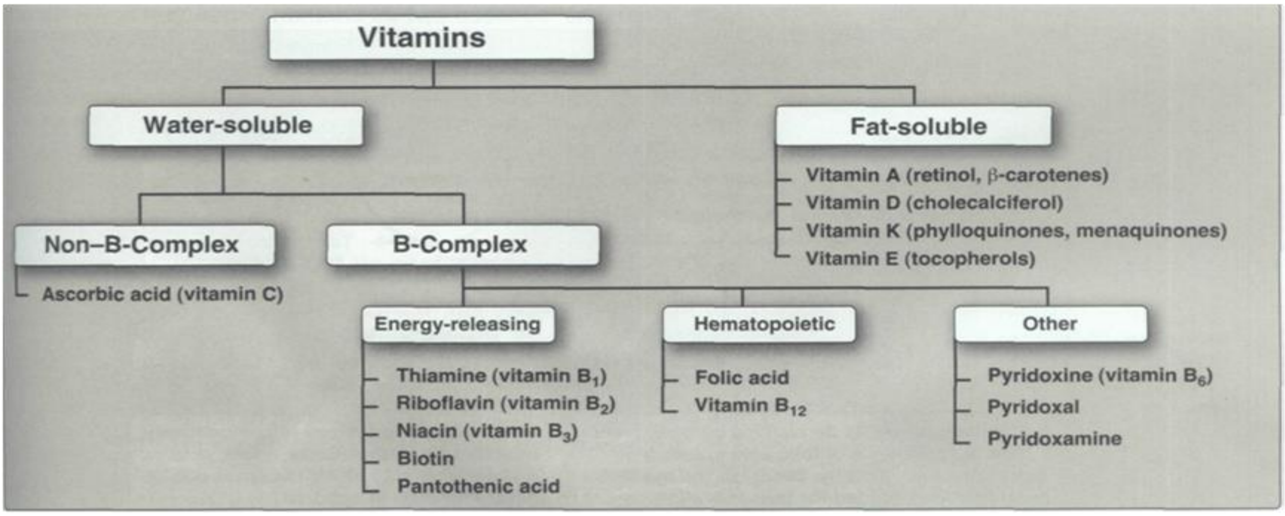
الفيتامينات Vitmins

مدخل

هي مجموعة من المركبات العضوية غير المرتبطة كيميائيا والتي لا يستطيع الإنسان تصنيعها بل هو بحاجة للحصول عليها باستمرار عن طريق الغذاء. تقسم الفيتامينات إلى مجموعتين حسب انحلالها بالماء. المجموعة الاولى وهي الفيتامينات المنحلة بالماء وتضم بشكل أساسي مجموعة فيتامين B وفيتامين C والمجموعة الثانية وهي غير المنحلة بالماء (أو المنحلة بالدسم) وتضم الفيتامينات A, K, E, D. باختلاف خواصها الكيميائية والبنيوية تشترك هذه المركبات بكونها هامة جدا للإنسان حيث تقوم بأدوار حيوية هامة مما استدعى تسميتها بأمينات الحياة (VITA: حياة و AMINS: أمينات). مع العلم أن بعض أعضاء هذه المجموعة لا يمتلك زمرة أمينية إلا أن أوائل المركبات التي تم إكتشافها ودراسة تأثيرها أبدت جميعها وجود الزمرة الأمينية في بنيتها مما أدى لاكتسابها هذه التسمية التي استمرت حتى بعد اكتشاف مركبات أخرى وتصنيفها مع الفيتامينات برغم عدم احتوائها على الأمين.



الشكل (1) يوضح أنواع الفيتامينات

أولا: مجموعة الفيتامينات المنحلة بالدسم

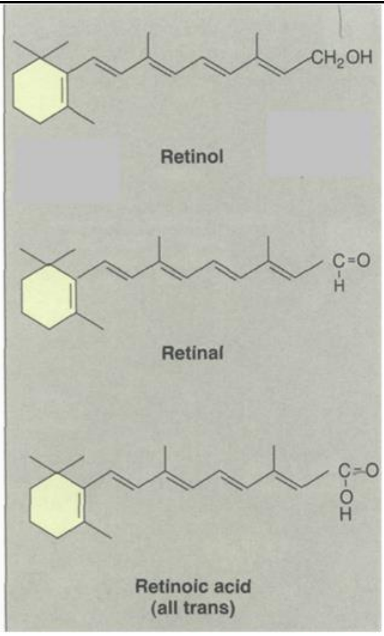
1- فيتامين A

أو الريتينول وهو ينتمي إلى مجموعة الريتينويدات حيث يلعب دورا هاما في عملية الرؤية. بالإضافة إلى ذلك، له ادوار هامة في التكاثر والنمو وبالنسبة للخلايا الظهارية بشكل عام. الشكل الفعال الذي يساهم في عملية الرؤية هو الريتينول في حين أن الشكل الفعال الذي يقوم بالأفعال المذكورة آنفا هو حمض الريتينويك والذي يتشكل من أكسدة الريتينول الغذائي المنشأ. المصدر الغذائي لهذا الفيتامين هو الأساسي وهو البيتاكاروتين الذي يتحول بعض عملية انشطار وأكسدة إلى الفيتامين A.

يتم نقل الفيتامين A في الدوران مع الكيلوميكرون بعد امتصاصه في الأمعاء حيث يصل إلى الكبد ويتخزن فيه. عند الحاجة يتم تحرير هذا الفيتامين من الكبد ونقله بشكل مرتبط مع بروتين خاص هو البروتين البلاسمي الرابط للريتينول (plasma retinol-binding protein) لكي يتم استخدامه من قبل الأنسجة. في الخلية، يوجد بروتين

من نوع خاص هو هو البروتين الخلوي الرابط للريتينول (cellular retinol-binding protein) يقوم بربط الريتينول ونقله إلى النواة حيث يعمل بآلية تشبه الهرمونات الستيروئيدية.

يوجد فيتامين A (الريتينول) ضمن المنتجات الحيوانية بشكل رئيسي حيث يكثر في صفار البيض واللحم والزبدة في حيت يكون المصدر النباتي هو المصدر الأساسي لطليعة الفيتامين (البيتا كاروتين). تعادل الإحتياجات اليومية من هذا الفيتامين الـ 1 مغ/يوم (الريتينول) و 6 مغ/يوم من طليعته (البيتا كاروتين).



Structures of vitamin A

الشكل (2) يمثل بنية الفيتامين A

مظاهر عوز فيتامين A

يتظاهر عوز فيتامين بأعراض عينية أولا حيث يحدث عمى ليلي في بداية الأعراض يترافق مع جفاف متلحمة والتهاب قرنية من الأعراض الأخرى حدوث حب الشباب والتهاب جلدي والصداف

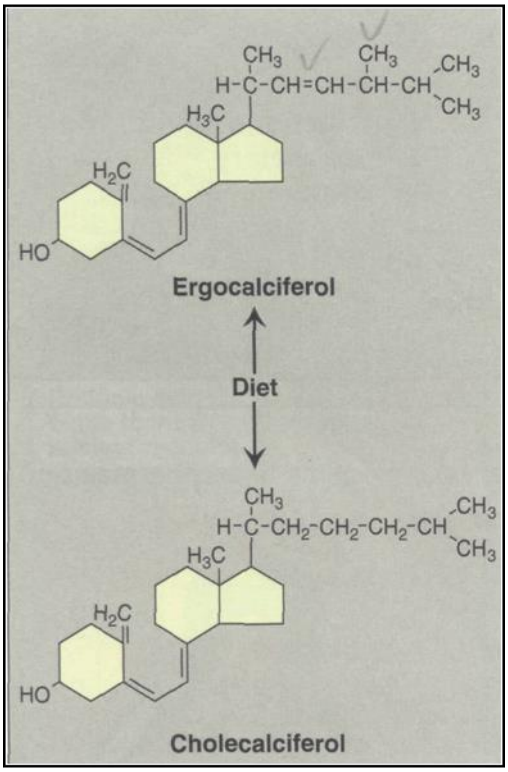
سمية الريتينويدات

إن زيادة فيتامين A يؤدي إلى متلازمة خطير تدعى بمتلازمة فرط فيتامين A(hypervitaminosis A) ويحدث ذلك إذا تجاوز الدخول من فيتامين A الـ 7.5 مغ/يوم حيث تظهر أعراض جلدية أولا كالحكة والجفاف من ثم أعراض كبدية تتجلى بضخامة وتشحم بالكبد في بعض الأحيان انتهاء بأعراض عصبية تحاكي الورم الدماغي. لذا يجب عدم الإفراط في تناول الفيتامينات أثناء الحمل.

2- فيتامين D

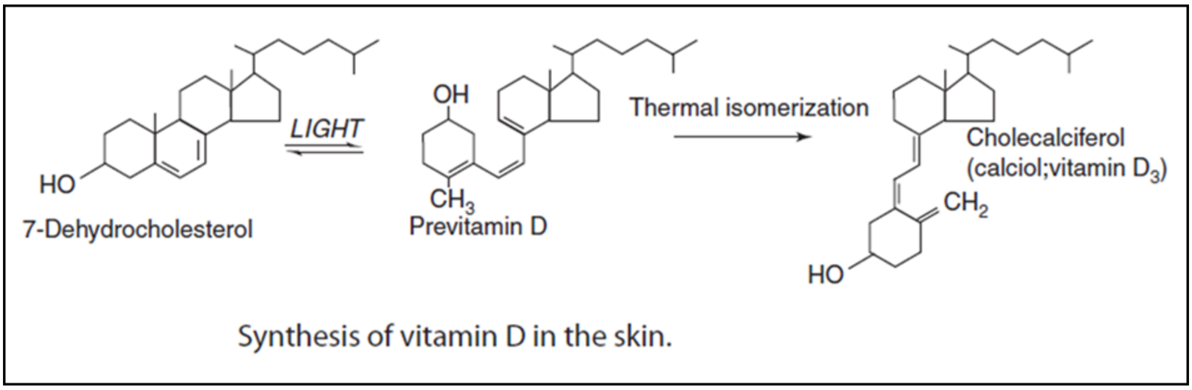
يمتلك فيتامين D بنية سترولية تجعل وظيفته قريبة من الهرمونات. الشكل الفعال من هذا الفيتامين هوالـ1,25 دي هيدروكسي كولي كالسيفيرول أو (dihydroxycholecalciferol-1,25) ويرمز له بالـ 1,25 diOH أو الـ D3 حيث يرتبط هذا الفيتامين مع بروتين خاص ينقله إلى النواة حيث مكان التأثير. من أهم وظائف الفيتامين D ضبط مستويات الدم من الكالسيوم والفوسفور. المصدر النباتي لفيتامين D هو الإرغوكالسيفيرول (Ergocalciferol) أو فيتامين D2 أما المصدر الحيواني فهو الكولي كالسيفيرول (Cholecalciferol) أو

فيتامين D3 ويعد المصدر الرئيسي لهذا الفيتامين ويتمثل بالمشتقات اللبنية والاجبان والبيض. إن الشكلين السابقين يتحولان من إلى والآخر.



الشكل (3) يوضح بنية الكالسيفرول

من المصادر الداخلية لفيتامين D مركب يعرف بالـ 7- دي هيدروكسي كوليستيرول والذي يتحول تحت تأثير أشعة الشمس إلى الفيتامين D



الشكل (4) يوضح اصطناع فيتامين د

استقلاب فيتامين D

إن كلا الشكلين D2 و D3 لا يمتلكان أي فعالية بيولوجية وإنما يتم تفعيلهما في الجسم بإضافة هيدروكسيل بالموقعين 1 و25.

تحدث إضافة الهيدروكسيل أولا في الموقع 25 بواسطة أنزيم كبدي من زمرة الهيدروكسيلاز فيتشكل الـ 25 هيدروكسيل كوليكالسيفيرول والذي يعتبر الشكل المسيطر للفيتامين في البلاسما والشكل التخزيني للفيتامين في

الجسم. عند الحاجة يتم إضافة زمرة هيدروكسيل أخرى بالموقع 1 عن طريق أنزيم خاص في الكلية يدعى 25-hydroxycholecalciferol 1 –hydroxylase مما يشكل ال1,25 دي هيدروكسي كالسيفيرول وهو الشكل الفعال. يتم تنظيم عمل هذا الأنزيم حسب مستويات الكالسيوم والفوسفور في الدم حيث تزداد فعالية هذا الأنزيم عند انخفاض الفوسفور أو الكالسيوم في الدم.

وظيفة فيتامين D

الوظيفة الرئيسية لهذا الفيتامين هي الحفاظ على مستويات طبيعية من الكالسيوم والفوسفور حيث يزيد إعدة امتصاص هذه العناصر من أنابيب الكلية ويقلل من إطراحها في الأمعاء كما ينشط انسحاب الكالسيوم من العظام عند الحاجة حيث أن العظام تعتبر المخزن الأساسي للكالسيوم في الجسم. تبلغ حاجة الجسم من هذا الفيتامين حوالي ال 200 وحدة دولية ما يعادل 5 ميكروغرام من الكولي كالسيفيرول.

عوز فيتامين D

يسبب عوز فيتامين D تقوس العظام (الكساح) Rickets عند الصغار وتلين العظام (Osteomalcia) عند الكبار حيث يحدث في الأول عدم تمعدن (أي إضافة الكالسيوم إلى العظام) في حين أن إضافة الكولاجين مستمرة أما في الثاني فيحدث سحب الكالسيوم من العظام في كلا الحالتين تكون العظام هشة وسهلة الكسر. مما يحتم التعرض للشمس بكميات كافي وأوقات مناسبة وقد يحتاج الأمر إلى أخذ الفيتامين من مصدر دوائي (حتى 800 وحدة دولية في اليوم).

Vit D deficiency: less than 20 ng/ml in plasma
Vit D insufficiency: 20-40 ng/ml in plasma
Vit D sufficiency: 40-60 ng/ml in plasma

سمية فيتامين D

يعد من أكثر الفيتامينات المنحلة بالدسم سمية. الجرعات العالية منه (أكثر من 10000 وحدة باليوم) ولمدة طويلة تسبب ارتفاع الكالسيوم في الدم وحصول تكلس في الأعضاء إضافة إلى العديد من الأعراض الهضمية.

3- فيتامين K

يلعب الفيتامين K دورا هاما في عملية التخثر لكونه التمامة الأنزيمية لأنزيمات الكاربوكسيلاز التي تسهم في إضافة كربوكسيل للبروتينات المعروفة بعوامل التخثر. لهذا الفيتامين أشكال عدة حسب المصدر فعند النبات يكون على شكل فيللوكينون (phylloquinone) أو فيتامين K1 أما في الفلورة المعوية فهو يكون بشكل ميناكينون (menaquinone) أو فيتامين K2 في حين أن الشكل الصيدلاني الدوائي لهذا الفيتامين هو الميناديون.

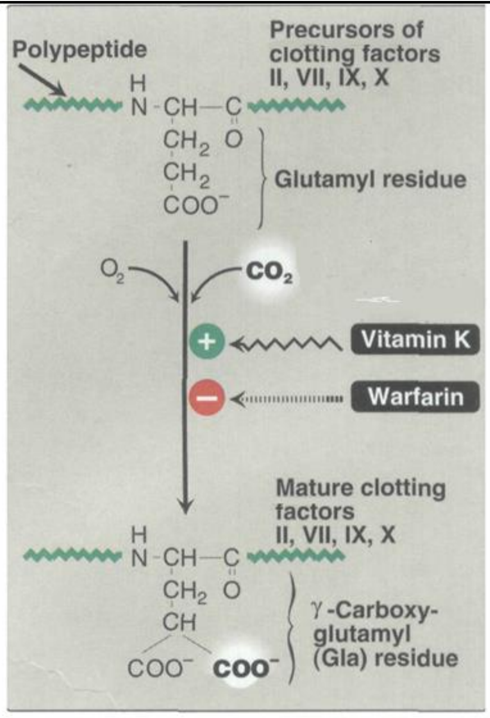
وظيفة فيتامين K

يعد الفيتامين K ضروريا من أجل الاصطناع الكبدي للبروترومبين (Prothrombin) عامل التخثر الثاني (blood clotting factor II) وعوامل التخثر السابع والتاسع والعاشر (VII,IX, and X).

تصطنع هذه البروتينات أولا على شكل طلائع غير فعالة يتم تفعيلها بعد إضافة زمرة كربوكسيل على ثمالة غلوتامات في بنية البروتين وذلك بفضل أنزيمات تتخذ من فيتامين K تمامة لها. تدعى هذه العملية بالغاما كاربوكسيل غلوتامات (γ-carboxyglutamate) حيث تضاف زمرة الكاربوكسيل على الكربون غاما من الحمض الأميني كما في

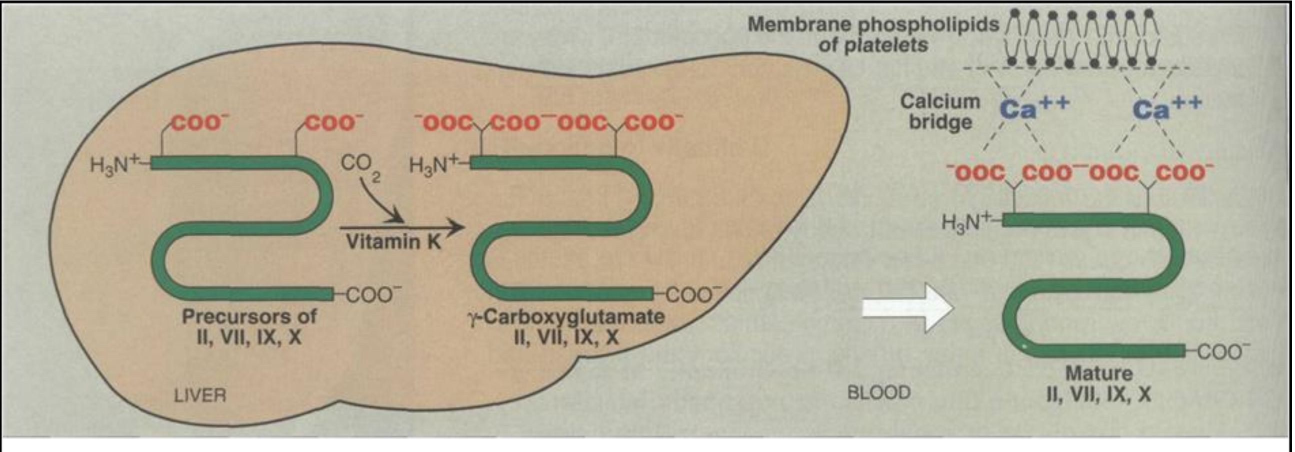
الشكل المرافق. تقوم بعض مضادات التخثر بتثبيط عملية الكربكسلة هذه مثل الديكومارول (Dicumarol) والوارفارين الذي يستخدم لأغراض تميع الدم.

إن الكربكسلة تؤدي إلى تشكل زمرتي كربوكسيلات متجاورتين على سطح البروتين (عامل التخثر غير المفعل) مما يمكن تآثرها مع شوارد ثنائية الشحنة الموجبة مثل الكالسيوم. بعد ارتباط الكالسيوم يصبح عامل التخثر قادرا على ربط الفوسفوليبيد الموجودة على سطح الصفيحات الدموية مما يسبب تراصها وبالتالي التخثر (انظر الشكل)



Carboxylation of glutamate to form active clotting factors

الشكل (5) يوضح عملية الكربكسلة



Role of vitamin K in blood coagulation

الشكل (6) يوضح دور فيتامين kفي عملية تخثر الدم

مصادر فيتامين K

يكثر فيتامين K في السبانخ وصفار البيض والكبد. لا توجد جرعة يومية محددة يتوجب أخذها من هذا الفيتامين ولكن يفترض أن كمية 100 مغ/يوم هي كمية منصوح بها. مع العلم أن كميات كافية من هذا الفيتامين يتم تشكيلها من قبل الفلورة المعوية ويعتبر حديثي الولادة الأكثر حاجة لهذا الفيتامين نظراً لعدم استقرار وظيفة الفلورا المعوية

عوز فيتامين K

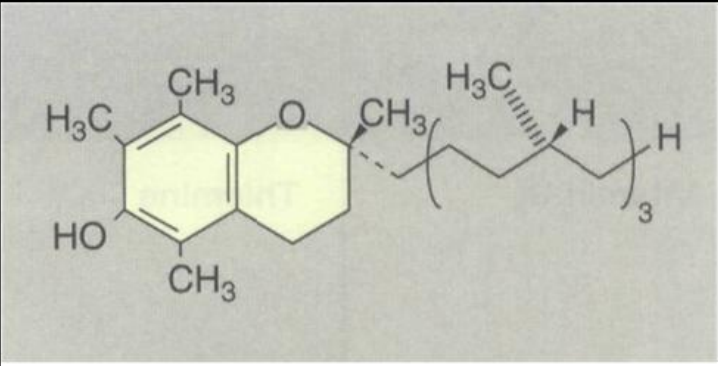
عوز فيتامين K نادر وذلك لسهولة الحصول عليه عن طريق الغذاء والفلورة المعوية كما ذكرنا. إلا أن عوزه يسبب نقص البروترمبين وبالتالي حدوث تميع زائد للدم يتجلى بنزوف عديدة خاصة في حالة العمر المتقدم بعض السيفالوسبورينات من الجيل الثاني مثل الـ cefoperazone والـ moxalactam تعارض فعالية الفيتامين K مما يستدعي عدم أخذ هذا الفيتامين مع المضادات الحيوية من هذا النمط

سمية الفيتامين K

الجرعة الزائدة من هذا المركب تؤدي إلى حدوث فقر دم انحلالي بسبب التأثير على جدار الكرية الحمراء

4- الفيتامين E

أو الألفا توكوفيرول α-tocopherol. لا يلعب هذا الفيتامين دور تمامة انزيمية بل دورا كمضاد أكسدة ويكثر في الزيوت النباتية بشكل أساسي. يعد الاقل سمية بين الفيتامينات فهو جيد التحمل حتى في جرعات تصل إلى 300 مغ/يوم هذا الفيتامين ضروري لتشكل كريات الدم الحمر وتعزيز المناعة ويعطى في حالات ضعف الخصوبة وكمضاد أكسدة للتخلص من الجذور الحرة لدى المدخنين وحالات التصلب العصيدي ويستخدم كمضاد أكسدة في الأشكال الصيدلانية الحقنية الزيتية



Structure of vitamin E

الشكل (7) يوضح بنية فيتامين E

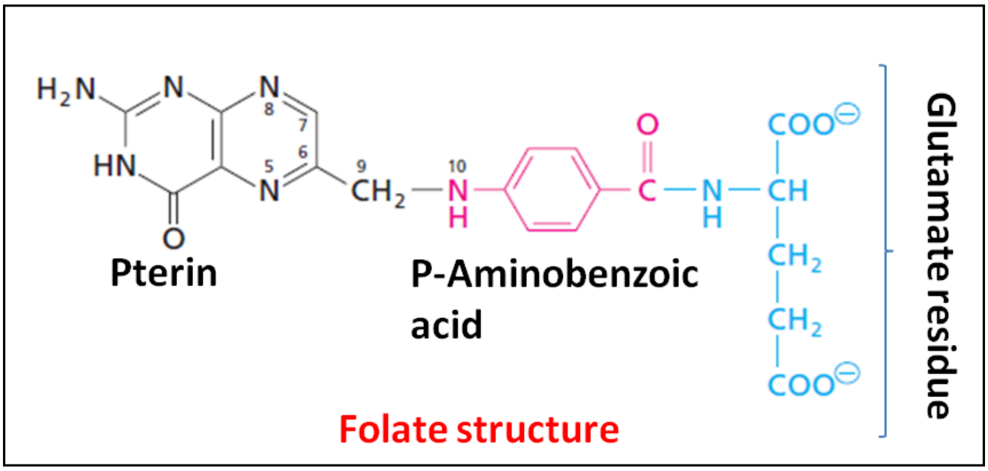
نهاية المحاضرة الأولى

ثانياً: الفيتامينات المنحلة بالماء

1- حمض الفوليك

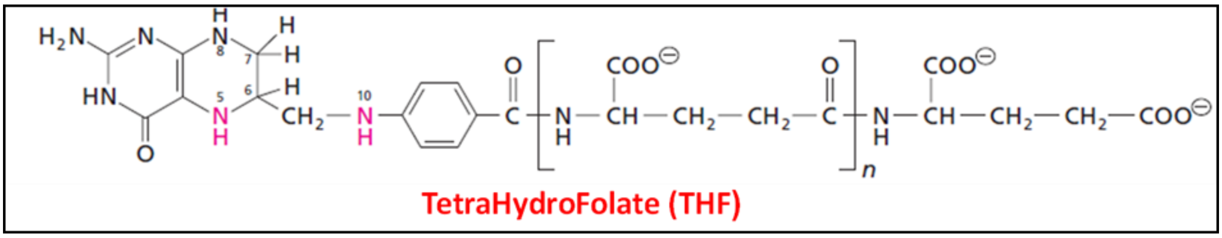
حمض الفوليك، الفولات أو فيتامين B9 يلعب أدوارا حيوية هامة جدا ولا سيما في مجال تركيب الـ DNA واستقلاب الحموض الأمينية واصطناع العديد من المركبات الحيوية. تزداد الحاجة له في حالات الحمل والإدمان على المشروبات الكحولية.

إن الشكل الفعال لحمض الفوليك هو التيتراهيدروفولات THF. يتألف حمض الفوليك من اجتماع البتيرين (pterin) مع حمض البارا أمينوبنززئيك مع ثمالة غلوتامات (انظر الشكل المرافق).



الشكل (2) يوضح بنية الفولات

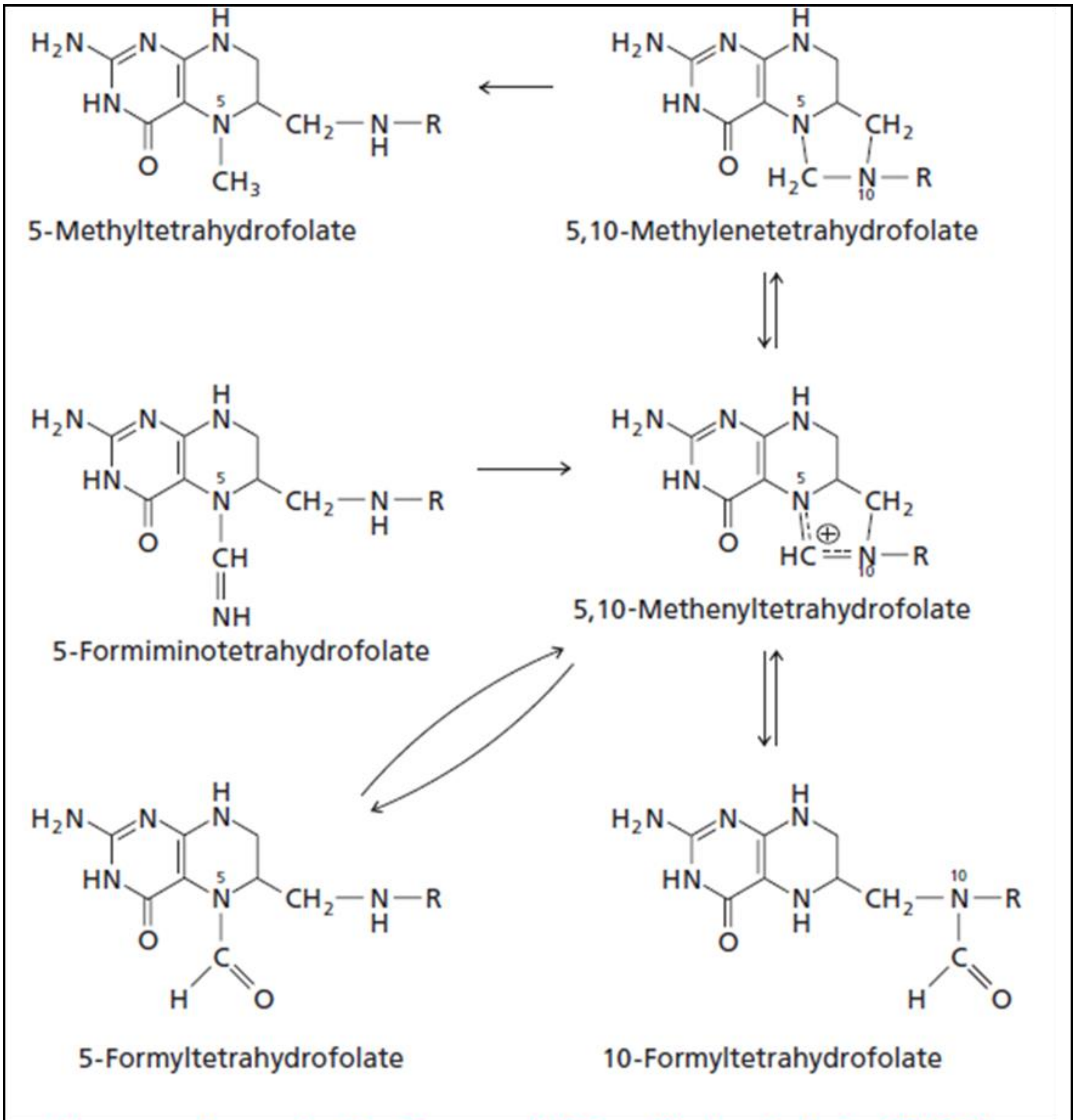
إن الفرق الأساسي بين الشكل الفعال للفولات (رباعي هيدروالفولات أو كما يعرف بالـ THF من TetraHydroFolate) يكمن في أن الشكل الفعال يحوي عدة ثمالات من الغلوتامات وفي أن المواقع 5,6,7,8 جميعها مرتبطة مع هيدروجين أي مرجعة (انظر الشكل المرافق).



الشكل (3) الشكل الفعال من التتراهيدروفولات

وظيفة حمض الفوليك في تفاعلات الاصطناع الحيوي

يلعب الـ THF دور التمامة الأنزيمية للعديد من الأنزيمات التي تقوم بعملية نقل الكربون (Carbon transferase) والتي تتوسط عملية اصطناع الـ DNA حيث يأخذ مجموعة حاوية على الكربون (مجموعة ميثيل مثلا) من مانح مثل السيرين أو الغليسين أو الهستيدين ويعطيها إلى مركبات وسطية في اصطناع البورينات والتيمين (Purines and Thymine) والحموض الأمينية (انظر الشكل المرافق).

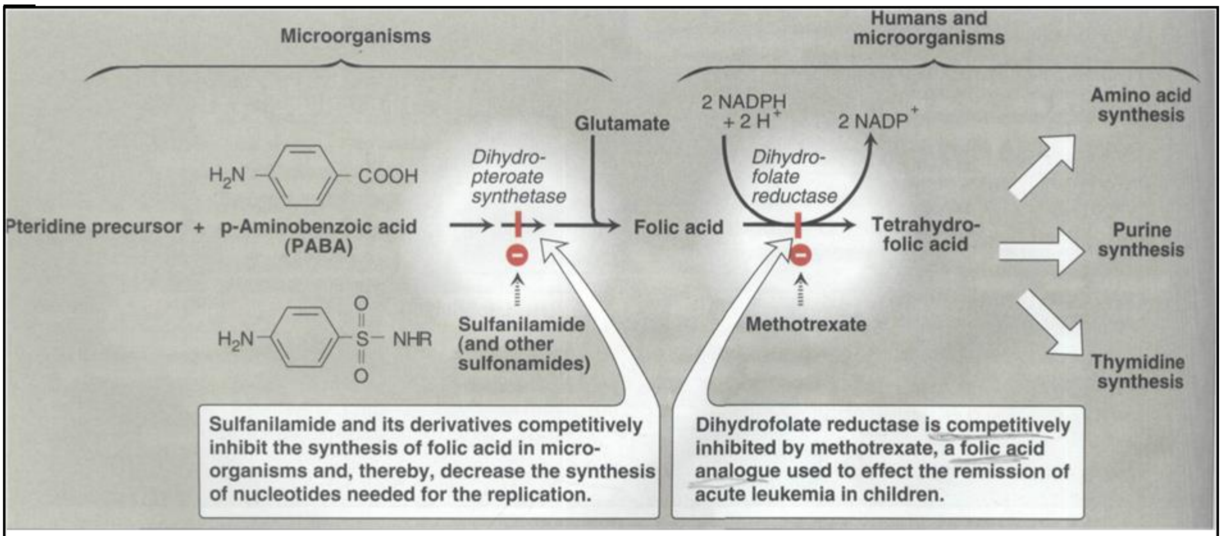


One carbon derivatives of TetraHydroFolate (THF)

الشكل (4) يوضح اهمية حمض الفوليك في بعض الاصطناعات الحيوية

تحول الفولات إلى الـ THF والاستخدام العلاجي

يتوسط هذه العملية أنزيمي الديهيدروبتوريات سينتاز وأنزيم الديهيدروفولات ريدكتاز حيث يتوسط الأول عملية ربط البتيرين وحمض البارا أمينوبنزويك أما الثاني فيتوسط عملية هدرجة الفولات وتحويله إلى الـ THF كما في الشكل الجانبي. تقوم بعض المركبات الدوائية بتثبيط هذه الأنزيمات مثل الصادات الحيوية من زمرة السلفوناميدات التي اصطناع الفولات من خلال تثبيط تنافسي للأنزيم الأول والدواء المضاد للسرطان الميتوتريكسات الذي يثبط تنافسيا الأنزيم الثاني وبالتالي يثبط اصطناع الـ THF كما هو موضح جانبا

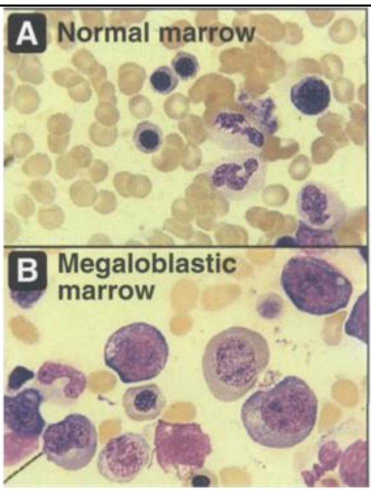


Inhibition of tetrahydroflate by some drugs

الشكل (5) يوضح تثبيط اصطناع التتراهيدروفولات

نقص الفولات

إن نقص الوارد الغذائي من الفولات (المعالجة بأدوية مثبطة لاصطناع الفولات، حالات سوء الامتصاص، الكحولية، أمراض جهاز الهضم) أو زيادة الحاجة له (حالات الحمل والإرضاع) تؤدي إلى حدوث فقر دم كبير الخلايا حيث تتراكم في نقي العظم كريات كبيرة الحجم وغير ناضجة وذلك لأن عدم توفر الفولات يؤدي إلى عجز الخلايا عن تصنيع الـ DNA وبالتالي تعجز عن الانقسام فيحدث نقص في عدد الكريات الحمر وتشوه بشكلها (الشكل المرافق).



Bone marrow histology in normal case and a folate-deficiency case

الشكل (6) يوضح تشوه الكريات الحمر وارتباطه بحمض الفوليك

يجب التنبه إلى أن نقص الفولات خلال الحمل تؤدي، بالإضافة إلى فقر الدم عند الأم، إلى تشوهات دماغية عند الجنين قد تكون مميتة (أكثر من 100000 حمل حول العالم يعاني من هذه المشكلة). لذا يتوجب التنبه إلى التزود بالفولات خصوصا قبل الحمل وخلال الأشهر الأولى منه حيث تكون الحاجة للفولات أعظمية.

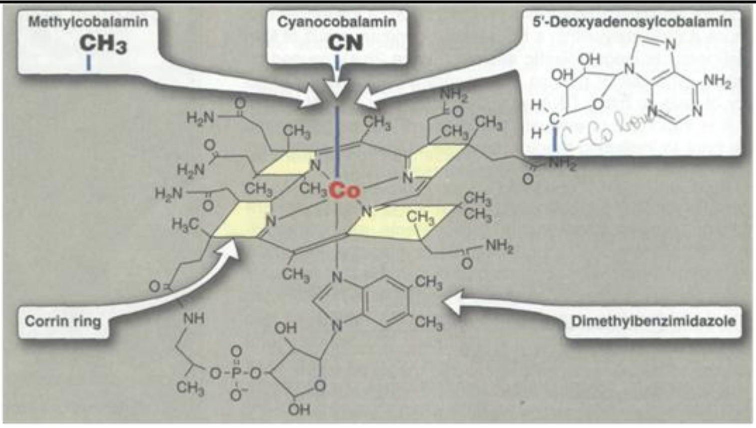
تبلغ الحاجة اليومية للمرأة الحامل من الفولات 0.4 مغ/يوم (سواء من الوارد الغذائي أو الدوائي عند الحاجة). يقوم الـ THF بالمشاركة مع فيتامين B12 بتحويل الهوموسيستئين إلى ميتيونين مما يجعل من معايرة هذا الحمض الأميني في الدم مشعرا لمستويات الفولات الحيوية حيث يزيد الهوموسيستيئين عندما ينقص الـ THF.

امتصاص الفولات

من أهم المصادر الغذائية للفولات نعرف المشتقات الحيوانية (الكبد، والبيض بشكل خاص) وبعض النباتات (منتش القمح، السبانخ، العدس، الملفوف) .إلا أن حمض الفوليك يتواجد في هذه الأغذية بشكل مرتبط مع مجموعة من ثمالات الغلوتامات (oligo-γ -L-glutamates). بعكس حمض الفوليك الحر، لا يمكن امتصاص حمض الفوليك المرتبط إلا بعد حلمهة الرابطة بين الغلوتامات بواسطة الـ γ -L-Glutamate Hydrolase وتشكل المركب وحيد الغلوتامات الذي يمكن امتصاصه في الأمعاء.

2- فيتامين B12 أو الكوبالامين (Cobalamin (Vitamin B12

يتألف الفيتامين B12 من اجتماع مجموعة من حلقات البيرول بشكل يشابه البروفيرين إلا أنه في الفيتامين ترتبط حلقتين بيروليتين مباشرة وليس عبر جسور ميتينية كما في البروفيرين. يتواجد معدن الكوبالت في مركز الحلقة ويكون مرتبطا مع السيانيد من جهة والـ 5-6 دي ميتيل بينز إميدازول (dimethylbenzimidazole-5,6) في الأشكال التجارية للفيتامين الحاوية على السيانوكابالامين. أما التمامات الأنزيمية لهذا الفيتامين فتحوي على الـ 5 دي أوكسي أدينوزين مكان السيانيد (5- دي أوكسي أدينوزيل كوبالامين) أو زمرة ميتيل مكان السيانيد (ميتيل كوبالامين). انظر الشكل المرافق.



Structure of vitamin B 12 (cyanocobalamin) and its coenzyme forms (deoxyadenosinyl cobalamin and mehtylcobalamin)

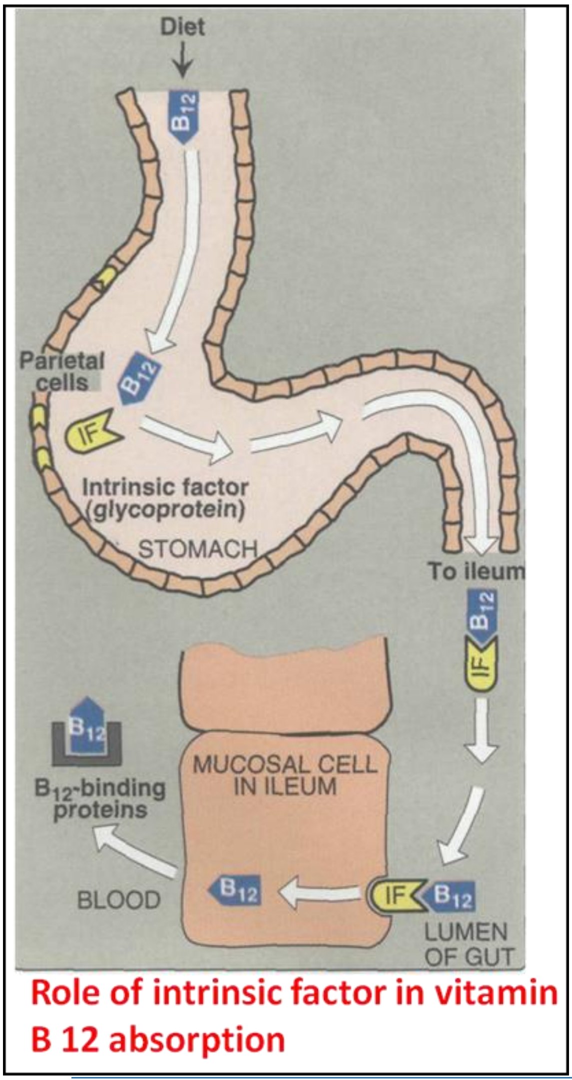
الشكل (7) بنية فيتامين B12

المصادر الغذائية من الفيتامين B12 والحاجة اليومية

لا يمكن تصنيع فيتامين B12 عند الحيوانات وإنما من خلال الأحياء الدقيقة الموجود في الفلورة المعوية لهذه الحيوانات. يكثر هذا الفيتامين في المشتقات الحيوانية حصرا من اللحم والبيض والمنتجات البحرية. لا تتجاوز الحاجة اليومية من هذا الفيتامين الـ 2 ميكروغرام في اليوم وتزداد الـ 4 ميكروغرام عند الحمل والإرضاع.

امتصاص الفيتامين B12

يعتمد امتصاص الفيتامين B12 على عاملين الأول هو بروتين يدعى الكوبالوفيللين (Cobalophilin) والآخر يدعى العامل الداخلي (Intrinsic Factor). يكون هذا الفيتامين مرتبطا بالبروتينات ضمن المصدر الغذائي (المشتقات الحيوانية). تحت تأثير الحموضة وأنزيم الببسين المعدي، يتحرر الفيتامين من البروتينات المرتبطة به ويرتبط بالكوبالوفيللين وهو بروتين يفرز ضمن اللعاب. يقوم هذا البروتين بربط الفيتامين B12 وحمله إلى الإثني عشر حيث تتم حلمهته وتحرير الفيتامين منه. يرتبط بعدها الفيتامين بالعامل الداخلي وهو غليكوبروتين يفرز من الخلايا الجدارية في مخاطية الأمعاء (The parietal cells of the gastric mucosa). بعد ربط الفيتامين يقوم العامل الداخلي بنقل الفيتامين B12 عبر الخلايا الظهارية المعوية كما في الشكل المرافق



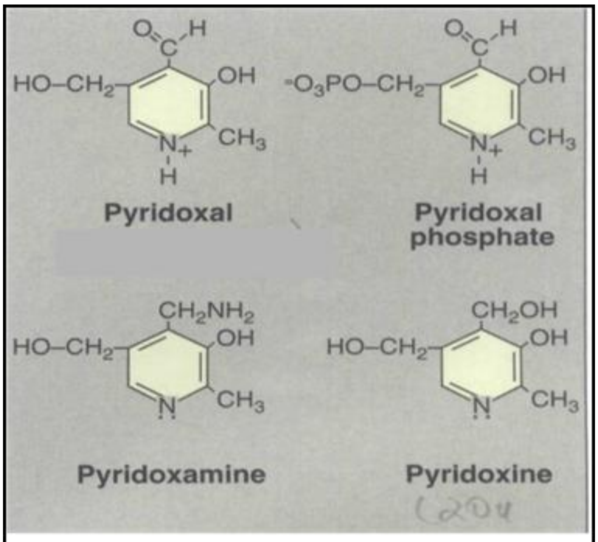
الشكل (8) يوضح امتصاص الفيتامين B12

الأدوار الحيوية للفيتامين لـ B12

كما هو الحال بالنسبة لحمض الفوليك فإن عوز فيتامين B12 يسبب فقر الدم الخبيث ولكن ذلك نادرا ما يكون نتيجة بسب عوز غذائي المنشأ. إن السبب الرئيسي لعوز فيتامين B12 هو مرض مناعي ذاتي حيث تتشكل أضداد موجهة ضد الخلايا الجدارية التي تفرز العامل الداخلي مما يؤدي إلى تخرب هذه الخلايا وإعاقة امتصاص الفيتامين. في حالات متطورة تظهر أعراض عصبية ونفسية خطيرة. يجب الانتباه إلى التداخل بين حمض الفوليك والفيتامين B12 من حيث الأعراض فعوز كل منهما يؤدي إلى فقر دم كبير الخلايا إلا أنه يتوجب تمييز منشأ فقر الدم كي يعطى المريض العلاج السليم. إن إعطاء حمض الفوليك وحده في حالة فقر دم بسبب نقص فيتامين B12 قد يصحح الأعراض الدموية إلا أن الأعراض العصبية والنفسية قد تستمر وتكون وخيمة. الأنزيمات التي تحتاج فيتامين B12 هي الميتيل مالونيل كوأنزيم A موتاز (Methylmalonyl CoA mutase) اللوسين أمينوموتاز (leucine aminomutase) والميثيونين سينتاز (Methionine synthase) وهي عبارة عن أنزيمات تتوسد تفاعلات استقلاب الحموض الأمينية.

3- البيريدوكسين (PYRIDOXINE) أو فيتامين B6

يندرج تحت اسم فيتامين B6 البيريدوكسين والبيريدوكسال والبيريدوكسامين وهي عبارة عن مركبات تختلف فقط في المجموعة المرتبطة بالآزوت يمكن أن يتحول أحدها إلى الآخر حسب حاجة الخلية (انظر الشكل).



Structures of vitamin B6

الشكل (9) يوضح بنية فيتامين B6

الأدوار الحيوية لفيتامين B6

يلعب فيتامين B6 دورا حيويا هاما كتمامة أنزيمية للعديد من الأنزيمات ولاسيما تلك التي تتوسط تفاعلات استقلاب الحموض الأمينية كما في الجدول التالي

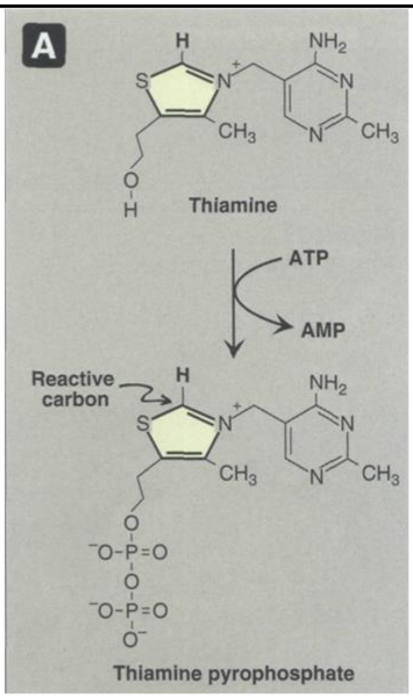
الجدول يوضح أهمية فيتامين B6 في تفاعلات الاستقلاب

مثال	التفاعل
Oxaloacetate + Glutamate ⇔ aspartate + α-ketoglutarate	Transamination
Serine ➔ Pyruvate + NH_3	Deamination
Histidine ➔ histamine + CO2	Decarboxylation
Glycine + succinyl CoA ➔ γ-aminolevulinic acid	Condensation

من الأدوية التي تسبب نقصا في هذا الفيتامين، الإيزونيازيد والذي يستخدم في علاج مرض السل. إن زيادة هذا الفيتامين تسبب أعراضا عصبية إذا أخذ بكمية تزيد عم 2 غ/يوم.

4- التيامين أو فيتامين B1

الشكل الفعال لهذا الفيتامين هو التيامين بيروفوسفات TPP وهو يلعب استقلابا دورا حيويا هاما كتمامة أنزيمية في تفاعلات نزع الكربوكسيل التأكسدي. نقص هذا الفيتامين يؤدي إلى الإصابة بمرض يعرف باسم الهزال الرزي ويتجلى بأعراض عصبية ونفسية وضعف ووهن عام قد ينتهي بالموت في حال عدم العلاج. تزول هذه الأعراض بالكامل في حال أعطي الفيتامين.



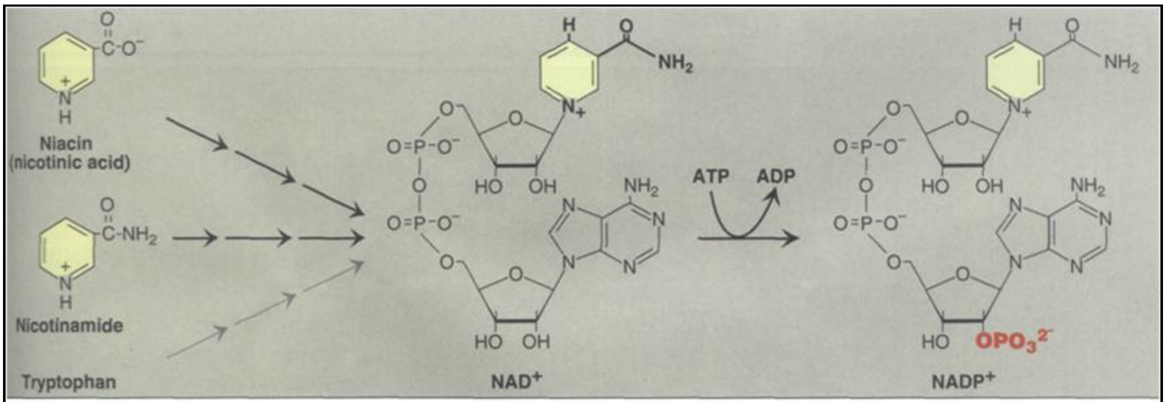
Structure of vitamine B1

الشكل (10) يوضح بنية فيتامين B1

5- النياسين

أو حمض النيكوتين وهو يلعب دور تمامة أنزيمية في تفاعلات الأكسدة والإرجاع حيث يشكل الجزء الفعال في التمامات الـ (NAD+ (Nicotinamid Adenine Dinucleotide والـ NADP+ (Phosphate (Nicotinamid Adenine Dinucleotide (انظر الشكل المرافق).

يوجد هذا الفيتامين بشكل كبير في الحبوب كالقمح والشعير والرز، نقص هذا الفيتامين يسبب مرض البيلاغرا وهو مرض جلدي هضمي وعصبي. يعطى بجرعة أعلى كعلاج مساعد لارتفاع الكولسترول

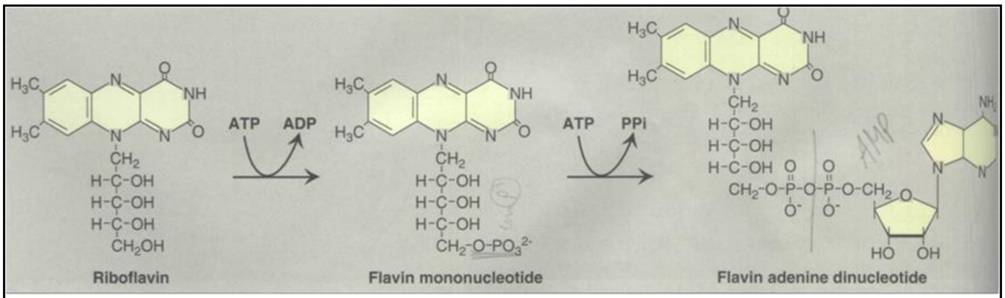


Structure of Niacin , NAD and NADP

الشكل (11) يوضح بنية النياسين

6- الريبوفلافين أو فيتامين B2

يعد هذا الفيتامين الجزء الفعال في التمامات الانزيمية التي تدخل في تفاعلات الأكسدة والإرجاع مثل الـ FMD ((flavin mononucleotide والـ FAD (flavin adenine dinucleotide).



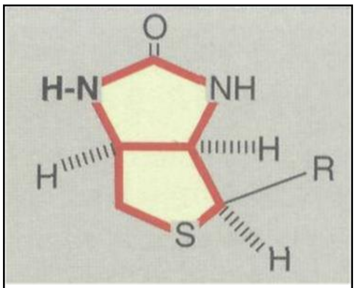
Structure of riboflavin, FMN and FAD

الشكل (12) يوضح بنية الريبوفلافين

لا يرتبط نقص هذا الفيتامين بأمراض خطيرة ولكن قد تظهر بعض الاعراض المرضية مثل التهاب الجلد وأعراض هضمية والتهاب اللسان سرعان ما تزول بتعويض النقص.

7- البيوتين

يلعب البيوتين دور التمامة الأنزيمية في تفاعلات إضافة الكاربوكسيل حيث يحمل ثاني أوكسيد الكربون المفعل. نادرا ما يحدث نقص في هذا الفيتامين لكونه منتشر بشكل واسع في الغذاء.

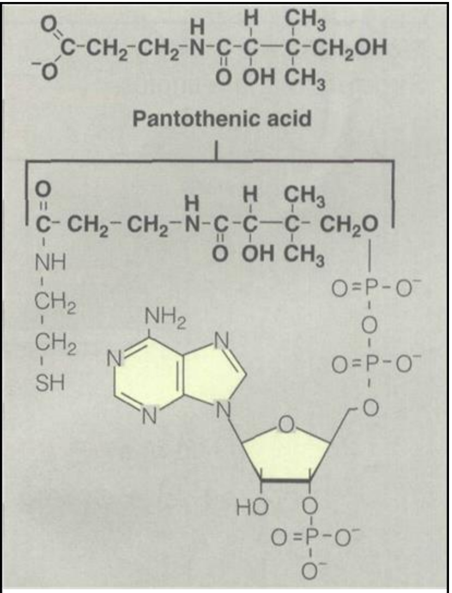


Structure of Biotin

الشكل (13) يوضح بنية البيوتن

8- حمض البانتوتينيك

يدخل حمض البانتوتينيك (فيتامين B5) كمكون في كوأنزيم A الذي يلعب دور تمامة أنزيمية في تفاعلات نقل زمرة الأسيل مثل أسيتيل كوأنزيم A حيث ترتبط زمرة الأسيل بزمرة ثيول تجعلها عالية الطاقة (مفعلة).



Structure of Coenzyme A and Pantothenic acid

الشكل (14) يوضح بنية الكوأنزيم A

الهرمونات Hormones

مقدمة

تلعب الهرمونات دورا هاما في الحفاظ على استمرار عمل الأعضاء بالشكل الأمثل وبشكل خاص الوظائف المتعلقة بتوازن ضغط الدم، الاستقلاب ، النمو والتكاثر وغيرها من الوظائف. الأصل اللاتيني لكلمة هرمون (الحاثة باللغة العربية، Hormone) يعني (to set in motion) للدلالة على الدور الذي تعلبه الهرمونات في ضبط وظائف الجسم من خلال التأثير على أعضاء بعيدة عن مراكز اصطناعها. كما تدل على ديناميكية هذا العمل الهرموني الذي يتميز بخاصية التلقيم الراجع السلبي كما سنرى (negative feedback regulation). تفرز الهرمونات من أعضاء متخصصة تدعى بالغدد (glands) والتي غالبا ما تكون صماء (endocrine) حيث أنها تفرز محتوياتها من الهرمونات مباشرة في الدم دون المرور عبر قنوات. وتفرق بذلك عن الغدد المفتوحة (exocrine) والتي تفرز محتوياتها ضمن جوف خاص مثل المعدة.

طبيعة الهرمونات

تقسم الهرمونات حسب طبيعتها الكيميائية إلى

1- هرمونات مشتقة من الحموض الأمينية مثل الـ Catecholamine, Dopamine و هرمونات الدرق.

2- ببتيدات عصبية صغيرة الحجم مثل الهرمون المحرر للأقناد (: Gonadotropin-releasing hormone GnRH) والهرمون المحرر للدرق (Thyroid-releasing hormone:TRH)

3- بروتينات ضخمة مثل الأنسولين وهرمونات جارات الدرق (Parathyroid Hormones)

4- هرمونات ستروئيدية مثل الـ Cortisol, Estrogen

5- هرمونات مشتقة من الفيتامينات مثل فيتامين A وD

المستقبلات الهرمونية

تقسم المستقبلات الهرمونية إلى مستقيلات غشائية وأخرى نووية (membrane or nuclear receptors) حسب تموضعها في الخلية الهدف. تتخذ الهرمونات الستيروئيدية والدرقية عموما مستقبلات نووية في حين أن الهرمونات بروتينية تتخذ مستقبلات غشائية.

1-المستقبلات الغشائية

حسب نوعها يمكن تقسمها إلى

1- المستقبلات الغشائية السباعية المرتبطة بالبروتين seven transmembrane GPCRs) G)

2- مستقبلات تيروزين كيناز

3- مستقبلات سيتوكينات

4- مستقبلات سيرين كيناز

المستقبلات المرتبطة بالبروتين G

تربط أوسع طيف من الهرمونات بما فيها الهرمونات البروتينية والببتيدات الصغيرة وتلك المشتقة من الحموض الأمينية وحتى بعض المعادن مثل الكالسيوم.

تتألف المستقبلة من قسم خارج خلوي ذي تنوع كبير حسب المركب المرتبط وقسم عابر للغشاء وهو مؤلف من سبع حلزونات ألفا ذات طبيعة كارهة للماء وقسم داخل خلوي ذي بنية متماثلة (بعكس القسم خارج الخلوي) ويكون علاقة مع بروتينات خاص تدعى بالبروتين G. عند ارتباط الهرمون بالمستقبلة يحدث تغير بالمستقبلة ككل مما يدفع القسم الداخل خلوي للتآثر مع البروتينات G والتي بدورها تولد فعلا خلويا متناسقا مع نوعها. إذا كان البروتين G من النمط المثبط (Gi) يقوم بتثبيط نقل الإشارة داخل الخلية أما إذا كان من النمط المنشط (Gs) فهو ينشط انتقال الإشارة داخل الخلية. وفي كلا الحالتين ينجم عن ذلك أثر خلوي محدد.

التيروزين كيناز

وهي مستقبلات الأنسولين وعدد من هرمونات وعوامل النمو. يؤدي ارتباط الهرمون بالمستقبلة إلى تثبيط أنزيم التيروزين كيناز والذي بدوره يفسفر المستقبلة أولا ومن ثم مجموعة من عمليات الفسفرة داخل خلوية تفضي في النهاية لحدوث أثر خلوي محدد

مستقبلات السيتوكيناز

تشبه مستقبلات التيروزين كيناز من حيث مبدأ العمل إا أن ارتباط الهرمون يؤدي إلى تحفيز أنزيم هو الـ Janus kinase (JAK) والذي بدوره يحرض مجموعة من عمليات الفسفرة الداخل خلوية.

مستقبلات السيرين كيناز

نفس مبدأ السابقتين إلا أن الأنزيم هنا هو السيرين كيناز وهي تخص بعض عوامل النوم

2-المستقبلات النووية

منها ما يكون في الحلة غير المرتبط موجودا في بنية الغشاء الخلوي وينتقل بعد ارتباطه بالهرمون إلى النواة حيث يكون التأثير مثل مستقبلات الهرمونات الستيروئيدية. ومنها ما يقع مباشرة في الغشاء النووي مثل مستقبلات هرمونات الدرق. في كلا الحالتين يؤدي دخول المعقد هرمون- مستقبلة إلى النواة لارتباطه على مواقع محددة في المادة الوراثية مفضيا لتعزيز أو تثبيط انتساخ جين ما أو مجموعة من الجينات

اصطناع الهرمونات

حسب نوع الهرمون فالهرمونات الببتيدية تصطنع وفق المخطط العام لاصطناع البروتينات

Gene expression ➔ mRNA ➔ protein ➔posttranslational protein processing ➔intracellular sorting, mambrane intergration or secretion.

تصطنع معظم هذه الهرمونات على شكل طلائع غير فعالة يجري تفعيلها من خلال قطع جزء منها مثل الأنسولين الذي يفرز على شكل بروانسولين. أما الهرمونات الستيروئيدية فهب تصطنع من الكوليسترول وفق تفاعلات تتوسطها أنزيمات هامة

إفراز نقل وتخرب البروتينات

ما يحدد كمية الهرمونات في الدوران هو معدل إفرازها ومعدل تخربها (العمر النصفي). بعد التصنيع تقوم الغدة بتخزين الهرمون ضمن حبيبات خاصة (Secretary granules) تتجمع ضمن بنية الغشاء السيتوبلاسمي. عند وجود تنبيه عصبي أو هرمون تقوم الخلية بدمج (Fusion) هذه الحبيبات مع الغشاء البلاسمي وتحرر الهرمون. الهرمونات المنحلة بالماء مثل البروتينية تنقل في الدوران بدون الحاجة لناقل بروتيني اما تلك التي تكون غير منحلة بالماء مثل الستسروئيدات فتحتاج لناقل بروتيني. يتشكل في الدوران معقد ناقل – هرمون في حالة توازن مع الهرمون الحر علما أن التأثير يعود فقط للهرمون الحر ويمكن اعتبار الشكل المرتبط مع البروتين على أنه الشكل التخزيني للهرمون. يختلف العمر النصفي للهرمون حسب نوعه فالعمر النصفي لهرمون الدرق هو 7 أيام في حين العمر النصفي للستيروئيدات أقل من 20 دقيقة.

هرمونات الغدة النخامية

وهي الغدة التي تنظم عمل باقي الغدد في الجسم لذا فهي عرفت سابقا باسم الغدة القائدة (Master gland) حيث تساهم بواسطة الهرمونات التي تفرزها بتنشيط أو تثبيط إفراز الهرمونات من الغدد الأخرى حسب الحاجة. إن التحليل الدقيق لعمل هذه الغدة أدى إلى تعديل هذا المفهوم حيث يفهم عملها حاليا على أنه المنسق الذي يترجم التعليمات العصبية الواردة من الدماغ إلى معلومات هرمونية تؤثر في الغدد الأخرى.

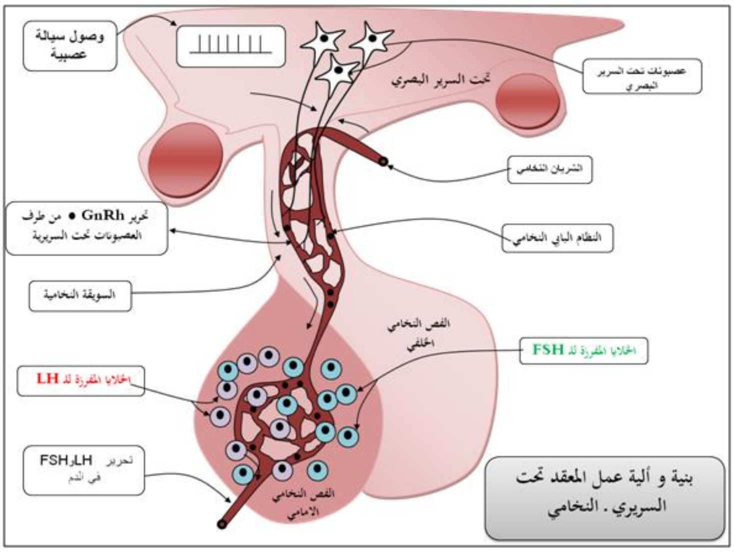
موقع الغدة التشريحي

تقع في تجويف عظمي في جمجمة الإنسان أسفل الدماغ يسمى السرج التركي (sella turcica). على علاقة وثيقة بغدة أخرى هي الوطاء (Hypothalamus) وهي غدة صماء عصبية (Neuronal endocrine gland) لكونها تصدر إشارات عصبية تترجمها الغدة النخامية إلى تعليمات هرمونية كما سنرى. تتألف الغدة النخامية من ثلاثة أقسام أو فصوص. الفص الأول أو الأمامي (anteriorpituitary, or adenohypophysis) والفص الثاني أو الوسطي (intermediate lobe, or pars intermedialis) والفص الثالث أو الخلفي (posterior pituitary, or neurohypophysis) ويمثل الفص العصبي من الغدة. يلعب الفصان الأمامي والخلفي أدوارا هامة كما سنرى في حين لا يعرف للفص الأوسط من وظيفة هامة حتى الآن بالإضافة لكونه غير متطور عند البشر.

الهرمونات المفرزة من الغدة النخامية

يقوم الفص الخلفي بتخزين وتحرير هرمونات الأوكسيتوسين (oxytocin) والفازوبريسن (vasopressin) والمعروف باسم الهرمون المضاد للإدرار(antidiuretic hormone) أو (ADH). أما الفص الأمامي من الغدة وهو الفص الأكبر حجما يقوم بإفراز هرمونات بعضها يلعب دور موجه للغدد الأخرى مثل الهرمون المنشط للدرق (thyroid stimulating hormone [TSH])،الهرمون الموجه لقشرة الكظر (adrenocorticotropin hormone [ACTH])، الهرمونات المتعلقة بالحمل مثل الهرمون الملوتن (luteinizing hormone [LH) والهرمون المنشط لتشكل الجريبات (follicle stimulating hormone [FSH]

أو هرمونات ذات تأثير مباشر مثل هرمونات النمو ([growth hormone [GH) والبرولاكتين (prolactin).



البرولاكتين

بروتين صغير مؤلف من 198 حمض أميني وزنه الجزيئي 21 كيلو دالتون يشبه إلى حد ما هرمونات النمو.

التأثير الفيزيولوجي

تنتمي مستقبلة البرولاكتين لزمرة السيتوكينات والتي تعتمد على الفسفرة بواسطة الـ JAK. يؤثر البرولاكتين على الثدي فيزيد تكاثر الخلايا الظهارية ويؤدي ذلك لإدرار الحليب بشكل مستمر بعد الولادة عند المرضع. من تأثيراته الأخرى إنقاص الرغبة الجنسية وإعاقة عملية الإباضة منعا لحدوث حمل خلال فترة الإرضاع. عند الرجل، تؤدي زيادة البرولاكتين إلى إدرار الحليب وحدوث ضعف وعقم جنسيين من خلال تثبيط اصطناع النطاف.

فرط البرولاكتين

من أشيع اضطرابات النخامى وله عدة أسباب حيث يحدث عند الرجال والنساء على حد سواء. يزيد التركيز عن 100 مكغ/لتر كما في حالة الورم النخامي المفرز للبرولاكتين. بعض الأدوية تسبب ارتفاعا أقل حدة في البرولاكتين وندعوها بزيادة البرولاكتين الصغرى (microprolactinomas) التي تصادف في حالة قصور الدرق والقصور الكلوي.

مرض إدرار الحليب (Galactorrhea)

يتوقف إدرار الحليب بشكل طبيعي بعد الولادة بفترة محددة. إذا ما استمر لفترة تزيد عن 6 أشهر بعد فطام الوليد يعتبر ذلك بمثابة حالة مرضية. يحدث هذا المرض عند الرجال والنساء. يترافق ارتفاع البرولاكتين المسبب لإدرار الحليب المرضي بانقطاع الطمث (amenorrhea) عند النساء. يختلف شكل الحليب وقوامه حسب الحالة (حليبي، شفاف، مدمى) كما انه قد يحدث في ثدي واحد أو الثديين معا. بعض الادوية تسبب تأثيرات غير مرغوبة تتجلى بهذا المرض مثل الـ Chlorpromazine, Cimetidine, Verapamil. الأعراض الملاحظة عند المرأة هي انقطاع طمث، عقم وإدرار غير طبيعي للحليب. فإذا زاد الورم النخامي عن حد معين يتسبب بانضغاط في الدماغ وأعراض عصبية مثل اختلال في الرؤية. عند الرجال تظهر الأعراض بشكل إدرار للحليب عقم وعجز جنسي وضعف في الرغبة الجنسية كما يمكن أن تظهر الأعراض البصرية استقلابا.

تشمل المعالجة الدوائية على إعطاء شادات الدوبامين والتي تثبط إفراز البرولاكتين مثل الـ cabergoline و bromocriptine. أما الجراحة فهي تخصص للحالات التي يزيد فيها الورم عن حد معين إلا أن نسبة الانتكاس قد تزيد عن 20 % في السنة الأولى و 50 % على المدى البعيد.

هرمون النمو Growth hormone

هو بروتين يفرز من الخلايا الجسمية للفص الأمامي للنخامى (somatotrope). علما أن المشيمة (placenta) تفرز نوع آخر من هرمون النمو.

إفراز هرمون النمو

تحت إشراف هرمونات وطائية وأخرى محيطية.تفرز الوطاء هرمونا هو الهرمون المحرر لهرمون النمو (GHRH) أما الهرمون الوطائي الذي يثبط إفراز هذا الهرمون هو السوماستاتين (Somastatine) والذي يفرز استقلابا من الجهاز العصبي المركزي والسبيل الهضمي والبنكرياس. لوحظ أن بعض العوامل الغذائية تؤثر على إفراز هرمون النمو حيث أن الأرجينين والدوبامين يزيد هذا الهرمون في حين أن الغلوكوز يثبط الإفراز. كما أن إفراز الهرمون يحدث بشكل أساسي أثناء النوم.

التأثير الفيزيولوجي

يمتاز إفراز هرمون النمو عند الذكور بأنه يحد بشكل نابض (plusatile) في حين أن بفرز بشكل مستمر عن الإناث. تكون مستقبلة هرمون النمو من نمط مستقبلات السيتوكينات. يقوم الهرمون بتحفيز اصطناع البروتينات واحتباس النتروجين كما يضعف تحمل الغلوكوز حيث يعارض تأثير الأنسولين. كما أنه يقوم بزيادة تحلل الدسم كما يساعد على تخفيض الكتلة الدسمة في الجسم وإعطاء قوام متناسق. من تأثيراته استقلابا أنه يعزز نمو العظام.

عوامل النمو المشابهة للأنسولين Insulin-Like Growth Factors

بالرغم من أن هرمون النمو يمارس أثرا مباشرا على الأنسجة إلا أن معظم تاثيراته تمر بوساطة عوامل ندعوها بعوامل النمو المشابهة للانسولين (IGFs). النمط الأول لهذه العوامل هو الـ IGF-I والذي يعتبر الكبد مصدره الأول. ويعتبر عاملا فعالا هاما لتمايز الخلايا والنمو الطبيعي حيث يزيد افرازه بشكل كبير عند البلوغ (16 سنة) ليعود وينخفض تدريجيا. ينتقل ضمن الدوران بشكل مرتبط مع بروتين خاص. تؤثر الإنتانات المتكررة وسوء التغذية على إفراز عوامل النمو وتثبطها.

اضطرابات هرمون النمو

في حالة القصور عند الأطفال يصاب الطفل بضعف النمو والذي يتجلى بقصر قامة، سمنة، صوت حاد وانخفاض بمستوى الغلوكوز.

أما الفرط فيسبب عملقة وضخامة أطراف ووجه بشكل أساسي. قد يكون الحل جراحيا أو بإعطاء السوماتوستاتين لمعارضة عمل هرمون وعوامل النمو.

العملقة Acromegaly

نهاية المحاضرة الثالثة

هرمونات الغدة الدرقية

Thyroid Gland Hormones

مدخل

تنتج الغدة الدرقية هرمونيين أساسيين هما الـT3 و الـ T4. تلعب دورا هاما في عملية تمايز الخلايا والتوازن الاستقلابي والحراري في الجسم. تدعى بالدرق (Thyroid) لكونها تأتي من اللغة اليونانية : thyreos أي (shield: درع) و eidos أي (form: هيئة) لكونها تشريحيا تشبه الدرع. تتألف من فصلين يتصلان مع بعضهما بواسطة عنق أو برزخ (Ismuth) وتقع أمام الرغامى. تزن بين 12 و 20 غ وتتميز بتوعية دموية عالية ومظهر ناعم وأملس.

المحور الدرقي النخامي

هرموني الـ TRH وTSH

الـ TSH هو هرمون نخامي يحرض تصنيع هرمونات الغدة الدرقية وإفرازها. اما الـ TRH فهو هرمون وطائي يحض تحرر الـ TSH. كلا الهرمونين يملك بنية بروتينية. زيادة هرمونات الدرق عن حد معين تؤدي غلى تثبيط إفراز الـ TRH وTSH. فالمحور الدرقي يمثل العلاقة المتبادلة بين هذه الهرمونات

اصطناع الهرمونات الدرقية استقلابها وتحررها

الاصطناع

تشتق الهرمونات الدرقية من الحمض الأميني التيروزين والموجود ضمن بنية غليكوبروتين هو الـ thyroglobine أو الـ Tg . يضاف اليود لهذه الثمالات والتي ترتبط فيما بينها بروابط ايتيرية. يتم بعد ذلك فصل الثمالات التروزينية الميودن وتشكيل إما التيروكسين (T4) أو ثلاثي يود التيروزين (T3).

إن امتصاص اليود هو عملية ضرورية جدا من أجل اصطناع الهرمونات الدرقية. يتم امتصاص اليود في الأمعاء وربطه مع الألبومين. تقوم الغدة الدرقية باستخلاص اليود من الدوران من خلال عملية فعالة يقوم بها ناقل الصوديوم واليود المشترك (Na/I Symporter). بعد دخول اليود إلى الخلية تتم أكسدته بواسطة انزيم الـ thyroid peroxidase (TPO) وبيروكسيد الهيدروجين. يضاف اليود المفعل إلى ثمالات التيروزين ضمن بروتين هو thyroglobine يجري بعدها ربط هذه الثمالات ميودنة ببعضها البعض بروابط إيتيرية بواسطة الـ TPO وحسب عدد جزيئات اليود في الناتج يتشكل إما التروكسين (4 يود) أو الـ 33) T يود). يتم تحرير الـ T3 و الـ T4 ضمن الليزوزوم في حين ان التيروزين أحادي أو ثنائي اليود يخضع لنزع اليود منه لاستخدامه في تفاعلات اخرى

تأثير الـ TSH على الدرق

مستقبلة الـ TSH هي مستقبلة غشائية سباعية الحلزون مرتبطة ببروتين G. تفعيلها يؤدي إلى زيادة الـ AMPc والذي بدوره يزيد اصطناع الهرمونات الدرقية.

نقل الهرمونات الدرقية

يفرز الـ T4 من الدرق بكميات تعادل 20 مرة كمية الـT3 إلا أن الأخير أكثر فعالية من الآخر. يرتبط الهرمونان مع بروتين ناقل هو ال TBP (Thyroid Binding Protein) بشكل أساسي فيحميهما من التخرب كما يشكل مستودعا لهما. الـ T4 هو سلف الـ T3 حيث يتحول إلى الـ T3 تحت تأثير أنزيم الـ Diodinase. النمط الاول من هذا الأنزيم يوجد بكثرة في الكبد والكلية والغدة الدرقية نفسها ولديه إلفة منخفضة للـ T4 في حين أن النمط الثاني يوجد في النخامى والغدة الدرقية والدماغ ولديه إلفة عالية للـ T4. النمط الثالث من الانزيم هو الذي يشكل الـ T3 المعكوس Reversed T3 عديم الفعالية.

آلية تأثير هرمونات الدرق

مستقبلات الهرمونات الدرقية هي مستقبلات نووية يؤدي ارتباط الهرمون بها إلى تحفيز الانتساخ الجيني لبعض البروتينات الهامة للاستقلاب. يمكن لهذه الهرمونات ان تحفز بشكل مباشر بعض انزيمات الميتوكوندرية والانزيمات البلاسمية. ضمن بنية المستقبلة الدرقية يوجد قسم يدعى بالقسم الرابط للـ DNA والذي يساعد في ارتباط المعقد هرمون مستقبلة مع سلسلة محددة من الت DNA تدعى بعناصر الاستجابة للدرق (Thyroid responding elements) ضمن بنية البادئ (promoter) في الجين الهدف.

يرتبط ال T3 بألفة أعلى بعشر مرات مع مستقبلته من الـ T4 كما أن الـ T4 يتحول في الدوران إلى الـ T3.

تأثيرات الهرمونات الدرقية

تؤثر الهرمونات الدرقية على معظم وظائف الجسم حيث تؤثر مباشرة على عدد من العمليات الفيزيولوجية ، وإنها ضرورية لعمل الهرمونات الأخرى في هذه العمليات ، فعلى سبيل المثال ، لابد من تواجد الهرمونات الدرقية مع السوماتوتروبين في النمو المبكر. وإن نقص الهرمونات الدرقية في الإنسان يسبب إضطرابات كبيرة في النمو و التطور و التكاثر و السلوك و الاستقلاب وتنفرد الهرمونات الدرقية بكوت تأثيراتها تظهر على كل نسيج تقريبا من أنسجة الجسم في أثناء حياة الفرد.

النمور والتطور

تعد الهرمونات الدرقية من العوامل الأساسية في النمو الطبيعي ونضج الهيكل العظمي. إذ أن وجودها بعد الولادة يعد من المستلزمات الضرورية للنمو الطبيعي ، حيث لوحظ غياب الهرمونات الدرقية يؤدي إلى إعاقة النمو المرتبط بتوقف إستطالة العظام وإعاقة نضجها.

توليد الحرارة

إن تطور الأحياء من ذوات الدم البارد إلى حيوانات ذات الدم الحار تطلب اكتساب الحيوانات لبعض الآليات التي تساعد على إنتاج الحرارة. وتزيد هرمونات الغدة الدرقية من استهلاك الأكسيجين في جميع أجهزة الجسم وأنسجته.

استقلاب الكربوهيدرات

تحفز الهرمونات الدرقية جميع مظاهر استقلاب الكربوهيدرات تقريبا والمتضمنة الدخول السريع للغلوكوز إلى الخلايا وزيادة تحليل السكر والتكوين الجديد للسكر وزيادة معدل الامتصاص من القناة الهضمية وحتى زيادة إفراز الأنسولين مع تأثيراته الثانوية على استقلاب الكربوهيدرات. وربما تكون هذه التأثيرات ناتجة من الزيادة العامة في إنزيمات الاستقلاب الخلوية بسبب الهرمونات الدرقية.

استقلاب الدهون

تزيد الهرمونات الدرقية من جميع مظاهر استقلاب الدهون حيث تزيد من تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية من خلال تأثيرها السلبي المباشر على إنزيم أدينيليت ساكليز ومن خلال تحسيس الأنسجة لبقية العوامل المحللة للدهون مثل الجاتيكون أمينات و السوماتوتروتروبين وهرمونات قشرة الغدة الكظرية و الغلوكاغون. كما تؤدي الهرمونات الدرقية إلى زيادة أكسدة الأحماض الدهنية ، وتسبب الهرمونات الدرقية إنخفاض مستويات الكوليسترول في الدم وكذلك الدهون الفوسفورية.

استقلاب الفيتامينات

تؤدي الهرمونات الدرقية إلى زيادة الحاجة إلى الفيتامينات ، وذلك لأن هرمونات الغدة الدرقية تزيد من كمية لعديد من الأنزيمات ، وإن الفيتامينات تمثل أجزاء أساسية في بعض الإنزيمات أو أنها تعمل مرافقات للإنزيمات. وتعد الهرمونات الدرقية ضرورية لتحويل الكاروتين في الكبد إلى فيتامين A.

الجهاز القلبي الوعائي

إن زيادة الاستقلاب في الأنسجة يؤدي إلى زيادة إستهلاك الأكسيجين بشكل أكثر من الطبيعي مما يؤدي إلى تحرير نواتج استقلابية تفوق في كميتها الكمية المتحررة في الحالة الطبيعية. وتؤدي هذه التأثيرات إلى توسع الأوعية الدموية في معظم الأنسجة في الجسم مسببة زيادة في جريان الدم لا سيما في الجلد بسبب الحاجة المتزايدة للتخلص من الحرارة. ونتيجة لزيادة جريان الدم يزداد إنتاج القلب استقلابا وقد تصل الزيادة إلى حوالي 60% من الحالة الطبيعية في حالة وجودة زيادة في تراكيز هرمونات الغدة الدرقية.

القناة الهضمية

تزيد الهرمونات الدرقية من معدل إفراز العصارات الهضمية وحركة القناة الهضمية.

العضلات الهيكلية

إن الزيادة الطفيفة في الهرمونات الدرقية تجعل إستجابة العضلات شديدة ، أما الزيادة الكثيرة في الهرمونات الدرقية كما هو الحال في فرط الدرقية فإنها تسبب الضعف العضلي نتيجة لزيادة تقويض البروتينات.

النوم

يشعر المصابون بفرط الدرقية بحالة التعب نتيجة للتأثير الاستنزافي للهرمونات الدرقية على العضلات والجهاز العصبي المركزي لا سيما أن فرط الدرقية في الاشخاص البالغين يسبب زيادة التهيج والقلق وعدم الاستقرار وبسبب التأثيرات المهيجة للهرمونات الدرقية على المشابك العصبية فإن المصاب بفرط الدرقية يجد صعوبة في النوم. وعلى العكس فإن المصاب بقصور الدرقية يشعر بالنعاس الشديد والنوم الذي قد يستغرق 12- 14 ساعة في اليوم.

التكاثر

هناك أدلة تشير إلى أن الوظائف الطبيعية للجهاز التناسلي تعتمد على فعالية الغدة الدرقية، حيث لوحظ أن الجرعات الاعتيادية من الهرمونات الدرقية تحفز عملية تكوين النطف في الثدييات. وإن نقص إفراز الهرمونات الدرقية أو زيادتها في الإناث قد يسبب خللا في الاستقلاب وبالتالي توقف الدورات التكاثرية أو عدم إنتظامها. ولابد من الإشارة إلى أن التكاثر يستمر في معظم الأنواع بعد إزالة الغدة الدرقية إلا أن الإنتاجية تكون تحت المستوى الطبيعي وكذلك يكون هؤلاء الصغار على قدر اقل من الصحة نتيجة انخفاض إفراز الحليب.

اضطرابات الدرق

قصور (خمول) الغدة الدرقية hypothyroidism

هو عدم مقدرة الغدة الدرقية على تصنيع أو إفراز الهرمونات الدرقية بالمستوى المطلوب للجسم وهذا يؤدي إلى إبطاء عملية الاستقلاب (التمثيل الغذائي) في الجسم. وقد يعاني المريض من بعض الأعراض والعلامات التالية:

الشعور بالكسل والخمول، زيادة في الوزن على الرغم من فقدان الشهية، عدم تحمل الطقس البارد، تضخم الغدة الدرقية عند قاعدة الرقبة، الإمساك، جفاف الجلد، ضعف الذاكرة وكثرة النسيان، جفاف الشعر وسقوطه، الآم في المفاصل والعضلات، بطء الحركة والكلام، خشونة الصوت، اضطراب الدورة الشهرية، ضعف نبضات القلب، الإصابة بالغيبوبة، ارتفاع مستوى الكولسترول أو زيادة ضغط الدم. أما الأطفال المصابون بقصور في الغدة الدرقية فقد لا تظهر عليهم الأعراض الدارجة، ولكن يكون لديهم نقص وتخلف في النمو وضعف في الأداء المدرسي.

أسباب قصور الغدة الدرقية

لتدني وقصور نشاط الغدة الدرقية أسبابا كثيرة، إما أن تكون أولية بمعنى أن يكون الخلل والمرض في الغدة نفسها، أو ثانوية، وهي نادرة وتكون لخلل في الغدة النخامية مما يؤدي إلى نقص في الهرمون المحرض للغدة الدرقية. ومن الأسباب

- الالتهاب الدرقي المناعي الذاتي يعد أحد الأسباب الرئيسية للاضطرابات الدرقية وأكثرها شيوعا وفيه يهاجم جهاز مناعة الجسم الغدة الدرقية ويدمرها مما يجعل الغدة في النهاية تصبح قاصرة النشاط.
- قصور الدرقية ما بعد الجراحةوهذا ينتج عن استئصال جزء أو كل الغدة الدرقية بعملية جراحية بسبب، مثلا: وجود تكيس أو عقد أو سرطان بالغدة الدرقية.
- قصور الدرقية ما بعد العلاج باليود المشع والذي يستخدم لتحطيم الغدة الدرقية لعلاج حالات فرط الدرقية.
- تعاطي بعض الأدوية ضد الدرقية التي تستخدم لعلاج فرط الدرقية وأدوية أخرى مثل الليثيوم، أماليودارون.
- نقص اليود تكون الغدة الدرقية غير قادرة على تصنيع وإفراز هرمون الدرقية نتيجة لنقص اليود في الجسم. وهذا يحصل غالبا في المناطق الجبلية، حيث تقل نسبة اليود في الماء والغذاء مما يؤدي إلى تضخم الغدة الدرقية. ويمكن تجنب الإصابة بتضخم الغدة الدرقية عن طريق تناول الملح المدعم باليود، وعن طريق تناول الأسماك التي تحتوي لحومها على كميات جيدة من اليود.
- قصور النشاط الدرقي الخلقي حيث يولد بعض الأطفال من دون غدة درقية أو بغدة تنتج مستويات منخفضة من الهرمون الدرقي الذي يؤدي نقصه إلى تأخر في النمو (قصر القامة) وتخلف عقلي، ما لم يتم اكتشاف الحالة وعلاجها في وقت مبكر بعد الولادة.

علاج قصور الغدة الدرقية

العلاج هو تناول أقراص بديلة للهرمون الذي تنتجه الغدة الدرقية مدى الحياة (التيروكسين Levothyrox) وقلما تحتاج هذه الحالات إلى أي تدخل جراحي. ويقوم الطبيب بمراقبة مستويات الهرمونات الدرقية بالدم للمريض بصفة مستمرة لتحديد نسبة الدواء المناسبة له.

أما عن قصور الغدة الدرقية أثناء الحمل، فإذا كانت المرأة الحامل مصابة بقصور الغدة الدرقية ولم يعالج أثناء الحمل، فسوف يكون له تأثير سلبي ومضاعفات على الحامل وعلى الجنين كالإجهاض، ارتفاع ضغط الدم عند الأم، تمزق المشيمة، نزف ما بعد الولادة، موت الجنين في الرحم، التخلف العقلي في المولود. لذا يجب عمل تحليل دم للحامل والمحافظة على مستويات الهرمون لديها ضمن الحدود الطبيعية بأخذ الجرعة المناسبة من الهرمون الدرقي، تحت إشراف الطبيب المعالج.

فرط الغدة الدرقية hyperthyroidism

فرط نشاط أو (تسمم) الغدة الدرقية يحدث عندما تفرز الغدة الدرقية الهرمونات بكمية كبيرة في الدم، وهكذا فإن الغدة الدرقية زائدة النشاط تؤدي إلى الإسراع في معدلات النشاط لكثير من أجهزة الجسم. وقد يعاني المريض من بعض الأعراض والعلامات التالية:

نقص الوزن رغم زيادة الشهية، زيادة إفراز العرق، رعشة في اليدين، الشعور بالخفقان (زيادة معدل ضربات القلب)، عدم الراحة والأرق، الهيجان والتوتر العصبي، عدم تحمل الجو الحار، ضيق التنفس، جحوظ في العينين، إسهال، اضطراب الدورة الشهرية، العجز الجنسي عند الرجال

أسباب فرط الدرق

يعتبر مرض غريفز (Graves disease) من أكثر أسباب فرط نشاط الغدة الدرقية شيوعا. وهو ناتج عن اختلال في النظام المناعي الذاتي في الجسم (عندما يهاجم الجهاز المناعي بعض الأنسجة) وذلك بإفراز أضداد موجهة لمستقبلة الـ TSH تؤدي لزيادة إفراز الهرمونات الدرقية مما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية. وقابلية الإصابة بمرض جريفز يمكن أن يكون وراثيا في بعض الحالات.

وقد يكون فرط نشاط الغدة الدرقية ناتجا عن أسباب أخرى مثل وجود تكيسات أو أورام حميدة أو خبيثة التهاب بالغدة الدرقية أو اضطراب بالغدة النخامية.

علاج فرط نشاط الدرقية

مرض جريفز

يهدف العلاج إلى خفض إنتاج الهرمونات الدرقية من هذه الدرقية والمساعدة على خفض الأعراض الناتجة عن المستويات الزائدة من تلك الهرمونات في الدم. ويمكن خفض إنتاج الهرمونات الدرقية بالأدوية المضادة للنشاط الدرقي والتي تمنع اندماج ليود في الغدة الدرقية مع ثمالات التيروزين وهي methimazole, propylthiouracil (PTU)) carbimazole) أو بالعلاج باليود المشع أو بالجراحة. قد يستمر العلاج الدوائي لمدة سنة ونصف حيث يشعر المصاب بتحسن ملحوظ في غضون أسابيع معدودة. وفي 50 في المائة من الحالات يشفى المريض تماما من المرض. أما إذا استمر العلاج بالأدوية لأكثر من سنة ونصف السنة وما زال نشاط الغدة مستمرا عندها يفضل اللجوء إلى العلاج باليود المشع او الاستئصال الجراحي للغدة.

أورام الغدة الدرقية

علاج عن طريق اليود المشع: وفي هذا النوع من العلاج يتناول المريض اليود المشع عن طريق الفم، بحيث يتراكم في الغدة الدرقية فيدمر الخلايا النشطة بها وهو لا يضر بأجزاء الجسم الأخرى. وهذا العلاج يعطي نتائج طيبة من جرعة واحدة بل ويمكن تفادي الجراحة من خلاله. واستخدام اليود المشع يمكن أن يؤدي إلى قصور في وظائف الغدة، وبالتالي يحتاج المريض إلى تناول أقراص هرمون الغدة التعويضي.

العلاج الجراحي: ويتم اللجوء إليه عادة عندما يكون الدواء المضاد للدرقية أو اليود المشع غير فعال أو يتعذر استعمالهما أو أن يكون هناك تضخم كبير جدا بالغدة الدرقية يسد القصبة الهوائية أو المريء، ويتم فيه عادة استئصال جزء أو كل الغدة الدرقية جراحيا. وفي حالات نادرة يمكن أن تؤثر هذه العملية على الصوت

استقصاءات الدرق

التاريخ المرضي والفحص الفيزيائي

يلجأ الطبيب أثناء الفحص إلى تحري وجود رجفان خفيف في الأصابع عندما يقوم المريض بمدها ، ويتحرى فرط المنعكسات overactive reflexes والتغيرات العينية ودفء الجلد وترويته ، كما يقوم الطبيب بفحص الغدة الدرقية أثناء قيام المريض بعملية البلع.

الفحوصات الدموية Blood tests: يمكن تأكيد التشخيص بالاعتماد على الفحوصات الدموية التي تهدف إلى قياس مستوى التيروكسين و الـ TSH في الدم ، و تشير المستويات المنخفضة من التيروكسين مع ارتفاع مستوى الـ TSH إلى خمول الدرق والعكس عند فرط نشاط الغدة الدرقية ، و تعد مستويات ال TSH مهمة جداً وذلك لأنه يعد الهرمون الذي يقوم بالإشارة للغدة الدرقية لتقوم بإنتاج المزيد التيروكسين ، و تكون هذه الفحوصات مهمة بشكل خاص لدى البالغين الأكبر سناً و الذين قد لا تظهر لديهم الأعراض المرافقة للمرض بالشكل النموذجي المعهود. إذا كانت الفحوصات الدموية تقترح وجود فرط او خمول نشاط في الغدة الدرقية فقد يلجأ الطبيب إلى طلب واحد من الفحوصات التالية في سبيل تحديد سبب فرط نشاط الدرق:

اختبار قبط الدرق لليود المشع Radioactive iodine uptake test: RAIU test يقوم المريض في هذا الاختبار بأخذ جرعة فموية صغيرة من اليود المشع radioiodine ، عند فرط الدرق يتجمع اليود بشكل خاص في الغدة الدرقية لأن خلايا الدرق تستخدم اليود في سبيل اصطناع هرموناتها ، و يتم فحص المريض بعد 2 – 6 أو 24 ساعة و في بعض الأحيان في جميع الفترات الثلاث و ذلك لتحديد كمية اليود المشع التي قامت الغدة الدرقية بتثبيتها.

يشير القبط المرتفع لليود من قبل الدرق إلى أن الغدة الدرقية تقوم بإنتاج كميات مرتفعة من التيروكسين ، ويكون السبب الأشيع لذلك هو داء جريفز أو العقد مفرطة النشاط ، وإن كان المريض مصاباً بفرط نشاط الدرق على الرغم من انخفاض القبط الدرقي لليود المشع فذلك يدل على أن المريض قد يكون مصاباً بالتهاب الغدة الدرقية.

تصوير بالأشعة السينية أو الطبقي المحوري قد أجري لك مؤخراً بعد حقن مواد ظليلة ، حيث أن نتائج اختبار قبط اليود المشع قد تتأثر بمثل هذه العمليات.

استقصاء الغدة الدرقية Thyroid scan: يتلقى المريض في هذه الاستقصاء أحد النظائر المشعة حقناً في أحد أوردة المرفق أو في وريد اليد في بعض الأحيان ، ثم يستلقي المريض على طاولة بعد أن يبسط الرأس للخلف و في هذه الأثناء تقوم كاميرا خاصة برسم صور للغدة الدرقية على شاشة الحاسوب.

نهاية المحاضرة الرابعة

هرمونات قشر الكظر Adrenal Cortex Hormones

مدخل

الكُظْر (Adrenal) أو الغدة فوق الكلوية غدة صماء توجد بأجسام الثدييات تكون مزدوجة. توجد في جسم الإنسان وهما غدتان فوق كلويتان أو كظران كل واحدة موضوعة فوق إحدى الكليتين. وتتكون كل غدة من جزء خارجي يدعى قشر الكظر، وداخلي يدعى لب الكظر.تبدو الغدة فوق كلوية اليمني مثلثة الشكل، اما الغدة الفوق كلوية اليسري هلالية الشكل. وظيفة الكظر الأساسية هي افراز الهرمونات عند الاستجابة للتوتر وهذا عن طريق تصنيع الكورتيكوستيرويدات مثل الكورتيزول ،والكاتيكولامينات مثل الادرينالين.

يؤثر الكظر علي وظيفة الكلي عن طريق افراز هرمون الألدوستيرون والمسؤل عن تنظيم اسمولية بلازما الدم. ويبلغ قُطر كل من الغدتين الكظريتين حوالي خمسة سنتيمترات. وتتكون كل غدة كظر من اللب، أي الجزء الداخلي؛ والقشر، أي الغلاف الخارجي. يتم التحكم في لب الكظر عن طريق الجهاز العصبي. وتحفز إشارات الأعصاب لب الكظر لإفراز الأدرينالين، والنورأدرينالين في الدم. ويساعد هذان الهورمونان الجسم على التكيُّف مع الإجهاد المفاجئ. فهما يزيدان، على سبيل المثال، سرعة وقوة نبضات القلب، ويرفعان ضغط الدم. وتفرز قشرة الغدة الكظرية عدداً من الهرمونات، يُعَدُّ بعضها أساسياً وضرورياً للحياة.

وتنتمي هذه الهرمونات إلى الستيرويدية القشرية إلى ثلاث مجموعات رئيسية هي: 1- القشرانيات السكرية 2 - القشرانيات المعدنية، 3 - الهورمونات الجنسية.

قشر الكظر

قشر الكظر (Adrenal cortex) هو الجزء الخارجي للكظر، ويتكون من ثلاث طبقات، ولكل طبقة من هذه الطبقات خصائصها النسيجية، ويقوم بوظيفة الاستجابة لحالات التوتر واضطرابات جسم الإنسان عن طريق إفراز القشرانيات السكرية والكورتيزول والقشرانيات المعدنية الألدوستيرون. بالإضافة إلى ذلك يقوم القشر بتصنيع هرمون الأندروجين مثل الديهيدرو ايبي اندروستيرون والاندرستينيدون والذي هو سلف التستوستيرون

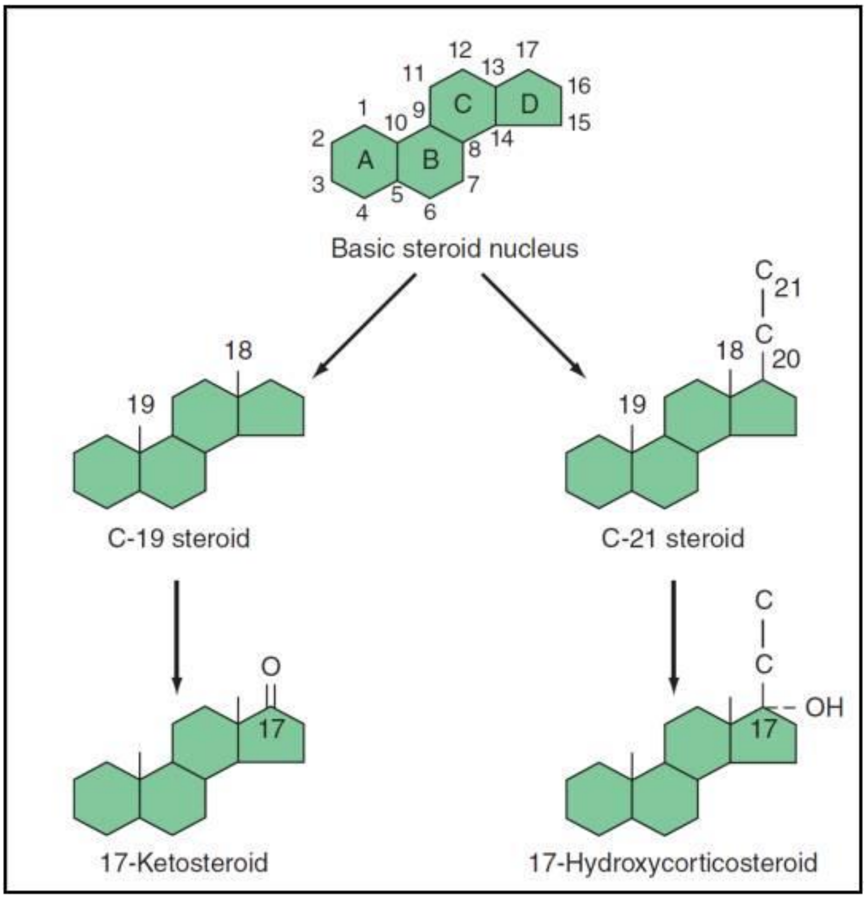
الجدول يوضح هرمونات قشر الكظر

ترتيب الطبقة	اسم الطبقة	وظيفة الطبقة
الخارجية	الكبيبة	إفراز هرمون الألدوستيرون
الوسطى	المجمعة	إفراز هرمون الكورتيزول
الداخلية	الشبكية	إفراز هرمون الأندروجين

الهرمونات الستيروئيدية

جميع هذه المجموعة تحمل بنية ستيروئيدية مرقمة كالتالي

الهرمونات الستيروئيدية تحوي عموما 19 أو 21 ذرة كربون. الحاوية على 19 كربون تحمل عموما خواصا أندروجينية. أما تلك الحاوية على 21 فتحمل خواص تنظيم الاستقلاب.

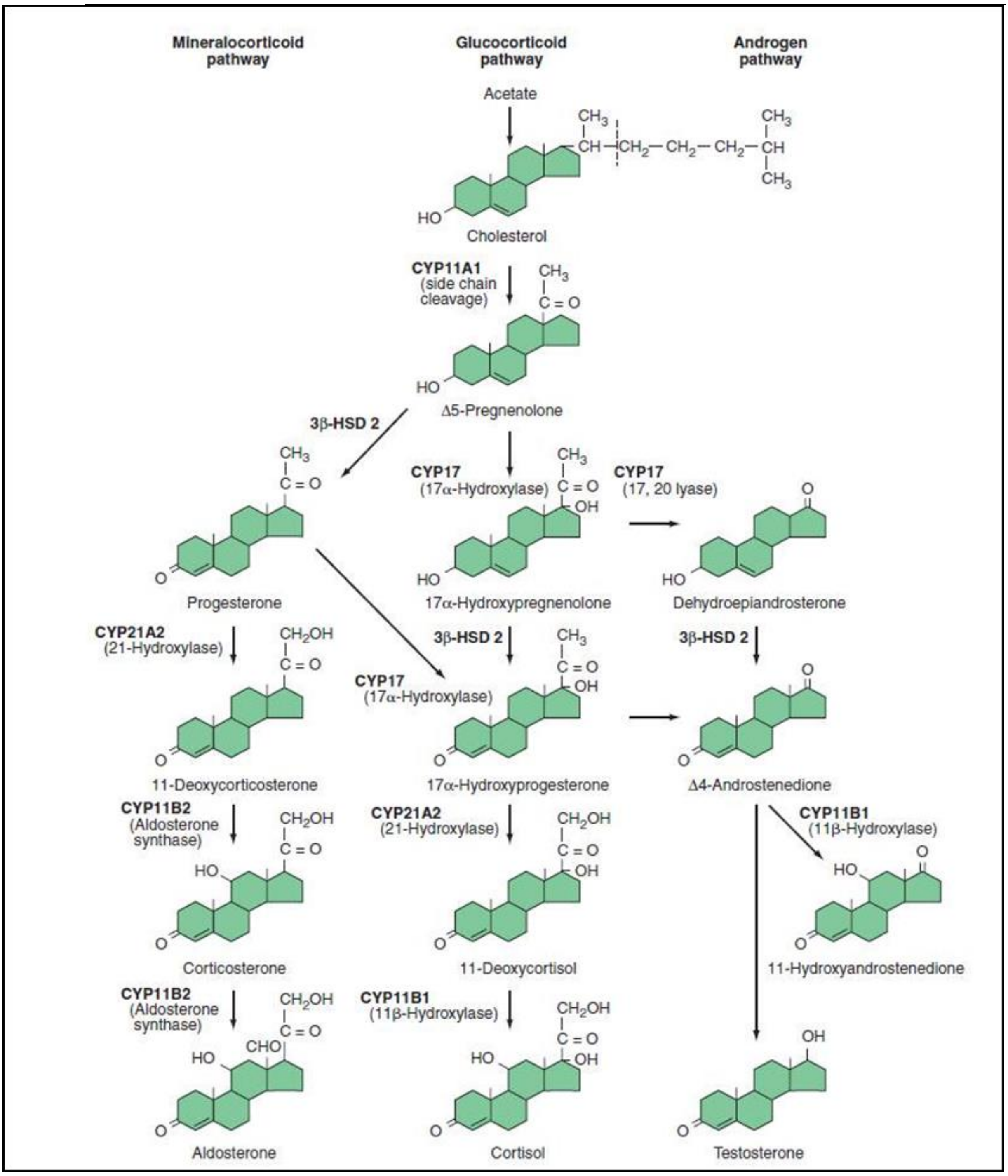


الشكل (1) يوضح بنية الهرمونات الستيروئيدية

اصطناع الستيروئيدات الهرمونية

الكوليستيرول هو سلف الهرمونات الستيروئيدية الكظرية الثلاثة. يدخل الكوليستيرول الغدة الكظرية عن طريق مستقبلة الـ LDL حيث يلعب الهرمون النخامي الـ ACTH دورا هاما في ذلك حيث يزيد عدد المستقبلات وبالتالي يزيد الامتصاص.

تشمل المرحلة الأولى من التفاعل والمشتركة بين الزمر الثلاثة من الهرمونات على تحول الكوليستيرول إلى البريغنيلون حيث تتم إزاحة 6 ذرات كربون من السلسلة الجانبية للكوليستيرول. يحدث هذا التفاعل ضمن الميتوكوندرية بواسطة أنزيم هو الـ CYP11 A1. يخرج هذا المركب غلى السيتوبلاسما حيث يتحول إلى بفعل أنزيمات أخرى إلى مركبات وسطية تخص كل نوع من الهرمونات.



الشكل (2) الذي يوضح آلية اصطناع الهرمونات الستيروئيدية

الأنزيمات التي تتدخل في اصطناع الهرمونات الستيروئيدية

تلعب هذه الأنزيمات دورا مفصليا في الاصطناع حيث أن أي عيب وراثي فيها يؤدي إلى حدوث أمراض في هذه الغدة. تنتمي هذه الانزيمات إلى عائلة انزيمات الأكسدة والارجاع التي تتخذ من الـ NAD^+ أو الـ $NADP^+$ تمامة لها.

مجموعة السيتوكروم P450 :تمتلك هذه العائلة فعالية الهيدروكسيلاز حيث يؤدي عملها غلى تحفيز إضافة زمرة هيدروكسيل على النواة الستيروئيدية. للـ cyp 17 فعالية اللياز كما نلاحظ حيث انها تؤدي أيضا إلى قطع السلسة الجانبية في الكربون 17.

مجموعة الهيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز (HSD) وهي أيضا تحفز الأكسدة والإرجاع إلا أن وظيفتها الأساسية هي تحفيز تحول الهيدروكسيل إلى كيتون.

المستقبلات الستيروئيدية

تستطيع الهرمونات الستيروئيدية عبور الغشاء الخلوي بسهولة حيث ترتبط مع مستقبلاتها النووية وتشكل معقد هرمون- مستقبلة. ينتقل النعقد بدوره إلى داخل النواة حيث يرتبط على مواقع محددة من الجينات مما يسبب تغيرا في مستوى انتساخ هذه الجينات.

الستيروئيدات: النقل والإفراز والاستقلاب

الكورتيزول

عندما يفرز الكورتيزول من المنطقة المجمعة يخرج للدوران مباشرة فمنه ما يبقى حرا (الشكل الفعال) ومنه ما يرتبط بالبروتينات ومنه ما يستقلب فورا (يتخرب). يفرز الكورتيزول بمعدل يقارب الـ 2.5 – 80 مكغ/يوم حيث تكون الذروة في الصباح الباكر (حوالي السادسة صباحا) والحد الأدنى عند المساء (الثامنة مساء).

يستقلب الكورتيزول في الكبد بشكل أساسي بواسطة أنزيم الـ 11 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز من النمط I وتمامته الـ NADPH الذي يحوله إلى الكورتيزون غير الفعال. في حين أن 11 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز من النمط II وتمامته الـ NAD+ يقوم بالفعل المعاكس فهو يزيد من تركيز الكورتيزول. يمكن أن يتحول الكورتيزول إلى الـ 5- alpha tetrahydrocortisol و 5-beta tetrahydrocortisol، بواسطة أنزيمات الـ 5- alpha reductase و الـ 5- beta reductase.

تنظيم إفراز الكورتيزول

يقوم الهرمون الوطائي الـ CRH بتحريض إفراز هرمون الـ ACTH والذي بدوره يحرض إفراز الكورتيزول في حين أن الكورتيزول يثبط كلا من الهرمونين. تعتبر هذه الآلية من أهم آليات ضبط مستوى الكورتيزول في الدوران وتدعى بآلية التلقيم الراجع السلبي المميزة للهرمونات. يعد الكورتيزول من أهم مثبطات الـ ACTH. إن تأثر الـ ACTH بعوامل مثل حلقة النوم والاستيقاظ، الضغط (stress) سواء أكان جراحي أو فيزيولوجي او مرضي (تعب عام أو نقص سكر مثلا) يجعل هذه العوامل ذات تأثير مباشر على إفراز الكورتيزول. من العوامل التي تؤثر غلى إفراز الـ ACTH أيضا النواقل العصبية مثل السيروتونين والدوبامين إضافة إلى السيتوكينات مثل الألفا TNF والانترلوكين 6 الذين يحرضان إفراز الـ CRH.

تأثيرات الكورتيزول

الوظيفة الأساسية لهذا الهرمون هي تنظيم استقلاب البروتينات والكربوهيدرات والشحوم والحموض النووية كما يلي:

1- رفع مستوى غلوكوز الدم من خلال معاكسة تأثيرات الأنسولين

2- تزيد من استحداث الغلوكوز

3- تزيد من تحطم البروتينات وتثبط اصطناعها واصطناع الحموض النووية

4- زيادة تحلل النسيج الشحمي من خلال زيادة نشاط انزيمات الليباز الخلوية حيث يعطي التعرض للهرمونات الستيروئيدية سحنة خاصة تتجلى بتغير توزع الشحوم في الجسم حيث يلاحظ تركزها حول العنق والوجه والبطن في حين تنقص كيتها على الاطراف. كما ان الانحلال العضلي تحت تأثير الكورتيزول يتجلى بزيادة انحلال العضلات المحيطة بالعمود الفقري في حين تكون عضلات الأطراف أقل تاثرا.

5- خصائص مضادة للالتهاب من خلال معارضتها لتأثير السيتوكينات وعلى خلايا الدم المناعية مثل وحيدات الخلايا واللمفاويات لذا تستخدم دوائيا ككابت مناعي في بعض الحالات

الهرمونات القشرية المعدنية

يتعلق افراز الالدوستيرون بشكل أساسي بمستويات الصوديوم في الدم. يتراوح تركيز الالدوستيرون بين 0.1 و 0.7 مكمول/ل/يوم. يستقلب في الكبد بشكل أساسي من خلال ربطه مع الحمض الغلوكوروني.

تأثير الألدوستيرون

يقوم الألدوستيرون بشكل أساسي بتنظيم حجم السائل خارج الخلوي كما يلعب الدور الاول في تنظيم استقلاب البوتاسيوم. يرتبط الالدوستيرون بمستقبلته في الخلايا الظهارية للأنابيب الكلوية فيقوم بتعزيز امتصاص الصوديوم والماء وزيادة اطراح البوتاسيوم والهيدروجين. يمارس الالدوستيرون نفس الأثر على القناة اللعابية والغدد العرقية. يعاكس المدر البولي (سبيرونولاكتون) تأثير الألدوسترون حيث يزيد إطراح الصوديوم.

تنظيم عمل الألدوستيرون

إن العوامل الرئيسية في تنظيم عمل الالدوستيرون هي تركيز البوتاسيوم الدموي والـ ACTH ومنظومة الرينين- أنجيوتنسين

منظومة الرينين – انجيوتنسين الرينين هو أنزيم حال للبروتين يتم تخزينه في الحبيبات الموجودة في خلايا كلوية معينة. يحول هذا الأنزيم الانجيوتنسينوجين (المصنع في الكبد) للأنجيوتنسين I. يتحول الأخير إلى الأنجيوتنسين II عن طريق أنزيم هو الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). يملك الانجيوتنسين II خواصا رافعة للضغط الشرياني بالاضافة لكونه يحرض إفراز الالدوستيرون.

البوتاسيوم والـ ACTH يحرض البوتاسيوم افراز الالدوستيرون بالرغم من كونه يثبط نظام الرينين انجيوتنسين أما الـ ACTH فهي تزيد من إفراز الالدوستيرون اذا ما اعطيت بشكل نابض وليس بشكل مستمر

اضطرابات قشر الكظر

أولاً: متلازمة كوشينغ (cushing's Syndrome)

أو فرط قشر الكظر هو اضطراب هورموني ناتج عن زيادة افراز هرمون الكورتيزول في الدم، هنالك عدة مسببات لهذا الاعتلال منها أورام الغدة النخامية أو فرط تنسج قشر الكظر والإفراز المنتبذ لهرمون حاثة القشرة والمعروف باسم ACTH.

علينا أن نميز بين حالتين متداخلتين هما مرض كوشينغ ومتلازمة كوشينغ، ففي الأولى ينتج الاعتلال عن ورم نشط في الغدة النخامية يفرز هرمون حاثة القشرة أما في الحالة الثانية فإن الغدة النخامية لا تستجيب للتلقيم الراجع السلبي وتستمر في إفراز هرمون حاثة القشرة، بعض الحالات (ومن أكثرها شيوعاً) علاجية المنشأ وتحدث نتيجة التداوي الخاطئ بالستيروئيدات وتؤدي لحدوث متلازمة كوشينغ.

الأسباب

1-قد تنتج متلازمة كوشينغ من مستويات مفرطة من هرمون الكورتيزول في الجسم.

تقوم الغدد الكظرية بإنتاج عدد من الهرمونات، بما في ذلك الكورتيزول. الكورتيزول يلعب أدوارا متنوعة في الجسم. على سبيل المثال، الكورتيزول يساعد على تنظيم ضغط الدم وتحافظ على أداء القلب والأوعية الدموية بشكل طبيعي. ويدخل في تنظيم بعض عمليات الاستقلاب التي تنتج الطاقة في الجسم مثل استقلاب الكربوهيدرات ، و ايضا يساعد في استجابة الجسم للاجهاد.

2-يمكن لمتلازمة كوشينغ ان تتطور من سبب خارجي: تناول أدوية الكورتيكوستيرويد بجرعات عالية على مدى فترة طويلة من الزمن يؤدي إلى متلازمة كوشينغ. هذه الأدوية، مثل البريدنيزون، لديها نفس تأثيرات الكورتيزول الذي ينتجه الجسم.

قد يصف الطبيب الكورتيزون لعلاج الأمراض الالتهابية، مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي والذئبة، والربو، أو لمنع الجسم من رفض عضو مزروع. لأن الجرعات اللازمة لعلاج هذه الحالات غالبا ما تكون كبيرة فانها تسبب فرط الكورتيزول.

3-فرط الإنتاج من داخل الجسم نفسه قد يحدث هذا من الإنتاج الزائد من احدى أو كلتي الغدد الكظرية، أو الإفراط في هرمون قشر الكظر (ACTH)، الذي ينظم عادة إنتاج الكورتيزول. ويعود ذلك لأسباب

- ورم في الغدة النخامية يفرز كميات زائدة من ACTH، والذي بدوره يحفز الغدد الكظرية لافراز المزيد من هرمون الكورتيزول.

- ورم مفرز للـACTH عندما ينمو ورم في جهاز في الجسم غير منتج للACTH، فإن الورم يبدأ في إفراز هذا الهرمون بكثرة و هذا نادر الحدوث، لكنه يؤدي الى متلازمة كوشينغ. هذه الاورام، عادة ما تكون موجودة في الرئة والبنكرياس والغدة الدرقية أو الغدة الصعترية(التيموسية).
- مرض الغدة الكظرية الاولي في هذه الحالة سبب داء كوشينغ هو زيادة إفراز هرمون الكورتيزول الذي لا يعتمد على التحفيز من ACTH ويكون مترافق مع اضطرابات في الغدد الكظرية نفسها. والأكثر شيوعا لهذه الاضطرابات هو ورم حميد في قشرة الغدة الكظرية، (ورم الغدة الكظرية الغدي). الأورام السرطانية في قشرة الغدة الكظرية نادرة، ولكنها يمكن أن تسبب داء كوشينغ ايضا. أحيانا، يمكن لتضخم عقدي حميد في كل من الغدد الكظرية أن يؤدي إلى متلازمة كوشينغ
- متلازمة كوشينغ العائلية قد يرث الناس سمة الميل إلى تطوير أورام على واحد أو أكثر من الغدد الصماء الخاصة بهم، مما يؤثر على مستويات هرمون الكورتيزول ويسبب متلازمة كوشينغ.

الأعراض والعلامات

العلامات والأعراض الأكثر شيوعا تشمل السمنة التدريجية والتغيرات الجلدية:

1. زيادة الوزن وترسبات الأنسجة الدهنية، وبخاصة في الوسط وأعلى الظهر، وفي الوجه (الوجه القمري)، وبين الكتفين
2. خطوط وردية أو بنفسجية على جلد البطن والفخذين والثديين والذراعين
3. ترقق الجلد، وهشاشته وتعرضه للكدمات بسهولة
4. بطء التئام الجروح والعدوى
5. حب الشباب
6. اضطرابات نفسية مثل الهياج – النفاس – القلق .

ويمكن للنساء مع متلازمة كوشينغ ان يكون لديهن

-شعر سميك و واضح في الجسم والوجه (الشعرانية)
-فترات غير منتظمة للحيض أو غيابه
-الاسترجال – زيادة نمو الشعر – خشونة الصوت – ضخامة عضلات

ويمكن للرجال الذين يعانون من متلازمة كوشينغ ان يكون لديهم:

- انخفاض الرغبة الجنسية وانخفاض معدل الخصوبة
- ضعف الانتصاب
- داء السكري

التشخيص

داء كوشينغ يمكن أن يكون صعبا لتشخيص المرض، وذلك لأن شروط أخرى تشترك في نفس العلامات والأعراض. ويمكن للاختبارات التالية ان تساعد على تحديد سبب المرض

1- فحوص الدم والبول هذه الاختبارات تقيس مستويات الهرمونات في البول والدم، وتبين ما إذا كان الجسم ينتج الكورتيزول بكثرة. في اختبار البول، قد يطلب من المريض جمع البول خلال فترة 24 ساعة.

2- اختبار اللعاب ترتفع وتنخفض مستويات الكورتيزول بشكل طبيعي على مدار اليوم. في الناس الذين لا يعانون من متلازمة كوشينغ، فان مستويات هرمون الكورتيزول تنخفض لديهم بشكل ملحوظ في المساء. من خلال تحليل مستويات الكورتيزول في عينة صغيرة من اللعاب التي قد تكون جمعت في وقت متأخر من الليل، يمكن للأطباء معرفة ما إذا كانت مستويات هرمون كورتيزول مرتفعة جدا.

3- اختبار الديكساميتازون: في حال تم الاشتباه بالمرض؛ يُخضع المريض لفحص التثبيط بالديكساميثازون. يتم في هذا الفحص إعطاء المريض عدة جرعات من مادة الديكساميثازون كل ثماني ساعات وتقاس تراكيز كل من هورموني الكورتيزول وهرمون حاثة القشرة. في حال لم تثبط إفراز الكورتيزول من قشر الكظر لدى استعمال جرعات منخفضة من الديكساميثازون تستعمل جرعة أعلى منه، إن حدث التثبيط مع الجرعة الأعلى كان التشخيص هو مرض كوشينغ (ورم الغدة النخامية) وفي حال لم يتم التثبيط حتى مع الجرعة العالية من الديكساميثازون يكون التشخيص إما ورماً في قشر الكظر أو الإفراز المنتبذ للهرمون الكظري القشري الاغتذائي (هرمون حاثة القشرة).

4- اختبارات التصوير يمكن للتفرس المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) تقديم صور للغدد النخامية والغدد الكظرية للكشف عن اي تشوهات، مثل الأورام.

في حين أن هذه الاختبارات تساعد الطبيب في تشخيص متلازمة كوشينغ، فإنها قد تستبعد الحالات الاخرى التي تشترك مع متلازمة كوشينغ بعلامات وأعراض مماثلة. على سبيل المثال، متلازمة تكيس المبيض المتعدد تسبب علامات وأعراض تشبه تلك التي في متلازمة كوشينغ ، مثل نمو الشعر الزائد وعدم انتظام الدورة الشهرية .

العلاج

تهدف علاجات لمتلازمة كوشينغ لخفض المستوى العالي من الكورتيزول في الجسم. تشمل خيارات العلاج ما يلي

- **الحد من استخدام ادوية الكورتيكوستيرويد**

إذا كان السبب هو استخدام هذه الادوية على المدى الطويل ، فانه يمكن ابقاء علامات و اعراض متلازمة كوشينغ تحت السيطرة عن طريق تخفيض جرعة الدواء على مدى فترة من الزمن، و في نفس الوقت توفير العلاج الكافي للربو، والتهاب المفاصل أو اي حالة أخرى باستخدام هذه الادوية. ويمكن ان يقوم الطبيب بوصف ادوية غير كورتيكوستيرويدية مما تسمح له بتخفيض جرعة الادوية الكورتيكوستيرويدية او استبدالها تماما

لا يجب للمريض ان يقلل من جرعة الادوية الكورتيكوستيرويدية أو التوقف عن أخذها بنفسهم دون اللجوء للطبيب. ذلك ان ايقاف هذه الادوية يجب ان يتم تدريجيا ، لان التوقف المفاجئ قد يحرم الجسم من الكورتيزول الكافي لحاجته.

- **عملية جراحية**

إذا كان سبب متلازمة كوشينغ هو ورم، قد يوصي الطبيب الاستئصال الجراحي الكامل. وعادة ما يتم إزالة أورام الغدة النخامية بواسطة جراح الاعصاب اذا كان هناك ورم فيها.

بعد العملية، سوف يحتاج المريض إلى تناول أدوية استبدال او تعويض الكورتيزول لتوفر للجسم الكمية الصحيحة من هرمون الكورتيزول. في معظم الحالات، تعود الغدة الكظرية الى الإنتاج الطبيعي من الهرمون، ويمكن للطبيب إيقاف الأدوية تدريجيا. ومع ذلك، يمكن أن تستغرق هذه العملية مدة تصل الى عام أو أكثر. و لكن في بعض الحالات لا تعود الغدة الى طبيعيتها و يحتاج المريض في هذه الحالة الى علاج الاستبدال مدى الحياة.

- **العلاج الإشعاعي**

إذا كان الجراح لا يستطيع إزالة الورم في الغدة النخامية تماما، فانه سيصف العلاج الإشعاعي لاستخدامه جنبا إلى جنب مع العملية الجراحية. او قد يتم استخدام الإشعاع في الأشخاص الذين ليسوا مناسبين لاجراء الجراحة عليهم. ويمكن إعطاء جرعات صغيرة من الإشعاع في خلال فترة ستة أسابيع.

- **الأدوية**

ويمكن استخدام الأدوية للسيطرة على إنتاج الكورتيزول عندما لا تنفع الجراحة و الاشعاع . ويمكن أيضا أن تستخدم الأدوية قبل العملية الجراحية في الناس الذين أصبحوا مريضون بشدة . يوصي الاطباء العلاج الدوائي قبل الجراحة لتحسين الأعراض والعلامات وتقليل المخاطر الجراحية. الأدوية المستخدمة للسيطرة على الإنتاج المفرط لهرمون الكورتيزول تشمل كيتوكونازول والميتيرابون .

في بعض الحالات، سوف يسبب الورم نفسه أو معالجته نقص الهرمونات الأخرى التي تنتجها الغدة النخامية أو الغدة الكظرية و الطبيب سوف يوصي في هذه الحالة بأدوية الهرمونات البديلة.

إذا لم تعطي أي من هذه الخيارات التي ذكرت اعلاه نتيجة، قد يوصي الطبيب الاستئصال الجراحي للغدد الكظرية (عملية استئصال الكظر الثنائية). وهذا الإجراء سيعالج الإنتاج الزائد من هرمون الكورتيزول.

ثانياً: مرض أديسون

القصور الكظري الأولي هو مرض يحدث نتيجة تلف أكثر من ٩٠٪ من قشرة الغدة الكظرية مما يؤدي إلى نقص هورمون الكورتيزول. ويعتبر مرض أديسون مرض نادر حيث يصيب ٨ لكل مليون شخص سنوياً.

الأسباب

معظم الحالات (٨٠٪) تكون على شكل مرض مناعة ذاتية. تشكل النسبة الباقية عدة مسببات منها: الدرن ونقيلة سرطانية وأورام لمفية ونزيف كظري. يمكن تصنيف أسباب قصور الغدة الكظرية من خلال الطريقة التي تسبب إنتاج الغدة الكظرية لكمية غير كافية من الكورتيزول. وهي خلل في تكوين الغدة الكظرية (لم تشكل الغدة بشكل كاف خلال النمو)، ضعف توليد الستيرويد (الغدة موجودة ولكنها غير قادرة كيميائيا على إنتاج الكورتيزول نتيجة خلل انزيمي) أو تدمير الغدة الكظرية مناعيا (المرض يؤدي إلى تلف الغدّة).

أعراض وعلامات مرض أديسون

- الضعف العام والإجهاد ونقص الوزن واضطراب الجهاز الهضمي.
- الدوار وانخفاض ضغط الدم.
- آلام المفاصل والعضلات.
- ارتفاع في درجة الحرارة وجفاف الجسم
- نقص في الصوديوم وارتفاع في البوتاسيوم بالدم
- حماض استقلابي
- اصطباغ في الجلد
- قد يصاحب نوبة قصور الغدة الكظرية الحاد حدوث صدمة في الشخص المصاب بهذا المرض عند تعرضه إلى إجهاد فسيولوجي حاد، من أعراض هذه الصدمة: نقص الشهية، القيء مع الم في البطن، ضعف عام وإجهاد، تشوش في التفكير أو غيبوبة.

ومن المهم أن نعرف أن نوبة القصور الحاد للغدة الكظرية تعود إلى نقص في هرمون الألدوسترون إلى جانب هرمون الكورتيزول.

التشخيص والعلاج

يمكن التأكد من الإصابة بمرض اديسون عن طريق قياس معدل الكورتيزول في الدم، حيث تقل القيمة في هذه الحالة عن 5 مكغ/ل. كما يمكن الكشف عن القصور عن طريق اختبار تنشيط الغدة بواسطة الهرمون الموجه لقشر الكظر حيث تفشل الغدة في إفراز كمية الكورتزول الكافية. ويتم عمل تصوير طبقي محوري لمشاهدة آثار التكلس في الكظر نتيجة للدرن. كما يمكن معاينة ظهور طبقة بيضاء والالتهابات داخل الفم .

يعتمد العلاج على تعويض الكورتيزول في الجسم ويتم عن طريق حقن الهيدروكورتزون. ويتم زيادة الجرعة في حالات الضغط النفسي والتوتر كما في العدوى والعمليات الجراحية. يتم السيطرة على نوبة قصور الغدة الكظرية الحادة عن طريق حقن محاليل الملح والجلوكوز وحقن الكورتيزول في الوريد، علماً بأن التأخير في علاج هذه النوبة الحادة قد يؤدي إلى الوفاة.