

۷۲۱۶

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

موضوع:

درمان دیابت پی مزه با کسر پروپامید

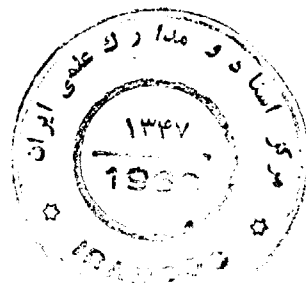
بیراهنمائی:

استاد محترم جناب آقای دکتر پرویز سروری

نگارش:

آبیرت ملك قاسمیان

سال تحصیلی ۵۰-۱۳۴۹



۷۲۱۶

فهرست مطالب

| <u>صفحه</u> | <u>موضوع</u> |
|-------------|---|
| ۱ | ۱- آناتومی - فیزیولوژی - فیزیوپاتولوژی هیپوفیز خلفی |
| ۴ | ۲- هورمونها |
| ۵ | ۳- تنظیم ترشح هورمونهای هیپوفیز خلفی |
| ۶ | ۴- اثرات فیزیولوژیک هورمونهای هیپوفیز خلفی |
| ۱۱ | ۵- ارتباط هیپوفیز خلفی و غده فوق کلیوی |
| ۱۴ | ۶- درمان دیابت بی مزه توسط کلرپروپامید |
| ۲۳ | ۷- شرح حال بیمار |

۱۱ / ۱۱۸۴ / ۹۱۳ / ۴۱۳
م ل م
درمان دیابت بی مزه با کلرپروپامید
دکتر ۱
۱۳۶۹ - ۶

قبل از اینکه وارد بحث این دارو بشویم بهتر است نامرجملی به غده هیپوفیز
 بیندازیم و از آناتومی و فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی آنرا مورد بررسی قرار دهیم.
 همانطور که میدانیم غده هیپوفیز از سه قسمت تشکیل شده و عبارتند از:

- ۱- هیپوفیز قدامی یا adenohypophysis یا pars distalis
 که از غده دانه‌ای یا Rathke's pouch منشأ میگیرد.
- ۲- لوب میانی یا pars intermedia که از بقایای Rathke's pouch
 بوجود میآید و احتمالاً هورمون M.S.H. را ترشح میکند.
- ۳- لوب خلفی یا neurohypophysis که از کف diencephalon
 منشأ میگیرد.

آنچه در این بحث حائز اهمیت میباشد قسمت خلفی هیپوفیز است.
 ناگفته نماند که محل این غده در استخوان sphenoid نام Sella turcica
 است.

هورمون‌هایی که از قسمت قدامی ترشح میشوند با اورگانیسم اختصاری عبارتند از:
 L.H.-F.S.H-A.C.ThH-T.S.H که در جنس مذکر بنام I.C.S.H نامیده
 میشود - L.T.H یا prolactin و بالاخره S.T.H.

هیپوفیز خلفی:

مهمترین اثر فرآورده های هیپوفیز خلفی عبارتند از:

- ۱- تحریک انقباضات رحمی یا اثر oxytocic
- ۲- تسریع جذب مجدد آب توسط لوله های ادراری یا اثر antidiuretic
- ۳- دفع شیر یا اثر milk-ejecting

۴- فقط در پستانداران بیهوشی داده شده باعث بالا رفتن فشارخون یا

اثر vasopressor

هورمونهای هیپوفیز خلفی (antidiuretic hormone-A.D.H-)

یا vasopressin و oxytocin میباشد که اولی باعث بالا رفتن فشارخون

(یعنی بطور کلی باعث انقباض عضلات صاف عروق و جهاز هاضمه است) و اثر

antidiuretic دارد ، دومی باعث انقباضات رحمی و ادامه رفح شیر میشود چون

شروع و ترشح شیر توسط L.T.H میباشد .

این واحد عصبی - غده داخلی که بنام هیپوفیز خلفی یا neuro- hypo-

physis است حاوی : ۱- نورونهای هسته های supraoptic و

paraventricular قسمت قدامی هیپوتالاموس . ۲- آکسونهای مربوطه

که ایجاد supraoptico hypophyseal tract را کرده و از ساقه هیپوفیز

گذشته و وارد ۳- لوب خلفی هیپوفیز یا pars nervosa شده و شاخه های

متعدد و بیشماری تقسیم میشود .

اوایل و بطور کلاسیک تصور میشد که سلولهای پارانشیماتو لوب خلفی ترشح

این هورمون را در بردارند ولی امروزه بدین نتیجه رسیده اند که هورمونهای مربوطه

توسط نورونهای هسته های مذکور ترشح و بعد از پیمودن supraoptico

hypophyseal tract به هیپوفیز خلفی رسیده و در آنجا انباشته میشود ،

بمعبارت دیگر pars nervosa در واقع رل يك مخزن را بازی میکند تا رل يك غده

مترشح داخلی .

توسط رنگ آمیزی مخصوصی با Gomori's chromalum hematoxylin

که در نمایاندن سلولهای بتا جزایر پانکراس نیز کار میبرد ثابت شده که گرانولهای مترشح در داخل سیتوپلاسم نورونهای مذکور وجود دارد که پس از مهاجرت در طول آکسونهای مربوطه بطرف هیپوفیز خلفی در مجاورت عروق در end-plates های آکسونها انباشته میشوند .

قسمت عمده هورمون مترشح در هیپوفیز خلفی و قسمت ناچیز آن در نسواحی tuber cinereum و ساقه هیپوفیز هسته های هیپوتالاموس انبار میگرد . برداشتن لوب خلفی بشرطی میتواند منجر به کمبود هورمونال شود که اکثر آکسونهای supraoptico hypophyseal tract مجروح شده باشند چون طبق مکانیسم retrograde هسته های سلولی در هیپوتالاموس دچار degeneration خواهند شد .

اگر چنانچه صدمه در ناحیه ساقه (stalk) مجاور هیپوفیز خلفی باشد ، آن دسته از آکسونهای کوتاه که در سطح بالای تری قرار دارند میتوانند سالم بمانند و نتیجتاً سلولهای مترشح ظاهراً ترشح را جبران و در عروق ساقه و هیپوتالاموس خالی خواهند کرد .

معهدنا شواهدی وجود دارد و ثابت میکنند که هیپوفیز خلفی يك هورمونی را ترشح میکند شبیه vasopressin که باعث تنظیم ترشح A.C.T.H از هیپوفیز قدامی شده بنام C.R.F یا corticotropin - releasing factor و ضمناً شواهد دیگری در دست است و ثابت میکنند که oxytocin باعث تنظیم ترشح هورمون prolactin یا هورمون شیرساز از هیپوفیز قدامی میشود .

لذا ترشحات هیپوفیز خلفی ایجاد يك اتصال و ارتباط اصلی بین سیستم

عصبی و ترشح هورمونهای tropic هیپوفیز قدامی میکند . در مقابل این شواهد در نظر گرفتن هیپوفیز خلفی فقط بعنوان يك غده مترشح داخلی چندان صحیح نیست و باید تحت عنوان neuro hypophysis نام برد .

Nature of hormones

فرآورده های هیپوفیز خلفی همانطور که اشاره شد از نظر بیولوژیکی دارای خواص oxytocic/vasopressor و antidiuretic است ، يك واحد بین المللی U.S.P. یا B.P مساوی با فعالیت 0.5mg از گرد استاندارد شده هیپوفیز خلفی میباشد .

فعالیت بیولوژیکی فرآورده های هیپوفیز خلفی مربوط به پرتین هموزن یا پلی پپتیدی است که دارای وزن ملکولی ۳۰۰۰۰ و فقطه ایزوالکتریک با pH مساوی ۴/۸ میباشد . هنوز ثابت نشده که آیا این پرتین همان ترشح طبیعی هیپوفیز خلفی است یا اینکه oxytocin و vasopressin که بطور آزادانه به پرتین توسط نیروهای الکتروستاتیک متصل اند در جریان خون بطور آزاد راه میشوند .

هر دو هورمون دارای پنج اسید آمینه با حلقه بسته توسط اتصال cystine disulfide و سه آمینو اسید در زنجیر مجاور میباشد :

oxytocin حاوی isoleucine-tyrosine-cystine اسید

گوتامیک و اسید aspartic در حلقه بسته و سه اسید آمینه دیگر -leucine-

proline و glycine در زنجیر مجاور میباشد .

vasopressin توسط دو اسید آمینه از oxytocin متمایز میگردد :

حلقه بسته phenylalanine جانشین isoleucine است و در زنجیر مجاور

اگر arginine جانشین leucine شود بنام vasopressin انسانی یا گاو و اگر lysine جانشین شود بنام vasopressin خوک خوانده خواهد شد .

وزن ملکولی oxytocin حدود ۱۰۰۷ و وزنⁿ arginin vasopressin حدود ۱۰۸۴ میباشد ، هر دو ampholytes اند ، oxytocin دارای نقطه ایزوالکتریک با pH مساوی ۷/۷ ولی arginin vasopressin نقطه ایزوالکتریک با pH مساوی ۱۰/۹ میباشد . در بازار oxytocin بنام قلیائی تراست با pH مساوی ۱۰/۹ میباشد . در بازار vasopressin و pitocin و بنام pitressin معروف است ضمناً Oxytocin صنعتی بنام syntocinon معروف است .

تنظیم ترشح هورمونهای هیپوفیز خلفی

هیپوفیز خلفی به محرکهای متعدد د فیزیولوژیک و فارماکولوژیک جواب میدهد بدین معنی که هردو هورمون را بدون در نظر گرفتن نوع محرک ترشح میکند ، کلپتین به عمل antidiuretic بسیار حساس اند و براحتی میتوان مقدار را در رابا تحریک هیپوفیز خلفی کاهش داد ، اثرات oxytocin بر روی رحم و بیستان کمتر واضح است . ترشح A.D.H. را میتوان با بالا بردن فشار اسمزی مایع خارج سلولی از راه جریان خون و یا تحریک مستقیم سیستم عصبی اضافه کرد ، مکانیسم اول همان تغییرات یون Na^+ در مایع خارج سلولی است ، محل جواب به تحریک اسمتیک در ناحیه های در نقطه انشعابات شریانهای کاروتید داخلی است و میتواند نیز در هیپوفیز خلفی باشد . بعلمت جراحی و یا بعلمت نارسائی عروقی جواب اسمتیک ممکن است حاصل نگردد . معیذا ترشح vasopressin با تحریک عصبی یعنی هیپوتالاموس^س

عملی است که این نشانه باقیماندن مراکز هیپوتالامیک برای حصول vasopressin میباشد .

این شواهد نشان میدهند که تنظیم اسمتیک در ترشح این هورمون میتواند مربوط بوجود بافت هیپوفیز خلفی و یا مربوط به يك جریان دست نخورده هیپوفیز باشد و همچنین اختلالات کمی آزاد شدن این هورمون توسط تحریک عصبی و اسمتیک راهم میشود با این شواهد تفسیر کرد .

کم شدن فشار اسمزی پلاسما (osmolality) با خوراندن مقدار زیادی آب باعث قطع ترشح هورمون و برقراری دیورز زیاد از حد میشود لذا مکانیسم تنظیم کننده اسمزی باعث تثبیت مقدار آب بدن میشود .

مکانیسم کمکی دیگر برای تنظیم ترشح این هورمون که مخصوصا در موارد پاتولژیک میتواند حتی از مکانیسم اسمتیک نیز مهمتر گردد مقدار حجم داخل عروق هیپوفیز خلفی است ، لذا مواردی چون خونریزی و یا احتقان وریدی و غیره که هر کدام بنوبه خود باعث بهم خوردن جریان حجم خون هیپوفیز خلفی شده میتواند باعث تحریک هسته های هیپوتالاموس توسط رشته های عصبی afferent گردند .

شواهدی نیز وجود دارند و نشان میدهند که گیرنده های stretch - receptors دیواره دیلیز راست نسبت به حجم و تغییرات فشار حساسیت دارند و باعث تنظیم ترشح vasopressin توسط ایмпالسهای عصبی به هیپوتالاموس میشوند .

از دو مکانیسم فوق یعنی اسمولالیتیه و حجم ، اولی بیشتر در موارد فیزیولوژیک باعث تنظیم آن بدن در حالیکه در موارد پاتولژیک بیشتر مکانیسم دوم یعنی حجم

داخل عروقی هیپوفیز خلفی است که موثر است، مثلا در مواردی چون کم شدن حجم داخل عروقی بطور کلی و یا کم شدن out-put قلب ترشح هورمون مذکور علیرغم وقوع همزمان hypotonicity میتواند ادامه یابد .

اگرچنانچه osmolality یا گانه فاکتور تنظیمی ترشح هورمون باشد

در امراضی چون -salt-losing nephritis هیپوناترمی در بیماری

Addison و نارسائی احتقانی قلب long-standing congestive H.F.

که در تمامی این موارد یک کمبود اولیه اسمولالیتیه وجود دارد مریض مربوطه دچار

کمبود های شدید آب بدن خواهد شد پس مکانیسم تنظیمی دیگری که همان مکانیسم

حجمی باشد از چنین حوادثی جلوگیری و مقدار آب لازم برای بافتهای بدن را تامین

میکند .

این مکانیسم antidiuretic گرچه برای دفاع بدن میباشد ولی خطراتی

رانیز در بردارد و مخصوصا در اختلالاتی که باعث احتباس آب وادم میشود چون

احتباس دائمی آب در مریضهائی که تحت رژیم کم نمک اند باعث hyponatremie

شدید و مسمومیت با آب و خطرات بعدی از نظر جریان خون و فونکسیون کلیه خواهد

شد .

مکانیسم های مشابهی برای تنظیم و حفظ سدیم نیز وجود دارد منجمله

steroids های غده فوق کلیوی که قویترین آنها aldosterone میباشد ،

ترشح آلدوسترون تحت تاثیر غلظت سدیم و پتاسیم و نیز مقدار حجم داخل عروقی و

خارج سلولی میباشد .

ون

بازد یاد حجم داخل عروقی میتوان علیرغم وجود هیپوناترمی از ترشح آلدوسترون

جلوگیری کرد و از این نظر ترشح آن بی شباهت به ترشح vasopressin نمیباشد یعنی تاثیر حجم مایع بر غلظت یونی تقدم دارد، احتمالاً يك ارتباط نزدیکی بین استروئیدهای غدد فوق کلیوی و آلدوسترون که هر دو متابولیسم سدیم را در بردارند و vasopressin که متابولیسم آب را کنترل میکند وجود دارد.

مطالعات زیادی در مورد تنظیم ترشح A.C.T.H. توسط هیپوتالاموس انجام شده و نشان داده شده است که موادی که از هیپوفیز خلفی بوجود میآیند و شبیه vasopressin اند در ترشح A.C.T.H. موثر میباشند، ترشح آلدوسترون قسمتی مربوط به A.C.T.H. و هیپوتالاموس و مناطق دیگر سیستم عصبی است، بنابراین هیپوتالاموس با تنظیم vasopressin و استروئیدهای فوق کلیوی میتواند متابولیسم آب و سدیم را تحت تاثیر قرار دهد.

اثر سریع تغییرات حجم داخل عروقی بر روی ترشح این هورمونهارا میتوان بعنوان يك خط دفاعی تلقی کرد، بعبارت دیگر مقدار خونی که این غدد و بعضی از مناطق receptor را مشروب میکند ترشح هورمونی را کنترل خواهد کرد. با در نظر گرفتن اینکه هورمونهای هیپوفیز خلفی معرف و نماینده ترشحات سیستم عصبی میباشند مطالعات زیادی روی کنترل عصبی هیپوفیز خلفی انجام گردیده. از نظر اینکه سیستم عصبی در کنترل ترشح هیپوفیز خلفی رل اساسی را در بر دارد جای شك باقی نیست، تحریک عصبی میتواند براحتی اثرات ضعیف اسمولالیتیه و حجم مایع بر روی ترشح vasopressin را جانشین شود.

بر روی انسان و میمونها ثابت شده که با تحریک الکتریکی هیپوتالاموس و ناحیه

sub-cortical یعنی limbic system که حاوی hippocampal gyrus.

وهسته amygdaloid و ناحیه septal میباشد میتوان براحتی ترشح—
vasopressin را باعث شد .

معهدنا تحريك الكتریکى مناطق مختلف كرتكس مغز در ترشح هورمون مربوطه
تأثيرى ندارد و این بدان معنی است که رفلکسهای عصبی که باعث تنظیم هیپوفیز
خلفی میشوند از طریق مناطق اولیه مغز است تا از راههای cortical .
مواد زیادى بررولى هیپوفیز خلفى با داشتن اثر مرکزی در حالت میکنند : حالات
هیجانی مثل ترس و صد او درد ، سنکوپ میتواند تاثیر داشته باشد از طریق تنظیم
حجمی — نزدیکی جنسی — شیر دادن — تغییر محیط و غیره ، داروهای متعددی نیز
موثراند مثل نیکوتین acetylcholine خیلی از هیپنوتیکها و سداتیوها ،
الکل مانع ترشح vasopressin میشود ، ferritin که يك ماده
vasodepressor کبدی و حاوی آهن میباشد ظاهراً با تحريك هیپوفیز خلفى اثر
antidiuretic دارد . موادی شبیه استروئید های فوق کلیوی یا —
hydrocortisone-like مانع ترشح vasopressin میشوند .

اثرات فیزیولوژیک هورمونهای هیپوفیز خلفی

۱- A.D.H. یا vasopressin : فعالیت ضد دیورزی و بالا بردن
فشارخون این هورمون مربوط بیک ملکول واحد است ، اثر ضد دیورزد تنظیم بالانس
آب بدن بسیار واجد اهمیت است ، فرضیه جدید مربوط به مکانیسم عمل هورمون بررولى
جذب مجدد آب در کلیه که روی پوست قورباغه و مثانه وزغ انجام گردیده این است که
سلولهای لوله های distal و شاید لوله های collecting را نسبت به آب
قابل نفوذ کرده و نتیجتاً باعث passive diffusion آب از طریق اختلاف

فشار اسمزی بر سطح سلول میشود. عمل ضد دیورز این هورمون در مواردی که مقدار زیاد آب وارد بدن میشود با برقراری دیورز بهتر ثابت میشود و این امر را فیزیولوژیک حقیقی این هورمون بر روی متابولیسم آب نشان میدهد. مطالعات دیگری بر روی تاثیر این هورمون در حمل سدیم و آب در مجاورت سلولی بعمل آمده، تاثیر آن روی دفع سدیم از کلیتین کاملاً نسبت بنوع آزمایش متغیر است، پرواضح است که این هورمون هیچ نوع اثر مستقیمی بر روی دفع سدیم ندارد و هر نوع تخیری که در بالانس سدیم و کلر بوجود میآید یک امر ثانوی است نسبت بتاثير هورمون روی حجم کل آب بدن.

ثابت شده که این هورمون در اشخاصی که postural hypotension دارند يك اثر pressor را باعث میشود و تزریق وریدی بمقدار زیاد حتی در اشخاص سالم نیز بطور موقت باعث صعود فشار خون میشود و در این مورد علت اصلی هنوز نامعلوم است. بطور کلی فرآورده های هیپوفیز خلفی که در طب درمانی در انسان بکار میبرند اثر ثابتی روی فشارنداشته و شاید علت يك مکانیسم تنظیم جبرانی در ناحیه ای از circulation باشد.

۲- oxytocin: اثرات این هورمون بر روی فونکسیون رحم و ترشح

شیر توسط oxytocin مصنوعی و تخلیص شده ثابت گردید.

تزریق وریدی آن بمقدار ۰/۵ واحد یا ۱ میکروگرم بعد از ۳ ثانیه باعث دفع

شیراز پستان شیرده میشود، هورمون مصنوعی در شروع labor نیز موثر است و ضمناً

همانطوری که گفته شد این هورمون باعث تحریک و نگهداری ترشح prolactin از

هیپوفیز قدامی میشود، ظاهراً این هورمون در عمل reproduction يك رل -

اساسی را دارا میباشد vasopressin نیز همین خواص را دارد منتها بشدت کمتر.

از خواص دیگر آن اثر vasodepressor و اثر آن بر روی فونکسیون کلیه و دفع آب میباشد که بر روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی دیده شده، این اثرات واقعی ولی موقتی اند.

در آزمایشهای مخصوصی نشان داده شده که این هورمون برخلاف عمل ضد دیورتیک A.D.H. عمل کرده و باعث از زیاد مقدار جریان پلاسمای کلیه و دفع سدیم میگردد و این عمل آخری را تا اثر آن بر روی مغز نسبت داده شده که در موارد hypophysectomy و دیابت بی مزه القائی از بین می رود.

چون بعضی از اعمال oxytocin مستقیماً با بعضی از اعمال vasopressin منافات دارد لذا وجود یک سیستم فیزیولوژیک را که در تنظیم حجم و ترکیبات آب بدن و فشار خون تحت تاثیر سیستم عصبی و هیپوتالاموس موثر است ملزم میدارد که در حال حاضر ناشناخته باقی مانده.

ارتباط هیپوفیز خلفی و غده فوق کلیوی

جلوگیری از مسمومیت با آب و تسریع برقراری دیورز پس از دادن مقدار زیادی آب توسط هورمونهای فوق کلیوی باعث شده که کمالات وسیعی در مداخلات استروئید های فوق کلیوی و A.D.H. بر روی متابولیسم آب انجام گیرد.

هیدروکورتیزن که از مهمترین کورتیکوئید انسانی است میتواند از شرح vasopressin جلوگیری بعمل آورد، این مانعیت را اثر تحریک اسمتیک هیپو-تالاموس نمیشد بلکه بطور انتخابی بر روی کنترل هیپوتالاموس (عصبی) صورت میگیرد.

استروئید ها میتوانند را شاخصی نرمال یک دیورز موقتی بوجود آورند ولی از دست رفتن آب بدن و بوجود آوردن یک حالت hypertonic باعث تحریک ترشح

A.D.H از راه تنظیم اسمزی میگردد .

آنهائی که نارسائی هیپوفیز خلفی دارند يك حالت كاملتری از دیابت بی مزه
 solute free water. رابا تجویز هیدرکورتیزن ایجاد کرد و مقدار زیادتری آب خالی
 از طریق کلیتین دفع خواهد شد .

اهمیت فیزیولوژیکی این عمل هیدرکورتیزن بر روی ترشح هورمون مسئول متابولیسم
 آب بطور کامل قابل توصیف نمیباشد ولی میتواند نمایندگی يك مکانیسم هورمونال از نقطه
 نظر تنظیم مستقل آب و سدیم بدن باشد .

بنابراین اثر دیورتیک استروئید های غد فوق کلیوی بر روی متابولیسم آب
 بطور اولیه نمیباشد بلکه بطور غیر مستقیم پابهم زدن فعالیت ترشحی هیپوفیز خلفی
 میباشد . آنهائی که بطور کامل فاقد ترشح A.D.H میباشند با تجویز هورمونهای
 فوق کلیوی دیورز حقیقی آب را نمیتوان ایجاد کرد ، معذالك چون این هورمونها گاهی
 باعث ازدیاد دفع مواد محلول solute از طریق کلیه میشوند نتیجتاً يك ازدیاد
 دفع آب نیز بطور ملزم برقرار میگردد چون در مقابل نبودن A.D.H کلیه قادر به تغلیظ
 ادرار نخواهد بود ، این نوع دیورز بنام :

obligatory excretion of solute free water.

خوانده میشود و هورمون دخالتی ندارد .

اثر دیگر استروئید های فوق کلیوی بر روی متابولیسم آب که میتواند مرتبط شود
 با اثر آنها روی کنترل عصبی هیپوفیز خلفی همان برقراری polydipsia بطور
 اتفاقی است و محل تاثیر استروئید ها در این مورد همان مراکز تشنگی هیپوتالاموس
 میباشند که از نظر آناتومی در مجاورت هسته های supraoptic قرار دارند ، يك چنین

حالت polydipsia در حیوانات آزمایشگاهی با تجویز مقدار زیاد استروئید بوجود

میآید که با قطع تجویز هورمون این حالت بزودی برطرف میشود .

اثر antagonist استروئید های فوق کلیوی با عمل^c antidiureti

هورمون A.D.H گرچه در حیوانات مثبت رسیده ولی در انسان هنوز مشاهده

نگردیده بطوریکه استروئید های فوق کلیوی متابولیسم آب را از سه جهت تحت تاثیر

قرار میدهند:

۱- جلوگیری از ترشح A.D.H و لذا برقراری دیورزی باعث کمبود A.D.H

۲- از دیاراتفاقی دفع آب اجباری در مقابل کمبود A.D.H ثانویه بند دیورز

مواد محلول solute diuresis

۳- با وجود آوردن احساس تشنگی با تحریک مراکز تشنگی هیپوتالاموس .

