

مروری جامع بر
بیماری‌های غدد درون‌ریز
و متابولیسم

(منطبق بر هاریسون 2018 و سیسیل 2016)

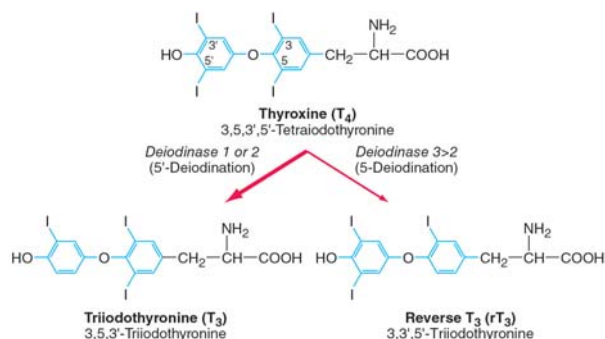
گروه علمی مؤسسه انتشاراتی پیشگامان پارسه
دکتر اعظم عرفانی‌فر
دکتر پوپک اسدی



فیزیولوژی و بررسی غده تیروئید

منطبق بر فصل ۳۷۵ هاریسون

دکتر پوپک اسدی



شکل ۱-۳۷۵. ساختمان هورمون‌های تیروئید: تیروکسین (T₄) محتوی چهار اتم ید می‌باشد. برداشته شدن ید از آن موجب تولید هورمون قدرتمندتری یدوتیرونین (T₃) یا هورمون‌های غیرفعال T₃ معکوس می‌گردد.

تنظیم محور تیروئید

نکته
مفیدترین شاخص فیزیولوژیک عملکرد هورمون تیروئید و عامل اساسی کنترل محور تیروئید، TSH است.

ترشح TSH ← از سلول‌های تیروتروپ هیپوفیز قدامی است.

α ← مشابه سایر هورمون‌های گلیکوپروتئین است شامل LH و FSH و hCG
ساختار ۲ زیر واحد TSH

β ← مختص TSH است و هورمون تیروئید از طریق رسپتورها عمل می‌کند (β₂) TSHR

TRH هیپوتالاموس ← تحریک TSH ← تحریک سنتر و ترشح هورمون تیروئید

عرض ۱۵ دقیقه
TRH آگزوزن ← ترشح TSH

عوامل تحریکی و مهاری TSH:

۱. تحریکی ← TRH
۲. مهاری ← دوپامین، گلوکوکورتیکوئید، سوماتوستاتین (با دزهای فارماکولوژیک، نه فیزیولوژیک)

نکته
تنظیم‌کننده اصلی تولید TSH ← هورمون‌های تیروئید

سطح بالای هورمون‌های تیروئید ← سرکوب TSH

الگوی ترشح TSH ← ضربانی (پالساتیو) همانند دیگر هورمون‌های هیپوفیز و بیشترین ترشح هنگام شب است.

نیمه عمر پلاسمائی TSH طولانی است ← ۵۰' (دقیقه)

نکات اندازه‌گیری TSH:

۱. یک‌بار کافی است.
۲. روش ایمونو رادیومتریک (حساس و اختصاصی)

غده تیروئید ۲ هورمون ترشح می‌کند که با هم مرتبط هستند شامل تیروکسین (T₄) و تری یدوتیرونین (T₃)

اثرات این دو هورمون از طریق گیرنده‌های α و β هورمون تیروئید است (α,β) THR

عملکرد: هموستاز گرمائی و متابولیک

بیماری‌های خودایمنی تیروئید باعث هم تیروتوکسیکوز و هم هایپوتیروئیدی می‌شود

آناتومی و تکامل

محل غده تیروئید: بین غضروف کریکوئید و سوپرا استرنال ناچ است.

وزن ← ۱۲-۲۰ گرم

زمان ایجاد غده تیروئید در دوران جنینی ← هفته ۳ بارداری

منشا ایجاد ← کف حلق ابتدایی (Primitive pharynx) و در حین تکامل از مجرای تیروگلوئوسال مهاجرت می‌کند تا به محل نهایی در گردن برسد.

ناهنجاری‌های مادرزادی:

۱. تیروئید زبانی (Lingual Thyroid) اگر در مسیر تکاملی در قاعده زبان قرار بگیرد.

۲. کیست مجرای تیروگلوئوسال Thyroglossal duct

سنتر هورمون تیروئید ← هفته ۱۱ بارداری

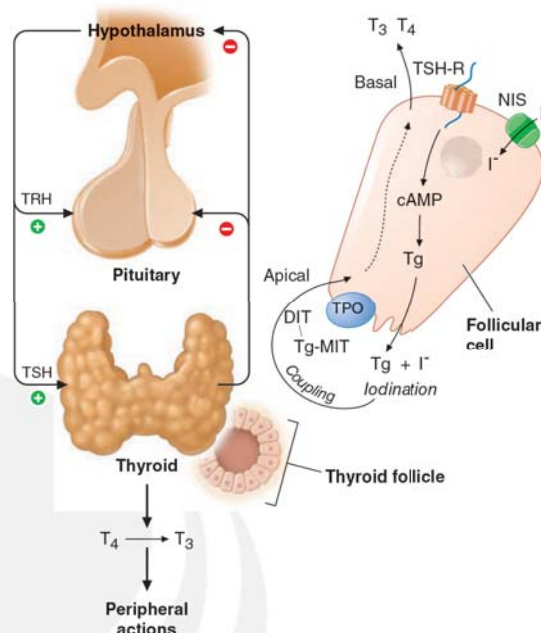
سلول‌های C مدولاری تیروئید سازنده‌ی کلسیتونین هستند که هورمون کاهنده کلسیم است ولی اهمیت این سلول‌ها در کانسر مدولاری تیروئید است.

ژن‌های اختصاصی تیروئید ← تیروگلوبین (Tg)، تیروئید پراکسیداز (TPO)، انتقال دهنده توام سدیم-ید (NIS) Na⁺/I⁻ است. گیرنده TSH (TSHR)

قبل از اینکه تیروئید جنین شروع به کار کند، هورمون تیروئید مادر از جفت به جنین می‌رسد.

اندازه‌گیری TSH هم جهت تشخیص هایپرتیروئیدی اولیه (TSH پایین) و هم هایپوتیروئیدی (TSH بالا)

IRM (ایمونو رادیومتریک)



شکل ۲-۳۷۵. تنظیم سننن هورمون تیروئید. چپ: فیدبک هورمون‌های T4 و T3 به‌منظور مهار تولید هورمون آزادکننده تیروئید (TRH) توسط هیپوتالاموس و هورمون محرک تیروئید (TSH) از هیپوفیز. TSH سبب تحریک تولید T4 و T3 از غده تیروئید می‌شود. راست: فولیکول‌های تیروئید از سلول‌های اپی‌تلیال تیروئیدی تشکیل می‌یابند که کولونید پروتئین‌دار را احاطه می‌کنند که این کولونید محتوی تیروگلوبولین است. سلول‌های فولیکولی که قطعی هستند، تیروگلوبولین را تولید نموده و انجام بیوسنتز هورمونی تیروئید را نیز بر عهده دارند (برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه نمایید). TSH-R، رسپتور هورمون محرک تیروئید؛ Tg، تیروگلوبولین؛ NIS، ناقل همزمان سدیم/ید؛ TPO، تیروئید پراکسیداز؛ DIT، دی‌یدوتیروزین؛ MIT، مونویدوتیروزین.

تولید، متابولیسم و عملکرد هورمون تیروئید

تولید: هورمون تیروئید از Tg (تیروگلوبولین) مشتق می‌شود.

Tg یک گلیکوپروتئین یددار است.

پروتئولیز Tg پس از بازجذب به سلول‌های فولیکول تیروئید باعث آزاد شدن T4 و T3 می‌شود.

متابولیسم و انتقال ید

اولین مرحله اساسی تولید هورمون تیروئید، برداشت ید است.

ید از طریق غذا وارد بدن شده، جذب Prot (عمدتاً Alb) می‌شود و یدی که متصل به Prot نمی‌شود از طریق ادرار دفع می‌شود.

جذب ید نشاندار با ماده رادیواکتیو (I123) توسط غده تیروئید در ۱۰ تا ۲۵ درصد است که در گریوز بیشتر می‌شود و به ۹۰-۷۰٪ می‌رسد.

ید رژیم غذایی توسط NIS جذب می‌شود.

متصل ← prot

ید

آزاد ← از طریق ادرار دفع

NIS ناقل همزمان ید و سدیم است و اهمیت در تولید هورمون تیروئید دارد.

محل‌های NIS ← ۱. بیشترین در غده تیروئید

۲. غده بزاقی

۳. پستان در زمان شیردهی

۴. جفت

افزایش ید رژیم غذایی ← کاهش NIS و جذب ید

۱. NIS (در بازولترال ممبران سلول‌های فولیکولی) (قاعده‌ای جانبی)

ناقل‌های ید

۲. Pendrin (پندرین) در سطح راسی سلول‌های تیروئید

اختلال در ناقل‌های تیروئید هم باعث بیماری می‌شود.

جهش در ژن NIS ← هایپوتیروئیدی مادرزادی

نکته

جهش در ژن Pendrin ← سندرم پندرد (Pendred syndrome) که با نقص آلی‌سازی ید، گواتر و کری نوروسنسوری همراه است.

اپیدمیولوژی و آماری

کمبود ید در مناطق کوهستانی است و در آمریکا مرکزی، جنوبی، آسیا شایع است ولی در اروپا کمتر است.

۲ بیلیون نفر در جهان کمبود ید دارند.

کمبود ید در مناطق باعث گواتر می‌شود و اگر شدید باشد و کودکان تحت درمان با ید کافی قرار نگیرند باعث بیماری کرتنیسم می‌شود که هایپوتیروئیدی به همراه عقب ماندگی ذهنی و رشدی است.

کمبود ید مادران ← کمبود هورمون تیروئید کودکان

کمبود سلنیوم همزمان در کودکان کرتنیسم باعث تشدید علائم نورولوژیک می‌شود. شایع‌ترین علت قابل پیشگیری عقب‌ماندگی ذهنی کمبود ید است و موارد خفیف‌تر کمبود ید باعث کاهش IQ می‌شود.

به‌طور خلاصه: ۱. کمبود ید ← هایپوتیروئیدی

۲. ازدیاد ید ← بروز بیشتر بیمارهای اتوایمیون

غذاهای غنی از ید شامل ← صدف ماهی (Sellfish) و اشنه دریایی (Kelp)



سونوگرافی تیروئید

۱. جهت تشخیص و ارزیابی ندول تیروئید
 ۲. تشخیص کیست و ندول بالای ۳ mm
 ۳. آمپیراسیون کیست تحت گاید سونوگرافی
 ۴. ارزیابی کانسر راجعه تیروئید
 ۵. FNA
 ۶. بررسی انتشار کانسر تیروئید به غدد لنفاوی گردن (خصوصاً کمپارتمان مرکزی و لترال) قبل از عمل و طی فالو ضروری است.
- FNA تحت گاید سونوگرافی احتمال منفی کاذب و غیرتشخیصی بودن نمونه‌های سیتولوژی را کاهش می‌دهد.
- ندول solid هایپواکو با حاشیه انفیلتراتیو و میکروکلسیفیکاسیون (بالای ۹۰٪ احتمال بدخیمی)
- ندول Solid ایزواکو (احتمال بدخیمی ۱۰-۵٪)
- ندول اسفنجی، نواحی کیستیک کوچک داخلی یا کیست ساده (احتمال بدخیمی زیر ۳٪)

نمونه سؤالات

۱. مفیدترین شاخص فیزیولوژیک عملکرد تیروئید و کنترل محور تیروئید چیست؟
 - الف) T4
 - ب) TSH
 - ج) Anti TPO
 - د) T3
۲. مصرف متوسط روزانه ید توصیه شده توسط ATA (انجمن تیروئید آمریکا) برای خانم‌های شیرده چقدر است؟
 - الف) ۱۵۰ میکروگرم
 - ب) ۲۲۰ میکروگرم
 - ج) ۲۹۰ میکروگرم
 - د) ۱۲۰-۹۰ میکروگرم
۳. اندیکاسیون بررسی هایپوتیروئیدی در خانم‌های باردار در چه موردی نمی‌باشد؟
 - الف) سابقه نازایی
 - ب) سابقه سایر بیماری‌های اتوایمیون
 - ج) سابقه سقط مکرر
 - د) سن پایین ۳۰ سال
۴. در دوران بارداری کدام مورد صحیح نمی‌باشد؟
 - الف) TSH در سه ماهه اول بالاتر از حد نرمال است.
 - ب) T3 و T4 توتال، بالاتر از حد نرمال است.
 - ج) TBG بالاتر از حد نرمال است.
 - د) هیچ‌کدام

TSH: نوعی آنتی‌بادی است که رسپتور TSH را در بیماران گریوز تحریک می‌کند اندازه‌گیری آن (TRAb) نشانگر پاسخ به درمان بیماران گریوز هست هرچه کمتر باشد پاسخ به درمان بیشتر و اگر پس از قطع دارو محو شود، بهبودی بیشتر است. روش بیواسی (bioassay) کمتر مورد استفاده است.

خلاصه: Ab‌های مثبت در بیمارهای گریوز ۱. TR Ab
۲. Anti TPO

کاربرد TRAb:

۱. ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران گریوز
۲. تفاوت تیروتوکسیکوز گذرا در حاملگی با گریوز حاملگی
۳. تشخیص تیروتوکسیکوز نوزادی یا جنینی به علت TRAb بالینی ناشی از مادر که از طریق جفت در سه ماه آخر بارداری عبور می‌کند (بالای ۳ برابر)

سطح سرمی تیروگلوبین (Tg)

تیروگلوبین در تمام تیروئیدیت‌ها و تیروتوکسیکوزها بجز تیروتوکسیکوز ساختگی، افزایش می‌یابد اما کاربرد اصلی آن، در پیگیری بیماران سرطان تیروئید است. چون اگر سطح Tg قابل اندازه‌گیری باشد در غیاب Anti Tg علت تخریب ناکامل یا عود سرطان است.

جذب یدرادیواکتیو و اسکن تیروئید

غده تیروئید به طور انتخابی رادیوایزوتوپ‌های I131, I125, I123 و TC99 «تکنسیوم» را انتقال می‌دهد.

تصویربرداری هسته‌ای

- گریوز ← بزرگی غده و افزایش جذب ماده رادیواکتیو به‌طور یکنواخت
- آدنوم توکسیک ← افزایش جذب ماده رادیواکتیو بصورت فوکال و مهار جذب در سایر قسمت‌های تیروئید
- گواتر مولتی ندولار (MNG) ← بزرگی غده، بهم ریختگی ساختمان طبیعی نواحی متعدد افزایش یا کاهش نسبی جذب ماده رادیواکتیو
- تیروئیدیت تحت حاد ← جذب بسیار پائین
- تیروتوکسیوز ساختگی ← جذب پائین
- ندول سرد ← کاهش جذب ید رادیواکتیو و احتمال بدخیمی ۱۰-۵ درصد است ولی ندول داغ (hot)، عدم احتمال بدخیمی و در نتیجه عدم انجام FNA.

(Whole Body Scan) WBS

برای اسکن کل بدن که از I131 یا I123 انجام می‌شود باید TSH بالا برود که از طریق ۲ پروتکل صورت می‌گیرد. قطع لووتیروکسین و بالا رفتن TSH یا تزریق TSH نوترکیب، WBS پس از عمل تیروئیدکتومی می‌تواند هرگونه بقایای تیروئید و یا هر نوع متاستاز عملکردی را نشان دهد.



اندیکاسیون درمان

نکته

۱. خانم‌های باردار یا قصد بارداری دارند.
 ۲. $TSH > 10$
 ۳. $TSH > 10$ بالا ولی زیر ۱۰ است به همراه علائم هایپوتیروئیدی، یا Anti TPO مثبت، یا شواهد به نفع مشکل قلبی

دوز درمان

۲۵-۵۰ μg

ملاحظات درمانی خاص

عارضه نادر لووتیروکسین در کودکان ← سودوتومور سربری (تومور کاذب مغزی) است ایدیوسینکراتیک و چند ماه پس از آغاز درمان بروز می‌کند.
 عارضه هایپوتیروئیدی در مادر:
 ۱. ریسک زایمان زورس، سقط
 ۲. آسیب تکامل عصبی جنین
 مادران با سابقه قلبی یا ریسک بالای هایپوتیروئیدی حتماً باید با تست عملکرد تیروئید پایش شود.
 بیمار یوتیروئید ولی Anti TPO مثبت هم می‌تواند باعث افزایش مشکل بارداری و زایمان زودرس شود.
 دز لووتیروکسین در بارداری ۴۵٪ افزایش می‌یابد یکبار در روز یا ۹ بار در هفته افزایش یابد.

نکته

باید TSH پس از لقاح در محدوده $TSH \leq 2.5$ نگه داشته شود.

ارزیابی عملکرد تیروئید در بارداری

بلافاصله پس از بارداری سپس هر ۴ هفته در نیمه اول بارداری و سپس هر ۸-۶ هفته پس از هفته ۲۰ بارداری
 Goal TSH در بارداری در هر تریمیتر متفاوت است؛ ترجیحاً $TSH \leq 2.5$
 پس از زایمان، دز لووتیروکسین مشابه زمان قبل از بارداری می‌شود.

درمان بیماران مسن

دز لووتیروکسین باید ۲۰٪ کمتر از افراد جوان باشد.

با $12.5-25 \mu g/D$ شروع می‌شود سپس هر ۳-۲ ماه به همین میزان دز افزایش می‌یابد تا به حد نرمال TSH برسیم.

درمان افراد با اندیکاسیون جراحی

اگر جراحی اورژانسی باشد، باید بیمار هایپوتیروئید درمان نشده جراحی شود و اگر جراحی الکتیو و غیراورژانسی بود، تا زمان یوتیروئید شدن، جراحی به تعویق می‌افتد.

کومای میکزدم

مورتالیته ۴۰-۲۰٪ است.

علائم بالینی

کاهش سطح هوشیاری گاهاً همراه تشنج و دیگر خصوصیات بالینی هایپوتیروئیدی است. هایپوتیرومی می‌تواند به حد ۳۳ درجه سانتی‌گراد برسد. تقریباً همیشه در افراد مسن بروز می‌کند.

عوامل خطر ایجاد کومای میکزدم شامل عوامل ایجادکننده اختلال در تنفس مثل داروها (آرام‌بخش‌ها، داروهای بیهوشی و ضدافسردگی)، پنومونی، نارسانای احتقانی قلبی، انفارکتوس میوکارد، خونریزی گوارشی، حوادث عروقی مغزی، احتمال Sepsis، تماس با سرما.

پاتوژنز بیماری

هایپو ونتیلاسیون که باعث هایپوکسی، هایپرکاپنه می‌شود.
 هایپوگلیسمی و هایپوناترمی ترفیقی هم در ایجاد آن نقش دارد.

درمان:

Loading Dose: تجویز لووتیروکسین وریدی یکجا $400-200 \mu g$ است سپس ادامه درمان دز خوراکی $1/6 \mu g/Kg/D$ (در صورت تجویز وریدی، ۲۵٪ کاهش می‌یابد) در صورت عدم امکان تزریق وریدی، تجویز همان میزان دز دارو با NG Tube (هرچند احتمال دارد که در میکزدم، جذب دارو مختل شود)، سپس اضافه کردن لیوترونین (T3)، چون در این بیماری تبدیل T4 به T3 مختل می‌شود که باید با IV یا از طریق NG Tube باشد.

دوز لیوترونین

Loading dose ← $20-5 \mu g$
 دز نگهدارنده ← $10-5 \mu g/TDS$

سایر درمان‌ها

- درمان‌های حمایتی شامل اصلاح اختلالات متابولیک، گرم کردن (اگر دما زیر ۳۰ درجه سانتی‌گراد بود)، وگرنه کلاپس قلبی - عروقی می‌دهد.
 استفاده از پتوهای فضاگیر Space Blankets
- مصرف هیدروکورتیزون تزریقی $50 \mu g/QID$

نکته

چون ذخیره آدرنال شدیداً در هایپوتیروئیدی از بین می‌رود.

- رفع عوامل زمینه‌ای ایجاد کننده مثل عفونت و ...
- ۴۸ ساعت اولیه در مرحله کوما، حمایت تهویه‌ای، بررسی منظم گازهای خونی (ABG)
- در صورت هایپوناترمی استفاده از سالین هایپر تونیک
- در صورت هایپوگلیسمی ← گلوکز وریدی
- مایع هایپوتون چون باعث احتباس آب می‌شود
- عدم مصرف (به‌علت پایین بودن جریان خون کلیه و ترشح نابجای وازوپرسین)
- آرام‌بخش‌ها، یا مصرف دز کم آن‌ها صورت گیرد.
- پایش سطح خونی داروها در صورت امکان

یادداشت:

۱. خانم ۴۰ ساله‌ای از پنج سال پیش دچار کم کاری اولیه تیروئید بوده و برای پیگیری مراجعه نموده است. در شش ماه گذشته با ۲۰۰ میکروگرم در روز لووتیروکسین درمان می شده است. وی از ضعف، خشکی پوست و یبوست شکایت دارد. وزن وی طبیعی است. دیروز صبح، پیش از خوردن قرص، آزمایش تیروئید انجام داده که به قرار زیر است:

$TSH = 17 \text{ mIU / L (NI.0.3-3.6)}, T_4 = 14 \text{ Mg / dl (N1.45-12)}$

مناسب‌ترین اقدام برای این بیمار کدام است؟ (دستیاری اردیبهشت ۹۵ چهل و سومین دوره)

الف) افزایش دوز لووتیروکسین

ب) اضافه کردن لیوتیرونین

ج) بررسی از نظر بیماری سلیاک

د) تاکید بر مصرف منظم دارو

۲. خانم ۳۴ ساله با سابقه هیپوتیروئیدی، تحت درمان با لووتیروکسین، دو ماه پیش TSH طبیعی داشته است. در آزمایش اخیر $TSH = 13 \text{ mIU / L (NI.0.3-3.6)}$ می‌باشد. مصرف همزمان کدام یک از داروهای زیر بیشتر احتمال دارد که باعث این تغییر شده باشد؟ (دستیاری اردیبهشت ۹۵ چهل و سومین دوره)

الف) متفورمین ب) فروس سولفات

ج) وارفارین د) کاپتوپریل

۳. دختر خانم ۲۳ ساله ای جهت پیگیری آزمایشات تیروئید، مراجعه کرده است. ۳ ماه قبل در آزمایشات انجام شده $TSH_{\text{mu/L}} = 6.5$ داشته است. در آزمایشات اخیر:

$TSH = 6.5 \text{ (NL: 4-5)}, T_4 = 8.3 \text{ g / dL (NL: 4.6-11.2)},$

$TRU = 30\%, \text{Anti TOP Ab} = 78 \text{ (up to 40)}$

تیروئید در معاینه حدود ۳۵ گرم باقوام firm و فاقد ندول لمس شد.

بروز کدام یک از موارد زیر در این بیمار محتمل تر است؟ (دستیاری اردیبهشت ۹۴ چهل و دومین دوره)

الف) هیپوتیروئیدی

ب) ندول تیروئید

ج) بدخیمی تیروئید

د) تیروتوکسیکوز

هایپر تیروئیدی

منطبق بر فصل ۳۷۷ هاریسون

دکتر پوپک اسدی

سن شایع ۵۰-۳۰ سالگی است.

پاتوژنز: ترکیبی از عوامل محیطی ژنتیکی موثر است.

عوامل ژنتیکی:

FCRL3 و CD25 ، PTPN22 و CTLA-4 و HLA DR

در دوقلوهای تک تخمی احتمال Concordance (هم‌انتقالی) ۳۰-۲۰٪ است.

عوامل محیطی:

۱. استرس (به علت آثار نورواندوکرین) روی سیستم ایمنی بدن

عامل خطر مینور در گریوز

۲. سیگار

عامل خطر مازور در افتالموپاتی

۳. مصرف زیاد ید

۴. بعد زایمان (سه برابر)

۵. پس از فاز طبیعی شدن سیستم ایمنی بعد درمان ضد رتروویروس (HAART)

یا درمان با آلمتوزوماب

علت ایجاد هایپر تیروئیدی در گریوز: TSI است (Ab محرک رسپتور TSH)

TSI در غده تیروئید، مغزاستخوان، غدد لنفاوی ساخته می‌شود.

سنجش TSI توسط روش Bioassay یا TBII است.

وجود TBII در بیمار تیروتوکسیکوز شاهد غیرمستقیم محکم وجود TSI است.

در بیمار باردار تیروتوکسیکوز باید TSI چک شود اگر بالا بود دال بر عبور از جفت و تیروتوکسیکوز نوزادی است.

بیماری گریوز مثل هایپوتیروئیدی اتوایمیون همراه سایر بیماری‌های اتوایمیون می‌تواند باشد و Anti TPO و Anti Tg مثبت است (۸۰٪)

نکته

هیچ ارتباط مستقیمی بین سطح TSI و سطح هورمون‌های تیروئید در گریوز وجود ندارد.

رهاشدن سیتوکین‌ها (γ ، IL-1، TNF) باعث فعال شدن فیبروبلاست‌ها و افزایش سنتز گلیکوزآمینوگلیکان می‌شود که خود باعث احتباس آب و ارتشاح لنفوسیت T و سرانجام تورم عضلات چشم می‌شود در مراحل انتهایی فیبروز اتفاق می‌افتد که برگشتناپذیر است.

سایر علل افزایش حجم بافت کره چشم، افزایش چربی در رتروبولبار است.

افزایش فشار داخل چشم باعث پروپتوز، دیپلوپی، نوروپاتی اپتیک می‌شود.

TSH-R اتو آنتی‌ژن مشترکی است که در کره چشم بروز می‌کند و توجه‌کننده ارتباط نزدیک افتالموپاتی با بیماری اتوایمیون تیروئید است.

به افزایش بیشتر از حد هورمون‌های تیروئید، تیروتوکسیکوز گویند.

اگر افزایش عملکرد تیروئید باشد هایپر تیروئیدی گویند (علامت بالینی هم دارند) پس تیروتوکسیکوز می‌تواند با هایپر تیروئیدی همراه باشد (مثل گریوز).

علل: گواتر مولتی ندولار توکسیک، آدنوم توکسیک، استروما آواری، متاستازهای کارسینوم عملکردی تیروئید، جهش فعال‌کننده $G_{s\alpha}$ (سندروم مک‌کون آلبرایت).

داروها (مثل مصرف زیاد ید که پدیده جاد باز دو Jod basedow است)، جهش فعال‌کننده رسپتور TSH، یا تیروتوکسیکوز بدون هایپر تیروئیدی باشد مثل تیروئیدیت‌ها و داروها (آمیودارون، پرتوتابی، انفراکت آدنوم، تیروتوکسیکوز ساختگی بر اثر مصرف دارو یا نسج تیروئید.

جدول ۱-۳۷۷. علل تیروتوکسیکوز

هایپر تیروئیدی اولیه

بیماری گریوز
گواتر مولتی ندولار توکسیک
آدنوم توکسیک
متاستازهای کارسینوم عملکردی تیروئید
جهش فعال‌کننده گیرنده TSH
جهش فعال‌کننده $G_{s\alpha}$ (سندروم مک‌کون آلبرایت)
گواتر تخمدانی (Struma ovarii)
داروها: مصرف بیش از حد ید (پدیده Jod-Basedow)

تیروتوکسیکوز بدون هایپر تیروئیدی

تیروئیدیت تحت حاد
تیروئیدیت خاموش
دیگر علل تخریب تیروئید: آمیودارون، پرتوتابی، انفراکت آدنوم
مصرف بیش از حد هورون تیروئید (تیروتوکسیکوز ساختگی) یا نسج تیروئید

هایپر تیروئیدی ثانویه

آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH
سندرم مقاومت به هورمون تیروئید: گاهی ممکن است بیماران دارای ویژگی‌های تیروتوکسیکوز باشند.
تومورهای جفتی ترشح‌کننده گنادوتروپین a
تیروتوکسیکوز حاملگی a

a. در این اشکال هایپر تیروئیدی ثانویه، سطوح TSH در گردش پایین است.
اختصارات: TSH: هورمون محرکه تیروئید

بیماری گریوز

گریوز شایع‌ترین علت تیروتوکسیکوز است (۸۰-۶۰٪)

در خانم‌ها شایع‌تر و با مصرف زیاد ید، شیوع بیشتر می‌شود

در گریوز غده تیروئید منتشر بزرگ، بدون ندولاریتی و قوام سفت است، افزایش واسکولاریتی و هایپر دینامیک بودن می‌تواند باعث ایجاد تریل یا بروئی شود.

درگیری چشمی در گریوز

1. Lid retract (تاخیر در برگشت)، وقتی پلک به بالا برود، حالت نگاه خیره می‌شود که به علت افزایش فعالیت سمپاتیک است که در تمام انواع تیروتوکسیکوزها وجود دارد.
2. افتالموپاتی گریوز ۷۵٪ موارد وجود دارد (یک سال قبل یا بعد تشخیص می‌تواند رخ دهد).

ممکن است در غیاب گریوز در ۱۰٪ بیماران که اغلب هایپوتیروئیدی اتوایمیون یا Ab^+ تیروئید دارند، وجود داشته باشد.

تظاهرات افتالموپاتی شامل: علائم زودرس: احساس جسم خارجی، افزایش ترشح اشک، ناراحتی در چشم، پروپتوز ($\frac{1}{3}$ موارد، که تشخیص با اگزوفتالمومتر است) که نهایتاً می‌تواند باعث آسیب قرنیه شود خصوصاً اگر پلک‌ها در خواب بسته نشوند.

سایر علائم چشمی شامل: ادم پره اربیت، احتقان اسکلرا، کموبیس ← علائم شایع

نکته
دیپلویی به علت تورم عضلات چشمی (۱۰-۵٪ بیماران) اغلب در نگاه، به سمت بالا و خارج (Sup lat) اتفاق می‌افتد.

نکته
جدی‌ترین و وخیم‌ترین عارضه چشمی، فشار به عصب اپتیک است. باعث ادم پای، نقایص میدان بینائی و نهایتاً کوری می‌شود.

نمره‌دهی اندازه‌گیری وسعت درگیری چشمی در گریوز

No SPECS

- (۰) صفر ← (NO)، عدم علامت و نشانه
1. (only) علائم است مثل عقب کشیده شدن یا پرش پلک ولی بدون نشانه
 2. درگیری بافت نرم (Soft)، ادم اطراف کره چشم
 3. پروپتوز (Proptosis) بالای ۲۲ میلی‌متر
 4. درگیری عضلات خارج چشمی (Extraocular) که باعث دوبینی می‌شود.
 5. درگیری قرنیه (Corneal)
 6. از دست بینائی (Sight loss)

این سیستم توصیف کاملی نمی‌کند، بیماران لزوماً از یک گروه به گروه بعدی پیشرفت نمی‌کنند.

7. سیستم EUGOGO (سیستم امتیازبندی چشمی اروپائی) مربوط به اربیتوپاتی گریوز است که فعالیت بیمار را ارزیابی کرده و از نظر پایش اهداف ارجح است در صورت فعال و شدید بودن بیماری، ارزیابی‌های زیر باید صورت گیرد.

جدول ۲-۳۷۷ علائم و نشانه‌های هایپرتیروئیدی (به ترتیب کاهش شیوع)

علائم	نشانه‌ها
تاکی‌کاردی؛ فیبریلاسیون دهلیزی در افراد مسن ترمور گواتر پوست گرم، مرطوب ضعف عضلانی، میوپاتی پروگزیمال به‌عقب‌کشیده‌شدن (retraction) یا پرش (lag) پلک ژنیکوماستی	بیش‌فعالی، تحریک‌پذیری، دیس‌فوری عدم تحمل گرما و تعرق تپش قلب ضعف و خستگی کاهش وزن همراه با افزایش اشتها اسهال پلی‌اوری اولیگومنوره، کاهش لیبیدو
a. به استثنای علائم افتالموپاتی و درموپاتی که خاص بیماری گریوز هستند.	

تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌های بیماری به‌صورت ویژگی‌های مشترک تیروتوکسیکوز به هر علت در جدول ۲-۳۷۷ است.

تظاهرات بالینی بسته به شدت تیروتوکسیکوز، مدت بیماری، میزان حساسیت فرد به افزایش بیش از حد هورمون و سن بیمار بستگی دارد

- در افراد مسن، ممکن است ویژگی‌های تیروتوکسیکوز مختصر یا مخفی باشد و فقط با کاهش وزن و ضعف مراجعه کنند که به آن تیروتوکسیکوز آپاتیک گویند که ممکن است با افسردگی اشتباه شود.
- علیرغم افزایش اشتها در تیروتوکسیکوز، کاهش وزن وجود دارد ولی ۵٪ افراد افزایش وزن دارند.
- ترمور ظریف (fine)

تظاهرات نورولوژیک:

1. هایپرفلکسی
2. آتروفی عضلانی
3. میوپاتی پروگزیمال بدون فاسیکولاسیون
4. ندرتاً کره
5. فلج هایپوکالمیک دوره‌ای و بیشتر در مردان آسیایی

تظاهرات قلبی - عروقی:

1. شایع‌ترین: (سینوس تاکی‌کاردی) گاهی بر اثر تاکی‌کاردی فوق بطنی ایجاد می‌شود.
2. Cout Put (برون‌ده قلبی) افزایش یافته، نبض جهشی، زیاد شدن فشار نبض، سوفل سیستولی آئورتی که ممکن است وضعیت آنژین یا نارسائی قلبی را بدتر کند.

نکته
Af (فیبریلاسیون دهلیزی) بیشتر در افراد بالای ۵۰ سال شایع‌تر است. با درمان هایپرتیروئیدی به‌تنهایی، ۵۰٪ موارد Af درمان می‌شود.

سایر علائم بیماری

• الوپسی منتشر (۴۰٪) که ماه‌ها پس از درمان هم ادامه دارد. کهپیر، خارش و پیگمانتاسیون و آکروپاتی تیروئیدی، درموپاتی تیروئیدی، استئوپنی، به‌علت اثر مستقیم هورمون تیروئید بر باز جذب استخوان و هایپرکلسمی خفیف (۲۰٪) اما هایپرکلسمی شایع‌تر است، میزان شکستگی‌ها کمی افزایش یابد.

درمان گواتر مولتی ندولار سمی

درمان طولانی‌مدت است و عدم بهبودی خودبه‌خودی (برخلاف گریوز).

۱. داروهای آنتی‌تیروئید: خصوصاً در افراد بدحال یا مسن یا امید به زندگی محدود

نکته

۲. درمان انتخابی ← ید رادیواکتیو

۳. جراحی: ولی قبل آن باید با داروهای آنتی‌تیروئید مصرف شود تا به‌صورت یوتیروئید در آیند.

ندول منفرد، عملکرد تشدید یافته

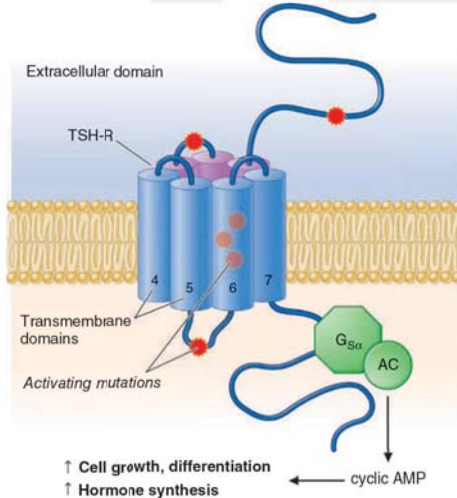
ندول منفرد تیروئید با عملکرد اتونوم، آدنوم توکسیک نام دارد.

جهش در مسیر انتقال پیام به رسپتور TSH است و اغلب جهش‌های سوماتیک و اکتسابی فعال‌کننده گیرنده TSH دارند.

موتاسیون فعال‌کننده باعث تشدید جفت‌شدن ساختار گیرنده به G_{α} . افزایش CAMP و تحریک تمایز و عملکرد سلول‌های فولیکولی تیروئید می‌گردد. مشابه سندروم مک‌کون آلبرایت یا آدنوم‌های سوماتوتروپ هستند.

۹۰٪ موارد جهش فعال‌کننده در ژن TSH-R یا زیرواحد G_{α} وجود دارد.

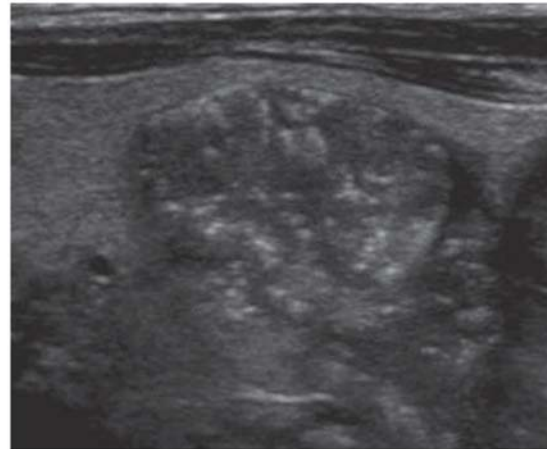
بالینی: شدت تیروتوکسیکوز خفیف است و در ندول بالای ۳ cm تشخیص داده می‌شود، در غیاب سایر علل تیروتوکسیکوز مثل گریوز



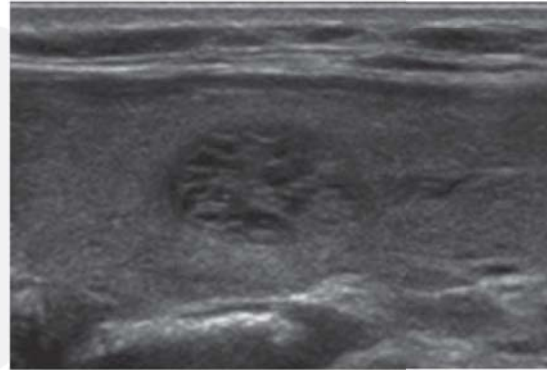
شکل ۲-۳۷۸. جهش فعال‌کننده هورمون محرک تیروئید (TSH-R) جهش‌هایی (●) که گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH-R) را فعال می‌کنند، اساساً در پروتئین میان غشایی شماره ۵ و حلقه بین سلولی ۳ قرار دارند، درحالی‌که این جهش‌ها در مکان‌های بسیر متنوعی نیز اتفاق افتاده‌اند. اثر این جهش‌ها، شامل تغییرات ساختمانی است که اتصال TSH را تقلید می‌کنند؛ بنابراین منجر به جفت‌شدن G تحریکی (G_{α}) و فعال‌شدن آدنیلات سیکلاز (AC) که یک آتریم ایجادکننده AMP حلقوی (cAMP) است، می‌شوند.

تست‌های عملکرد تیروئید

TSH ساپرس است.



A



B

شکل ۱-۳۷۸. نمای سونوگرافی ندول‌های تیروئید. A. نمای سونوگرافی با احتمال بالای بدخیمی تیروئید (ندول سالیبد هیپوآکو با حاشیه نامنظم و میکروکلسیفیکاسیون). B. نمای سونوگرافی با احتمال بسیار اندک بدخیمی تیروئید (ندول با نمای اسفنجی همراه با نواحی میکروکیستیک که بیشتر از ۵۰ درصد حجم ندول را تشکیل داده‌اند).

گواتر مولتی ندولار سمی

پاتوژنیزس مثل گواتر مولتی ندولار غیرسمی است، اساس مولکولی ناشناخته است.

بیشتر ندول‌ها پلی‌کلونالند ولی موارد دیگر مونوکلونال هستند.

علائم بالینی

گواتر و تظاهرات بالینی هاپیرتیروئیدی تحت بالینی یا تیروتوکسیکوز خفیف دارد. اغلب مسن هستند و با علائم فیبریلاسیون دهلیزی، طپش قلب، تاکی‌کاردی، عصبی‌بودن، ترمور، کاهش وزن مراجعه می‌کند.

تریگر: تماس اخیر با ید ناشی از رنگ‌های حاجب یا سایر منابع، می‌باشد.

تست‌های عملکردی: TSH پائین، T3 بالا، T4 نرمال یا کمی بالا، T3 بیشتر از T4 بالا است.

اسکن تیروئید: برداشت هتروژن است، مناطق افزایش و کاهش برداشت وجود دارد.

برداشت جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعته ← بالای محدوده نرمال یا نرمال

قبل از درمان قطعی هاپیرتیروئیدی، سونوگرافی جهت ارزیابی ندل‌ها، که در صورت لزوم FNA شوند. اگر برای FNA نامشخص یا مشکوک بود درمان جراحی صورت گیرد.



تشخیص قطعی

اسکن تیروئید: افزایش برداشت موضعی یا فعالیت در ندول و کاهش جذب یا سرکوب در سایر قسمت‌های غده تیروئید. به طوری که فعالیت تیروئید طبیعی سرکوب شده است.
درمان:

۱. درمان اصلی ← **یُد رادیواکتیو** با دُز نسبتاً بالا (1131 با دز ۲۹/۹-۱۰) ۷۵٪ بیماران عرض سه ماه درمان می‌شوند. کمتر از ۱۰ درصد موارد طی درمان عرض ۵ سال آتی دچار هایپوتیروئیدی می‌شوند.
۲. درمان رزکسیون جراحی، به صورت لوپکتومی است. (عملکرد تیروئید حفظ شده، احتمال هایپوپاراتیروئیدی و آسیب عصب رکورنت لارنژیال به حداقل می‌رسد).
۳. استفاده از داروهای آنتی تیروئید و بتالوکر که عملکرد تیروئید را نرمال کرده ولی عدم استفاده طولانی مدت این داروها.
۴. تحریک حرارتی مکرر از راه پوست تحت هدایت سونوگرافی که در تخریب و کاهش اندازه ندول فاقد عملکرد هم استفاده می‌شود. (رادیوفری کوئسی)

نئوپلاسم‌های خوش خیم

تقسیم بندی ندول خوش خیم

۱. هایپرپلاستیک (ترکیب ماکروفولیکولار و میکروفولیکولار می‌تواند باشد) اغلب در سونوگرافی نمای Solid/Cystic یا اسفنجی (SpongiForm) دارند.
 ۲. آدنوم کپسول دار و نئوپلاستیک (الگوی میکروفولیکولار یکنواخت)
- نوعی از آن که منشا از سلول‌های فولیکولار انکوستیک است و با الگوی فولیکولار قرار گرفتن را آدنوم سلول هارتل گویند (Hurthle cell).
- SpongiForm یعنی بیشتر از ۵۰٪ حجم ندول را میکروکیستیک گرفته باشد که از تکرار هستیولوژی ماکروفولیکول حاوی کلئید از دوران جنینی ناشی می‌شود.
- اغلب ندول‌های تیروئید خوش‌خیم‌اند، اما پروسه انتخابی تشخیصی ارزیابی ندول تیروئید، FNA است که معمولاً با هدایت سونوگرافی انجام می‌شود.

کیست تیروئید

کمتر از ۱٪ علت رشد تیروئید است. حاوی کلئیدی می‌باشد و خوش‌خیم است. مکرراً عود می‌کنند (حتی پس از آسیراسیون مکرر) که در این صورت خصوصاً اگر بزرگ باشند نیازمند اکسیژون جراحی هستند.

در بیماران علامت‌دار می‌توان اتانول درون کیست تزریق نمود تا اسکروزه شود. جهت درمان ندول از لووتیروکسین استفاده نمی‌شود مگر در مناطق کمبود ید که در این صورت هر دو درمان ید و لووتیروکسین باعث کاهش حجم ندول است.



هدف TSH در حد نرمال یا کمترین مقادیر نرمال باشد نباید سرکوب شود و نباید بیشتر از ۱۲-۶ ماه مصرف شود و گرنه باعث تیروئیتوسیکوز ساب کلینیکال یا تروژنیک می‌شود.

جدول ۲-۳۷۸. طبقه‌بندی نئوپلاسم‌های تیروئید	
خوش خیم	
هایپرپلازی ندول کلئید آدنوم‌های سلول اپی‌تلیال فولیکولر متداول انکوستیک (سلول هرتل)	
بدخیم	شیوع تخمینی
سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولر	
۸۵-۸۰	کارسینوم‌های پاپیلری واریانت کلاسیک واریانت فولیکولر واریانت اسکروزه منتشر واریانت سلول استوانه‌ای، سلول بلند
۷-۵-۲	کارسینوم‌های فولیکولر متداول انکوستیک (سلول هرتل)
۵-۳	کارسینوم با تمایز ضعیف کارسینوم‌های تمایز نیافته (آناپلاستیک)
۱	با منشأ سلول C (تولیدکننده کلسی تونین)
> ۱۰	کانسر مدولاری تیروئید اسپورادیک فامیلیال MEN2
سایر بدخیمی‌ها	
۱	لنفوم متاستازها: پستان، ملانوم، ریه، کلیه، سایر موارد
اختصارات: MEN، نئوپلازی اندوکراین متعدد (multiple endocrine neoplasia)	

سرطان تیروئید



شایع‌ترین بدخیمی سیستم شدد درون‌ریز، کارسینوم تیروئید است.

تومورهای تمایز یافته منشا از اپی تلیوم فولیکولار است شامل (PTC) سرطان پاپیلاری تیروئید و (سرطان فولیکولار تیروئید) است اگر در در مراحل اولیه تشخیص داده شوند پیش‌آگهی خوب است. ولی سرطان آناپلاستیک (ATC) که سرطان مهاجم است و پاسخ به درمان ضعیف است، پیش‌آگهی ناامیدکننده‌ای دارد.

بروز سرطان تیروئید در سال‌های اخیر افزایش یافته است به علت افزایش بروز تومورهای کوچک پاپیلاری کانسر است (T1 < 2cm سایز) در مرحله‌ای تشخیص داده می‌شود که به بیمار آسیب نزده است به علت افزایش تصویربرداری تشخیصی و بافت ندول به صورت اتفاقی است ولی باعث کاهش مرگ‌ومیر اختصاصی سرطان تیروئید در ۴۰ سال اخیر نشده است. پس عدم همخوانی بین تشخیص و مرگ‌ومیر

مورتالیته ۲۰ ساله سرطان تیروئید Low Risk ۱٪ است.

روند کنونی در مراقبت از سرطان تیروئید

۱. پرهیز از تشخیص بیش از حد بوسیله محدود کردن FNA، به وسیله ارزیابی خطر توسط سونوگرافی، توجه به محدوده اندازه



ارزیابی ندول‌های تیروئیدی شناسایی شده با لمس تصویربرداری



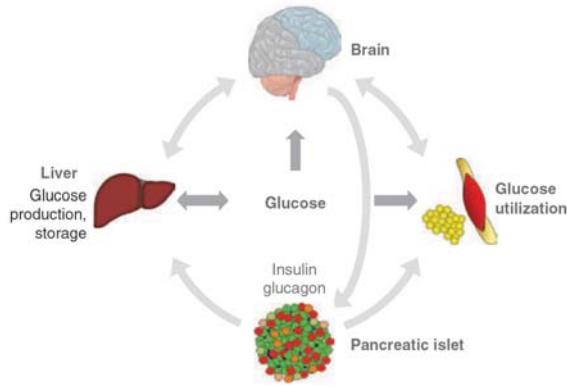
شکل ۴-۳۷۸. رویکرد به بیمار دارای ندول تیروئید. به منظور اطلاع از جزئیات بیشتر، به متن و منابع آخر فصل مراجعه نمایید. FNA: آسیپراسیون با سوزن ظریف؛ LN: لنف نود؛ PTC: سرطان پاپیلاری تیروئید؛ TSH: هورمون محرک تیروئید؛ US: سونوگرافی

اغلب نمونه سیتولوژی غیرتشخیصی منشاء از ضایعات کیستیک است و یا ممکن است از ندول‌های فیبروزه طولانی هم باشد. هرگاه نمونه نیاز به FNA مجدد داشت، تحت گاید سونوگرافی انجام شود. مانیتورینگ ندول‌های خوش خیم با سونوگرافی است؛ اگر بزرگ شد نیاز به FNA مجدد دارد. عدم درمان با لووتیروکسین جهت سرکوب TSH و کوچک کردن سائز ندول خصوصاً در مناطق غنی ید.

قبل از جراحی باید در موارد بدخیمی، سونوگرافی جهت ارزیابی لنف نود شود. ممکن است جراحی لوپکتومی یا near total تیروئیدکتومی باشد. سیتولوژی ندول‌های AUS/FLUS که نئوپلاسم فولیکولار است اغلب خوش خیم‌اند، تنها ۲۰-۱۰٪ بدخیم هستند و جراحی لوپکتومی جهت تشخیص هیستوپاتولوژی است. با بررسی تست مولکولی (حساسیت بالای ۹۰٪)، میزان جراحی غیرضروری کاهش می‌یابد. تست طبقه‌بندی‌کننده بیان ژن منفی، ریسک بدخیمی را ۶ درصد کاهش داد و به جای جراحی، پیگیری کافی است.

۱. شناسایی و تخمین ریسک سرطان تیروئید بر اساس نتایج مثبت
۲. کاهش ریسک سرطان به سطح قابل قبول برای مراقبت‌های غیر جراحی در صورت نتیجه منفی

جدول ۵-۳۷۸. طبقه‌بندی بتسدا برای سیتولوژی تیروئید	
خطر بدخیمی	دسته‌بندی تشخیصی
۱-۵٪	غیرتشخیصی یا غیر رضایت‌بخش
۲-۴٪	خوش خیم
۵-۱۵٪	آتیپیا یا ضایعات فولیکولار با اهمیت نامعلوم (AUS/FLUS)
۱۵-۳۰٪	نئوپلاسم فولیکولار
۶۰-۷۵٪	مشکوک به بدخیمی
۹۷-۱۰۰٪	بدخیم



شکل ۴-۳۹۶. تنظیم هموستاز گلوکز ارگان‌های نشان‌داده‌شده در مصرف گلوکز، تولید یا ذخیره آن نقش دارند. برای توضیح این ارتباط که می‌تواند عصبی یا هومورال باشد، به متن مراجعه کنید. همچنین دستگاه گوارش و استخوان نیز فاکتورهایی تولید می‌کنند که در هموستاز گلوکز نقش دارند (در شکل نشان داده نشده است).

در شرایط ناشتایی تغییرات هورمون‌ها به صورت زیر رخ می‌دهد:

- کاهش انسولین و افزایش متوسط گلوکاگون باعث تولید گلوکز با تحریک گلوکونئوژنز کبدی، گلیکونولیز و کاهش برداشت در بافت‌های حساس به انسولین (چربی و عضلات اسکلتی) می‌شود.
- افزایش تحریک آزادسازی پیش‌سازهای ذخیره شده مثل آمینو اسیدها و اسیدهای چرب آزاد (لیپولیز)
- ترشح انسولین توسط سلول بتای پانکراس و ترشح گلوکاگون توسط سلول‌های آلفای پانکراس می‌باشد.

افزایش ترشح گلوکاگون در زمان:

- پایین بودن سطح انسولین در DM یا
- پایین بودن گلوکز خون یا
- در طول ورزش رخ می‌دهد و باعث تحریک گلیکونولیز و گلوکونئوژنز توسط کبد و به میزان کمتر مدولای کلیه می‌شود. (*)
- پس از صرف غذا: افزایش گلوکز باعث افزایش انسولین و کاهش گلوکاگون می‌شود که باعث معکوس شدن فرآیند بالا می‌شود. (*)
- انسولین یک هورمون آنابولیک است منجر به ← ذخیره‌سازی کربوهیدرات، سنتز پروتئین و چربی می‌شود.
- مهم‌ترین بخش گلوکز پس از مصرف غذا توسط عضلات اسکلتی با واسطه انسولین مصرف می‌شود.



مفز گلوکز را به صورت شیر وابسته به انسولین مصرف می‌کند.

بیوستتاز انسولین

انسولین در سلول‌های بتای جزایر پانکراس ساخته می‌شود. ابتدا یک پیش‌ساز پلی‌پپتیدی (پره پرو انسولین) می‌باشد، که با جدا شدن انتهای آمینوی آن به پرو انسولین تبدیل می‌شود.

پرو انسولین دارای شباهت ساختاری با فاکتورهای رشد شبه انسولین I و II (IGF-I, II) می‌باشد که به صورت ضعیف به گیرنده انسولین اتصال می‌یابد. با جدا شدن قطعه ۳۱ آمینو اسیدی از پروانسولین به نام پپتید C، زنجیره‌های A و B باقی می‌مانند و انسولین به وجود می‌آید.

نکته

اهمیت IGT, IFG و HbA1c بین ۶/۴ - ۵/۷ در این است که: افرادی که در این ۳ گروه قرار می‌گیرند، در معرض خطر بیشتر دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی - عروقی قرار دارند.

غربالگری دیابت تیپ ۲:

BFS- و HbA1c به عنوان تست غربالگری دیابت نوع ۲ (T₂DM) پیشنهاد شدند.

ADA غربالگری T₂DM را برای تمامی افراد بالای ۴۵ سال بدون ریسک فاکتور را هر ۳ سال یکبار توصیه می‌کند.

ADA غربالگری T₂DM را در افراد با BMI (شاخص توده بدنی) $\leq 25\text{kg/m}^2$ به علاوه یک ریسک فاکتور دیگر برای دیابت (جدول ۳-۳۹۶) را در سنین پایین‌تر توصیه می‌کند. (جدول ۳-۳۹۶)

جدول ۳-۳۹۶ عوامل خطر ساز دیابت شیرین نوع ۲

۱	سابقه خانوادگی دیابت (به عبارت دیگر والدین یا خواهر و برادر مبتلا به دیابت نوع ۲)
۲	چاقی ($\text{BMI} \leq 25\text{kg/m}^2$)، در آسیای آمریکا یا سایر تعریف‌های مرتبط با قومیت برای اضافه وزن
۳	بی‌تحرکی جسمی
۴	زاد/قومیت (مانند آفریقایی آمریکایی‌ها، آمریکایی‌های لاتین، آمریکایی‌های بومی، آسیایی آمریکایی‌ها، ساکنین جزایر اقیانوس آرام)
۵	IFG یا A _{1c} برابر با ۶/۴-۵/۷ قبلاً شناسایی شده
۶	سابقه GDM
۷	هیپر تانسین (فشار خون $\leq 140/90\text{mmHg}$)
۸	سطح HDL کلسترول $> 35\text{mg/dl}$ ($0/90\text{mmol/L}$) یا سطح تری گلیسرید $< 250\text{mg/dl}$ ($2/82\text{mmol/L}$)
۹	سندرم تخمدان پلی کیستیک یا آکانتوزیس نیگریکانس
۱۰	سابقه بیماری عروقی

اختصارات: BMI شاخص توده بدن؛ GDM: دیابت شیرین حاملگی؛ HDL: لیپوپروتئین با دانسیته بالا؛ IFG: اختلال گلوکز ناشتا؛ IGT: اختلال تحمل گلوکز.

نکته: چک لیپید پروفایل از سنین ۲۰ سالگی انجام می‌شود و در صورت نرمال بودن هر ۵ سال تکرار می‌شود.

تنظیم کلی هموستاز گلوکز

هموستاز گلوکز تعادل متابولیک بین دریافت انرژی از غذا و تولید گلوکز از کبد (گلوکونئوژنز) و برداشت محیطی و مصرف گلوکز را نشان می‌دهد.

مهم‌ترین تنظیم‌کننده این تعادل متابولیک ← انسولین است، سایر علل مثل دستور عصبی، سیگنال‌های متابولیک، سایر هورمون‌ها مثل گلوکاگون، فاکتورهای مترشحه از عضلات (میوسیت‌های اسکلتی)، آدیپوسیت‌ها (لیپتین، رسپتین، آدیپونکتین و ...) و استخوان می‌باشد (شکل ۴-۳۹۶).

جهش‌های موجود در وقایع جاری یا برخی پروتئین‌هایی که زیرشان خط کشیده شده است، از علل دیابت مونوژنیک به شمار می‌روند.

ADP: آدنوزین دی‌فسفات، ATP: آدنوزین تری‌فسفات، cAMP: آدنوزین منو فسفات حلقوی، IAPP: پلی پپتید آمیلوئید جزیره‌ای، SUR: گیرنده سولفونیل اوره)

نکته
از سلول‌های L نورو اندوکراین دستگاه گوارش (به‌خصوص روده باریک) پس از غذا خوردن و افزایش قند خون بالاتر از ناشتایی موادی آزاد می‌شود که به آن‌ها اینکرتین (شامل GLP-1: پپتید مشابه گلوکاگون و GIP: پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز) گفته می‌شود.

این اینکرتین‌ها در سطح قند بالاتر از ناشتایی، با اتصال به گیرنده‌ها در سطح سلول بتا باعث ترشح انسولین و مهار تولید و ترشح گلوکاگون می‌شود.

نکته
مطالعات اولیه اخیر پیشنهاد کردند که تولید داخل جزیره‌ای GLP-1 از سلول‌های آلفا در تنظیم ترشح انسولین نقش دارد.

- داروهای جدید آنالوگ GLP-1 در درمان DM تیپ ۲ موجود هستند.
- مکانیسم اثر سولونیل اوره‌ها و مگلیتینیدها، مهار کانال پتاسیمی حساس به ATP در سلول‌های β است و به این ترتیب ترشح انسولین را افزایش می‌دهند.
- بنابراین برای اثر این داروها سلول بتای سالم نیاز است به همین دلیل این داروها در DM₂ طولانی‌مدت و پیشرفته به دلیل از بین رفتن سلول‌های بتا اثر ندارند.
- آنزیم گلوکوکیناز (مرحله محدود کننده سرعت) در MODY2 اختلال دارد. این آنزیم ترشح انسولین تحت تنظیم گلوکز را کنترل می‌کند.

اعمال انسولین شامل:

۱. ورود گلوکز از طریق GLUT-4 به سلول‌های چربی و عضلانی (سنتر پروتئین).
۲. مهار لیپولیز (باعث سنتز و ذخیره چربی).
۳. مهار گلوکونوژنز.
۴. مهار گلیکوژنولیز و افزایش تولید گلیکوژن (ذخیره کربوهیدرات) می‌شود. تمام اعمال با واسطه انسولین باعث کاهش قند خون می‌شود. گلوکاگون دقیقاً اثرات عکس انسولین دارد و باعث افزایش قند خون می‌شود.

دیابت شیرین تیپ یک (T₁DM)

T₁DM در نتیجه تعامل بین عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنولوژیک ایجاد می‌شود، که در نهایت منجر به تخریب وابسته به ایمنی سلول‌های بتای پانکراس و کمبود انسولین می‌شود.

- شواهد اتو ایمنی ← اکثر (نه همه) افراد شواهد اتو ایمنی جزایر را دارند.

- پپتید C همراه انسولین ذخیره می‌شود، ولی پپتید C فاقد عملکرد است و نسبت به انسولین، توسط کبد آهسته‌تر تجزیه می‌شود، نشانگر خوبی برای ترشح انسولین آندوزن است و در افتراق انسولین آندوزن و آگزوزن در هایپوگلیسمی کمک کننده است. چون انسولین نیمه عمر کوتاهی دارد و به سرعت در کبد (۵۰٪) و کلیه تجزیه می‌شود، در نتیجه اندازه‌گیری ترشح روزانه آن امکان پذیر نیست.

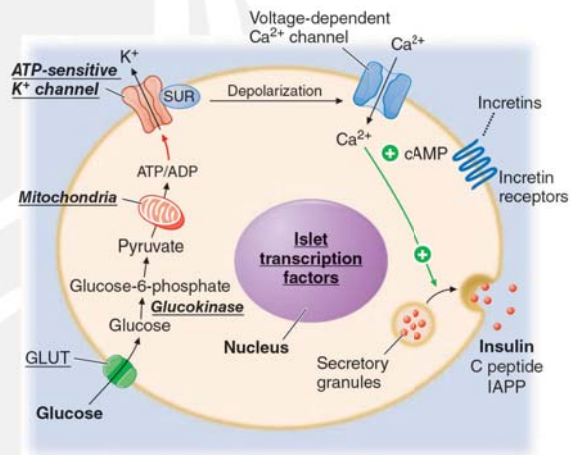
همزمان با ترشح انسولین از سلول‌های بتا، پلی پپتیدی به نام آمیلوئید جزیره‌ای (IAPP) یا آمیلین ترشح می‌شود. عملکرد آمیلین ناشناخته است اما تا حدی اثرات انسولین را تقویت می‌کند.

- آمیلین جز فیبریل‌های آمیلوئید رسوب یافته در جزایر بیماران دیابت شیرین تیپ ۲ است.
- آنالوگ آمیلین در درمان دیابت شیرین نوع ۱ و ۲ کاربرد دارد.

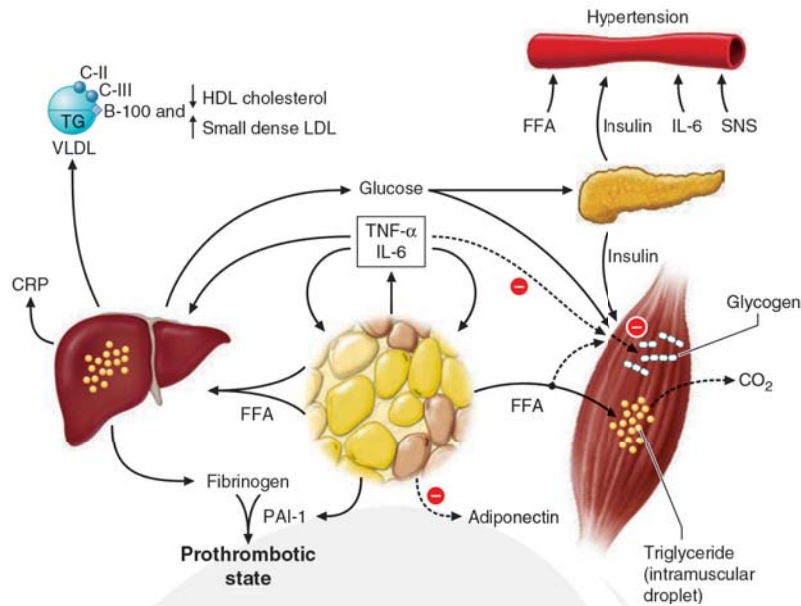
نحوه ترشح انسولین

گلوکز تنظیم کننده کلیدی ترشح انسولین از پانکراس است. سایر موارد دخیل در ترشح انسولین ← اسیدهای آمینه، کتون‌ها، مواد غذایی گوناگون، پپتیدهای گوارش و نوروترانسمیترها است.

(شکل ۵-۳۹۶)، توضیحات زیر شکل مهم است. دقیق مطالعه شود.



شکل ۵-۳۹۶ (مکانیسم ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز و ناهنجاری‌های آن در مبتلایان به دیابت: وقتی قند خون بالا می‌رود (بالاتر از 70mg/dl) سنتر انسولین تحریک می‌شود، که این عمل عمدتاً توسط افزایش ترجمه و پردازش پروتئین صورت می‌گیرد. گلوکز توسط گلوکز ترانسپورتر ۱ و ۲ (GLUT ۱، ۲) در انسان‌ها و GLUT ۲ در جوندگان) وارد سلول‌های بتای پانکراس می‌شود و فسفوریلاسیون گلوکز توسط آنزیم گلوکوکیناز (مرحله محدود کننده سرعت) به گلوکز-۶-فسفات تبدیل می‌شود. متابولیسم شدن بیشتر گلوکز -۶- فسفات از طریق گلیکولیز، در نهایت موجب تولید ATP بیشتر شده که باعث بسته شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و تجمع پتاسیم در سلول می‌شود. (نکته: کانال پتاسیمی حساس به ATP از دو پروتئین مجزا تشکیل شده است: یکی از آن‌ها به نام گیرنده SUR محل اتصال برخی داروهای خوراکی کاهنده قند خون که محرک ترشح انسولین هستند (مانند سولفونیل اوره‌ها و مگلیتینیدها) می‌باشد، و زیر واحد دوم یک کانال پتاسیمی به نام Kir6.۲ می‌باشد.) بدنبال مهار کانال‌های پتاسیمی، دیپلاریزاسیون غشای سلول بتا لقا شده و موجب باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و در نتیجه افزایش ورود کلسیم به داخل سلول و به دنبال آن حرکت گرانول‌های ترشحاتی حاوی انسولین به سمت غشاء و آزادسازی انسولین به خون می‌شود. انسولین با تاثیر بر گلوکز ترانسپورتر-۴ موجود روی سلول‌های عضلانی و چربی باعث تسهیل ورود گلوکز به این سلول‌ها می‌شود. ولی ورود گلوکز به مغز و سلول‌های عصبی وابسته به انسولین نیست.



شکل ۲-۴۰. پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک. اسیدهای چرب آزاد (FFAs) از بافت چربی حجیم شده آزاد می‌شوند. در کبد FFAها منجر به افزایش تولید گلوکز و تری‌گلیسریدها و ترشح لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار پایین (VLDL) می‌شوند. ناهنجاری‌های مرتبط با لیپید/لیپوپروتئین شامل کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و نیز افزایش لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) می‌شود. FFAها همچنین حساسیت به انسولین را در عضله با مهار برداشت گلوکز کاهش می‌دهند. نقایص مرتبط شامل کاهش در گلوکز که در گلیکوژن نقش دارد و افزایش تجمع چربی در تری‌گلیسرید (TG) می‌باشد. افزایش گلوکز گردش خون و FFAهای اضافی، افزایش ترشح انسولین از پانکراس و در نتیجه هیپرانسولینمی را باعث می‌شود. هیپرانسولینمی ممکن است منجر به تحریک بازجذب سدیم و افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک (SNS) شده و با هایپرتانسیون همراهی کند (همان‌طور که سطوح بالای FFA گردش خون عمل می‌کنند). شرایط پیش‌تهایی در اثر مقاومت به انسولین ناشی از FFAهای مازاد تشدید می‌شود. ترشح تحریک‌شده اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور نکروز توموری α (TNF- α) از آدیپوسیت‌ها تولید شده و ماکروفاژهای ماحصل منوسیت‌ها باعث مقاومت بیشتر به انسولین و لیپولیز بافت چربی ذخیره تری‌گلیسرید به FFAهای در گردش می‌شوند. IL-6 و سایر سیتوکین‌ها همچنین تولید گلوکز کبدی را تحریک کرده و تولید VLDL توسط کبد و هیپرتانسیون و مقاومت به انسولین در عضله را تحریک می‌کنند. مقاومت به انسولین همچنین باعث افزایش تجمع TG در کبد می‌شود. سیتوکین‌ها و FFAها همچنین تولید کبدی فیبرینوژن و تولید مهارکننده فعال‌سازی پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) در بافت چربی را افزایش داده و منجر به شرایط پروترومبوتیک می‌شوند. سطوح بالاتر سیتوکین‌های در گردش تولید کبدی پروتئین واکنشی-C (CRP) تحریک می‌کنند. کاهش تولید ضدالتهایی و سیتوکین حساس‌کننده انسولین به نام آدیپونکتین همچنین با سندرم متابولیک در ارتباط است.

۶. هایپر اوریسمی که در اثر مقاومت به انسولین است و باعث هایپرنتشن می‌شود و با درمان هایپر اوریسمی، HTN هم کنترل می‌شود.

مکانیسم: اثر سوء روی NO در ماکولا دنسا و تحریک سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون

سیتوکین‌های پیش التهاب:

با افزایش توده بافت چربی، سیتوکین‌های پیش‌التهایی مثل IL1, IL6, IL18, CRP, INF α و رسپتورهای افزایش می‌یابد.

نخستین منبع سیتوکین پیش‌التهایی موضعی و گردش خون سمپاتیک، ماکروفاژهای ایجاد شده در بافت چربی است.

اما معلوم نیست این اثرات چه مقدار پاراکرین و چه میزان اندوکرین هستند.

آدیپونکتین

در سندرم متابولیک آدیپونکتین کاهش می‌یابد.

منشاء از آدیپوسیت است.

مکانیسم: باعث تحریک حساسیت انسولین و مهار فرایندهای التهابی می‌شود.

در کبد باعث مهار تولید گلوکز، ظهور آنزیم گلوکونوژنیک می‌شود.

در عضله باعث افزایش انتقال گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود.

هایپر تانسیون

ارتباط بین هایپر تانسیون و مقاومت به انسولین اثبات شده است.

در شرایط نرمال فیزیولوژی، انسولین یک وازودیلاتور است و با اثرات ثانویه بازجذب Na در کلیه. اما در مقاومت به انسولین، همان اثرات وازودیلاتور از بین می‌رود و اثر بازجذب Na باقی می‌ماند. این اثر بیشتر در سفیدوستان مبتلا به سندرم متابولیک است. سایر مکانیسم اثر که در سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین باعث افزایش فشار خون می‌شود، شامل:

۱. افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک (هم توسط انسولین و هم در مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود).

۲. اختلال در مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز که باعث عدم تعادل بین NO و اندوتلین می‌شود.

۳. افزایش بیان ژن آنژیوتانسین در بافت چربی افراد چاق. در نتیجه افزایش آنژیوتانسین II در حال گردش و نهایتاً وازوکانستریکشن می‌شود.

۴. بافت چربی اطراف عروق هم وازواکتیو است، و باعث واکنش وازوکانستریکشن می‌شود (مکانیسم NADPH اکسیداز که عملکرد آندوتلیوم را مختل می‌کند).

۵. اثرات پاراکرین در اثر لپتین یا سایر سیتوکین‌های پیش‌التهایی آزاد شده از بافت چربی مثل TNF α ایجاد می‌شود.



ویژگی‌های بالینی سندرم متابولیک

علائم و نشانه‌ها:

علامت خاصی ندارد. در معاینه ممکن است افزایش دور کمر باشد، فشار خون بالا، با شیوع کمتر لیپوآتروفی یا آکانتوز نیگریکانس

بیماری‌های همراه شامل:

۱- بیماری‌های قلبی-عروقی:

خطر نسبی CVD در بیماران سندرم متابولیک غیردیابتی ۳-۱/۵ برابر است
ریسک MI حاد قابل مقایسه با بعضی ریسک فاکتورها بود.

نارسایی قلبی در سندرم متابولیک می‌تواند همزمان باشد ولی اغلب به دنبال ASCVD یا HTN است.

سندرم متابولیک همچنین با افزایش ریسک سکته مغزی، بیماری عروق محیطی، آرتراپاتی همراه است.

سندرم متابولیک هم با افزایش CRP بسیار حساس (hs CRP) همراه است که باعث افزایش ریسک نسبی همه علل مرگ و میر می‌شود. اما کمتر از ۵۰٪ علت مرگ، ناشی از CVD بود.

نکته

ارتباط سندرم متابولیک و hs CRP در افزایش مرگ و میر در میان سفیدپوستان بیشتر از سیاه‌پوستان است.

۲- دیابت نوع ۲

خطر دیابت نوع دو در سندرم متابولیک ۳ تا ۵ برابر افزایش می‌یابد. در مطالعه فرامینگهام-اف اسپرینگ نشان داد در پیگیری ۸ ساله، این خطر در مردان بیشتر از زنان بود.

۳- سایر وضعیت‌های مرتبط

علاوه بر ویژگی‌هایی که به طور خاص با سندرم متابولیک همراه است سایر تغییرات ثانویه به مقاومت به انسولین شامل افزایش APOB و APOC III، اسید اوریک، فاکتورهای پروترومبوتیک و فیبرینوژن، مهارکننده پلاسمینوژن (I) و اسکوزیته سرم، دی‌متیل آرژنین غیرقرینه، هموسیتستین، همچنین افزایش گلبول سفید، سیتوکین‌های پیش التهابی، CRP (پروتئین واکنشی C) Alb/Cr ادرار هم زیاد می‌شود، کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و یا اوستئوپاتیت غیر الکلی (NASH)، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، آپنه انسدادی خواب

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)

شایع‌ترین بیماری کبدی در سندرم متابولیک NAFLD است (کبد چرب غیرالکلی) ۶۵-۲۵٪

مکانیسم: افزایش اسید چرب آزاد و کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب داخل کبدی باعث افزایش بیوسنتز و تجمع TG در هپاتوسلولار می‌شود باعث استرس اکسیداتیو و التهاب می‌گردد.

نهایتاً ممکن است NAFLD به علت NASH (۳۵٪) استئاتو هپاتیت الکلی (NASH) و نهایتاً باعث پیش‌زمینه سیروز و End Stage بودن بیماری کبدی شود.

نکته

NASH مستقیم هم در سندرم متابولیک ایجاد می‌شود و یکی از شایع‌ترین علل بیماری End stage کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار در سندرم متابولیک است.

هایپراوریسمی

نقص عملکرد انسولین، هایپراوریسمی ایجاد می‌شود.

مکانیسم: نقص عملکرد انسولین در بازجذب توبولی کلیوی اسیداوریک اثر می‌گذارد. اثر اسید اوریک روی هایپرنتشن: اثر روی آندوتلیوم عروقی دارد.

باعث افزایش دی‌متیل آرژنین غیر قرینه می‌شود که مهارکننده NO است و همین مکانیسم دیگر در شرایط مقاومت به انسولین، افزایش Alb/cr ادرار که در اثر تغییر پاتوفیزیولوژی آندوتلیوم رخ می‌دهد.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

۸۰-۵۰٪ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط با مقاومت به انسولین است.

ابتلا زنان PCO به سندرم متابولیک ۲ تا ۴ برابر بیشتر از سایر زنان است.

آپنه انسدادی خواب

آپنه انسدادی خواب با چاقی، هایپرنتشن، افزایش سیتوکین‌های خون، اختلال تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین همراه است.

حتی اگر شواهد حضور بافت چربی اضافی نباشد، آپنه انسدادی خواب پیش‌بینی‌کننده سندرم متابولیک است.

اگر بیو مارکرهای مقاومت به انسولین در بیماران آپنه انسدادی خواب بررسی شود شدیدتر از افراد با کنترل وزن است.

درمان:

CPAP (باعث بهبودی حساسیت به انسولین می‌شود).

تشخیص

بررسی کرایتریاهای لازم ذکر شده در جدول ۱-۴۰۱ است.

با معاینه بالینی و تست‌های آزمایشگاهی مشخص می‌شود و ارزیابی آپنه انسدادی خواب، بررسی PCO در تمام زنان پره منوپوز، سابقه خانوادگی DM، CVD و ارزیابی دور کمر و اندازه‌گیری فشار خون

تست‌های آزمایشگاهی:

- اندازه‌گیری چربی و قند ناشتا لازم است.

- ولی سایر تست‌ها بر اساس شرایط مورد نیاز است

شامل hs CRP، APOB، فیبرینوژن، اسیداوریک، alb/prt ادرار، تست عملکرد کبدی

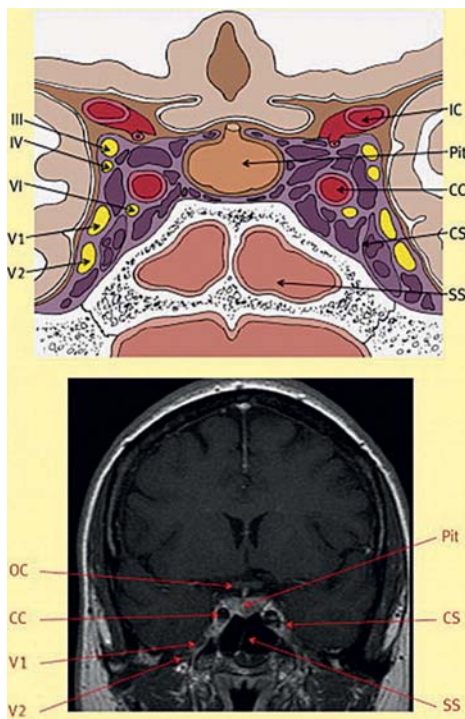
- در صورت آپنه انسدادی، مطالعه خواب انجام شود.

- در صورت شک به PCO: FSH, LH, T

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز

منطق بر فصل ۶۲ سیسیل

دکتر اعظم عرفانی فر



شکل ۶۲-۱ b: برش کرونال و اسکن MRI از غده هیپوفیز و ساختارهای اطراف آن شامل اعصاب مغزی III (اوکولوموتور)، IV (تروکلنار)، VI (سه قلو، شاخه بینابینی)، V2 (سه قلو، شاخه ماگز بلاری) و VI (ابدوسنس) CC شریان کاروتید (داخل کاروتوس)، CS سینوس کاروتوس (چپ)؛ IC شریان کاروتید داخلی؛ OC کیاسمای بینایی، pit غده هیپوفیز؛ SS سینوس اسفنوئید.

• قسمت قدامی هیپوفیز (ادنوهیپوفیز): (ترشح هورمون‌های تروفیک)، حدود ۸۰٪ کل غده را تشکیل می‌دهد. ۶ هورمون توسط سلول‌های آن تولید می‌شود: (۵ نوع سلول دارد، LH و FSH توسط یک نوع سلول ترشح می‌شوند).

۱. هورمون آدرنوکورتیکو تروپین (ACTH) (سلول‌های کورتیکوتروف)

۲. هورمون محرک فولیکولی (FSH) (سلول‌های گنادوتروف)

۳. هورمون لوتینیزه‌کننده (LH)

۴. هورمون رشد (GH) (سلول‌های سوماتوتروف)

۵. هورمون محرک تیروئید (TSH) یا تیروتروپین (سلول‌های تیروتروف)

۶. پرولاکتین (PRL) (سلول‌های لاکتوتروف)

← پپتیدهای تحریکی و مهاری تولیدشده داخل هیپوتالاموس و نترال، از طریق سیستم پورته قیفی شکل به غده هیپوفیز می‌رسند و باعث تنظیم تولید هورمون‌های فوق (۶ مورد) می‌شوند.

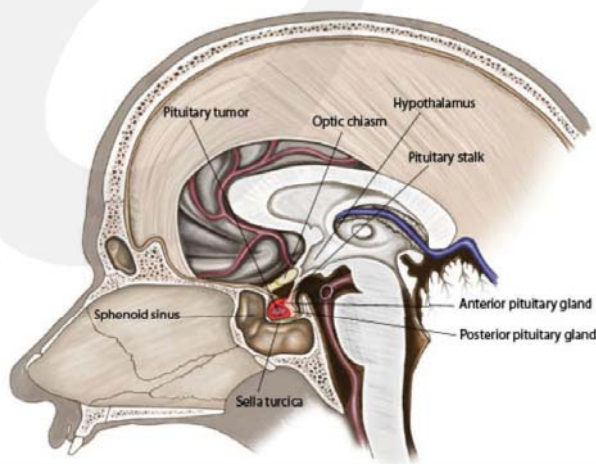
آناتومی و فیزیولوژی

غده هیپوفیز با وزن تقریبی ۶۰۰ میلی‌گرم، در قاعده جمجمه روی ساختار استخوانی به نام زین ترکی (sella Turcica) قرار گرفته است.

غده هیپوفیز از ۳ لوب تشکیل شده است: (۱) لوب قدامی (آدنو هیپوفیز) (۲) لوب خلفی (نوروهیپوفیز) (۳) لوب بینابینی، و یک ساقه قیفی شکل (Stalk) حاوی گردش خون شبکه پورته، که هیپوتالاموس را به هیپوفیز متصل می‌کند. (شکل ۶۲-۱ a)

- غده هیپوفیز توسط ساختارهای مهمی احاطه شده است که در صورت بزرگ شدن غده هیپوفیز می‌توانند تحت فشار قرار گیرند و علائم بالینی ایجاد کنند. این ساختارها عبارت‌اند از:

- کیاسمای بینایی واقع در بالای غده هیپوفیز
- سینوس‌های کاروتوس در طرفین غده که محتوی شریان‌های کاروتید داخلی و اعصاب کرانیال زوج ۳، ۴، ۶ و شاخه‌های V1 و V2 عصب سه قلو هستند. (شکل ۶۲-۱ b)



شکل ۶۲-۱a: برش ساجیتال غده هیپوفیز

یادداشت:

• قسمت خلفی هیپوفیز (نوروهیپوفیز):

حدود ۲۰٪ کل غده هیپوفیز را تشکیل می‌دهد و دو نوع هورمون عمده پپتیدی را ذخیره و ترشح می‌کند (در واقع خود نوروهیپوفیز تولیدی ندارد و فقط محل ذخیره و ترشح این هورمون‌های تولیدی توسط هیپوتالاموس است).

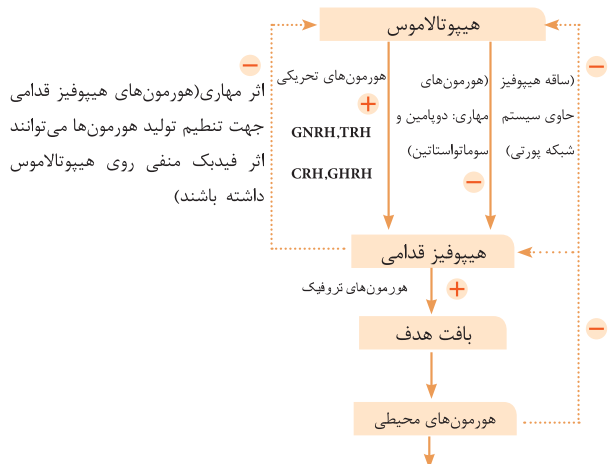
۱. وازوپرسین (AVP) یا هورمون ضد ادرار)

۲. اکسی توسین

این دو هورمون نوروهیپوفیز، توسط هسته‌های فوق بینایی (سوپرا اپتیک) و اطراف بطنی (پاراوانتریکلار) هیپوتالاموس ساخته شده و به لوب خلفی در گرانول‌های ترشحي عصبی در طول مجرای فوق بینایی هیپوفیزی (سوپرا اپتیک هیپوفیزی) منتقل می‌شوند.

• لوب بینایی ← در انسان حدود هفته ۱۵ بارداری تحلیل می‌رود و در

هیپوفیز فرد بزرگسال طبیعی وجود ندارد.



هورمون‌های محیطی جهت تنظیم تولید هورمون‌ها می‌توانند به‌طور فیدبک منفی روی هیپوفیز و هیپوتالاموس اثر داشته باشند.

(جهت تکمیل توضیحات شکل به جدول ۱-۶۲ رجوع شود.)

جدول ۱-۶۲ محور هیپوفیز - هورمون - عضو هدف

هورمون هیپوتالاموسی	سلول هدف در هیپوفیز	هورمون هیپوفیزی تحت تأثیر	غده محیطی هدف	هورمون محیطی تحت تأثیر
تحریکی				
بخش قدامی غده هیپوفیز				
هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	تیروتروف	هورمون محرکه تیروئید TSH	غده تیروئید	تیروکسین T4 تری‌یدوتیروئین T3
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	سوماتوتروف	هورمون رشد (GH)	کبد	فاکتور رشد شبه انسولینی یک (IGF-I)
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	گنادوتروف	هورمون لوتئینی (LH) هورمون محرکه فولیکولی (FSH)	تخمندان ← بیضه ← تخمندان ← بیضه ←	پروژسترون } تستوسترون } استرادیول } اینهیبین }
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین	کورتیکوتروف	هورمون آدرنو کورتیکوتروفیک (ACTH)	غده آدرنال	کورتیزول
بخش خلفی غده هیپوفیز				
واژوپرسین (AVP)			کلیه	
اکسی توسین			رحم، پستان	
مهارکننده				
دوپامین	لاکتوتروف	پرولاکتین	پستان	
سوماتواستاتین	سوماتوتروف تیروتروف	GH TSH	کبد تیروئید	