

↑GH

GH از سلول‌های هیپوفیز پیشین و در پاسخ به کاهش چربی شکمی و انرژی در دسترس ترشح می‌شود و در بیماران AN به شدت افزایش می‌یابد. افزایش این هورمون به علت تاثیر گرلین و کاهش اثر بازدارندهٔ IGF-1 است. این هورمون با عمل کلوکوتئوزن میزان انرژی را در شرایط گرسنگی شدید تنظیم می‌کند تا فعالیت‌های حیاتی انجام شوند و هموستازی کلوکور در شرایط کبود انرژی تأمین شود. عملکرد GH بیشتر از طریق افزایش تجزیه چربی‌ها (Lypolysis) صورت می‌گیرد.

↓OXT

اکتی‌توسین همانند لپتین عملکرد anorexigenic داشته و به علت کبود چربی بدن، مقدار آن کاهش می‌یابد.

↑ACTH

↑PRL

پرولاکتین هورمون هیپوفیزی است که در پی افزایش TRH افزایش می‌یابد. این افزایش سبب تحریک CRH و افزایش فعالیت محور HPA می‌شود. افزایش پرولاکتین در زنان سبب کاهش پیک‌های LH و کاهش پاسخ LH به استروژن می‌شود که در نتیجهٔ اثر بر Kisspeptin، و مهار فعالیت GnRH صورت می‌گیرد. همچنین پرولاکتین فعالیت سلول‌های کرانولوزا را نیز مهار می‌کند و بنابراین می‌تواند فعالیت تخمک گذاری را مستقیماً تحت تاثیر قرار دهد.

↓FSH

↓INS

انسولین تحت اثر هورمون‌های مترشحه از بافت چربی (لپتین و آدیپونکتین) کاهش می‌یابد. افزایش اسیدهای چرب پلاسما، GH و کورتیزول و کاهش سطح پایهٔ کلوکور خون نیز از عوامل کاهشده انسولین هستند. کاهش انسولین سبب افزایش فرایندهایی چون لیپولیز، گلیکوکژنولیز و کلوکوتئوزن می‌شود.

↓IAPP

آمیلین هورمونی است که از سلول‌های بتا پانکراس با نسبت ۱:۱ نسبت به انسولین ترشح می‌شود. کاهش هردو هورمون در جهت حفظ سطح طبیعی کلوکور خون است اما تراکم استخوان را کاهش می‌دهند.

↑GHRL

هورمون گرلین یک هورمون orexigenic است و از سلول‌های oxyntic معده ترشح می‌شود. در افراد سالم میزان این هورمون اندکی بیش از خوردن غذا افزایش می‌یابد و حدود ۳۰ دقیقه پس از خوردن، کاهش می‌یابد. در افراد AN مقدار این هورمون به علت کاهش BMI، چربی بدن و انسولین، زیاد است. گرلین به دو صورت آسبیل‌دار و بدون آسبیل دیده می‌شود که تنها صورت آسبیلی آن فعالیت orexigenic دارد و فعال است. برخی تحقیقات در بیماران AN تغییرات در وزن فعال کنندهٔ گرلین (GOAT) را گزارش کرده‌اند. با افزایش وزن در این افراد، نسبت گرلین آسبیل‌دار به کل گرلین تولید شده و همچنین میزان گرلین آسبیل‌دار افزایش می‌یابد. افزایش گرلین اثر تحریک کننده بر GH و CRH (در نتیجه افزایش ACTH و کورتیزول) همچنین اثر بازدارنده T3، LH و E2 دارد.

↑Obestatin

Obestatin نیز به دنبال فعالیت بیشتر وزن سازندهٔ گرلین، افزایش می‌یابد.

↓Serotonin

این هورمون بیشتر از سلول های دستگاه گوارشی ترشح میشود. در افراد AN میزان متابولیت سراتونین 5-HIAA پایین است. این می‌تواند نشانه ای از عدم فعالیت صحیح این هورمون باشد. سراتونین محرک GnRH و همچنین سبب افزایش حساسیت هیپوفیز به آن می‌شود. بنابراین سطح LH را بالا نکه می‌دارد.

↓Leptin

لپتین هورمون anorexigenic است و در رابطهٔ مستقیم با میزان چربی بدن دارد. مقدار این هورمون در افراد An به شدت پایین است. گیرنده‌های لپتین بر روی هیپوتالاموس و تخمدان‌ها موجود است. به همین علت کاهش میزان آن، به سرعت بدن را برای شرایط گرسنگی شدید آماده می‌کند. لپتین احتالا فاکتور کلیدی در از دست رفتن عملکرد تولیدمثل بدن است. کاهش این هورمون با تاثیر بر Kisspeptin و کاهش آن، سبب کاهش GnRH، به دنبال آن کاهش LH و FSH و نهایتاً کاهش هورمون‌های جنسی می‌شود. همچنین برای تنظیم میزان سوخت و ساز بدن و ذخیرهٔ انرژی، با اثر بر غدهٔ تیروئیدی، سطح T3 را کاهش می‌دهد.

↑ApN

آدیپونکتین به مقدار زیادی توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شود. تحقیقات نشان داده است که افزایش ApN در افراد AN را نمیتوان تنها به علت کاهش وزن و کاهش چربی بدن دانست و عوامل ناشناختهٔ دیگری در تغییرات میزان ApN نقش دارند. اما افزایش مقدار آن سبب کاهش میزان انسولین می‌شود. همچنین مشخص شده افزایش میزان آدیپونکتین اثر منفی بر FSH و LH می‌گذارد.

↓LH

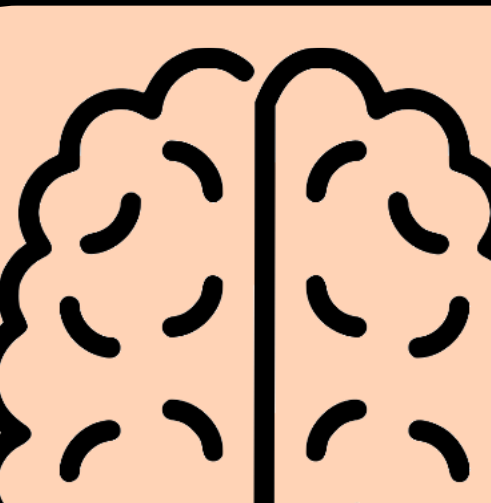
کاهش انرژی در بیماران AN مسبب عارضه‌ای به نام آمنوره هیپوتالاموسی (hypothalamic amenorrhea) است. به علت اختلال در عملکرد هیپوتالاموس، دامنه یا نوسانات و یا هردو در رابطه با هورمون GnRH تحت تاثیر قرار می‌گیرد. به دنبال آن، ترشح LH در پاسخ به GnRH با مشکل مواجه می‌شود. نوسانات و الگوهای LH در زنان AN نیز تغییر می‌کند و مشابه الگوهای هورمونی در دورهٔ پیش از بلوغ (prepubertal) و بلوغ زودرس (early pubertal) می‌شود؛ دامنه ترشح به شدت کاهش یافته و پیک‌های LH اتفاق نمیافتد و با از لحاظ زمانی نامنظم است. تغییرات ترشح هورمون‌های جنسی به دنبال کاهش چربی بدن، کاهش ذخایر انرژی و تغییرات هورمونی است. به علت این بهم ریختگی هورمونی، ممکن است هم زمان تعداد زیادی از فولیکول‌ها در تخمدان رشد کنند، چرا که انتخاب یک فولیکول به عنوان فولیکول غالب صورت فی گیرد.

↑CRH

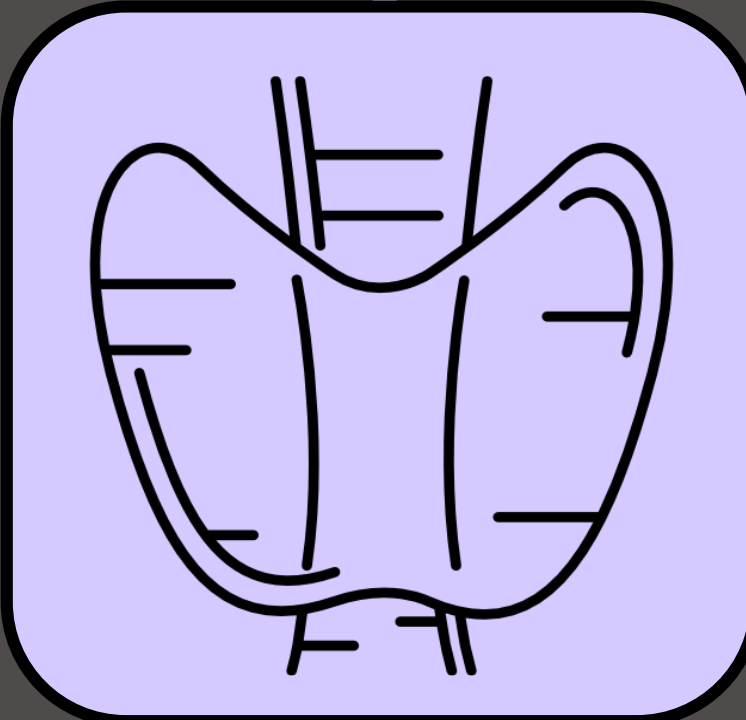
↑TRH

↓GnRH

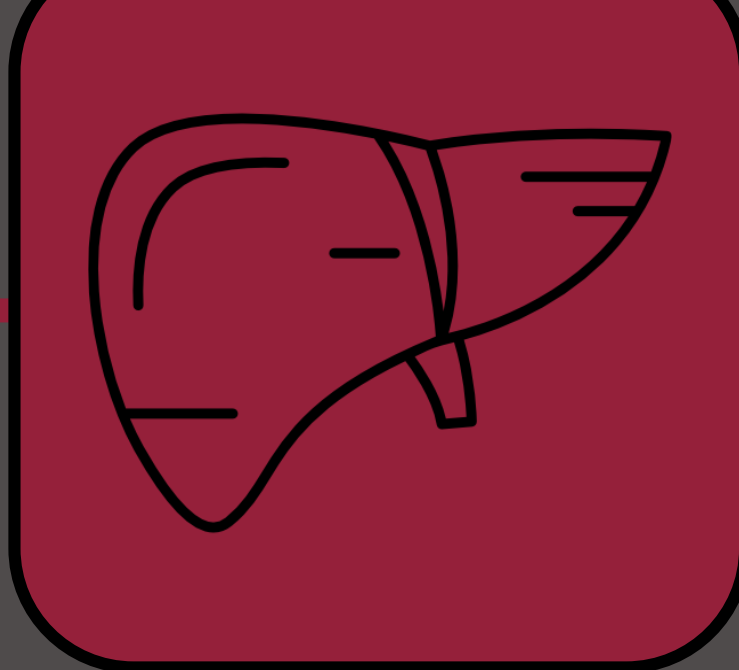
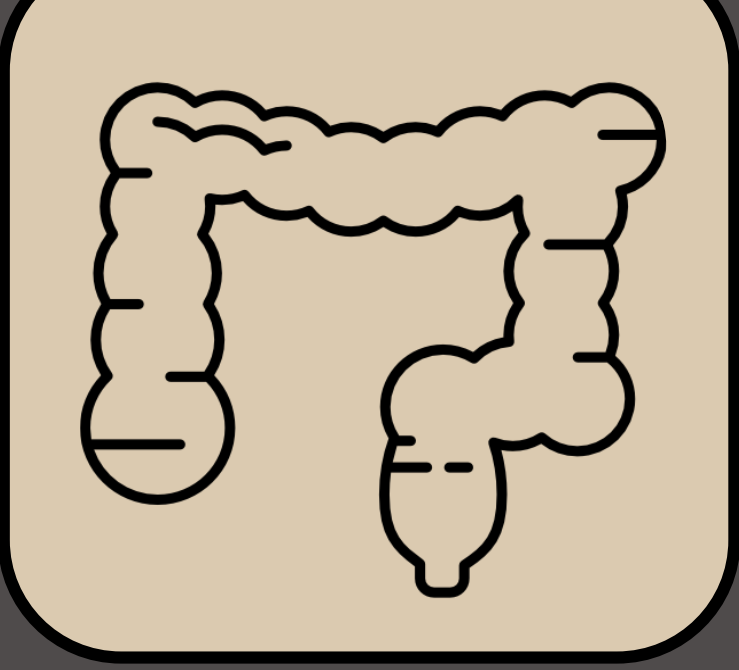
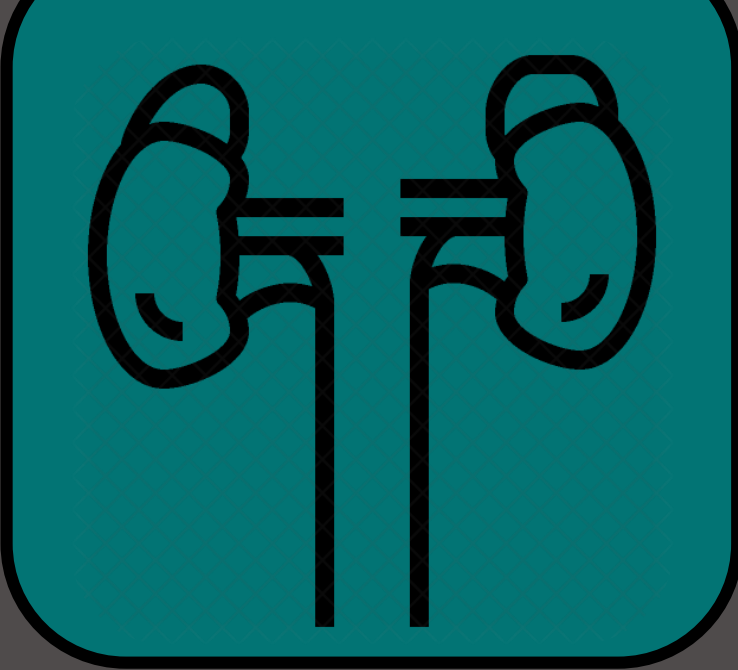
این هورمون تحت تاثیر بسیاری از هورمون ها کاهش می یابد. به دنبال کاهش GnRH، میزان هورمون‌های استروژن نیز کاهش می‌یابد(hypoestrogenism) و همچنین مانعی برای تخمک گذاری محسوب می‌شود بنابراین می‌تواند موجب ناباروری در زنان شود.



تاثیر Anorexia Nervosa بر تولید مثل



Anorexia nervosa(AN) یا بی اشتهاپی عصبی، شرایط کبود شدید مواد غذایی و انرژی بدن است که اکثراً در نوجوانان و زنان جوان رخ می‌دهد. کثر بودن کالری ورودی نسبت به کالری مصرفی در این افراد سبب بروز شرایط بحرانی برای بدن می‌شود. در چنین شرایطی انرژی بدن صرف فعالیت‌های حیاتی و بقای فرد شده و در برخی فرایندهای غریزیاتی بدن مانند تولیدمثل اختلال ایجاد می‌شود. علاوه بر مرگ می‌ر ناشی از AN، این بیماری تاثیر زیادی بر دستگاه درونریز بدن دارد از جمله hypogonadism hypogonadotropic که کاهش ترشح هورمون های جنسی است، hypercortisolemia افزایش میزان کورتیزول، مقاومت در برابر GH و بیماری‌های تیروئیدی است. همچنین تغییرات در هورمون‌های orexigenic و anorexigenic نیز در این افراد دیده شده است. کاهش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-کناَد(HPG axis) سبب کاهش شدید ترشح در هورمون‌های جنسی مانند استروژن از غدد جنسی می‌شود. این موضوع موجب معضل اساسی بیماران AN یعنی پوکی استخوان می‌شود. هم‌چنین عدم فعالیت صحیح محور HPG معمولاً ناباروری را به دنبال دارد با وجود اینکه بسیاری از تغییرات هورمونی فوق برای سازگاری با شرایط گرسنگی شدید هستند، برخی علائم بعد از درمان از بین نمی‌روند.AN گرچه در مردان کثر از زنان است، اما در مردان آسیب بیشتری به تولیدمثل و باروری می‌زند. با این حال در ادامه به تاثیر AN در زنان خواهیم پرداخت.



↓IGF-1

مشخص شده کاهش هورمون استروژن و IGF-1 در رشد افراد نوجوان مبتلا به این بیماری اختلال ایجاد می‌کنند.

↑FGF21

FGF21 هورمون کبدی است که ترشح آن در شرایط گرسنگی شدید افزایش می‌یابد. در تحقیقی روی موش مشخص شده این هورمون بیان ژن Kiss-1 را کاهش داده و به دنبال آن Kisspeptin و GnRH فی‌توانند ترشح هورمون‌های جنسی را تحریک کند.

↑PYY

PYY یک هورمون anorexigenic است و از سلول های نوع I کولون و ایلئوم ترشح می‌شود و مقدار آن ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بعد از خوردن غذا افزایش می‌یابد. افزایش این هورمون در پاسخ به کبود انرژی فی‌تواند سازگار کننده باشد. علت افزایش در این هورمون هنوز ناشناخته است.

↓E2

در نتیجهٔ کاهش چربی بدن، دو شکل از کاهش استروژن دیده می‌شود. اول: در بدن آندروژن به استروژن تبدیل می‌شود. فرایندی که به نام aromatisation شناخته می‌شود. این فرایند در بافت چربی اتفاق می‌افتد. بنابراین با افت شدید میزان چربی بدن، aromatisation نیز مختل می‌شود. دوم: تبدیل شکل فعال استروژن به شکل غیرفعال آن یعنی CE. برای عملکرد نوعی آنژوم، این ماده با کته‌کولامین وارد رقابت می‌شود. در این فرایند دوپامین ترشح می‌شود که مهارکنندهٔ شناخته شده GnRH است و به دنبال آن تاثیر منفی بر میزان استروژن دارد.

↓Androgen

کاهش آندروژن مانند سطوح پایین تستوستژون آزاد و در برخی موارد کاهش در DHEA-S در بیماران AN گزارش شده است. کاهش این هورمون‌ها سبب کاهش تراکم استخوان می‌شود. اینکه منشأ کبود آندروژن به علت اختلال در تخمدان‌ها و یا غدهٔ آدرنال و یا هردو است، نامشخص است.

↓T3

برای کاهش سطح پایهٔ مصرف انرژی بدن، میزان T3 از غدهٔ تیروئید کاهش می‌یابد. کاهش T3 به علت کاهش BMI و لپتین و افزایش گرلین و کورتیزول اتفاق می‌افتد. این در حالی است که میزان T3 و T4 در این افراد افزایش می‌یابد.

تولید این هورمون با عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید (HPT axis) انجام می‌شود. کاهش این هورمون افزایش میزان TRH را به دنبال دارد که سبب افزایش میزان ترشح پرولاکتین از هیپوفیز می‌شود .

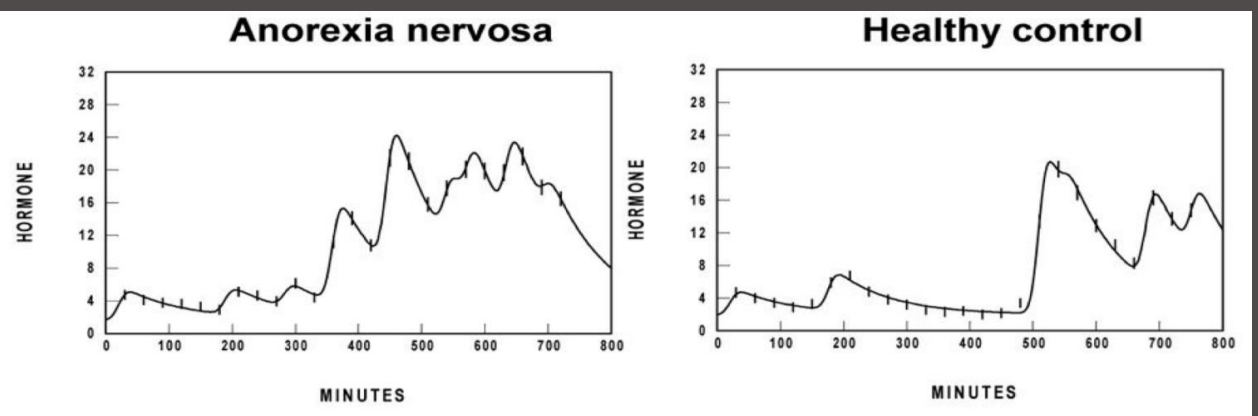
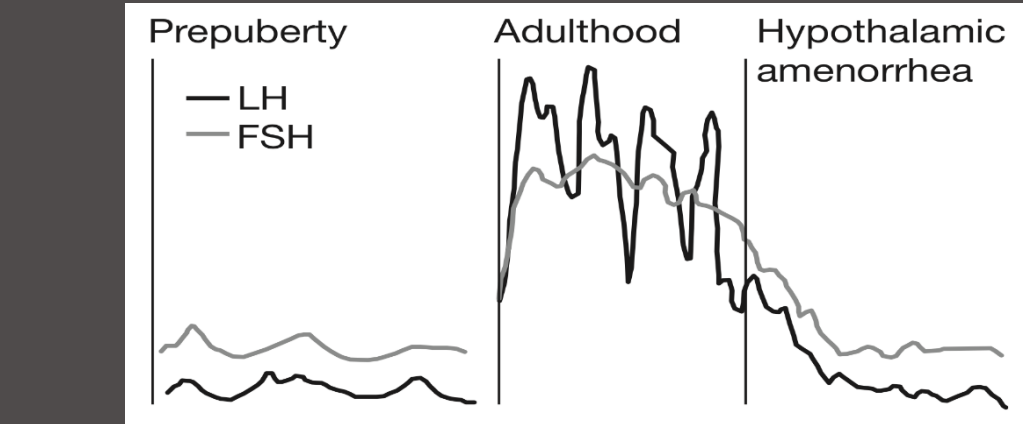
↓GLP

↓GIP

هر دو هورمون GLP-1 و GIP با اثر بر گیرندهٔ خود روی سلول های بتای پانکراس، ترشح انسولین را تحریک میکند، بنابراین با کاهش این هورمون ها، انسولین نیز کاهش می‌یابد.

↑Cortisol

کورتیزول تقریباً در همهٔ انواع AN افزایش چشمگیری دارد. این هورمون با کلوکوتئوزن، کلوکور مورد نیاز بدن را تأمین می‌کند و پیش‌مادهٔ آن پروتئین های عضلات است، بنابراین سبب تحلیل رفتن آنها می‌شود. افزایش کورتیزول اثر سوء بر تولید مثل دارد. این هورمون سبب کاهش FSH و LH شده، عمل GnRH را مهار می‌کند. و موجب آمنوره می‌شود. تولید این هورمون با عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال(HPAaxis)، مجموعه‌ای سه جزئی از تعاملات سه اندام، صورت می‌گیرد.



Abbreviations

CRH: Corticotropin-releasing hormone, TRH: Thyrotropin-releasing hormone, GnRH: Gonadotropin releasing hormone, ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, GH: Growth hormone, LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle-stimulating hormone, PRL: Prolactin, OXT: Oxytocin, T3: triiodothyronine, GHRL: Ghrelin, ApN: Adiponectin, IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1, FGF21: Fibroblast growth factor 21, INS: Insulin, IAPP: Amylin (islet amyloid polypeptide), GLP: Glucagon-like peptide, GIP: Gastric inhibitory polypeptide , PYY: Peptide YY, E2: Estradiol, CE: catechol estrogen, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid

References

- Endocrine Consequences of Anorexia Nervosa- Madhusmita Misra, MD, MPH and Anne Klibanski, MD (2014 July)
- Endocrine abnormalities in anorexia nervosa - Elizabeth A Lawson (Article in Nature Clinical Practice Endocrinology · August 2008)
- Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update - Lindsay T. Fourman and Pouneh K. Fazeli(January 12, 2015)
- Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People - Madhusmita Misraa, Anne Klibanskia (February 11, 2016)
- The reproductive endocrine consequence of anorexia nervosa - british journal of absterics and Gymacology (June 2000)

نام و نام خانوادگی: محرو حاجی مهدی

شمارهٔ دانشجویی: 610498118

رشته: زیست فناوری

واحد: فیزیولوژی جانوری

استاد: دکتر علوی

مرداد 1399

