الهرمونات القشرية الكظرية

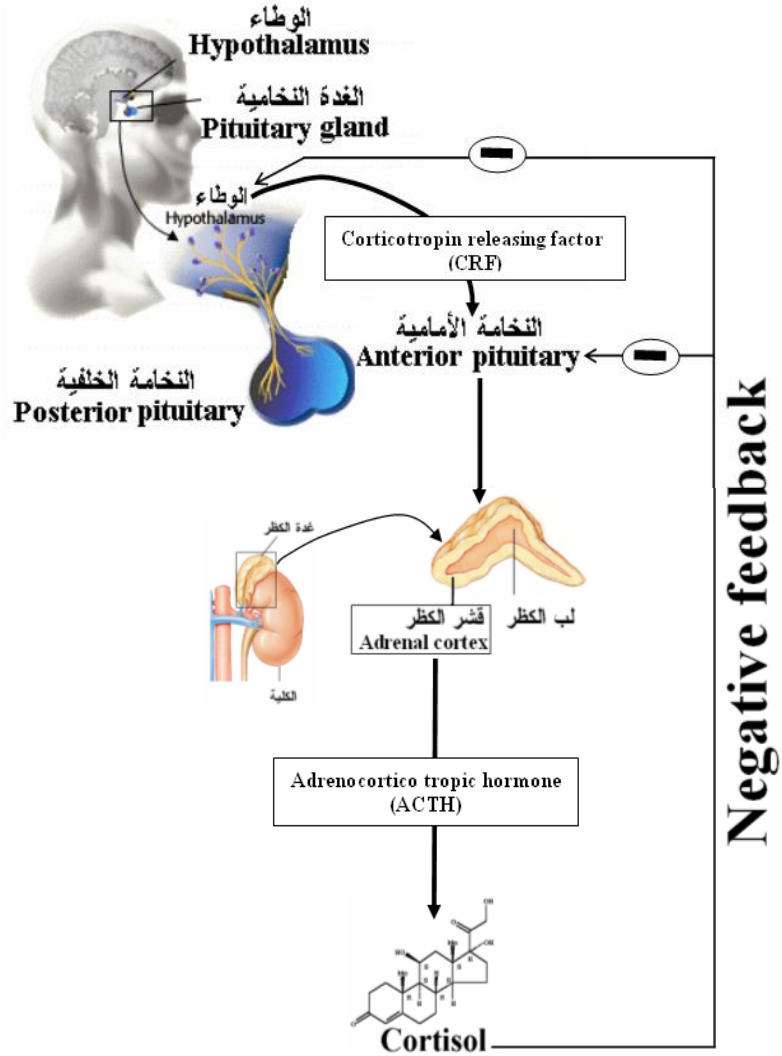
تُفرز قشر الكظر ثلاثة أنواع من الهرمونات :

1) القشرانيات السكرية Glucocorticoids.

2) القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid's.

3) هرمونات جنسية Sex hormones.

كيف يتم التحكم بإفراز هرمونات قشر الكظر ؟

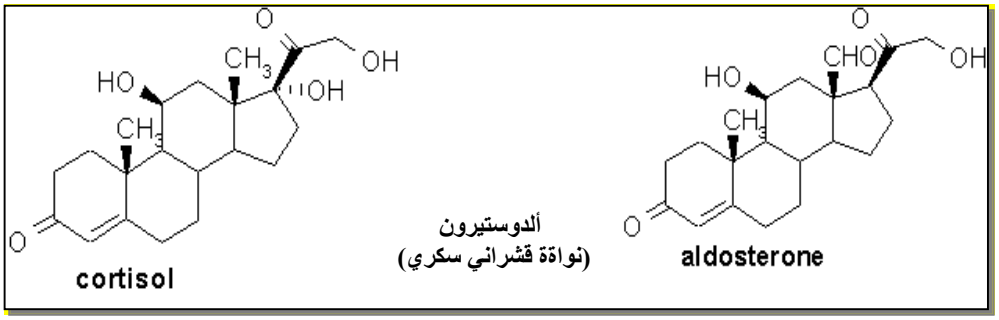


يُفرز الوِطاء Hypothalamus العامل المحرر للموجهة القشرية CRF الذي يحثّ القسم الأمامي من الغدة النخامية على إفراز الهرمون الموجِّه لقشر الكظر ACTH الذي يحث بدوره قشر الكظر على إفراز الكورتيزول Cortisol.

ويعمل الكورتيزول من خلال آلية ارتجاع سلبي Negative feedback على إنقاص إفراز CRF من الوطاء وACTH من النخامة، وذلك لمنع زيادة الإفراز.

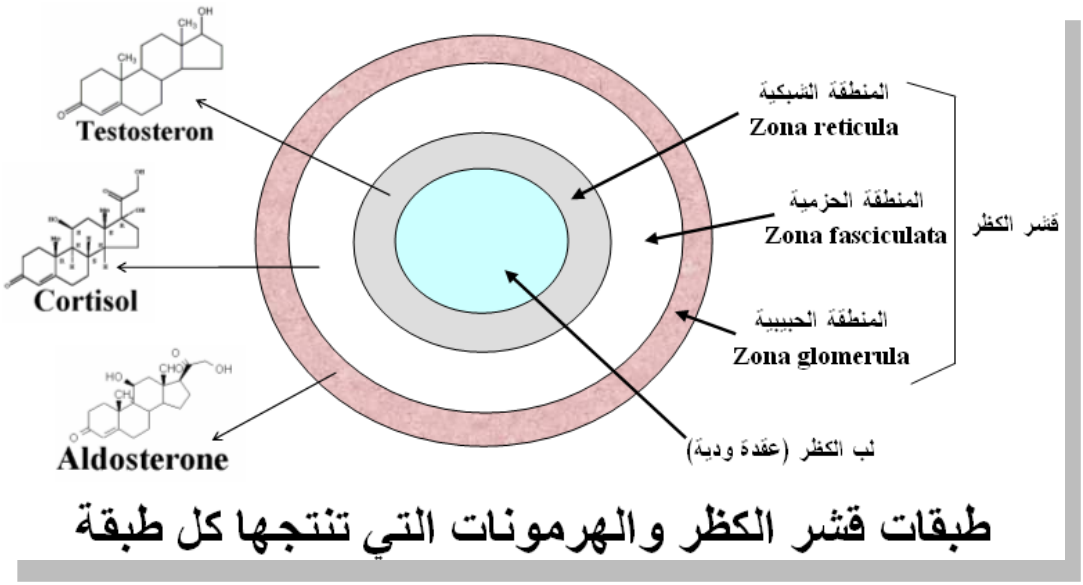
تنظيم الصنف

يرتبط مصطلح الستيروئيد Steroid بالإطار البنيوي الرئيسي لهذه السلسلة من المركبات:

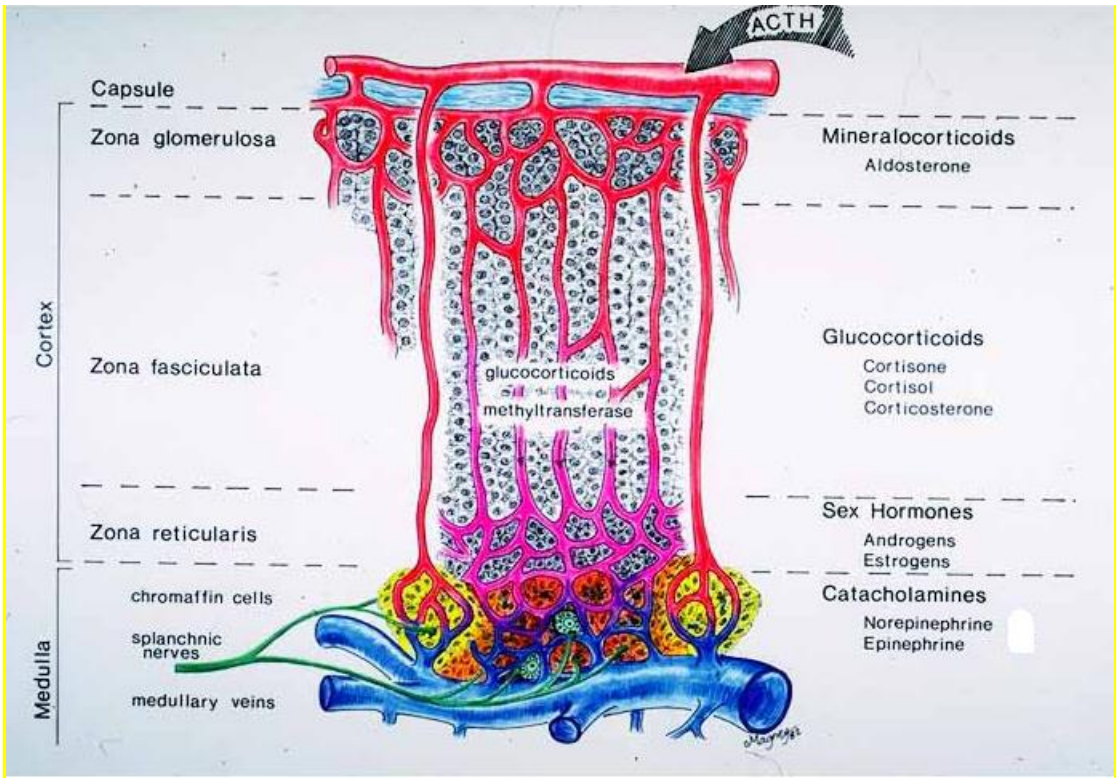


تُنتج المركبات الستيروئيدية بوساطة قشر الكظر adrenal cortex وتدعى ستيروئيدات قشرية كظرية adrenal corticosteroids. وتُقسم إلى مجموعتين رئيسيتين اعتماداً على استقلابها النسبي للنشاط: (قشراني سكري Glucocorticoid) مُقابل تنظيم الكهارل electrolytes (قشراني معدني Mineralocorticoid). ولكل مركب تأثير على كل من الاستقلاب وتوازن الكهارل، ولكن عادةً ما يكون أحد التأثيرين أكثر فعالية من الآخر. وتستجيب كل خلية في الجسم تقريباً لهذه المركبات.

القشراني السكري **Glucocorticoid**	الفاعلية متساوية	القِشراني المعدني **Mineralocorticoid**
ديكساميتازون Dexamethasone	كورتيزول Cortisol	فلودروكورتيزون Fludrocortisone
بريدنيزون Prednisone	هيدروكوتيزون Hydrocortisone	
ميثيل بريدنيزون Methyl prednisone		
بيتا ميتازون Betamethasone		
بريدنيزولون Prednisolone		
تريامسينولون Triamcinolone		



طبقات قشر الكظر والهرمونات التي تنتجها كل طبقة



طبقات قشر الكظر والهرمونات التي تنتجها

- يُعد الهيدروكوتيزون (الكورتيزول) القشراني السكري الرئيسي الذي يتم إنتاجه في غدة الكظر.
- الألدوستيرون هو الهرمون القشراني المعدني الذي يتم إنتاجه في غدة الكظر.

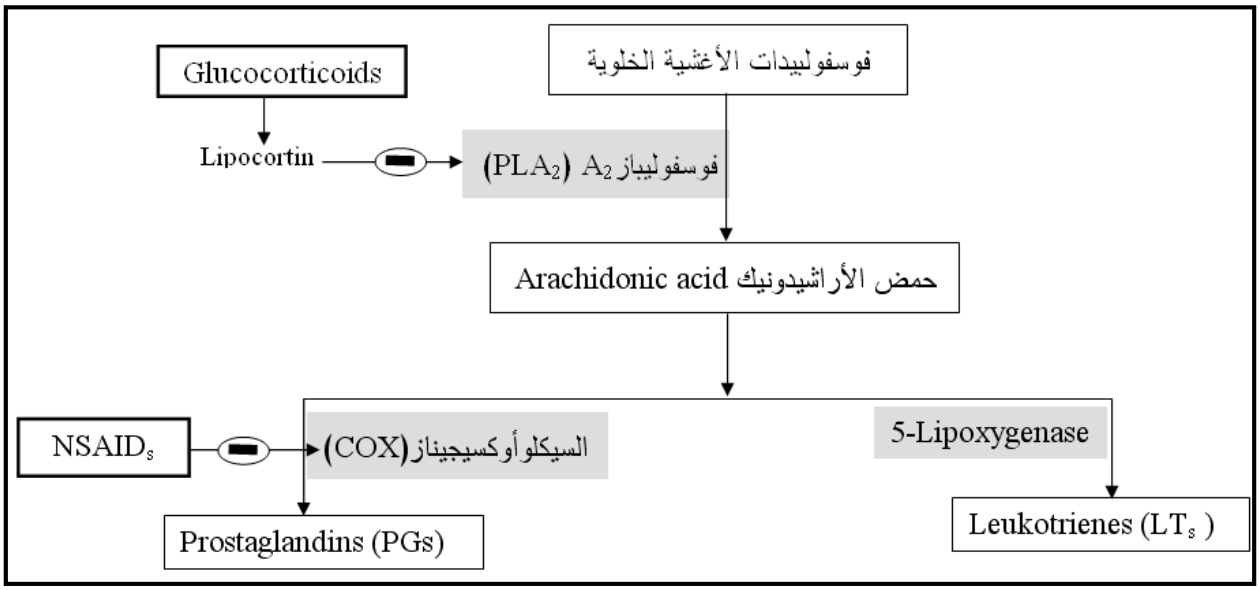
يضـــبط هـرمـون الـنـخـامـيـة Pituitary (الهـرمـون المـوجـه لـقشـــر الـكـظـر ACTH Adrenocorticotropic hormone) إفراز الطبقتين الداخليتين على النحو رئيســي. ويُضــبَط إنتاج القشرانيات المعدنية بجملة الرينين- أنجيوتنسين.

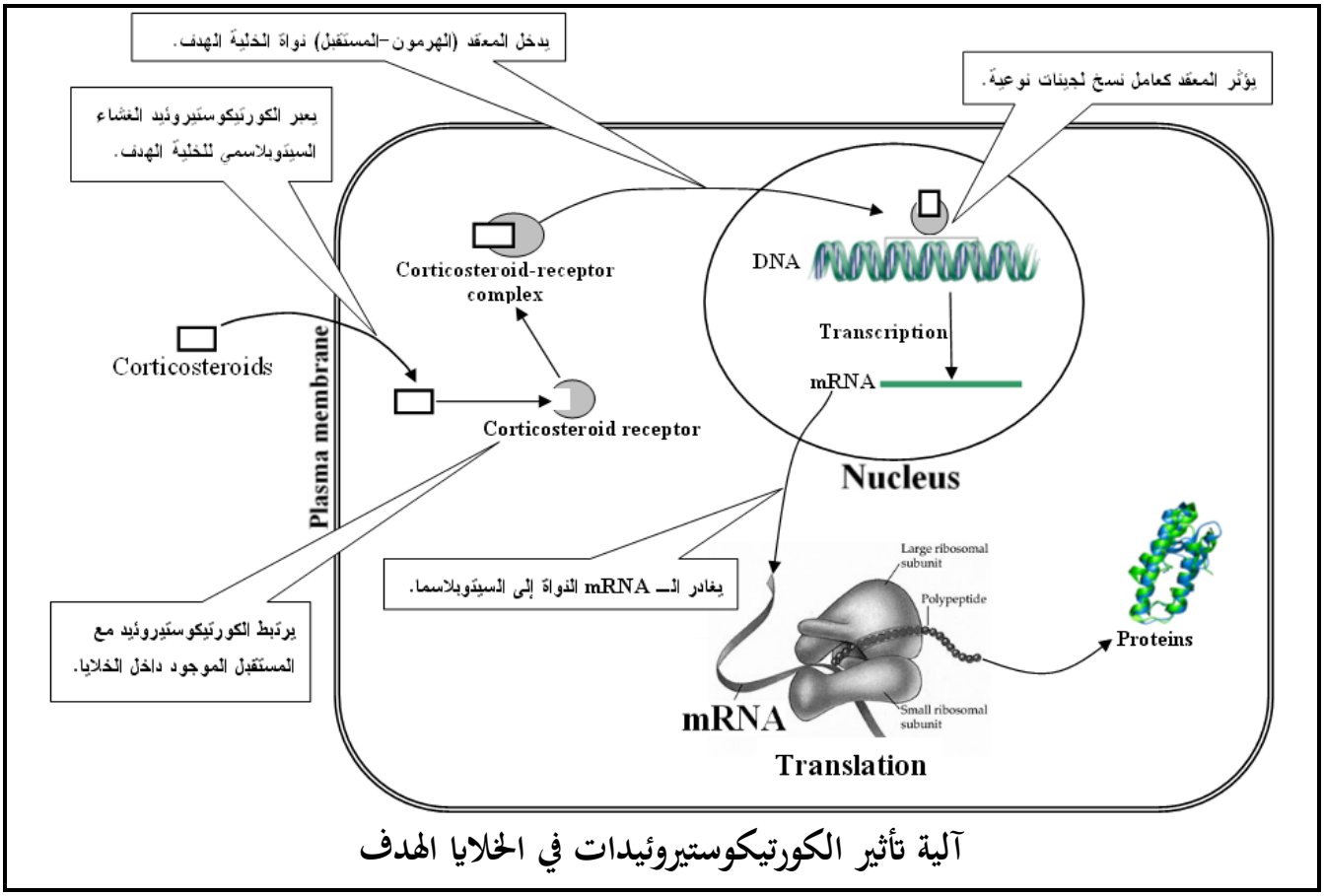
الآلية الرئيسية :

ترتبط جميع الستيروئيدات (بما فيها الجنسية) مع المستقبلات داخل الخلايا في الأنسجة المستهدفة، وبعد الدخول إلى الخلية والارتباط مع المستقبلة يُنقَل مركب/معقد (المستقبلة – الهرمون) إلى داخل النواة (بحكم خواصه الكيميائية والفيزيائية وانحلاله بالدسم) حيث يؤثر كعامل نسخ للجينات النوعية لإنتاج بروتينات معينة تؤدي الوظيفة المطلوبة.

فمثلاً في حالة الديكساميتازون Dexamethasone : يُحرض على إنتاج بروتين علاجي هو الليبوكورتين Lipocorotine الذي يؤثر كمضاد التهاب من خلال تثبيطه للفوسفوفوليباز A2(PLA2) المسؤول عن تحوّل فوسفوليبيدات الأغشية الخلوية إلى حمض الأراشيدونيك الذي يسلك طريقين رئيسيين هما :

- طريق الـ 5- ليبوكسيجيناز(5-Lipoxygenase) الذي يُشكل الـ Leukotriene's (LTs).
- طريق السيكلوأوكسيجيناز (COX) الذي يُشكل الـ Prostaglandins (PGs).





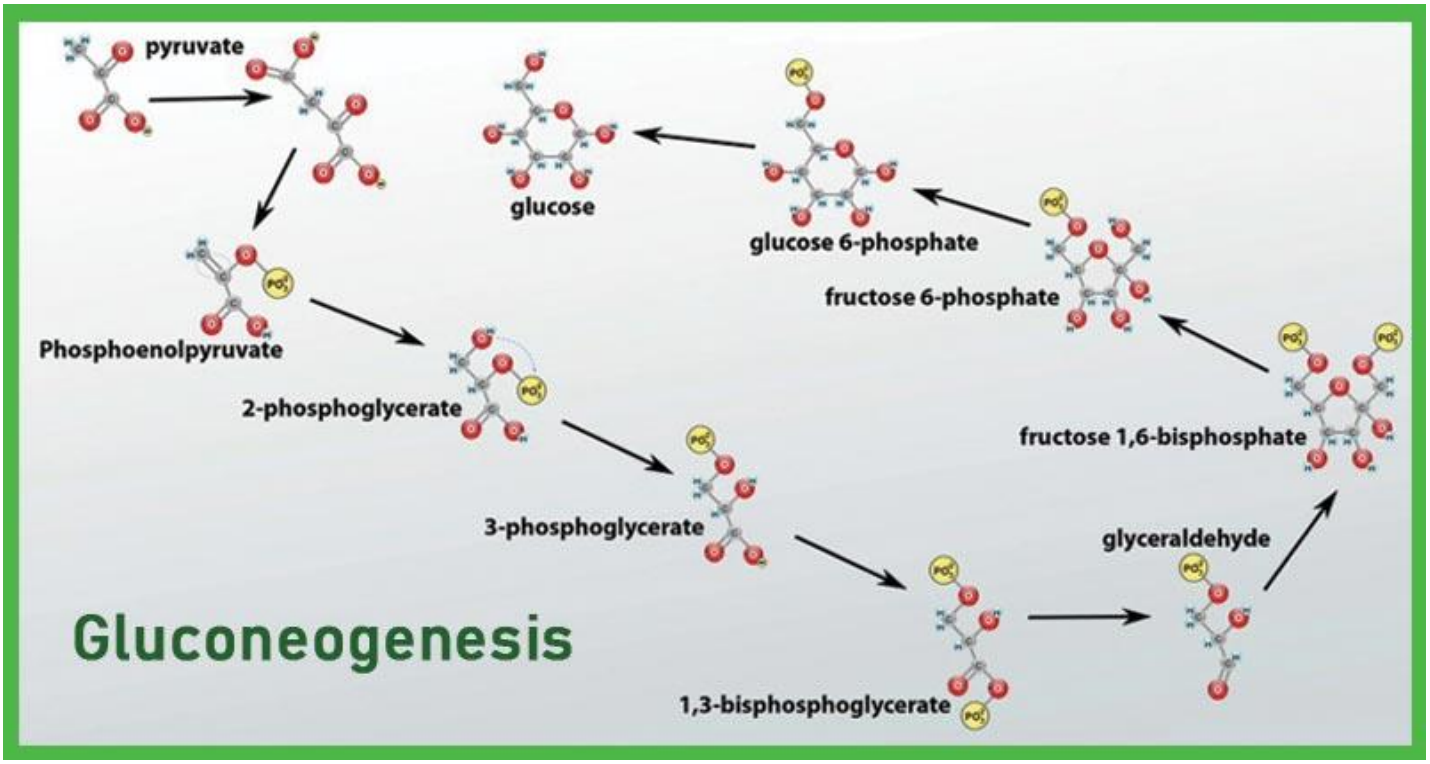
آلية تأثير الكورتيكوستيروئيدات في الخلايا الهدف

القشرانيات السكرية *Glucocorticoids*

- تُعزز القشرانيات السكرية استقلاب البروتينات واستحداث السكر Gluconeogenesis.
- تُنبه القشرانيات السكرية تكوين الغلوكوز
- وتُسبب تفكيك البروتينات إلى حموض أمينية
- استحداث الغلوكوز (بالإنجليزية: Gluconeogenesis) هو مسار الاستقلاب الذي يؤدي إلى استحداث وإنتاج الغلوكوز من بعض ركائز الكربون غير الكربوهيدرات.وهذه الركائز تأتي من تكسير البروتينات أو من تكسير الدهون (مثل الدهون الثلاثية)، مثل الجلسرين ، ومن الخطوات الأخرى في عملية التمثيل الغذائي فإنها تشمل البيروفات واللاكتات.

استحداث الغلوكوز هي واحدة من العديد من الآليات الرئيسية التي يستخدمها البشر والعديد من الحيوانات لتنظيم مستويات السكر في الدم، وتجنب المستوى المنخفض أي (نقص السكر في الدم).

تحدث بشكل أساسي في الكبد، وبدرجة أقل، في قشرة الكلى. يهدف استحداث الغلوكوز أيضا إلى علاج النوع الثاني من داء السكري، مثلاً الأدوية المضادة للسكري، و الميتفورمين الذي يمنع تكوين سكر الجلوكوز ويحفز امتصاصه من الخلايا.



من المعروف أن الأحماض الدهنية ذات السلسلة الفردية يمكن أن تتأكسد لتنتج مركب propionyl-CoA، الذي ينتج فيما بعد مركب ا لـ succinyl-CoA، والذي يمكن تحويله إلى البيروفات لتدخل في تكوين الجلوكوز.

مسار استحداث الغلوكوز:

استحداث الغلوكوز هو مسار يتكون من سلسلة من أحد عشر تفاعلاً محفز الانزيم. يبدأ المسار إما في الكبد أو الكلية، في الميتوكوندريا أو السيتوبلازم لهذه الخلايا، وهذا يعتمد على الركيزة المستخدمة. العديد من التفاعلات هي عكس الخطوات الموجودة في تحلل السكر(تحلل الجلوكوز).

يبدأ استحداث الغلوكوز في الميتوكوندريا مع تشكيل مركب الأوكسالوأسيتيت oxaloacetate بواسطة عملية إضافة مجموعة الكربوكسيل carboxylation من البيروفات.

حيث يتم التحكم في تنظيم تكوين الجلوكوز عن طريق الجلوكاجون (يتم افرازه عند انخفاض مستوى الجلوكوز في الدم).حيث ان الانسولين يقاوم الجلوكاجون عن طريق تثبيط استحداث الجلوكوز.

- تُثبط القشرانيات السكرية الالتهاب Inflammation والاستجابات المناعية. وهذا هو أساس استعمالها العلاجي وسبب زيادة حساسية المرضى الخاضعين للمعالجة بالقشرانيات السكرية للعدوى Infection حيث أنها تُثبط تشكل الأضداد.
- الاستعمال الأكثر أهمية للقشرانيات السكرية هو إنقاص الالتهاب أو كبت الاستجابة المناعية والأرجية حيث تُحصَر كل المراحل في العملية الالتهابية.
- تسريع نضج الرئة حيث يعطى البيكلوميتازون حقنا عضليا عند المرأة الحامل قبل 48 ساعة و24 ساعة من الولادة وحديثا يستخدم مركب البيتاميتازون.

تُستعمل القشرانيات السكرية في المعالجة بالإعاضة Replacement therapy عند المرضى المصابين بخلل وظيفي في الغدد الكظرية.

ملاحظة : (المعالجة بالإعاضة تعني تعويض الهرمونات من خارج الجسم، وهي مُستخدمة أيضاً مع الغدد الأخرى).

ولكن تظهر مُضاعفات Complications المعالجة بالقشرانيات السكرية في كل أجهزة العضوية. ويُعَد الاستعمال قصير الأمد (مثلاً، في حالة الربو) مأموناً على نحو عام، وخاصةً عندما تُستخدم إنشاقاً في الربو حيث يكون تأثيرها موضعياً وتحتاج آثارها الجانبية إلى فترة طويلة للظهور.

من أهم المركبات الكورتيزونية الاستنشاقية المستخدمة في الربو المزمن:

- ✓ بوديسوناید (Budesonide).
- ✓ البيكلوميتازون(beclometasone)
- ✓ الترياميسينولون (triamcinolone)
- ✓ فلوتيكازون (Fluticasone)

المضاعفات الخطرة الكامنة للاستعمال طويل الأمد هي:

- ✓ تخلخل العظم Osteoporosis. فالنتيجة النهائية للاستعمال المطوّل للقشرانيات السكرية هي نقص التكلّس. وفي المعالجة طويلة الأمد، إعادة توزيع الدهن Fat، مما يؤدي إلى سمنة جذعية Truncal obesity وأوجه قمرية بدرية Moon fancies، وحدبة الجاموس Buffalo hump (بسبب تراكم الشحوم أعلى منطقة الظهر).
- ✓ تُسبب التأثيرات على مستوى استقلاب البروتين التحام متأخر للجرح.

ملاحظة (1): إن ترقق العظام غير عكوس بشكل عام ولكن يمكن فقط منع تدهور الحالة، أما عند الأطفال قد تكون هناك فرصة للشفاء.

ملاحظة (2): تُستخدم القشرانيات السكرية Glucocorticoids لعلاج بعض الأمراض الجلدية، ويُفضل أن يُنتقى الأضعف منها (في معظم الحالات) مثل الهيدروكوتيزون Hydrocortisone . ويجب أن يُطبق على مكان الإصابة فقط ولا يُدهن على مساحات واسعة من الجلد لتقليل الامتصاص ما أمكن حيث أنه عادةً لا يكون هناك آثار جانبية عند الاستخدام الموضعي. ويجب الانتباه إلى أن امتصاص المراهم من المهبل وجلد الأطفال يكون بشكل أكبر وقد يُسبب تأثيرات جانبية. إن المشتقات الكورتيكوستيروئيدية الفلورية قوية جداً على عكس الهيدروكوتيزون الذي يكون مناسباً للجلد.

من أهم المركبات الجلدية الكورتيزونية المستخدمة في التهابات الجلد

- ✓ الوميتازون :في حالات الأكزيما
- ✓ البيتازون ديبروبيونات

داء كوشينغ Cushing's disease

تحصل زيادة في إفراز قشر الكظر مما يؤدي إلى مستويات مفرطة من الـ glucocorticoids .

داء أديسون Addison's disease

عكس المرض السابق حيث يحصل نقص في إفراز الكورتيكوستيروئيدات Corticosteroids بسبب مناعي ذاتي أو داء السل، إذ يحصل تخرب في قشر الكظر. ومن مشاكله نقص حجم الدم (بسبب نقص إفراز القشرانيات المعدنية)، كما يُصبح الجلد عُرضة للإنتان.

ملاحظة (3):

يعمل الكورتيزول Cortisol على زيادة غلوكوز الدم (لكنه يُزيد تكون الغليكوجين في الكبد) حتى أنه في بعض الحالات كما في داء كوشينغ (متلازمة كوشينغ) عند زيادة الكوتيزول قد يحصل داء سكري يُسمى داء سكري قشر كظري الذي يحدث وفق الآلية التالية :

يزيد الكورتيزول عمل الغلوكاغون Glucagon الذي يزيد غلوكوز الدم، فيرد الجسم على ذلك بزيادة إفراز الأنسولين Insulin، وتستمر هذه الحالة مما يؤدي إلى إضعاف خلايا β في جزر لانغرهانس ثم يحدث تخرب جزئي لها الأمر الذي يُسبب داء سكري قشر كظري.

القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid's

تُكْتَنَف القِشرانيات المعدنية في توازن الماء والملح.

تُزيد القشرانيات المعدنية معدَّل إعادة امتصاص الصوديوم، والبيكربونات، والماء وإفراغ البوتاسيوم. وتُساعد هذه الأفعال في المحافظة على التراكيز الطبيعية للصوديوم والبوتاسيوم في المصل.

مُثبطات تصنيع الستيروئيدات القشرية :

تُستعمل هذه المجموعة من الأدوية سريرياً لمعالجة فرط إنتاج القشرانيات السكرية التي تظهر في بعض الأمراض (داء كوشينغ Cushing's disease، سرطان الكظر،...).

- ✓ **الميتيرابون Methyrapone و الأمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide**: تثبط تصنيع الستيروئيدات القشرية حيث يُثبط الميتيرابون والأمينوغلوتيثيميد تحوّل الكوليستيرول Cholesterol إلى البرجنينولون Pregnenolon بوساطة أحد الأنزيمات المسماة 11- بيتا هيدروكسيلاز 11-Beta hydroxylase (الخطوة المحددة في تخليق الستيروئيد).
- ✓ **الكيتوكونازول Ketoconazole** :(العامل المضاد للفطريات، مستخدم جهازياً)،
- ✓ **السبيرنولاكتونSpironolactone**: (الضادّ للألدوستيرون على مستقبلاته)
- ✓ **الميفيبريستون** :معاكس للستروئيات القشرية السكرية والبروجسترون على مستوى المستقبلات