیرا کرونا نرخ ابتلا به دیابت را افزایش داده و باعث شده که در بسیاری از موارد، کنترل بیماری دیابت از دست بیماران و مراقبان سلامت خارج شود. لازم به ذکر است که توجه ویژه به کنترل قند در رویارویی با بیماری‌های عفونی اهمیت بسیاری دارد، زیرا کنترل قند موجب می‌شود که سیر بیماری عفونی سریع‌تر طی شود. بنابراین، آشنایی با مباحث مربوط به غدد از اهمیت دوچندانی برخوردار شده است.

ویرایش دهم کتاب مذکور تازه‌ترین یافته‌های طب داخلی را با زبانی سلیس و قالبی آسان‌فهم، بدون زواید و حشو، به دانشجویان پزشکی ارائه می‌کند. تغییرات، اصلاحات و به‌روزرسانی‌های این ویرایش جدید موجب کامل‌تر شدن بحث‌های کتاب شده است. از مزایای مهم کتاب سیسیل بیان مبانی بیوشیمی و فیزیولوژی هر بیماری با زبانی روان است که به درک پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها کمک شایانی می‌کند.

ترجمه ویرایش دهم کتاب، همانند متن اصلی، به صورت رنگی چاپ شده است، که این امر منجر به زیبایی متن کتاب و همچنین حفظ ساختار و کیفیت شکل‌های آن شده است. تمامی این موارد، در کنار ترجمه دقیق و روان کتاب، باعث شده است که دانشجویان عزیز هیچ بهانه‌ای برای نپرداختن دقیق و عمیق به کتاب نداشته باشند! امید که با خواندن دقیق مجموعه ترجمه‌های سیسیل، بنیان مستحکمی برای دانش پزشکی خود فراهم سازید.

دکتر سیدحسین صمدانی‌فرد

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

پاییز ۱۴۰۰



بیماری‌های درون‌ریز و بیماری‌های متابولیک

-
- ۶۴ محور هیپوتالاموس هیپوفیز
Kawaljeet kaur and Diana Maas
- ۶۵ غده تیروئید
Theodore C.Friedman
- ۶۶ غده فوق‌کلیوی
Theodore C.friedman
- ۶۷ غدد درون‌ریز دستگاه تناسلی مردانه
Glenn D.Braunstein
- ۶۸ دیابت قندی، هیپوگلیسمی
Robert J.Smith
- ۶۹ چاقی
Osama Hamdy
- ۷۰ سوء تغذیه، ارزیابی تغذیه و حمایت تغذیه‌ای در بزرگسالان بستری
Thomas R.ziegler
- ۷۱ اختلالات متابولیسم چربی
Geetha Gopalakrishnan and Robert J.Smith

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز

Kawaljeet Kaur and Diana Maas

آناتومی و فیزیولوژی

هیپوتالاموس ساخته شده و به صورت گرانول‌های مترشحه از عصب^۱ در امتداد مجرای سوپرا‌پتیک هیپوفیزی^۲ به لوب خلفی منتقل می‌شوند (جدول ۱-۶۴).

در مطالعات تصویربرداری، غده هیپوفیز طبیعی در یک فرد بالغ، سطح فوقانی صاف دارد و از ارتفاع عمودی آن حدود ۸ تا ۱۰mm است. هیپوفیز قدامی در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، که روش تصویربرداری ارجح است، سیگنال یکنواخت (هموژن) دارد و پس از تجویز داخل وریدی یک ماده کنتراست نیز به طور یکنواخت تشدید سیگنال نشان می‌دهد (شکل ۱-۶۴ را ببینید). لوب خلفی هیپوفیز را می‌توان در حالت T₁ در MRI از لوب قدامی تشخیص داد به این صورت که لوب خلفی به شکل یک نقطه روشن در قسمت خلفی غده دیده می‌شود که در نمای ساژیتال مشخص تر است. به نظر می‌رسد ظاهر روشن آن به دلیل وجود AVP و / یا وزیکول‌های فسفولیپید درون نوروهیپوفیز طبیعی باشد.

تومورهای هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز حدود ۱۰ تا ۱۵٪ تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند. این تومورها شایع‌ترین تومورهای زین ترکی هستند و بیش از ۹۰٪ توده‌هایی که در آن ناحیه ایجاد می‌شوند را تشکیل می‌دهند و معمولاً خوش‌خیم هستند. میزان واقعی بروز آنها را به سختی می‌توان مشخص کرد زیرا اغلب بی‌علامت‌اند اما شیوع آنها

غده هیپوفیز در قاعده جمجمه در داخل یک ساختمان استخوانی به نام زین ترکی قرار دارد. وزن این غده حدود ۶۰۰mg است و از ۳ لوب آدنوهیپوفیز (لوب قدامی)، نوروهیپوفیز (لوب خلفی) و لوب میانی تشکیل شده است. لوب میانی در انسان‌ها در حدود هفته ۱۵ بارداری پسرفت کرده و در هیپوفیز انسان بالغ وجود ندارد. ساقه انفاندیبولار که حاوی گردش خون شبکه‌ای پورت است هیپوتالاموس را به غده هیپوفیز متصل می‌کند. غده هیپوفیز توسط ساختارهای مهمی مانند کیاسمای بینایی در بالا و سینوس‌های غاری در دو طرف غده احاطه شده است و بزرگ شدن اندازه هیپوفیز این ساختارها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. هر یک از سینوس‌های غاری حاوی شریان کاروتید داخلی و اعصاب مغزی III، IV، V1، V2، VI هستند (شکل ۱-۶۴).

غده هیپوفیز قدامی ۶ هورمون تولید می‌کند که هر یک توسط نوعی سلول ویژه در داخل غده تولید می‌شود: هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون محرک فولیکولی (FSH)، هورمون لوتئینیزه‌کننده (LH)، هورمون رشد (GH)، پرولاکتین (PRL) و هورمون محرک تیروئید (TSH) یا تیروتروپین. ترشح این هورمون‌ها توسط پپتیدهای تحریکی و مهارتی تولید شده در هیپوتالاموس که از طریق سیستم پورت انفاندیبولار به غده هیپوفیز قدامی منتقل می‌شوند، تنظیم می‌شود. غده هیپوفیز خلفی حدود ۲۰٪ کل حجم هیپوفیز را تشکیل داده و وظیفه ذخیره و ترشح ۲ هورمون پپتیدی بزرگ را بر عهده دارد: وازوپرسین (AVP) یا هورمون ضد ادراری و اکسی‌توسین. این هورمون‌های نوروهیپوفیزی توسط هسته‌های سوپرا‌پتیک و پارانتریبولار

1- Neurosecretory

2- Supraopticohypophyseal Tract

اختلالات هورمون‌های هیپوفیز قدامی

پرولاکتین

تعریف و اپیدمیولوژی

پلی‌پپتید بالغ پرولاکتین حاوی ۱۹۹ اسید آمینه است و پس از آزاد شدن پروتئولیتیک یک پپتید سیگنال ۲۸ اسید آمینه‌ای از پیش هورمون پرولاکتین (پره پرولاکتین) ایجاد می‌شود. ساخت و ترشح پرولاکتین توسط لاکتوتروف‌های هیپوفیز، تحت کنترل مهارتی قوی دوپامین مشتق از هیپوتالاموس است که پرولاکتین را در سطوح پایه‌اش باقی نگه می‌دارد. علاوه بر کاهش در دسترس بودن دوپامین برای لاکتوتروف‌ها، این عوامل نیز ساخت و ترشح پرولاکتین را تحریک می‌کنند: هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)، استروژن، پلی‌پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP)، AVP، اکسی‌توسین و فاکتور رشد اپی‌درمی.

سطح پرولاکتین به طور فیزیولوژیک در بارداری افزایش می‌یابد. پس از زایمان، پرولاکتین در القای اولیه و حفظ شیردهی پستان نقش دارد. متعاقب شروع شیردهی به دنبال افزایش پرولاکتین، پرولاکتین به سطوح پایه افت می‌کند و شیردهی توسط رفلکس مکیدن نوزاد ادامه می‌یابد. هیپرپرولاکتینمی، فارغ از علت آن، می‌تواند باعث هیپوگنادیسم از طریق اثر مهارتی بر آزاد شدن گنادوتروپین، ناباروری، گالاکتوره و / یا از دست دادن استخوان به علت هیپوگنادیسم ایجاد شده شود.

پرولاکتینوما و هیپرپرولاکتینمی در زنان شایع‌تر هستند و اوج شیوع آنها در سنین ۲۵ تا ۳۵ سال است. میانگین شیوع بیماری‌هایی که تحت درمان طبی برای پرولاکتینمی قرار می‌گیرند حدود ۲۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ مرد و حدود ۹۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ زن است. پرولاکتینوما در کودکی یا نوجوانی نادر است.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی پرولاکتینوما با توجه به سن و جنس بیمار متفاوت است. به طور معمول بیمار یک زن جوان با قاعدگی‌های نامنظم، گالاکتوره و ناباروری است. گالاکتوره در

در مطالعات رادیولوژیک در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ است. رشد اکثر تومورهای هیپوفیز آرام است اما برخی نیز سرعت رشد بالاتر دارند و می‌توانند مهاجم باشند. کارسینوم‌های هیپوفیز بسیار نادر هستند و با وجود یک متاستاز غیرهمجوار با تومور اصلی یا انتشار به مایع مغزی نخاعی مشخص می‌شوند.

تومورهای هیپوفیز با توجه به اندازه و میزان عملکردی بودن یا ظرفیت ترشحی دسته‌بندی می‌شوند. تومورهای که قطر آنها کوچکتر از ۱۰mm است، میکروآدنوم نامیده می‌شوند در حالیکه ضایعات با اندازه ۱۰mm یا بیشتر، ماکروآدنوم نامیده می‌شوند. به تومورهای ترشح‌کننده هورمون آدنوم‌های مترشحه گفته می‌شود و تومورهایی که هورمون ترشح نمی‌کنند به عنوان آدنوم‌های غیرترشحی شناخته می‌شوند. تومورهای هیپوفیزی می‌توانند از هر کدام از انواع سلول‌های هیپوفیز قدامی تشکیل شده باشند. تومورهایی که شامل چندین نوع سلول باشند تومورهای چند هورمونی نامیده می‌شوند. تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین شایع‌ترین نوع تومورها، هستند. شیوع انواع مختلف تومورهای هیپوفیز در جدول ۲-۶۴ آورده شده و در جدول ۳-۶۴ نیز تست‌های غربالگری مورد استفاده جهت مشخص کردن وضعیت ترشحی یک تومور جدید هیپوفیز ذکر شده است.

تظاهرات بالینی تومورهای هیپوفیز معمولاً شامل علائم و نشانه‌هایی است که در اثر تولید بیش از حد هورمون یا کاهش تولید هورمون و یا اثر توده‌ای ایجاد می‌شوند. علائم بالینی شایع اثر توده‌ای هیپوفیز شامل سردرد، نقایص میدان بینایی و فلج اعصاب مغزی است. گسترش رو به بالای تومور، کیاسمای بینایی را تحت فشار قرار داده و باعث همی‌آنوپتی بسای تمپورال می‌شود؛ گسترش جانبی تومور به داخل سینوس‌های غاری منجر به افتالموپلژی، دوبینی یا پتوز در اثر تحت فشار قرار گرفتن اعصاب مغزی III، IV یا VI یا درد صورت ناشی از فشار بر VI یا V2 می‌شود. اشغال بافت طبیعی غده توسط تومور می‌تواند باعث عدم تولید هورمون یا کم‌کاری هیپوفیز شود. تست‌های غربالگری برای کمبود هورمون‌های هیپوفیز و دلایل آن در جدول ۲-۶۴ و ۳-۶۴ نشان داده شده‌اند.

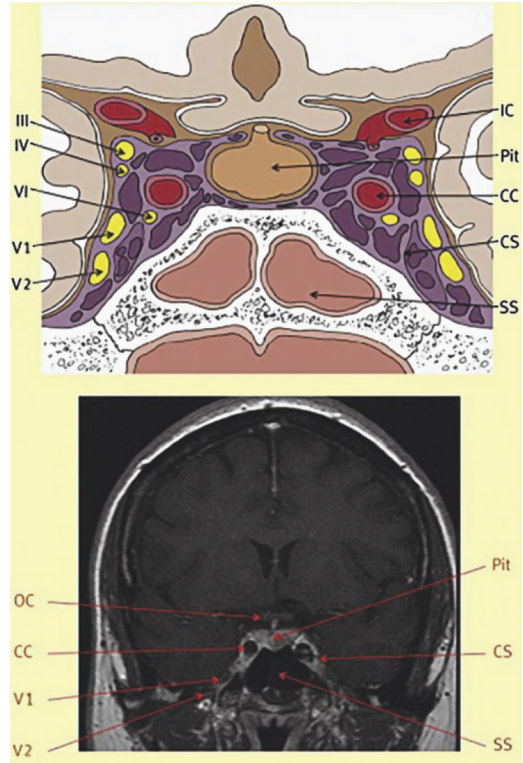
دیده می‌شوند.

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

هیپرپرولاکتینمی با یک بار اندازه‌گیری پرولاکتین سرم تشخیص داده می‌شود؛ سطح بالاتر از بیشترین مقدار طبیعی تشخیص را تایید می‌کند. در پرولاکتینوما اغلب سطح پرولاکتین سرم با اندازه تومور متناسب است. سطح پرولاکتین بالاتر از 250 ng/mL اغلب نشان‌دهنده وجود پرولاکتینوما است. اما پرولاکتینوماهای کوچکتر ممکن است سطوح پایین تری از پرولاکتین داشته باشند. تست دینامیک جهت تشخیص پرولاکتینمی نیاز نیست.

دو نوع خطا در جریان اندازه‌گیری استاندارد پرولاکتینمی ممکن است رخ دهد: وجود ماکروپرولاکتین و اثر قلاب. در صورتیکه بیمار با هیپرپرولاکتینمی خفیف علائم بالینی مورد انتظار هیپرپرولاکتینمی را نداشته باشد (مانند گالاکتوره، اختلال قاعدگی، ناباروری) باید به وجود ماکروپرولاکتین شک کرد. ماکروپرولاکتین یک فرم پلی‌مری پرولاکتین بوده که از نظر زیستی غیرفعال است. اکثر تست‌هایی که به صورت تجاری در دسترس هستند، قادر به شناسایی ماکروپرولاکتین نمی‌باشند، اما در صورت رسوب پلی‌اتیلن گلیکول ممکن است به میزان اندک آن را شناسایی کنند. میزان بروز مواردی که در آن ماکروپرولاکتین مسئول بخش قابل توجهی از هیپرپرولاکتینمی است ۱۰ تا ۲۰٪ تخمین زده شده است. اثر قلاب در مواردی که بیمار یک توده هیپوفیزی بسیار بزرگ دارد اما تنها افزایش خفیفی در پرولاکتین دیده می‌شود باید مدنظر قرار بگیرد. اثر قلاب که یک خطای آزمون است زمانی رخ می‌دهد که غلظت بسیار بالای پرولاکتین سرم آنتی‌بادی‌های تست ایمونورادیومتری دو جایگاه استاندارد را اشباع کرده و منجر می‌شود که سطح پرولاکتین به اشتباه پائین اندازه‌گیری شود. با اندازه‌گیری مجدد پرولاکتین در رقت $1:100$ نمونه سرم می‌توان بر این خطا چیره شد.

افزایش فیزیولوژیک پرولاکتین در بارداری، استرس فیزیکی یا احساسی، فعالیت ورزشی و تحریک دیواره قفسه‌سینه رخ می‌دهد. هیپرپرولاکتینمی خفیف تا متوسط (25 تا 200 ng/mL) در حضور یک توده هیپوفیزی بزرگ تر به احتمال زیاد در اثر یک تومور غیرمترشحه پرولاکتین که



شکل ۱-۶۴ مقطع کرونال و MRI مرتبط با آن از غده هیپوفیز و ساختارهای اطراف شامل عصب مغزی III (اکولوموتور)، IV (تروکلنار)، V1 (شاخه افتالمیک تری‌ژمینال)، V2 (شاخه ماگزیلاری تری‌ژمینال) و VI (ابدوسنس)، CC، شریان کاروتید (داخل غاری)، CS، سینوس غاری (چپ)؛ IC، شریان کاروتید داخلی؛ OC، کیاسمای بینایی؛ Pit، غده هیپوفیز؛ SS، سینوس اسفنوئید.

۵۰٪ تا ۸۰٪ زنان مبتلا دیده می‌شود. مردان ممکن است از کاهش میل جنسی و اختلال نعوظی شکایت داشته باشند که به علت هیپوگنادیسم ناشی از کاهش ترشح LH و FSH ایجاد می‌شوند. اما به طور معمول، تومور در مردان پس از بروز علائم فشاری تومور شامل سردرد، نقایص عصبی و تغییرات بینایی تشخیص داده می‌شود. گالاکتوره و ژنیکوماستی در مردان نادر هستند. به علت تظاهر زودرس نامنظمی قاعدگی‌ها در زنان، میکروپرولاکتینوماها در زنان شایع‌تر هستند؛ ماکروپرولاکتینوماها در مردان و زنان یائسه بیشتر

جدول ۶۴-۱ محور هورمونی هیپوفیز - ارگان هدف

Hypothalamic Hormone	Pituitary Target Cell	Pituitary Hormone Affected	Peripheral Target Gland	Peripheral Hormone Affected
Stimulatory				
Anterior Lobe of Pituitary Gland				
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Thyrotroph	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyroid gland	Thyroxine (T ₄) Triiodothyronine (T ₃)
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Somatotroph	Growth hormone (GH)	Liver	Insulin-like growth factor-I (IGF-I)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Gonadotroph	Luteinizing hormone (LH) Follicle-stimulating hormone (FSH)	Ovary Testis Ovary Testis	Progesterone Testosterone Estradiol Inhibin
Corticotropin-releasing hormone	Corticotroph	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Adrenal gland	Cortisol
Posterior Lobe of Pituitary Gland				
Vasopressin (AVP)			Kidney	
Oxytocin			Uterus Breast	
Inhibitory				
Somatostatin	Somatotroph	Growth hormone (GH)	Liver	IGF-I
	Thyrotroph	Thyroid stimulating hormone (TSH)	Thyroid	T ₄ and T ₃
Dopamine	Lactotroph	Prolactin (PRL)	Breast	

سبکی سر وضعیتی، سرگیجه و احتقان بینی است. به دلیل نگرانی‌هایی که در مورد اختلال در یچه‌های قلبی ایجاد شده در اثر مصرف کابریگولین، که در بیماران مبتلا به پارکینسون که تحت درمان با دوز بالای آن بوده‌اند، گزارش شده اکوکاردیوگرافی اولیه و سمع قلب مکرر در بیمارانی که بیش از ۲mg در هفته مصرف می‌کنند توصیه شده است. در بیمارانی که درمان طبی با آگونست‌های دوپامین را تحمل نمی‌کنند و یا به درمان پاسخ نمی‌دهند باید تومور را به روش ترنس‌اسفنوئیدال خارج کرد. در افراد مبتلا به میکروپرولاکتینوما بی علامت هیچ‌گونه درمانی نیاز نیست. مطالعات اخیر نشان می‌دهند در بیمارانی که به مدت ۲ سال سطح طبیعی پرولاکتین داشته‌اند و کسانی که با کاهش تدریجی دوز آگونست دوپامین، باقی‌مانده تومور در آنها مشاهده نشده است می‌توان بدون نگرانی آگونست دوپامین را قطع کرد. متعاقب قطع مصرف آگونست دوپامین سطح پرولاکتین باید تا ۱ سال هر ۳ ماه و پس از آن به طور سالانه کنترل شود. تنها در صورت بالا رفتن مجدد پرولاکتین باید MRI درخواست کرد. خطر عود پس از قطع دارو حدود ۲۶٪ تا ۶۹٪ است و به سطح اولیه پرولاکتین و اندازه تومور بستگی دارد.

باعث فشار روی ساقه انفاندیولار و مهار انتقال دوپامین به لاکتوتروف شده ایجاد شده است. سایر علل شایع هیپوبرولاکتینمی در جدول ۵-۶۴ نشان داده شده‌اند بعضی داروها مانند متوکلوپرامید و رسیپریدون می‌توانند منجر به افزایش پرولاکتین به بیش از ۲۰۰ng/mL شوند.

درمان و پیش‌آگهی

درمان پیشنهادی شامل درمان طبی با یک آگونست دوپامین - برومکریپتین یا کابریگولین - است. آگونست دوپامین در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به پرولاکتینوما باعث طبیعی شدن پرولاکتین، کاهش اندازه تومور و بازگشت عملکرد گنادی می‌شود. به دلیل تأثیر سریع و کارآمدی آگونست‌های دوپامین در درمان این تومورها در مواردی که ماکروپرولاکتینوما باعث نقص بینایی، نقایص عصبی یا اختلال عملکرد هیپوفیز شده باشد نیز به عنوان درمان اولیه از آن‌ها استفاده می‌شود.

کابریگولین، داروی جدیدتر، به سایر آگونست‌های دوپامین ارجح است زیرا در طبیعی کردن پرولاکتین و کاهش اندازه تومور کارآمدتر است و عوارض جانبی کمتری نیز دارد. شایعترین عوارض جانبی مشاهده شده در اثر مصرف آگونست‌های دوپامین شامل تهوع، استفراغ، احساس

جدول ۳-۶۴ تست‌های غربالگری برای اختلالات هیپوفیز

Disorder	Tests
Pituitary Tumor	
GH-secreting adenomas	IGF-1 OGTT: measure blood sugar and GH (0, 60, 120 min)
PRL-secreting adenomas	Basal serum prolactin
ACTH-secreting adenomas	24-hr urine-free cortisol and creatinine level 1-mg overnight dexamethasone suppression test 11 PM salivary cortisol Serum ACTH
TSH-secreting adenomas	Serum TSH, Free T ₄ , Free T ₃ , alpha subunit
Gonadotropin-secreting adenomas	FSH, LH, alpha subunit estradiol (women), testosterone (men)
Hypopituitarism	
GH deficiency	IGF-1 Glucagon stimulation test Arginine-GHRH (GHRH not available in the United States) Arginine-L-DOPA ITT
Gonadotropin deficiency	Women: basal estradiol, LH, FSH Men: 8 AM fasting testosterone (total, free), LH, FSH
TSH deficiency	Serum TSH, free T ₄
ACTH deficiency	8 AM fasting ACTH and cortisol Cosyntropin-stimulation test (1 µg and 250 µg)

ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ CRH، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ FSH، هورمون محرک فولیکولی؛ GH، هورمون رشد؛ GHRH، هورمون آزادکننده هورمون رشد؛ IGF-1، فاکتور رشد مشابه انسولین ۱؛ ITT، تست تحمل انسولین؛ LH، هورمون لوتئینه‌یزه‌کننده؛ OGTT، تست تحمل خوراکی گلوکز؛ T₄، تیروکسین؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ FTF، تست عملکرد تیروئیدی.

موارد کمبود یکی یا بیشتر از هورمون‌های هیپوفیز ایجاد می‌شود. بروز کم‌کاری هیپوفیز ۱۰ سال پس از رادیاسیون ناحیه زین حدود ۵۰٪ است.

تظاهرات بالینی. در کودکان دچار کمبود GH عقب‌ماندگی رشد، قد کوتاه و هیپوگلیسمی در حالت ناشتا بروز می‌کند. تظاهرات کمبود GH در بزرگسالی عبارت‌اند از: کاهش معدنی‌سازی استخوان، کاهش قدرت عضلانی و توان انجام فعالیت‌های ورزشی، کاهش توده بدون چربی بدن و افزایش توده چربی و چربی شکمی، عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین، پروفایل چربی غیرطبیعی شامل افزایش لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و سطوح تری‌گلیسرید به همراه کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، خلق پایین و اختلال در سلامت روانی اجتماعی.

جدول ۲-۶۴ شیوع تومورهای هیپوفیز

تومور	شیوع (%)
پرولاکتینوما	۴۰-۴۵
آدنوم گونادوتروف	۲۰
آدنوم سوماتوتروف	۱۰-۱۵٪
آدنوم کورتیکوتروف	۱۰-۱۵٪
آدنوم Null cell	۵-۱۰
آدنوم تیروتروف	۱-۲

هورمون رشد

تعریف

GH یک هورمون پلی‌پپتیدی تک زنجیره‌ای حاوی ۱۹۱ اسید آمینه است که توسط سوماتوتروف‌های هیپوفیز قدامی ساخته، ذخیره و ترشح می‌شود. ترشح GH توسط ۲ فاکتور مشتق از هیپوتالاموس تنظیم می‌شود: هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH) و سوماتواستاتین. GHRH آزاد شدن GH از سوماتوتروف را تحریک و سوماتواستاتین آن را مهار می‌کند. GH ترشح فاکتور رشد مشابه انسولین I (IGF-I) را از کبد تحریک می‌کند. IGF-I به صورت متصل به پروتئین در گردش خون وجود دارد؛ با وجود اینکه ۶ پروتئین متصل‌شونده در سرم وجود دارند بیش از ۸۰٪ IGF-I به پروتئینی به نام IGFBP3 متصل است. در دوران پس از تولد و بلوغ، GH و IGF-I در رشد طولی استخوان‌ها، بلوغ استخوانی و کسب توده استخوانی ضروری هستند. در بزرگسالی نیز این هورمون‌ها در حفظ ساختار اسکلت و توده استخوانی نقش مهمی دارند. GH هم‌چنین اثراتی بر متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین از طریق معکوس کردن عملکرد انسولین، افزایش لیپولیز و تولید اسید چرب آزاد و افزایش ساخت پروتئین دارد.

کمبود هورمون رشد

اپیدمیولوژی. کمبود GH با شروع در کودکی در اکثر موارد ایدیوپاتیک است اما ممکن است به علل ژنتیکی یا بدشکلی‌های آناتومیک مادرزادی در مغز یا ناحیه زین نیز رخ دهد. شایع‌ترین علت کمبود GH در بزرگسالان ماکروآدنوم هیپوفیز و درمان آن است؛ در این حالت در ۳۰٪ تا ۶۰٪

جدول ۴-۶۴ دلایل کاهش هورمون‌های غده هیپوفیز

دلایل	مثال‌ها
توده‌ای زین ترکی	ماکرو آدنوم هیپوفیز، Craniopharyngiomas
درمان تومورهای زین ترکی	جراحی هیپوفیز، هیپوتالاموس، رادیوتراپی، رادیوسرجری (gamma knife)
زیر زین ترکی یا هیپوتالاموس	هموکروماتوز، سارکوئیدوز، lymphocytic hypophysitis
بیماری‌های انفیلتراتیو	آسیب به سر، ترمای حوالی زایمان
تروما	سندرم شیهان
عروقی	مخدرها، گلوکوکورتيكوئیدها
داروها	قارچی، سل
عفونت‌ها	کمبود یک یا چند هورمون هیپوفیزی
ژنتیک	هیپوپلازی یا آپلازی هیپوفیز، ناهنجاری‌های خط وسط مغزی یا
تکاملی	جمجمه‌ای
زین ترکی خالی	

IGF-I به اشتباه پایین اندازه‌گیری شوند. در اطفال به علت تغییرات وسیعتر در سطوح IGF-I که ارتباطی با میزان واقعی GH ندارد بهتر است از تست‌های تحریکی استفاده شود. القا هیپوگلیسمی توسط انسولین (تست تحمل انسولین یا ITT)، تست تحریکی "استاندارد طلایی" است. هیپوگلیسمی علامتدار با سطح گلوکز سرم کمتر از ۴۵mg/dL یک محرک قوی برای ترشح GH است؛ پاسخ GH طبیعی در اطفال بیش از ۱۰ng/mL و در بزرگسالان بیش از ۵ng/mL است. به علت عدم دسترسی به GHRH در ایالات متحده، که در تحریک ترشح GH به اندازه ITT حساسیت و ویژگی دارد، تحریک با گلوکاگون به خصوص در بزرگسالان با بیماری ایسکمیک قلبی یا تشنج استفاده می‌شود. یک پاسخ طبیعی در تست تحریکی گلوکاگون به صورت حداکثر (پیک) GH بیش از ۳ng/mL در افراد با وزن عادی تعریف می‌شود اما در افراد چاق، از ۱cut off ng/mL استفاده می‌شود.

درمان و پیش‌آگهی. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) هورمون رشد ترکیب انسانی (hGH) را جهت درمان در هر دو جمعیت اطفال و بالغین توصیه کرده است.

1- Gold Standard

جدول ۵-۶۴ علل هیپرپرولاکتینوما

دلایل	مثال
داروها	متیل دوپا، استروژن، متوکلوپرامید، دومپریدون، نورولپتیک‌ها و داروهای ضد روان‌پریشی
آسیب ساقه هیپوتالاموس - انفیدیولار	بیماری‌های انفیلتراتیو (ساده‌کوئیدوز)، رادیاسیون به مغز، تروما، جراحی، تومورها
هیپوفیز	پرولاکتینوما، ماکروآدنومای هیپوفیزی غیرمترشحه پرولاکتین با اثر فشاری بر ساقه
medical	نارسایی کلیوی، هیپوتیروئیدی اولیه

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی. به دلیل ماهیت ضربانی ترشح GH از هیپوفیز یک نمونه‌گیری تصادفی برای اندازه‌گیری GH در تشخیص کمبود آن کمک‌کننده نیست. در بزرگسالانی که کمبود GH به علت تومور هیپوفیز و کم‌کاری هیپوفیز همراه با درگیری هر یک از ۳ هورمون دیگر هیپوفیزی دارند، سطح IGF-I پایین جهت تشخیص کمبود GH کافی است و نیازی به تست‌های تحریکی نیست. در صورت وجود سوءتغذیه، بیماری حاد، بیماری سلیاک، دیابت قندی خوب کنترل نشده و بیماری کبدی ممکن است سطوح

جدول ۶-۶ ویژگی‌های بالینی آکرومگالی

تغییر	تظاهرات
تغییرات سوماتیک	
تغییرات انتهاها	دست‌ها و پاهای بزرگ شده
تغییرات عضلانی اسکلتی	درد مفاصل پروگناتیسم (جلو آمدن فک) اختلال جفت‌شدگی (در دندان‌ها) سندرم تونل کارپال میوپاتی پروگزیمال
تغییرات پوستی	تعریق
تغییرات کولون	پولیپ کارسینوم
علائم قلبی عروقی	بزرگ شدن قلب فشار خون بالا
بزرگ اندرونگی (visceromegaly)	زبان تیروئید کبد
تغییرات درون ریز - متابولیک	
تولیدمثل	اختلالات قاعدگی گالاکتوره
متابولیسم کربوهیدرات	کاهش میل جنسی تحمل مختل گلوکز دیابت قندی
چربی‌ها	تری‌گلیسرید خون بالا

این درمان، در موارد فقدان کامل GH همراه با عقب‌ماندگی رشد شدید یا کمبود نسبی GH منجر به کوتاهی قد، استفاده می‌شود. قد کوتاه به صورت قد بیش از ۲/۵ انحراف معیار زیر میانگین کودکان طبیعی هم‌سن، سرعت رشد کمتر از صدک ۲۵، تأخیر سن استخوانی و قد پیش‌بینی شده در بزرگسالی کمتر از میانگین قد والدین تعریف می‌شود. شرایطی که در آنها FDA استفاده از GH را تأیید کرده عبارت‌اند از: سندرم ترنر، سندرم پرادر-ویلی، بیماری مزمن کلیوی، از دست رفتن عضلات ناشی از AIDS، کمبود ژن SHOX، سندرم نونان^۱ و کودکانی که برای سن بارداری کوچک متولد شده‌اند. در تشخیص کمبود GH در اطفال، ترکیبی از ارزیابی بالینی به همراه پاسخ ناکافی GH هیپوفیز به تست‌های تحریکی استفاده می‌شود. در کودکانی که اختلالات کمبود GH ندارند و یا کمبود نسبی GH دارند دوزهای بالاتر GH توصیه شده است.

در بزرگسالان hGH به صورت تزریق روزانه زیر جلدی و با دوز ۰/۱ تا ۰/۳ mg شروع می‌شود و سپس با توجه به پاسخ بالینی، عوارض جانبی و سطوح IGF-I، در فواصل ۶ هفته‌ای دوز آن افزایش داده می‌شود. منع مطلق استفاده از hGH درمانی در بزرگسالان شامل نئوپلاسم فعال، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و رتینوپاتی تکثیری دیابتی است. دیابت کنترل نشده و بیماری تیروئیدی درمان نشده نیز منبع نسبی دارند. عوارض جانبی GH درمانی اغلب گذرا و شامل درد مفاصل، احتباس مایع، سندرم تونل کارپال و عدم تحمل گلوکز هستند. عوارض جانبی دیگر در اطفال عبارت‌اند از: لغزش اپی‌فیز سر فمور و هیدروسفالی.

آکرومگالی یا افزایش ترشح هورمون رشد

تعریف و اپیدمیولوژی. آکرومگالی به صورت تحت‌اللفظی با بزرگ شدن غیرطبیعی انتهاهای اسکلت بدن تعریف می‌شود. این اختلال در اثر ترشح بیش از حد GH در بزرگسالی ایجاد می‌شود. در کودکان ترشح مزاد GH پیش از بسته شدن صفحه رشد اپی‌فیزی منجر به ایجاد ژیگانتیسم می‌شود. در هر دو اختلال علت تقریباً همواره یک تومور مترشح‌دهنده GH در هیپوفیز است. حدود ۳۰٪ آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده GH دو هورمونی هستند و پرولاکتین نیز ترشح می‌کنند. بروز آکرومگالی حدود ۲ تا ۴ نفر در هر ۱

میلیون جمعیت است و میانگین سنی در زمان تشخیص ۴۰ تا ۵۰ سال است. تومورهای مترشح‌دهنده GH در اثر گسترش کلونی‌وار تنها یک نوع سوماتوتروف یا مخلوط سوماتوموتروف‌ها ایجاد می‌شوند. اختلالات ژنتیکی مختلفی ممکن است در آدنوم‌های مترشح‌دهنده GH هیپوفیز دیده شود. ترشح بیش از حد GH در اثر هیپرپلازی سوماتوتروف و آدنوم‌های مترشح‌دهنده GH از جمله در بیماران مبتلا به سندرم مکن آلبرایت، نئوپلازی متعدد درون‌ریز نوع ۱ و ۲، کمپلکس کارنی و آلنوم منفرد هیپوفیز فامیلیال یافت می‌شود.

1- Noonan's Syndrome

2- Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

شدن سطوح IGF-I در ۴۰٪ تا ۶۸٪ بیماران می‌شود. حدود ۴۰٪ تا ۶۰٪ تومورها با انجام جراحی به تنهایی کنترل نمی‌شوند که علت آن تهاجم به سینوس غاری یا تهاجم داخل کپسولی داخل عنکبوتیه است. سایر گزینه‌های درمان عبارت‌اند از: درمان طی‌اولیه یا عمل جراحی اولیه جهت خارج کردن بخش عمده تومور و سپس درمان طی‌جهت کنترل هورمونی و / یا رادیوتراپی برای درمان باقی‌مانده تومور. رادیوتراپی به روش معمول می‌تواند در بیش از ۶۰٪ بیماران سطوح GH و IGF-I را به حد طبیعی برساند. اما حداکثر پاسخ به درمان در طول ۱۰ تا ۱۵ سال به دست می‌آید. رادیوتراپی متمرکز تک دوز گامانایف^۲ میزان پسرفت ۲۹٪ تا ۶۰٪ در ۵ سال دارد. در بیش از ۵۰٪ بیماران در طول ۵ تا ۱۰ سال پس از رادیوتراپی کم کاری هیپوفیز مشاهده می‌شود.

در حال حاضر سه دسته دارویی برای درمان آکرومگالی استفاده می‌شوند: آگونیست‌های دوپامین، لیگاند‌های گیرنده سوما‌تواستاتین (SRL) مانند اکتروتااید و لانتروتااید پاسیروتااید، و آنتاگونیست‌های گیرنده GH. اثر اصلی SRLها (به جز پاسیروتااید که بر روی گیرنده‌های زیر گروه ۵، ۳، ۲، ۱ اثر می‌کند) بر روی گیرنده سوما‌تواستاتین زیر گروه ۲ و ۵ است که باعث کاهش ترشح GH از تومور می‌شود. در آکرومگالی، SRLها به عنوان خط اول درمان، در زمان پایین بودن احتمال بهبودی با جراحی، پس از درمان ناموفق ترشح بیش از حد GH با جراحی، هم‌چنین جهت کنترل کامل یا نسبی GH و IGF-I در هنگام انتظار برای رادیوتراپی و جهت دریافت بهترین نتیجه از آن، کاربرد دارند. SRLها سطوح GH و IGF-I را در ۴۰٪ تا ۶۵٪ بیماران طبیعی می‌کنند و در حدود ۵۰٪ موارد نیز باعث کاهش اندازه تومور می‌شوند. عوارض جانبی SRLها شامل اسهال، کرامپ شکمی، نفخ و سنگ کیسه صفرا (۱۵٪) هستند.

تنها آنتاگونیست گیرنده GH موجود، پگویزومانت^۳ است. این دارو با بلوک کردن گیرنده‌های GH موجود در کبد باعث بلوک شدن فعالیت محیطی GH می‌شود. پگویزومانت در بیمارانی که علیرغم دریافت دوز حداکثر SRLها افزایش

تظاهرات بالینی. آکرومگالی یک بیماری نادر است و سیر تغییرات علائم و نشانه‌های آن آرام و تدریجی است. به طور معمول از زمان شروع اولین علائم و نشانه‌ها تا زمان تشخیص بیماری حدود ۸ تا ۱۰ سال طول می‌کشد که در طول این زمان بسیاری از بیماران برای بسیاری ناهنجاری‌های متابولیک و بیمارمندی‌های^۱ ناشی از GH مازاد تحت درمان‌های طبی و جراحی قرار می‌گیرند. یافته‌های بالینی مشخصه این بیماری شامل تغییرات فیزیکی استخوان و بافت نرم به همراه اختلالات متعدد درون ریز و متابولیک است (جدول ۶-۶۴).

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی. در اکثر بیماران مبتلا به آکرومگالی می‌توان از اندازه‌گیری IGF-I سرم جهت تشخیص GH مازاد استفاده کرد. یک روش دیگر، تست تحمل خوراکی گلوکز با ۱۰۰g گلوکز است. به طور طبیعی گلوکز سطح GH را تا کمتر از ۱ng/mL پس از ۲ ساعت سرکوب می‌کند. در بیماران مبتلا به آکرومگالی سطوح GH به طور متناقض ممکن است بالا بروند، بدون تغییر باقی بمانند و یا کاهش پیدا کنند اما به سطح کمتر از ۱ng/mL نرسند. اغلب بیماران مبتلا به آکرومگالی تومور هیپوفیزی مترشحه GH دارند و حدود ۷۰٪ موارد آکرومگالی توسط ماکروآدنوم‌های هیپوفیز ایجاد می‌شود. به ندرت ترشح بیش از حد GH ناشی از تومورهای نابه‌جای ترشح‌کننده GHRH شامل هامار توم هیپوتالاموس و گانگلیوسیتوما هیپوتالاموس، تومورهای سلول جزیره پانکراس، کارسینوم سلول کوچک در ریه، کارسینوئید، آدنوم‌های آدرنال و فئوکروموسیتوم است. ترشح نابجای GH هم‌چنین از سرطان‌های پانکراس، ریه و پستان نیز گزارش شده است.

درمان و پیش‌آگهی. درمان آکرومگالی نیازمند درمان تومور و طبیعی ساختن سطوح GH و IGF-I، به همراه رسیدگی به بیمارمندی‌ها و اختلالات متابولیک ایجاد شده در اثر مازاد GH است. در درمان باید از روش‌های مختلف جهت کنترل مناسب بیماری استفاده کرد. درمان اولیه تقریباً همیشه جراحی ترنس‌سفنوئیدال است که میزان بهبودی کامل در آن به طور مستقیم با اندازه تومور مرتبط است. در بیماران با میکروآدنوم‌های داخل زین میزان بهبودی کامل با جراحی ۷۵٪ تا ۹۵٪ است. حتی در بیماران با ماکروآدنوم‌های غیرمهاجم، خارج کردن به روش جراحی منجر به طبیعی

1- Morbidities

2- Focused Single-dose Gamma Knife Radiotherapy

3- Pegvisomant

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی. کم‌کاری ثانویه تیروئید با سطوح پایین T_4 آزاد همراه مقادیر پایین یا طبیعی (اما غیر متناسب) TSH تعریف می‌شود. تشخیص افتراقی سندرم یوتیروئید بیمار است که اغلب در شرایط یک بیماری حاد دیده می‌شود. این سندرم نیاز به هیچ مداخله‌ای ندارد و تکرار آزمایش پس از رفع بیماری حاد، مقادیر طبیعی را نشان خواهد داد.

درمان و پیش‌آگهی. درمان مانند کم‌کاری اولیه تیروئید مبتنی بر جایگزینی هورمون‌های تیروئید است. اندازه‌گیری T_4 آزاد به جای TSH جهت راهنمای اصلاح درمان استفاده می‌شود. نارسایی زمینه‌ای آدرنال باید همواره رد شود و در صورت وجود پیش از شروع درمان کم‌کاری ثانویه تیروئید درمان شود. با این کار از ایجاد یک کریز آدرنال جلوگیری خواهیم کرد.

تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH

تعریف و اپیدمیولوژی. تومورهای هیپوفیزی مترشح TSH ندارند و با آزاد شدن نامتناسب TSH که نسبت به مکانیسم فیدبک منفی هورمون‌های تیروئید آزاد شده از غده تیروئید مقاوم است مشخص می‌شوند. شیوع آدنوم‌های هیپوفیزی مترشح TSH در جمعیت عمومی ۱ تا ۲ مورد در هر میلیون نفر است. پاتونز تومورهای هیپوفیزی مترشح TSH ناشناخته است.

تظاهرات بالینی. شایع‌ترین سن بروز بیماری در دهه پنجم عمر است و در مردان و زنان تفاوتی ندارد. علائم اولیه ممکن است ناشی از اثر توده‌ای تومور باشند و یا به طور شایع‌تر، علائم و نشانه‌های پرکاری تیروئید شامل کاهش وزن، ترمور، عدم تحمل گرما و اسهال ایجاد شود. گواتر منتشر در حدود ۸۰٪ بیماران مشاهده می‌شود. در بسیاری از مواقع این تومورها در ابتدا به اشتباه به عنوان پرکاری اولیه تیروئید تشخیص داده می‌شوند و بیماران به اشتباه با ید رادیواکتیو تحت درمان قرار می‌گیرند. در برخی موارد TSH مترشح از این تومورها از نظر زیستی غیرفعال است و تومور به عنوان یک یافته اتفاقی در مطالعات تصویربرداری شناسایی می‌شود.

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی. تشخیص براساس بالا بودن TSH و زیرگروه آلفا و یا مقادیر طبیعی اما

پایدار سطوح IGF-I دارند کاربرد دارد. این دارو در درمان آکرومگالی بسیار موثر است و در ۹۷٪ بیماران سطوح IGF-I را طبیعی می‌کند؛ افزایش گذرا در آنزیم‌های عملکرد کبدی در ۲۵٪ از افراد درمان شده و رشد تومور در کمتر از ۲٪ آنها دیده می‌شود. پس از شروع پگوزمانت، سطوح GH معمولاً بالا بوده و دیگر در مسیر درمانی کمک‌کننده نیستند.

کابروگولین کارآمدترین آگونیست دوپامین در درمان آکرومگالی است اما در کمتر از ۱۰٪ بیماران موثر است و در تومورهای مترشحه PRL و GH به صورت همزمان بهترین تأثیر را دارد.

هورمون محرک تیروئید

تعریف

TSH یک گلیکوپروتئین مترشحه از سلول‌های تیروتروف هیپوفیز قدامی است. این گلیکوپروتئین از بخش‌های آلفا و بتا تشکیل شده است و بخش بتا فعالیت بیولوژیک خاص آن را فراهم می‌کند. آزاد شدن آن توسط TRH (تحریکی) و سوماتواستاتین (مهارتی) تنظیم می‌شود. علاوه بر این، تحت فیدبک منفی از هورمون‌های تیروئیدی آزاد شده از غده تیروئید نیز قرار می‌گیرد. بررسی محور تیروئید - هیپوتالاموس نیازمند بررسی سطح TSH و همچنین هورمون‌های تیروئیدی آزاد شده از غده تیروئید است (مانند تیروکسین [T4] و تری‌یدوترونیز [T3]).

کمبود TSH

تعریف و اپیدمیولوژی. کمبود TSH منجر به کم‌کاری تیروئید ثانویه می‌شود؛ کاهش ترشح TSH از هیپوفیز باعث می‌شود غده تیروئید به مقدار کافی برای آزادسازی هورمون‌های تیروئیدی تحریک نشود. شیوع کمبود TSH حدود ۱ در هر ۸۰,۰۰۰ تا ۱۲۰,۰۰۰ نفر تخمین زده شده است. دلایل شایع‌تر کمبود TSH را می‌توانید در جدول ۶-۴، به شکل لیست دلایل کم‌کاری هیپوفیز بیاید.

تظاهرات بالینی. علائم و نشانه‌های معمول کم‌کاری هیپوفیز عبارت‌اند از افزایش وزن، خستگی، عدم تحمل سرما و یبوست. در صورتی که این وضعیت ناشی از یک تومور ناحیه زین باشد ممکن است بسته به اندازه تومور علائم فشار توده‌ای نیز مشاهده شوند.