

۷ مقدمه

۹ اندوکرینولوژی **بخش اول**

۱۰	برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی	فصل ۳۷۶
۱۷	مکانیسم عملکرد هورمون‌ها	فصل ۳۷۷
۳۲	فیزیولوژی هورمون‌های هیپوفیز قدامی	فصل ۳۷۸
۴۰	کم‌کاری هیپوفیز	فصل ۳۷۹
۵۲	سندرم‌های تومور هیپوفیز	فصل ۳۸۰
۸۱	اختلال نوروهیپوفیز	فصل ۳۸۱
۹۶	فیزیولوژی و بررسی غده تیروئید	فصل ۳۸۲
۱۱۰	هیپوتیروئیدی	فصل ۳۸۳
۱۲۱	هیپرتیروئیدی	فصل ۳۸۴
۱۳۷	سرطان و بیماری ندولر تیروئید	فصل ۳۸۵
۱۵۴	اختلال قشر غده فوق‌کافی	فصل ۳۸۶
۱۹۲	فتوکروموسیتوم	فصل ۳۸۷
۲۰۴	نئوپلازی متعدد غده درون‌ریز	فصل ۳۸۸
۲۲۱	سندرم‌های سیندین پلی‌اندوکراین	فصل ۳۸۹

۲۳۱ جنسیت و طب جنسی **بخش دوم**

۲۳۲	اختلالات تکاملی جنسی	فصل ۳۹۰
۲۴۷	اختلالات بیضه و دستگاه تولیدمثلی مذکر	فصل ۳۹۱
۲۸۸	بیماری‌های دستگاه تناسلی مؤنث	فصل ۳۹۲
۲۹۹	اختلال قاعدگی و درد لگنی	فصل ۳۹۳
۳۰۹	هیرسوتیسم (پرمویی)	فصل ۳۹۴
۳۱۶	یانسگی و درمان هورمونی پس از یانسگی	فصل ۳۹۵
۳۲۸	نازایی و جلوگیری از بارداری	فصل ۳۹۶

۳۳۸	اختلال عملکرد جنسی	فصل ۳۹۷
۳۵۳	سلامت زنان	فصل ۳۹۸
۳۶۳	سلامت مردان	فصل ۳۹۹
۳۸۱	سلامت زنان همجنسگرا و مردان همجنسگرا و دوجنسگرا و ترانجسیتی (LGBT)	فصل ۴۰۰

بخش سوم چاقی، دیابت ملیتوس و سندرم متابولیک ۳۸۷

۳۸۸	پاتوبیولوژی چاقی	فصل ۴۰۱
۴۰۰	ارزیابی و درمان چاقی	فصل ۴۰۲
۴۱۱	دیابت شیرین: تشخیص، طبقه‌بندی و پاتوفیزیولوژی	فصل ۴۰۳
۴۳۰	مدیریت و درمان دیابت	فصل ۴۰۴
۴۴۴	عوارض مزمن دیابت شیرین	فصل ۴۰۵
۴۸۱	هیپوگلیسمی	فصل ۴۰۶
۴۹۳	اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین	فصل ۴۰۷
۵۲۵	سندرم متابولیک	فصل ۴۰۸

بخش چهارم اختلالات استخوان و متابولیسم مواد معدنی ۵۳۹

۵۴۰	متابولیسم مواد معدنی و استخوان در سلامت و بیماری	فصل ۴۰۹
۵۶۴	بیماری‌های غده پاراتیروئید و هوموستاز کلسیم	فصل ۴۱۰
۶۰۶	استئوپروز	فصل ۴۱۱
۶۴۱	بیماری پاره متیر دیسپلازی‌های استخوان	فصل ۴۱۲

۶۵۹ نمایه

۳۷۶

برخورد با بیمار مبتلا به اختلالات اندوکرینولوژی

J. Larry Jameson



تدبیر و درمان اختلالات اندوکرین نیازمند شناخت زمینه‌های متنوعی نظیر متابولیسم حد واسط، فیزیولوژی تولیدمثل، متابولیسم استخوان، و رشد بدن می‌باشد. به همین ترتیب طبابت در زمینه اندوکرینولوژی ارتباط تنگاتنگی با درک و تصور صحیح از نحوه ترشح هورمون‌ها، فعالیت هورمون‌ها، و اصول کنترل بازخوردی دارد (فصل ۳۷۷). دستگاه اندوکرین عمدتاً از طریق اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که اطلاعات تشخیصی با ارزش در اختیار پزشک قرار می‌دهد. اکثر اختلالات دستگاه اندوکرین در صورتی که به درستی تشخیص داده شوند با درمان‌های مؤثر برطرف می‌گردند. اختلالات کمبود اندوکرینی را می‌توان با جایگزینی هورمون‌ها، فیزیولوژیک درمان نمود؛ بیماری‌های افزایش مفرط هورمون‌ها را نیز که معمولاً ناشی از آدنوم‌های غددی خوش‌خیم هستند، می‌توان با خارج کردن تومورها به کمک جراحی و یا با روش دادن سطح هورمون‌ها به روش طبی درمان کرد.

حوزه عملکرد اندوکرینولوژی

رشته تخصصی اندوکرینولوژی شامل مطالعه غدد و هورمون‌هایی است که آنها تولید می‌کنند. حوزه اندوکرینولوژی در طول سالیان گذشته، با کشف هورمون‌ها و فاکتورهای رشدی که توسط مغز، دستگاه گوارش، سیستم عضلانی - اسکلتی و اعضای غیرغددی تولید می‌شوند، گسترش یافته است. اصطلاح اندوکرین به‌وسیله استارلینگ^۱ ابداع شد تا به این وسیله عملکرد هورمون‌هایی که به‌داخل بدن ترشح می‌شوند (اندوکرین) از هورمون‌هایی که به خارج از بدن (اگزوکرین) و یا به‌داخل یک مجرا ترشح می‌شوند (مثل دستگاه گوارش) افتراق داده شود. اصطلاح هورمون که از یک عبارت یونانی به معنی «به حرکت درآوردن» مشتق شده است، به خوبی ماهیت دینامیک این مواد را نشان می‌دهد که باعث ایجاد پاسخ‌های سلولی و تنظیم روندهای فیزیولوژیک از طریق مکانیسم‌های بازخوردی می‌شوند.

برخلاف سایر تخصص‌های پزشکی، تعریف دقیق

اندوکرینولوژی در یک محدوده آناتومیک غیرممکن است. غدد اندوکرین کلاسیک - هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، جزایر پانکراس، غدد آدرنال، و گنادها - ارتباطات وسیعی با سایر اعضا، از طریق دستگاه عصبی، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، و فاکتورهای رشد برقرار می‌کنند. علاوه بر عملکردهای سیناپسی که به‌صورت سنتی تعریف شده‌اند، مغز انسان گروه وسیعی از هورمون‌های پپتیدی را نیز تولید می‌کند و به این ترتیب محث نورواندوکرینولوژی را ایجاد می‌نماید. دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) از طریق تولید فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی، اثر تنظیم‌کننده عمده‌ای را بر ترشح هورمون‌های هیپوفیزی اعمال می‌کند (فصل ۳۷۸). دستگاه اعصاب محیطی مدولای آدرنال را تحریک می‌کند. حس‌بین دستگاه ایمنی بدن نیز با دستگاه اندوکرین ارتباط تنگاتنگی دارد. کورتیزول مترشحه از غدد فوق کلیوی، یک عامل قوی مهارکننده ایمنی به شمار می‌رود. سیتوکین‌ها و اینترلوکین‌ها (ILs) دارای اثرات عمیقی بر عملکرد هیپوفیز آدرنال، تیروئید، و گنادها هستند. بیماری‌های اندوکرین اغلب تغییر بیماری خود ایمنی تیروئید و دیابت شیرین نوع ۱ به علت اختلال در نظارت و تحمل ایمنی به وجود می‌آیند. بیماری‌های کمتر شایعی مانند نارسایی چند غده‌ای، بیماری آدیسون، و هیپوفیزیت لنفوسیتی نیز دارای یک اساس ایمنولوژیک هستند.

تداخل عمل اندوکرینولوژی با روندهای فیزیولوژیک سایر رشته‌های تخصصی پزشکی گاهی موجب کم رنگ شدن نقش و اهمیت هورمون‌ها می‌شود. برای مثال، هورمون‌ها نقش مهمی در تنظیم فشار خون، حجم داخل عروقی، و مقاومت محیطی در دستگاه قلبی عروقی بازی می‌کنند. مواد مؤثر بر عروقی مانند کاتکول آمین‌ها، آنژیوتانسین II، اندوتلین، و اکسید نیتریک نیز در تغییرات دینامیک قوام عروق نقش دارند، و این مسأله علاوه بر نقش‌های متعددی است که در سایر بافت‌ها بر عهده دارند. قلب منبع اصلی تولید پپتید ناتریورتیک دهلیزی است که به شکل اندوکرین کلاسیک عمل کرده و سبب القای ناتریورز در یک عضو هدف دوردست (کلیه) می‌شود. اریتروپوئیتین که یک هورمون شناخته شده موجود در گردش خون است، در کلیه ساخته شده و سبب تحریک خونسازی در مغز استخوان می‌گردد (فصل ۶۳). کلیه‌ها همچنین نقش مهمی در محور رنین آنژیوتانسین (فصل ۳۸۶) بازی کرده و هدف اولیه چندین هورمون، از جمله هورمون پاراتیروئید (PTH) و مینرالوکورتیکوئیدها، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23) و

مثال در بیماری کوشینگ اختلال مهار بازخوردی ترشح ACTH با عملکرد خودکار آن همراه است. با این حال سلول‌های توموری به‌طور کامل به این مهار بازخوردی مقاوم نیستند. چنان‌که ACTH را می‌توان با دوزهای بالایی از دکزامتازون مهار نمود (مثل تست دکزامتازون با دوز زیاد) (فصل ۳۸۶). نقائص تنظیمی مشابهی در آدنوم‌های پاراتیروئید و ندول‌های خودمختار تیروئید به صورت مشخص مشاهده می‌شوند.

شناخت اساس مولکولی بعضی از تومورهای اندوکراین، نظیر سندرم‌های MEN (MEN1, 2A, 2B)، نکات مهمی را در رابطه با نحوه پیدایش تومورها روشن ساخته است (فصل ۳۸۸). مشخصات عمده MEN1 عبارت‌اند از: تریاد تومورهای پاراتیروئید، جزایر پانکراس و هیپوفیز. MEN2 فرد را در معرض ابتلا به کارسینوم مدولری تیروئید، فنوکروموسیتوم، و هیبرپاراتیروئیدی قرار می‌دهد. ژن MEN1 که بر روی کروموزوم 11q13 واقع شده است یک ژن مشهور سرکوب‌کننده تومور را کدگذاری می‌کند که منین^۲ نام دارد. همانند آنچه که در ابتدا در مورد ریبوستوم شرح داده شد، افراد مبتلا یک کپی جهش یافته از ژن MEN1 را به ارث می‌برند، و پس از بروز یک جهش ثانویه^۳ سوماتیک که منجر به از بین رفتن عملکرد ژن MEN1 طبیعی می‌شود، (از طریق حذف یا جهش‌های نقطه‌ای)، تومور به وجود می‌آید.

برخلاف حالت غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده توموری که در MEN1 و اغلب سندرم‌های ارثی سرطان مشاهده می‌گردد، MEN2 به علت بروز جهش‌های فعال‌کننده در یک آلل منفرد به وجود می‌آید. در این بیماری، جهش‌های فعال‌کننده پروتوآنکوژن RET که یک گیرنده تیروزین کیناز را کدگذاری می‌کند، منجر به هیپرپلازی سلول‌های C تیروئید در دوران کودکی و قبل از بروز کارسینوم مدولری تیروئید می‌شوند. کشف این مکانیسم پاتوژنیک امکان بیماریابی ژنتیکی زودهنگام را برای شناسایی جهش‌های RET در افراد در معرض خطر ابتلا به MEN2 فراهم کرده و به این ترتیب می‌توان افرادی را که از تیروئیدکتومی پیشگیرانه و بررسی بیوشیمیایی از نظر ابتلا به فنوکروموسیتوم و هیبرپاراتیروئیدی سود می‌برند تشخیص داد. جهش‌های فعال‌کننده انتقال پیام از طریق گیرنده‌های هورمونی در چند نوع از GPCRs شناسایی شده‌اند. برای مثال جهش‌های فعال‌کننده گیرنده LH موجب توارث شکل غالبی از بلوغ زودرس محدود به جنس مذکر می‌شوند که نمایانگر تحریک زودرس تولید تستوسترون در سلول‌های لیدیک هستند

وازیورسین به شمار می‌روند. در دستگاه گوارش تعداد حیرت‌انگیزی از هورمون‌های پپتیدی تولید می‌شوند، از جمله پپتید مشابه گلوکاگون ۱ (GLP1) کله‌سیستوکینین، گرلین^۱، کاسترین، سکرترین، و پپتید روده‌ای وازواکتیو و بسیاری هورمون‌های دیگر. تومورهای کارسینوئید و جزیره‌ای می‌توانند مقادیر زیادی از این هورمون‌ها را تولید کنند و سندرم‌های بالینی اختصاصی را ایجاد نمایند (فصل ۸۴). بسیاری از این هورمون‌های گوارشی در دستگاه اعصاب مرکزی نیز تولید می‌شوند، ولی عملکرد این هورمون‌ها در آنجا هنوز به درستی روشن نشده است. بافت چربی لپتین را تولید می‌کند که در کنار آدیپونکتین، رزیستین، و دیگر هورمون‌های کنترل‌کننده متابولیسم، به صورت مرکزی سبب کنترل اشتها می‌شود. با کشف هورمون‌های جدیدی مانند اینهپین، گرلین، و لپتین، این هورمون‌ها نیز بر اساس نقش‌های عملکردی که بر عهده دارند و صرف نظر از بافت منشاء، وارد عرصه دانش و طبابت پزشکی می‌شوند.

تعیین خصوصیات گیرنده‌های هورمونی غالباً ارتباطات غیرمنتظره‌ای را با عوامل غیر اندوکراین نمایان می‌سازد. به‌عنوان نمونه، گیرنده هورمون رشد (GH) و لپتین، از اعضای خانواده گیرنده‌های سیتوکینی به شمار می‌روند. گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) که واسطه عمل بسیاری از هورمون‌های پپتیدی هستند، در بسیاری از روندهای فیزیولوژیک همانند بینایی، بویایی، و انتقال عصبی نیز نقش دارند.

مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری‌های اندوکراین

شرایطی را که در بیماری‌های اندوکراین رخ می‌دهند می‌توان به سه نوع عمده تقسیم‌بندی کرد: (۱) افزایش^۲ مفرط هورمون‌ها، (۲) کمبود هورمون‌ها، و (۳) مقاومت به هورمون‌ها (جدول ۱-۳۷۶).

■ علل افزایش بیش از حد هورمون‌ها

سندرم‌های افزایش مفرط هورمونی ممکن است به علت رشد نئوپلاستیک سلول‌های اندوکراین، اختلالات خودایمنی، و تجویز بیش از حد هورمون‌ها به وجود آیند. تومورهای خوش‌خیم اندوکراین از جمله آدنوم‌های پاراتیروئید، هیپوفیز، و آدرنال، غالباً توانایی تولید هورمون‌های خود را حفظ کرده و نمایانگر این حقیقت هستند که این تومورها نسبتاً به خوبی تمایز یافته‌اند. بسیاری از تومورهای اندوکراین نقائص نسبتاً خفیفی را در نقطه تنظیم مکانیسم‌های کنترل بازخوردی خود نشان می‌دهند. برای

جدول ۱-۳۷۶. علل اختلال عملکرد اندوکراین

نوع اختلال اندوکراین	مثال‌ها
افزایش فعالیت	
توبلاستیک	آدنوم‌های هیپوفیز، هیپرپاراتیرویدی، ندول‌های خودکار تیروئید یا آدرنال
خوش‌خیم	سرطان آدرنال، سرطان منولای تیروئید، کارسینوئید
بدخیم	ACTH نایجاد، ترشح SIADH
نایجاد	MEN2 و MEN1
نئوپلازی‌های متعدد اندوکراین	بیماری گریوز
خودایمنی	سندرم کوئینگ، هیپوگلیسمی
درمان‌زاد	تیروئیدیت تحت حاد
عقونی / انتهایی	گیرنده‌های LH، TSH، Ca^{2+} ، PTH، $G_{\beta\gamma}$
جهش‌های فعال‌کننده گیرنده	
کاهش فعالیت	
خودایمنی	تیروئیدیت هاشیموتو، دیابت شیرین نوع ۱، بیماری آدیسون، نارسایی چند غده‌ای
درمان‌زاد	هیپوپیتوتاریسم ناشی از برنوتالی، هیپوپیتوتاریسم، جراحی
عقونی / انتهایی	نارسایی آدرنال، سارکومینوز هیپوتالاموس
جهش‌های هورمونی	GH، LH β ، FSH β ، وازوبرسین
نقص آنزیمی	کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز
نقص تکاملی	سندرم کالمن، سندرم ترنر، فاکوس، سندرم برداری
کمبودهای ویتامینی / تغذیه‌ای	کمبود ویتامین D، کمبود
خونریزی / انفارکتوس	سندرم شیهان، نارسایی آدرنال
مقاومت به هورمون‌ها	
جهش گیرنده‌ها	
غشایی	GH، وازوبرسین، LH، FSH، ACTH، GnRH، PTH، لپتین، Ca^{2+}
هستهای	PPAR γ ، GR، ER، VDR، TR، AR
جهش مسیرهای انتقال پیام	استنوسیتوفی ارنی آلبرایت
پس از گیرنده‌ها	دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به لپتین

اختصارات: ACTH، هورمون آدرنوکورتیکو تروپیک، ER، گیرنده آندروژن؛ FSH، هورمون تحریک‌کننده فولیکول؛ GH، هورمون رشد؛ GHRH، هورمون آزادکننده ترشح GH؛ GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ GR، گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها؛ LH، هورمون لوتئینی‌کننده؛ PPAR، گیرنده فعال‌کننده به‌وسیله تکثیرکننده پراکسی‌زوم؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ SIADH، سندرم ترشح نامناسب هورمون ضدادراری؛ TR، گیرنده هورمون تیروئید؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ VDR، گیرنده ویتامین D.

(فصل ۳۹۱). جهش‌های فعال‌کننده در این پروتئین‌های GPCRs عمدتاً در خلال غشایی آنها واقع شده و موجب القای جفت شدن گیرنده به $G_{\beta\gamma}$ حتی در غیاب هورمون‌ها می‌شوند. سپس آدنیلات سیکلاز فعال شده و سطح AMP حلقوی به شکلی افزایش می‌یابد که عمل ناشی از هورمون را تقلید می‌کند. جهش‌های فعال‌کننده در $G_{\beta\gamma}$ نیز منجر به بروز پدیده مشابهی می‌شوند. هنگامی که این جهش‌ها در اوایل سیر نمو بدن رخ می‌دهند، سندرم مک‌کون - آلبرایت^۱ به وجود می‌آید. در صورتی که جهش‌های مذکور تنها در سلول‌های سوماتوتروپ به وقوع پیوندند، باعث تشکیل تومورهای ترشح‌کننده GH و آکرومگالی

خواهند شد (فصل ۳۸۰). در بیماری گریوز خودایمنی، واکنش آنتی‌بادی‌ها با گیرنده TSH موجب تقلید اثر TSH شده، منجر به تولید بیش از حد هورمون می‌گردد (فصل ۳۸۲). مشابه اثرات جهش‌های فعال‌کننده گیرنده TSH، این اتوانتی‌بادی‌های فعال‌کننده نیز موجب القای تغییرات فضایی می‌شوند که گیرنده را از یک شکل مقید خارج کرده، باعث جفت شدن گیرنده به پروتئین‌های می‌گردند.