

فهرست

فصل ۱	محور هیپوفیز - هیپوتالاموس ۷
فصل ۲	اختلالات غده آدرنال ۱۹
فصل ۳	تولید مثل مردان ۳۳
فصل ۴	چاقی (Obesity) ۴۱
فصل ۵	اختلالات متابولیسم چربی ۵۱
فصل ۶	سوء تغذیه در بیماران بستری ۶۷
فصل ۷	بیماری‌های غده تیروئید ۷۱
فصل ۸	دیابت شیرین ۱۱۱
فصل ۹	هیپوگلیسمی ۱۵۹
فصل ۱۰	سندرم متابولیک ۱۶۷

محور هیپوفیز - هیپوتالاموس

غده هیپوفیز با وزن 600 mg در ساختمان استخوانی شکل به نام زین ترکی (Sella turcica) قرار دارد و از دو بخش تشکیل شده است:

۱ بخش قدامی یا adenohypophysis = ۸۰٪ کل هیپوفیز

۲ بخش خلفی یا neurohypophysis = ۲۰٪ کل هیپوفیز

هیپوفیز از طریق یک ساقه قیف مانند به هیپوتالاموس وصل شده است. در بالای کیاسمای بینایی و در دو طرف آن سینوس وریدی cavernous قرار دارد در داخل سینوس کاورنوس، شریان کاروتید داخلی و اعصاب کرانیال تری ژمینال و VI و IV و III قرار دارند. اگر هیپوفیز به دلیل آدنوم بزرگ شود می‌تواند به ساختمان‌های اطراف خود فشار وارد کند و سبب افتالموپلژی و یا کوری از نوع Bitemporal hemianopsy شود.

❖ **هیپوفیز قدامی ۶ هورمون تولید می‌کند شامل:** GH، FSH، LH، TSH، ACTH و prolactin. این هورمون‌ها تروفیک هستند و توسط هیپوتالاموس از طریق سیستم عروقی پورتال فعال یا مهار می‌شود.

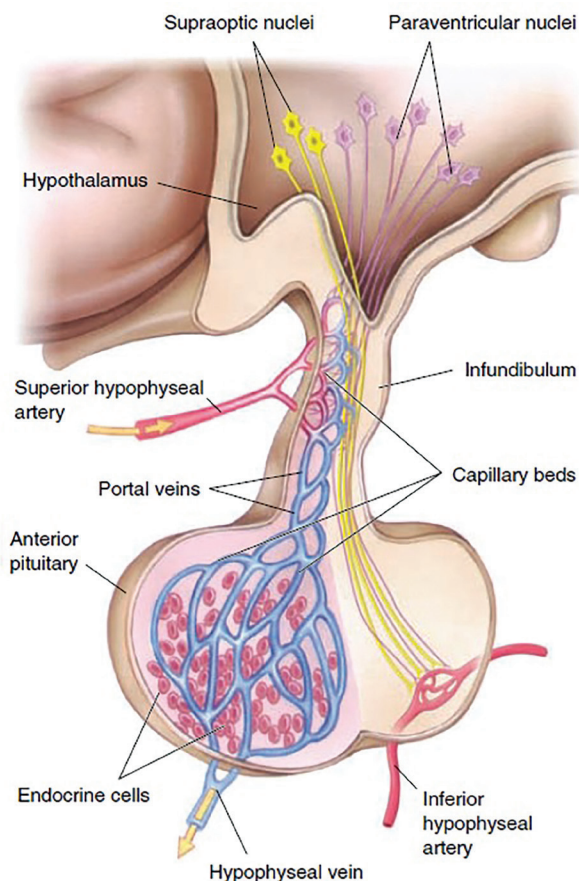
GHRH ← تحریک GH

TRH ← تحریک TSH

CRH ← تحریک ACTH

GNRH ← تحریک LH و FSH

Dopamine ← مهار Prolactin



پس دقت کنید که با ترشح دوپامین، پرولاکتین مهار می‌شود. هیپوفیز خلفی محل ذخیره و ترشح دو هورمون اکسی‌توسین و وازوپرسین (AVP یا ADH) که در هیپوتالاموس ساخته می‌شوند می‌باشد. بهترین روش مشاهده و بررسی هیپوفیز، MRI با کنتراست گادولینیوم است. در حالت نرمال در نمای Vertical لبه صاف دارد با طول حداکثر 8-10 mm و هیپوفیز خلفی در فاز MRI T₁ به شکل یک نقطه براق (bright spot) از هیپوفیز قدامی قابل افتراق است.

تومورهای هیپوفیز

۱۵-۱۰ درصد تومورهای مغزی و اغلب آدنوم (خوش خیم) هستند. در ۲۰-۱۰ درصد بررسی‌های رادیولوژیک به طور تصادفی یافت می‌شوند. اغلب آدنوم‌ها nonsecretory و بدون علامت هستند. اگر سایز آدنوم بالای یک سانتی‌متر باشد به آن ماکروآدنوم گفته می‌شود. شایع‌ترین آدنوم سکرِتوری هیپوفیز آدنوم پرولاکتینوما می‌باشد. آدنوم‌ها امکان دارد اثرات فشاری ایجاد کنند. مثل سردرد، اختلالات میدان دید و فلج اعصاب مثل کرانیال یا افتالموپلژی و درد صورت به دلیل فشار بر عصب تری‌ژمینال. گاهی آدنوم سبب تخریب بافت سالم هیپوفیز و پان هیپوپیتئوتتری می‌شود.

پرولاکتینوما

هیپوتالاموس با ترشح دوپامین در حالت نرمال ترشح پرولاکتین را مهار می‌کند.

◀ **عوامل زیر به طور طبیعی سبب افزایش ترشح پرولاکتین می‌شوند:**

TRH، استروژن، AVP، VIP، اکسی‌توسین و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، بارداری، شیردهی، ورزش و تروما به قفسه سینه. عوامل غیرطبیعی زیر سبب هیپرپرولاکتینمی می‌شوند:

متیل دوپا، استروژن‌ها، متوکلوپرامید، دومپریدون، داروهای آنتی‌سایکوتیک و نورولپتیک‌ها، اختلالات ارتشاحی به هیپوفیز سارکوئیدوز، رادیوتراپی به مغز، تروما، جراحی، نارسایی کلیه و هیپوتیروئیدی اولیه تومور و ضایعات عروقی که بر ساقه یا Stalk هیپوفیز فشار وارد می‌کنند و سبب مهار ترشح دوپامین می‌شوند (Stalk compression). شایع‌ترین تومور مترشح هیپوفیز (۴۰-۵۰٪) پرولاکتینوما است و در زنان سنین ۳۵-۲۵ سال شایع‌تر است.

علائم بالینی در زنان به صورت پرپیوره‌های نامنظم، گالاکتوره و نازایی؛ و در مردان به صورت کاهش میل جنسی و اختلال erection شایع‌ترین علائم هستند که به دلیل ایجاد هیپوگنادیسم ثانویه (کاهش LH و FSH) می‌باشد. گالاکتوره و ژنیکوماستی در مردان نادر است. به دلیل تغییرات پرپیود در زنان اغلب به صورت میکروآدنوم و در مردان به صورت ماکروآدنوم تشخیص داده می‌شود.

به طور شایع پرولاکتینوما اغلب پس از ایجاد اثرات فشاری مثل سردرد، اختلالات بینایی و یا فلج نکته عصبی تشخیص داده می‌شود.

◀ **تشخیص:** اگر سطح پرولاکتین $< 250 \frac{mg}{ml}$ در هر لحظه از شبانه‌روز باشد برای پرولاکتینوما تشخیصی است. سطح پرولاکتین با اندازه تومور ارتباط دارد سطوح پایین‌تر در آدنوم‌های کوچک‌تر امکان دارد دیده شود. برای تشخیص پرولاکتینوما نیاز به انجام تست‌های تأییدی یا دینامیک نمی‌باشد. دو اختلال آزمایشگاهی در پرولاکتینوما امکان دارد دیده شود.

« ماکروپرولاکتینوما

علائم بالینی کم + سطوح پایین پرولاکتین سرم + وجود یک آدنوم در هیپوفیز است. در این اختلال بیشتر پرولاکتین موجود در خون به صورت پلی‌مر یا بی‌اثر است و تست‌های روتین آزمایشگاهی این فرم را نمی‌توانند اندازه‌گیری کنند و باید سرم بیمار را با اتیلن گلیکول ترکیب کرد تا فرم پلی‌مر به مونمر تبدیل شود. این حالت در ۱۰-۲۰٪ موارد پرولاکتینوما دیده می‌شود.

Hook effect

علائم بسیار شدید دارد + آدنوم هیپوفیز ولی سطح پرولاکتین خون زیاد بالا نیست. علت این حالت سطح بسیار بالای پرولاکتین سرم است که سبب اشباع اندیکاتورهای تشخیصی می‌شود و به طور کاذب سطح پرولاکتین پایین گزارش می‌شود و باید سرم بیمار را تا $\frac{1}{100}$ رقیق کرد.

شایع‌ترین علت ثانویه هیپرپرولاکتینمی اول مصرف داروها، دوم هیپوتیروئیدی است.



سطح بالای کم تا متوسط پرولاکتین (۲۵-۲۰۰mg) در حضور یک توده بزرگ هیپوفیزی به احتمال زیاد ناشی از اثر فشاری تومور به ساقه هیپوفیز (Stalk effect) و مهار ترشح دوپامین است.



درمان: درمان انتخابی استفاده از آگونیست‌های دوپامینی مثل کابرگولین و بروموکریپتین است که در ۸۰٪ موارد به سرعت باعث کاهش سایز آدنوم، کاهش پرولاکتین و بهبود علائم می‌شوند.

حتی در موارد ماکروآدنوما وجود علائم بینایی، عوارض عصبی و یا اختلال عملکرد هیپوفیزی اولین اقدام درمان دارویی می‌باشد. بهترین انتخاب قرص کابرگولین به دلیل عوارض کم است. عوارض آن: حالت تهوع، استفراغ، سیاهی رفتن جلوی چشم، سرگیجه و احتقان بینی در افراد مسن و با سابقه پارکینسون که دوز هفتگی بالای ۲۰mg استفاده می‌کنند احتمال ایجاد اختلال در یچه‌ای قلب در مصرف کابرگولین وجود دارد.

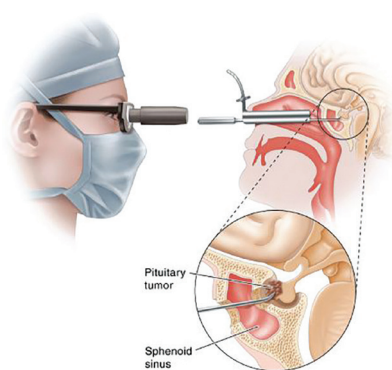
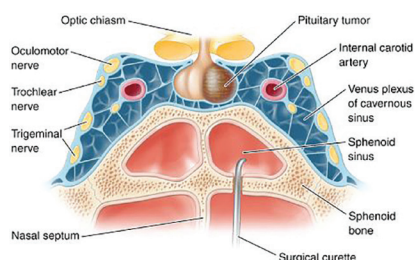


افرادی که میکروپرولاکتینوما دارند و بدون علامت هستند اندیکاسیون درمان ندارد.



اندیکاسیون‌های جراحی پرولاکتینوما

- ۱ عدم تحمل درمان دارویی
- ۲ عدم پاسخ به دارودرمانی



« تا چه زمانی دارو مصرف شود؟ »

اگر بیمار با مصرف دارو تا ۲ سال سطح پرولاکتین طبیعی داشت و تومور قابل رویت در MRI نداشت می‌توان دارودرمانی را قطع کرد و سپس هر سه ماه سطح پرولاکتین اندازه‌گیری شود و سپس سالیانه تکرار شود و در طی این مدت تا یک سال نیاز به MRI نیست مگر اینکه مجدداً سطح پرولاکتین بالا رود. احتمال عود پس از قطع دارو ۲۶-۶۹ درصد است.

GH (Growth Hormone)

هورمون رشد توسط سلول‌های سوماتوتروپین ترشح می‌شود. ترشح GH توسط GHRH تحریک و توسط سوماتواستاتین مترشحه از هیپوتالاموس مهار می‌شود. GH نیمه عمر کوتاه و ترشح ضربانی دارد، GH سبب ترشح هورمونی به نام (IGF.1) – 1 (Insuline – Like growth factor – 1) از کبد می‌شود. IGF-1 به پروتئین حمل‌کننده IGF_1BP_3 متصل شده و به سلول‌های هدف منتقل می‌شود. GH در دوران پس از تولد و بلوغ باعث افزایش رشد طول استخوان، بلوغ اسکلتی و افزایش توده استخوانی و در بالغین سبب استحکام اسکلتی و حفظ توده استخوانی می‌شود. GH اثرات متابولیکی برعکس انسولین دارد و سبب افزایش لیپولیز و بالا رفتن سطح FFAها، پروتئولیز و گلیکوزنولیز می‌شود.

« کمبود هورمون رشد »

علت کمبود GH در دوران کودکی اغلب ایدیوپاتیک و یا به دلیل اختلالات ژنتیکی است. در بالغین شایع‌ترین علت آن ماکروآدنومای هیپوفیزی و عوارض درمان آن می‌باشد. کمبود ایزوله GH نادر است و اغلب کم‌کاری کل غده هیپوفیز وجود دارد. در ۵۰٪ موارد ۱۰ سال پس از رادیوتراپی مغز احتمال نارسایی هیپوفیزی وجود دارد.

👉 **علائم بالینی:** در کودکان: توقف رشد، کوتاه‌قدی، هیپوگلیسمی صبحگاهی

👉 **در بالغین:** کاهش در توده عضلانی، قدرت بدنی، دانسیته استخوانی، توان عضلانی و توده عضلانی؛ ولی چربی بدن و چربی شکم زیاد می‌شوند. عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، افسردگی، افزایش LDL و TG و کاهش HDL از علائم آزمایشگاهی هستند.

👉 **تشخیص:** به دلیل نیمه‌عمر بسیار کوتاه و ترشح ضربانی GH، اندازه‌گیری یک بار آن ارزشمند نیست و بهترین تست Screening کمبود GH، اندازه‌گیری سطح IGF-1 است که نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد.

در موارد زیر سطح IGF-1 به طور کاذب پایین است:



سوء تغذیه، بیماری‌های حاد، سلیاک، دیابت بد کنترل شده و اختلالات کبدی. برای تأیید پایین بودن واقعی سطح GH باید پس از تست اسکرین از تست تحریکی تحمل انسولین (Insuline tolerance test) که استاندارد طلایی است استفاده شود در این تست با تزریق انسولین رگولار وقتی BS به کمتر از ۴۵ میلی‌گرم برسد در کودکان باید سطح GH بالاتر از $10\mu g/l$ و در بالغین بالاتر از $5\mu g/l$ برسد و اگر کمتر از این مقادیر باشد نشانه کمبود GH است، این تست به دلیل عوارض خصوصاً در بالغین یا بیماری زمینه‌ای زیاد کاربرد ندارد. سایر تست‌های تحریکی عبارتند از GHRH و تست گلوکاگون. در بالغین با سابقه ایسکمی قلبی و تشنج بهترین تست، تست تحریکی گلوکاگون است.

« درمان کمبود GH

درمان استاندارد استفاده از GH نو ترکیب (hGH) است که اندیکاسیون‌های استفاده از hGH در کودکان و بالغین عبارتند از: کمبود مطلق GH، کمبود نسبی GH به همراه کوتاهی قد (قد کوتاه‌تر از ۲۵ پرستایل یا زیر ۲/۵ انحراف معیار)، تأخیر در رشد استخوانی، سندرم ترنر، نارسایی مزمن کلیه، تحلیل عضلانی ناشی از ایدز، تولد کوچک‌تر از سن بارداری.

◀ **عوارض hGH:** اغلب موقت هستند و عبارتند از: آرترالژی، احتباس مایع و ادم، سندرم تونل کارپال و عدم تحمل گلوکز و در کودکان هیدروسفالی و لغزش

◀ **کنترا اندیکاسیون‌های مطلق hGH:** سرطان فعال، بالا بودن فشار مغزی، رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی

◀ **کنترا اندیکاسیون‌های نسبی hGH:** دیابت و بیماری تیروئید کنترل نشده

« آکرومگالی

افزایش ترشح GH قبل از بسته شدن صفحه رشد سبب ایجاد ژیگانتیسم و در بالغین سبب آکرومگالی می‌شود و شایع‌ترین علت آن تومور هیپوفیز است. در ۳۰٪ موارد دو هورمون ترشح می‌شود که به طور شایع پرولاکتین می‌باشد. سن شایع آکرومگالی ۴۰-۵۰ سالگی است.

◀ **علائم بالینی:** ایجاد علائم بالینی آکرومگالی بسیار آهسته و خفیف هستند به طوری که به طور متوسط از شروع علائم تا تشخیص ۸-۱۰ سال طول می‌کشد و اغلب علائم پوستی، مخاطی و اندوکرینی متعددی ایجاد می‌شود.

TABLE 1-1: Clinical Features of Acromegaly	
Change	Manifestations
Somatic Changes	
Acral changes	Enlarged hands and feet
Musculoskeletal changes	Arthralgias Prognathism Malocclusion Carpal tunnel syndrome
Skin changes	Sweating Skin tags Nevi
Colon changes	Polyps Carcinoma
Cardiovascular symptoms	Cardiomegaly Hypertension
Visceromegaly	Tongue Thyroid Liver

Endocrine-Metabolic Changes	
Reproduction	Menstrual abnormalities Galactorrhea Decreased libido
Carbohydrate metabolism	Impaired glucose tolerance Diabetes mellitus Insulin resistance
Lipids	Hypertriglyceridemia

❖ **تشخیص:** اولین اقدام اندازه‌گیری سطح IGF-1 است. اگر بالا بود قدم دوم تست تأییدی است که از تست تحمل گلوکز استفاده می‌شود. ۷۵ گرم گلوکز خوراکی تجویز می‌شود و پس از دو ساعت سطح GH اندازه‌گیری می‌شود. در حالت نرمال باید مقدار آن به کمتر از ۱ میکروگرم برسد ولی در آکرومگالی یا تغییر نمی‌کند، یا بالاتر می‌شود و یا کم می‌شود ولی به زیر 1mg نمی‌رسد. ۳۰ درصد علت آکرومگالی ترشح اکتوپیک GH خارج از هیپوفیز است مثل تومورهای پانکراس، آدرنال، فئوکروموسیتوم و سرطان ریه و پستان.

❖ **درمان:** درمان اصلی و اولیه آکرومگالی جراحی و تخلیه آدنوم از طریق ترانس اسفنوئید هیپوفیزکتومی است، که در موارد میکروآدنوم درمان قطعی ۷۵-۹۵٪ و در موارد ماکروآدنوم ۴۰-۷۰٪ است. در موارد غیرقابل عمل و یا نوبت عمل طولانی و یا عود پس از جراحی می‌توان از رادیوتراپی مغز و یا دارودرمانی استفاده کرد.

❖ داروهای مؤثر عبارتند از:

- ۱ آگونیست‌های دوپامین مثل کابرگولین که اثر کمی دارد و در موارد ترشح همزمان GH و پرولاکتین استفاده می‌شود.
- ۲ آگونیست‌های سوماتواستاتین مثل اوکتروتاید، Lanreotid و pasireotide. این ترکیبات دارویی خط اول هستند. عوارض این داروهای شامل اسهال، کرامپ شکمی، نفخ و سنگ کیسه صفرا می‌باشد.
- ۳ مهارکننده‌های گیرنده GH (مثل Pegvisomat) در کبد. این دارو خط دوم درمانی قرار دارند و در ۹۷٪ سبب نرمال شدن IGF-1 می‌شود. پس از شروع این دارو سطح GH به طور موقت بالا می‌رود لذا اندازه‌گیری GH معیار خوبی جهت پاسخ به درمان نمی‌باشد.

اختلالات TSH

TSH توسط TRH تحریک و توسط سوماتواستاتین مهار می‌شود. TSH دارای دو ساب یونیت آلفا و بتا است که زنجیره بتا فعالیت بیولوژیک دارد. کمبود ترشح TSH اغلب در زمینه کم‌کاری هیپوفیز است؛ لذا چندین هورمون به طور همزمان کم هستند و علائم هیپوتیروئیدی ثانویه (کمبود TSH) شبیه اولیه است مثل اضافه وزن، خستگی، عدم تحمل سرما و بیوست. در هیپوتیروئیدی ثانویه سطح FT₄ پایین، TSH پایین و یا به طور غیرطبیعی نرمال است. چون اگر FT₄ پایین باشد باید TSH بالا رود پس نرمال بودن TSH در شرایط FT₄ پایین غیرطبیعی است.

مهم‌ترین تشخیص افتراقی هیپوتیروئیدی ثانویه Euthyroid sick syndrome است که در بیماری‌های حاد به وجود می‌آید و نیاز به درمان ندارد و پس از رفع بیماری حاد باید تست‌های تیروئیدی مجدد چک شوند. درمان شبیه هیپوتیروئیدی اولیه، تجویز قرص لووتیروکسین است ولی معیار تنظیم دوز دارو باید FT₄ باشد نه TSH و باید سطح FT₄ بالای نیمه نرمال باشد. اگر نارسایی همزمان آدرنال وجود داشته باشد ابتدا باید اختلال آدرنال درمان شود سپس لووتیروکسین تجویز شود.

« تومورهای ترشح‌کننده TSH

آدنوم‌های بسیار نادری هستند و سبب هیپرتیروئیدی ثانویه و علائم فشاری آدنوم می‌شود. کاهش وزن، اسهال، ترمور و عدم تحمل به گرما، گواتر بزرگ (در ۸۰٪ موارد) از علائم شایع هستند لذا گاهی به طور اشتباه با ید رادیواکتیو درمان می‌شوند. سطح $TSH - \alpha$ ، T_3 و T_4 توتال و آزاد بالا می‌رود. (دقت کنید در تشخیص آدنوم TSH، ساب یونیت آلفا باید اندازه‌گیری شود)

به دلیل بالا بودن شیوع آدنوم‌های غیرترشحي و بدون علامت هیپوفیز که به آن‌های Incidentaloma گفته می‌شود انجام MRI مغزی فقط پس از تأیید آزمایشگاهی هیپرتیروئیدی ثانویه باید انجام شود.

« درمان آدنوم TSH

درمان اصلی واویلج جراحی آدنوم از راه ترانس اسفنوئیدال است در موارد کنتراندیکاسیون جراحی می‌توان از رادیوتراپی مغز استفاده کرد. دارو درمانی خط اول آنالوگ‌های سوماتواستاتین مثل اوکتروتايد و لانتروتاید خصوصاً در عود پس از جراحی هستند که هم سایز تومورها را کوچک می‌کنند هم سطح هورمون‌ها را طبیعی می‌کنند.

ACTH

یک پیش‌ساز به نام «پرو اپیو ملانو کورتیکوئید» (POMC) در هیپوفیز ساخته می‌شود که سپس به سه هورمون ACTH، ملاتونین و اپیوئید تبدیل می‌شود. ACTH توسط CRH کنترل می‌شود. در آدنوم‌های ACTH به دلیل ساختمان مشترک با ملاتونین، پیگمان‌سازی و تیره شدن پوست به وجود می‌آید.

« کمبود ACTH

کمبود ACTH سبب کاهش ترشح کورتیزول و آندروژن‌ها از غده آدرنال می‌شود ولی اثری روی آلدوسترون ندارد چون آلدوسترون توسط سیستم RAAS کنترل می‌شود. شایع‌ترین علت هیپوکورتیزولیسم مصرف طولانی و سپس قطع استروئید است و علت ثانویه (کمبود ACTH) و ثالثیه (کمبود CRH) بسیار نادر هستند.

⚡ علائم بالینی نارسایی اولیه و ثانویه شبیه هم هستند، مثل: کاهش وزن، خستگی، ضعف عضلانی، تهوع و استفراغ، اسهال و درد شکم، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، هیپوناترمی، هیپوگلیسمی، آنمی و ائوزینوفیلی

هیپوکالمی و پیگمانتاسیون پوستی فقط در هیپوکورتیزولی اولیه (نارسایی آدرنال) دیده می‌شود چون سطح ACTH بالا است و سطح آلدوسترون پایین است.

⚡ تشخیص: اگر سطح کورتیزول ناشتا ۸ صبح کمتر از ۳ میکروگرم و مقدار ACTH پایین باشد تشخیص نارسایی آدرنال ثانویه قویاً مطرح است و اگر مقدار کورتیزول بالای ۱۰ میکروگرم باشد نارسایی آدرنال رد می‌شود. برای تأیید تشخیص نارسایی آدرنال باید از تست تحریکی ACTH یا تست Cosyntropine استفاده کرد. پس از تزریق کوزینتروپین که ACTH صناعی است، اگر مقدار کورتیزول سرم پس از یک ساعت بیشتر از ۱۴ میکروگرم شد نشانه پاسخ نرمال است.



کمبود طولانی مدت ACTH سبب آتروفی کورتکس آدرنال می‌شود. لذا در نارسایی آدرنال اولیه (آدیسون) و ثانویه تست کوزینتروپین منفی است و این تست نمی‌تواند نارسایی اولیه را از ثانویه افتراق دهد.

◀ **درمان:** هیدروکورتیزون 10mg صبح و 5mg شب یا قرص پردنیزولون 5mg / 7-5 روزانه درمان اولیه است. در موارد کمبود ACTH برعکس بیماری آدیسون نیاز به جایگزین کردن مینرالوکورتیکوئیدها نیست.

آدنوم مترشحه ACTH یا Cushing Disease

شایع‌ترین علت سندرم کوشینگ آدنوم هیپوفیز یا بیماری کوشینگ (در ۸۰٪ موارد) است که اغلب میکروآدنوم می‌باشد. به هر گونه افزایش کورتیزول سندرم کوشینگ گفته می‌شود. بیماری کوشینگ در زنان صد برابر مردان است. ترشح مداوم ACTH سبب هیپرپلازی دو طرفه غده آدرنال می‌شود.

«علائم بیماری کوشینگ»

چاقی مرکزی، هیرسوتیسم، قرمزی صورت، استریای بنفش رنگ، تجمع چربی سوپراکلاویکولار و پشت گردن، ضعف عضلات پروگزیمال، DM₂، هیپرتانسیون، اختلالات لیپیدی، استئوپروز، بیماری کرونری زودهنگام و هیپوگنادیسم.

◀ **تشخیص:** سه روش تشخیص وجود دارد:

۱ UFC یا جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و اندازه‌گیری کورتیزول. ادرار این تست در موارد نارسایی کلیه قابل اعتماد نیست.

۲ **Overnight Dexamethason Suppression test:** ساعت ۱۱ شب 1mg دگزامتازون خوراکی داده می‌شود.

اگر کورتیزول سرم ساعت ۸ صبح کمتر از ۱/۸ میکروگرم بود یعنی سرکوب شده و فرد کوشینگ ندارد.

۳ اندازه‌گیری دو شب متوالی کورتیزول بزاقت ساعت ۱۱ شب؛ اگر مقدار کورتیزول شب بیش از نصف مقدار صبح باشد می‌تواند نشانه کوشینگ باشد ولی این تست در کسانی که استروئید خوراکی یا استنشاقی مصرف می‌کنند مثبت کاذب است.

هر کدام از تست‌ها اگر مثبت بود برای تأیید باید مجدداً تکرار شوند و اگر فردی بسیار مشکوک به کوشینگ بود ولی تست‌ها منفی بود مجدداً باید تست تکرار شود.

Pseudocushing چیست؟

به افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز آدرنال، کوشینگ کاذب گفته می‌شود که هم سطح ACTH بالا است هم مقدار کورتیزول سرم.

◀ **علل:** بیماری‌های بسیار شدید، اختلالات خوردن مثل بی‌اشتهایی عصبی، الکلیسم، حاملگی و دیابت بد کنترل شده. برای افتراق کوشینگ حقیقی از کاذب می‌توان از تست تحریکی دسموپرسین (DDAVP) استفاده کرد.

◀ **سندرم کوشینگ به دو دسته تقسیم می‌شود:**

۱ وابسته به ACTH یا ACTH بالا که خود به دو دسته بیماری کوشینگ و Ectopic ACTH تقسیم می‌شود.

۲ غیروابسته به ACTH یا ACTH پایین که افزایش ترشح در غده آدرنال وجود دارد و باید CT شکم گرفته شود.

هیپوکالمی و بیگمانتاسیون پوستی فقط در هیپوکورتیزولی اولیه (نارسایی آدرنال) دیده می‌شود چون سطح ACTH بالا است و سطح آلدوسترون پایین است.



◀ **درمان:** درمان بیماری کوشینگ هیپوفیزکتومی است. درمان عود پس از جراحی شامل: جراحی مجدد، رادیوتراپی، آدرنالکتومی دوطرفه و دارودرمانی می‌باشد. موفقیت جراحی ۷۰-۹۸٪ است.

داروهای زیر سبب مهار ترشح کورتیزول از آدرنال می‌شوند:

کتوکونازول، متی‌راپون، میتوتان، کابرگولین، Parsitotid و mifepristone. در موارد بسیار شدید جهت کنترل قبل از جراحی می‌توان از Etomidate وریدی استفاده کرد.

گنادوتروپین‌ها

LH، FSH، TSH و HCG دارای ۲ ساب یونیت آلفا و بتا هستند که زنجیره آلفا شبیه هم دارند و زنجیره بتا متفاوت. FSH و LH توسط GnRh ترشحی از هیپوتالاموس و سطح هورمون‌های جنسی کنترل می‌شوند.

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپین

به معنای کاهش استروژن یا تستوسترون و کمبود FSH و LH (یا گاهی نرمال) می‌باشد. علائم ایجاد کننده بستگی به زمان و شدت کمبود دارد.

- ◉ کمبود در دوران جنینی، سبب ابهام جنسیتی
- ◉ کمبود پس از تولد و قبل از دوران بلوغ، سبب تأخیر و یا عدم ایجاد تکامل جنسیتی
- ◉ کمبود پس از دوران بلوغ سبب اختلالات پرپود در زنان و ناتوانی جنسی و ژنیکوماستی در مردان و استئوپروز و نازایی در هر دو جنس می‌شود.

« علل هیپوگنادیسم

مادرزادی مثل سندرم کالمن و prader – willi، علل اکتسابی مثل هموکروماتوز، سارکوئیدوز، هیپرپرولاکتینمی، تومورهای سلا و رادیوتراپی مغز.

◀ **درمان:** در زنان باید استروژن جایگزین شود و اگر خانم رحم داشته باشد باید پروژسترون هم جایگزین شود ولی دقت داشته باشید که تستوسترون سبب ایجاد باروری نمی‌شود چون سبب مهار تولید اسپرم می‌شود، لذا هم در زن هم مرد اگر قصد باروری دارند باید گنادوتروپین (GnRh) استفاده شود.

« تومورهای ترشح‌کننده گنادوتروپین

آدنوم‌های مترشحه گنادوتروپین شایع‌ترین علت ماکروآدنوم هیپوفیزی هستند و پس از آدنوم پرولاکتین شایع‌ترین آدنوم می‌باشند. این آدنوم‌ها می‌توانند غیرترشحی باشند و یا می‌توانند FSH، LH یا فقط زنجیره آلفا ترشح کنند. شایع‌ترین علامت، اثرات فشاری و کاهش سطح بقیه هورمون‌های هیپوفیزی است.

اغلب سطح FSH یا LH بالا و سطح استروژن یا تستوسترون کم و یا در حد صفر هستند (دقت کنید هورمون‌های جنسی کم می‌شوند که به دلیل کم شدن تعداد گیرنده‌های FSH و LH در سطح گنادها در اثر تحریک مداوم است). در شرایط پس از یائسگی هم حالت بالا بودن LH و FSH و کاهش هورمون‌های جنسی به طور طبیعی رخ می‌دهد و باید از طریق رنگ‌آمیزی ایمنوپراکسیداز روی بافت تومور، این دو حالت را از هم افتراق داد.

❖ **درمان:** جراحی ترانس اسفنوئیدال درمان اصلی است و در موارد غیرقابل عمل رادیوتراپی مغز لازم است و دارودرمانی وجود ندارد.

اختلالات هیپوفیز خلفی

دیابت بی‌مزه (DI)

به دو دسته نفروژنیک (عدم حساسیت کلیه به AVP، بالا بودن سطح AVP) و سانترال (عدم تولید AVP و پایین بودن AVP) تقسیم می‌شود.

« علل سانترال

مادرزادی، جراحی هیپوفیز، رادیوتراپی مغز، سارکوئیدوز، TB، اتوایمیون و لانگرهانس سل هیستوسیتوزیس

« علل نفروژنیک

مادرزادی، پیلونفریت مزمن، بیماری پلی‌کیستیک و مدولای کیستیک کلیه، هیپوکالمی، هیپرکلسمی، مصرف لیتیم، فلوراید، کلشی‌سین و دمکلسایکلین (برای یادآوری کلمه Delco-F) علامت اصلی DI، پلی‌وری بالای سه لیتر در روز و پلی‌دیپسی می‌باشد. تا زمانی که بیمار قادر به نوشیدن است فقط آب می‌خورد و ادرار رقیق دفع می‌کند و سطح سدیم و اسمولالیت خون نرمال باقی می‌ماند و اگر تست محرومیت از آب که تست اولیه تشخیصی است انجام شود ادرار کماکان رقیق باقی می‌ماند و اسمولالیت خون بالا رفته و هیپرناترمی به وجود می‌آید. در SI مرکزی با تزریق AVP ادرار کم و غلیظ می‌شود ولی فرم DI نفروژنیک به AVP پاسخ نمی‌دهد ولی گاهی فرم پارشیال سنترال امکان دارد پاسخ شدید و مناسبی ندهند و کمتر از ۵۰٪ ادرار غلیظ شود.

❖ به جای تست محرومیت از آب می‌توان از اندازه‌گیری Copeptin استفاده کرد. این هورمون از پیش‌ساز AVP ساخته می‌شود لذا در موارد DI سانترال و پلی‌دیپسی اولیه کم و در DI نفروژنیک بالا است.



« درمان DI

از DDAVP که یک آنالوگ صناعی AVP است استفاده می‌شود. اگر علت DI جراحی هیپوفیز باشد اغلب، DI موقت است لذا برای پیشگیری از SIADH باید به طور دائم علائم و الکترولیت‌ها پایش شوند.

سوالات فصل اول

۱- خانم ۳۸ ساله‌ای با شکایت سردرد، اولیگو‌منوره و گلاکتوره مراجعه کرده است در MRI یک آدنوم $22 \times 18 \text{ mm}$ در ناحیه سلا دارد و آزمایشات زیر به دست آمده است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟

$$\text{TSH} = 3(0/3 - 4/5)$$

$$\text{T}_f = 9(4/5 - 9)$$

$$\text{Prolactin} = 52(2 - 25)$$

- (الف) بیمار مبتلا به پرولاکتینوما است و باید کابروگولین شروع شود.
 (ب) بیمار مبتلا به پرولاکتینوما است و باید جراحی انجام شود.
 (ج) جهت تأیید تشخیص باید پرولاکتین با رقت $\frac{1}{100}$ اندازه‌گیری شود.
 (د) آدنوم نان‌فانکشنال هیپوفیز دارد و به دلیل فشار روی ساقه هیپوفیز، پرولاکتین بالا است.

الف ب ج د

۲- آقای ۴۰ ساله‌ای با علائمی دال بر آکرومگالی مراجعه کرده است. کدامیک از موارد زیر تشخیص قطعی این بیماری است؟

- (الف) اندازه‌گیری IGF-1
 (ب) MRI هیپوفیز
 (ج) اندازه‌گیری GH پس از تجویز گلوکاگون
 (د) اندازه‌گیری GH پس از تجویز ۷۵ گرم گلوکز خوراکی

الف ب ج د

۳- کدام جمله در مورد آدنوم ترشح‌کننده گنادوتروپین غلط است؟

- (الف) آدنوم گنادوتروپین شایع‌ترین علت ماکروآدنوم هیپوفیزی است.
 (ب) اغلب با علائم فشاری به سلا مراجعه می‌کنند.
 (ج) باعث افزایش تستوسترون در مرد و استرادیول در زن می‌شوند.
 (د) اغلب سطح LH و FSH بالا است.

الف ب ج د

۴- آقای ۳۰ ساله‌ای پرادراری حدود ۴ لیتر مراجعه کرده است، وزن مخصوص ادرار ۱۰۰۴ است (نرمال ۱۰۱۰-۱۰۱۵) و پس از تست محرومیت از آب به ۱۰۰۵ رسید و با تزریق DDAVP به ۱۰۰۶ رسید اقدام مناسب بعدی کدام است؟

- (الف) اندازه‌گیری سطح ADH خون
 (ب) MRI مغز
 (ج) سونوگرافی کلیه
 (د) اندازه‌گیری کلسیم و پتاسیم خون

الف ب ج د