الفصل 77

الهرمونات القشرية الكظرية

تقع الغدتان الكُظْرِيتان، التي تزن كل منهما حوالي 4 غم، عند القطبين العلويين للكليتين. وتتكون كل غدة، كما هو مبين في الشكل 77-1، من قسمين متميزين، لب الكظر adrenal medulla وقشرة الكظر adrenal cortex. ويتعلق لب الكظر، وهو قسم الـ 20% المركزي من الغدة، وظيفياً بالجهاز العصبي الودي. وهو يفرز هرموني الأبينفرين والنورابينفرين استجابة للتنبيه الودي. ويولد هذان الهرمونان بدورهما نفس التأثيرات تقريباً التي يولدها التنبيه المباشر للأعصاب الودية في كل أنحاء الجسم. وقد بحث هذان الهرمونان وتأثيراتهما بتفصيل في الفصل 60 بعلاقتهما مع الجهاز العصبي الودي.

وتفرز قشرة الكظر مجموعة من الهرمونات مختلفة تماماً، تسمى الستيروئيدات القشرية corticostearoids. وهي تُصنَّع من ستيروئيد الكولستيرول، ولجميعها صيغ كيميائية متشابهة. ومع ذلك فإن لبنياتها الجزيئية فروقاً بسيطة تعطيها وظائف عديدة مختلفة جداً ولكنها بالغة الأهمية.

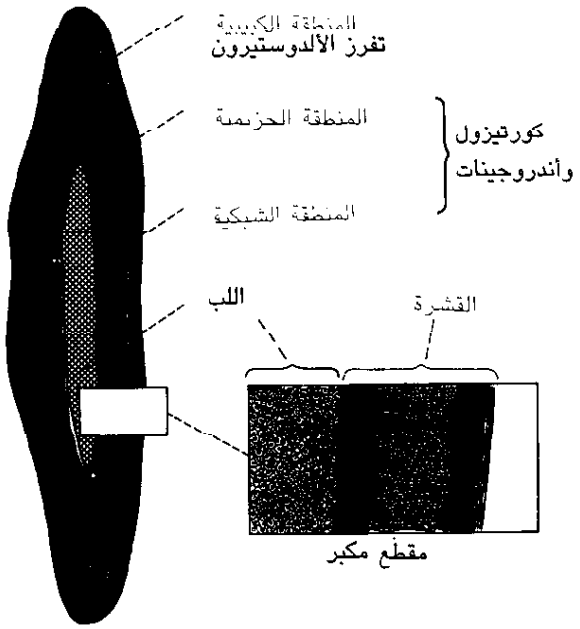
الستيروئيدات القشرية ــ القشرانيات المعدنية والقشرانيات السكرية والأندروجينات. تفرز القشرة الكظرية النوعين الرئيسيين من الهرمونات القشرية الكظرية، وهما القشرانيات المعدنية mineralocorticoids والقشرانيات السكرية glucocorticoids. وبالإضافة لهما، فإنها تفرز كميات قليلة من الهرمونات الجنسية، وخاصة الهرمونات الأندروجينية androgenic hormones، التي تولد في الجسم تقريباً نفس التأثير الذي يولده الهرمون الذكري التستوستيرون. ولهذه في العادة أهمية قليلة، بالرغم من أنها في بعض الحالات الشاذة لقشرة الكظر يمكن أن تفرز بكميات كبيرة (وسنبحث ذلك لاحقاً في هذا الفصل) ومن الممكن أن يولد ذلك عندئذ تأثيراً ذكورياً.

وقد اكتسبت القشرانيات المعدنية اسمها هذا لأنها تؤثر بصورة خاصة على كهارل («معادن») السوائل خارج الخلايا ـ وبصورة خاصة على الصوديوم والبوتاسيوم. وقد اكتسبت القشرانيات السكرية اسمها هذا لأنها تولد تأثيراً مهما في زيادة تركيز غلوكوز الدم. ولكن هناك تأثيرات إضافية للقشرانيات السكرية على استقلاب البروتين والدهن، وهي ذات أهمية لوظائف الجسم تعادل أهمية تأثيراتها على استقلاب السكريات، إن لم يكن أكثر منها.

وقد عزل أكثر من 30 ستيروئيداً من قشرة الكظر، ولكن لاثنين منها فقط أهمية خاصة للوظائف الصماوية السوية لجسم الإنسان، وهما: الألدوستيرون aldosterone، وهو القشراني المعدني الرئيسي، والكورتيزول cortisol، وهو القشراني السكري الرئيسي.

كيمياء الإفراز القشري الكظري

طبقات القشرة الكظرية وتكوين الهرمون. يبين الشكل 77-1 بأن قشرة الكظر تتكون من ثلاث طبقات متميزة



الشكل 77-1. إفراز الهرمونات القشرية الكظرية من مختلف مناطق القشرة الكظرية.

نسبياً. ويُفرَز الألدوستيرون من المنطقة الكبيبية zona glomerulosa، وهي الطبقة الخارجية الرقيقة جداً من الخلايا على سطح الكظر. ويُفرَز الكورتيزول وعدة قشرانيات سكرية أخرى من المنطقة الحُزَيمية zona fasciculata، الطبقة الوسطى، ومن المنطقة الشبكية zona reticularis، وهي الطبقة العميقة. كما تُفرَز الأندروجينات الكظرية من هاتين الطبقتين أيضاً.

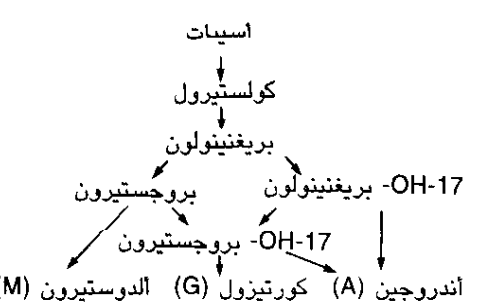
وتسبب الحالات التي تزيد من نتاج الألدوستيرون ضخامة المنطقة الكبيبية بينما لا تؤثر على الطبقتين الأخرتين. وعلى الطرف الآخر، تسبب العوامل التي تزيد من إفراز الكورتيزول والأندروجينات الكظرية ضخامة المنطقتين الحزيمية والشبكية بينما يكون لها تأثير ضعيف جداً أو لا يكون لها أي تأثير على الطبقة الكبيبية. ويصدق هذا بصورة خاصة على تنبيه الغدة بالهرمون موجه قشرة الكظر (ACTH) الذي تفرزه غدة النخامة الأمامية، كما سنبحثه لاحقاً في هذا الفصل.

كيمياء الهرمونات القشرية الكظرية. كل الهرمونات القشرية الكظرية هي مركبات ستيروئيدية. وهي تتكون بصورة رئيسية من الكولستيرول الذي يمتص مباشرة من دم الدوران بالالتقام الخلوي (الانخلاء) endocytosis خلال الغشاء الخلوي. ولهذا الغشاء مستقبلات نوعية خاصة للبروتينات الشحمية الواطئة الكثافة التي تحوي تراكيز عالية من الكولستيرول، ويعزز التصاق هذه البروتينات الشحمية بالأغشية عملية الالتقام الخلوي. كما تُركَّب كميات صغيرة من الكولستيرول داخل الخلايا القشرية من أسيتيل تميم الأنزيم A، ويمكن أن يستعمل ذلك أيضاً لتكوين الهرمونات القشرية الكظرية.

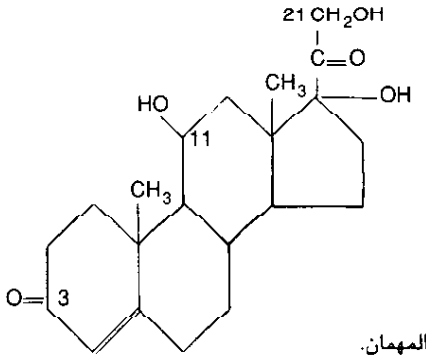
ويبين الشكل 77-2 الخطوات الرئيسية في تكوين النواتج الستيروئيدية المهمة لقشرة الكظر. الألدوستيرون والكورتيزول والأندروجينات. وتتم عملياً كل هذه الخطوات في عُضَيَّيْن من عُضيّات الخلية، في المتقدرات وفي الشكبة الهيولية الباطنة، وقد تتم بعض هذه الخطوات في أحد هذين العضيين بينما يتم بعضها الآخر في العضي الثاني. ويحفز كل خطوة نظام أنزيمي نوعي خاص. ويؤدي أي تغيير حتى في أنزيم واحد في المخطط إلى توليد أنواع من الهرمونات المختلفة تماماً والمتناسبة نسبياً، مثلاً وبصورة خاصة كميات كبيرة من هرمونات الذكورة الجنسي أو غيرها من المركبات الستيروئيدية الأخرى التي لا توجد عادة في الدم ولكن لها إما أفعال قشرانية سكرية أو قشرانية معدنية أو مشتركة من كليهما.

ويبين الشكل 77-3 الصيغ الكيميائية للألدوستيرون والكورتيزول. وذرة الأكسجين المرتبطة بالكربون رقم 18 في نواة الكولستيرول هي الذرة المهمة جداً في توفير الفعالية القشرانية المعدنية للألدوستيرون. وتنشأ الفعالية القشرانية السكرية للكورتيزول بصورة رئيسية من وجود الكيتو ـ أكسجين على الكربون رقم 3 ومن هدركسلة الكربونين رقم 11 و21.

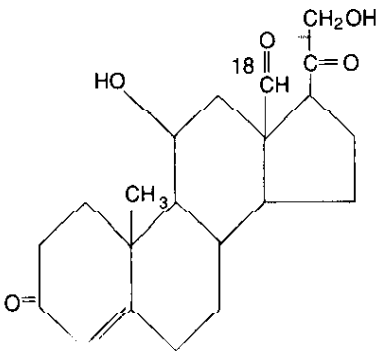
وبالإضافة للألدوستيرون والكورتيزول، وهما على التوالي، الهرمونان القشراني المعدني والقشراني الكسري الرئيسيان، توجد ستيروئيدات أخرى لها فعالية واحدة أو فعاليتان من هذه الفعاليات، وهي تفرز بكميات قليلة حتى في الحالة السوية من قشرة الكظر. وقد صنع العديد من الستيروئيدات الإضافية التي لا تولد بصورة اعتيادية في الغدة الكظرية وتستعمل في مختلف أشكال المداواة. ومن



الشكل 77-2. الخطوات الرئيسية في تركيب الستيروئيدات الكظرية الرئيسية. وقد أشير إلى الخواص الفيزيولوجية (M) التأثير القشراني المعدني و (G) التأثير القشراني السكري و (A) التأثير الأندروجيني.



الكورتيزول



الألدوستيرون

الشكل 77-3. الستيروئيديان القشرانيان المهمان.

أكثر الهرمونات القشرية الكظرية أهمية، التي تشمل الأنواع المركّبة منها، ما يلي:

القشرانيات المعدنية

الألدوستيرون (فاعل جداً ومسؤول عن حوالي 90% من كل الفعالية القشرانية المعدنية).

ديوكسي كورتيكوستيرون desoxycorticosterone (وله فاعلية تساوي 1/15 من فعالية الألدوستيرون ولكن تفرز منه كميات صغيرة).

كورتيكوستيرون corticosterone (وله فاعلية قشراني معدني ضعيفة)

9α - فلوروكورتيزول 9α - fluorocortisol (وهو اصطناعي وفعال لدرجة قليلة أكثر من الألدوستيرون)

الكورتيزول cortisol (فاعلية قشراني معدني ضعيفة جداً ولكنه يفرز بكميات كبيرة)

الكورتيزون cortisone (اصطناعي، وله فاعلية قشراني معدني ضعيفة)

القشرانيات السكرية

الكورتيزول (فاعلية شديدة جداً وهو مسؤول عن حوالي 95% من كل الفعالية القشرانية السكرية.

كورتيكوستيرون (مسؤول عن حوالي 4% من الفعالية القشرانية السكرية الكلية ولكنه أضعف كثيراً جداً من الكورتيزول).

الكورتيزون (اصطناعي، وفعال لنفس درجة الكورتيزول تقريباً)

البريدنيزون prednisone (اصطناعي، وفعال بأربعة أضعاف فعالية الكورتيزول)

متيل البريدنيزون (اصطناعي، وفعال بخمسة أضعاف فعالية الكورتيزول)

ديكساميتازون dexamethasone (اصطناعي، وفعال بثلاثين ضعف فعالية الكورتيزول).

ويتضح من هذه القائمة بأن بعض هذه الهرمونات لها فاعليات قشرانية سكرية وقشرانية معدنية. ومن الملاحظ بصورة خاصة أن للكورتيزول فاعلية قشرانية معدنية قليلة لأن بعض متلازمات فرط إفراز الكورتيزول يمكن أن تسبب تأثيرات قشرانية معدنية هامة، بجانب تأثيراتها القشرانية السكرية الأشد تأثيراً.

والفاعلية القشرانية السكرية الشديدة جداً للديكساميتازون، والذي لا يمتلك أية فاعلية قشرانية معدنية تجعله دواء سهلاً جداً في تنبيه الفعالية القشرانية السكرية الخاصة.

نقل الهرمونات الكظرية ومصيرها. يتحد الكورتيزول في الدم أساساً مع غلوبلين يسمى الغلوبلين الرابط للكورتيزول أو الترانزكورتين transcortin ولدرجة أقل مع الألبومين - وينتقل حوالي 94% منه في الحالة الاعتيادية بالشكل المرتبط 6% وبشكل حر. وعلى الطرف الآخر يتحد الألدوستيرون بصورة رخوة مع بروتينات البلازما بحيث يبقى 50% منه بشكل حر. وتنقل الهرمونات بشكليها المرتبط والحر خلال كل أحياز السائل خارج الخلايا. وتصبح الهرمونات بصورة عامة مثبتة في الأنسجة المستهدفة أو تتلف خلال ساعة أو ساعتين للكورتيزول وفي حوالي 30 دقيقة للألدوستيرون.

وتتدرّك الستيروئيدات الكظرية بصورة رئيسية في الكبد، وتتقارن بصورة خاصة لتكون غلوكورونيدات glucuronides ولدرجة أقل سلفات. ويفرغ حوالي 25% من هذه في الصفراء وفي الغائط بعد ذلك ويفرغ الـ 75% الباقية منها في البول. ولا تكون الأشكال المتقارنة من هذه الهرمونات فعالة.

ويبلغ معدل التركيز السوي للألدوستيرون في الدم حوالي 6 نانوغرامات (6 من بليون من الغرام) في كل دسيلتر، ويبلغ معدل إفرازه 150-250 ميكروغراماً في اليوم.

ويبلغ معدل الكورتيزول في الدم حوالي 12 ميكروغراماً/دسيلتر، ومعدل إفرازه 15-20 ملغم في اليوم.

وظائف القشرانيات المعدنية ــ الألدوستيرون

يسبب الفقدان الكلي للإفراز القشري الكظري في العادة الموت خلال 3 أيام إلى أسبوعين إلا إذا ما تلقّى الشخص علاجاً ملحياً مفرطاً أو علاجاً قشرانياً معدنياً. ومن دون القشرانيات المعدنية، يرتفع تركيز أيونات البوتاسيوم في السائل خارج الخلايا لدرجة عالية، ويهبط تركيز أيونات الصوديوم والكلوريد، وينقص أيضاً الحجم الكلي للسائل خارج الخلايا وحجم الدم أيضاً بصورة كبيرة. وسرعان ما يهبط نتاج القلب لدى الشخص، الذي يتطور إلى حالة تشبه الصدمة والتي تعقبها الوفاة. ومن الممكن منع كل هذا التتالي بإعطاء المريض الألدوستيرون أو بعض القشرانيات المعدنية الأخرى. ولهذا يقال إن القشرانيات المعدنية هي الجزء «المنقذ للحياة» من هرمونات القشرة الكظرية. أما القشرانيات السكرية فهي ضرورية بنفس الدرجة لتمكين الشخص من مقاومة التأثيرات المخربة للجهد والكرب الجسدي والعقلي المتقطع، كما سنبحثه لاحقاً في هذا الفصل.

ويولد الألدوستيرون 90% تقريباً من الفاعلية القشرانية المعدنية للإفراز القشري الكظري، ولكن الكورتيزول، وهو القشراني السكري الرئيسي الذي تفرزه قشرة الكظر، يوفر أيضاً كمية مهمة من الفاعلية القشرانية المعدنية ـ إذ تبلغ فاعليته القشرانية المعدنية 1/400 من تلك التي للألدوستيرون. ولكن يفرز منه حوالي 80 ضعفاً أكثر من الألدوستيرون! والستيروئيدات الأخرى التي تفرز بكميات صغيرة والتي لها تأثير قشراني معدني هي الكورتيكوستيرون والذي له بصورة أساسية تأثيرات قشرانية سكرية وبعض التأثيرات القشرانية المعدنية أيضاً، والديوكسي كورتيكوستيرون deoxycorticosterone، الذي له نفس تأثير الألدوستيرون تقريباً ولكن بحوالي 1/50 من شدة فاعليته.

التأثيرات الكلوية والدورانية للألدوستيرون

أن أهم كل وظائف الألدوستيرون جميعاً هي تعزيز نقل الصوديوم والبوتاسيوم خلال بعض أقسام جدران النبيبات الكلوية، ولدرجة أقل تعزيز نقل أيونات الهيدروجين. وقد بحثت آليات هذه التأثيرات في الفصول 27-30. ولكننا نحاول هنا تلخيص تأثيرات الألدوستيرون على السوائل الكلوية والجسمية.

تأثير إعادة الامتصاص النبيبي للصوديوم والإفراز النبيبي للبوتاسيوم. نتذكر من بحثنا في الفصل 27 بأن الألدوستيرون يولّد زيادة في النقل المتبادل للصوديوم والبوتاسيوم ـ أي امتصاص الصوديوم المتزامن مع إفراغ البوتاسيوم من الخلايا الظهارية النبيبية ـ وبصورة خاصة في النبيب الجامع ولكن أيضاً لدرجة أقل في النبيب القاصي وفي القناة الجامعة. ولهذا فإن الألدوستيرون يسبب الاحتفاظ بالصوديوم في السائل خارج الخلايا بينما تطرح كميات أكبر من البوتاسيوم إلى البول.

ويقلل التركيز العالي للألدوستيرون في البلازما من فقدان الصوديوم في البول إلى درجة واطئة تبلغ بضعة ملي مكافئات في اليوم. ويزداد في نفس الوقت فقدان البوتاسيوم في البول بعدة أضعاف.

وعلى العكس من ذلك، يمكن أن يولّد نقص إفراز الألدوستيرون فقدان ما يبلغ 10 إلى 20 غم من الصوديوم في البول يومياً، وهي كمية تساوي عُشر إلى خُمس كل كمية الصوديوم الموجودة في الجسم. وفي ذات الوقت يحتفظ بالبوتاسيوم ثابتاً في السائل خارج الخلايا.

ولهذا فإن التأثير النهائي لفرط الألدوستيرون في البلازما هو زيادة الكمية الكلية للصوديوم في السائل خارج الخلايا بينما يقلل البوتاسيوم.

التأثير على حجم السائل خارج الخلايا وعلى الضغط الشرياني. بالرغم من أن للألدوستيرون تأثيراً قوياً في تقليل معدل إفراغ أيونات الصوديوم بالكليتين، فإن تركيزه في السائل خارج الخلايا لا يرتفع إلا قليلاً. وسبب ذلك هو أنه عندما يعاد امتصاص الصوديوم من النبيبات يكون هناك امتصاص تناضحي متزامن لكميات معادلة من الماء تقريباً. ولهذا يزداد حجم السائل خارج الخلايا بنفس مقدار زيادة الصوديوم المحتجز تماماً تقريباً ولكن من دون تغيير يذكر في تركيز الصوديوم.

وتؤدي الزيادة المستمرة لحجم السائل خارج الخلايا إلى ارتفاع الضغط الشرياني، كما شرحناه في الفصل 19. وتؤدي الزيادة في الضغط الشرياني عند ذاك إلى زيادة إفراغ الكليتين للماء وللملح، وهي الظاهرة التي تسمى الإبالة الضغطية pressure diuresis. ولهذا، فبهذه الطريقة الملتوية، وبعد زيادة حجم السائل خارج الخلايا إلى حوالي 5-15% فوق السوي استجابة للزيادة