

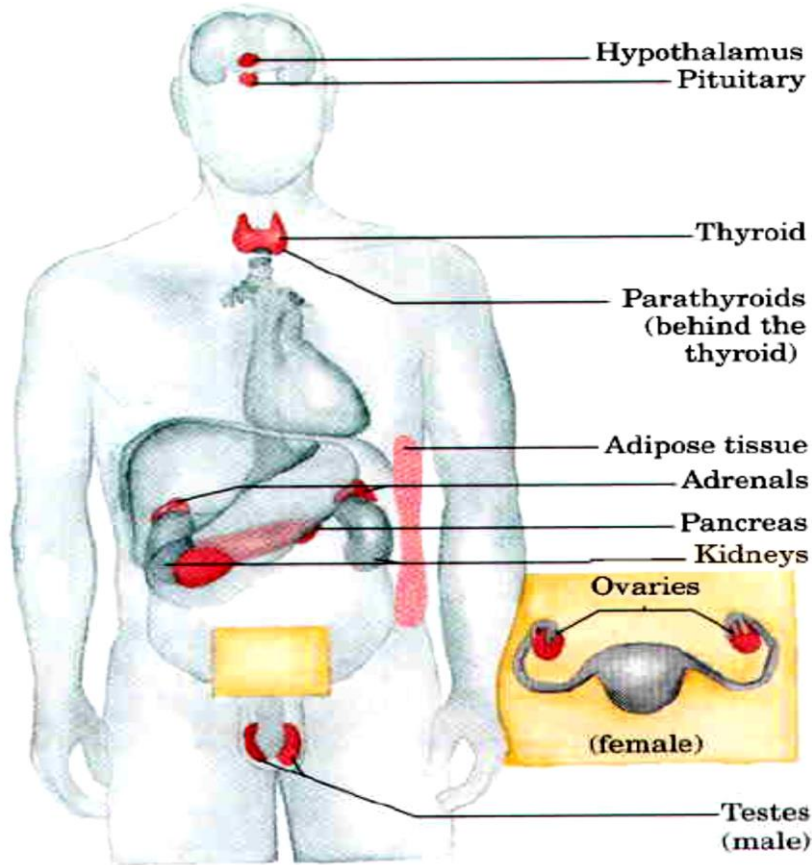
الهرمونات

1- مقدمة:

يعتبر تكامل وظائف جسم الانسان عملية معقدة يتم انجازها من خلال الجهاز العصبي ، الجهاز المناعي و جهاز الغدد الصماء.

يتألف جهاز الغدد الصماء من عدد من الأنسجة التي تفرز منتجاتها المعروفة بالهرمونات الصماء Endocrine hormones ضمن جهاز الدوران لتنتشر بعدها في الجسم و لتقوم بتنظيم عمل النسيج البعيدة و التي تسمى الهدف و لتحافظ على الاستتباب.

تعتبر الهرمونات (كلمة هرمون تعني في الاغريقية الحث على الفعالية) مرسال كيميائي فعال حيويًا، تفرز من قبل الغدد الصم و تنقل عبر الدم إلى خلايا مستهدفة بهدف تنسيق الفعاليات مختلفة في الجسم.



ولقد اكتسبت الهرمونات أهمية كبيرة ليس فقط لتغيرها صفات الكائن الحي بالرغم من ضآلة كميتها ، بل أيضا لكونها تلعب دورا فعالا في تنظيم عمل الإنزيمات الميسرة لجميع التفاعلات الإستقلابية التي تجري داخل الجسم الحي. فأى تغير لتركيز أي من الهرمونات في الدم ينتج عنه تغيرات كبيرة في وظائف أعضاء الجسم، مما يؤدي إلى حدوث أمراض خطيرة تدعى بأمراض الغدد الصم. و من الطبيعي بأن هذه الأمراض تنعكس على صحة الكائن و حالته الطبيعية حتى أنها تؤدي إلى الهلاك إذا لم تعالج بسرعة.

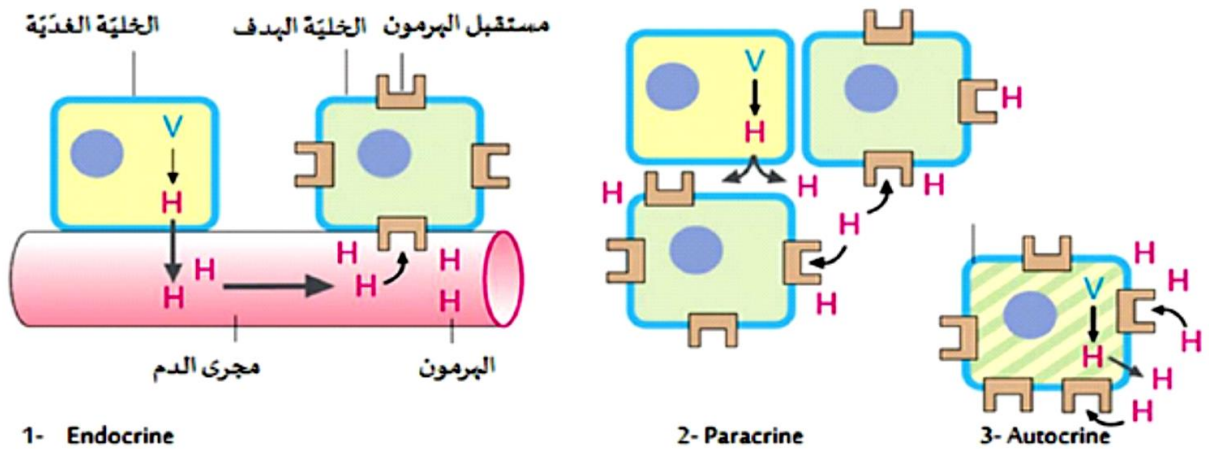
تؤثر الهرمونات المفرزة على الخلية الهدف بآليات مختلفة:

- إما بعيداً عن الخلايا التي افرزتها Endocrine hormones

- بالقرب من الخلايا التي أفرزتها Paracrine hormones (هرمونات نظيرة الدرق)

- مباشرة على الخلايا التي افرزتها Autocrine hormones

- ضمن الخلايا التي أفرزتها Intracrine hormones



توجد الهرمونات في البلازما و النسيج الخلالي بتركيز ضعيفة جدا تتراوح بين 10^{-9} و 10^{-15} مول و بسبب التراكيز الفيزيولوجية المنخفضة جداً للهرمونات فإن مستقبلات بروتينية حساسة توجد في النسيج الهدف و هي تتحسس لوجود إشارات ضعيفة جدا تتمثل بالهرمونات.

يرتبط الهرمون المفرز من قبل النسيج الصماوي مع حامل بروتيني بلازمي نوعي. تعمل البروتينات الحاملة للهرمونات الببتيدية على منع تخرب هذه الهرمونات من قبل البروتياز البلازمية، بينما تعمل حوامل الهرمونات الستيرويدية وهرمونات الغدد الدرقية والتي تعتبر كارهة جداً للماء على ابقاء هذه الهرمونات في البلازما بتراكيز أكبر بمئات المرات مما تسمح به انحلالها في الماء. تمنع حوامل الهرمونات المحبة للماء و المشتقة من الحمض الأميني على منع ترشيح هذه الهرمونات من خلال الكبيبات الكلوية .

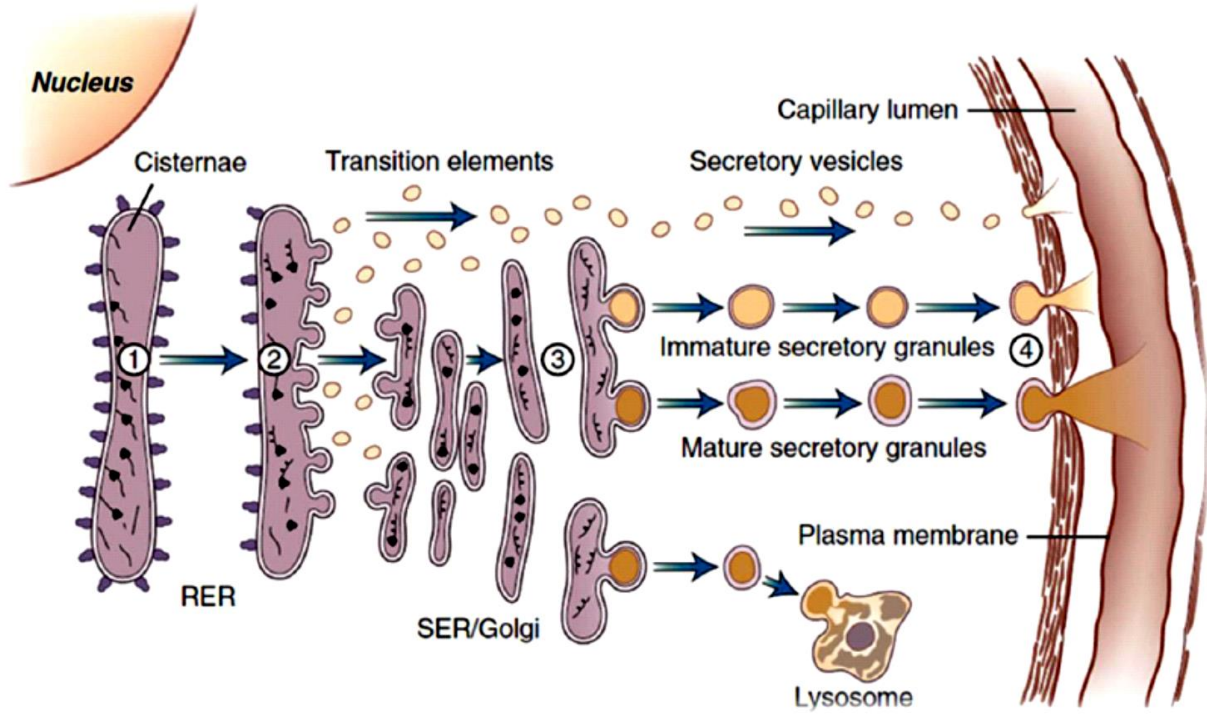
2- تصنيف الهرمونات

يمكن تصنيف الهرمونات حسب التركيب الكيميائي و خصائص الذوبان و توضع المستقبلات و طبيعة الاشارة المستخدمة في تواسط العمل الهرموني داخل الخلية . تقسم الهرمونات تبعاً للبنية الكيميائية إلى:

1- الهرمونات البروتينية و الهرمونات الببتيدية: تعتبر هذه الهرمونات نواتج لعملية ترجمة

المعلومات الوراثية Translation of genetic information المحمولة على mRNA. تختلف الهرمونات السابقة عن بعضها بالحجم، التعديلات ما بعد الترجمة و عدد الحموض الأمينية. تنتقل أغلب هذه الهرمونات بشكل عام في الدوران غير مرتبطة مع بروتينات أخرى، يقدر العمر نصفي لتلك الهرمونات بحوالي بضع دقائق.

تصنع العديد من الهرمونات الببتيدية بشكل طلائع هرمونية تتحول إلى هرمون فعال بعملية التعديل ما بعد الترجمة. يتم اصطناع البروتينات في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة و ذلك عن طريق ترجمة الريباسات الملتصقة بالشبكة لل mRNA و تتشكل حويصلات من الشبكة الإندوبلازمية الخشنة لتنتقل تلك البروتينات إلى جهاز غولجي و تندمج به. و تتشكل حبيبات إفرازية من جهاز غولجي تنقل الهرمون منه إلى السائل خارج الخلوي أو إلى متعضيات الخلية الأخرى، حيث تفرز الهرمونات الببتيدية من الحويصلات الإفرازية بطريقتين هما:



أ- الإفراز المنظم: Regulated secretion في هذه الطريقة يفرز الهرمون الببتيدي المخزن في الحويصلات الإفرازية عند تنبيه الخلية و يعتبر هذا الطريق اكثر استخداما لافراز الهرمونات الببتيدية بكميات كبيرة و بفترة زمنية قصيرة

ب- الإفراز الأساسي Constitutive secretion : لا تخزن الخلايا الهرمونات في هذه الحالة و إنما تنتقل الحبيبات الإفرازية نحو الغشاء السيتوبلازمي و تندمج به لتتسرب محتوياتها عبره إلى الفراغ خارج الخلية.

2- **الهرمونات الستيرويدية:** إن الهرمونات الستيرويدية عبارة عن شحوم تشتق من الكوليسترول . تعتبر الهرمونات الجنسية و هرمونات قشر الكظر مثل الكورتيزول من الهرمونات الستيرويدية. إن الخطوة الأولى و المحددة لسرعه اصطناع الهرمونات الستيرويدية هي تحول الكوليسترول إلى البريغنينولون Pregnenolone الذي يتشكل في الغشاء الداخلي للمتقدرات ثم ينتقل بين المتقدرات و الشبكة السيتوبلازمية الباطنية ليخضع لتأثيرات إنزيمات عديدة تتوسط عمليات اصطناع الهرمونات الستيرويدية. تنتقل تلك الهرمونات بشكل مرتبط مع بروتينات مثل

غلوبولينات المصل (بروتينات سكرية) مثل (Throxine-Binding Globin) TBG و (Sex-Hormone-Binding Globin)SHBG و (Corticosteroid-Binding) CBG و الألبومين وذلك لجعلها حلولة في الأوساط المائية. لا يفقد الجسم تأثير الهرمون ما إذا ما غاب بروتينه الناقل ، حيث يمكن لبروتينات ناقلة أخرى أن تحل محله لكن بألفة أقل تجاه الهرمون حيث اوحظ أن الأفراد المصابين لعوز خلقي في البروتين الناقل TBG بروتين الألبومين و TTR= Transthyretin يحلان محله .

تطرح الهرمونات الستيروئيدية بعد تحويلها بعمليات استقلابية إلى مركبات غير فعالة عن طريق البول أو الصفراء.

3- الهرمونات المشتقة من الحموض الأمينية: يوجد مجموعتان من الهرمونات تشتق من الحمض الأميني التيروسين وهي هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones و الكاتيكولامينات Catecholamines المفرزة من قبل لب الكظر و تضم الأدرينالين و النورادرينالين. و هناك مجموعة من الهرمونات تشتق من الحمض الأميني التريبتوفان مثل الميلاتونين Metatonin و السيروتونين Serotonin التي تفرزها الغدة الصنوبرية.

4- الهرمونات المشتقة من الشحوم و الشحوم الفوسفورية: هي عبارة عن هرمونات تشتق من الشحوم و الشحوم الفوسفورية و يطلق عليها بالإيكوسيانويدات Ecosanoides مثل: الترومبوكسان Thromboxanes، البروستاسيكلين Prostacyclins، البروستاغلاندين Leukotriens ، و البروتاندين Protaglandis .

3- الهرمونات و الإنزيمات: تتشابه الهرمونات و الأنزيمات من حيث أن كلاهما يعمل كمحفز للعمليات الحيوية و يحتاج إليه الجسم بكمية قليلة و هما لا يستهلك أثناء التفاعل. وتكون النقاط الإختلاف بينهما أن الهرمونات تصنع في عضو غير العضو المستهدف ويتم إفراز الهرمونات إلى الدم أولاً حيث يتم نقل هذه الهرمونات بسرعة شديدة إلى العضو المستهدف وأخيراً تكون الإنزيمات دائماً طبيعتها بروتينات أما الهرمونات تختلف في تركيبها الكيميائي.

4- أهم صفات الهرمونات:

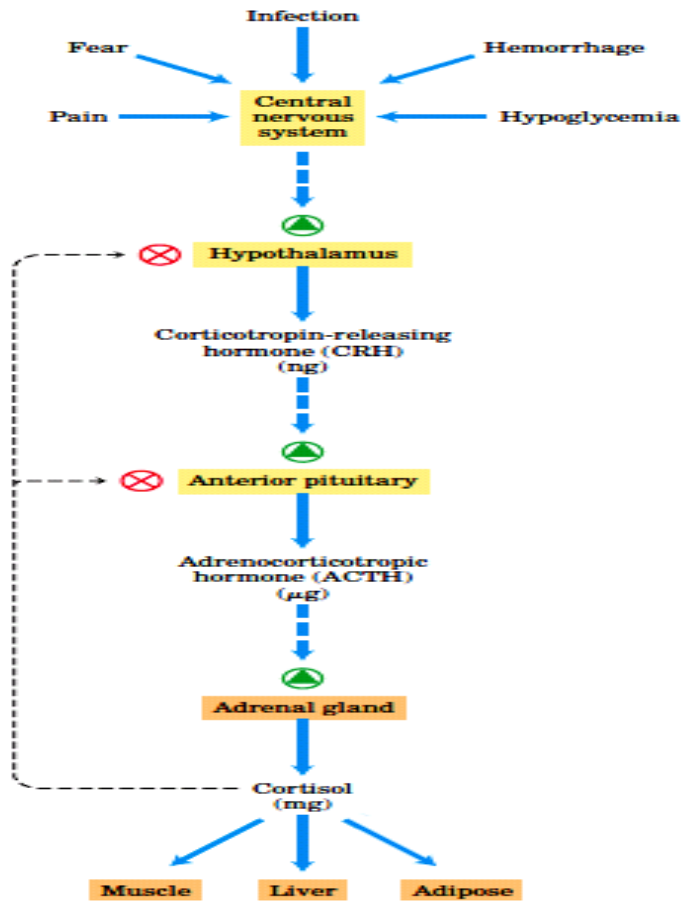
- 1- تنتقل الهرمونات في الدم إما حرة (مثل الهرمونات البروتينية والبيبتيدات) وبالتالي تكون فعاله ونشيطة حيويًا أو مرتبطة مع بروتينات (الهرمونات غير الذوابه في الماء) فمهمة تلك البروتينات الناقلة تأخير استقلاب الهرمون وبالتالي تؤمن الشكل الخزين للهرمون في الدوران.
- 2- تنتج أغلب الهرمونات بشكلها الفعال ولكن العديد من الهرمونات البروتينية تصطنع بشكل طلائع هرمونية وتتحول إلى هرمون الفعال بعملية تحلل بروتيني. مثل: الأنسولين والغلوكاكون التي تخزن بشكل طليعة ومن ثم وعند الحاجة تتحول إلى هرمون فعال.
- 3- منها تأثيرها مباشر وسريع والآخر تأثيرها بطيء.
- 4- تراكيزها منخفضة وعمرها النصفى عادة قصير، إن معدل استقلاب الهرمونات في الدم متفاوت ولكن عادة يكون العمر النصفى للكاتيونات من رتبة الثواني، بينما من رتبة الدقائق للهرمونات البيبتيدية والبروتينية أما الهرمونات السيتروليدية والدرقية فيكون العمر النصفى لهم من رتبة الساعات.
- 5- نوعيتها عالية جداً تحدث استجابات مختلفة في نسيج متعددة لنفس الهرمون.

5- ضبط إنتاج و إفراز الهرمونات من قبل محور الوطاء – غدة نخامية :

تتلقى القشرة الدماغية مختلف المنبهات الخارجية و الداخلية و من ثم يتم نقلها إلى الجزء الاساسي المتحكم في هذا التنظيم هو الوطاء Hypothalamus. يتحكم الوطاء (تحت السرير البصري) بإفراز هرمونات النخامى الأمامية Anterior Pituitary حيث تفرز بعض الخلايا العصبية في الوطاء مجموعة من الهرمونات التي تتحكم بإفراز هرمونات النخامى الأمامية و التي تنتقل إلى النخامة الأمامية عبر الأوردة الوطاءية – النخامية البابية. ترتبط تلك الهرمونات الوطاءية (هي عبارة عن بيبتيدات قصيرة نسبيا، و تتألف من 3-15 ثمانية حمض أميني) بمستقبلات نوعية على خلايا النخامية الأمامية محرضة بذلك على إفراز هرمونات النخامى الأمامية و التي تؤثر كلا منها على عضو مستهدف معين محدثا التأثير الفيزيولوجي المطلوب.

على سبيل المثال يرتبط الهرمون المحرر للثروفين القشري الكظري (CRH Corticotrophin releasing hormone) على مستقبلات نوعية توجد في النخامية الأمامية تدعى Thyrotrophs (Adrenocorticotrophic hormone)ACTH محرضاً على إفراز الهرمون المغذي لقشر الكظر الذي يدخل إلى جهاز الدوان ليرتبط إلى مستقبلات نوعية توجد على قشر الكظر محرضاً على إفراز الكورتيزول. لا بد من وجود نظام تحكم يمنع من الزيادة أو النقصان في إفراز هرمونات الوطاء و الفص الأمامي للنخامية. يتمثل نظام التحكم السابق بألية تدعى بالتلقيح الراجع السلبي Negative feedback و التي تتحكم بتنظيم إفراز هرمونات محور الوطاء النخامية.

فعندما يرتفع تركيز الكورتيزول في الدم بتأثير هرمون ACTH المفرز من قبل الغدة النخامية الأمامية و ذلك بتنبية من الهرمون الوطائي CRH، و بنفس الوقت بعد قيام الهرمون بعمله و لانتهاء فعله الهرموني يتم التثبيط إما عبر الغدة النخامية أو الوطاء أو اثنين معاً.



- آلية عمل الهرمونات:

تملك النسيج القادرة على الاستجابة للهرمونات الغدد الصم مستقبلات من طبيعة بروتينية ذات ألفة عالية جدا للارتباط بالهرمون. يخضع المستقبل بعد ارتباطه مع الهرمون إلى تغيرات شكلية تسمح له بالارتباط مع مكونات خلوية أخرى مما يؤدي إلى تفعيل مرسال ثاني مؤديا هذا إلى حدوث سلسلة من عمليات نقل الإشارة ضمن الخلية تنتهي بحدوث استجابة بشكل رئيسي بتغيرات في التعبير الجيني Gene expression أو الفعالية الإنزيمية. يوجد نمطان من المستقبلات الهرمونية يختلفان عن بعضهما بمكان التوضع ضمن الخلية و هما :

(a) المستقبلات عبر الغشائية حيث باستثناء الهرمونات الدرقية، فإن الهرمونات المشتقة من الحمض الأمينية أو الهرمونات الببتيدية أو الأيكوسيانويدات التي لا تستطيع اختراق غشاء الخلية ، تكون مستقبلاتها متوضعة ضمن الغشاء البلازمي

(b) تختلف الهرمونات السيترودية و الهرمونات الدرقية عن باقي الهرمونات بأنها تنفذ مباشرة إلى داخل الخلية لترتبط هناك بمستقبلات تتوضع ضمن السيتوبلازما أو النواة الخلايا الهدف.

❖ المستقبلات عبر الغشائية:

تتنوع بنية المستقبلات عبر الغشائية ذات الطبيعة البروتينية (بروتينات سكرية – البروتينات المتكاملة) حيث تظهر وجود ثلاثة مناطق رئيسية:

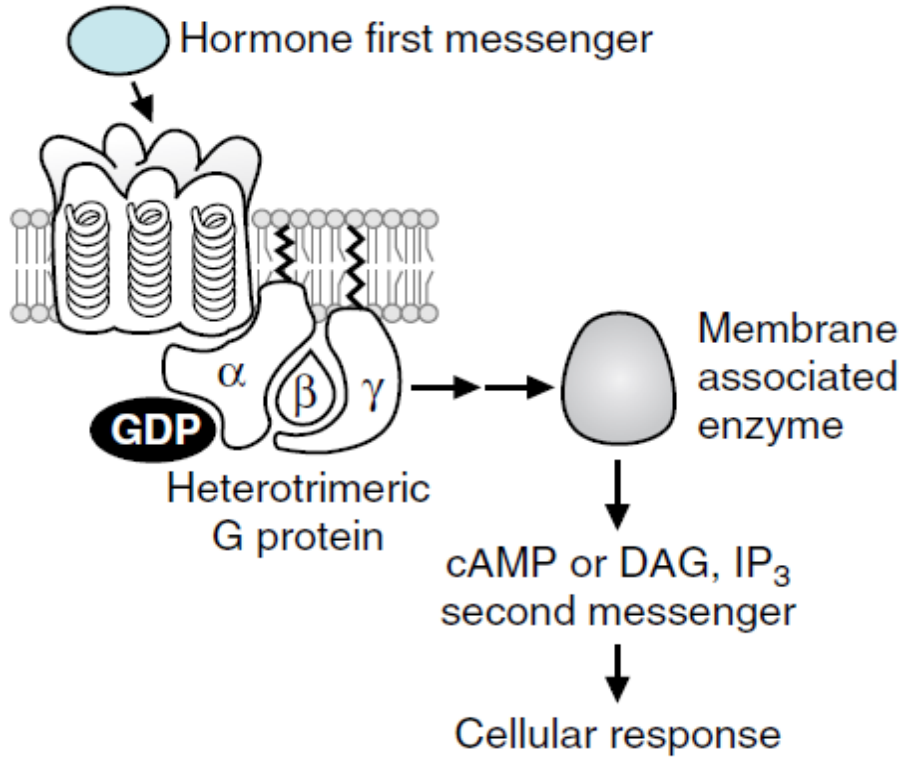
1- **المنطقة خارج الخلوي** : تتألف هذه المنطقة من عدد من الحموض الأمينية و هي تعمل على الإرتباط بالهرمون لذلك تسمى بالمنطقة الارتباط الريبطة

2 – **المنطقة عبر الغشائية** تتألف هذه المنطقة من سلسلة من الحموض الأمينية و تتوضع ضمن الطبقة الثنائية الشحمية وتعمل على تثبيت المستقبل في الغشاء الخلوي.

3- **المنطقة ضمن الخلوية** و هي تمثل ذبلا أو عقدة تتوضع ضمن الهيولي و تعمل بعد ارتباط الهرمون مع مستقبله على التأثير مع بعض الجزيئات مؤديا إلى توليد ما يدعى بالمراسيل الثانية و نقل الإشارة ضمن الخلوية. يوجد ثلاثة أنواع من المستقبلات عبر الغشائية وهي:

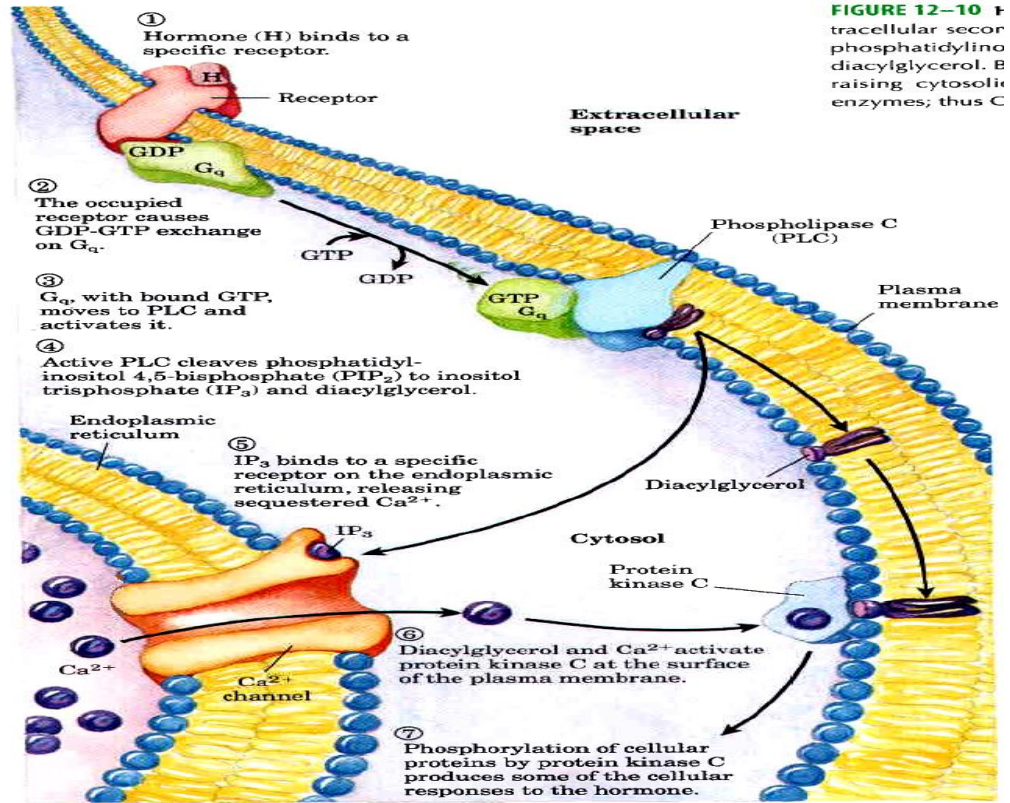
A- المستقبلات المرتبطة مع البروتين G: G-Protein-Linked Receptor

تتألف بعض المستقبلات مثل المستقبلات الأدرينالية -بيتا من سلسلة وحيدة من متعددة الببتيد و التي تجتاز الغشاء البلازمي عدة مرات و بشكل ملتف. تنتقل إشارة ارتباط الهرمون - التي تعتبر كمرسال أول First messenger - للعديد من المستقبلات الغشائية البلازمية إلى ضمن الخلية عن طريق ارتباط معقد مستقبل - ربيطة إلى سلسلة من البروتينات بالنيكليوتيدات GDP/ GTP و المسماة بالبروتينات G- Proteins-G وهي على أنواع و تعطى أحرف مختلفة عن بعضها البعض وتبين أن عملها معتمدة على GTP وهي نوعان إحداهما منشطة (منبهه) S، و أخرى مثبطة i و كلا منهما



مكون من ثلاث وحدات هي ألفا ، بيتا ، و غاما. تحفز البروتينات G الجملة الإنزيمية الأساسية المتوضعة على السطح الداخلي للغشاء البلازمي و دورها الأساسي هي اصطناع المراسيل الثانوية. فعند ارتباط الهرمون مع البروتين-المستقبل نلاحظ تغير في الشكل الفراغي لمستقبله و تنشيط المعقد G-Protein و بالتالي نلاحظ تبادل ما بين GDP و GTP على الوحدة ألفا ثم تتفارق الوحدة ألفا عن بيتا و غاما و ترتبط الوحدة ألفا مع أنزيم الموجود على الغشاء الداخلي للبلازما مثل أدينيليل سيكلاز

أو قناة شاردة البوتاسيوم أو فوسفو ليباز C . فعند تنشيط أدينيليل سيكلاز فإنه يساهم بإصطناع المرسل الثانوي الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP من ATP حيث تؤدي التراكيز المرتفعة من cAMP تنشيط بروتين الكيناز A (PKA) Protein kinase A



يقوم ال PKA بفسفرة ثمالات الحموض الأمينية السيرين و التريونين التابعة للعديد من البروتينات و التي معظمها عبارة عن إنزيمات مما يؤدي إلى تنشيطها أو تثبيطها بعد عملية الفسفرة . تعمل مجموعة أخرى من الهرمونات على توليد مراسيل ثانية أخرى تتمثل ب DAG , IP3 . بعد ارتباط الهرمون بالمستقبل فإن ذلك يؤدي إلى تنشيط البروتين G الذي ينشط الإنزيم المتوضع في الغشاء البلازمي (PLC) Phospholipase C γ الذي يعمل على حلمة مركب (PIP2) 4,5- phosphotidylinositolbisphosphate مما يؤدي إلى تشكل مرسل الثانوي IP3 الذي يكون منحلًا في السيتوبلازما و المرسل الثاني DAG و الذي يبقى في الحيز الغشائي.

يرتبط IP3 إلى مواقع على الشبكة الهيولية الباطنية مما يؤدي إلى فتح قنوات الكالسيوم سامحاً بذلك لشوارد الكالسيوم المختزنة بأن تخرج إلى الهيولي لتقوم بتنشيط العديد من الإنزيمات عن طريق تنشيط

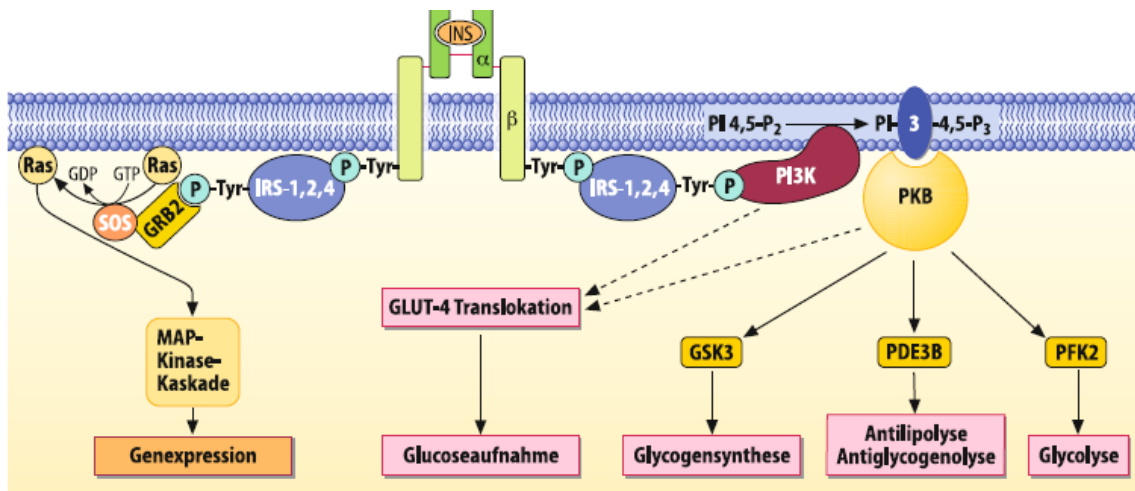
بروتين الكالمودولين حيث أن المعقد كالسيوم – كالمودولين ينشط البروتين كيناز أو تحت الوحدات الشبيهة بالكالمودولين التابعة للإنزيمات الهدف.
يساهم ال DAG في تنشيط قنوات شوارد الكالسيوم و هذا يؤدي إلى ارتفاع مستوياتها داخل الخلية و تنشيط بروتين كيناز- C (PKC) .

B- المستقبلات المرتبطة مع القنوات الشاردية Ions Channel-Linked Receptors

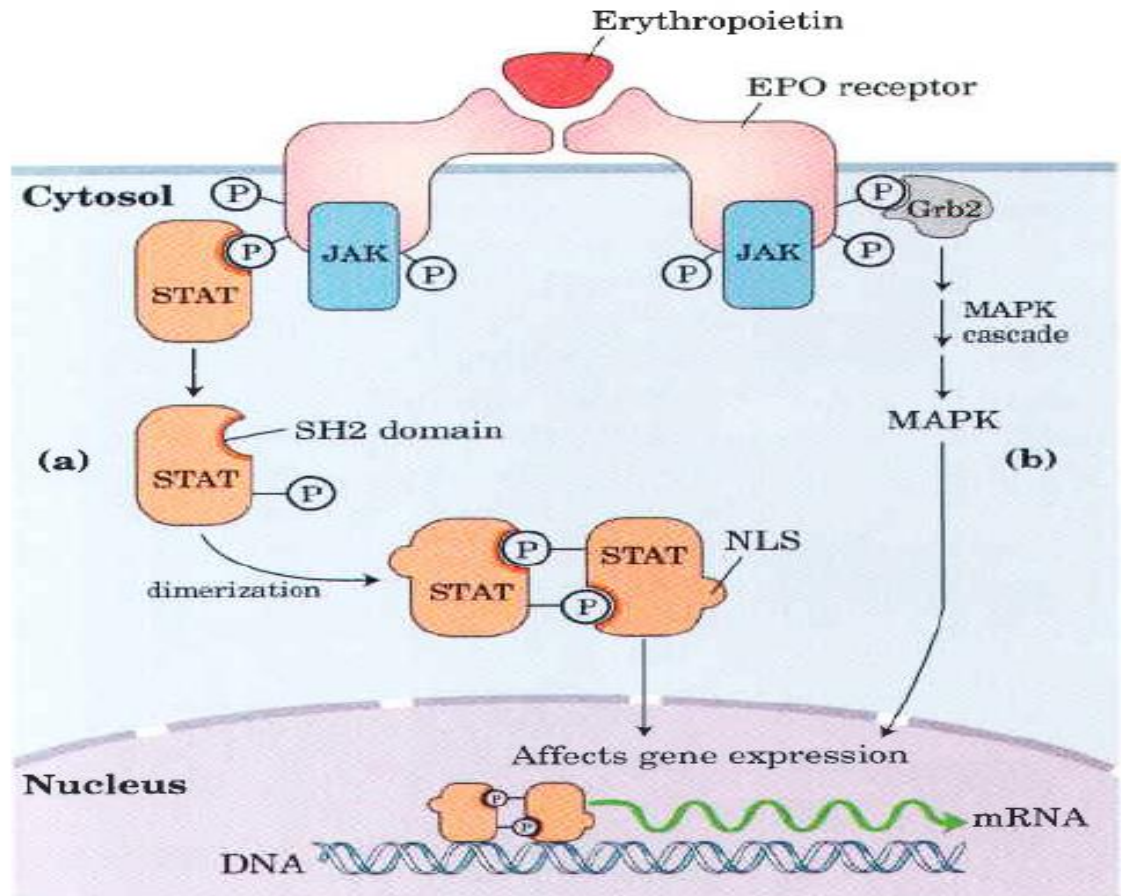
القنوات الأيونية عبارة عن قنوات عبر غشائية تمثل بنى شبيهة بالمسام تتألف من بروتينات تشكل قنوات أيونية إنتقائية، عندما يرتبط الهرمون بمستقبله المرتبط مع القناة الأيونية فإن ذلك يؤدي إلى فتح هذه القناة مؤقتاً مترافقا ذلك مع جريان الأيونات إلى الوسط داخل الخلوي . و يؤدي تغير التركيز الأيوني داخل الخلية إلى إحداث استجابات خلوية معينة. عندما يتفارق الهرمون عن مستقبله يؤدي إلى إغلاق القناة الأيونية.

C- المستقبلات المرتبطة مع الإنزيم Enzyme-Linked Receptors

هي عبارة عن بروتين عابر للغشاء يملك في جزئه الواقع داخل الخلية الفعالية الإنزيمية تيروزين كيناز كما هو الحال لمستقبلات الأنسولين و عوامل النمو فعلى سبيل المثال مستقبل الأنسولين يتألف من أربع وحدات اثنتين من تحت الوحدات β التي تجتاز الغشاء البلازمي و اثنتين من تحت وحدات α التي تتوضع على السطح الخارجي للغشاء البلازمي. ترتبط تحت الوحدات بيتا مع تحت الوحدات ألفا بروابط ثنائية الكبريت . بعد ارتباط الهرمون مع مستقبله فإن المستقبل يتفعل من خلال أحداث تغيرات



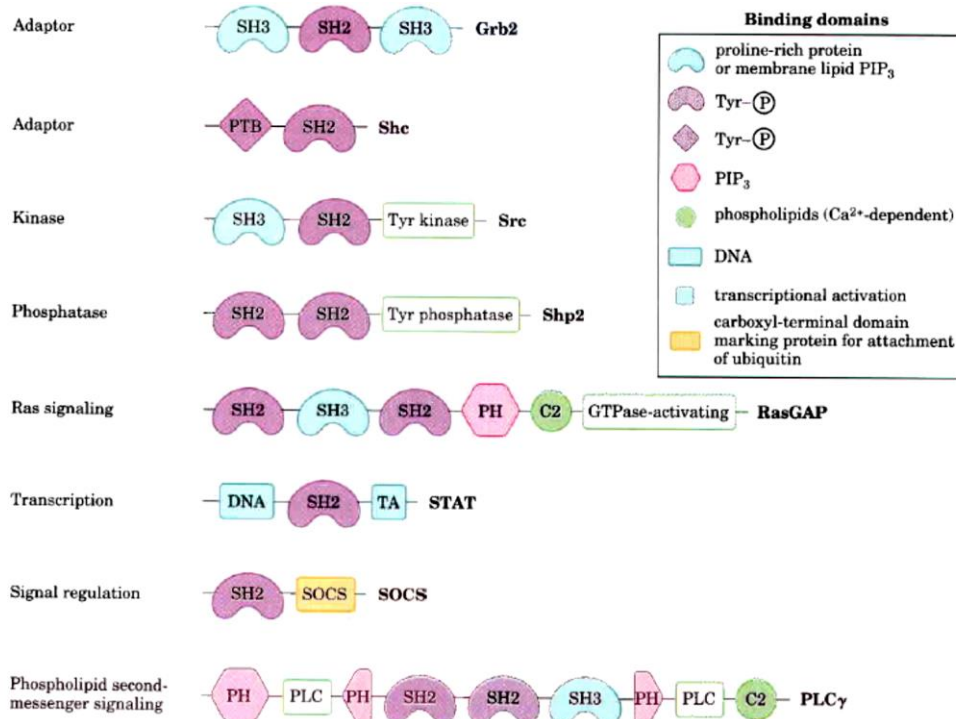
شكلية تترافق مع عملية تكوثر المستقبل مع مستقبل مجاور له مؤديا إلى تشكل مكثور ثنائي تنتشط فيه المناطق التي تملك فعالية الفسفرة حيث ان في العديد من الحالات فإن المستقبل يفسر ذاته كجزء من عملية تنشيط الفسفرة كما يقوم المستقبل بفسفرة العديد من الأهداف ضمن الهيولي. أو يكون المستقبل مرتبطا عبر جزئه داخل الخلية مع مجموعة جزيئات تملك الفعالية الإنزيمية تيروزين كيناز كما هو الحال لمستقبلات البرولاكتين و السيتوكين و هرمون النمو



أخيرا يجب الإشارة أن انتقال الإشارة داخل الخلية من خلال تفاعل بروتين مع بروتين آخر يعود إلى هذه البروتينات تملك في بنيتها على مناطق Domain وكل منطقة تتعرف على نوع معين من الإشارة فعلى سبيل المثال:

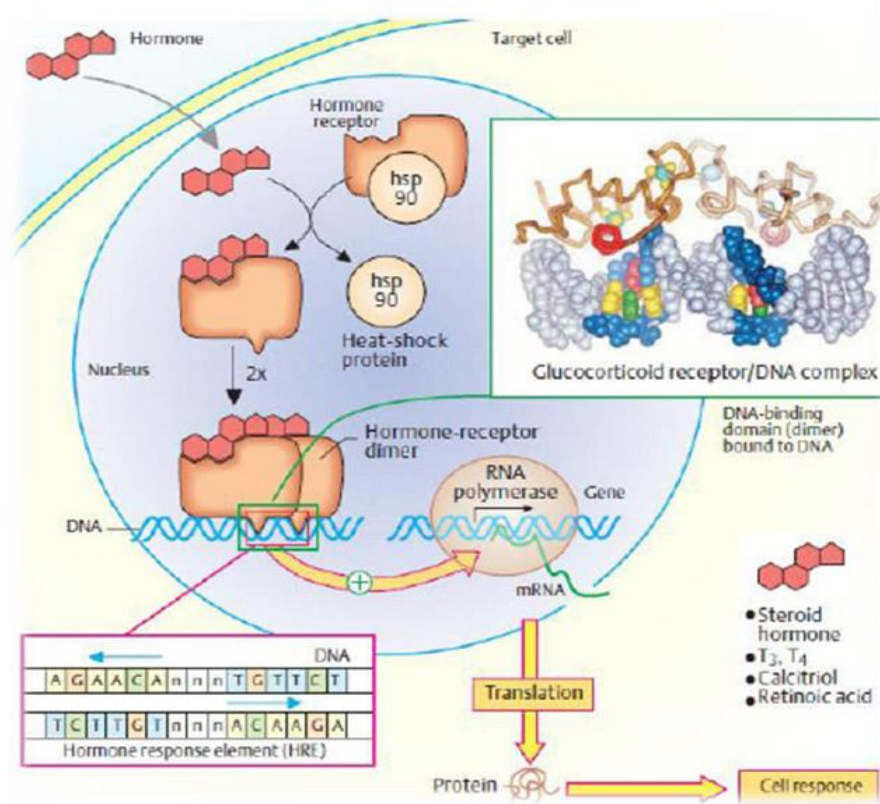
SH2-Domain (Src-Homology 2) هي منطقة موجودة في العديد من البروتينات الناقلة للإشارة داخل الخلية تتألف من حوالي 100 حمض أميني و ترتبط مع ثمالات التيروسين المفسر

بينما نجد أن البروتين الذي يحوي SH3-Domain فإنه يتألف من 50 حمض أميني و ترتبط مع بروتين آخر يحوي على تسلسلات غنية بالبرولين



❖ المستقبلات ضمن الخلية: Intracellular Receptors

تتفارق الهرمونات اليتروئيدية والهرمونات الدرقية أو مركبات أخرى كالفيتامينات عن بروتيناتها الرابطة فب البلازما لتجتاز الغشاء السيتوبلازمي إلى الهيولي لترتبط هنالك بمستقبلات تتوضع ضمن الهيولي أو نواة الخلايا الهدف. يعمل المعقد الناتج من ارتباط الهرمون مع مستقبل كعامل انتساخ حيث يرتبط مع عناصر الاستجابة للهرمون و التي هي تسلسلات نوعية قصيرة في الدنا النووي تتوضع مستقبلات للهرمونات اليتروئيدية الجنسية و مستقبلات القشرينات السكرية و مستقبلات القشرانيات المعدنية في الهيولي مترافقة مع بروتين الصدمة الحرارية (hsp) Heat shock protein و الذي يحرر بعد ارتباط الهرمون مع المستقبله لينيح المجال للمستقبل أن يرتبط بجزئية أخرى مؤديا إلى تشكل مكثور ثنائي متجانس Homodimer ينتقل بعدها المستقبل بشكله الثنائي المتجانس المرتبط مع الهرمون إلى النواة ليرتبط مع مناطق معينه من ال DNA.



لا تملك المستقبلات فيتامين A و مستقبلات فيتامين D و مستقبلات الهرمونات الدرقية بروتين الصدمة الحرارية و تتوضع المستقبلات ضمن النواة مرتبطة مع ال DNA بشكل مكثور ثنائي غير متجانس Heterodimer و تساهم في عملية الانتساخ فور ارتباط الهرمون بها.

لا بد الإشارة هنا إلى أن مناطق الارتباط المستقبلات الستيرويدية بسلسلة ال DNA (DBD) DNA binding domain لها شكل مميز يعرف بأصابع الزنك حيث تسلسل الحموض الأمينية في هذه الأصابع هو الذي يحدد الاسس الأزوتية في بنية الحلزون ال DNA التي سيرتبط بها المستقبل.

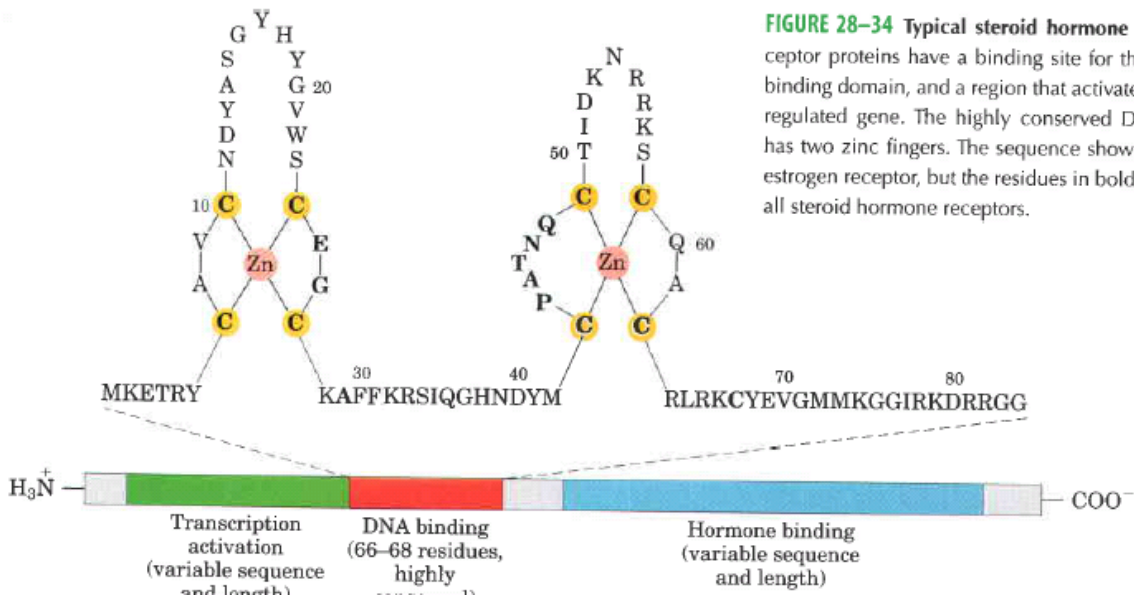


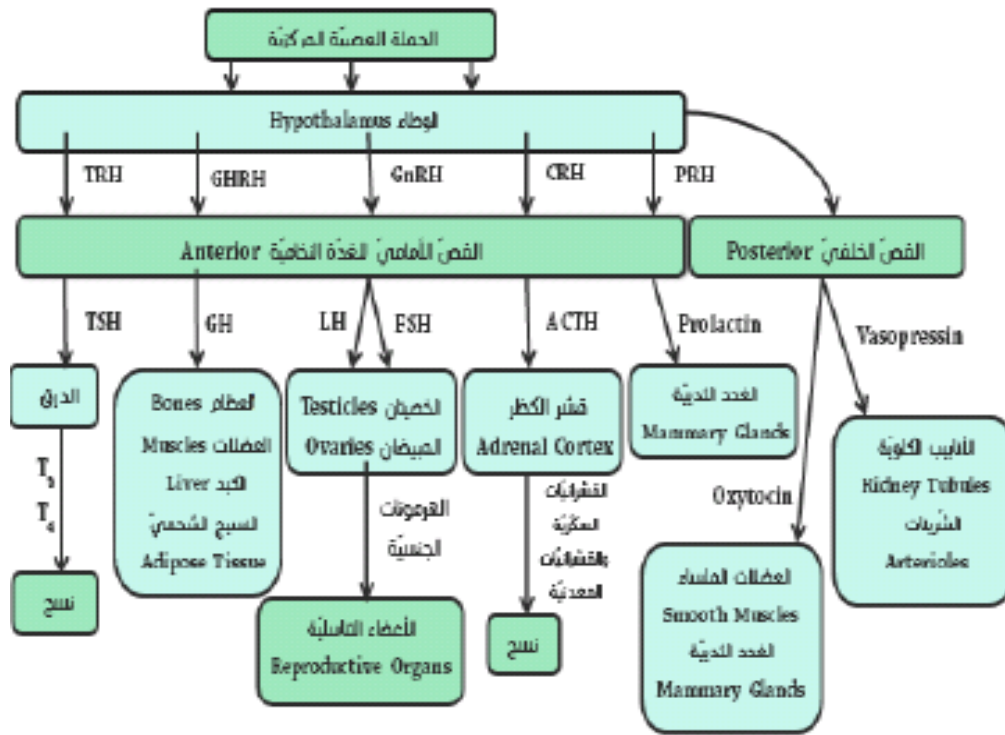
FIGURE 28–34 Typical steroid hormone receptors. These receptor proteins have a binding site for the hormone, a DNA-binding domain, and a region that activates transcription of the regulated gene. The highly conserved DNA-binding domain has two zinc fingers. The sequence shown here is that for the estrogen receptor, but the residues in bold type are common to all steroid hormone receptors.

هرمونات الوطاء و النخامية

1. الوطاء أو تحت السريير البصري: Hypothalamus

هو جزء متخصص في الدماغ والمركز المنسق لجهاز الغدد الصم، يستقبل الوطاء إشارات حسية و هرمونية متنوعة و يقوم بتنسيق الاستجابات الملائمة عن طريق تأثيره في مواقع عدة تشمل الغدة النخامية و العصبونات في جذع الدماغ و الحبل الشوكي. وتقسم الإشارة الحسية إلى نوعين داخلية كأسمولية الدم وضغطه و مستويات الغلوكوز فيه و خارجية كالضوء و الحرارة و الرائحة و الألم. و عند الاستجابة لهذه الرسائل، ينتج الوطاء عدد من الهرمونات المنظمة الوطائية التي ترسل بدورها إلى الغدة النخامية المتوضعة تحت الوطاء مباشرة ، حيث لا تدخل تلك الهرمونات الوطاء الدورة الدموية العامة و لكنها تنتقل مباشرة إلى الغدة النخامية المجاورة عبر أوعية خاصة تدعى الأوردة الوطائية – النخامية البابية

يقوم كل واحد من هرمونات الوطاء بتنظيم إفراز هرمون نوعي ، و ذلك عن طريق الفص الأمامي أو الخلفي للغدة النخامية . إن بعض هرمونات الوطاء تنبه النخامي لتفرز هرمونا معيناً ، في حين أن هرمونات الوطاء أخرى تثبط هذا الإفراز. حيث تفرز الغدة النخامية هرموناتها النوعية ، التي تحمل عن طريق الدم إلى مستقبلات هرمونية في الخلايا للنسج المستهدفة. تلعب الهرمونات الوطائية وظائف أخرى كتنظيم حرارة الجسم و التغذية و المشاعر.



إن المستوى التنظيمي الأول هو الجهاز العصبي المركزي CNS الذي ينقل الإشارات الفيزيائية و الحسية كالألم و الضوء و غيرها إلى الوطاء ، حيث يفرز الوطاء عدة أنواع من الحاثات (الموجهات) تؤدي إلى إفراز هرمونات (حاثات) أخرى من الفص الأمامي للغدة النخامية و بدورها يؤثر هذه الهرمونات في أعضاء الأخرى.

نلاحظ أن الفص الخلفي للنخامية يتلقى التنبيه مباشرة من الوطاء عبر محاور العصبونات مما يؤدي إلى تحرير الهرمونات المخزنة فيه

❖ هرمونات الوطاء :

1 – الهرمون المطلق لموجهة الدرقية (TRH) Thyrotropin-Releasing Hormone :

يتألف من ثلاثة حموض أمينية و يحرض هذا الهرمون بشكل أساسي على اصطناع و إفراز الهرمون المحرر للثيروكسين Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) من الغدة الأمامية للنخامى ويحدث ذلك عندما يرتبط TRH مع مستقبلاته (التي هي من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G) عن طريق حلمة الفوسفاتيديل أينوزيتول و فسفرة البروتين كيناز و زيادة الكالسيوم الحر. يؤثر الهرمون الدرق في إفراز TRH على مستوى الوطاء بآلية التلقيح الراجع السلبي .

2- الهرمون المطلق لموجهة القشرة الكظري (Corticotrophin-Releasing Hormone :CRH)

يتألف من 41 حمض أميني . يتحرر من الوطاء استجابة للشدة، يعمل على تنظيم تحرير هرمون ACTH و إفرازه من الغدة الأمامية للنخامى، حيث يحدث CRH تأثيره بارتباطه مع مستقبلاته (من النمط البروتين-G) مما يؤدي إلى ازدياد مستوى cAMP و ازدياد معدل انتساح المورثة POMC . تقوم السكريات القشرانية (سنتحدث عنها لاحقاً) على مستوى الغدة النخامية بتنشيط كل من إفراز ACTH و انتساح المورثة POMC كما تقوم بتنشيط CRH على مستوى الوطاء.

3- الهرمون المطلق لموجهه الغدد التناسلية (Gonadotropin-Releasing Hormone : Hormone) (GnRH)

يتألف من عشرة حموض أمينية و يحرض على اصطناع FSH و LH و تحريرهما من الغدة الأمامية للنخامى ، حيث يرتبط GnRH مع مستقبله من نوع المستقبل بروتين-G (Gq) بشكل رئيسي و هناك دلائل لتفعيل (Gs , Gi) مما يؤدي إلى تفعيل الفوسفوليبيز C ثم زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية و إلى تفعيل Diacylglycerol-Protein Kinase C . تخفض الهرمونات الستيروئيدية (الأسترويديول ، البروجسترون و التستوسترون) بشكل كبير من تحرر GnRH على مستوى الوطاء بآلية التلقيح الراجع السلبي .

4- الهرمون المطلق لهرمون النمو GHRH

يتألف من 44 حمض أميني عند ارتباطه مع مستقبله يؤدي ذلك إلى تفعيل الأدينيليل سيكلاز عن طريق البروتين Gs مما يؤدي إلى ازدياد مستوى CAMP بالإضافة إلى ازدياد الكالسيوم الحر داخل الخلية مما يزيد في النهاية من انتساخ مورثة هرمون النمو GH.

5- الهرمون المثبط لهرمون النمو (السوماتوستاتين) GHIH

يتألف من 14 حمض أميني ، يثبط اصطناع هرمون النمو و إفرازه كما يثبط تحرر TSH عن طريق تثبيطه للأدينيليل سيكلاز بوساطة البروتين Gi مما يؤدي إلى انخفاض مستوى CAMP يوجد شكل آخر من السوماتوستاتين حيث يتألف من 28 حمض أميني يدعى Somatotatin 28 و يوجد في السبيل الهضمي و كذلك سوماتوستاتين يفرز أيضا من خلايا جزر لانغرهانس ، ولكن السوماتوستاتين المفرز خارج الوطاء لا يؤثر على إفراز GH

6- الهرمون المثبط للبرولاكتين (PIH) Prolactin Inhibiting Hormone

يعرف أيضاً بالدوبامين Dopamine. يعمل دوبامين كناقل عصبي في الجهاز العصبي المركزي . يعمل دوبامين على مستوى الوطاء بتثبيط تحرر البرولاكتين من قبل الغدة النخامية و ذلك من تأثيره على تثبيط الأدينيليل سيكلاز عن طريق بروتين Gia مما يؤدي إلى انخفاض cAMP.

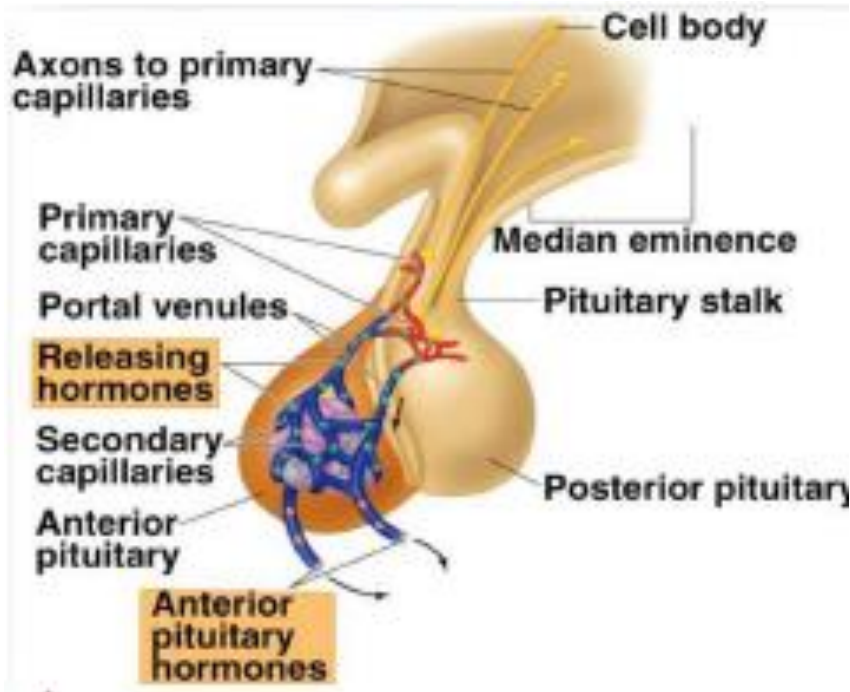
7- عامل محرر للبرولاكتين (PRF) Prolactin-Releasing Factors

2. الغدة النخامية Pituitary Gland :

وهي غدة صغيرة لها حجم حبة الحمص متوضعة في قاعدة الدماغ و متركزة بسويقة إلى تحت المهاد hypothalamus، وتعتبر الغدة النخامية الغدة الأهم عند الإنسان ، حيث تفرز هذه الغدة العديد من الهرمونات التي تؤثر على جميع العمليات الفيزيولوجية في الجسم. يؤدي استئصال النخامى إلى عدة ظواهر:

- عند الأطفال : تخلف عقلي و فيزيائي و توقف نمو، عدم نضج الغدد التناسلية، عدم التحام مشاشات العظام، يحتفظ بالأسنان اللبنية.
- عند البالغين : اضطرابات استقلابية كبيرة، ضمور في أغلب الأعضاء.

مؤلفة تشريحياً من ثلاثة فصوص هم : الفص الأمامي Anterior و ينتج من تحوصل الخلايا الأدمية ويدعى أيضاً بالنخامة الغدية Adenohypophysis ، فص المتوسط ضامر عند البالغين وهو صغير جداً وله وظائف هرمونية، والفص الخلفي Posterior وينشأ من تحوصل خلايا القمة العصبية لذلك يطلق عليه أيضاً بالنخامة العصبية Neurohypophysis.



1.2 هرمونات الفص الأمامي:

ينتج الفص الأمامي هرمونات مختلفة، حيث جميعها عديدات الببتيد طويلة نسبياً، وتحتوي ثلاث أنواع من خلايا هي خلايا حامضية وتفرز هرمون النمو و البرولاكتين و خلايا كاره للصباغ فهي لا تفرز أي هرمون بينما الخلايا الأساسية تفرز حاثات الغدد الأخرى LH, FSH, TSH, ACTH

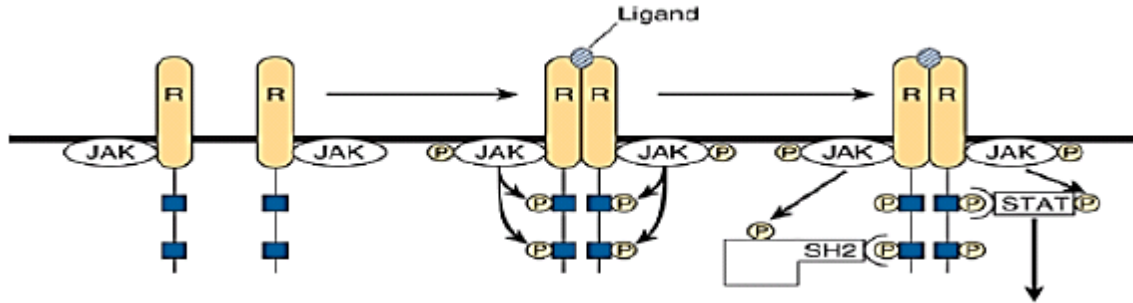
❖ هرمون النمو أو السوماتوتروفين **GH** Somatotrophin/ Growth Hormone:

يتألف من سلسلة وحيدة الببتيد تحوي 191 حمضا أمينيا بنيته تحوي على جسرين كبريتيين و أربع متواليات حلزونية وتلك البنية الثلاثية و موقع المتواليات الحلزونية تعتبر مهمة عند ارتباط هرمون النمو مع مستقبلاته و يدخل هرمون النمو في العديد من الوظائف النمو و الاستقلاب من أهمها: فهو مسؤول عن النمو الإجمالي في الجسم، فهو يزيد من الإصطناع البروتيني حيث يحرض هرمون النمو على نقل الحموض الأمينية و ادخالها إلى خلايا العضلات الهيكلية و القلبية و تحلل الحموض الدسمة من النسج الشحمية ويرفع من مستوى السكر في الدم و ذلك بزيادة إفراز الغلوكوز الكبدي (عن طريق زيادة فعالية الغلوكوز-6- فوسفاتاز الكبدي) و إنقاص قبط الغلوكوز من قبل الأنسجة حيث يثبط إفراز الأنسولين، كما له عدة وظائف إستقلابية تتوسطها جميعا عوامل تدعى بعوامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF) Insuline-like growth factors . يؤثر كذلك هرمون النمو على النسيج الغضروفي و يعمل على زيادة نمو الهيكل العظمي و بالتالي يزيد من الكتلة العضلية. يفرز هرمون النمو بشكل متغاير على مدار ساعات اليوم ، و يمكن أن يصل تركيزه إلى مستويات لا يمكن قياسها في الدم و بشكل عام تكون قمة تركيزه في أثناء النوم العميق. معدل الإفراز يزداد من الولادة للطفولة الباكرة و ثم يبقى ثابت حتى سن البلوغ. حيث يبلغ تركيزه 2ng/ ml لدى البالغين و لدى المراهقين 6 ng/ml . الإفراز المفرط (عادة يحدث بسبب ورم نخامى) يسبب العملاقة و ضخامة النهايات عند البالغين . و يسبب العوز تأخر النمو و يمكن أن يسبب إعياء و فقدان القوة العضلية و ضعف الصحة الفيزيولوجية و القزامة . يملك هرمون النمو عمراً نصفياً قصيراً يبلغ 25 دقيقة .

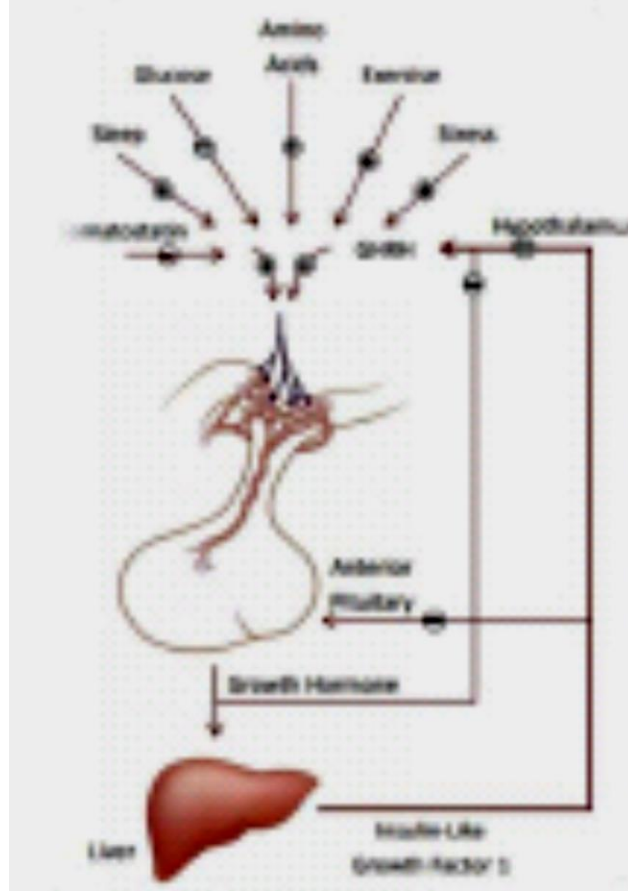
آلية عمل هرمون النمو

تعتبر عائلة السيتوكين Cytokine receptor family من مستقبلات هرمون النمو و البرولاكتين على السواء، إن هذه العائلة من المستقبلات لا تملك فعالية التيروسين كيناز لذلك فإن الجزء الواقع داخل الخلية يرتبط ببروتينات التيروسين كيناز لتفعل بدورها سلسلة من فسفرة البروتينات اللاحقة . فعندما يرتبط هرمون النمو مع مستقبلاته فغنه يؤدي إلى ديمرة جزيئين من

هذه المستقبلات و بالتالي هذا يؤدي إلى ارتباط القسم الداخلي للمستقبلات مع واحد أو أكثر من البروتين تيروسين كيناز Just another Kinase JAK هذا الارتباط يؤدي إلى الفسفرة ذاتية للمستقبلات و لل JAK على سواء. ثم تقوم البروتينات تيروسين كيناز الحاملة يجذر الفوسفوريل بفسفرة صف آخر من البروتين كيناز و هو (STAT) and Signal transduction activator of transcription و هذا ينتقل بدوره على النواة و يفعل عملية الانتساخ



ينظم هرمون النمو بعدة طرق حيث يخضع اصطناع هرمون النمو و إفرازه عن طريق هرمون المحرر لهرمون النمو GHRH، و عند ارتفاع الحموض الأمينية ينبه تحرر هرمون النمو لأنه يساعد على تصنيع البروتين، و كذلك يتنبه تحرر هرمون النمو خلال النوم العميق و الجهد و الشدة الفيزيائية يزيدان أيضا من إفرازه بينما نلاحظ أن هرمون النمو يثبط تحرره عند ارتفاع غلوكوز الدم و يثبط هرمون النمو من خلال السوماتوستاتين GHIH و يمتلك IGF-1 تأثير التلقيم راجع سلبي على مستوى الوطاء و الغدة النخامية.



❖ البرولاكتين PRL

ويسمى أيضاً بهرمون الحليب، يشبه تركيب هرمون النمو GH، فهو عبارة عن سلسلة بروتينية وحيدة مكونه من 199 حمض أميني و ثلاث جسور كبريتية ، يصنع من قبل Lactotroph Cells في الفص الأمامي للنخامى. يسهم البرولاكتين مع الإستروجين و هرمون النمو في تطور الغدد الثديية أثناء مرحلة البلوغ. الوظيفة الفيزيولوجية الرئيسية له هي تحريض إفراز الحليب أثناء مص الرضيع لحلمه الثدي. يلعب البرولاكتين دوراً في الاستجابة المناعية و في بقاء الخلايا على قيد الحياة عن طريق تثبيطه لموت الخلية المبرمج Apoptosis . يفرز البرولاكتين على شكل نبضات و يكون إفرازه أعظماً إثناء النوم و تكزن مستوياته أقل ما يكون بين العشرة صباحاً حتى المساء و ينخفض إفرازه مع تقدم العمر لدى النساء و الرجال و يقل مستواه عند النساء بعد سن اليأس مقارنة بما قبل اليأس. يمتلك البرولاكتين نصف عمر يتراوح بين 26 و 47 دقيقة.

يسبب كل من الارضاع الطبيعي و الحمل و الشدة و الجهد و النوم و TRH ارتفاعاً في تراكيز البرولاكتين و يعتقد أيضا بأن ببتيد الهيستدين إيزولوسين هو من العوامل التي تعمل على تنبيه و تحرر البرولاكتين استجابة للشدة، بينما تثبط العوامل التالية مثل الدوبامين و الكالسيتونين و بعض الأدوية (Bromocriptine, L-dopa....) إفراز البرولاكتين.

هناك أسباب عديدة تعود إلى فرط برولاكتين الدم Hyperprolactinemia منها ورم غدي نخامي مفرز للبرولاكتين Prolactinoma ، ورم غدي نخامي كاره للصبغ غير مفرز ضاغط على السويقة النخامية ، متلازمة السرج الخالي ، متلازمة المبيض متعدد الكيسات ، قصور الدرق الأولي ، قصور الكلوي المزمن ، بعض الأدوية مثل حبوب منع الحمل ، مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات و المنبثبات للدوبامين و الميتيل دوبا.

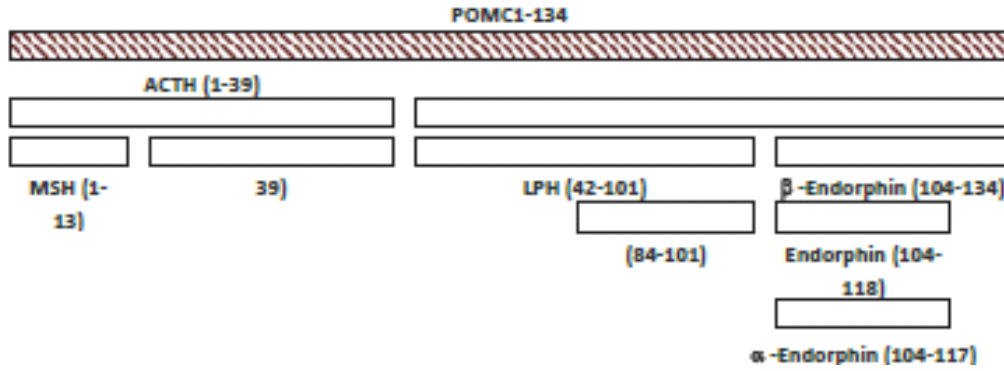
يؤدي فرط البرولاكتين عند الذكور إلى نقص تعداد النطاف و حركتها و انخفاض مستوى التستوستيرون و انخفاض افراز كل من LH , FSH .

دور البرولاكتين في الرضاعة : يساهم البرولاكتين مع البروجسترون و الأستروجين أثناء فترة الحمل في تطور الأسناخ في الثدي و في إنتاج بروتينات الحليب و يساهم البرولاكتين بعد الولادة في الإرضاع حيث تنخفض مستويات الأستروجين و البروجسترون كما تنبه عملية الرضاعة إفراز الحليب و تزيد من مستويات البرولاكتين خلال 1 إلى 3 دقائق و تسبب عملية الرضاعة أيضاً تحرر الأوكسيتوسين من الفص الخلفي للنخامى الذي بدوره يقلص الخلايا العضلية الظهرية في الثدي مسببا إدرار الحليب ، يؤدي غياب الرضاعة إلى انخفاض البرولاكتين خلال سبعة أيام ، بينما يرتفع البرولاكتين لدى الأمهات المرضعات لينخفض بعد ذلك تدريجيا حتى يصل قريبا منم مستوياته الطبيعية على الرغم من استمرار إنتاج الحليب و يؤدي تراكم الحليب إلى تثبيط اصطناع الحليب.

❖ **الموجهات (الحاثات):** وهي التي تشرف على فاعلية باقي الغدد في الجسم وتنسق العمل بينها، وهي تتألف من ثلاثة أنواع:

- الهرمون الموجه القشرية الكظرية (ACTH) Adrenocorticotropic Hormone

وهو من الهرمونات الببتيدية تتألف من سلسلة وحيدة تحوي 39 حمضا أمينيا، ويتشكل في الفص الأمامي للغدة النخامية ابتداءً من طليعه تدعى طليعة القشرين الميلاني الأفيوني Pro opiomelanocortin (POMC) الآتية من انتساخ المورثة POMC ، تتوضع تلك المورثة على الصبغي الثاني و تنتسخ في أنسجة عديدة كالأقناد ، الرئتين ، الخلايا المعدية ، الخلايا العصبية إلخ. تخضع طليعة القشرين الميلاني الأفيوني بعد الترجمة إلى عدة تعديلات و شطر بإنزيمات خاصة بكل نمط خلوي حيث تعطي ال ACTH في Corticotroph ells الموجودة في الفص الأمامي للغدة النخامية .



نلاحظ أن حسب نمط الخلية نحصل على بروتين معين من مورثة واحدة ، فمورثة POMC تعطي عدة أنماط من البروتينات ليست حكرا على هرمونات الغدة النخامية فقط و في حالتنا هذه و بعد حدوث الانتساخ نحصل على Pre-mRMA الذي يترجم لاحقا إلى بروتين ، حيث في حالتنا في الغدة النخامية يتشكل بالنتيجة ACTH.

إن الوظيفة الأولى للهرمون الموجه للقشر الكظرية ACTH هي الحفاظ على حجم الغدة الكظرية و بنيتها و وظيفتها. يقوم ACTH بتنبيه اصطناع الهرمونات الستيرويدية في قشر الكظر Adrenal Cortex بعد ارتباطه بمستقبلاته المتوضعة على سطح الخلايا ، فيقوم عن طريق تنبيه للأدينيليل سيكلاز بتنظيم انتساخ المورثة P450 و بالتالي اصطناع الكورتيزول و الالدوستيرون و الإندروجينات الكظرية و افرازها . يلعب أيضا دور في تنبيه اصطناع مستقبلات LDL على

سطح الخلية في الغدة الكظرية و يحفز ACTH نقل الكولسترول إلى المتقدرات و ينظم تحويله إلى بريغنينولون.

يفرز ACTH على شكل نبضات و يتغير تركيزه على مدار اليوم، حيث يكون تركيزه الاعظمي حوالي الساعة الثامنة صباحا و تركيزه الأدنى عند منتصف الليل حيث يكون أدنى مستوى له بين 11 و 3 ليلاً. ينظم CRH إفراز ACTH على مستوى الوطاء ، تثبط القشرانيات السكرية Glucocorticoids إفراز CRH على مستوى الوطاء و إفراز ACTH على مستوى الغدة النخامية ، يسبب الجهد ارتفاعا في مستوى ACTH و يبقى مرتفعا حوالي ست دقائق بعد توقف التمرين و من العوامل التي تسبب ارتفاعا في مستوى ACTH هي النزف Hemorrhage ، المرض الحاد و الشدة العاطفية Emotional stress.

❖ الهرمون المنبه للدرق (TSH) – Thyroid – stimulating Hormone :

و هو هرمون بروتيني سكري ، يفرز من قبل Thyrotroph Cells في الفص الأمامي للغدة النخامية. يعد TSH مثنويا متغايرا حيث يتألف من وحدتين (سلسلتين) ببتيديتين α و β ، تتألف السلسلة ألفا من 89 أو 92 حمضا أمينيا و تكون هذه السلسلة مشتركة بين TSH و FSH و LH بينما تتألف السلسلة بيتا من 112 حمضا أمينيا و تكون خاصة ب ال TSH. تقع المورثة المرمزة للسلسلة ألفا على الصبغي السادس و يثبط انتساخها بألية التلقيم الراجع بوساطة T3، و تقع المورثة المرمزة للسلسلة بيتا على الصبغي الأول و يثبط انتساخها بألية التلقيم الراجع بوساطة T3 تحدث عملية تعديل ما بعد الترجمة و ذلك بارتباط الغليكوزيل بثمالات الأسباراجين ذات الرقم 23 في السلسلة ألفا و الرقمين 52 و 78 في السلسلة بيتا. يفرز TSH بشكل يومي و يبلغ ذروة إفرازه بين الحادية عشر ليلا و الخامسة صباحا (لكن لا يبدو أن للنوم علاقة بذلك) . يتأثر إفراز TSH على حد كبير بمستويات هرمونات الدرق المحيطة ، حيث يثبط T3 اصطناع TRH على مستوى الوطاء ، كما ينقص عدد المستقبلات TRH في الغدة النخامية مما يؤدي إلى الحد من اصطناع TSH يثبط كل من الدوبامين و القشرانيات السكرية

إفراز TSH ، و تنقص مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية مثل الفينكولوفيناك و الميكولوفينامات من إفراز TSH. و أخيرا يؤثر TSH على الغدة الدرقية ليحثها على اصطناع هرموناتها و ليحافظ على سلامتها الاغذائية في هذه الغدة وذلك عن طريق مستقبلات متوضعة على سطحها.

❖ موجبات الغدة التناسلية LH و FSH:

تفرز موجبات الغدد التناسلية Gonadotrophins من قبل Gonadotroph Cells في الفص الأمامي للغدة النخامية و تشمل موجبات الغدد التناسلية كلا من الهرمون الملوتن Luteinizing Hormone (LH) و الهرمون المنبه للجريب (FSH) Follicle-Stimulating Hormone و يعد GnRH المنبه الرئيسي لإفرازهما، ينتمي كلاهما إلى قائمة البروتينات السكرية و تشبه بنيتهما TSH حيث تشترك تارك الهرمونات بالسلسلة ألفا و في كليهما أيضا من 89/ 92 حمضاً أمينياً بينما تمنح السلسلة بيتا لكل هرمون نوعيته حيث تتألف السلسلة بيتا في هرمون المنبه للجريب من 115 حمض أميني و تقع المرمزة لهذه السلسلة على الصبغي الحادي عشر و تتألف السلسلة بيتا من 112 حمض اميني و تقع المورثة المرمزة لهذه السلسلة على الصبغي التاسع عشر. يسهمان LH و FSH بالتناغم و التنسيق مع عوامل و هرمونات أخرى بتطور الخلايا الجنسية و يقومان كليهما بتنظيم اصطناع الهرمونات الستيروئيدية الجنسية ، حيث لدى الرجال يعمل FSH بالتناغم مع التستوستيرون على تكوين التطاف في الخصى و تستجيب خلايا ليديغ Leydig Cells (الموجود في الخصية) لهرمون LH فتفرز التستوستيرون الذي يؤثر بألية التلقيم الراجع السلبي ليثبط إفراز GnRH و بالتالي يثبط إفراز LH. أما عند الإناث يحرض FSH نمو الجريب Follice و نمو البيضة و نضجها و تنتج خلايا الجريب لدى نموها الأستروجين و لدى حدوث الإباضة يحرض LH الجريب ليشكل الجسم الأصفر فينتج الجسم الاصفر البروجسترون لدى تشكله.

هرمونات الفص المتوسط:

وهو هرمون المنبه للخلايا الميلانية (MSH)، يقوم بزيادة ترسيب صباغ الميلانين في الجلد. زيادته تؤدي إلى دكونة أو برونزية الجلد، ونقصانه يؤدي إلى مرض نقص التصبغ (مرض البهاق).

هرمونات الفص الخلفي:

يتألف الفص الخلفي في الغدة النخامية من نسيج عصبي يحوي نهايات محاور العصبونات كبيرة الخلايا الوطائية لتشكل ما يسمى بالنخامية العصبية Neurohypophysis. تحوي النخامية الخلفية هرمونين نشيطين هما الفازوبريسين Vasopressin و الأوكسيتوسين Oxytocin حيث ينتج كل هرمون من نمط خلوي نوعي في الوطاء ، و ينتقل بوساطة تدفق الهولي المحورية إلى النهايات العصبية في النخامية الخلفية فعند التنبيه الملائم تتحرر الهرمونات إلى الدوران و يجري اصطناع الفازوبريسين ADH بشكل رئيسي في النواة فوق البصرية . و الأوكسيتوسين في النواة جنيب البطينية و ينقل كل منهما خلال محاور العصبونات بالترافق مع بروتينات حاملة نوعية تدعى النيروفيزينات (الفيزينات العصبية Neurophysins) و يجري اصطناع النيروفيزين I و II مع الأوكسيتوسين و الفازوبريسين على الترتيب.

❖ الفازوبريسين Vasopressin أو ما يعرف بالهرمون المضاد للإدرار Antidiuretic

(ADH) Hormone و هو هرمون مؤلف من تسع حموض أمينية تحوي جسراً كبريتياً. تتوضع

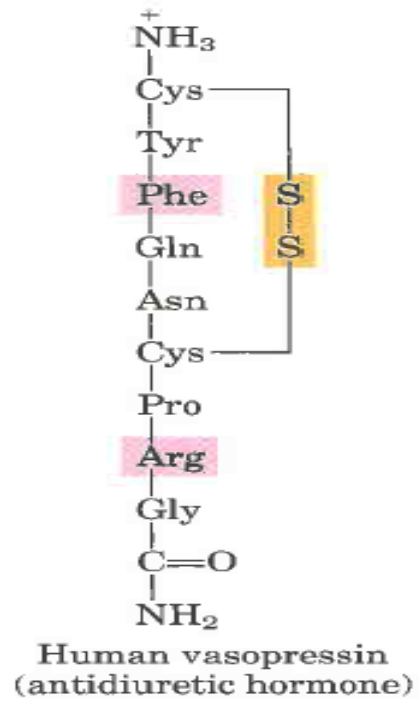
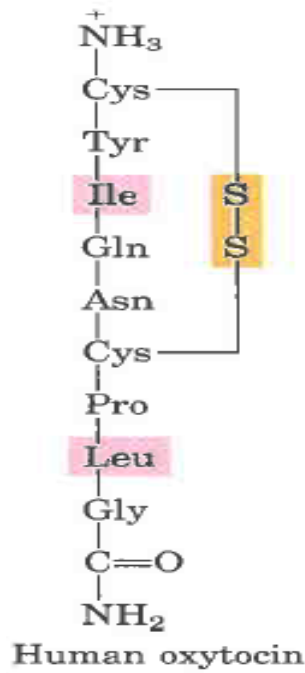
المورثة المرمزة للفازوبريسين على الصبغي العشرين حيث يصطنع على شكل طليعة هرمون.

أطلقت التسمية فازوبريسين أصلاً بسبب قدرة الهرمون على زيادة ضغط الدم عند إعطائه بكميات

دوائية إلا أن تسميته بالهرمون المضاد للإدرار هي أكثر ملائمة، لأن فعله الفيزيولوجي الأكثر أهمية

هو تعزيز عودة امتصاص الماء من النيات الكلوية القاصية. يفرز ADH إلى الدوران مع البروتينه و

يجول بالدوران غير مرتبط معه إن عمر النصف له قصيرة جداً من رتبة 2-4 دقيقة.



يجري تنشيط الدفعات العصبية التي تحرض إطلاق ADH بعدد من المنبهات المختلفة . حيث يكون ازدياد الاسمولية في البلازما هو المنبع الفيزيولوجي الأولي ، و يكون ذلك متواسطاً بمستقبلات التناضح المتوضعة في الوطاء و مستقبلات الضغط المتوضعة في القلب و مناطق أخرى من الجملة الوعائية و يكون لتمديد الدم (الاسمولية الناقصة) تأثير معاكس لذلك. وتتضمن المنبهات الأخرى الكرب الإنفعالي و الفيزيائي و عوامل دوائية تتضمن الأستيل كولين و النيكوتين و المورفين ، حيث تسهم معظم هذه التأثيرات في زيادة اصطناع ADH و النيروفيزين II و يثبط الأبينفرين و الأيتانول و العوامل التي تمدد حجم البلازما إفراز ال ADH .

إن أكثر الخلايا التي يستهدفها ال ADH أهمية فيزيولوجيا عند الثدييات هي تلك في النبيبات الملفية القاصية في الكلية ، حيث يزيد ال ADH نفوذية الخلايا للماء و بالتالي عودة إمتصاص الماء و يسمح بالتوازن التناضحي بين البول و النبيبات الجامعة و النسيج الخلالي مفرط التوتر . غياب ال ADH يسبب السكري الكاذب (التفه البولي) التي تتميز بافراغ حجوم كبيرة من البول الممدد . و تكون البولة التفهة الاولية ، أي نقص كمية الهرمون، ناجمة عادة عن تخرب في السبيل الوطائي – النخامي بسبب

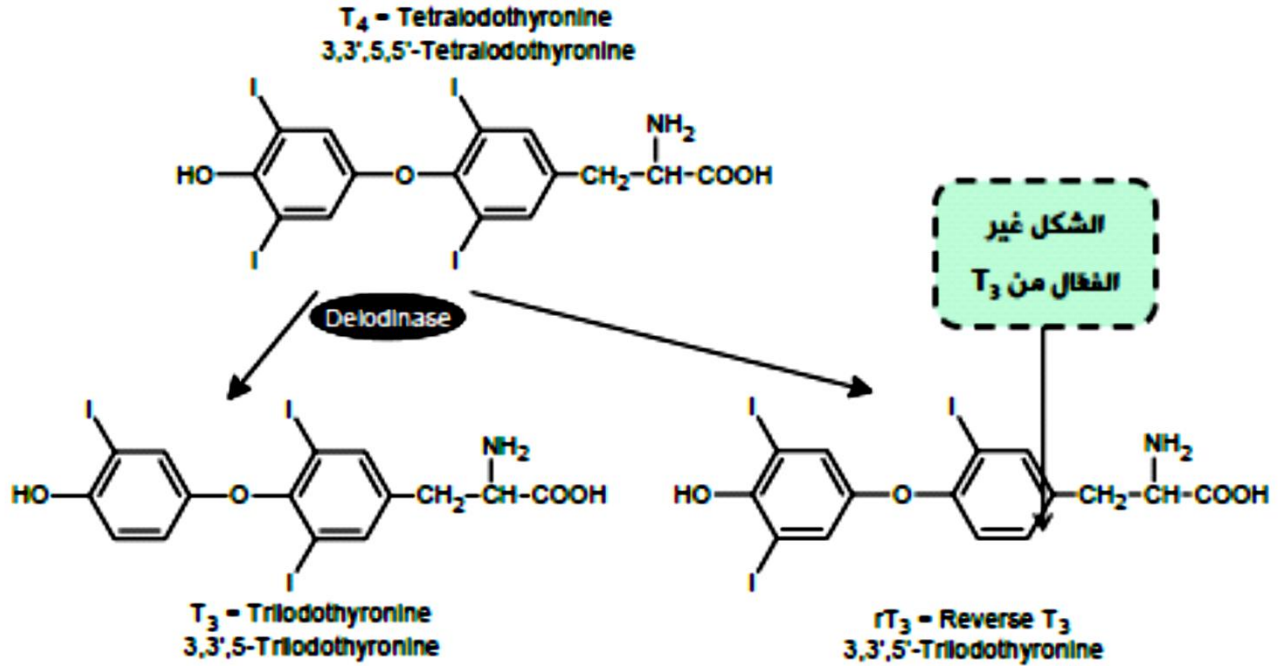
كسر في قاعدة الجمجمة أو ورم أو عدوى ، وقد تكون وراثية و في هذه الحالة يفرز ال ADH بشكل سوى لكن تكون الخلية المستهدفة غير قادرة على الاستجابة، على الأرجح بسبب عيب في المستقبل. هناك نمطان من مستقبلات ال ADH هما V1 و V2 حيث توجد المستقبلات V2 فقط على سطح الخلايا الظهارية الكلوية . و يرتبط هذا المستقبل بالأدينيليل سيكلاز و يعتقد أن cAMP يتواسط تأثيرات ال ADH في النبيب الكلوي. و تكون كل مستقبلات خارج الكلوية من النمط V1 و يسبب ارتباط ADH بالمستقبل V1 تنشيط الفوسفوليبيز C الذي يؤدي إلى توليد IP3 و DAG وهذا يؤدي إلى ازدياد في ال Ca^{2+} داخل الخلو و تنشيط البروتين كيناز C و هناك تأثير رئيسي للمستقبلات V1 و هو تضيق الاوعية و زيادة المقاومة الوعائية المحيطة.

بعض الأمراض المتعلقة بال ADH			
المرض	البوال التفه القحفي أو المركزي	البوال التفه الكلوي	SIADH
لمحة عنه	ينتج عن نقص إنتاج ال ADH أو نقص تحريبه	ينتج عن خلل في مستقبلات ال ADH	يعني أن ال ADH يفرز على الرغم من أن طولية البلازما سوية أو منخفضة مثلاً (الإفراز مرضي)
أسبابه	<ul style="list-style-type: none"> ك أسباب وراثية. ك أسباب مكتسبة: أي أذية يتعرض لها الوطاء أو سويقة الغدة النخامية أو الفص الخلفي للغدة النخامية. مجهول السبب. 	<ul style="list-style-type: none"> ك أسباب وراثية مثلاً: طفرة في الجين المرمز للمستقبلات V2. ك أسباب استقلابية: نضوب البوتاسيوم المزمن (تخرب القنيات الجامعة) - فرط الكالسيوم المزمن (يؤدي لكلاس كلوي). ك أسباب دوائية: تتضمن التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية بوالاً وعطشاً بآلية مقاومة عمل ال ADH فقر الدم المنجلي. ك داء الكلية متعدد الكيسات (بسبب تأذي اللب الكلوي). ك مجهول السبب. 	<ul style="list-style-type: none"> ك اضطرابات الجهاز العصبي المركزي (رضوض الرأس- التهاب السحايا- التهاب الدماغ ...) ك أمراض رئوية (السرطنة صغيرة الخلايا تسبب إفراز منتبذ للADH - سل - خراجات- ذات رئة ...). ك أدوية: إما تقوي تأثير ال ADH أو تزيد تحريبه. ك قصور الدرق أولي شديد.

❖ الأوكسيتوسين Oxytocin: كذلك الاوكسيتوسين هو ببثيد مؤلف من تسع حموض أمينية يشبع بنية الفازوبريسين و لكن استبدل الحمضي الأمينيين فينيل ألانين و الأرجنين في الفازوبريسين ب إيزولوسين و اللويسن على الترتيب في الأوكسيتوسين . إن الدفعات العصبية التي تنجم عن تنبيه الحلمات هي المنبه الاولي لإطلاق الاوكسيتوسين في حين أن التمدد المهبطي و الرحمي هي المنبهات الثانوية . و يتحرر البرولاكتين بتأثير العديد من المنبهات التي تطلق الأوكسيوسين. و ينبع الاستروجين إنتاج الأوكسيتوسين و النيروفيزين I ، أما البروجسترون فيثبط إنتاج هذه المركبات. إن آلية عمل الأوكسيتوسين غير معروفة و هو يسبب تقلص العضلة الملساء الرحمية لذلك فهو يستخدم بكميات دوائية لتحريض الولادة عند الإنسان. و لوحظ لدى الإنسان زيادة في عدد مستقبلات الاوكسيتوسين لدى اقتراب الولادة كما لوحظ ازدياد في المسافات بين خلايا عضلة الرحم. وتكون الوظيفة الفيزيولوجية الاكثر ترجيحاً للأوكسيتوسين هي تنبيه تقلص الخلايا الظهرية العضلية التي تحيط بالأسناخ الثديية و هذا يعزز تحرك الحليب إلى الجملة القنوية السنخية . و اتضح أن الأوكسيتوسين و النيروفيزين I ينتجان في المبيض ، حيث قد يقوم الأوكسيتوسين بتنشيط تكون السيتر وئيدات.

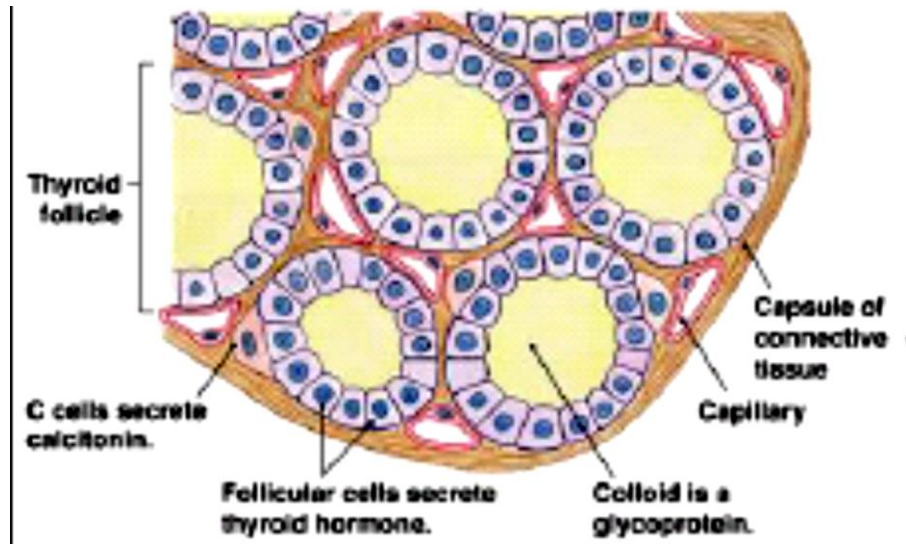
هرمونات الدرقية Thyroid Hormone

1. مقدمة: تنظم الهرمونات الدرقية التعبير الجيني و التمايز النسيجي و النمو العام و تنتج الغدة الدرقية نوعين من مشتقات الحموض الامينية اليودية هما: 3,5,3'- و ثلاثي يود التيروسين (T3) و 3', 5,3'- رباعي يود التيروسين (T4 ، الثيروكسين). و اللذين عرفا منذ زمن بعيد بسبب أهميتهما في تنظيم الأيض العام و النمو و التمايز النسيجي و يمارس T3 معظم التأثير البيولوجي.



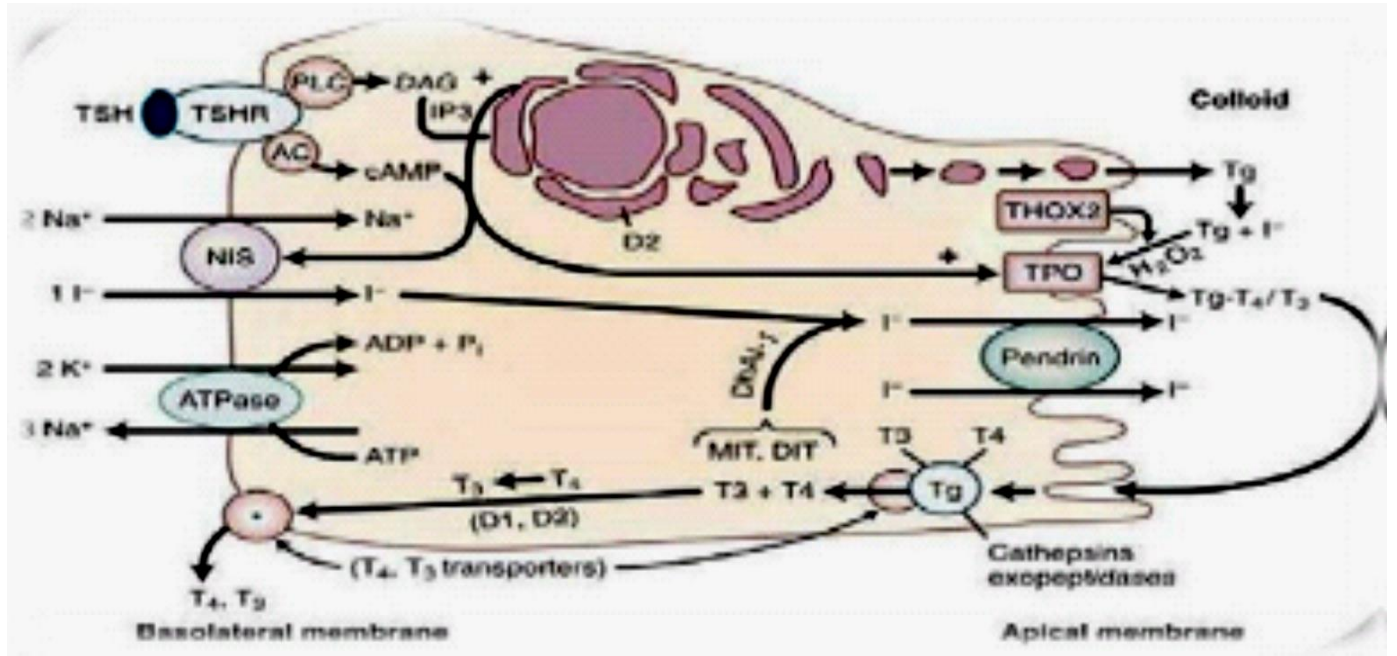
تقع الغدة الدرقية في الجزء الأمامي السفلي من العنق ، مغطية أسفل الحنجرة و الجزء العلوي من الرغامى و تتكون من فصين (أيمن و أيسر) يصل بينهما برزخ و تزن بين 25-30 g عند البالغين . و تتألف من

- جريبات درقية Thyroid Follicles: و هي كروية الشكل ، كل جريب عبارة عن ظهارة Epithelium تتمثل بطبقة مفردة من الخلايا الجرابية Follicle Cells المكعبة المحيطة بلمعة تمتلئ بمادة (سائل) غروانية Colloid . تغرز ثلاثي يود التيروزين و التيروكسين.
- خلايا جانب الجريبات Parafollicular cells (C Cells) توجد بين الجريبات الدرقية و تفرز الكالسيتونين (هرمون معاكس لل PTH على مستوى العظام)



2- اصطناع الحيوي لثلاثي يود التيروزين و التيروكسين:

تتم عملية الاصطناع الحيوي لهرمونات الدرق في الجريب على مراحل عدة و بتدخل إنزيمات عديدة و بتنبية من TSH



- ❖ بتنبية من الغدة النخامية الأمامية يرتبط الهرمون المحفز للدرق TSH مع مستقبلاته على سطح الخلية (وهي من نوع المستقبلات المرتبطة مع البروتين G) في الغدة الدرقية ، مما يحفز اصطناع الإنزيمات الداخلة في اصطناع هرمونات الدرق فيتم تفعيل طريقين:
- يتم تفعيل إنزيم الفوسفو ليباز C (PLC) ليشكل المركبان IP3 و DAG مما يفعل اصطناع بروتين الثايروغلوبولين (Tg) Thyroglobulin و اصطناع الإنزيم (TPO) Thyroperoxidase بالإضافة إلى إنزيمات أخرى ضرورية للاصطناع.
- يتم تفعيل الأدينيليل سيكلاز مما يؤدي إلى تنشيط cAMP و تفعيل البروتين الناقل لليود و الصوديوم Sodium -Iodide Symptoten (NIS)

❖ قبط اليود : يتم نقل اليود إلى داخل الجريب عن طريق بروتين الغشائي NIS التي تنقله و ذلك بعكس مدروج تركيز اليود وذلك بمساعدة الصوديوم وفق أليتين الأولى مدروج التركيز حيث يكون تركيز أيون الصوديوم خارج الخلية أكبر من داخله و الآلية الثانية هي المدروج الكهربائي حيث يكون داخل الخلية سالب و خارجها موجب فينتقل الصوديوم من خارج الخلية لداخلها آخذ معه أيون اليود ، في أثناء ذلك تقوم مضخة الصوديوم / البوتاسيوم بإخراج أيونات الصوديوم من الخلية و إدخال أيونات البوتاسيوم عوضاً عنها لكي لا تبقى أيونات الصوديوم محتبسة داخل الخلية فتحبس معها السوائل فيؤدي إلى انتباج الخلية فانفجارها و هذه الخطوة مستهلكة للطاقة. ثم تنقل شاردة اليود إلى المادة الغروانية عبر البروتين الغشائي البيندرين PDS

❖ أكسدة أيونات اليود: تتم أكسدة أيونات اليود فور وصوله بواسطة إنزيم بيروكسيداز الدرق TPO مستخدماً الماء الأوكسجيني كعامل مؤكسد (الذي يولد بشكل آني من الماء بواسطة إنزيم THOX2 و تحتاج العملية إلى NADPH

❖ أيدنة ثمالات التيروزين الموجودة في البروتين الثايروغلوبولين و ذلك وفق الآلية التالية :

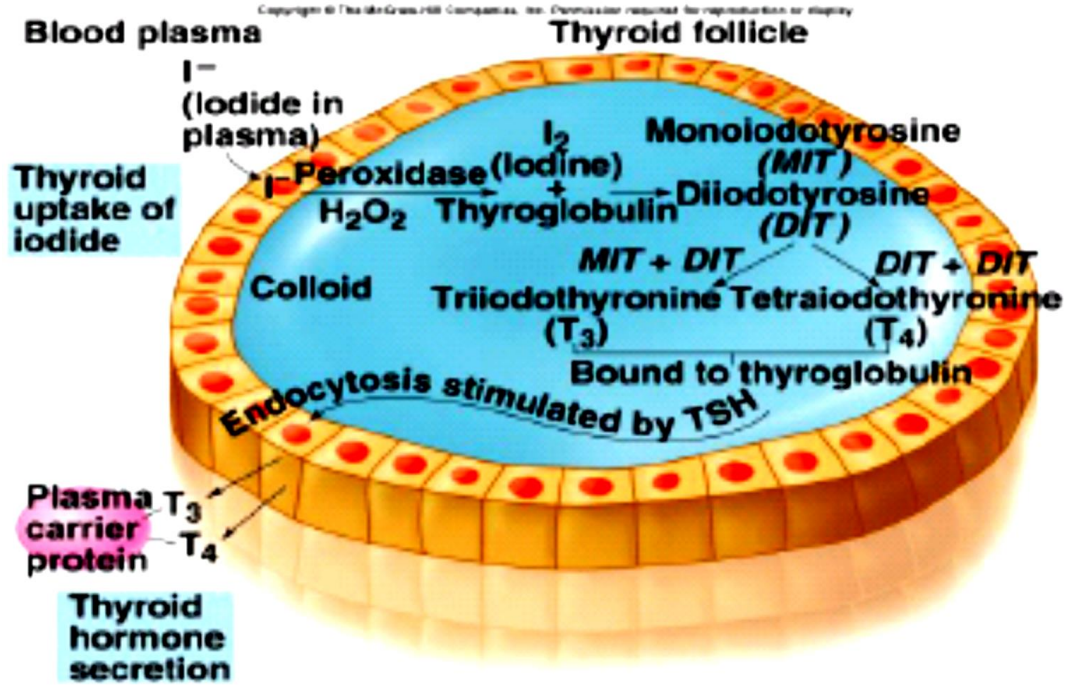
إما أن ترتبط ذرة يود واحدة مع ثمالات التيروزين في جزيء الثايروغلوبولين لينتج مركب تيروزين أحادي اليود MIT أو أن ترتبط ذرتا يود مع ثمالات التيروزين مشكلة تيروزين ثنائي اليود DIT

❖ مزوجة بين جزيئات التيروزين الميودن: يقوم أيضاً الإنزيم TPO بتزاوج جزيئين من DIT ليشكل التيروكسين T4 و ذلك بمقادير كبيرة او تزاوج بين جزيئة DIT و جزيئة MIT لينتج المركب ثلاثي يود التيروزين و ذلك بمقادير صغيرة. و لا يحدث الاقتران MIT مع MIT و ذلك لأن الأساس في الاقتران وجود DIT

❖ تحرر الهرمونات من الغلوبولين الدرقي: تحدث عقب ذلك عملية الاحتساء لجزيئات Tg المرتبطة ب T3 و T4 من الغرواني إلى داخل الخلية الجريبية ثم هضمها (أي حلمة البروتينات بإنزيمات البروتياز) ليتحرر T3, MIT, T4, DIT و يخرج كل من T3 و T4 إلى خارج الخلية الجريبية بينما يبقى كل من MIT , DIT ليتحرر منهما الية بعملية نزع هلجنة بواسطة إنزيم يودوتيروزين دي هالوجيناز-1 (DEHAL-1).

T4 الكلي في البلازما (60-150 nmol/ L) , 5-12 ug/ dl

T3 الكلي في البلازما (1-3 nmol/ L) , 80-190 ng/ dl



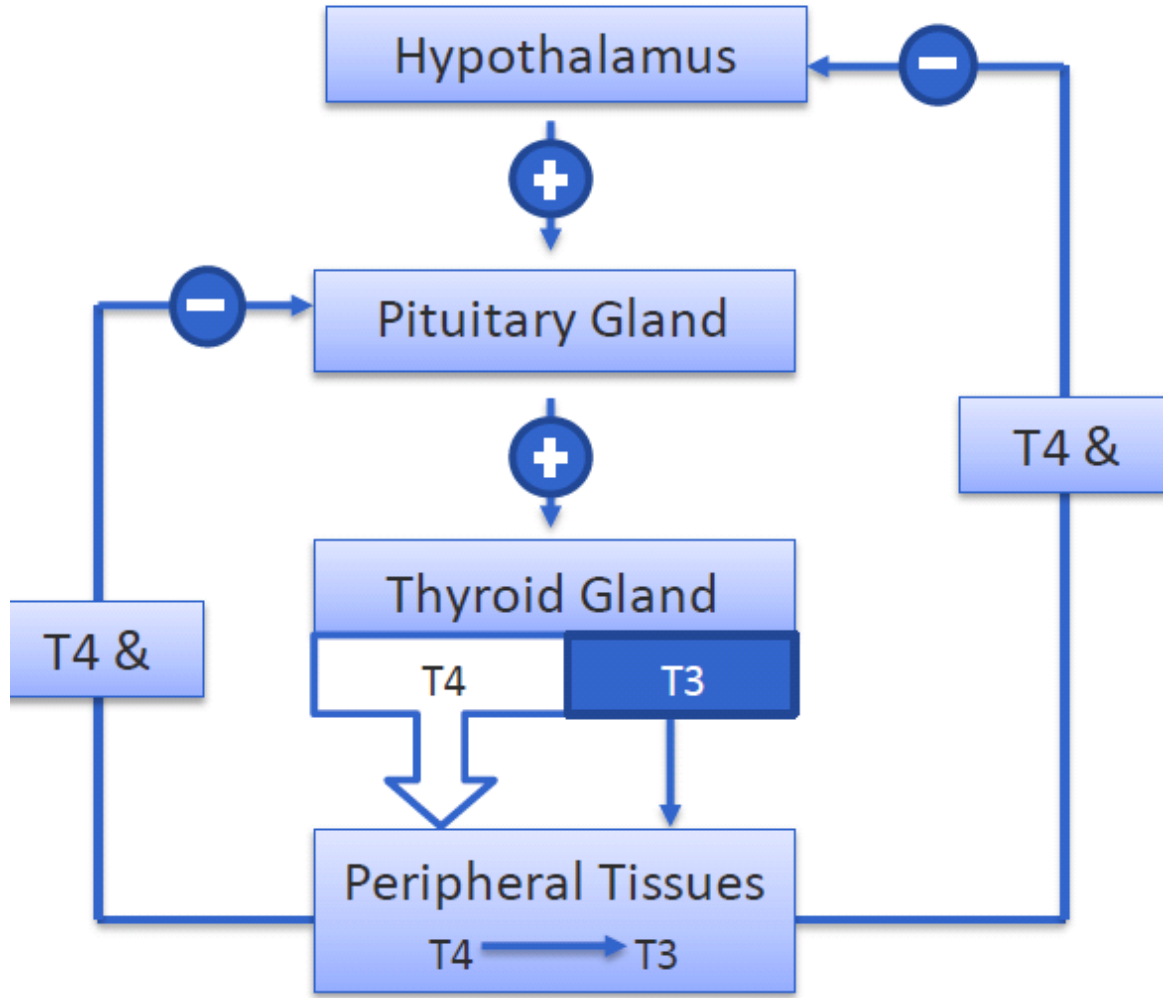
باعتبار أن T4 و T3 غير منحلين في الماء لذلك يرتبط 90-96% من الT4 و 99.6% من الT3 بشكل أساسي مع الغلوبولين الرابط للثيروكسين Thyroxine Binding Globulin TBG يرتبط الباقي من الT3 و T4 مع بروتين الالبومين و الترانسثيريتين TTR. تبلغ نسبة T3 الحر في الدوران 0.4% و هو الذي يؤثر مباشرة على المستقبلات النووية النوعية محفزاً تأثيره البيولوجي و يبلغ نسبة T4 الحر في الدوران 0.04%. يستقلب 80-85% من T4 إلى T3 بواسطة الإنزيم نازع لليود Deiodinase لان T3 اكثر فعالية من T4 يوجد ثلاثة أنواع من الإنزيم نازع لليود حيث Deiodinase 1 (الموجود في الجهاز المركز العصبي و الغدة النخامية و القلب و العضلات الهيكلية)، Deiodinase 2 (يوجد بوفرة في الكبد و الكلية) يعملان على نزع ذرة اليود في الموقع 5 فنحصل على T3 أما Deiodinase 3 هو يبطل تأثير الثيروكسين بنزع ذره اليود من الموقع 5 فنحصل على rT3 غير الفعال.

3- أهم تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية:

تنظم هرمونات الدرق العديد من العمليات الفيزيولوجية و الإفرازية و النمائية في الجسم، و تقوم على المستوى الجيني بتنظيم انتساخ العديد من المورثات و تمتلك هرمونات الدرقية التأثير على العمليات الاستقلابية كاستقلاب البروتينات و الشحوم و السكريات و تنظم درجة حرارة الجسم و توليد الحرارة ، و يمتلك تلك الهرمونات تأثيرا على نمو العظام و تطور الجهاز العصبي المركزي، تنظم كذلك النتاج القلبي و استهلاك الأوكسجين ، و تحرض على اصطناع بروتينات نوعية ، وتنظم عوامل نمو النسيجية عديدة مثل Epidermal growth factor, Nerve growth factor و أخيرا تؤثر على المزاج و الحالة النفسية و السلوك.

4- تنظيم صنع و إفراز الهرمونات الدرقية:

تخضع هرمونات الغدة الدرقية لسيطرة محور وطاء - نخامى . يقوم الوطاء بإفراز الهرمون المطلق و المغذي للدرقية TRH ليحث بدوره إفراز الهرمون المنبه للدرقية TSH الذي يفرزه الفص الأمامي للغدة النخامية . أما الدوبامين و سوماتوستاتين و السيبتوكينات فهم هرمونات وطاءية مثبطة لإفراز ال TSH. و يقوم TSH بدوره على حث الغدة الدرقية على اصطناع و إفراز هرموناتها (T4, T3) . إن تركيز الهرمونات الدرقية في الدم ينظم بواسطة عقدة التلقيم الراجع السلبى الخاضعة لسيطرة المحور وطاء- نخامى . التأثير الأساسى لهرمونات الدرق يكون من خلال تخفيض استجابة مغذيات الدرق الموجودة الغدة النخامية للهرمون الوطاءى TRH. إن استجابة مغذيات الدرق النخامى لل TRH تعتمد على تركيز الهرمون الدرقى فعندما ينخفض تركيزها يتزايد حينها عدد مستقبلات ال TRH و بالتالى يزداد اصطناع ال TSH في النخامى و العكس صحيح.



كما أن عقد التقييم الراجع السلبي المنظمة لل TSH تكون خاضعة لعوامل أخرى تصنف بخارجية و داخلية . إن إفراز ال TSH يكون على شكل نبضات يختلف تواترها أثناء اليوم حيث تبلغ قمتها في منتصف الليل . كما أن الحرارة الخارجية يمكن أن تعدل من إفراز ال TSH و ذلك بالتأثير على إفراز الهرمون الوطائي TRH، فالتعرض إلى البرد لأكثر من 24 ساعة يؤدي إلى ارتفاع تركيز الهرمونات الدرقية في البلازما و بالتالي على زيادة سرعة الاستقلاب و إلى زيادة حرارة الجسم الداخلية. إن تناول جرعات دوائية من القشرينات السكرية كمضادات للإلتهاب قد يؤدي إلى تثبيط إفراز الهرمونات الدرقية عن طريق تخفيض إفراز ال TSH بسبب تخفيض الاستجابة لل TRH و على العكس فإن الاستروجينات تملك التأثير المعاكس حيث تزيد من إفراز ال TSH و بالتالي زيادة نشاط الغدة الدرقية. الجدول التالي يعرض التراكيز السوية لهرمونات الغدة الدرقية.

التركيز	T4	T3
الإجمالي	12-5 µg/dl (150-60 nmol/L)	80-190 ng/dl (1-3 nmol/L)
الحر	0.04% حر 2-0.7 ng/dl -10 pmol/L (26)	0.4% حر 480-260 ng/dl (3-8 pmol/L)
المرتبط بالبروتين	96-90% يرتبط مع الـ TBG	99.6% يرتبط مع الـ TBG
الإنتاج اليومي	من الغدة الدرقية.	* 85-80% من نزع يود الـ T4 في النسيج المحيطية (كبد، كلية، عضلات،...) * 20-15% من الإفراز الدرقي.

5- القياسات الكيميائية الحيوية للهرمونات الدرقية:

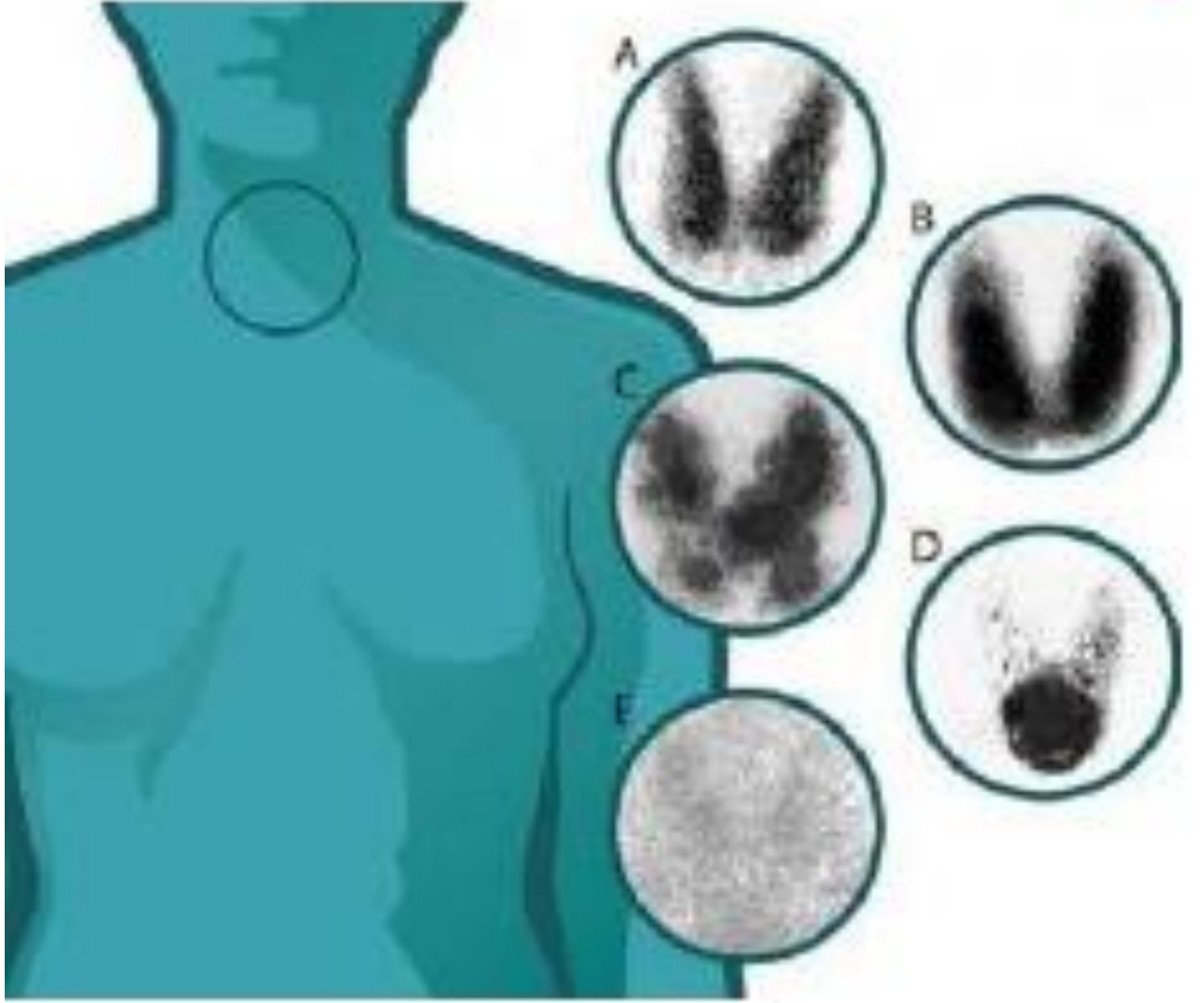
إن معايرة تراكيز الهرمونات الدرقية (serum free T4 و serum free T3) في الدم يطلق عليه الاختبار الوظيفي الدرقي (TFTs) Thyroid function tests كما تعتبر معايرة الهرمون TSH دليل آخر لاختبار الوظيفة الدرقية ، و قد يُطلب أيضاً إجراء اختبارات خاصة تتضمن عيار الأضداد الذاتية (Anti TSH receptor antibodies, Anti TPO antibodies) و غلوبين الدرق Tg. الجدول التالي يبين اختبارات وظائف الدرق لكشف الأمراض الدرقية على سبيل المثال :

الاضطراب	FT ₃	FT ₄	Serum TSH
فرط نشاط درق أولي	مرتفع	مرتفع	منخفض غير قابل للكشف
فرط نشاط درق أولي تحت سريري	مرتفع ضمن الحدود السوية	مرتفع ضمن الحدود السوية	منخفض
الانسمام الدرقي T3	مرتفع	سوي	منخفض غير قابل للكشف
فرط نشاط درق ثانوي	مرتفع	مرتفع	مرتفع
قصور درق أولي	<u>سوي</u> إلى منخفض	منخفض	مرتفع
قصور درق أولي تحت سريري	سوي	سوي	مرتفع
قصور درق ثانوي	منخفض	منخفض	منخفض

6- فرط نشاط الدرقي :

- فرط نشاط الدرقي الأولي (خلل درقي) Primary Hyperthyroidism :
 - داء غريفز Graves disease بسبب خلل مناعي ذاتي على كامل الغدة
 - سلعة درقية سمية متعددة العقيدات : عدة أورام غدية في الدرقي تفرز كميات كبيرة من الهرمونات
 - ورم غدي و حيد سمي
 - إلتهاب الدرقي الحاد حيث في مراحله الأولى تتفرغ محتويات الغدة من الهرمونات الدرقي مما يؤدي لظهور حالة الانسمام الدرقي
 - فرط نشاط الدرقي الثانوي (خلل لا درقي) : ينتج عن ورم نخامي مفرزلل TSH و هو نادر الحدوث
- 7- قبط اليود المشع: يقوم الطبيب بإعطاء المريض كمية صغيرة من اليود المشع ثم قياس كميته في الغدة الدرقيّة بواسطة كاميرا مخصصة لتلك العملية و بناء على الصورة يحدد المرض
- يرتفع قبط اليود في كل من الحالات التالية:
- داء غريفز (الصورة B) ، السلعة الدرقيّة السمية متعددة العقيدات (الصورة C) و ورم غدي و حيد السمي (الصورة D).

- و ينخفض قبط اليود المشع من الغدة الدرقية عند إلتهاب الدرق تحت الحاد (الصورة E) ، فرط اليود ، قصور الدرق ، الانسمام الدرقي.



الهرمونات المنظمة لاستقلاب الكالسيوم

1- الكالسيتونين (CT) :Calcitonin

و هو هرمون ببتيدي مكون من 32 حمض اميني و يحوي في بنيته على رابطة ثنائي كبريت . يصطنع و يفرز من قبل الخلايا C في الغدة الدرقية كما يصطنع في نسيج أخرى مثل الرئة و الامعاء. تحتوي طليعة الكالسيتونين على 135 حمض أميني ، يزال عدد من الحموض الأمينية من نهايتي أمينية و الكربوكسيلية لطليعة الكالسيتونين لتعطي الشكل الفعال ، يقدر العمر النصفى للكالسيتونين في البلازما بعشر دقائق.

يتعرض إفراز الكالسيتونين بالتراكيز العالية من كالسيوم البلازما الشاردي ، حيث يقوم هذا الهرمون بخفض مستوى كالسيوم البلازما عن طريق:

✓ زيادة تثبيت الكالسيوم على العظام و إضعاف الارتشاف العظمي عن طريق تثبيط فعالية كاسرات العظم

✓ زيادة طرح الكالسيوم و الفوسفات عن طريق الكلية و ذلك بألية نقص عودة الامتصاص الانبوبي
✓ يزيد الكالسيتونين من الامتصاص المعوي للكالسيوم و الفوسفور

يحفز على تحرر الكالسيتونين كل من الغلوكاجون و القشرينات السكرية و الغاسترين مع أنه ما من دليل على أنهم من منظمات إفراز الكالسيتونين. أشارت الدراسات أن فيتامين D الفعال ينقص مستويات الكالسيتونين على مستوى الانتساخ.

آلية تأثير الكالسيتونين : يؤثر الكالسيتونين مع مستقبلاته المقترنة بالبروتين G (الموجودة في الكلية و الدماغ و كاسرات العظم) مؤديا هذا إلى تنشيط طريقين داخل الخلية هما : طريق الأدينيليل سيكلاز و طريق الفوسفوليپاز C

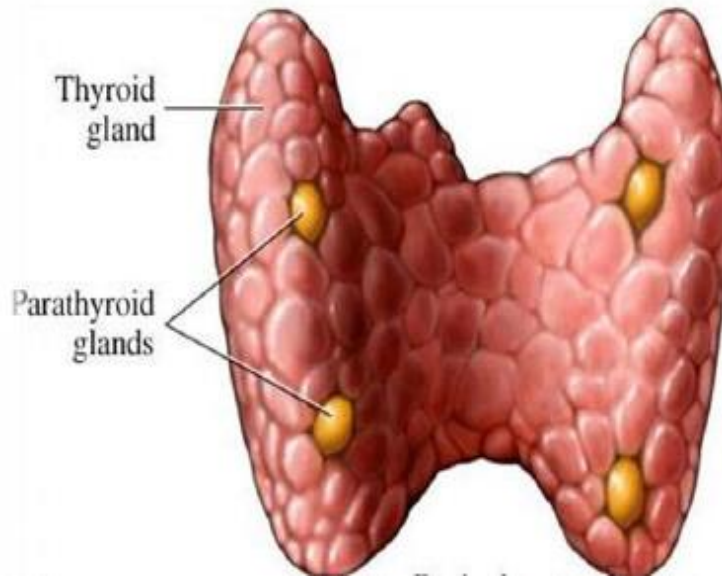
2- هرمون غدد جارات الدرق (PTH) :Parathyroid Hormone

هرمون ببتيدي مؤلف من 84 حمض اميني تكمن الفعالية الحيوية لل PTH في الثلث الواقع من الطرف الأزوتي للهرمون (الحموض الأمينية من 1-34) يصطنع هرمون من قبل الخلايا الرئيسية لجارات الدرق.

تتألف جارات الدرق مجهريا من بمطين خلويين وهما:

- الخلايا الرئيسية Chief cells و هو النمط الأكثر وجودا و يقوم بإفراز PTH (Parathyroid Hormone)

- الخلايا الحمضة Oxyphil.



■ اصطناع و إفراز هرمون الغدد نظيرة الدرق:

يصطنع هرمون PTH داخل الغدد نظيرة (جارات) الدرق بشكل قبل طليعة الهرمون Pre-prohormone و المؤلفة من 115 حمض أميني و التي تشطر داخل الغدة نظيرة الدرقية لتعطي طليعة الهرمون Pro-PTH المؤلف من 90 حمض أميني و يخزن في حويصلات الإفرازية للخلايا الرئيسية

لحين إفرازه في الدم . تلعب التسلسلات المحذوفة من ما قبل طليعة الهرمون و من طليعة الهرمون دوراً في توجيه الببتيد داخل الخلية. لا يتحكم في إفرازه أي هرمون موجه لغدة النخامية الامامية و إنما يتم تنظيم إفرازه اعتماداً على مستوى الكالسيوم الشاردي في الدم.. ينبع نقص الكالسيوم الغدد جارات الدرق لإفراز للهرمون في حين يثبط ارتفاع الكالسيوم آلية إفرازه و عليه فإن وجود ال PTH النشط حيويًا عندما يكون مستوى الكالسيوم البلازمي 10.5 mg/dl فأعلى هو مؤشر لفرط نشاط جارات الدرق. يمتلك ال PTH عمراً نصفياً قصيراً نسبياً و يستقلب سريعاً في الكبد و الكلية.

■ **تنظيم إفراز PTH:** يوجد على سطح الخلايا في جارات الدرق مستقبل مقترن مع بروتين G حساس للكالسيوم حيث يميز أيونات الكالسيوم خارج الخلية و ينقل الإشارة إلى داخلها عن طريق الفوسفو ليباز C الذي يؤدي إلى تشكيل دي أسيل الغليسرول و الاينوزيتول ثلاثي الفوسفات الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى رفع مستوى الكالسيوم الخلوي و تفعيل عوامل الانتساخ لانتساخ المورثة ال PTH. و بالتالي تخضع انتساخ المورثة PTH إلى تنظيم إيجابي أو سلبي تبعاً لمستويات أيونات الكالسيوم و الكالسيترول حيث إن تناقصهما يؤدي إلى تفعيل انتساخ مورثة PTH و العكس صحيح . وكذلك يؤثر التغييرات في تراكيز الفوسفات على إفراز ال PTH، كما يؤدي نقص مغنيزيوم الشديد في الدم إلى تراجع إفراز هرمون جارات الدرق أما النقص المعتدل فيؤدي إلى زيادة إفرازه.

■ **عمل هرمون جارات الغدد الدرقية:**

يتمثل التأثير الرئيسي لهرمون جارات الدرق إذا بزيادة تركيز الكالسيوم البلازمي و خفض تركيز الفوسفات البلازمي من خلال ثلاثة مستويات :

➡ على مستوى العظام : يتمثل دور ال PTH على العظام بنزع الكالسيوم و فوسفات العظام عن طريق ناقضات العظام و الخلايا العظمية عندما يكون الوارد الغذائي من الكالسيوم غير كافي ، حيث ترفع هرمون جارات الدرق معدل انحلال مطرق العظام الذي يتكون من الكولاجين، عديد السكريد المخاطي و الخلايا العظمية محرراً بذلك كل من الكالسيوم و الفوسفات.

✚ على مستوى الكلية : حيث يزيد طرط الفوسفات في البول من خلال إضعاف إعادة الإمتصاص النبيبية للفوسفات . و نقص إطراح الكالسيوم من خلال خفض عودة الامتصاص في النبيبات الذاتية و زيادة عودة الامتصاص في النبيبات القاصية مما يؤدي إلى خفض إطراح الكالسيوم الكلوي.

✚ تفعيل الفيتامين D3 (غير الفعال) في الكلية من خلال تثبيبه فعالية إنزيم هيدروكسيلاز حيث يؤثر الكالسيترول من خلال رفع درجة تأثير هرمون جارات الدرق على عودة الامتصاص الكلوي للكالسيوم

✚ على مستوى الأمعاء: يتمثل دور هرمون جارات الدرق على الأمعاء بزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء ، إنما بصورة ضعيفة من خلال تحريض زيادة اصطناع الكالسيترول الفعال حيث لتثبيبه امتصاص الكالسيوم و الذي يتم بتعزيز اصطناع بروتين الرابط للكالسيوم في الخلية المعوية يجب على فيتامين D الفعال أن تتواجد في الدوران العام.

هرمونات الغدد التناسلية Hormones of the Gonads

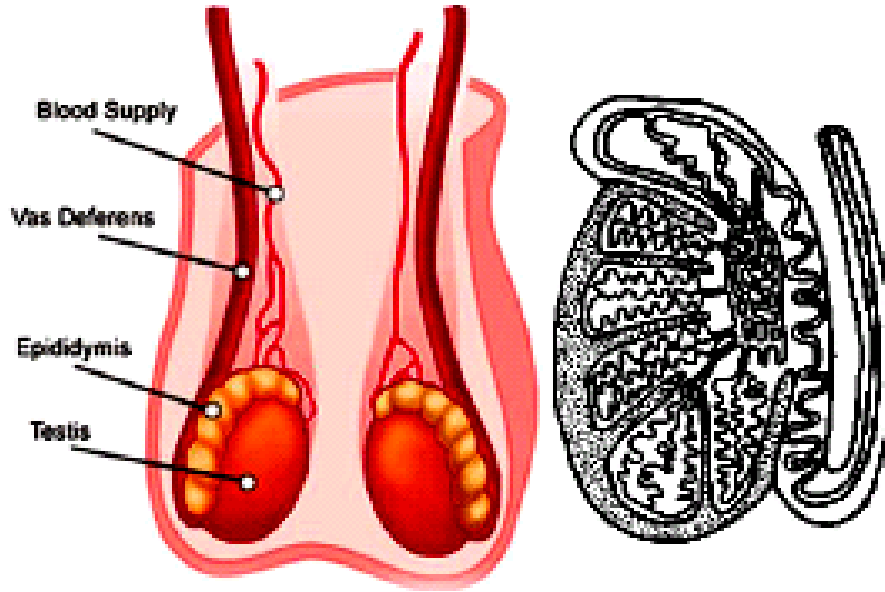
1- مقدمة:

الغدد التناسلية (الأَقْنَاد) هي أعضاء ثنائية الوظيفة حيث تنتج الهرمونات الستيرويدية الجنسية و الخلايا الجنسية. و هاتان الوظيفتان ذات علاقة قوية ببعضهما فالتراكيز الموضعية العالية من الهرمونات الجنسية ضرورية لتطور الخلايا المنسلية (الجنسية).ينتج المبيضان البويضات و الهرمونات الستيرويدية التالية الأستروجينات Estrogens مثل الأستروجين Estrogen، و البروجسترون Progesterone. في حين تنتج الخصيتان : النطاف و الأندروجينات Androgens مثل التستوسترون testosterone. و كما هو الحال في الكظر يجري إنتاج عدد من الستيروئيدات ، لكن فعاليتها قليلة سنذكرها لاحقاً. و يجري تنظيم إنتاج تلك الهرمونات بإحكام من خلال التقييم الراجع التي تتضمن النخامة و تحت المهاد و تعمل هرمونات الغدد التناسلية بآلية نووية مشابهة لآلية عمل الهرمونات الستيرويدية الكظرية .

2- الهرمونات التكاثر الذكورية:

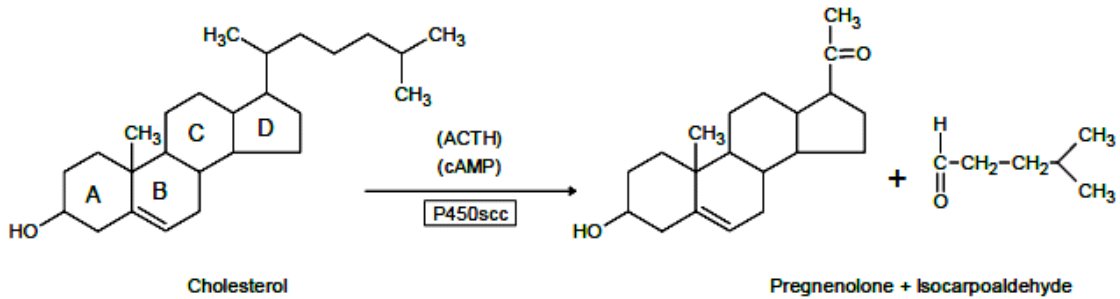
تنتج الخصيتان التستوسترون و الخلايا المنوية و تنجز هذه الوظائف بثلاثة أنماط خلوية متخصصة هي:

- ✓ الخلايا المنوية السلفية أو تدعى بزرعة النطفة Spermatogonia و خلايا جنسية أكثر تمايزاً المتموضعون في الأنابيب الناقلة للنطاف.
- ✓ خلايا لايديج (و تدعى أيضاً الخلايا الخلالية) Leydig Cell و التي تتبعثر في النسيج الواصل بين الأنابيب الملتفة الناقلة للنطاف ، و تنتج التستوسترون استجابة لهرمون الجسم الأصفر LH.
- ✓ خلايا سيرتولي Sertoli Cell التي تشكل الغشاء القاعدي للأنابيب الناقلة للنطاف و تقدم المناخ الملائم لتميز الخلايا الجنسية و نضجها . و يتنبه تكوّن الخلايا المنوية من قبل FSH و LH و يتطلب ذلك وسطاً يساعد على تمييز الخلايا الجنسية و لتركيز التستوسترون أكثر من الموجود في الجهاز الدوراني ويمكن تلبية هذه الحاجة من خلال العلاقة الوثيقة بين خلايا لايديج و النبيبات الناقلة للنطاف.



1-2- الاصطناع الحيوي للتستوسترون Testosterone biosynthesis:

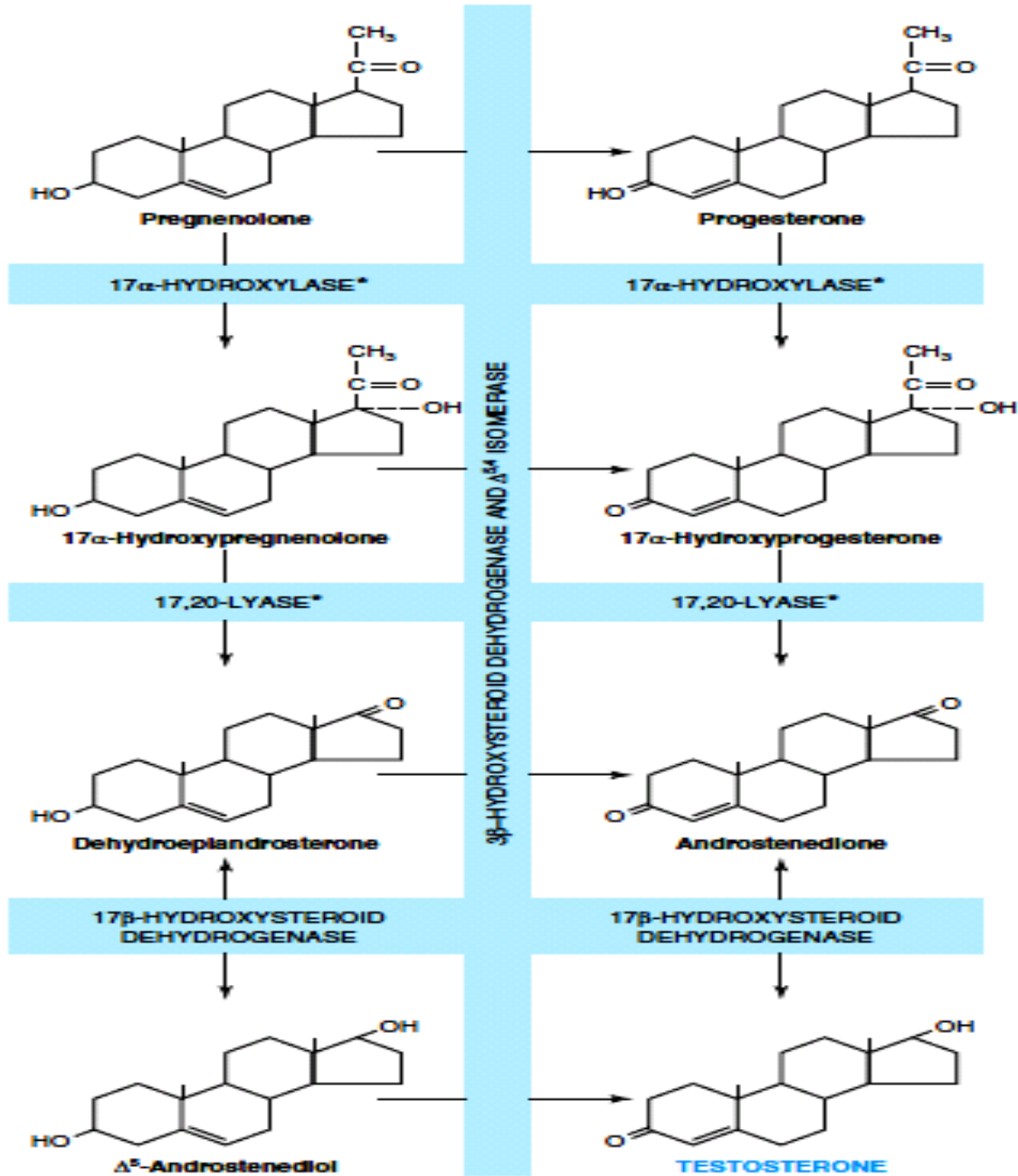
تتركب الأندروجينات الخصوية (Androstenedione, Dehydroepiandrosterone) في النسيج الخلالي من قبل خلايا لايدغ. و يكون الكولسترول هو الطليعة Testosterone, في النسيج الخلالي من قبل خلايا لايدغ. و يكون الكولسترول هو الطليعة المباشرة لسيترونييدات الغدد التناسلية (كما هو الحال بالنسبة لسيترونييدات الكظرية). و تكون الخطوة المحددة الأساسية هي وصول الكولسترول إلى الغشاء الداخلي للمتقدرات بواسطة بروتين النقل (RTAR) و تشطر السلسلة الجانبية للكولسترول بواسطة إنزيم P450 scc و يكون تحويل الكولسترول إلى بريغنينولون متطابقاً في الكظر و المبيض و الخصية إلا أنه في النسيجين الأخيرين يتعزز التفاعل ب LH بدلاً من ACTH.



يشارك في عملية اصطناع التستوسترون بدأ من البريغنينولون فعل خمس إنزيمات:

- i. نازع هيدروجين (3-OHSD) 3β -Hydroxystroid dehydrogenase
- ii. $\Delta^{5,4}$ Isomerase
- iii. 17α -Hydroxylase

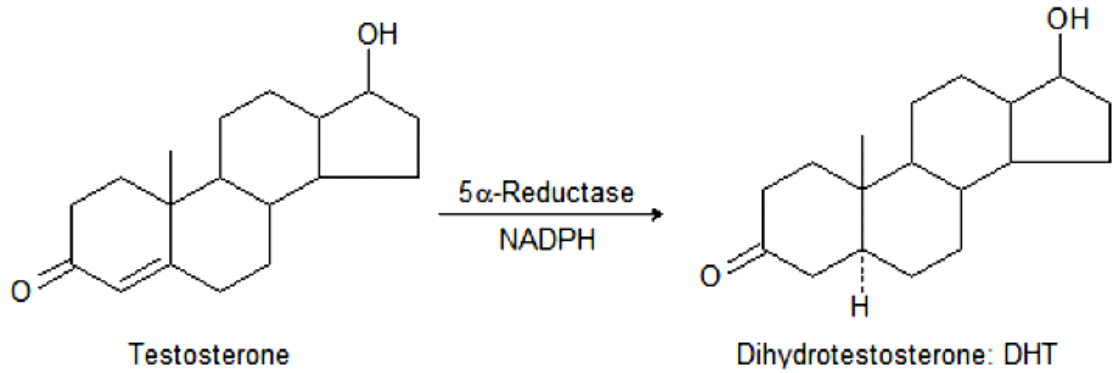
و يعرف هذا التسلسل بسبيل البروجسترون أو Δ^4 كما هو موضح في الجهة اليمنى من مخطط الاصطناع و يمكن أيضاً للبريغنينولون أن ينقلب إلى التستوسترون عن طريق تشكل ديهيدروايبي أندروسترون (أو Δ^5). كما هو مبين في الجهة اليسرى من مخطط الاصطناع. و يبدو أن طريق Δ^4 هو المفضل في الخصيتين عند الإنسان. يعد كل من أندروسترونديون و ديهيدروايبي اندروسترون من الأندروجينات الضعيفة أما التستوسترون فهو الاندروجين الأكثر أهمية من ناحية قوة التأثير و كمية الإفراز. تكون مستويات التستوسترون منخفضة جداً قبل البلوغ (أقل من 100 ng/ dl بالمقارنة للرجال البالغين 300-100 ng/ dl) و ترتفع بعد البلوغ سريعاً لتصل على مستوياتها الطبيعية . ينبه كل من FSH و التستوسترون اصطناع البروتين الرابط للاندروجين (ABP) Androgen Binding Protein و الذي يسهم في نقل التستوسترون في خلايا سرتولي. تمتلك معظم الثدييات (بما فيها الإنسان) الغلوبولين β (Globulin β) في البلازما الذي يربط التستوسترون بشكل نوعي و بجاذبية عالية نسبياً . وهذا البروتين الذي ينتج في الكبد يدعى الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي (Sex Hormone –Binding Globulin (SHBG و الالبيومين يربطان % 99-97 من التستوسترون في الدم ، فإن الجزء الحر الجائل (الفعال بيولوجياً) في الدورة الدموية يمثل جزءاً صغيراً من الهرمون الكلي. يوجد عدد من السيترويدات في الدم الوريدي الخصوي ، لكن التستوسترون هو الستيرويد الرئيسي الذي تفرزه الخصي عند البالغ . يبلغ معدل إفراز التستوسترون نحو 5 mg/ day عند الذكور البالغين الأسوياء و يبدو أن التستوسترون على غرار باقي الستيرويدات يتحرر حالماً يتم إنتاجه.



تفرز خصى الإنسان حوالي 50-100 ميكرو غرام من ثنائي هيدروتستوسترون Dihydrotestosterone (DHT) يومياً من خلال إرجاع الحلقة A في التستوسترون إلا أن معظم DHT يشتق من التحول المحيطي للتستوسترون و تصنع الخصى أيضاً كميات قليلة و لكنها هامة من β -17-استراديول (E2) و هو هرمون الجنسي الانثوي. إلا أن معظم E2 المنتج عند الذكر يشتق من عملية الأرمته (التحويل لمركب عطري) التي تجري في المحيط على التستوسترون و

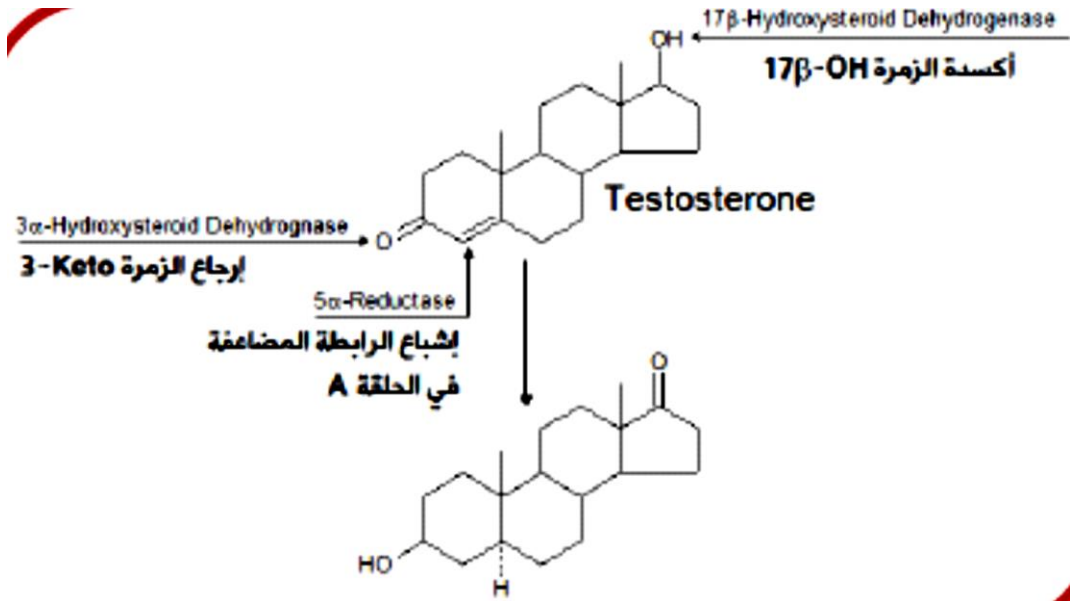
الأندروستيرويدون و يعتقد أن خلايا لايدغ و سرتولي و النبيبات ناقلة المنى تساهم في إنتاج E2 و لم يحدد بعد دور E2 عند الذكر و لكن يعتقد انه قد يلعب دورا في تنظيم FSH.

2-2- مستقلبات التستوستيرون: الناتج الاستقلابي الأهم للتستوسترون هو DHT، فهو الشكل الفعال للهرمون في العديد من الانسجة بما فيها الحويصلات المنوية و البروستات و الأعضاء التناسلية الخارجية خلال المرحلة الجنينية و بعض مناطق تحت الجلد و يبلغ محتوى البلازما من DHT عند الذكر البالغ حوالي عُشر محتوى التستوسترون (1/10) فالناتج الايومي لل DHT تقريبا 400 ميكرو غرام مقارنة مع 5 ميلي غرام من التستوسترون. و يتحفز التفاعل بإنزيم α -ريدوكتاز (α -Reductase) و يعتمد هذا الإنزيم على NADPH حيث يقوم الإنزيم بإشباع الرابطة المضاعفة بين C4 و C5. لذلك يمكن أن التستوسترون طليعة هرمونية حيث ينقلب إلى مركب أكثر فعالية (DHT) و يحدث معظم هذا الانقلاب خارج الخصيتين

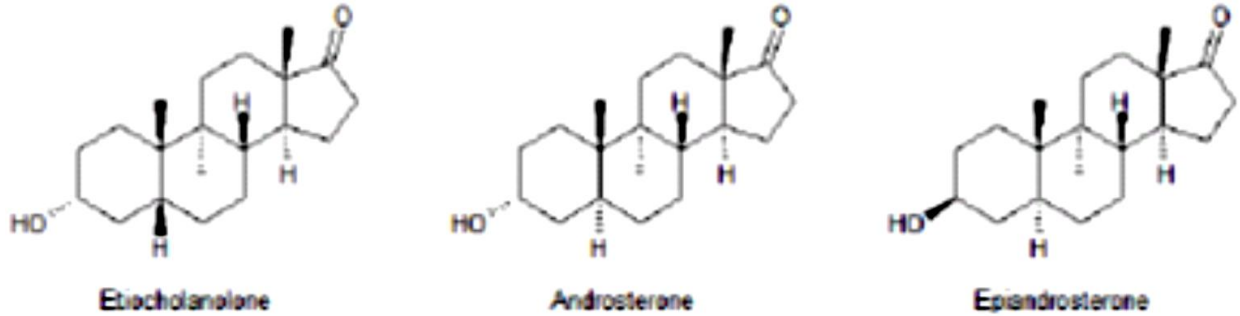


و تتحول نسبة مئوية قليلة من التستوسترون إلى استراديول بواسطة التعطير و هو التفاعل المهم بشكل خاص في الدماغ حيث أن هذه الهرمونات تساعد في تحديد السلوك الجنسي عند الحيوانات و ينتج أيضا من التستوسترون أندروجين آخر غير فعال هو الأندروستناديول. و عند الانتهاء من التستوسترون يتخلص الجسم من فعاليته تجنباً لبقاء تأثيره بشكل مستمر و ذلك بالتعديلات الآتية:

- ✚ إرجاع الزمرة 3-Keto
- ✚ إشباع الرابطة المضاعفة في الحلقة A
- ✚ أكسدة الزمرة β -OH 17



فتنتج ثلاثة مركبات عديمة الفعالية متماثلة من حيث الصيغة الكيميائية و مختلفة بالصيغة الفراغية (متماكبات) وهي: Etiocholanolone, Androsterone, Epiandrosterone



2-3- التنظيم الهرموني لعملية الإنطاف:

يفرز الوطاء هرمون GnRH ليرتبط مع مستقبلاته المقترنة بالبروتين G الموجود في الفص الأمامي للغدة النخامية مما يؤدي إلى إفراز LH و FSH حيث يرتبط الهرمون الملوتن مع مستقبلاته على خلايا لايدغ و يفعل الأدينيلات سيكلاز مؤديا إلى إنتاج cAMP وهذا الفعل يحسن نسبة تشطر السلسلة الجانبية للكولسترول و من ثم يتم اصطناع التستوسترون. بينما يفعل FSH الأدينيلات سيكلاز في خلايا سيرتولي محرزا إياها على إنتاج العديد من العوامل كالبروتين الإنهيبيين و البروتين الرابط للأندروجين ABP و الذي هو بروتين سكري و يفرز ABP في لمعة الأنابيب الناقلة للنطاف وفيهذه العملية ينقل التستوسترون الناتج من خلايا لايدغ في تركيز عال إلى موقع تكون النطاف . و تعتبر هذه الخطوة أساسية لأن المستويات الجهازية الطبيعية لا تدعم تكون النطاف. و كذلك يؤدي ارتفاع تركيز

FSH إلى زيادة حساسية خلايا لايدغ ل LH . يقوم كل من الأنهيين و التستوسترون بعملية التلقيح الراجع السليبي ل FSH و LH على الترتيب.

3-3- آلية عمل الأندروجينات:

يدخل التستوسترون الحر من خلال الغشاء السيتوبلازمي إما بالانتشار الفعال أو الميسر و تحتجز الخلايا الهدف التستوسترون و ذلك لان الهرمون ينضم لمستقبل داخل خلوي خاص. يوجد معظم الهرمون المحتجز في نواة الخلية ، على الرغم من وجود اختلافات من نسيج لآخر تحتوي سيتوبلازما العديد من خلايا الهدفية (وليس كلها) على إنزيم 5α -Reductase الذي يحول التستوسترون إلى DHT. هناك صنفا واحدا من المستقبلات لل DHT و التستوسترون و إن جاذبية المستقبل لل DHT تفوق جاذبيتها للتستوسترون. و مما يشرح أيضا كون ال DHT أكثر فعالية في بعض النسيج هو ارتباط مركب المستقبل DHT- بجاذبية أعلى إلى العنصر المستجيب للأندروجين . ارتباط المعقد أندروجين- مستقبل مع منطقة المعزاز في المورثة المستهدفة مغيرا من معدل انتساخها.

2-4- دور الأندروجينات:

تؤثر الأندروجينات على عدة عمليات فيزيولوجية معقدة حيث يساهم الأندروجين (و خاصة التستوسترون و DHT) في تطور الصفات الجنسية الثانوية و الأعضاء التناسلية و الإنطاف لدى الرجال و تمتلك الأندروجينات أيضا تأثيرات ابتنائية حيث تحرض على تمايز الخلايا الجذعية المتوسطة Mesenchymal stem cell إلى سلسلة مكونة للعضل (إذ تمتلك العضلات الهيكلية في الكتف و الصدر مستقبلات الاندروجين) و تحرض نمو الهيكل العظمي و نضجه و تحرض الاندروجينات على تكون كريات الحمر عن طريق تحريض إنتاج الاريتروبويتين Erythropoietin من الكلية و تساهم أيضا الاندروجينات في توزع و توضع الشحوم في منطقة الجذع و البطن (وهذا ما يفسر ظهور الكرش عند الرجال) و تثبط الاندوجين تمايز سليفة الخلايا الشحمية إلى خلية شحمية و كذلك تؤثر الاندروجينات في النمط السلوكي الذكري. تنبه الأندروجينات أيضا تنسخ الخلايا في بعض النسيج و يبدو أن كلا من التستوسترون و DHT و E2 متورطين في الانقسام الواسع و غير منضبط لخلايا البروستات و المؤدي إلى تضخم البروستات السليم و هي الحالة التي تصيب حوالي 75% من الرجال فوق 60 سنة و قد دخل في علاج هذه الحالة مثبطات 5α -Reductase.

3- الهرمونات التكاثرية الانثوية:

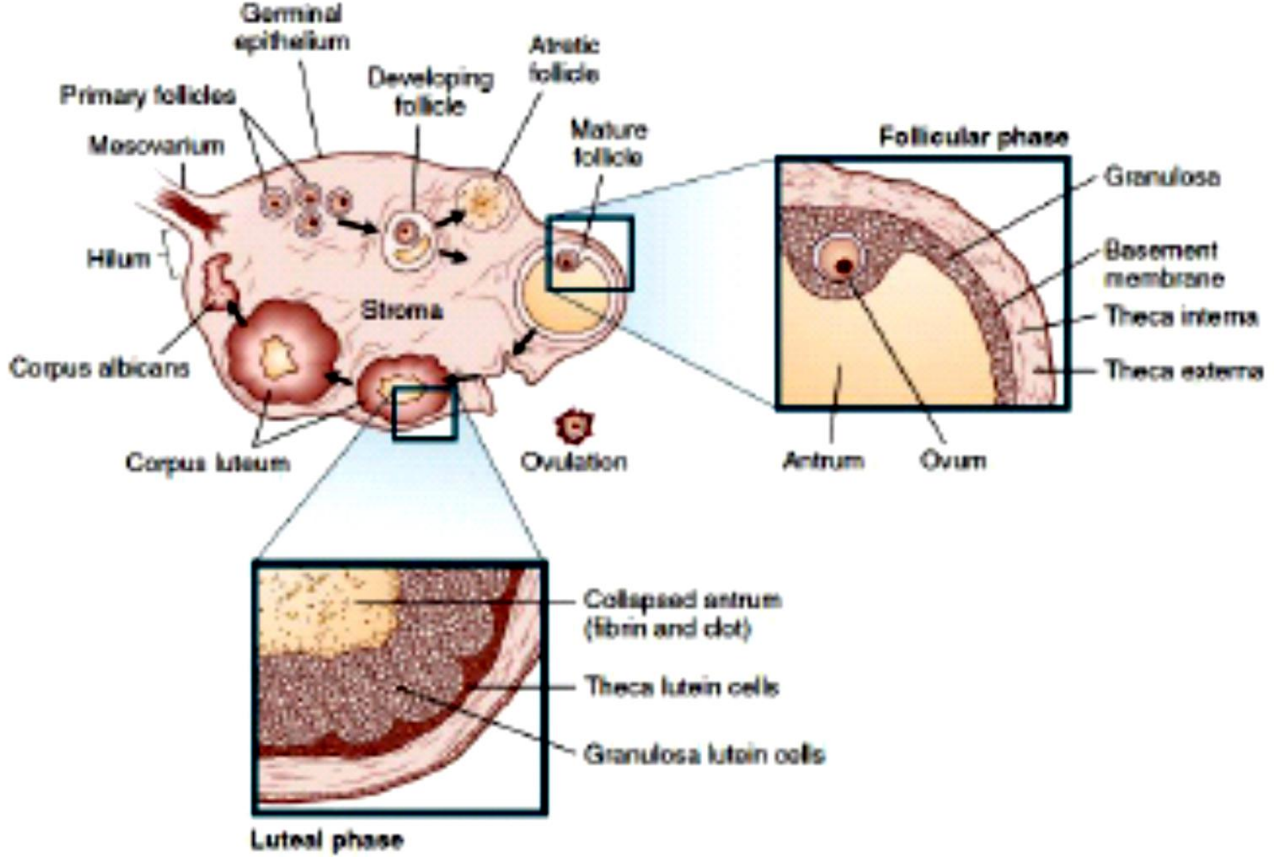
في البداية لنلقي لمحة تشرحية بسيطة على بعض مكونات جهاز التكاثر الانثوي:

● **المبيضان Ovaries:** يتوضع كل مبيض في تجويف صغير خلف الجدار الخلفي للرباط العريض على كل جانب من التجويف الصفاقي أو الباريتواني Peritoneal cavity تماما فوق الحافة الحوضية. و يتصل المبيضان مع نهايات أبواق فالوب المخملية fimbriated Fallopian tubes بواسطة أربطة خاصة . يكون المبيض بيضوي الشكل لونه أبيض و يزن 5-8 g. يكون المبيض مغلفا بكبسولة ليفية قاسية و يكون مؤلفا من لحاء أو قشرة خارجية Cortex و نخاع أو اللب Medulle. حيث يحتوي القشر (اللحاء) على الجريبات و بقايا الجريبات المتفجرة و المتضمنة في النسيج الليفى الوعائى. أما اللب فيحوي على الأوعية الدموية و السائل اللمفي و الاعصاب.

● **أنابيب فالوب Fallopian tubes:** تمتد من الرحم إلى المبيضين و هي ذات بنية اسطوانية تنتقل عبرها البيوض.

● **الرحم Uterus:** وهو عضو أجوف عضلي ذو جدار سميك يتألف من ثلاثة أجزاء: القاع Fundus ، و الجسم Body ، و العنق Cervix. تدعى البطانة المخاطية في جسم الرحم بطانة الرحم Endometrium تتخذ هذه الطبقة في كل دورة شهرية بانتظار حمل محتمل ، و تجرف إذا لم يحدث حمل.

يمثل الجريب الوحدة الوظيفية الأكثر أهمية في المبيض بما يحتوي عليه من خلايا جنسية و بما ينتجه من هرمونات ستيروئيدية. يوجد في المنطقة المحيطة من قشر المبيض – في بداية الدورة الشهرية – جريب مبكر يدعى الجريب البدئي Primordial follicle، حيث يتألف الجريب البدئي من خلية بيضية أولية Primary Oocyte محاطة بطبقة من الخلايا الحبيبية Granulosa Cells أو خلايا المحببة. تفصل الصفيحة القاعدية Basement lamina الخلية البيضية و الخلايا المحببة عن الخلايا السدوية Stromal Cells في المبيض. و يحيط بالصفيحة القاعدية الخلايا القرابية Theca Cells و التي تقسم إلى قسمين داخلية و خارجية . يتطور هذا الجريب البدئي ليعطي جريب غراف Carafian follicle و يتمزق الجريب غراف و تخرج البيضة Ovum فيما يعرف بالاباضة Ovulation و يتحول الجريب بعد الاباضة إلى جسم الأصفر Corpus luteum و إذا لم يحدث حمل خلال 2 ± 14 يوما تقريبا يتحول الجسم الأصفر إلى الجسم الأبيض Corpus albicans و يضمحل

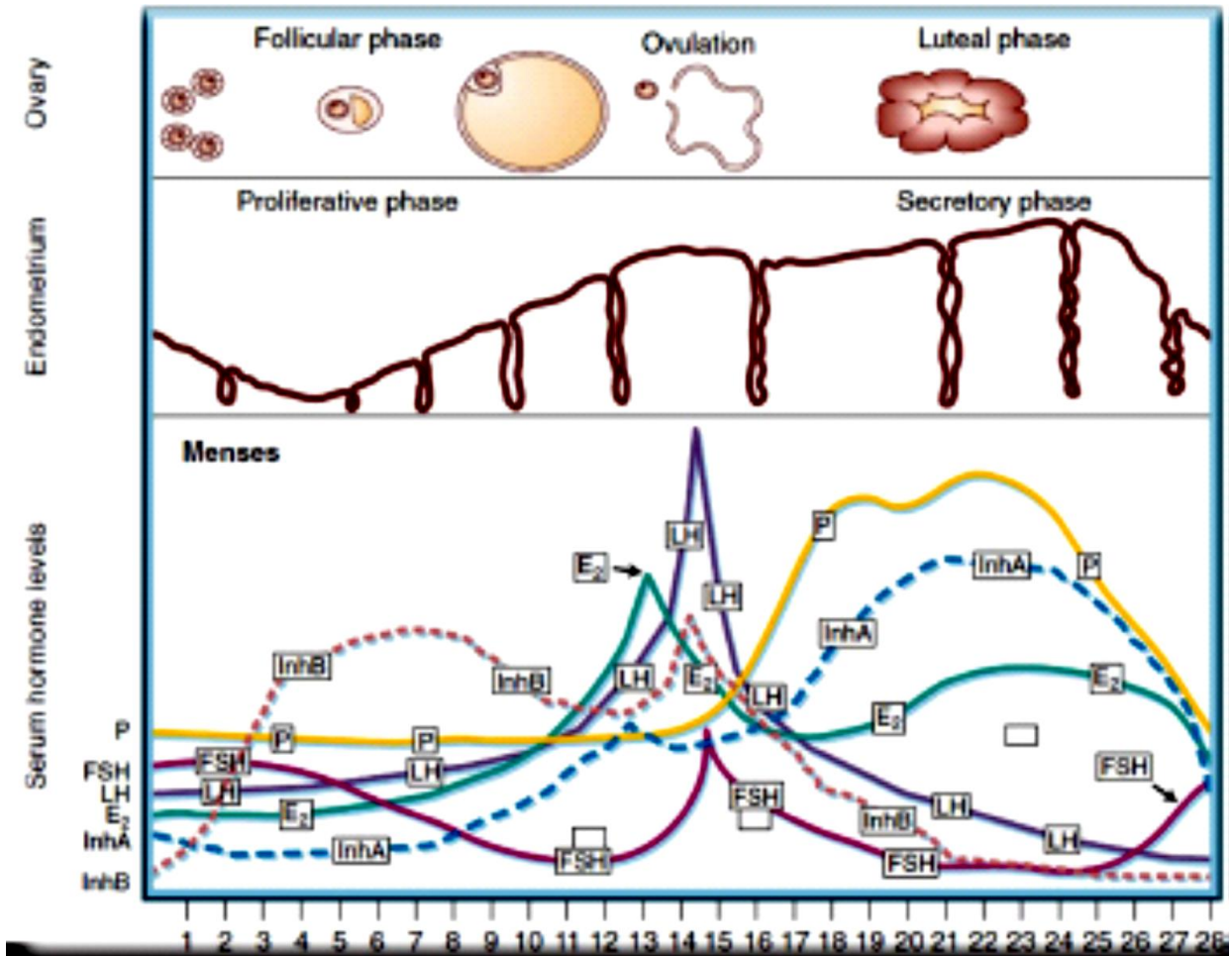


1-3 الدورة الشهرية أو الحيضية Menstrual Cycle:

تبدأ الدورة الشهرية عند الأنثى في عمر ال 16 سنة ، أن المدة المتوسطة للدورة الشهرية عند الأنثى تكون تقريبا 28 يوم . عند 95% من النساء يتفاوت طول الدورة بين 25-34 يوماً . هذا التفاوت ناجم على الأغلب عن الاختلاف في طول الجريب الأول من الدورة الشهرية ، أما الطور اللوتيني يكون عادة . يوم 14 يظهر المبيض نشاطاً دورياً على عكس الخصية التي تكون تقريباً على حالة ثابتة من النشاط. بينما تتفاوت إفرازات الهرمونات تبعاً للأطوار المختلفة في الدورة الحيضية .

- في اليوم الأول من الدورة الشهرية : يتناقص إفراز الاستروجين و البروجسترون و الأنهيبيين في نهاية الطور الأصفر مما يؤدي إلى ارتفاع في FSH قبيل و أثناء الحيض (في حال عدم الحمل) نتيجة لخسارة تأثير التلقيح الراجع السلبي. يحفز ال FSH المتزايد نمو و تمايز مجموعة من الجريبات في مراحل مختلفة من التطور و هذا بدوره يزيد من إنتاج الهرمونات الستيرويدية في المبيض في الطور الجريبي ، حيث يحتاج المبيض كلا لامن هرموني FSH و LH لإنتاج الهرمونات الستيرويدية الجنسية . ف ال LH يحرض خلايا القرابية على إنتاج البروجسترون و الاندروجينات. ثم يحول

الـ FSH الاندروجينات في الطبقة المحببة إلى الاستراديول. و في هذا الحين تتناقص مجموعة الجريبات ليبقى جريب واحد مسيطر يتابع تطوره حتى يصل إلى النضج الكامل و الإباضة.



- مرحلة الإباضة: تتطلب هذه المرحلة إلى رفع الجريب إلى سطح المبيض لإفراغ محتواه و إلى إنشاء مستقبلات لـ LH في الخلايا الحبيبية للجريب. في هذه المرحلة تصل تراكيز الاستراديول E₂ في الدم إلى قيم مرتفعة و خلال 24-48 ساعة بعد الإنتاج البالغ الذروة للاستراديول ينقلب تأثير الاستراديول إلى إفراز الغونادوتروفين LH بألية التلقيم الراجع السلبي إلى تلقيم راجع ايجابي على الفص الأمامي للغدة النخامية . و بالتالي يؤدي على إفراز أعظمي لـ LH و تحدث الإباضة بعد 9-12 ساعة بعد الذروة للإفراز الـ LH.

- بعد الإباضة: يعاد تشكيل الجريب الفارغ و هذا بدوره يلعب دوراً مهماً في الجزء الثاني أو في طور اللوتيني Luteal phase من الدورة الحوضية . الخلايا المحببة و القرابية المتبقية بعد انفجار الجريب تتكاثر لتشكل الجسم الأصفر هذا الطور يسيطر عليه البروجسترون و كميات ضئيلة من الاستراديول التي يفرزها الجسم الأصفر . هذه الهرمونات تؤثر على مغذي المناسل النخامي ، و بالتالي على إفراز الغونادوتروفين (FSH , LH) وفق آلية التلقيح الراجع السلبي و بالتالي انخفاض إفرازهما . و في غياب الإخصاب يتحلل الجسم الأصفر و يعزى هذا إلى احتمال نقصان كمية ال LH اللازمة للحفاظ على الجسم الأصفر . بالنتيجة ينخفض تركيز البروجسترون و الاستروجين الذي يفرزه الجسم الأصفر و هذا الانخفاض في تركيز الستيروئيدات يؤدي إلى خسارة التلقيح الراجع السلبي و بالتالي ارتفاع انتقائي في إفراز FSH و إعادة إنشاء جريبات جديدة لتبدأ دورة جديدة.

يحدث الحيض تحت تأثير الستيروئيدات على بطانة الرحم ، حيث خلال الطور الجريبي تتكاثر خلايا بطانة الرحم و تكبر الغدد و تصبح بطانة الرحم غنية بالأوعية الدموية، لذلك يطلق على هذه المرحلة مصطلح الطور التكاثري في الدورة الرحمية. أن إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر يزيد من سماكة بطانة الرحم لاو يزيد من إفراز سائل يغذي البويضة الملقحة و يساعد على التعشيش و هذا الطور يدعى بالطور الإفرازي لبطانة الرحم ، و في حال حدوث التلقيح تقوم المشيمة بإفراز البروجسترون و في غياب الإخصاب يختفي دعم الستيروئيدات لبطانة الرحم نتيجة تحلل الجسم الأصفر و تنقلص الأوعية الدموية التي نمط ضمن خلايا بطانة الرحم فتقطع التغذية عن هذه الخلايا و تنفصل بطانة الرحم و يحدث الحيض. هناك عدة علامات للغشارة على حدوث الإباضة و منها: معايرة ال LH في البول ، ارتفاع درجة حرارة الجسم الطفيفة نتيجة لإفراز البروجسترون بعد الإباضة، بعض النساء تشعر بالآلم في البطن و هذا الألم يدوم من عدة دقائق إلى ساعتين حول وقت الإباضة.

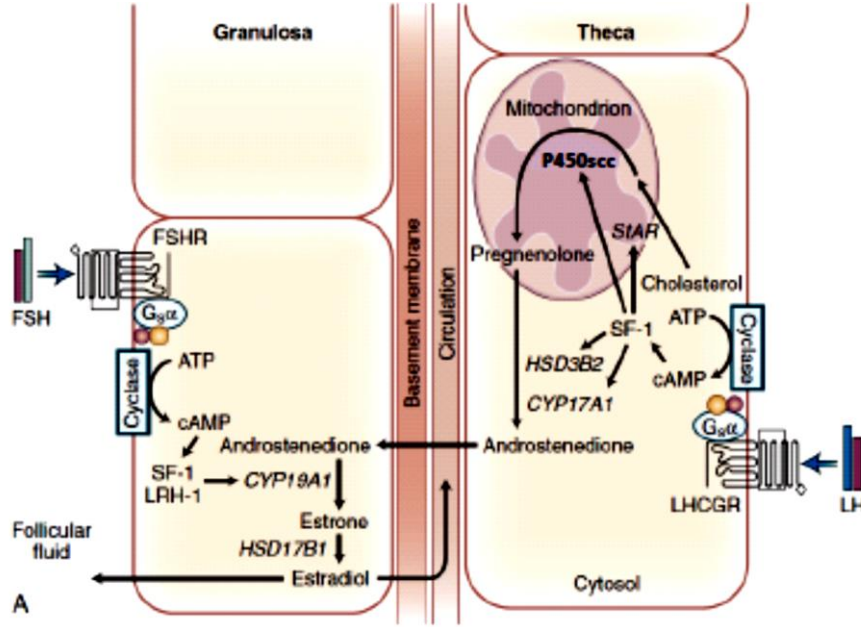
2-3 اصطناع الهرمونات الأنثوية في المبيض:

في المبيض يت بشكل أساسي اصطناع الاستروجين (الاستراديول) و كميات ضئيلة من التستوستيرون ، كما يتم إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر. اصطناع الإستروجين يتم في جريب المبيض الذي يتكون من خلايا القرابية و خلايا الحبيبية.

❖ في الطور الجريبي:

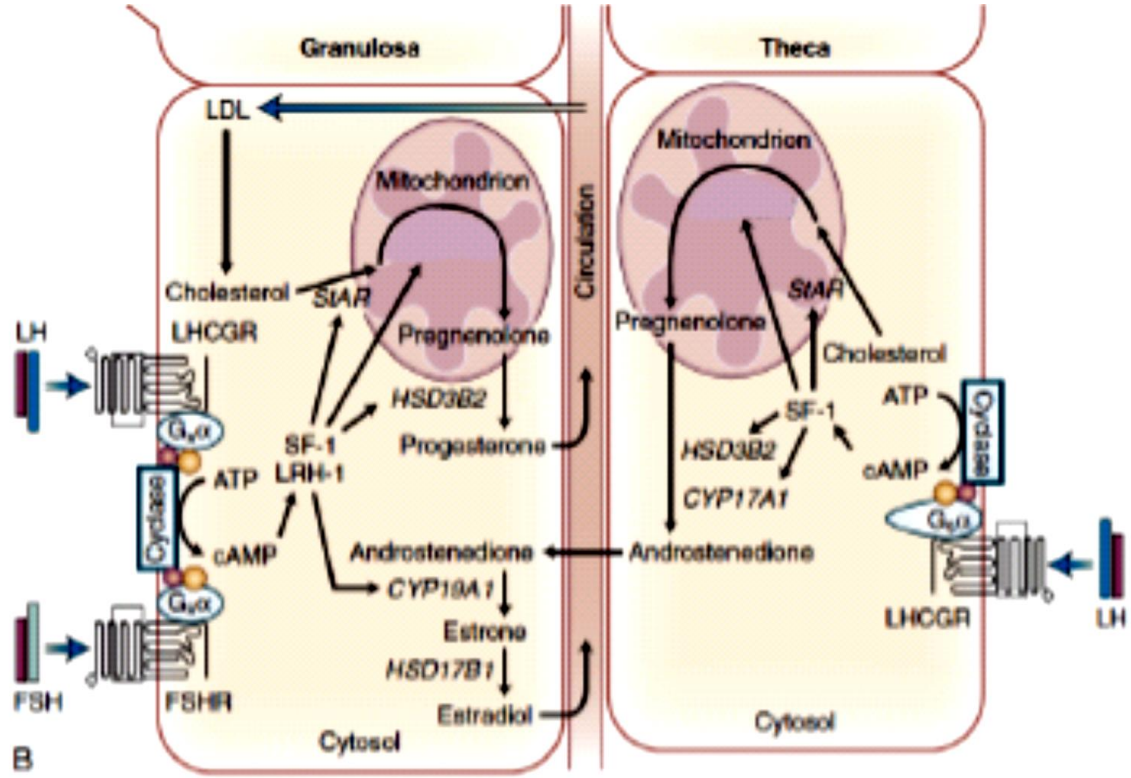
يؤثر ال LH على مستقبلاته في الخلايا القرابية Theca Cells و تكون مستقبلاته من النوع المرتبط ببروتين G فيتنفعل الأدينيليل سيكلاز الذي يتوسط تحول ATP إلى cAMP الذي بدوره يفعل عامل المولد للستيروئيد SF-1 Steroidogenic factor الذي يعمل على ثلاث محاور:

- ينشط اصطناع البروتين StAR الذي يحفز دخول الكولسترول إلى المتقدرات الخلية القرابية
- اصطناع P450 Scc: الذي يحول الكولسترول إلى بريغينولون في المتقدرات ثم يخرج البريغينولون بعدها إلى السيتوبلازما ليتابع تفاعلات الإصطناع إلى هرمونات الأنثوية النهائية
- اصطناع الإنزيمات المسؤولة عن تحول البريغينولون على اندروسترونديون (إندروجين ضعيف) ينقل جزء منه إلى الدوران و جزء الآخر إلى الخلايا المحيطة المجاورة



تكون الخلايا المحيطة في الطور الجريبي غير متميزة و لا تحتوي على المتقدرات و يقتصر دورها على تحويل اندروسترونديون إلى الاستراديول حيث عند ارتباط الهرمون FSH بمستقبلاته المرتبطة ببروتين G يؤدي إلى انتقال الإشارة إلى داخل الخلية المحيطة و تفعيل أدينيل سيكلاز و بدورة يرفع من تركيز cAMP فيفعل البروتين SF-1 و الذي يقتصر دوره في الطور الجريبي على اصطناع الإنزيمات الضرورية لتحويل الأندروسترونديون إلى إسترون (استروجين ضعيف) ثم إلى استراديول (استروجين قوي)

❖ في الطور الأصفر:



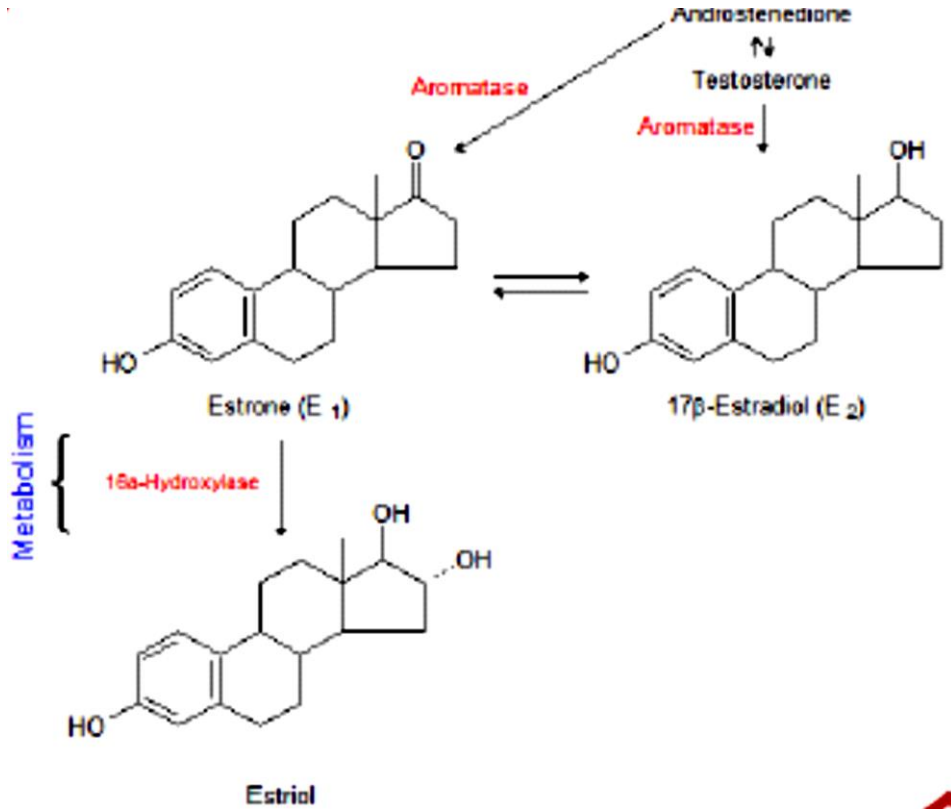
في هذه المرحلة تتمايز الخلايا بشكل أكثر حيث تتحول الخلايا القرابية إلى خلايا قرابية أصفرية زو كذلك الخلايا الحبيبية إلى خلايا حبيبية أصفرية التي تحتوي في داخلها على منقدرات. يرتبط الهرمون الغونادوتروفين - هرمون LH- بمستقبلاته في كلا النوعين من الخلايا (القرابية و المحببة) سيؤدي إلى دخول LDL الحامل للكوليسترول بكثرة فيقوم البروتين Steroidogenic Acute regulatory (protein) StAR (protein) بادخال الكوليسترول إلى داخل المنقدرات كي يستقلب إلى بريغينينولون ثم يخرج إلى السيتوبلازما ليتحول إلى:

- i. أندروسترونديون في الخلايا القرابية و ثم ينتقل إلى الخلايا الحبيبية و يتابع تفاعلاته متحولاً إلى استراديول و ينطلق إلى الدوران.
- ii. بروجسترون في الخلايا الحبيبية Granulosa Cells و يقف عند هذه الخطوة و يفرز إلى الدوران و لذلك نلاحظ ارتفاع تركيز البروجسترون في الطور الأصفر.

3-3 الاصطناع الحيوي للاستروجينات و استقلالها:

تستطيع خلايا القرابية الناضجة في مرحلة ما قبل الاباضة اصطناع الاستراديول ، حيث يتحول التستوستيرون إلى استراديول بتحول الحلقة الهيدروكربونية إلى حلقة عطرية بتوسط إنزيم

Aromatase و يستقلب الاندروسترونديون إلى استرون Estrone بتوسط إنزيم Aromatase و من ثم إلى استراديول يستمر إفراز الاستراديول هذا حتى بعد الإباضة عندما تتحد خلايا القرابية بالجسم الأصفر . حيث تنفذ الاندروجينات عبر غشاء الجريب إلى طبقة الخلايا الحبيبية و في هذه الطبقة تتحول الاندروجينات تحت تأثير ال FSH إلى إستروجينات و بشكل أساسي إلى الاستراديول. حيث يتم استقلاب الاندروسترونديون إلى الاسترون بتوسط إنزيم أروماتاز و من ثم إلى الاستراديول بفعل الأنزيم 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase



تضم عائلة الاستروحين (الستيروئيدات C18) كلا من الاستراديول و الاسترون و الاسترول ، حيث الاستراديول هو الستيروئيد الأكثر أهمية الذي يفرزه المبيض بسبب فعاليته الحيوية و وظائفه المتعددة ، ينتقل في الدوران مرتبطاً بالألبومين (تقريباً 60% منه) و 30% منه مرتبطاً مع الغلوبولينات الرابطة للهرمونات الستيروئيدية SHBG (الستيروجينات تكون في البلازما مرتبطة 97% مع الألبومين و الغلوبولينات الرابطة للهرمون الجنسي) يستقلب الاستراديول بسرعة في الكبد متحولاً إلى الاسترون بواسطة إنزيم 17- β -Hydroxy-steroid dehydrogenase . يعود جزء من الاسترون إلى الدوران ليستقلب من جديد على الاستراديول عن طريق 16- α -hydroxyestrone ، او يتحول الاسترون إلى 2-ميتوكسي أسترون عن طريق هيدروكسي إسترون و يطلق عليه أيضاً اسم كاتيكول

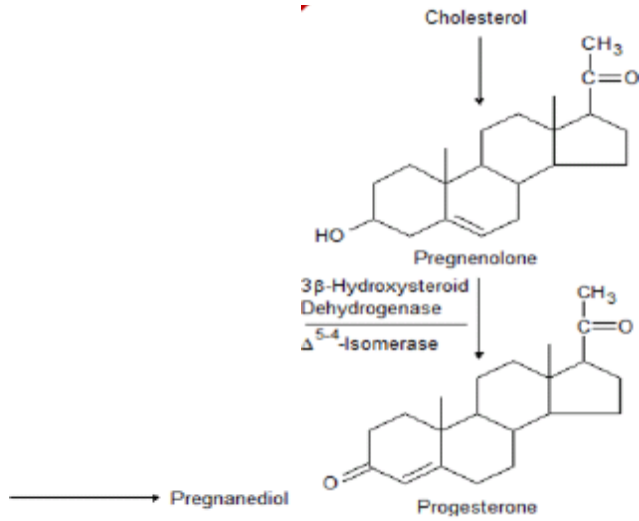
إستروجين و ذلك بفعل الانزيم Catecho-O-methyltransferase . المستقلبات الأخيرة يمكن أن تتشكل في الدماغ و هذه المركبات ترتبط بالسلفات أو الغلوكورونيد قبل أن تطرح عن طريق الكلية.

دور الاستراديول الفيزيولوجي: يلعب الاستراديول و ظائف حيوية في الجسم منها:

1. ينظم الاستراديول إفراز موجهة الغدد التناسلية
2. يحرض علة تطور الصفات الجنسية الثانوية عند المرأة
3. يحرض على تكاثر الخلايا الظهارية و الخلايا السدوية في بطانة الرحم كما يؤثر على مخاطية عنق الرحم
4. يعمل الاستراديول مع FSH و LH على تطور الجريب و حدوث الإباضة
5. يساهم الاستراديول مع البرولاكتين في نمو الأقنية في أنسجة الثدي خلال البلوغ
6. يثبط الاستراديول ارتشاف العظم و يزيد من فعالية بانيات العظم و بالتالي يحمي الإناث من خطر هشاشة العظام قبل سن اليأس ، أما بعده فيزداد احتمال اصابتها بهشاشة العظم ، بالنسبة للرجال فما يفسر صغر احتمال اصابتهم لهشاشة العظام مقارنة بالنساء هو أن كتلتهم العظمية أكبر
7. يزيد الاستروجين من اصطناع بعض البروتينات و بعض عوامل التخثر في الكبد
8. يؤثر الاستروجين على نعومة الجلد و نوعيته
9. يحمي الاستروجين النساء من الأمراض القلبية الوعائية بانقاص تركيز البروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL و زيادة البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL.

- البروجستيينات (السيترويدات C21) : و تضم هذه العائلة كلا مكن البروجسترون و البيريغينيولون و 17- هيدروكسي البروجسترون (ذو فعالية حيوية ضعيفة جداً)

البروجسترون : ينتج البروجسترون من الجسم الأصفر لدى المراه غير الحامل و من المشيمة خلال الحمل. يتحول الكولسترول على بريغينيولون داخل المتقدرات و في السيتوبلازما يخضع الأخير لعملية الأكسدة و مزامرة لنحصل على البروجسترون



يرتبط بشكل أساسي في الدوران مع الألبومين و كذلك مع الترانسكورتين Transcortin، و يستقلب مباشرة في الكبد حيث يتحول إلى Pregnanediol عم طريق 20-α Hydroxyprogesterone حيث يرتبط Pregnanediol بالغلوكوربيد في الكبد حتى يصبح قابلا للإطراح في البول.

دور الفيزيولوجي للبروجسترون:

1. ينظم البروجسترون إفراز موحمة الغدد التناسلية
2. يقوم البروجسترون بتهيئة بطانة الرحم لانغراس البويضة الملقحة حيث يؤدي إلى تمايز الخلايا الظهارية و
السدوية في بطانه الرحم
3. يحافظ البروجسترون على الحمل (أي على استمراريته) وذلك من خلال تنشيط التقلصات العضلية الرحمية و
بتثبيته لتشكيل العوامل الراضة للحمل ، كما يزيد من لزوجة مخاطية الرحم
4. يسبب البروجسترون رفع درجة حرارة الجسم الأساسية بشكل طفيف لدى المرأة.
5. يساهم البروجسترون مع البرولاكتين في تطور غدد الثدي
6. يعد البروجسترون مضادا لتأثير الاستروجين من خلال:

➡ زيادة استقلاب الاستراديول إلى الاسترون
➡ انقاص معدل اصطناع مستقبلات الاستراديول

➡ تحويل الاسترون إلى سترون سلفات (بزيادة فعالية إنزيم سلفاترانسفيراز) لي طرح عن طريق الكلية.

3-4 تنظيم إفراز الهرمونات الأنثوية :

ينبث GnRH المفرز من الوطاء على تحرر FSH و LH من الغدة النخامية الأمامية حيث يلعب FSH دوراً رئيسياً في تطور الجريب .و يحول FSH الأندروجين على استراديول في الخلايا المحببة بواسطة إنزيم الأروماتاز. بينما يقوم LH كذلك بعدة أدوار حيث يحفز اصطناع الأندروجينات في الخلايا القرابية ودورا في الإباضة و يحفز اصطناع البروجسترون في الخلايا الحبيبية . و وجدنا أن للاستراديول تأثير تلقيم راجع ايجابي اثناء الإباضة على إفراز LH و يكون هذا مهما ليحدث ارتفاع مفاجئ بتركيز ال LH ليسبب الإباضة و كذلك للاستراديول و البروجسترون تأثير التلقيم الراجع السلبى على كل من الوطاء و الغدة النخامية. وكذلك يؤثر الدوبامين سلبا على مستوى الوطاء على إفراز موجهاً الغدد التناسلية بعكس تأثير النورابينفرين. و يؤثر الانهيبيين سلبا على مستوى الغدة النخامية . و أخيراً يؤدي الاستراديول المنتج على زيادة في تشكيل عدد مستقبلات FSH على الخلايا الحبيبية.

هرمونات السبيل المعدي المعوي

الهرمونات المعدية المعوية مجموعة من الهرمونات الببتيدية التي تفرز من مجموعة من الخلايا المفززة الموزعة في النسيج المعدية المعوية و هي تملك تأثيرات تساهم في تنظيم الوظائف المختلفة للقناة الهضمية . تنتج الهرمونات المعدية و المعوية من قبل خلايا مبعثرة في السبيل المعوي المعدي اكثر مما هي مجتمعة في أعضاء متميزة كما في الغدد الصم المعروفة. يعرف حالياً أكثر من 30 ببتيدي يصطنع و يفرز من قبل الجهاز الهضمي جاعلاً إياه أكبر عضو صماوي في الجسم . يعمل العديد من الهرمونات المعدية المعوية كهرمونات تؤثر بالقرب من مكان إفرازها بالإضافة إلى كونها تحمل في الدم كهرمونات حقيقية.

❖ الغاسترين Gastrin:

ينتسخ الغاسترين على شكل قبل طليعة غاسترين Pre-progastrin تتألف من 101 حمض اميني يخضع بعدها للتعديل ما بعد الترجمة ليعطي عدة جزيئات فعالة حيويًا مثل G14, G17, G34. يفرز الفاسترين من قبل الخلايا G في مخاطية غار المعدة و في بصلة الأثني عشر و ينبت إفرازه عند وصول الطعام إلى المعدة (لا يتم إفرازه بشكل دائم) إذ يفرز أولاً إلى الدوران ثم يعود إلى الخلايا المستهدفة

ليحفز انتاج العصارات المعدية. يحرض الغاسترين الخلايا خارجية الإفراز في المعدة على إفراز الحمض و إفراز الببسين و العامل الداخلي في مخاطية المعدة و يزيد من حركة المعوية المعدية و يثبط إفراز الغاسترين بانخفاض قيمة ال PH حتى 2. قد يلعب الغاسترين مع عوامل أخرى دوراً في تكاثر الخلايا و تمايزها في الطريق المعدية المعوية و أوضحت التجارب أن الغاسترين يسبب تكاثراً في خلايا سرطان القولون المفترزة للمستقبل CCK-2 الذي يرتبط معه. فرط الغاسترين الدم Hypergastinemia يترافق مع حدوث القرحة المعدية.

❖ الغريلين Ghrelin:

يتألف الغريلين من 28 حمض أميني و يفرز من قبل المعدة فيحرض على تحرر هرمون النمو عن طريق المستقبل GHS-R و يلعب دوراً في تنظيم الشهية حيث لوحظ زيادة مستواه قبل الطعام و نقصان بعد هضم الطعام و يزداد إفرازه في الصيام و الشدة و هو من الاشارات المؤدية للشعور بالجوع حيث يؤثر على الوطاء محفزاً على تناول الطعام. يزداد مستوى الغريلين عند اتباع حمية لانقاص الوزن مما يعتقد بأنه السبب وراء صعوبة المتابعة في الحمية.

❖ السيكريتين Secretin:

السيكريتين هرمون ببتيدي يتألف من 27 حمض أميني. يفرز من قبل الغدد المخاطية للعفج من قبل خلايا S. يتحرض إفراز السيكريتين بكل من حموضة المعدة و أملاح الصفراء و الاغذية في اللعنة. و يثبط تحرر السيكرتين بالسوماتوستاتين. يحرض السيكريتين إفراز الماء و البيكربونات من البنكرياس و ينبه إفراز مولد الببسين Pepsinogen في المعدة و قد يتدخل في افراز إنزيمات البنكرياس. و يثبط السكريتين من إفراز الحمض في المعدة و من إفراز الغاسترين.

❖ الكوايسيتوكينين (البنكريوزيمين) Cholecystokinin (CCK):

هو هرمون ببتيدي تنتسخ مورثة ال CCK لتعطي طبيعة الهرمون مؤلف من 94 حمضاً أمينياً ، تخضع السلسلة الببتيدية لتعديلات ما بعد الترجمة لتعطي الأشكال الجزئية التالية:

CCK-83, CCK8, CCK-22, CCK-33, CCK-39, CCK-58 و يعد الببتيد المؤلف من 33 حمض أميني الأكثر توافراً في بلازما البشر يرتبط الكوايسيتوكينين مع مستقبلة CCK-A المقترن بالبروتين G الذي يوجد في : البنكرياس و المرلرة ، العضلات الملساء ، الجهاز العصبي المركزي، و الجهاز العصبي المحيطي. يحرض الطعام إفراز كوايسيتوكينين الذي يتمثل تأثيره في :

تنشيط الحركة المعدية المعوية و يزيد التقلصات الغازية و البوابية و يثبط إفراز حمض كلور الماء و يدعم فعل اليكريتين في إفراز البيكربونات من البنكرياس ، و زيادة إفراز الصفراء في الأمعاء، ينظم كوليستوكينين إفراز الإنزيمات البنكرياسية استجابة للوجبة و ينظم تقلص المرارة

❖ عديد الببتيد المثبط المعوي (GIP) Gastric Inhibitory Polypeptide:

هو هرمون بينيدي مؤلف من 42 حمض اميني ، يفرز من مخاطية العفج و الجزء العلوي من الصائم من قبل خلايا K و يثبط إفراز حمض كلور الماء و يقلل من إفراز العصارة المعدية و يعزز إطلاق الإنسولين المعتمد على الغلوكوز و يملك الهرمون السابق تاثيرات مهمة على استقلاب الشحوم في الخلايا الشحمية و يتجلى ذلك في تنشيط فعالية إنزيم ليبوبروتين ليباز الذي يؤدي إلى قبط الحموض الدسمة من قبل الخلايا الشحمية و ينشط الGIP من نمو الخلايا البنكرياسية بيتا و لكنه لا يؤثر في إفراز الغلوكاكون

❖ عديد الببتيد الفعال في الأوعية (VIP) Vasoactive Intestinal Polypeptide :

هرمون بينيدي يصطنع في الخلايا المثبطة للغدد في السبيل الهضمي و في المخ و الاعصاب المستقلة و يعزز من إفراز الأيونات و الماء من الأمعاء ، كما يتمتع بتأثير موسع وعائي محيطي ، يثبط العديد الببتيد الفعال في الأوعية من إفراز عصارة المعدة ، و ينقص مفعول الأستيل كولين.

❖ الببتيد العصبي Y3-36:

يفرز من قبل الخلايا المعوية بعد تناول الطعام حيث يثبط الشهية و يحرض الببتيد العصبي على إنتاج الصفراء و العصارة الهاضمة من البنكرياس.

❖ الببتيد الشبيه بالغلوكاكون: (GLP-1) Glucacon-Like Peptide-1:

يشكل هذا الهرمون صنفاً من الجزيئات يعرف بالانسيرين Incertins و هو عبارة عن جزيئات يترافق إفرازها مع إفراز الأنسولين من البنكرياسي و المحرض بتناول الطعام

وهو هرمون بينيدي يفرز من الخلايا الصماوية المعوية- L Enteroendocrine L-Cells التي توجد بشكل سائد في اللفانفي Ileum و القولون Colon كما يوجد بعض الانتاج لهذا الهرمون من بعض أنواع الخلايا السابقة الموجودة في العفج Doudenum و الصائم Jejunum. يعمل الهرمون GLP-1 على تحرض إفراز الأنسولين المعتمد على الغلوكوز ، تنشيط إفراز الغلوكاكون، تنشيط إفراز الحامض المعدي و تنشيط الافراغ المعدي يؤدي التأثير السابق إلى زيادة الاحساس بالشبع مع تناقص تناول الطعام المرافق لنقص هضم الطعام . وهناك تأثيرات أخرى لل GLP-1 منها تنشيط تكاثر خلايا البنكرياسية

بيتا ، و اعاقاة الموت المبرمج Apoptosis للخلايا البنكرياسية بيتا ، زيادة التعبير الجيني لناقل - GLUT 2 و الغلوكوكيناز في الخلايا البنكرياسية .

هرمونات البنكرياس

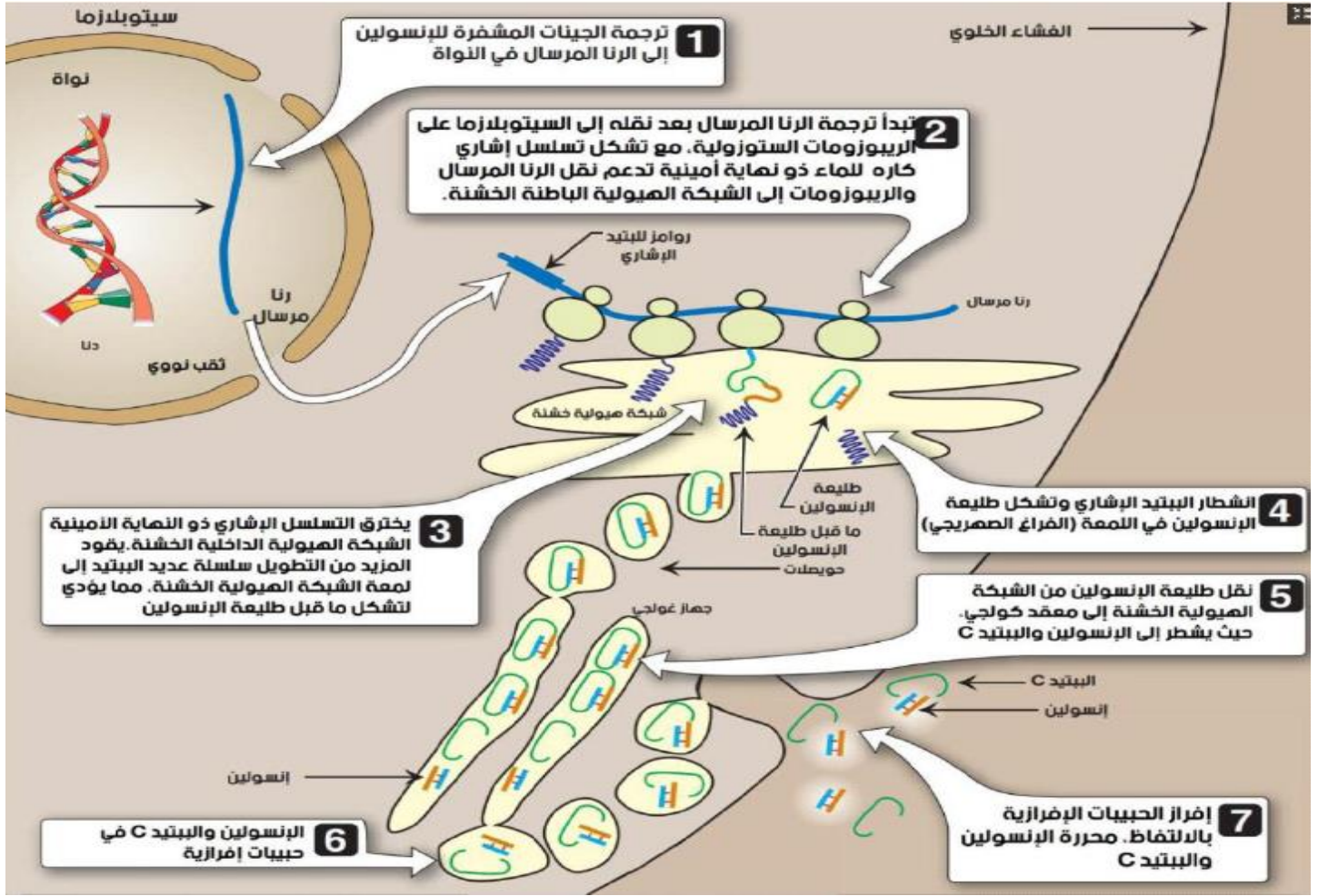
البنكرياس هو غدة مختلطة الإفراز فالقسم الخارجي منها يصب مفرزاته في القطعة الثانية من العفج ، أما القسم الداخلي فيصب مفرزاته في الدم (جزر لانغرهانس)

تحتوي جزر لانغرهانس في البنكرياس أنواعا عديدة من الخلايا المفرزة :

- الخلايا ألفا تفرز الغلوكاكون Glucagon و تشكل الغزارة النسبية 25%
- الخلايا بيتا تفرز الأنسولين Insulin و تكون الغزارة النسبية 75%
- الخلايا دلتا تفرز السوماتوستاتين Somatostatin و تكون الغزارة النسبية 5%
- الخلايا F المفرزة لعديد الببتيد البنكرياسي Pencreatic polypeptide

1- الأنسولين Insulin:

هرمون ببتيدي ينتج ويفرز من قبل خلايا بيتا في جزر لانغرهانس ردا على ارتفاع الغلوكوز في الدم حيث يعمل على قبط سكر الدم من قبل خلايا الجسم . تتوضع المورثة المرمزة للأنسولين على الذراع القصير للصبغي 11. يصنع الأنسولين كقبل طبيعة هرمون الأنسولين Pre-Proinsulin غير فعال حيويًا، الذي يتألف من 108 حمض أميني و يمتلك وزنا جزيئيا يعادل 11500 دالتون. في المرحلة الأولى من الاصطناع تتم بترجمة الجينات المشفرة



لأنسولين إلى mRNA في النواة ثم تبدأ ترجمة mRNA بعد نقله إلى السيتوبلازما على الريبوزومات السيتوزولية مع تشكل التسلسل القائي كاره للماء ذو النهاية الأمينية حيث تدعم نقل الرنا المرسال و الريبوزومات إلى الشبكة السيتوبلازمية الباطنية الخشنة و يخترق التسلسل الإرشادي الشبكة السيتوبلازمية الخشنة و يفود إلى المزيد من التطويل سلسلة عديد الببتيد إلى لمعة الشبكة الخشنة لتشكل ما قبل طليعة الأنسولين و تخضع ما قبل طليعة الأنسولين إلى إزالة الطليعية الإرشادية (وهي السلسلة التي توجه ما قبل طليعة الأنسولين إلى الشبكة السيتوبلازمية الخشنة) أو القادة ذو النهاية الأمينية (23 Amino acid) في الشبكة السيتوبلازمية الباطنية الخشنة مما يؤدي تشكيل جزيئة طليعة الأنسولين يعطي الشكل الضروري لتشكل الجسور ثنائية الكبريت المناسبة و نعاني هذه الجزيئة من تشطرات ببتيدية خاصة من قبل الإنزيمات بروتياز نوعية شبيهة بالترسين و إنزيمات كربوكسي ببتيداز لتشكل الأنسولين الفعال و الببتيد C الذي لم يعرف للببتيد C فعالية حيوية و لكن يتميز بعمر نصفي أطول من

الأنسولين و بالتالي قياس كمية الببتيد C تعطي نتائج أدق من قياس الأنسولين نفسه و يستخدم كمؤشر يكون الأنسولين داخلي المنشأ.

1-1 فعالية الأنسولين:

غالبية المركبات البروتينية ذات الفعالية الحيوية لها شكل غير فعال (Pre/ Pro) و شكل فعال و تكون السلسلة في الشكل الغير فعال أطول مما سبق نستنتج أن للأنسولين ثلاث أشكال:

❖ ما قبل طليعة الأنسولين Pre-proinsulin: وهو أطول شكل للأنسولين و يتكون من سلاسل A, B, C بالإضافة إلى الببتيد القيادي (التسلسل الإرشادي) و هو عبارة عن ببتيد غير فعال و لا يحوي جسور كبريتية . يقوم التسلسل القيادي الكاره للماء بتوجيه الجزيء نحو الشبكة الهيولية الباطنية ثم يتم إزالته لتشكيل طليعة الانسولين.

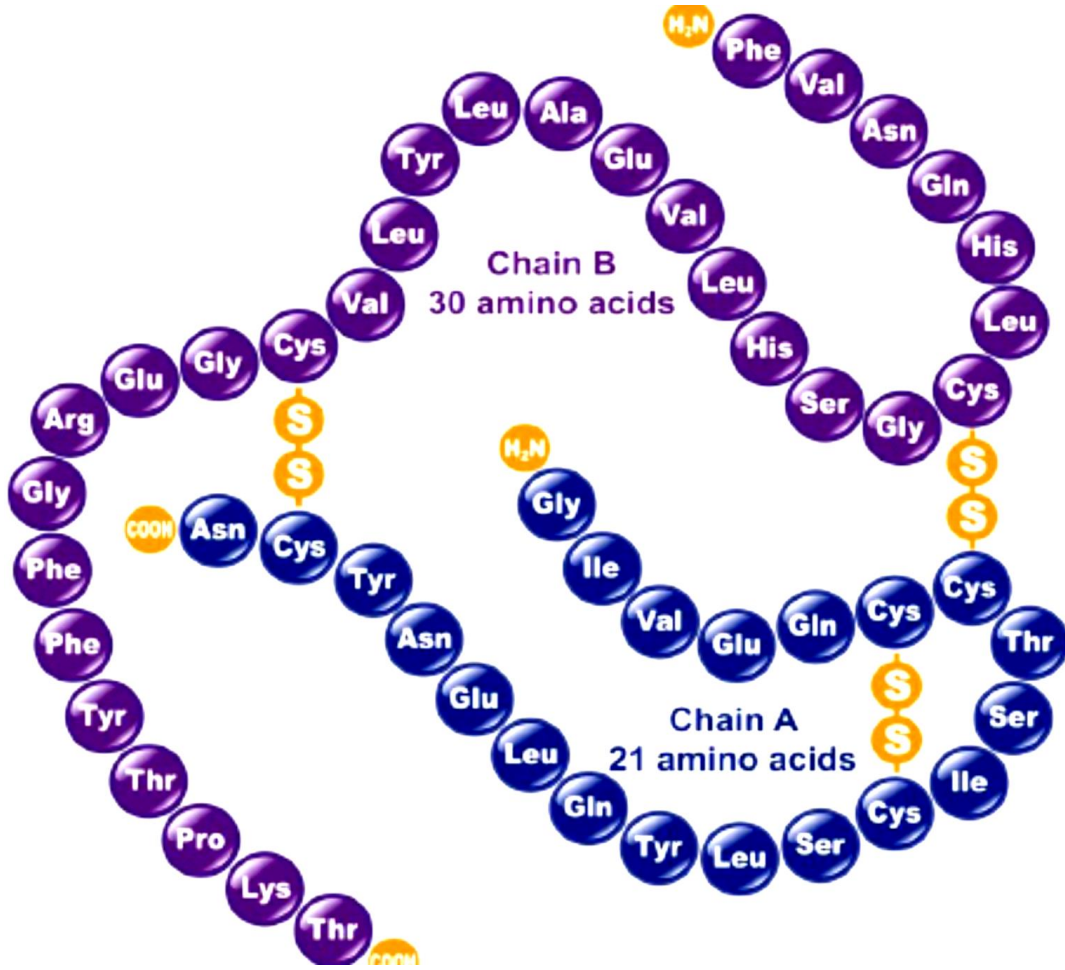
❖ طليعة الأنسولين Proinsulin: هو ببتيد أقصر قليلا من ما قبل طليعة الأنسولين و يتكون من السلاسل الثلاث A, B , C حيث ترتبط الحمض الأميني الأرجينين في السلسلة C مع الحمض الأميني الغلايسين الموجود في بداية السلسلة A و كذلك يرتبط الحمض الأرجينين من الطرف الثاني للسلسلة C مع التريوتين في نهاية السلسلة B و تبدأ فية الجسور الكبريتية بالتكوين بين السيستئين و السيستئين إما ضمن السلسلة الواحدة (A6-A11) أو بين السلسلتين A و B في المواضع (A7-B7) ، (A20- B19) و وجود هذه الجسور ضروري لعمل الأنسولين الفعال حيث تنقطع في النهاية السلسلة C عن السلسلتين A, B لتعطي الأنسولين الفعال

❖ الأنسولين Insulin: هو اقصر أشكال الأنسولين ، يحتوي 51 حمض أميني ينتج عن قطع السلسلة C في طليعة الأنسولين بواسطة بروتياز (كما ذكرنا سابقا) يتكون من سلسلتين منفصلتين

✚ السلسلة A تتألف من 21 حمض أميني تبدأ بالنهاية الأمينية الغلايسين و تنتهي بالنهاية الكربوكسيلية الحرة للاسباراجين و جسر كبريتي بين الحمضي الأمينيين ستة و احدى عشر.

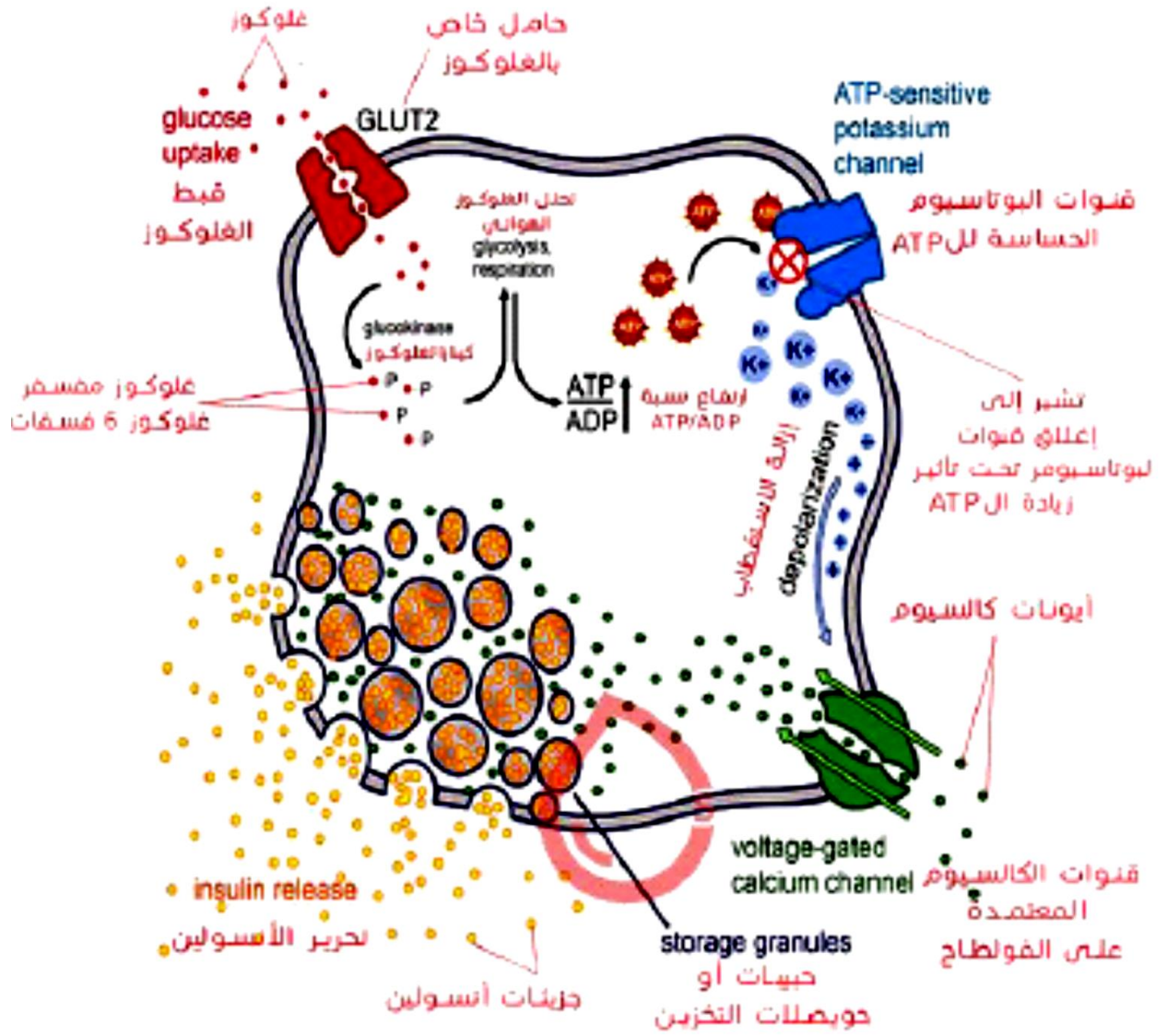
✚ السلسلة B و تتألف من ثلاثون حمض أميني تبدأ بحمض أميني فينيل ألانين من طرف النهاية الأمينية الحرة و ينتهي بالنهاية الكربوكسيلية للتيرونين.

ترتبط السلسلتان مع بعضهما بجسري كبريتيين كما وجدنا عمرة النصفية يتراوح بين 5 إلى 10 دقائق و يتكوثر الانسولين مشكلا حبيبات على شكل بلورات تتكون من ذرتي زنك و ست جزيئات أنسولين و ليتم تخزينه في الحويصلات لحين الحاجة لها.



2-1 إفراز الأنسولين:

يتواجد الأنسولين ضمن الحويصلات الإفرازية في الخلايا بيتا البنكرياسية، فعند تناول وجبة غذائية متوازنة و تحتوي كربوهيدرات سيحدث هضم و امتصاص السكريات و ارتفاع مستوى الغلوكوز في الدم (300mg/ dl) هذا يؤدي إلى ارتفاع غلوكوز فيزيولوجي أي يجب إعادته إلى المستوي الطبيعي و يتم ذلك وفق الآلية التالية: دخول الغلوكوز خلايا بيتا بواسطة ناقل Glut-2 يفسفر الغلوكوز بواسطة الغلوكوكيناز و يتشكل غلوكوز -6 - فوسفات حيث يدخل سبيل التحلل السكري ثم دورة كريبس مما يؤدي لارتفاع مستوى ATP بالنسبة لل ADP مما يؤدي على إغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة لل ATP حيث يؤدي ذلك إلى زوال الاستقطاب و كنتيجة لذلك تفتح قنوات الكالسيوم الحساسة لفرق التوتر الكهربائي Voltage sensitive Ca²⁺ channels و بالتالي تتدفق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلية البنكرياسية يؤدي إلى ارتفاع تركيزها في العصارة الخلوية مما يؤدي إلى إلتحام الحويصلات الإفرازية الحاوية على الأنسولين بالغشاء السيتوبلازمي و تحرر الأنسولين إلى خارج الخلية.



3-1 العوامل المؤثرة في تنظيم إفراز الأنسولين:

(a) الجلوكوز: يعتبر الجلوكوز أكبر منظم فيزيولوجي لإفراز الأنسولين حيث أن ارتفاع مستوى الجلوكوز البلازمي ينبه إفراز الأنسولين و عتبة التركيز للإفراز هو تركيز جلوكوز بلازمي 80-100 mg / dl و تصل الاستجابة القصوى في مستويات الجلوكوز بين 300-500 mg / dl . إن الآلية الدقيقة التي يؤثر من خلالها الجلوكوز على إفراز الأنسولين غير واضحة . تتمثل إحدى الآليات المحتملة التي ذكرناها سابقاً حول إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية.

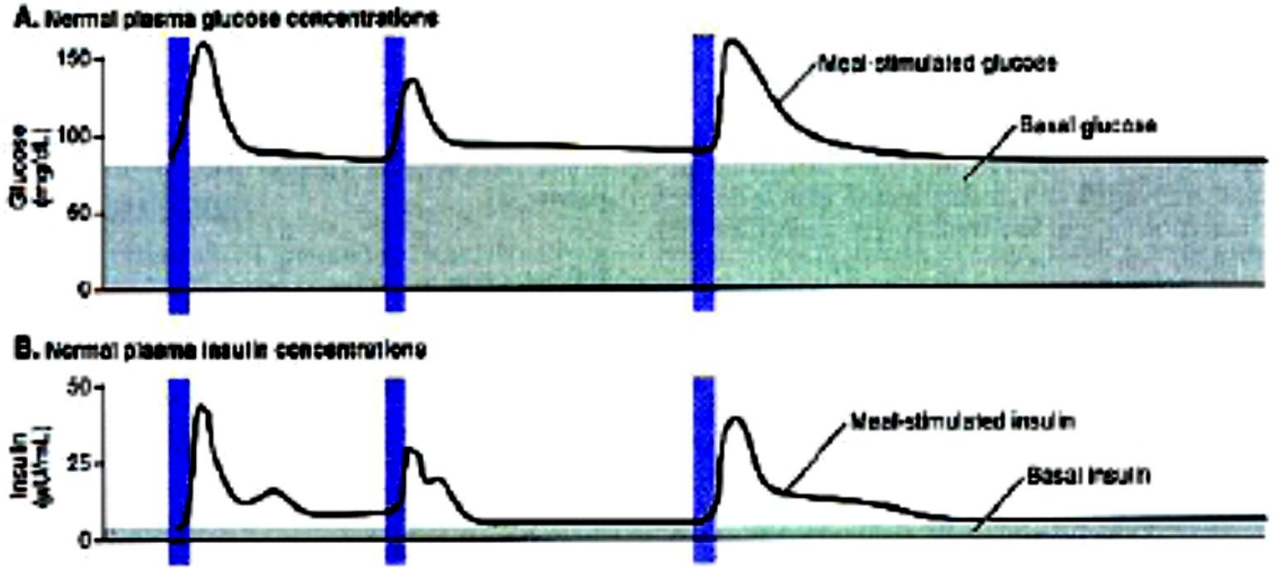
(b) العوامل الهرمونية : ينبه الهرمون المعدي السيكريتين بالإضافة لبقية الهرمونات المعوية المعوية الأخرى التي تتحرر بعد تناول الطعام على إفراز الأنسولين . يزداد إفراز الأنسولين بالتعرض

لمستويات عالية من هرمون النمو و الكورتيزول ، اللاكتوجين المشيمي ، الاستروجينات و البروجسترونات ، و ليس من الغريب أن يزداد إفراز الأنسولين خلال المراحل الأخيرة من الحمل .ربما يمارس التأثير السابق للهرمونات على إفراز الأنسولين من خلال زيادة رنا المرسال الخاص بما قبل طليعة الأنسولين و بزيادة الإنزيمات المسؤولة عن تحويله إلى الأنسولين. و كذلك الهرمونات التي تملك مستقبلات بيتا الأدرينالية تعزز إفراز الأنسولين بينما مستقبلات ألفا –الأدرينالية تثبط إفراز الانسولين .

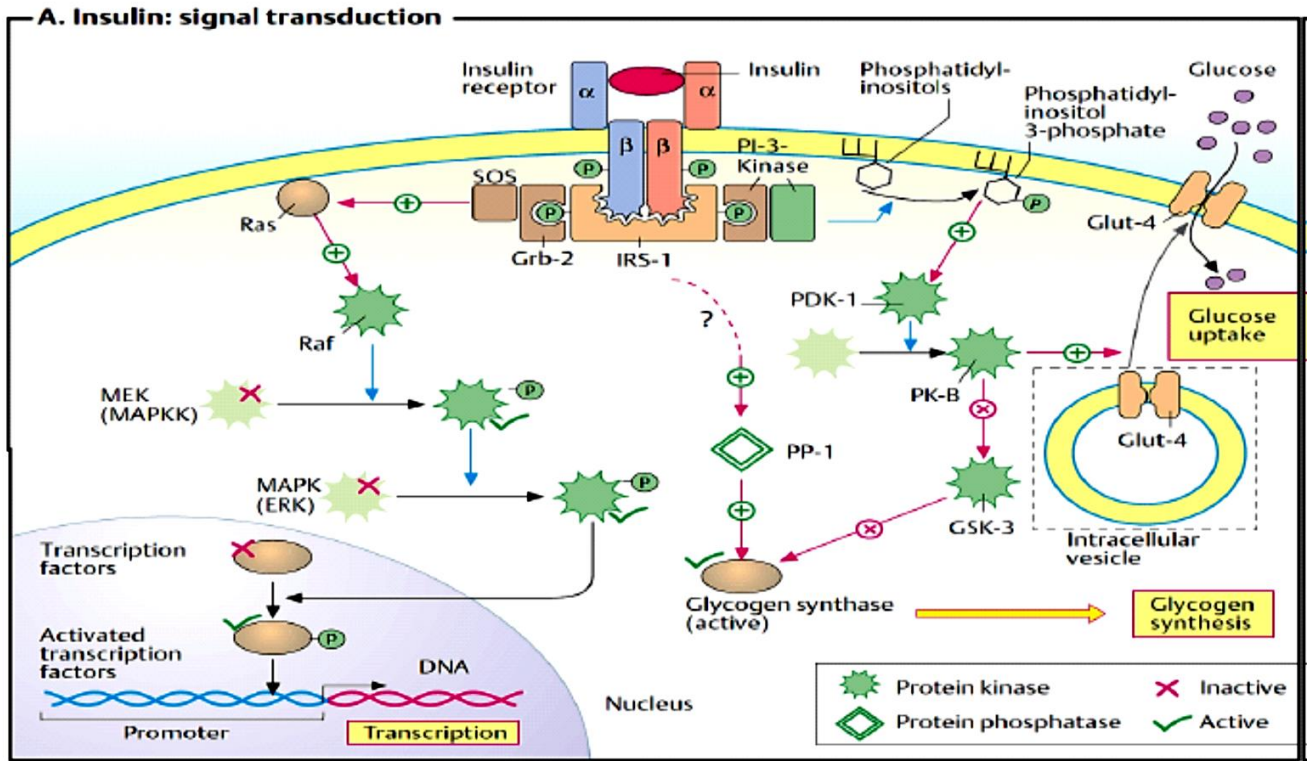
- (c) العوامل الدوائية: تنبه عدة أدوية إفراز الأنسولين لكن مركبات السلفونيل يوريا هي التي تستخدم أكثر للمعالجة عند الانسان، مثل التلبوتاميد ، إلى تنبيه تحرر الأنسولين بألية مختلفة عن التي يستخدمها الغلوكوز و حققت استخداما واسعا في معالجة النمط الثاني (غير المعتمد على الأنسولين) من الداء السكري.
- (d) الحموض الأمينية : يحرض الإرتفاع العابر للحموض الأمينية الذي يحدث بعد وجبة غنية بالبروتينات على الإفراز الفوري للأنسولين.

4-1 مستقبلات الانسولين:

يتوسط الأنسولين تأثيراته المختلفة من خلال الارتباط بمستقبلات نوعية تتوضع على الاغشية الخلوية لمعظم الأنسجة مثل الكبد و العضلات و النسج الشحمية . و يمكن أن تجري الافعال المتنوعة للهرمون خلال ثواني أو دقائق (نقل الغلوكوز و الحموض الأمينية ، فسفرة البروتينات ، تنشيط الإنزيمات و تثبيطها، تخليق الرنا . أو بعد بضع ساعات مثل تخليق البروتين و الدنا و نمو الخلية. فمثلاً نلاحظ ان للأنسولين مستويات قاعدية تتراوح بين 0.5-1 $\mu\text{l U/ ml}$. ترتفع هذه المستويات بالتزامن مع الوجبات الغذائية (الأعمدة الزرقاء) و ارتفاع الغلوكوز



يوضح المخطط التالي تأثير الوجبات الغذائية على تركيز كل من الجلوكوز (مخطط أ) والأنسولين (مخطط ب).



تتوضع مستقبلات الأنسولين على سطح الخلية و هي عبارة عن بروتين سكري مكون من اربع قسيمات متغايرة ، مؤلف من وحدتين ألفا و وحدتين بيتا مرتبطة ببعضهما بروابط ثنائية الكبريت و يضاف الغليكوزيل لكلا الوحدتين تحت الوحدة ألفا هي مكونه خارج خلوية ترتبط بالأنسولين بينما يملك

البروتين السيتوبلازمي للوحيدة بيتا فعالية تيروزين كيناز إضافة إلى موقع فسفرة ذاتية و عليها تقع مسؤولية نقل الإشارة و الفعل الأنسولين. يتركب و يتقوض مستقبل الأنسولين بشكل ثابت و يبلغ عمر النصف له بين 7-12 ساعة حيث يصطنع مستقبل الأنسولين في الشبكة الهيولية الخشنة و يضاف إليها جزيئات السكر في جهاز غولجي .

عند ارتباط الإنسولين مع مستقبله فتتفسر ثملات التيروزين الموجودة ضمنه ذاتيا ، مما يسمح لبروتينات ال IRS-1 بالتعرف عليه و الارتباط به و نحصل على عدة انواع من استجابات :

✚ استجابة استقلابية: تتمثل في زيادة انتاج الغليكوجين عبر تفعيل إنزيم PP-1 و إنزيم غليكوجين سينتاز بشكل أساسي في الكبد

✚ استجابة متمثلة بانتقال التنبيه إلى بروتين RAS: الذي يكون ملتصقا بالجدار الداخلي للغشاء السيتوبلازمي عن طريق جذر كاره للماء و يتفعل خلال الكيناز التي تتفعل فيه البروتينات بالفسفرة وصولاً إلى التأثير التعبير الجيني.

✚ استجابة متمثلة بزيادة اصطناع ناقل الغلوكوز- 4 و اندماجه مع الغشاء و بالتالي زيادة قبط الغلوكوز

1-5 التأثيرات الاستقلابية للأنسولين:

يؤثر الأنسولين بشكل أساسي في استقلاب كل من السكريات و البروتينات و الشحوم و يتجلى هذا التأثير في النسج التالية:

❖ العضلات الهيكلية:

- يزيد قبط العضلات للغلوكوز من الدم و كذلك الفوسفات غير العضوي و الكالسيوم و البوتاسيوم

و زيادة العمليات الاستقلابية من إنشاء الغليكوجين العضلي و تحلل الغلوكوز و زيادة أخذ الحموض الأمينية و اصطناع البروتينات في أغلب الأنسجة وكذلك زيادة قبط الحموض الدسمة و تشكيل ثلاثيات الغليسريد

❖ خلايا الكبد: يزيد الأنسولين من اصطناع الغليكوجين و يعمل على تحريض اصطناع البروتينات على مستوى ترجمة mRNA فقط و هو مثبط قوي لتحلل الدسم في الكبد

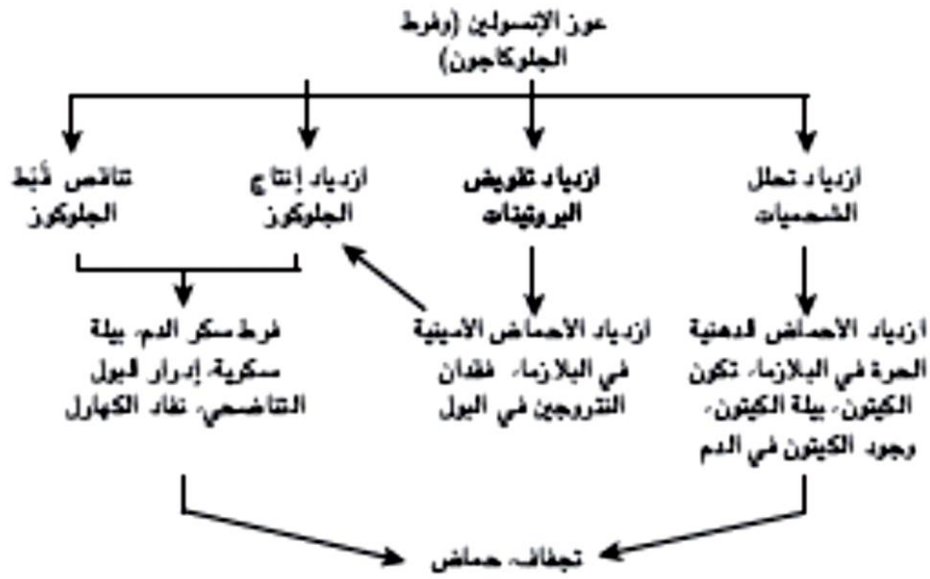
❖ النسيج الشحمية يزيد من قدرة الخلية لقطب الجلوكوز و يزيد من تحلل السكر عن طريق دورة كريبس و طريق البننوزفوسفات لتأمين الطاقة اللازمة و أستيل كو إنزيم A لاصطناع الحموض الدسم و و زيادة أسترتها. و بالتالي مثبط قوي لتحلل الدسم في النسيج الشحمية.

6-1 عوز الإنسولين :

يمكن إدراك الدور الأساسي للإنسولين في أيض السكريات و الشحميات و البروتينات بشكل أفضل بتفحص عواقب عوزه عند الإنسان . حيث يكون المظهر الأساسي للداء السكري هو فرط سكر الدم Hyperglycemia و الذي ينجم عن

- نقص دخول الجلوكوز إلى الخلايا
- نقص الانتفاع من الجلوكوز في النسيج المختلفة
- زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد

الأعراض الرئيسية لعوز الإنسولين هي : البوال ، العطاش ، نقص الوزن رغم الوارد الحر وري الكافي ، كيف تعلل هذه الأعراض .



عند الناس الطبيعيين نادرا ما يتجاوز مستوى الجلوكوز في البلازما 120 mg / dl و لكن عند المصابين بعوز الفعل الانسوليني يكون مستوى الجلوكوز بشكل أعلى من ذلك . بعد أن يصل مستوى الجلوكوز حد معين (أكثر من 180 mg / dl) و هو تجاوز العتبة الكلوية ، يفرز السكر في البول)

ببيليه سكرية) و يزداد حجم البول بسبب الادرار الحلولي، و يترافق ذلك مع خسارة حتمية للماء و هذا بدوره يؤدي إلى التجفاف (فرط الأسمولية) و زيادة العطش و فرط شرب الماء و تسبب ببيليه السكرية خسارة للسعرات حيث تؤدي هذه الخسارة عندما تقترن مع الخسارة بالنسيج العضلي و الشحمي إلى نقص و خيم في الوزن على الرغم من زيادة الشهية و المدخول الحروري السوي أو الزائد. يتناقص اصطناع البروتينات في غياب الأنسولين و يعود ذلك جزئيا إلى تناقص نقل الأحماض الأمينية إلى العضلات (تعمل الأحماض الأمينية كركائز في استحداث السكر) لذلك يكون الأفراد الذين لديهم عوز الأنسولين في توازن نثروجيني سلبي. و يغيب فعل الأنسولين المضاد لتحلل الشحوم لذلك ترتفع مستويات الأحماض الدسمة في البلازما و عندما يجري تجاوز سعة الكبد على أكسدة الأحماض الدسمة إلى غاز ثاني أكسيد الكربون فإنه يتراكم كل من حمض β - هيدروكسي بوتيريك و حمض أسييتو أسييتيك (فرط كيتون الجسم) و يقوم الجسم في البداية بتعديل تراكم هذه الأجسام الكيتونية من خلال زيادة خسارات من ثاني أكسيد الكربون في التنفس و لكن اذا لم يتم ضبط ذلك باعطاء الأنسولين يحدث حمض أضي و خيم و يموت المريض في السبات السكري و الشكل - في الاعلى - يوجز الفيزيولوجيا المرضية لعوز الأنسولين.

يساهم الأنسولين في استعمال الغلوكوز في الخلية حيث يتحول الغلوكوز المهضوم في الشخص الطبيعي إلى طاقة من خلال سبيل تحلل السكر و يخزن من 30-40% منه بشكل دهن و الباقي يتحول إلى الغليكوجين . و في غياب الأنسولين ينقص تحلل السكر و تعاق العمليات الابتنائية في تكون الغليكوجين و تكون الدسم و في الحقيقة تنقلب فقط 5% من الحمولة الغليكوزيدية المهضومة إلى دسم عند السكريين الذين يعوزهم الأنسولين. يزيد الأنسولين تحلل السكر الكبدي بزيادة فعالية و كمية عدد الإنزيمات أساسية و التي تتضمن الغلوكوكيناز ، فوسفو فركتو كيناز ، بيروفات كيناز و يزيد تحلل السكر إلى زيادة استعمال الغلوكوز فيتناقص بشكل غير مباشر تحرر الغلوكوز إلى البلازما و يخفض ايضاً الأنسولين غلوكوز- 6- فوسفاتاز . و يقوم الأنسولين في العضلات الهيكلية بتحريض دخول الغلوكوز من خلال الناقل و يزيد أيضاً فعالية الهكسوكيناز الذي يفسر الغلوكوز و يتهل أفضه. و ينبه الأنسولين تكون الشحميات في النسيج الشحمي بتأمين أسييتيل كواينزيم أ و NADPH اللازمين لاصطناع الأحماض الدهنية، و بالحفاظ على مستوى سوي من أسييتيل كواينزيم أ كربوكسيلاز، و بتوفير الغليسول المشترك في اصطناع TAG .

2- الغلوكاكون Glucacon:

يصطنع الغلوكاكون من قبل خلايا ألفا في البنكرياس و هو عديد بنتيد وحيد السلسلة . يتالف من 29 حمض أميني. الكبد هو الهدف الأول لفعل الغلوكاكون حيث يرتبط بمستقبلات خاصة في الغشاء السيتوبلازمي للخلية الكبدية و تفيعل طريق ال cAMP و هذه تفعل الفوسفوريلاز الذي يعزز معدل

التقويض الغليكويني – كما مر معنا سابقا- و يثبط أيضاً إنزيم صانع الغليكوين. و في هذا التأثير هناك هرمون و نوعية نسيجية حيث أن الغلوكاكون ليس له تأثيراً على تحلل الغليكوين في العضلات بينما الايبينفرين فعال في العضلات و الكبد. حيث الغلوكاكون يفرز استجابة لنقص مستوى السكر في الدم بينما الأدرينالين يفرز نتيجة الخوف و التوتر كما نعلم. ينه مستوى cAMP المرتفع انقلاب الحموض الأمينية إلى الغلوكوز و ذلك بتحريض عدد من الإنزيمات الداخلة في مسرب استحداث السكر و الأساس في ذلك كله هو PEPCK . و الغلوكاكون هو عامل قوي في حل الدسم ، فهو يزيد من مستوى cAMP في الخلايا الشحمية و هذا يفعل الليياز الحساس للهرمون

الإنزيمات التي تتعرض لارتفاع نسبة الإنسولين للجلوكاجون والتي تكلم بانخفاض هذه النسبة

الجلوكوكيناز

الإنزيم المشطر للسيترات

كربوكسيلاز أسيتيل-CoA

مضخة HMG-CoA

كيناز البيروقات

6- فسفوفركتو-1- كيناز

6- فسفوفركتو-2- كيناز/فركتوز-2،6- ثنائي فسفاتاز

الإنزيمات التي تتعرض بانخفاض نسبة الإنسولين للجلوكاجون والتي تكلم بارتفاع هذه النسبة

جلوكوز-6- فسفاتاز

كربوكسي كيناز فسفواينول البيروقات (PEPCK)

فركتوز-1،6- ثنائي فسفاتاز

3- السوماتوستاتين Somatostatin :

تعود التسمية لأنه عزل أول مرة من تحت المهاد كعامل مثبط لإفراز هرمون النمو. و هو بيتيد حلقي يتركب كطليعة هرمونية كبيرة في خلايا δ من الجزر البنكرياسية. و يتحسس معدل تنسخ جينية السوماتوستاتين الطبيعي بشكل مميز بال cAMP . يعالج الهرمون الطبيعي أولاً إلى بيتيد ذي 28 حمضاً أمينياً و في النهاية إلى جزيء يحوي 14 حمضاً أميني و يكون لكافة هذه الأشكال فعالية بيولوجية. بالإضافة إلى وجود السوماتوستاتين في الوطاء و خلايا البنكرياسية ، فهو يوجد في العديد من الأنسجة المعدية و المعوية حيث يعتقد أنه ينظم عدد من الوظائف و كذلك يتواجد في مواقع عديدة من الجملة العصبية المركزية حيث يلعب دور ناقل عصبي. يثبط السوماتوستاتين تحرير هرمونات خلايا

الجزر الأخرى من خلال فعل جنيب الصماوي و باستخدام السوماتوستاتين بكميات دوائية فهو ينقص و بشكل ملحوظحالة فرط كيتون الجسم المترافقة مع عوز الإنسولين الحاد و من الواضح أن ذلك عائد إلى قدرته على تثبيط تحرر الغلوكاكون الذي يرافق نقص الأنسولين. و ينقص أيضاً وصول الغذائية من السبيل المعدي المعوي إلى الدوران من خلال : إطالة تفرغ المعوي ، و ينقص من إفراز الغاسترين و انتاج الحمض المعوي، و ينقص الإفراز البنكرياسي خارجي الإفراز (الإنزيمات الهاضمة) .

الهرمونات الكظرية و قشرة الكظر من الكتاب

الداء السكري

1- مقدمة:

السكري موجود منذ القديم حيث تعود أقدم وثيقة مسجلة عن الداء السكري للمملكة الوسطى لطبيب فرعوني ، اشتركت كل الحضارات في تشخيص الداء السكري ، حيث فهمت الإغريق الداء السكري بطريقة خاطئة و عرفوا الداء السكري بأن سببه كلوي. ثم جاء ابن سينا و وضع الداء السكري بطريقة صحيحة و ربط بين الداء السكري و اختلاطاته و عالجه بالأعشاب و الحمية. أثبتت العلاقة بين السكري و البنكرياس عام 1889م ، حيث تم استئصال بنكرياس كلب مما أدى إلى إصابته بداء السكري. سماه اليونانيون ب Diabetes و تعني يركض ما بين ، أي المريض يكثر من شرب الماء و التبول. في عام 2010 بلغ عدد المصابين 285 مليون حول العالم و في العام 2030 كان من المتوقع أن العدد سيبلغ أكثر من 400 مليون . حالياً يبلغ عدد المصابين حسب الاحصائية عام 2018 هو 415 مليون أي قد تجاوزنا العدد المتوقع لعام 2030.

وجدنا في بحث الهرمونات بشكل مفصل أن الأنسولين يلعب دور خافض لمستوى الجلوكوز في الدم وفق عدة آليات و بالمقابل هناك هرمونات تعمل عمل معاكس للانسولين وهم الجلوكاكون ، هرمون النمو، الأدرينالين، و الكورتيزول إن مستوى الجلوكوز الدم ثابت (110-60 mg/ dl) و الحفاظ على هذا المستوى يوجد توازن في الحركة بين:

- مصادره: يمتص الجلوكوز من الأمعاء و يتحرر من الكبد بعملية انحلال الغليكوجين و استحداث السكر.

- مصائره: يقبض بواسطة النسيج المحيطية و خاصة النسيج العضلي و كذلك النسيج الشحمي. حيث يعتبر الجلوكوز وقود الخلية و هو مصدر الطاقة لخلايا الجسم حيث تحتاج بعض الأنسجة الأنسولين لقبط الجلوكوز مثل (النسيج الشحمي ، العضلات الهيكلية ، ...) و بالمقابل يستطيع الجلوكوز الدخول إلى بعض أنواع من الأنسجة دون الحاجة لوجود الأنسولين (خلايا الدماغ، كريات الدم الحمراء ، النبيبات الكلوية، عدسة العين و الشبكية....) و قد درست سابقا كيف ينتقل الجلوكوز عبر غشاء الخلية.

و تختلف حركة الجلوكوز تبعاً لحالة الطعام أو الصيام حيث:

- بعد الوجبات يزداد مستوى السكر بسبب الامتصاص المعوي و يفرز الانسولين استجابة لارتفاعه و يقوم بادخاله إلى النسيج العضلي و الشحمي و في الكبد يثبط انتاج الجلوكوز و ينشط تشكيل الغليكوجين و التحلل السكري.

Hormones involved in glucose homeostasis		
Hormone	Principal actions	
insulin	increases	cellular glucose uptake glycogen synthesis protein synthesis fatty acid and triglyceride synthesis
	decreases	gluconeogenesis glycogenolysis ketogenesis lipolysis proteolysis
glucagon	increases	glycogenolysis gluconeogenesis ketogenesis lipolysis
adrenaline (epinephrine)	increases	glycogenolysis lipolysis
growth hormone	increases	glycogenolysis lipolysis
cortisol	increases	gluconeogenesis glycogen synthesis proteolysis
	decreases	tissue glucose utilization

- بين الوجبات ينقص الانسولين و تزداد الهرمونات المعاكسة له (الغلوكاكون و الادرينالين) فيزداد الوارد من الغلوكوز من الكبد إلى الدم . و ينشط تحلل الغليكوجين و استحداث السكر. و بعد 30 ساعة يكون الغليكوجين الكبد قد استهلك و يبقى استحداث السكر المصدر الوحيد للسكر في الدم.

يوجد للغلوكوز بالاضافة لدوره الاستقلابي دور بنائي حيث يدخل في تركيب البروتينات السكرية و الشحميات السكرية و تعتمد الخلايا العصبية بشكل أساسي على غلوكوز الدم إذ لا تحتوي على سبل استحداث السكر بالاضافة إلى أن مخزون السكر في الدماغ يكفي لدقائق معدودة فقط لذلك يجب الحفاظ على مستويات الغلوكوز في الدم و منعها من الإنخفاض و من الممكن ان تستخدم الاجسام الكيتونية في حالات الجوع الشديد.

سنتناول في هذه المحاضرة الكيمياء المرضية للسكريات و التي تشمل على فرط سكر الدم و نقص السكر و أمراض تخزين الغليكوجين.

2- الداء السكري:

هو اضطراب استقلابي متعدد الأسباب يتميز بارتفاع مزمن في سكر الدم نتيجة عوز مطلق أو نسبي في هرمون الانسولين ، و ذلك بسبب نقص إفراز الأنسولين، أو نقص حساسية الأنسجة للأنسولين.

و يتظاهر الداء السكري ب:

- ارتفاع سكر الدم الصيامي عن 160 مغ / دل (أهم تظاهراته)
 - اضطراب استقلاب الكربوهيدات (سواء كان اضطرابات في خزن أو تحلل الغليكوجين أو أي اضطراب من اضطرابات استقلاب السكر)
 - اضطراب استقلاب الدسم و البروتينات
- و هذه الاضطرابات الاستقلابية المديدة قد تؤثر على و وظيفة و بنية بعض الأعضاء مثل العين ، الكليتين، الجهاز العصبي، القلب ، الاوعية...

1-2 – تصانيف الداء السكري:

وضع Rrobert Sandby أول تصنيف للسكري عام 1907 حيث صنف إلى

- شكل حاد يحدث قبل سن الأربعين عند الأطفال و الشباب

- شكل مزمن بعد الأربعين يصيب البدينين عادة

و في عام 1930 صنف السكري على نمطين حساس للأنسولين و غير حساس للأنسولين و بعد ذلك صنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) عام 1980 تصنيف عالمي للسكري وفق النمطين هما

- نمط الاول : المعتمد على الأنسولين IDDM - نمط ثاني : غير معتمد على الأنسولين NIDDM

عدلت WHO تصنيفها بعد خمس سنوات فحذفت عبارة Typ1 , Typ2 و احتفظت بتعبير IDMM , NIDDM و أضيف إلى التصنيف السابق أنماط أخرى من السكري منها اضطراب تحمل السكر IGT و السكري الحلمي و قد صنف السكري حسب الآلية المرضية إلى

1. نمط أول (المعتمد على الأنسولين) (Insulin –dependent-diabetes mellitus (IDDM)

2. نمط ثاني (غير معتمد على الأنسولين) (Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)

3. سكر حملي Gestational DM

4. سكري ثانوي حيث يكون ارتفاع السكر في الدم نتيجة لأمراض أخرى مثل أمراض البنكرياس (إتهاب ، جراحة ، داء كيسي ليفي CF،...) . أمراض غدية (كوشينغ، ضخامة نهايات ، فرط الدرق، ورم مفرز للغلوكاكون أو للسوماتوستاتين...) ، دوائية مثل المعالجة بالستروئيدات ، تيروكسين. انتانية (حصبة ألمانية ولادية ، كوكساكي B ...)، سكري مرافق لاضطرابات صبغية (داون، بورفيريا....)

2-2- الداء السكري النمط الأول: يعرف هذا النوع بالنمط المعتمد على الأنسولين و يصيب 5-10% من مرضى السكري و العمر المفضل دون ال 20 (من الشائع أنه دون ال 40 سنة) و بالتالي ممكن أن يحدث في أي عمر ، فإن ظهر قبل الأربعين فغالبا يكون حاد أما بعد ال 40 فغالبا يكون مزمن. و المرضى غير بدنيين غالباً عند التشخيص و لكن وجود البدانة لا ينفي التشخيص. و يحدث هذا النمط بسبب تخرب خلايا بيتا للمعتمدة و عندما يطال التخرب أكثر من 80-90% يظهر عوز الأنسولين حاد و يتظاهر بالحماض الكيتوني عند 30% من المرضى أو بأعراض فرط سكر الدم و الذي يؤدي لبوال شديد و تجفاف و اضطرابات استقلابية تتظاهر بألم البطن و الإقياء (عند حدوث الحماض) و له شكلان:

✚ الشكل المناعي (90%) : إن آلية المناعية تؤدي لتخرب خلايا بيتا عند الأشخاص المستعدين نسيجياً و التي تترافق مع بداية تخرب الخلايا بيتا إلى عامل بيئي خارجي محرض، فالإنتانات الفيروسية (الحصبة ، النكاف ، فيروس كوكسكي..) دوراً في إطلاق أو إظهار الداء السكري و ذلك عبر التخريب المباشر للخلايا بيتا أو تحريض آلية مناعية عن طريق تشكيل الأضداد بدلاً أن تهاجم الفيروس فإنها تدمر خلايا بيتا. كما تم ربط السكري نمط الأول بشرب حليب البقر بعمر أقل من سنة لأن جسم الرضيع لم يتعرف على البروتين البقري فولد له أضداد هاجمت جزر لانغرهانس و أشارت دراسات أيسلندية أن الداء السكري يرتبط مع استخدام اللحوم المدخنة المعالجة بمادة Nitrosamins . بعض المرضى لديهم قصة عائلية و لكن خلال الدراسة التي أجريت على توائم حقيقية وجد فيها أن نسبة الإصابة التوأمين معاً 35% هذا يعني لو أن الداء السكري وراثي فقط لكانت النسبة 100% و كذلك إذا كان أحد الأبوين مصاباً فخطورة إصابة الأبناء 2-6% أما إذا كان كلا الأبوين مصابين فخطورة إصابة الأبناء 14%.

يعود الاعتلال الاستقلابي إلى توسط أضداد ذاتية تقوم بتدمير خلايا بيتا في المعتمدة و من أهم الأضداد هي :

- الأضداد الموجهة ضد سيتوبلازما الخلية و هي أضداد أولية و توجد بنسبة 90% عند النمط I
- أضداد ضد الانسولين ظهور هذه الأضداد يدل على خطورة في تطور النمط الأول و يشكل نسبة 40% عند الشباب و الأطفال المصابين بهذا النمط.
- الأضداد الموجهة ضد سطح الخلية
- المستضدات النوعية الكبيرة الموجهة ضد الخلايا : الأضداد ضد إنزيم نازع كربوكسيل الغلوتامات GAD. و تحدد قبل عشر سنوات من ظهور الأعراض لهذا المرض.
- لا تعتبر الأضداد من معايير تشخيص المرض السكري على الرغم من نوعيتها العالية و لكن حساسيتها غير كافية.

✚ الشكل مجهول السبب: يمثل 10% من حالات النمط الأول حيث لا نجد فيه دلائل على إصابة مناعية على الرغم من العوز المطلق للأنسولين و يكون الأنسولين و البيبتيد C شيه معدوم عند غالبية المرضى مما يفسر كثرة تعرضهم للحماض إذا لم يعالجوا بالأنسولين.

الداء السكري من النمط الأول يصيب كل من الأطفال و البالغين و تتطور أعراض هذا المرض بشكل سريع و يصاب الشخص بتطور سريع مفاجئ لبوال ، عطش شديد ، جوع شديد و تصاحب هذه الأعراض بحالة تعب و إعياء و فقدان للوزن و ضعف عام و الإصابة بالحماض الكيتوني (الخلوني). فمن نتائج عوز الأنسولين و ارتفاع الغلوكاكون حدوث شذوذات استقلابية على مستوى الكبد و العضلات و النسيج الشحمي. من الأعراض الأساسية للداء السكري من النمط الأول هو فرط سكر الدم و الحماض الكيتوني.

ينتج فرط غلوكوز الدم من إنتاج الكبد للجلوكوزو تناقص استخدامه من قبل العضلات و النسيج الشحمي (قبط الجلوكوز) . أما الحمض الكيتوني فينتج عن تحلل الشحوم الثلاثية باتلنسج الشحمي و تحرر الحموض الدسمة نحو الكبد و اصطناع الأجسام الكيتونية .

ارتفاع الجلوكوز في الدم يقود إلى تفرغ مع البول و ادرار البول التناضحي و يسبب تجفافا و عدم توازن شاردي . كما ان الأجسام الكيتونية تفرغ أيضا مع البول مترافقة مع خسارة أيونية للصوديوم و البوتاسيوم، مما يؤدي إلى حمض شديد عند المصابين بالسكري . وهنا إعطاء الأنسولين الخارجي ضروري للمحافظة على الحياة و يتطلب إعطاء سوائل خاصة لتعديل الحموضة.

في السكري النمط الأول هناك فترة تسمى شهر العسل و هي فترة الهوادة تستمر حوالي (6 إلى 12 شهر) يستقر خلالها سكر الدم و يعود لطبيعته و لا يكون هناك حاجة إلا لجرعات صغيرة جداً للأنسولين و لكنها فترة مؤقتة و عابرة و في نهاية المطاف ستتخرب خلايا بيتا أيا كان السبب و يعود السكر للارتفاع و يعل ذلك إلى ما يسمى بالانسام الجلوكوزي فعند ارتفاع السكر الدم لتراكيز عالية نتيجة إصابة خلايا بيتا المفرزة للأنسولين بالعطب الوظيفي (80-90% منها) و بعد المعالجة المريض السكري بالأنسولين يعود مستوى السكر للطبيعي مما يخفف الانسام الجلوكوزي على خلايا بيتا المتبقية فتستعيد نشاطها لفترة وجيزة لكنها ستتخرب بالنهاية و يحدث عوز مطلق للأنسولين.

3-2 - الداء السكري النمط الثاني: عرف سابقاً بالسكر الكهلي لأنه يحدث غالباً بعد الأربعين (لكن قد يحدث في أعمار صغيرة كما في دول الخليج) كما عرف بغير المعتمد على الانسولين NIDDM. يعتبر النمط الأكثر انتشاراً و يشكل 90-95% من مرضى السكري و يتطور بشكل تدريجي دون أعراض واضحة و لكن يلاحظ عند اغلب المصابين أعراض البوال و العطش تدوم عدة اسابيع أما ظهور النهم (الجوع) فيكون أقل شيوعاً، و يعود هذا النمط لعاملين هما نقص إفراز الأنسولين (عوز نسبي) ، و مقاومة للانسولين من قبل الخلايا المحيطة . المرضى من هذا النمط لا يحتاجون للأنسولين لاستمرار حياتهم بسبب إفراز جزئي للأنسولين الذي يكون كافياً لتثبيط التخلون و إيقاف تطور الحمض السكري الكيتوني.

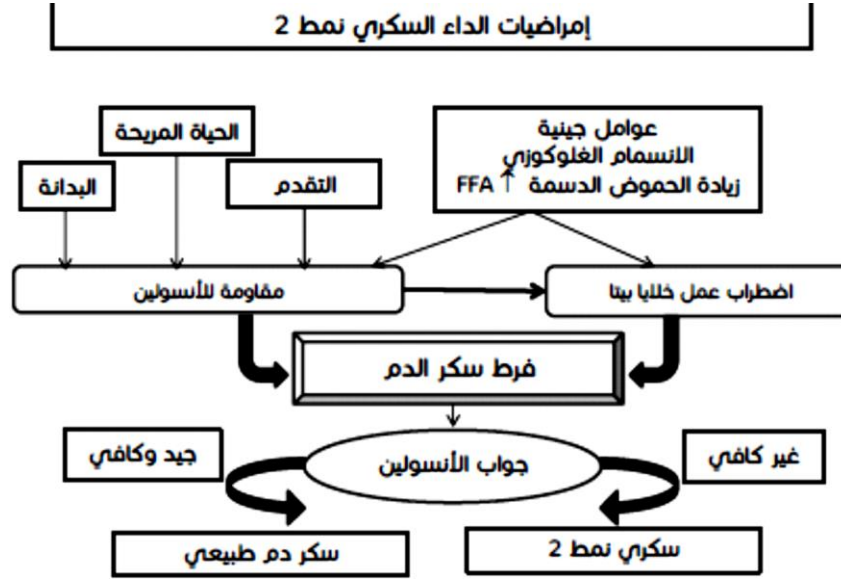
العوامل المسببة لحدوث الداء السكري من النمط الثاني:

■ دور الوراثة : يحدث هذا النمط عند الأشخاص الذين لديهم قصة عائلية حيث أثبتت الدراسات أن إصابة أحد التوائم الحقيقية بالسكري من النمط الثاني تكون نسبة إصابة التوأم الآخر 80-90% و كذلك إذا كان أحد الأبوين مصاباً بالسكري فاحتمال إصابة طفله 12-15%.

■ البدانة: تعتبر البدانة من أهم مسببات مقاومة الأنسولين ، لا يتطور الداء السكري عند معظم البدنيين الذين لديهم مقاومة للأنسولين فإن الأشخاص البدنيين غير السكريين قادرون على تعويض تلك المقاومة ضد الأنسولين عبر

رفع مستويات الأنسولين. تؤكد جميع الدراسات على أهمية البدانه و قلة الحركة في ظهور مقاومة الأنسولين و بالتالي السكري حيث يزداد مقاومة للأنسولين بتراكم الشحوم في النسيج الشحمي الحشوي فعند الذكور تسمى بدانه التفاحة حيث تتوضع الشحوم في الكتفين و الخصر و في البدانه الانثوية تتركز في الأرداف و الفخدين (بدانه الاجاصة) حيث يفرز النسيج الشحمي الحشوي عدة من المركبات مثل (IL6، عامل النخر الورمي TNF.....) هذه العوامل الإلتهابية تؤدي لأذية مباشرة للخلايا بيتا و تكون مسؤولة عن المقاومة الجهازية للأنسولين. الكتلة الشحمية الحشوية ذات حساسية عالية للكاتيولامينات مما يؤدي إلى انحلالها بسهولة عند الشدات و تعطي حموض دسمة حره تتجه إلى الكبد مسببة مقاومة للأنسولين و هذه الآلية إضافة للتأثير الإلتهابي للشحوم و يشكلان ما يسمى الإنسام الشحمي للداء السكري.

مقاومة الأنسولين وجدنا قبل قليل أن مقاومة الأنسولين تزداد بازدياد الوزن و العكس صحيح و هناك عوامل أخرى فقد يبقى إفراز الأنسولين من الخلايا بيتا طبيعياً و قد يزداد و يعود ذلك إلى انخفاض عدد المستقبلات الأنسولين بشكل نسبي أو انخفاض حساسية المستقبلات للأنسولين أو تكون أنسولين شاذ أو بسبب عيب في تحفيز الأنزيم الخاص بالمستقبل و هو تيروزين كيناز ، أو هناك عجز في إفراز الكميات الكافية من الأنسولين لتصحيح الحالة السائدة من فرط غلوكوز الدم حيث تكون مستويات الأنسولين مرتفعة عند السكريين من النمط الثاني و البدينين.



هناك عدة آليات تتحدث عن الداء السكري من النمط الثاني منها :

✓ تنقص قدرة الجسم على الاستفادة من الأنسولين (ليس نقص إفرازه يعني الأنسولين موجود و لكن لا أستطيع استخدامه) و زيادة إنتاج الغلوكاكون ، و هذا يدفع الكبد في الاستمرار في صنع الغلوكوز فيزداد الغلوكوز مع وجود مقاومة للأنسولين فيعجز الغلوكوز عن اتلخدول للعضلات و النسيج الشحمي و بالتالي يحدث فرط سكر الدم.

✓ أظهرت الدراسات آليات مرضية الجديدة و التي ترتبط بمفهوم الانسمام السكري و الانسمام الشحمي ، أي فرط الحموض الدسمة الحرة و فرط سكر الدم ، يؤدي إلى إيذاء خلايا بيتا مما يزيد من نسبة موت الخلوي لخلايا بيتا مما يؤدي لإنقاص إفراز الأنسولين أما الخلايا ألفا لا تتأثر و بالتالي يزداد إفراز الغلوكاكرون مما يساهم في فرط سكر الدم Hyperglycemia.

تبدأ الأعراض النمط II بشكل متدرج (عطش شديد ، تبول متكرر، إتهاب الأغشية المخاطية...) لا يدخل المريض في الحماض الكيتوني حيث يعتقد أن الأنسولين بهذه الحالة يكفي لمنع الحماض الكيتوني و لكنه غير كافي للحفاظ على مستويات طبيعية من سكر الدم. المرضى المتقدمين في السن يمكن أن يصابوا بغيوبة فرط الإسمولية. و هذا بسبب بيلة غلوكوزيدية شديدة مع ادرار تناضحي ، وإذا نسي المريض أن يشرب الماء فإن ذلك يؤدي إلى تجفاف ، و يمكن أن يحدث ضرر كبير بالجهاز العصبي المركزي و يوجد للنمط الثاني للداء السكري الكهلي (غير المعتمد على الأنسولين NIDDM) أشكال أخرى منها:

1. الداء السكري المرتبط بالبدانه

2. الداء السكري غير مرتبط بالبدانه

3. الداء السكري الناضج الشبابي: يحدث بسبب طفرات تصيب إنزيم الغلوكوكيناز تؤدي إلى إنتاج إنزيم يتصف بفعالية منخفضة (ارتفاع الخاصية Km أو انخفاض ال Vmax الخاصة بالتفاعل) و بما أن إفراز الأنسولين يعتمد على الاستقلاب الطبيعي للغلوكوز داخل خلايا بيتا الذي ينتج النسبة العالية ATP/ ADP فإن المصاب بطفرة تصيب الإنزيم الغلوكوكيناز لا يستطيعون استقلاب الغلوكوز بشكل أساسي ما لم يكن بتراكيز عالية تزيد عن التركيز الطبيعي و هكذا رغم ان هؤلاء المرضى يستطيعون إفراز الأنسولين فإنهم يقومون بذلك فقط عندما يكون تركيزه فوق الطبيعي لذلك فإنهم يعانون من ارتفاع سكر الدم الدائم.

2-4- أنماط أخرى للداء السكري الثانوي:

تظهر تلك الأنماط في ظروف ثانوية حيث لا تظهر أعراض السريرية و لكنهم يمتلكون خطورة تتطور السريع للسكري و بآليات مختلفة عن النمطين الأول و الثاني.

❖ الداء السكري المحرض دوائياً: تسبب بعض الأدوية ارتفاعاً في سكر الدم و تزول تلك الأعراض بالتوقف عن تناول هذه الأدوية و تكمن آلية عمل هذه الأدوية في خفض استجابة المستقبلات الخلوية للانسولين و أهم أنواع الأدوية المسببة لهذا التحريض هي الأدوية خافضة للضغط ، المدرات البولية (التيازيدية) المسكنات، حمض النيكوتين، مضادات النفسية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

❖ الداء السكري الهرموني: ينتج عن فرط الإفراز الزائد للهرمونات الرافعة للسكر المضادة للانسولين مثل: - ضخامة النهايات (الناجمة عن زيادة إفراز هرمون النمو) - متلازمة كوشينغ (زيادة إفراز هرمونات قشر الكظر (الكورتيزول) - الانسمام الدرقي الذي يسبب زيادة إفراز التيروكسين.

2-5- الداء السكري الحملي: هو ارتفاع سكر الدم الملاحظ عند المرأة الحامل خلال فترة حملها و خصوصاً في النصف الثاني من الحمل

أهم خصائص السكري الحملي:

- يتم اكتشافه في البداية خلال فترة الحمل بسبب عدم قدرة الجسم على إفراز الأنسولين بشكل كافي.
- يحدث نتيجة تخرب التوازن الهرموني في استقلاب الجلوكوز
- يترافق مع زيادة المقاومة المحيطية للأنسولين و خاصة في الثلثين الثاني و الثالث
- يحدث بسبب فشل الجسم في إنتاج الأنسولين الإضافي لإبطال مفعول و تأثير المقاومة للأنسولين الناجم عن إفراز المشيمة لبعض الهرمونات الجنسية خلال الحمل و نمو الجنين و تطوره.
- يزداد إفراز الأنسولين للتغلب على هذه المقاومة، مما يسبب نقص السكر على الريق في الحمل الطبيعي بنسبة 20% و بالتالي الحد الأعلى الطبيعي يصبح 95 mg/dl و إذا فشل البنكرياس في التغلب على هذه المقاومة يرتفع سكر الدم و ينتج السكري الحملي.

عوامل الخطورة:

- ✓ قصة سكري عند الأقارب الدرجة الأولى
- ✓ تقدم العمر و خصوصاً فوق 35 سنة
- ✓ سوابق جنين عرطل ، وفيات أجنة ما حول الولادة أو تشوهات
- ✓ وجود اضطراب تحمل السكر أو قصة سابقة لسكري حملي
- ✓ البدانة
- ✓ مبيض متعدد الكيسات (يزيد من مقاومة الأنسولين)

اختبارات التشخيص: يجب تحري السكري الحملي لدى جميع الحوامل و خاصة ذوات الخطر العالي بين الأسبوع 24-28 بواسطة اختبار تحمل السكر.


- اختبار المسح الأولي: تعطى السيدة الحامل 50 غرام جلوكوز ليس على الريق و يعاير سكر الدم بعد ساعة، و الطبيعي أن يكون دون 130 mg/dl بينما إذا كان أكثر نلجأ لاختبار تحمل الجلوكوز.
- اختبار تحمل الجلوكوز: يتم إعطاء السيدة 100 غرام جلوكوز على الريق و تعد السيدة مصابة بالحمل السكري إذا وجد لديها رقمان مما يلي:

سكر دم على الريق فوق 95 mg / dl	سكر الدم بعد ساعة فوق 180 mg / dl
سكر دم بعد ساعتين فوق 155 mg / dl	سكر دم بعد ثلاث ساعات فوق 140 mg / dl


و يكمن خطر الإصابة على :

- الأم الحامل: حيث يكون الأم المصابة بالحمل السكري مؤهبة للإصابة بالسكري من النمط الثاني و تكون نسبة التطور السكري الحملي إلى سكري من النمط الثاني تتراوح بين 5-50%. كذلك هناك احتمال تعرض الأم إلى خطر الانسمام الحملي للتنتانات البولية.

- على الجنين: تزداد نسبة الجنين العرطل مما يؤدي للرض إثناء الولادة ، قد يعاني الجنين من نقص نضج الرئتين الذي يعرضه لتناذر العسرة ، و كذلك يكون الجنين أكثر عرضة لخطر الاستفساء الأمينوسي، و قد يتعرض لنقص الكلس بعد الولادة.

التدابير: 

- الحمية ضرورية (حوالي 1900 حريرة) . رياضة مناسبة للحمل
- يستطب بالأنسولين إذا زاد السكر عن 140 mg / dl مقاساً بعد الطعام بساعة (او عن 105 mg /dl)
- يختفي السكر الحلمي بعد الولادة و

أهم الإختلاطات 

- يختفي بعد الولادة و الظهور مرة أخرى في الحمل الأخرى
- لا يشمل هذا الداء النساء السكريات عندما يحصل الحمل لديهم
- النساء المصابات بداء الحمل السكري هم أكثر عرضة للإصابة بداء السكري من النمط الثاني .

3- المعالجة:

❖ الداء السكري من النمط الثاني: يلجأ إلى الأدوية الفموية لخفض سكر الدم بعد فقد الأمل من المريض السيطرة على سكر الدم باتباع النظام الغذائي المتوازن و الرياضة المنتظمة و هذه المرحلة تدوم ثلاثة أشهر. و الأدوية الخافضة لسكر الدم تعتمد على أكثر من آلية حسب الدواء المستخدم بعد دراسة وضع المريض

✓ تنشيط إفراز الأنسولين

- مركبات السلفونيل يوريا Sulfonylurea فعند فشل الحمية الغذائية في علاج السكري من النمط الثاني يمكن لمركب سلفونيل يوريا أن ينجح بذلك، ففي أثناء الحرب العامية الثانية لوحظ إنتشار التيفويد في إحدى من فرنسا و تم استخدام مركبات سلفونيل يوريا للعلاج مما أدى إلى انخفاض سكر الدم لدى المرضى و هذا ما أدى إلى إكتشاف خافضات السكر الفموية، حيث يعمل على قنوات البوتاسيوم على سطح خلايا بيتا البنكرياسية فإرتباط هذا الدواء معها يؤدي إلى إغلاق هذه القنوات (كما تفعل النسبة العالية من ATP) مما يؤدي لزيادة حركة أيونات الكالسيوم إلى داخل خلايا بيتا و هذا التدفق من أيونات الكالسيوم يعدل تفاعل الحويصلات المخزنة للأنسولين مع الغشاء البلازمي للخلية بيتا و يؤدي إلى إفراز الأنسولين داخل الدوران. أن مدة تأثير تلك الأدوية من 14-24 ساعة. و لكن تملك تلك الأدوية أعراض جانبية مثل نوبات نقص السكر (عند المصابين بالقصور الكلوي) ، أو قد تسبب زيادة في الوزن. و من هذه الأدوية غليبيريدي، غليبوريدي

- مجموعة الميغليتينيد: لها نفس آلية تأثير مركبات سلفونيل يوريا و لكن تختلف عنها أن تحرض إفراز الأنسولين بعد 45-60 دقيقة و يستمر تأثيرها لمدة 2-3 ساعة.

✓ الخافضات المثبطة لإنزيمات السكريات الثنائية:

تنشيط (سكروز ، المالتاز، ...) لان أهم شروط امتصاص السكر هو تحويله من السكر الثنائي إلى أحادي

✓ زيادة حساسية الأنسجة المحيطة خارج الكبدى (عضلي، شحمي) لقطب الغلوكوز:

مجموعة البيغوانيد تمتلك تلك الأدوية آليتان فهي تزيد من قبط الغلوكوز في خلايا النسيجين العضلي و الشحمي من خلال زيادة حساسية مستقبلاتها و كذلك تقوم على تثبيط استحداث السكر في العضلات و النسيج الشحمية و من تلك الأدوية Metformin

✓ **تثبيط الإنزيمات المحلّمة للسكريات:** مجموعة مثبطات الفا – غليكوزيداز و هي تشبه جزيئة مكونه من أربع سكريات كاذبة آلية تأثيرها من خلال دورها التثبيط التنافسي للإنزيمات على مستوى خلايا الزغابات المعوية حيث تمنع من حلقة السكريات المعقدة إلى بسيطة قابلة للإمتصاص و بالتالي تساهم في تأخير السكريات و من تلك الأدوية الأكرابوز و الميغليتول.

✓ **مجموعة النيازوليدينيون TZD :** تزيد من قبط الغلوكوز من قبل من قبل خلايا النسيجين العضلي و الشحمي بوجود الأنسولين و تكون آلية تأثيره من خلال تفعيل أحد المستقبلات النووية لذلك تكون ذا تأثير مديد و يستمر من 2-3 أسابيع و ذلك من خلال التأثير على عملية النسخ.

❖ **الداء السكري من النمط الأول:** فيتم علاجه من خلال استخدام الأنسولين

يصنف الأنسولين المعالج بحسب مدة التأثير و الزمن اللازم لبدء التأثير

- A. سريع و قصير التأثير : و هو الأنسولين النظامي (العادي) يعطى وريدياً في حالات الإسعاف بعد حقنه تحت الجلد يبدأ تأثيره بعد 30-60 دقيقة و مدة تأثيره يتراوح من 6-8 ساعات
- B. الأنسولين متوسط مدة التأثير : يبدأ تأثيره بعد الحقن ب 2-3 ساعة و يستمر التأثير 12-15 ساعة
- C. الأنسولين مديد التأثير يبدأ التأثير بعد ساعة و نصف من الحقن و يستمر لمدة أربع و عشرون ساعة.
- 4- **اختلالات الداء السكري:** لا يتميز الداء السكري بوجود فرط سكر الدم و إنما بحدوث مضاعفات متأخرة و هو عبارة عن شذوذ في جدران الأوعية الدموية الصغيرة و أكثر ما يميزها هو ثخن الغشاء القاعدي لها.

✚ **الاختلالات الحادة:**

1 – **الحماض الكيتوني:** و يحدث في النمط الأول من الداء السكري. يساهم في الكشف عن الإصابة بهذا النمط و هو أكثر الاختلالات الحادة شيوعاً. ينشط الإنزيم الليياز بالنقص الأنسولين و بالتالي يؤدي إلى زيادة تحلل الشحوم على حموض الدسمة و الغليسول حيث يتحول الغليسول إلى غلوكوز ليرفع غلوكوز الدم بشكل إضافي أما الحموض الدسمة تستقلب إلى أستيل كو إنزيم أ و من المفترض لهذا الأستيل أن يدخل حلقة كريبس لكن بهذه الحالة لن يستطيع الدخول لأن حلقة كريبس تكون مثبّطة. فالطريق الوحيد للتخلص من الأستيل كوإنزيم أ هو أن يتحول إلى الأجسام الكيتونية و بالتالي تشكل الأجسام الكيتونية بشكل كبير و تطرح بالبول و العرق و تظهر لدينا حالة الحماض الكيتوني و يكون تشكلها عند مريض السكري من النمط الأول و بالتالي عدم دخول الغلوكوز مطلقاً للخلايا أما في النمط الثاني ف،ه يوجد كمية من الأنسولين و لو كانت قليلة بحيث تمكن جزء من الغلوكوز من الدخول إلى الخلايا لاتمام حلقة كريبس.

- 2- سبات فرط الاسمولية: ويحدث في النمط الثاني من الداء السكري حيث تتطور الحالة بشكل خفي مع ارتفاع مستوى سكر الدم إلى مستويات عالية و هذا يترافق مع تجفاف للسائلين الداخلي و الخارجي (غور العينين – هبوط الضغط الشرياني) . لا يترافق مع ظهور الأجسام الكيتونية في البول و تصبح اللولية عالية .
3. الحماض البني و يحدث في النمط الأول يحدث من خلال نقص الأكسجة.
4. نقص سكر الدم يحدث لدى المعالجين بالأنسولين و خافضات السكر من نوع السلفونيل يوريا.

الاختلالات المزمنة:

- إصابة الأوعية الدموية الكبيرة: و تتضمن كافة الأوعية ما عدا الشعرية فأصابة الأوعية الإكليلية تؤدي إلى الخناق ، اعتلال العضلة القلبية ، احتشاء العضلة القلبية، و إصابة الأوعية الدموية المحيطة ينتج عنه ارتفاع الضغط الشرياني، الغانغرين. بينما الإصابة الأوعية الدماغية تسبب الجلطة الدماغية.
- **القدم السكرية** : تحدث نتيجة أذى عصبي أو نقص تدفق الدم للقدم و إذ لم تتم المعالجة ، قد تؤدي إلى بتر فيما بعد و ذلك حسب شدة الأذية.
- **إعتلال الكلية السكري**: عند ضبط مستويات الجلوكوز من الممكن أن نخفف من تطور الأذية (من بيليه اليومية) و لكن وجود أذية ستكون غير عكوسة أي لا نستطيع تحسين الأذية الكلوية و إنما فقط منع تطورها
- **الساد السكري و اعتلال الجسم البلوري (اعتلال الشبكية):** في الخلايا غير المعتمدة على الأنسولين ، هناك سبيل بديل لاستقلاب الجلوكوز هو السبيل الغولي (السبيل الأساسي هو تحلل السكري) ، حيث يوجد إنزيم يحول الجلوكوز إلى سوربيتول. تحتوي كل من خلايا الكبد و المبيض و الحويصل المنوي على إنزيم يحول السوربيتول إلى فركتوزو لكن هذا الإنزيم غير موجود في خلايا العصبية و الشبكية و العدسة و الكلية. فعند ارتفاع السكر في الدم سيزيد من دخوله للخلايا غير المعتمدة على الأنسولين و بالتالي سيزيد من استقلاله بالسبيل البديل فيتراكم السوربيتول في الخلايا التي لا تستطيع تحويله إلى فركتوز و من ثم زيادة الفعل الضغط الاسمولي و مرور الماء من الوسط المنخفض التركيز إلى الوسط المرتفع التركيز و هذا يؤدي إلى انتباج عدسة العين و يترافق مع دخول الصوديوم و خروج اليوتاسيوم و هذا يؤدي إلى خلل في النقل الفعال للحموض الأمينية و إلى خلل في عملية تنظيم الأسمولي مؤديا إلى انتباج و عكر الألياف العدسة.

الاختلالات النوعية

- **الاعتلال العصبي السكري** و يقسم إلى حركي – حسي – لإرادي و لكن هذه الآلية غير معروفة تماما ، لكن يعتقد لالنسبة للإعتلال أحادي الجانب (شلل العصب القحفي) ممكن أن يكون ناتج عن احتشاء أو نقص تروية بالأعصاب المحيطة حيث تنتج هذه السمية إما عن عوامل استقلابية أو ارتفاع الاسمولية . فيتحوّل الجلوكوز إلى السوربيتول بتوسط الألدولازرودوكتاز و يتم ذلك ضمن خلايا الشوان اتلصصية.

السوربيتول يستقلب إلى فركتوز بتوسط إنزيم السوربيتول ديهيدروجيناز في الاسطوانات المحورية العصبية ، التراكم السابق يسبب زيادة الضغط الاسمولي الذي يؤدي إلى خفض الناقلية العصبية.

■ **الأخماج في الداء السكري غير المضبوط:** يحدث اضطراب في المناعة الخلوية يمكن أن تؤثر الأفات الوعائية في الجريان الدموي مانعة الخلايا بالالتهابية من الوصول إلى الجروح (تقرحات القدم) أي أن مرضى السكري أكثر عرضه للأخماج. و تنجم تلك التأثيرات عن التصلب العصيدي. السبب الرئيسي الكامن هو فرط الشحوم و بالتالي اعتلال الأوعية الكبيرة تؤدي إلى أعراض الداء الإكليلي المبكر مجهول الآلية. فأحد تلك تفسيرات أن ارتباط الغلوكوز بالبروتينات يحدث بشكل اللانزيمي و زيادة ارتباطه بالبروتين يؤدي إلى تغير ببنية الابروتينات ووظيفتها ، فعند ارتباط الغلوكوز مع البروتينات التي تدخل ببنية الخلايا مثل (الكولاجين – اللامينين) مما يؤدي على تفاعلات متصالبة بين التراكم العالية من البروتينو بالتالي وظيفة غير طبيعية له. فمثلا ارتباط مع الكولاجين من النمط الأول الموجود في الأوعية الدموية ، يؤدي لتشكل نهاية غير صحيحة و التي ستقود لتصلب العصيدي المترافق مع ارتفاع VLDL و انخفاض HDL هناك أيضا عيوب في الصفائح الدموية.

- الارتباط مع الكولاجين من النمط الرابع الذي يدخل في تركيب الغشاء القاعدي ، سيغير من وظيفة الخلايا و يزيد من عملية الارتشاح ، مما يسمح بمرور بعض الشوارد و البروتينات و هذا يؤدي إلى قصور كلوي.

5- تشخيص الداء السكري:

يستخدم عدد من الاختبارات المخبرية للتقييم السريري لدى المرضى المشخصين حديثا و المزمنين. و أهم تلك الاختبارات للتفريق ما بين الارتفاع المزمّن للغلوكوز و الارتفاع الفيزيولوجي

✓ **اختبار الغلوكوز الدم الصيامي FBG:** تتم معايرة سكر الدم على الريق بعد صيام عن الطعام و الشراب لا تقل عن ثماني ساعات عدا شرب الماء . يعتبر الشخص مصاب بداء السكري عندما يكون FBG أكبر من 126 mg /dl

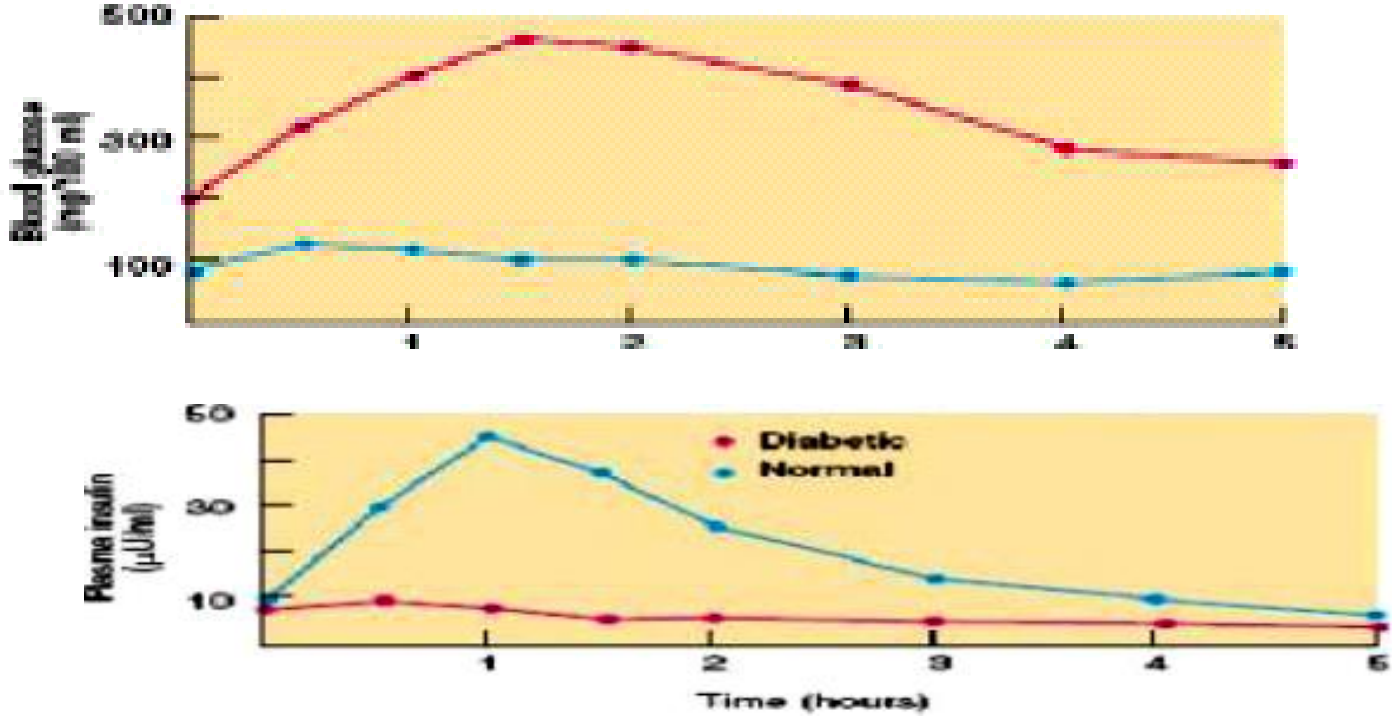
✓ **اختبار الكشف عن الغلوكوز في البول:** يظهر الغلوكوز في البول عندما تتجاوز تركيز الغلوكوز العتبة الكلوية (180-160 mg / dl) . تتعلق العتبة الكلوية بالعمر حيث تزداد مع تقدم العمر ، لذلك العديد من اتلسكريين لن يكون لديهم بيلة سكرية glycoseuria

✓ **اختبار تحمل الغلوكوز (OGTT) Oral Glucose Tolerane Test:** الغاية من هذا الاختبار هو تحديد نوع ارتفاع السكر هل هو فيزيولوجي أم مرضي . و في هذه الحالة يتم الاستقصاء ضمن ظروف قياسية و بالتالي لاجراء هذا الاختبار لا بد من توفر الشروط التالية و هي أن الشخص في حالة صيام 12 ساعة ، و غير معرض لشدة نفسية ، الحفاظ على غذاء متوازن طبيعي لمدة ثلاث أيام و الابتعاد عن الأدوية المؤثرة على استقلاب السكريات و لا يعاني من مشاكل أخرى.

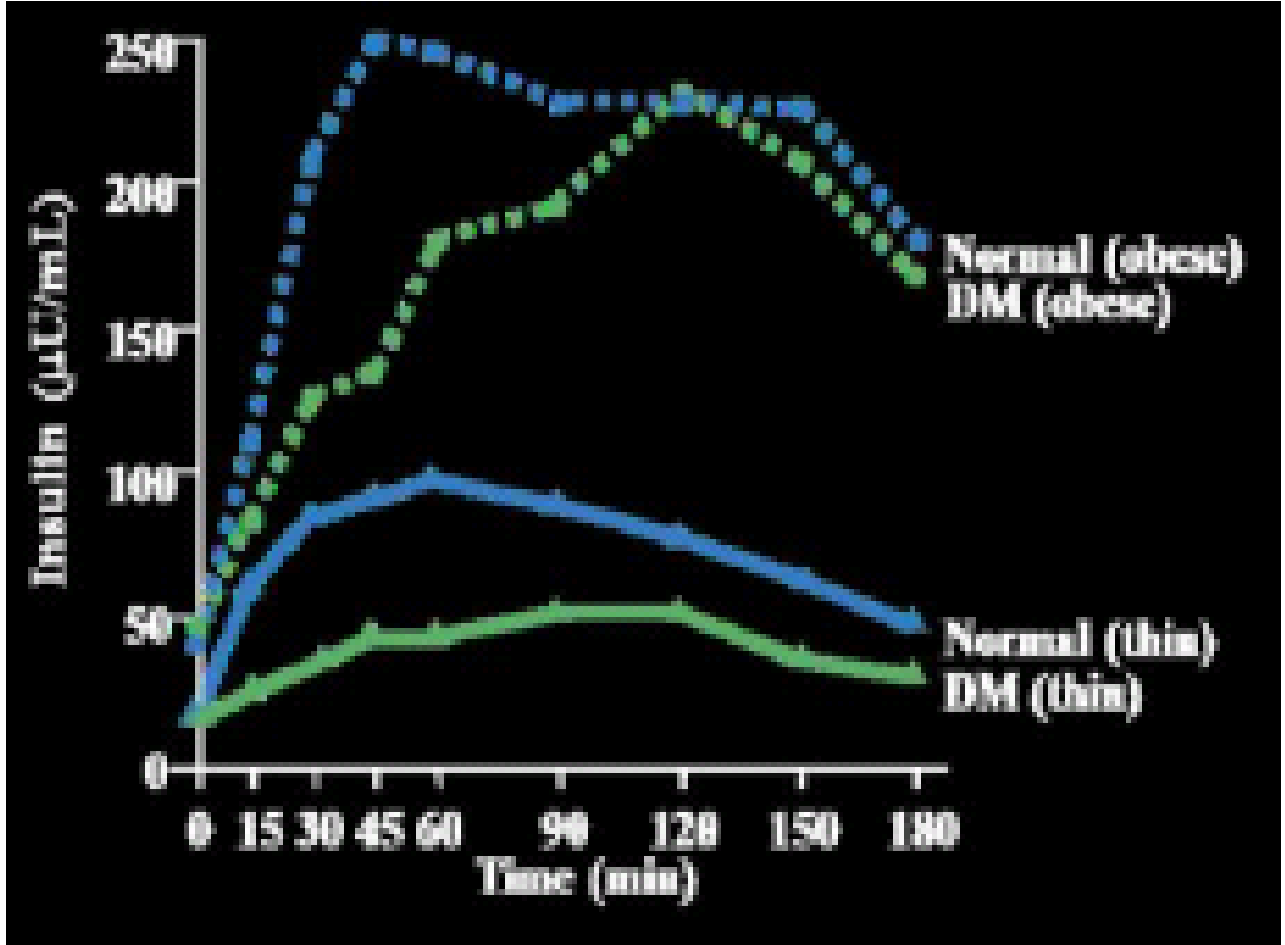
يعطى الشخص الصائم جرعة وحيدة من السكر عن طريق الفم (75 غ من الغلوكوز محلولة في 250 ml ماء للشخص البالغ أي بمعدل 1 غ لكل 1 كغ من وزن الجسم). نقوم بمعايرة الغلوكوز في الدم و الكشف عن

الغلوكوز في البول قبل الاختبار و بعد كل نصف ساعة نعاير (30-60-90-120.....) لمدة أربع أو خمس ساعات. قبل شرب المحلول السكري يجب أن يكون مستوى الغلوكوز الصيامي بين 120-65 mg / dl.

- في الحالة السوية: يرتفع مستوى الغلوكوز بالدم بعد ساعه واحده إلى 160 mg / dl و هو الحد الأقصى (و لكن لايتجاوز العتبة الكلوية 180 mg / dl) ثم يعود ينخفض بعدها ليصل مستواه مرة أخرى (120- 65 mg /dl) في ساعة أخرى ، وهو الجزء الأهم في المنحني حيث يمثل مدى فعالية الجسم لاستقلاب الغلوكوز. و لا يظهر أي غلوكوز في البول



نلاحظ عند الأشخاص البدينين غير مصابين بالسكري يبقى محافظ على زمن الذروة و لكن تكون كمية الأنسولين أكبر و يبقى مرتفعاً حتى بعد ثلاث ساعات (الذروة أعلى و تستمر لفترة أطول). هذا الشخص لديه اضطراب في افراز الأنسولين لذلك يعتبر مريض سكري في المرحلة الأولى (سكري كامن)



- المريض السكري: نلاحظ أن مستوى الغلوكوز الدم الصيامي يكون أعلى من 126 mg / dl و بعد تناول المحلول السكري بنصف ساعة يصبح مستواه بين 300-500 mg / dl و بعد مرور ساعة من الزمن يصبح مستواه 500 mg/ dl و يبقى مرتفعاً لمدة ساعة حتى ثلاث ساعات و يبدأ بالانخفاض خلال ثلاث ساعات دون العودة إلى الحالة الطبيعية.
- ملاحظة : عند مقارنة مع مريضين سكري الأول الشخص النحيف نلاحظ أنه لا يوجد لديه إفرازية للأنسولين (قد يحدث ارتفاع بسيط متأخر) لذلك يحتاج إلى مساعدة إما محرضات الإفراز أو بالأنسولين. بينما نجد عند الشخص البدين السكري فعنده ذروة الأنسولين متأخرة و عالية جداً.

6- المؤشرات طويلة الأمد لمراقبة الداء السكري:

- ❖ الخضاب الدم الغلوكوزي **HbA1C**: وجدنا سابقاً أن الخضاب الكلي يتكون من 90-95% من HBA و حوالي 2.5% HBA2 و تقريباً 2% من HbF. يتحول جزء من الخضاب في الكريات الحمراء خلال حياتها (120 يوم) إلى خضاب سكري ، يتم تكاثر بطريقة لا إنزيمية للغلوكوز مع الزمرة الأمينية للفاين لكل من السلسلتين بيتا لتشكيل أساس شيف غير ثابت (ألدهيد -أمين) و هذه المرحلة عكوسة إذ يمكن أن ينفصل عنه الغلوكوز لدى

الحاجة إليه و في المرحلة الثانية (بطيئة و غير عكوسة) يتحول فيها مركب الالدوأميني إلى مركب كيتو أميني. و يمكن أن يتم ارتباط الجلوكوز مع ثملات الليزين في السلاسل بيتا و ألفا. يعكس الخضاب الجلوكوزي مستوى سكر الدم الوسطي خلال أربع إلى ثمان أسابيع السابقة للمعايرة و يتم المعايرة بطريقة الرحلان الكهربائي. يعتبر معايرة خضاب الدم الجلوكوزي مؤشراً جيداً لمراقبة الداء السكري من النمط الثاني و يبلغ مستواه عند الأصحاء 5% و عند السكريين 6% و قد يصل إلى عدة أضعاف عند الأشخاص غير المراقبين.

يعتمد تركيز الخضاب الجلوكوزي على:

- الحياة الطبيعية للكريات الحمراء

- تركيز الجلوكوز في الدم حيث يتناسب طردياً ارتباط الجلوكوز مع الخضاب

- الأدوية التي تقصر من حياة الكرية

بينما نجد أن قيم خضاب الدم الجلوكوزي لا يتعلق بتقلبات الجلوكوز السوي، أو بالتمارين الرياضية ، أو بالغذاء المتناول حديثاً.

❖ اختبار الفركتوز أمين: الفركتوز أمين هو الناتج الكيتوني الاميني الناتج عن انضمام الفركتوزو مع البروتينات بطريقة لا إنزيمية و بما أن الألبومين هو من أكثر بروتينات البلازما توفراً و هذا يعني أن ارتباط الألبومين بالجلوكوز هو المساهم الرئيسي في معايرة الفركتوز أمين بالمصل و لكن للألبومين عمراً نصفياً أقل من الهيموغلوبين لذلك فإن معايرة فركتوز أمين يكون معايرة متممة للخضاب الجلوكوزي و هو مؤشر جيد لمراقبة الجلوكوز من إسبوعين إلى ثلاث أسابيع.

❖ **بيليه الألبومين الصغرى:** تعود أهمية معايرة الألبومين في عينة البول (24 ساعة) عند المريض السكري لكونها مؤشراً للأذية الكلوية المبكرة العكوسة أو هي قياس للاعتلال الكلوي السكري العكوس الباكر.

7- نقص سكر الدم Hyperglycemia:

يعرف نقص سكر الدم على انه متلازمة تترافق مع انخفاض سكر الدم ما بين 40- 55 mg/dl و أعراضه تزول بتناول الطعام أو السكريات.

إن مستويات السكر الصيامي للأفراد الذين يقومون بتمارين شديدة غالباً ما يهبط مستوى سكر الدم لديهم و قد يصل لمستوى 35 mg/ dl.

لدى البالغين هناك مجموعتين مختلفتين من الأعراض و ذلك تبعاً لانخفاض مستوى الجلوكوز في الدم فيما لو كان مزمناً أو عابر

✚ الأعراض الودية : الانحدار السريع في تركيز جلوكوز الدم إلى مستوى نقص سكر الدم يحرض الجهاز الودي (الجملة الودية) لإفراز الكاتوليأمينات لتصحيح نقص سكر الدم و بالتالي يفرز الأدرينالين أولاً و بعد ذلك تفرز هرمونات (الكورتيزول، هرمون النمو). حيث إن الأدرينالين هو المسؤول عن الاشارات العرضية المشاهدة في نقص سكر الدم و هي : تعرق بارد و رطوبة الجلد و الخفقان و رجفة اليدين و الجوع و شحوب بسبب التقبض الوعائي لأوعية الجلد.

✚ الأعراض العصبية : الانحدار التدريجي بشكل بطيء في قيم الغلوكوز في الدم لذلك نلاحظ الصداع ، عدم الاستقرار ، النعاس ، و اعراض عصبية مركزية أخرى.

الدماغ و الخلايا العصبية حساسة لنقص السكر (نظراً لاعتمادها الكلي عليه) ، لذلك هذا سيؤدي إلى تخرب الخلايا الدماغية ، لذلك التراكيذ أقل من 20-30 mg /dl تحدث خللاً وظيفياً في الجملة العصبية المركزية .

الأشخاص اللذين لديهم نقص سكر الدم الصيامي لا بد من تقييم مستوى الغلوكوز بشكل يومي.

1-7- أسباب نقص سكر الدم:

✓ زيادة جرعة الأنسولين: تحدث عند المرضى السكري المعتمد على الانسولين و يكون سبب نقص السكر لديهم زيادة جرعة الأنسولين أو تناول كميات كبيرة من الكحول حيث إن تناول الإيتانول يحدث نقص في سكر الدم بسبب تثبيطه لعملية استحداث السكر.

✓ الادمان الغولي: الاستقلاب الزائد للإيتانول سوف يعرقل اصطناع طلائع عملية استحداث السكر . الخلية تحوي كميات محددة من NAD^+ ، التي تتواجد إما بشكل NAD^+ او بشكل $NADH$ بحيث عندما ترتفع تركيز $NADH$ ينخفض تركيز NAD^+ . يؤكسد الإيتانول بسهولة جداً في الكبد و تزداد النسبة $NADH / NAD^+$ كثيراً عن المعدلات الطبيعية في حالات الصيام. و بالتالي المستويات العالية من $NADH$ تقود تفاعل مالات ديهيدرجيناز إلى تشكيل المالات ، و لذلك لا تستطيع المالات دخول سبيل استحداث السكر، و البيروفات التي استقبلت من الأنينين تتحول إلى لاكتات و لان غليسول يؤكسد بوساطة ال NAD^+ خلال تحوله إلى فوسفو ثنائي هيدروكسي الأسيتون فيثبط اصطناع الغلوكوز في ظل المستويات العالية من NAD^+ لذلك فإن الطلائع الأساسية : اللاكتات ، الغليسول، المالات، لا تستعمل من أجل اصطناع الغلوكوز تحت ظروف الاستقلاب المرتفع للكحول.

✓ نقص سكر الدم الصيامي:

أغلب المرضى نقص سكر الدم العفوي أو العضوي تحدث لديهم مظاهر نقص سكر الدم الصيامي بعد مرور عدة ساعات دون طعام. و تحدث أعراض نقص سكر الدم خلال الليل ، المشي ، الجهد و الصيام المديد. و بالتالي نقص سكر الدم الصيامي مؤشر على أمراض خطيرة كأمنة أن التفريق بين الحد الأدنى الطبيعي لمستوى الغلوكوز الدم و نقص سكر الدم غير ممكن دائماً

أسباب نقص سكر الدم الصيامي:

1- أمراض الكبد: يلعب الكبد دوراً مهماً في استقلاب كثيراً من المواد و منها استقلاب السكريات و كذلك دوراً مهماً في استتباب غلوكوز الدم لذلك فإن الأمراض المؤثرة على الكبد مثل أمراض تخزين الغليكوجين يحدث نقصاً فيي تحرر الغلوكوز الدوران عند الحاجة إليه مؤدياً إلى نقص السكر

2- الأورام خارج المعثكلة: تترافق الأورام خارج المعثكلة (الأورام المعدية – المعوية – أورام الكظر..) بنقص سكر الدم و لم يحدد السبب بشكل واضح و لكن زيادة استعمال الغلوكوز من قبل النسيج الورمي ربما يعطي تفسيراً لذلك و قد لوحظ كذلك عديد الببتيد مشابه لطبيعة الأنسولين في الدم في مثل هذه الحالات و من ميزات هذه الببتيدات أن فاعليتها لاتتأثر بأضداد الأنسولين لذلك تدعى الببتيدات الفاعلة المشابهة للأنسولين غير قابلة للكبت.

3- داء أديسون: إن فعل الكوتيزول هو المحافظة على تركيز الغلوكوز في الدم حيث إن عوز القشرانيات السكرية سبب نادر لنقص سكر الدم

4- الأنسولينوم أو الجزيريوم: قد تنتج أورام المعثكلة (الخلايا بيتا في البنكرياس) الأنسولين بشكل غير ملائم و بإفراط في آن واحد و تكمن أهميته في كونه أحد الأسباب غير الشائعة لنقص سكر الدم العرضي عند الكهليين و لأنه إذا شخص باكرا يكون قابلا للشفاء بالجراحة حيث إن إفراز الانسولين لا يستجيب لمستويات الغلوكوز في الدم بمعنى آخر نقص سكر الدم لا يثبط إفراز الأنسولين و من جهة أخرى تلك الأورام بمعظمها حميدة.

✓ نقص سكر الدم الارتكاسي (الوظيفي) Reactive Hyperglycemia: يحدث بعد تناول الوجبة الغذائية بحوالي نصف ساعة إلى ساعة من أعراضه النعاس الشديد و الارتخاء لمدة نصف ساعة يحدث في غياب مرض عضوي. أسباب نقص سكر الوظيفي:

- استخدام الأنسولين المعالج و خافضات السكر الفموية يشكل غير صحيح: يعتبر من أكثر الأسباب انتشاراً فإعطاء المريض جرعة زائدة من الأنسولين يمكن أن تؤدي إلى نقص غلوكوز الدم و هذا الأخير يثبط إفراز الأنسولين ذو المنشأ الداخلي و البيبتيد C . أيضا المعالجة بالخافضات السكر الفموية (كمية زائدة من السلفونيل يوريا) إذا ما ترافق بمرض كلوي يعوق إطراحها

- خضوع المريض للجراحة المعدية متضمنة إما المفاغرة المعدية المعوية أو راب البواب. تناول وجبة السكريات لدى المرضى المجري لهم استئصال معدة أو المفاغرة المعدية المعوية أو راب البواب يؤدي إلى ارتفاع مستوى الغلوكوز سببه الامتصاص السريع للغلوكوز من قبل الأمعاء الدقيقة و من ثم استجابة مفرطة لإفراز الأنسولين و يلي ذلك غالباً نقص في سكر الدم.

✓ الأدوية: هي أكثر الأسباب شيوعا و منها خافضات سكر الدم (مثل مجموعة السلفونيل يوريا و الأنسولين) التي تشكل أكثر من نصف حالات هبوط سكر الدم المحرض بالأدوية بالإضافة لأدوية أخرى كالسلفوناميد ، السيليسيلات، البروبرانولول
2-7- نقص سكر الدم الوليدي:

قيم سكر الدم عند الوليد أخفض بكثير مما هو عليه عند البالغين حيث تبلغ القيمة الوسطى حوالي 35mg / dl و تنخفض قليلا بعد الولادة. مصدر الطاقة عند الجنين قبل الولادة هو الغلوكوز القادم من الأم عبر المشيمة و الفائض يختزن بشكل غليكوجين الكبدي بعد الولادة يتم استنزاف مخزون الكبد من الغليكوجين بحيث يبلغ مستوى السكر 30 mg/dl و لدى الخدج 20 mg/dl .

يصادف نقص سكر الدم الولادي عند :

✚ الطفل المولود لأم سكر حملي بسبب فرط الأنسولين في المرحلة الجنينية: الجنين الذي يتعرض لفرط سكر الدم الأموي سيصاب بفرط تنسج Hyperplasia في خلايا جزر لانغرهانس و بالتالي يكون عنده مستويات مرتفعة من الأنسولين ، بعد الولادة يكون الطفل غير قادر على إيقاف المستويات المرتفعة غير السوية من الأنسولين مما يقود إلى الإصابة بنقص سكر الدم.

✚ قصور النمو داخل الرحم: الأطفال المولودين قبل أوانهم يمتلكون مدخرات غير كافية من الغليكوجين في الكبد تزداد خطورة هذه الحالة عند الخداج لأن تخزين الغليكوجين يتم بشكل رئيسي بالأسابيع الأربعة الأخيرة من الحمل .

أسباب نقص سكر الدم الوليدي:

I – الحساسية تجاه اللوسين: حالة وراثية نادرة الحدوث حيث يبدي الطفل بعد كل رضاعة انخفاض في سكر الدم . إن بروتين الكازئين غني باللوسين و الذي يمتلك تأثير سلبي تجاه مضخة الصوديوم مما يقلل من امتصاص الغلوكوز في الأمعاء و هذا يقود لانخفاض مستوى سكر الدم.

II- الغالاكتوزيميا و هو مرض وراثي نادر تظهر عند الأشخاص متمثلي اللواقح XX بشكل أعراض قوية ، أما الأشخاص مختلفي اللواقح فهم حاملوا للمرض مع أعراض طفيفة و سببها هو عوز الإنزيم الكبدي غالاكتوز-1- فوسفات يوريديل ترانسفيراز Galactose-1-phosphate yridyl transferase مما يؤدي إلى ضعف تحول الغالاكتوز-1- فوسفات إلى غلوكوز -1- فوسفات و يتراكم الغالاكتوز -1- فوسفات في الكبد و الكليتين و الدماغ و نتيجة هذا يحدث خلل في عمل هذه الأعضاء. تظهر بشكل رئيسي بعد تناول الحليب و أهم الأعراض الأولية لمرض الغالاكتوزيميا ما يلي:

- ✓ دلائل على قصور الكبد (ضخامة الكبدية و فرط البيلروبين الدم المباشر
 - ✓ إسهالات و إقياءات
 - ✓ خلل في الوظيفة الكلوية الحماض ، بيليه الغلوكوزية ، و بيليه الحموض الأمينية
 - ✓ ضعف النمو و نقص الشهية
- هنالك نوعين أيضاً

1- عوز إنزيم غالاكتوكيناز و ينجم من طفرة وراثية و تتميز بالأعراض التالية: الساد العيني (تجمع الغالاكتول و بالتالي خلل في الرؤية

2- عوز إنزيم UDP-Galactose-4 Epimerase و كذلك ينجم عن طفرة وراثية تتميز بالأعراض مثل سوء النمو ، نقص الشهية و تخلف عقلي

III- عدم تحمل الفركتوز: و هو مرض وراثي يتميز بإنخفاض مستوى غلوكوز الدم بعد تناول الفواكه (السكروز أو الفركتوز) و سببه عوز إنزيم الألدولاز الكبدي (الألدولازβ) (فركتوز ثنائي فوسفات ألدولاز) مما يؤدي إلى تراكم الفركتوز -1- فوسفات في الكبد و الكلية و أهم أعراضه تتمثل بالإسهال و الإقياء، كراهية قوية للحلويات ، عطب الخلايا الكبدية ، نضوب الفوسفات اللاعضوي.

و في البيليه الفركتوزية تنتج عن عوز إنزيم الفركتوكيناز الكبدي مما يسبب ضخامة كبدية و طحالية.

3-7- بعض الاضطرابات الوراثية لاستقلاب السكريات:

أمراض تخزين الغليكوجين:

- مجموعة من الأمراض الوراثية النادرة تنتج عن خلل في استقلاب الغليكوجين في الجسم. و يوجد عدة حالات بحسب عوز الإنزيمي و العضو المستهدف (القلب ، الكبد)
- عندما يكون القلب هو العضو المستهدف فإن المظاهر السريرية هي (ضخامة قلبية ، موت الطفل مبكراً و بفترة الرضاعة)
- عندما يكون الكبد هو العضو المستهدف تتجلى المظاهر السريرية ب نقص سكر الدم ، ضخامة كبدية ، ارتفاع تركيز الأجسام الكيتونية.

❖ داء فون جيرك Von Gierkè s Disease: يعزى إلى عوز إنزيم غلوكوز -6- فوسفاتاز حيث يحفز تحول الغلوكوز -6- فوسفات إلى الغلوكوز و يتواجد هذا الإنزيم في الكبد و الكلية و الأمعاء و لا يوجد في العضلات فعوز هذا الإنزيم يسبب نقص الغلوكوز في الدم و يترافق المرض بضخامة كبدية عائدة إلى تراكم الغليكوجين و تقود هذه الضخامة مع الزمن إلى تليف و تشمع الكبد كما يترافق بنقص رفي النمو العام للجسم و فرط الأجسام الكيتونية و الشحوم في الدم و كذلك يقود تراكم الغلوكوز-6- فوسفات في الكبد إلى نشاط في السبيل الأستقلابي الآخر للغلوكوز غير التحلل السكري و هو السبيل فوسفات البنتوز بحيث يزداد إنتاج الريبوز-5- فوسفات و يؤدي تراكمه إلى زيادة اصطناع فوسفو ريبوزيل بيروفوسفات و بالتالي إلى زيادة اصطناع البورينات و هذا يؤدي إلى استقلاب البورينات مسبباً ارتفاع مستوى حمض البول و ربما حالات النقرس. يسبب الموت في العام الأول من عمر الطفل أوقد يسبب تخلف عقلي و اضطرابات عصبية و قد يحصل الموت في سن الشباب بسبب اعتلال عضلي قلبي.

❖ داء بومب: يعود إلى عوز إنزيم glucoisidase (1-4) α و يسبب تراكم قاتل للغليكوجين في الجسيمات الحالة

❖ داء كوري: يعود إلى غياب إنزيمات إزالة التفرعات debranching enzyme في الكبد و العضلات يسبب تراكم متعدد السكريد ذو شكل الخاص مما يؤدي إلى ضخامة كبدية مشابهة لداء فون جيرك و لكن هنا يضاف لها الأعراض الإعتلال العضلي.

❖ داء مكاردل: سببه غياب إنزيم الفوسفوريلاز العضلي يتجلى بتعب عضلي خاصة بعد التمارين الرياضية و بول غامق بسبب طرح العضلي في البول و قلة أو انعدام وجود لاكتات في الدم بعد القيام بتمرين ما

❖ داء تاروي: عوز الفوسفو فركتوكيناز في العضلات و كريات الدم الحمراء نفس ما ذكر في متلازمة مكاردل مع احتمال حصول فقر دم ناتج عن تحلل الدم

❖ داء هيرسغوز الفوسفوريلاز الكبدية مما يؤدي إلى ارتفاع محتوى الكبد بالغليكوجين و ميل باتجاه انخفاض سكر الدم. و فيه بنقص الإنزيم فوسفوريلاز الكبدية ، الذي يقوم بتحرير الغلوكوز عبر إطلاقه من الغليكوجين على شكل غلوكوز -

❖ داء أندرسن (الداء الأميلوبكتيني)

