

الداء السكري وأعراض الغدد الصم (ديفيدسون)

ترجمة و إعداد
د. عماد محمد زوكار

هيئة التحرير :

د. محمود طلوزي رئيس القسم الطبي

أ. زياد الخطيب رئيس قسم الترجمة

دَفُوقُ الطَّبْعِ مَحْفُوظَةٌ

دار الفدس للعلوم

لِلطَّبَاعَةِ وَالنِّشْرِ وَالتَّوْزِيعِ

دِمَشَق - يَرْمُوكَ - هَاتِفٌ: ٦٣٤٥٣٩١

www.dar-alquds.com

مقدمة الناشر

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله رب العالمين وأفضل الصلاة وأتم التسليم على سيدنا محمد وعلى آله وأصحابه أجمعين وبعد:

فإننا إذ نهئ أنفسنا على الثقة الغالية التي منحها لنا قراءنا الأعزاء وانطلاقاً من حرصنا على تقديم الجديد والمفيد في ميادين العلوم الطبية يسرنا أن نقدم للزملاء الأطباء والأخوة طلاب الطب هذا المرجع القيم في الأمراض الباطنة (ديفيدسون) وقد جاء اختيارنا له لما يتمتع به من سمعة طبية وتناسق في معلوماته.

وقد عملنا على تجزئة الكتاب إلى فصول نقدمها تباعاً ثم نقوم بجمعها بمجلد واحد كما فعلنا في كتاب النلسون.

والشكر الجزيل لكل من ساهم في إنجاز هذا العمل راجين من الله عز وجل أن يوفقنا دائماً في اختيار الأفضل لرغد مكتبتنا الطبية العربية بكل ما هو قيم.

والله من وراء القصد

د. محمود طلوزي

رئيس القسم الطبي

والمدير العام لدار القدس للعلوم

مقدمة الأستاذ الدكتور حسام الدين شبلي

بسم الله الرحمن الرحيم

تطورت العلوم في العقود الأخيرة وشملت كافة الميادين وكان نصيب الطب بكافة علومه من هذا التطور كبيراً وخاصة علم أمراض القلب الذي تعددت فروعه واختصاصاته وهذا أمر منطقي لأن أمراض القلب تصدرت الأسباب الرئيسية للوفيات.

وقد استفاد علم أمراض القلب من التقدم الكبير في كافة المجالات وخاصة المعلوماتية التي ساهمت بشكل كبير في تطور الطرق الاستقصائية القلبية (إيكو دوبلر وخاصة الملون وتلوين عضلة القلب بالدوبلر والايكو الطليل - التصوير الطبقي المحوري - الرنين المغناطيسي - استخدام النظائر المشعة - القثطرة القلبية) وكذلك الطرق العلاجية (المدخلات العلاجية أثناء القثطرة وأثناء الجراحة).

إن المرجع الموضوع بين أيدي القراء من طلبة طب وأطباء واختصاصيين يعتبر من المراجع الهامة الذي يمكن أن يقتنيه أي منا في مكتبته الخاصة.

ومن خلال تصفح هذا الكتاب نرى أنه تم التركيز على نقطتين أساسيتين:

- التأكيد على دور السريريّات في التشخيص وبذلك يكون هذا الكتاب قد صدّد يد العون للأطباء السريريين المعنيين بتحليل الاضطرابات التي يشعر بها المريض ومحاولة ترجمتها من خلال الأعراض والعلامات التي يقومون بجمعها.

- التأكيد على دور الفحوصات جانب السريرية في التشخيص وتوجيه خطة المعالجة.

إن هذا الكتاب ورغم دخول الإنترنت إلى كافة المجالات وكافة المراكز العلمية يبقى المرجع الهام والأساسي في تناول اليد وهو معالج بأسلوب بسيط ومفهوم وعلمي ومنهجي، كما أرجو أن تكون الفائدة منه كبيرة ومستمرة رغم ما يحدث من تطور جديد كي لا يذهب عمل المؤلفين عبثاً وأنا لا أخشى أن تضيق الفائدة من هذا الكتاب مع مرور الزمن لأنه يستند إلى أسس قوية وسيمهدنا باستمرار بكل ما هو أساسي في أمراض القلب.

ولا يسعني إلا أن أشكر دار القدس للعلوم على ما قدمته للمكتبة العربية من مراجع ذات قيمة علمية كبيرة.

الدكتور حسام الدين شبلي

أستاذ أمراض القلب بجامعة دمشق

الداء السكري
DIABETES MELLITUS

٧١. العلاجية المشاركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفعوية والأسولين.....	١١. فحص السريري للمعرض للحاد بالسكري.....
٧٢. الأسولين.....	١٢. التبوليات.....
٧٣. I. التصنيع وتركيب المستحضرات.....	١٣. الفلويونوليد والفلويونوليد المربطة والاستلصاقات.....
٧٤. II. إعطاء الأسولين.....	١٤. استقلاب واستقلاب الفلويونوليد.....
٧٥. III. أنشطة العلاجية بالأسولين.....	١٥. المضطربات الاستقلابية في الداء السكري.....
٧٦. IV. تكيف المرض حول الأسولين.....	١٦. استلصاقات.....
٧٧. التقويم الذاتي لضبط سكر الدم.....	١٧. I. فحص البول.....
٧٨. الاختلالات الاستقلابية الخافضة.....	١٨. II. فحص الدم.....
٧٩. نقص سكر الدم.....	١٩. المضطربات الكبرى للمعرض.....
٨٠. تهور المعوضة الحاد.....	٢٠. فرط سكر الدم.....
٨١. I. المعاصر الكيتوني السكري.....	٢١. المعاصر الكيتوني السكري.....
٨٢. II. السبات السكري فرط الأمشولية غير الكيتوني.....	٢٢. اختلالات الداء السكري.....
٨٣. III. المعاصر الكيني.....	٢٣. نقص سكر الدم.....
٨٤. IV. الفحص الدوراني الحاد.....	٢٤. مبيبات وعرض الداء السكري.....
٨٥. الاختلالات طويلة الأمد للداء السكري.....	٢٥. I. من الداء السكري.....
٨٦. الضغط الاستقلابي ونظم الاختلالات طويلة الأمد.....	٢٦. II. من الداء السكري.....
٨٧. اعتلال الشبكية السكري.....	٢٧. I. فحص الداء السكري.....
٨٨. الأسباب الأخرى لفقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري.....	٢٨. الأهداف العلاجية.....
٨٩. اعتلال الكلية السكري.....	٢٩. التشوير القلبي.....
٩٠. اعتلال الأعصاب السكري.....	٣٠. I. أعراض القوت الحاد بالسكري.....
٩١. القدم السكرية.....	٣١. II. لدخول اليومي من الطاقة.....
٩٢. I. الإضراف طويل الأمد.....	٣٢. III. السكريات وعديدات السكريات غير الشد [الأيلاف.....
٩٣. مشاكل خاصة في التشوير.....	٣٣. I. الفولية.....
٩٤. العمل والداء السكري.....	٣٤. II. EAT.....
٩٥. التجزعة والداء السكري.....	٣٥. III. الكحول.....
٩٦. اعتناء العضلة القلبية الحاد.....	٣٦. IV. الملح.....
٩٧. I. التشوير.....	٣٧. V. I. أوعية ومعلقات السكرين.....
٩٨. II. الوقاية الأولية من الداء السكري.....	٣٨. الأدوية الخافضة لسكر الدم الفعوية.....
٩٩. III. معالجة الاختلالات السكرية.....	٣٩. I. مجموعة الفلويونوليد.....
	٤٠. II. مجموعة البيغوانيد.....
	٤١. III. منظمات الفلويونوليد.....
	٤٢. IV. مجموعة الفلويونوليد.....

مقدمة الأستاذ الدكتور حسام الدين شبلي

بسم الله الرحمن الرحيم

تطورت العلوم في العقود الأخيرة وشملت كافة الميادين وكان نصيب الطب بكافة علومه من هذا التطور كبيراً وخاصة علم أمراض القلب الذي تعددت فروعه واختصاصاته وهذا أمر منطقي لأن أمراض القلب تصدرت الأسباب الرئيسية للوفيات.

وقد استفاد علم أمراض القلب من التقدم الكبير في كافة المجالات وخاصة المعلوماتية التي ساهمت بشكل كبير في تطور الطرق الاستقصائية القلبية (إيكو دوبلر وخاصة الملون وتلوين عضلة القلب بالدوبلر والايكو الطليل - التصوير الطبقي المحوري - الرنين المغناطيسي - استخدام النظائر المشعة - القثطرة القلبية) وكذلك الطرق العلاجية (المدخلات العلاجية أثناء القثطرة وأثناء الجراحة).

إن المرجع الموضوع بين أيدي القراء من طلبة طب وأطباء واختصاصيين يعتبر من المراجع الهامة الذي يمكن أن يقتنيه أي منا في مكتبته الخاصة.

ومن خلال تصفح هذا الكتاب نرى أنه تم التركيز على نقطتين أساسيتين:

- التأكيد على دور السريريّات في التشخيص وبذلك يكون هذا الكتاب قد صدّد يد العون للأطباء السريريين المعنيين بتحليل الاضطرابات التي يشعر بها المريض ومحاولة ترجمتها من خلال الأعراض والعلامات التي يقومون بجمعها.

- التأكيد على دور الفحوصات جانب السريرية في التشخيص وتوجيه خطة المعالجة.

إن هذا الكتاب ورغم دخول الإنترنت إلى كافة المجالات وكافة المراكز العلمية يبقى المرجع الهام والأساسي في تناول اليد وهو معالج بأسلوب بسيط ومفهوم وعلمي ومنهجي، كما أرجو أن تكون الفائدة منه كبيرة ومستمرة رغم ما يحدث من تطور جديد كي لا يذهب عمل المؤلفين عبثاً وأنا لا أخشى أن تضيق الفائدة من هذا الكتاب مع مرور الزمن لأنه يستند إلى أسس قوية وسيمهدنا باستمرار بكل ما هو أساسي في أمراض القلب.

ولا يسعني إلا أن أشكر دار القدس للعلوم على ما قدمته للمكتبة العربية من مراجع ذات قيمة علمية كبيرة.

الدكتور حسام الدين شبلي

أستاذ أمراض القلب بجامعة دمشق

١١ فحص القدمين:

النمل:

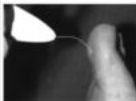
- ابحث عن علامات لشكل القش Callus على الشاطئ الحاملة لوزن الجسم وتختلف أصابع القدمين (مظهر للاحتلال العصبي) وزوال القوس الأخمصية وتبدل لون الجلد (الإلتهاب Ischemia) والخمج للوضعي ووجود تقرحات.
- قد يكون تشوه القدمين موجوداً خاصة في الاحتلال للعنقي العصبي لشاركوت Charcot Neuromyopathy.
- قد يصيب الخمج الطفري الأطراف والجلد بين أصابع القدم.



احتلال المفاصل السكري لشاركوت

الدوران:

- يجب فحص النبض المحيطي وحرارة الجلد وغود الأملاء الشعري Capillary Refill الحس.
- حس التمس الخفيف: استخدم خيطاً أحادي.
- حس الاهتزاز: استخدم الشوكة الرنلة ذات التواتر 128 هرتز فوق إصبع القدم الكبير أو الكعوبين.
- حس الوخز: استخدم الدبوس.
- حس الألم: الضغط فوق وتر آشيل.
- مستقبلات الحس المعيب Proprioception اختبر وضعية إصبع القدم الكبير.
- الفحص القدر أو فربط الحس البعيد بتوزيع الجوارب.
- التغيرات:
- انقبض التغيرات الأخمصية والتكاحية.



خيط أحادي.

٦ فحص العينين:

حدة الإبصار:

- الرؤية البعد باستخدام لوحة ستيلين Seelers Chart على بعد 6 أمتار.
- الرؤية للتدرب باستخدام لوحة القسامة المتطامية.
- قد يشير نقص حدة الإبصار إلى وجود داء العين السكري كما أن تدهور القدرة البصرية المتتابع قد يدل على تطور أو توافي شدة الإصابة.
- علامة العنسة:
- ابحث عن المنعكس الأحمر باستخدام منظار العين من مسافة 30 سم عن العين.
- يجب ملاحظة وجود علامات العنسة أو العنسة.
- فحص قعر العين:
- يجب توسيع العدستين باستخدام قطرة موسعة للعدسة (مثل التروبيكاميد Tropamide) وإجراء الفحص في غرفة مظلمة.
- يجب الانتباه لمظاهر احتلال الشبكية السكري (انظر الصفحة 72) بما فيه الدائش على المعالجة السائلة بالليزر التي تترك ندبات التأثير الضوئي.

١١ أماكن حقن الأنسولين:

أماكن الحقن الرئيسية:

- جدار البطن الأمامي.
- القسم العلوي من الفخذين أو الإبطين.
- القسم العلوي الخارجي من الذراعين.
- التاميل.
- التكميم.
- التكل (الحقن الشحمي Lipodystrophy): ترسيب الشحم تحت الجلد (الضخامة الشحمية Lipohypertrophy).
- فقد الشحم تحت الجلد (الضمور الشحمي Lipodystrophy) الذي يترافق مع حقن أنواع الأنسولين العنوي غير الشكلي (ذات حبات).
- المعامل: الخمج (تأخران).



ضخامة شحمية.

العلامات المتراكمية مع الداء السكري:

- فقد الوزن (عوز الأنسولين).
- السمنة: قد تكون بطنية (مقاومة الأنسولين).
- البيلة السكرية.
- جفاف الفم واللسان.
- نفس لتهدي عميق (نفس كوسموال).
- أخماج الجلد - الدمامل - داء البهجات.

١ فحص اليدين:

- قد يكون تصدع حركة المفصل (يدفي أحياناً احتلال مفصلي اليدين Chiroarthropathy) موجوداً. وهو عدم القدرة على بسط المفاصل السنية السلامية أو المفاصل بين السلاميات في إصبع واحدة على الأقل وفي الجهتين إلى 180 درجة ويمكن لشهر ذلك بعلامة المصلي Prayer Sign. وهو بسبب نيبس Stiffness غير مؤلم في اليدين ويصيب أحياناً الرسغين والكفوف.

إن لفصع دوبيستران Dupuytren's

Contracture شائع في الداء السكري وقد يشمل وجود عقيدات أو تسمك في الجلد ورسائد البراجم Knuckle Pads.

إن ملازمة نقل الرسغ Carpal Tunnel Syndrome شائعة في الداء السكري

وتتظاهر بألم الرسغ الذي ينتشر إلى اليد.

قد تكون الإصبع القاعدة Trigger Finger (الشهاب لحسد الوتر المعالف Flexor

Tendonitis) موجودة عند المرضي

المصابين بداء السكري.

قد يوجد الوتر العنقي/ شكلات الحس كطشاهر للاحتلال العصبي الحسي

الحركي المحيطي ورغم أنها أشيع في الطرفون السفليين.



علامة المصلي.

الداء السكري متلازمة سريرية تتميز بفرط سكر الدم الناجم عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق. ويمكن لذلك أن يحدث بطرق عديدة (انظر الجدول 1). يؤثر نقص الأنسولين على استقلاب السكريات والبروتين والدهن بسبب اضطرابها هاما على استتباب Homeostasis الكهارل والماء. قد يحدث الموت نتيجة الانهيار الحاد للمعوضة الاستقلابية بينما يترافق الخلل الاستقلابي طويل الأمد مع تبدلات بنوية ووظيفية دائمة وغير عكوسة على خلايا الجسم خاصة خلايا الجهاز الوعائي التي تكون أكثر حساسية. تؤدي هذه التبدلات إلى تطور كيانات سريرية واضحة تدعى اختلالات الداء السكري التي تؤثر بشكل وصفي على العين والكلى والجهاز العصبي.

الجدول 1: التصنيف السببي للداء السكري.

الداء السكري النمط 1:

- متوسط بالمتاعة.
- مجهول السبب.

الداء السكري النمط 2:

الأنماط النوعية الأخرى:

- العيوب الوراثية على وظيفة الخلية بيتا.
- العيوب الوراثية على عمل الأنسولين.

المرض البنكرياسي (مثل التهاب البنكرياس، استئصال البنكرياس، الورم، الداء الليفي الكيسي، داء ترسب الأصبغة الدموية Haemochromatosis، اعتلال البنكرياس الليفي الحموي Fibrocalculous Pancreatopathy).

• الإنتاج الزائد داخل المنشأ للغهرمونات المعاكسة (ضواد) Antagonists للأنسولين (مثل هرمون النمو - ضخامة النهايات، التشوهات السكرية - متلازمة كوشينغ، الغلوكاغون- ورم الغلوكاغون، الكاتيكولامينات- ورم القواتم، هرمونات الدرق - فرط الدرقية).

• المعرض بالأدوية (مثل الستيرويدات القشرية، المدرات النازيدية، الفينوثين).

• الأخماج الفيرسية (مثل الحصبة الألمانية الخلقية، التكافد، فيروس كوكساكي B).

• الأشكال غير الشائعة للسكري المتوسط بالمتاعة.

• المترافق مع المتلازمات الوراثية (مثل متلازمة داون، ومتلازمة كلاينفلتر، ومتلازمة تورنر، و DIDMOAD (متلازمة Wolfman's Syndrome) - البيلة الصفراء، الداء السكري، الضمور البصري، الصمم العصبي، ورنج فريدريخ، وحثل التائر العضلي).

السكري الحملي.

الوبائيات

EPIDEMIOLOGY

لقد أظهرت الدراسات الوبائية لكل السكان أن توزيع تركيز سكر الدم هو وحيد الطراز Unimodal دون وجود فاصل واضح بين القيم الطبيعية والقيم غير الطبيعية. ومن ناحية أخرى يشكل فرط سكر الدم عامل خطورة مستقل لتطور مرض الأوعية الدموية الصغيرة والكبيرة، ولهذا فقد تم اختيار المعايير التشغيلية للداء السكري على أساس تمييز الأشخاص الذين لديهم درجة من فرط سكر الدم تترافق إن لم تعالج مع زيادة هامة في خطورة تطور المرض الوعائي. ويفهم من هذه المعايير عدم وجود شيء يدعى داء سكري (خفيف) لا يحتاج إلى معالجة فعالة.

ينتشر الداء السكري بشكل واسع في العالم، وإن حدوث كل من نمطي الداء السكري الأول والثاني في ازدياد، ويقدر أن هناك 150 مليون شخص في العالم مصاب بالداء السكري عام 2000 ومن المتوقع أن يتضاعف هذا الرقم بحلول عام 2010، تشمل هذه الجائحة العالمية بشكل رئيسي الداء السكري النمط 2 وتترافق مع عوامل عديدة مشاركة تشمل زيادة التعمير Longevity (طول العمر) والسمنة والقوت غير النائم ونمط الحياة الخالية من النشاط وزيادة التمدن Urbanisation. من جهة أخرى يختلف انتشار نمطي الداء السكري حول العالم بشكل كبير ويرتبط ذلك باختلاف العوامل البيئية والوراثية. لقد حدث ارتفاع واضح في انتشار السكري عند السكان المهاجرين إلى البلدان الصناعية مثل المهاجرين الآسيويين والأفارقة الكاريبيين إلى المملكة المتحدة. إن انتشار السكري المعروف في بريطانيا حوالي 2-3٪، وهناك العديد من حالات الداء السكري النمط 2 غير مكتشفة. تبلغ نسبة النمط الثاني إلى النمط الأول في أوروبا وأمريكا الشمالية حوالي 3:7. لقد تضاعف انتشار الداء السكري النمط 1 عند الأطفال في أوروبا الشمالية في السنوات العشرين الماضية وكانت الزيادة بشكل خاص عند الأطفال دون عمر 5 سنوات.

كذلك أصبح الداء السكري النمط 2 يحدث عند العديد من المجموعات السكانية في عمر أبكر وأصبح يشاهد الآن عند الأطفال والمراهقين في بعض الجماعات الأثنية Ethnic مثل الأمريكيين من أصل إفريقي والأمريكيين الناطقين بالإسبانية Hispanic.

الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية والاستقصاءات

PHYSIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY AND INVESTIGATION

استقلاب واستتباب الجلوكوز السويان

NORMAL GLUCOSE METABOLISM AND HOMEOSTASIS

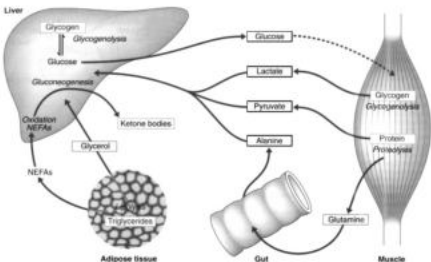
يتم تنظيم جلوكوز الدم عند البشر بشكل محكم عن طريق آليات الاستتباب، ويحافظ عليه ضمن مجال ضيق بين 3.5-6.5 ملمول/ل (65-110 مغ/دل). كما يتم المحافظة على التوازن بين دخول الجلوكوز إلى الدوران من الكبد (بعد أن يتم امتصاصه من الأمعاء عقب الوجبات) وقيط Uptake الجلوكوز بواسطة النسيج المحيطية خاصة العضلات الهيكلية. إن التزويد المستمر بالجلوكوز أمر أساسي للدماغ الذي يستخدم الجلوكوز كوقود استقلابي رئيسي.

يؤدي تدني الامتصاص المعوي للجلوكوز بين الوجبات إلى زيادة إنتاج الكبد من الجلوكوز وذلك استجابة للهرمونات المنظمة المضادة Counter-regulatory hormones وهي الجلوكاغون والأدرينالين، وينخفض هذان الهرمونان في حال المخمصة المديدة حالما تصبح مصادر الوقود الاستقلابي الأخرى المشتقة من الدهن أكثر أهمية.

ينتج الكبد الجلوكوز بواسطة استحداث السكر gluconeogenesis وتهدم الغليكوجين. إن الركائز الأساسية لاستحداث السكر موضحة في الشكل 1.

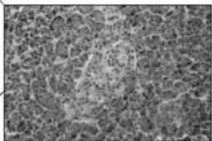
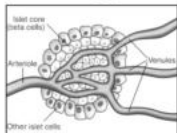
إن الأنسولين هو الهرمون الابتنائي Anabolic الوحيد. وله تأثيرات عميقة على استقلاب السكريات والدهن والبروتين (انظر الجدول 2).

يفرز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية (انظر الشكل 2) إلى الدوران البابي ويزداد بسرعة استجابة لارتفاع جلوكوز الدم (بعد الوجبات مثلاً). لقد تم التعرف على حاسة Sensor الجلوكوز في الوريد البابي الذي يعدل إفراز الأنسولين عن طريق آليات عصبية. يظهر (الشكل 3) بعض خصائص إفراز الأنسولين الطبيعي. يقوم الأنسولين بتغفيض جلوكوز الدم عن طريق تثبيط إنتاج الجلوكوز الكبدية وتحريض قبط الجلوكوز المحيطي في العضلات الهيكلية والدهن ويتوسط في ذلك ناقل الجلوكوز وهو GLUT4.

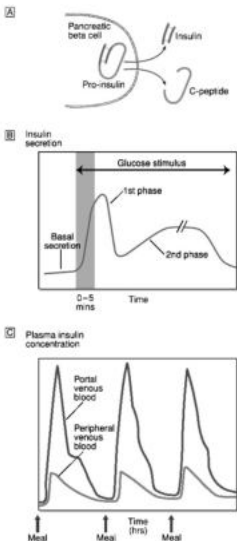


الشكل 1: ركائز استحداث السكر الرئيسية ومنشؤها النسيجي. يشهد الأنسولين استحداث السكر ويحرض تركيب الغليكوجين وتخزينه. وهو يعزز قبط الجلوكوز المحيطي خاصة في العضلات الهيكلية ويستحث تخزين البروتين (على شكل غليكوجين عضلي) وتركيبه. كما يعزز تكون الشحم ويشهد تحلته. إن هذه العمليات تكون معكوسة في حال غياب الأنسولين. (NEFAs = الحموض الدهنية غير المتشعبة).

يُزيد (التأثيرات الابتنائية)	يُنقص (التأثيرات المعاكسة للتقويض)
استقلاب السكريات: نقل الغلوكوز (العضلات، النسيج الشحمي). فسفرة الغلوكوز. تكون الغليكوجين. تحلل السكر. نشاط البيروفات دي هيدروجيناز. تحويل البنتوزوسفات.	استقلاب الشحوم: تحلل الشحومات. ليبيز البروتين الشحمي (العضلات). توليد الكيتون. أكسدة الحمض الدهني (الكبد).
استقلاب البروتين: نقل الحموض الأمينية. تركيب البروتين.	استقلاب الشحوم: تركيب ثلاثي الغليسريد. تركيب الحموض الدهنية (الكبد). نشاط ليبيز البروتين الشحمي (النسيج الشحمي). أكسدة الحمض الدهني (الكبد).



الشكل 2: البنية البنكرياسية والوظيفة الصماءية. يحتوي بنكرياس الشخص البالغ الطبيعي على حوالي مليون جزيرة تكون مبعثرة في كامل المثلج خارجي الإفراز. يتم عند التكوين بالهيماتوكسيلين والإيوزين التعرف على الجزيرة في المركز بالمورفولوجيا المميزة لها وتلوئها بلون أفتح من النسيج خارجي الإفراز المحيط بها. يتكون مركز كل جزيرة من خلايا بيتا التي تنتج الأنسولين ويحيط بها القشر المكون من خلايا صماءية تنتج الهرمونات الأخرى التي تشمل الغلوكاغون (خلايا ألفا) والسوماتوستاتين (خلايا دلتا) وعديد الببتيد البنكرياسي (خلايا PP).



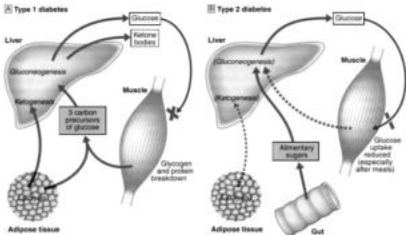
الشكل 3، الفيزيولوجيا الطبيعية لإفراز الأنسولين. A، يتم تنشيط عملية الأنسولين في خلية بيتا البنكرياسية لتحرير الأنسولين وكميات مكافئة المولية من الببتيد C الحامل (الببتيد الرابط). يمكن استخدام قياس الببتيد C لتقييم القدرة على إفراز الأنسولين داخلي المنشأ. B، يحدث الطور الأول للحاد لإفراز الأنسولين استجابة لارتفاع غلوكوز الدم يليه الطور الثاني الثابت. C، إن تراكيز أنسولين البلازما في الوريد البابي أعلى بكثير من تراكيزه في الدم الوريدي المحيطي.

تقوم الخلايا الشحمية (والكبد) بتركيب Synthesis ثلاثي الغليسريد Triglyceride من الحموض الدهنية غير المؤسثرة (NEFAs) non esterified fatty acids والغلوسرول. يحرض الأنسولين تكون الشحم ويثبط تحلله Lipolysis وبالتالي فهو يمنع لتقويض الشحم. وتحرض الكاتيكولامينات تحلل الشحومات المتواسط بليباز ثلاثي الغليسريد وتتحرز NEFAs التي يمكن أن تؤكسد في العديد من الأنسجة. وتؤدي أكسدتها الجزئية في الكبد إلى التزويد بالطاقة اللازمة لاستحداث السكر. كما تنتج أيضا الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (الأسيتو أسيتات الذي يمكن أن يرجع Reduced إلى 3- هيدروكسي بوتيرات أو ينزع منه الكربوكسيل Decarboxylate ليتحول إلى أسيتون) التي تتولد في مقدرات الخلية الكبدية، إن الأجسام الكيتونية حموض عضوية يتم أكسدتها واستخدامها كوقود استقلابي عندما تنتج بكميات قليلة. لكن معدل استخدام هذه الأجسام الكيتونية من قبل النسج المحيطية محدود ولهذا يحدث فرط كيتون الدم Hyperketonaemia عندما يتجاوز معدل إنتاجها من الكبد عملية التخلص منها. يتم تنظيم عملية تركيب الكيتون حسب الوارد من NEFAs الواصل إلى الكبد ولهذا تتعزز هذه العملية بعمور الأنسولين وتحرر الهرمونات المنظمة المضادة التي تحرض تحلل الشحومات.

الاضطرابات الاستقلابية في الداء السكري METABOLIC DISTURBANCES IN DIABETES

يتطور فرط سكر الدم في الداء السكري بسبب عوز الأنسولين المطلق (النمط 1 من الداء السكري) أو النسبي (النمط 2 من الداء السكري) مما يؤدي إلى نقص التأثيرات الابتنائية وزيادة التأثيرات التقويضية. كذلك تضعف أفعال الأنسولين في كلا نمطي الداء السكري 1 و 2 نتيجة لعدم حساسية النسج المستهدفة. وفي حين يكون هذا هو العيب الأساسي في النمط 2 من الداء السكري فإن فرط سكر الدم يمكن أن ينقص أيضا إفراز الأنسولين بسبب تأثير الغلوكوكز السمي على عمل الخلية بيتا. إن العمليات الفيزيولوجية المرضية في النمط 1 و 2 من الداء السكري موضحة في (الشكل 4).

يربط (الشكل 5) النتائج الاستقلابية لفقد الأنسولين مع أعراض الداء السكري. فالبيلة السكرية تحدث عندما يتجاوز تركيز غلوكوكز البلازما العتبة الكلوية (قدرة النبيبات Tubules الكلوية على إعادة امتصاص الغلوكوكز من الرشاحة الكلية) وذلك عند مستوى 10 ملمول/ل تقريبا (180 مغ/دل). إن شدة الأعراض التضاحية الكلاسيكية من البوال والعطاش مرتبطة بدرجة البيلة السكرية. إذا تطور فرط سكر الدم بشكل بطيء على مدى عدة شهور أو سنوات كما في النمط 2 من الداء السكري فإن العتبة الكلوية للغلوكوكز ترتفع وتكون أعراض الداء السكري خفيفة في هذه الحالة. وهذا هو السبب الرئيسي للعدد الكبير من حالات النمط 2 من الداء السكري غير المكتشفة. ويكتشف العديد من هذه الحالات صدفة.



- المقاومة للإنسولين.
- كبدياً ومحيطياً.
- يضعف ضبط الجلوكوز المحرض بالأنسولين (بعد الأكل) خاصة في العضلات الهيكلية.
- زيادة الجلوكاجون.
- تعزيز إنتاج الكبد من الجلوكوز وضعف استخدامه في المحيط.
- نادراً ما يتطور الحمض الكيتوني.

- لا يوجد أنسولين (عوز شديد).
- زيادة الهرمونات المنظمة المضادة.
- يتم استعدادات السكر وتحلل الشحومات، وتكون الكيتون بشكل غير مقيد.
- حصار استخدام الجلوكوز المحيطي.
- يؤدي إلى الحمض الكيتوني.
- تلويث السبورتين مع هزال العضلات وتساويز التخرجين السليبي.

الشكل 4: العمليات الفيزيولوجية المرضية في الداء السكري. A: النمط 1 من الداء السكري. B: النمط 2 من الداء السكري.

INVESTIGATIONS

الاستقصاءات

1. فحص البول URINE TESTING

A. الجلوكوز Glucose

إن اختبار البول بحثاً عن الجلوكوز هو الإجراء الاعتيادي للتحري عن الداء السكري. ويتم باستخدام الغمسة Dipstick النوعية والحساسة للجلوكوز. ويجب إن كان بالإمكان إجراء الاختبار على البول الذي تم إطرأحه بعد 1-2 ساعة من الوجبة لأن ذلك سوف يكشف حالات أكثر من الداء السكري مقارنة مع فحص عينة البول المأخوذة على الريق. ويستلزم وجود البيئة السكرية دوماً إجراء تقييم كامل.



الجدول 3- تشخيص الداء السكري-

المريض الذي يشتكي من أعراض لفتوح الداء السكري:

- فحص البول بحثاً عن الغلوكوز والكيٹونات.
- قم بقياس غلوكوز الدم على الريق أو العشوائى. ويتم إثبات التشخيص بما يلى:
غلوكوز البلازما على الريق ≤ 7 ملمول/ل (≤ 126 مغ/دل).
- غلوكوز البلازما العشوائى ≤ 11.1 ملمول/ل (≤ 200 مغ/دل).

استدلالات اختيار تحمل الغلوكوز القموي:

- غلوكوز البلازما على الريق 6.9-6.1 ملمول/ل (110-124 مغ/دل).
- غلوكوز البلازما العشوائى 7-11 ملمول/ل (126-198 مغ/دل).

ملاحظة: لا يستخدم HbA_{1c} (انظر الصفحة 649) للتشخيص.

يحدث عند بعض الأشخاص ارتفاع سريع في غلوكوز الدم بعد الوجبة لكنه عابر، ويتجاوز التركيز العتبة الكلوية الطبيعية. وخلال هذه الفترة سوف يظهر الغلوكوز في البول. إن هذه الاستجابة لحمل الغلوكوز القموي سليمة وتوصف بمنحلى غلوكوز الدم التاجم عن (تلك التخزين Lag Storage) رغم أن تعبير البيلة السكرية الهضمية Alimentary Glycosuria تعبير أفضل (انظر الشكل 6 C). وهي قد تحدث عند الأشخاص الأسوياء أ بعد إجراء جراحة معدية حيث تتجم في هذه الحالة عن إفراغ المعدة السريع والامتصاص الأسرع للغلوكوز إلى الدوران. وقد لوحظت في بعض الأحيان عند مرضى فرط الدرقية أو التقرح الهضمي أو المرض الكيدي.

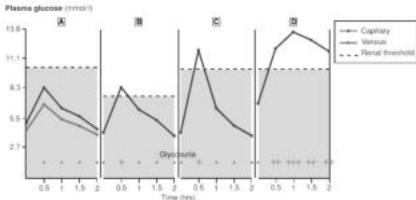
إن البيلة السكرية شائعة في الحمل الطبيعي (بسبب انخفاض العتبة الكلوية التالي لزيادة سرعة الرشح الكبي). ويظهر اللاكتوز في البول في أواخر الحمل. ومع ذلك يجب عدم تجاهل وجود الأجسام المرجعة في بول المرأة الحامل أبداً ولابد في كل الحالات من قياس غلوكوز الدم لكشف السكري الحمل.

إن فرط سكر الدم في الحمل يترافق حتى لو كان خفيفاً مع زيادة المراضة ومعدل الوفيات حول الولادة لذلك من المهم كشف وعلاج هذه الحالات بفعالية.

B. الكيٹونات Ketones

يمكن كشف الأجسام الكيتونية عن طريق تفاعل النيتروبروسايد Nitroprusside reaction الذي يعتبر نوعياً بشكل رئيسي للأسيتواسيتات.

يجرى الاختبار بشكل ملائم باستخدام الغمائل Dipsticks أو الأقراص Tablets الخاصة بالكيٹونات. قد توجد البيلة الكيتونية عند الأشخاص الأسوياء في حالات الصيام أو القيام بتمارين مجهددة لفترات طويلة أو الإقياء بشكل متكرر أو تناول قوت غني بالدهن وقلبي بالسكريات. ولهذا السبب لا تعتبر البيلة الكيتونية واصمة للداء السكري لكن إذا ترافقت مع البيلة السكرية فإن تشخيص الداء السكري يكون محتملاً بشدة. يمكن في حالة الحماض الكيتوني السكري (انظر الصفحة 28) التحري عن الكيٹون في البلازما باستخدام الغمائل.



الشكل 6. اختبار تحمل الغلوكوز، منحنيات غلوكوز الدم بعد تناول 75 غ من الغلوكوز عن طريق الفم. **A**، المنحنى الطبيعي. **B**، منحنى طبيعي مع عتبة كلوية منخفضة مما يؤدي لحدوث البيلة السكرية الكلوية. **C**، البيلة السكرية الهضمية (نكسز التخزين). **D**، داء سكري متوسط الشدة.

C. البروتين Protein

إن الاختبارات باستخدام القمائن بحثاً عن الألبومين هو الإجراء النظامي لكشف وجود مرض كلوي (أو خلج بولي) عند الأشخاص المصابين بالداء السكري. وهذا الإجراء سوف يكشف كميات الألبومين البولي الأكثر من 300 ملغ/ل.

ويمكن قياس الكميات الصغيرة من الألبومين البولي (البيلة الألبومينية الزهيدة Microalbuminuria) وهذه تعطي مؤشرات على خطورة تطور اعتلال الكلية السكري و/أو مرض الأوعية الكبيرة (انظر الجدول 36).

II. فحص الدم BLOOD TESTING

A. الغلوكوز:

يمكن عندما تقترح الأعراض وجود الداء السكري إثبات التشخيص عن طريق تركيز غلوكوز الدم العشوائي الذي يتجاوز 11 ملمول/ل (198 ملغ/دل). وإذا كانت قيم غلوكوز الدم العشوائي مرتفعة دون أن تكون مشخصة للداء السكري فيتم عادة تقييم تحمل الغلوكوز إما عن طريق تقدير غلوكوز الدم على الريق أو باختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر الجدول 4).



الجدول 4: اختبار تحمل الجلوكوز الفموي.

- حماية غير مقيدة السكريات لمدة 3 أيام قبل الاختبار.
- الصيام طوال الليل.
- الاستراحة قبل الاختبار (30 دقيقة). عدم التدخين والجلوس طيلة فترة الاختبار.
- قياس جلوكوز البلازما قبل إعطاء 75 غ من الجلوكوز وبعد ساعتين.

إن المعايير التشخيصية للداء السكري (وللعالة السوية) التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية عام 2000 موضحة في (الجدولين 3 و 5). وهذه القيم مبنية على العتبة التي يحدث عندها خطر تطور المرض الوعائي.

يعرّف الداء السكري بأنه جلوكوز البلازما على الريق الذي يعادل 7 ملمول/ل أو أكثر أو جلوكوز البلازما العشوائي الذي يساوي 11.1 ملمول/ل أو أعلى، أو اختبار تحمل الجلوكوز الفموي الشاذ.

تصنف القراءات المتوسطة لاختبار تحمل الجلوكوز على أساس تحمل الجلوكوز المضطرب Impaired Glucose Tolerance وتشير إلى الحاجة لمزيد من التقييم. يتطور الداء السكري السريع مع مرور الوقت عند العديد من المرضى الذين لديهم تحمل الجلوكوز المضطرب ولهذا السبب قد يكون من الضروري إنشاء مثل هؤلاء المرضى تحت المراقبة وإعادة اختبار تحمل الجلوكوز الفموي لاحقاً.



الجدول 5: اختبار تحمل الجلوكوز الفموي: المعايير التشخيصية حسب منظمة الصحة العالمية.

جلوكوز الدم الكامل وريدي (شعري) (ملمول/ل)	جلوكوز البلازما وريدي (شعري) (ملمول/ل)	
الداء السكري:		
$6.1 \leq (6.1)$ [110 مغ/دل]	$7 \leq (7.5)$ [126 مغ/دل]	على الريق
$10 \leq (11.1)$ [200 مغ/دل]	$11.1 \leq (12.2)$ [220 مغ/دل]	بعد ساعتين من إعطاء الجلوكوز
تحمل الجلوكوز المضطرب:		
$6.1 > (6.1)$ [110 مغ/دل]	$7 > (7)$ [126 مغ/دل]	على الريق
$6.7-9.9$ [120-178 مغ/دل]	$7.8-11$ [140-198 مغ/دل]	بعد ساعتين من إعطاء الجلوكوز
$(7.8-11)$ [140-198 مغ/دل]	$(8.9-12.2)$ [160-220 مغ/دل]	

ملاحظة: إن تركيز جلوكوز الدم الوريدي الكامل أخفض من جلوكوز الدم الشعري. كما أن جلوكوز الدم الكامل أخفض من جلوكوز البلازما لأن الكريات الحمراء تحتوي على القليل من الجلوكوز نسبياً.

ومن الموجودات الشائعة الأخرى فرط سكر الدم على الريق Fasting Hyperglycaemia أو الغلوكوز الصيامي المضطرب Impaired Fasting Glucose حيث يكون غلوكوز البلازما على الريق في هذه الحالة بين 6.1 و 6.9 ملمول/ل، ويكون لدى المرضى الذين لديهم هذه الحالة زيادة خطر تطور المرض الوعالي.

إن الاعتماد على قيم غلوكوز الدم على الريق لوحدها كما تتصح الجمعية الأمريكية للسكري سوف يستثني بعض حالات الداء السكري من النمط 2 التي لاكتشف باختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGTT.

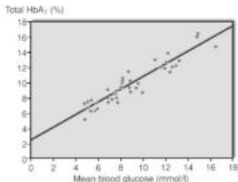
يلاحظ عند بعض الأشخاص الذين يكون لديهم اختبار تحمل الغلوكوز الفموي سويًا عادة شذوذ في نتيجة هذا الاختبار تحت ظروف معينة تفرض عبئًا على خلايا بيتا البنكرياسية كما هو الحال أثناء الحمل أو الخمخ أو احتشاء العضلة القلبية أو الكروب الشديدة الأخرى أو أثناء المعالجة بالأدوية المحدثة للسكري مثل السيترونيديات القشرية. ويختفي فرط سكر الدم الكربي Stress Hyperglycaemia عادة بعد شفاء المرض الحاد ولكن لا بد من قياس غلوكوز الدم مرة أخرى.

إن المعايير التشخيصية للداء السكري في الحمل أكثر صرامة من تلك المعايير الموصى بها لغير الحوامل. ويجب تحويل النساء الحوامل اللواتي لديهن تحمل شلا للغلوكوز بسرعة إلى وحدة متخصصة لإجراء تقييم كامل.

B. الخضاب الغلوكوزي Glycated haemoglobin

يعطي الخضاب الغلوكوزي قياسًا صحيحًا وموضوعيًا لضبط سكر الدم خلال فترة أسابيع أو أشهر. ويمكن استخدامه لتقييم ضبط السكر عند المريض المصاب بالداء السكري. لكنه ليس حساسًا لدرجة كافية لتشخيص الداء السكري. ويكون طبيعيًا عادة عند المرضى الذين يكون لديهم تحمل الغلوكوز مضطربًا. هناك عدة مكونات صغيرة من خضاب البالغ (HbA₁) يمكن فصلها عند إجراء استشراب تبادل الأيونات Ion-Exchange Chromatography من الخضاب غير المعدل (HbA₀). وهذه الجزيئات الخضابية تزداد في الداء السكري بسبب الارتباط التساهمي البطيء غير الأنزيمي للغلوكوز وباقى السكريات (إضافة الغلوكوز Glycation). ويذكر الخضاب الغلوكوزي حاليًا في التقارير المخبرية على شكل الخضاب الغلوكوزي الكامل (GHb) أو HbA_{1c} أو HbA₁ ويعتبر قياس HbA_{1c} هو المفضل في المملكة المتحدة.

يتناسب معدل تشكل HbA_{1c} بشكل مباشر مع تركيز غلوكوز الدم المحيطي. وإن ارتفاع HbA_{1c} بمقدار 1% يتوافق مع ارتفاع وسطي في غلوكوز الدم بحدود 2 ملمول/ل (36 مغ/دل). يظهر (الشكل 7) العلاقة الوثيقة بين HbA_{1c} وغلوكوز الدم الوسطي. ورغم أن تركيز HbA_{1c} يعكس ضبط غلوكوز الدم المتكامل خلال فترة حياة الكرية الحمراء (120 يومًا) فإن التقييم يتأثر بشكل كبير بالتغيرات الحادثة في ضبط سكر الدم خلال الشهر السابق للقياس (يمثل 50% من تركيز HbA_{1c}). وبما أن HbA_{1c} يتأثر بالحوادث القريبة أكثر من البعيدة لذلك فإن التغير الكبير في ضبط سكر الدم يترافق بسرعة مع تغير في HbA_{1c} يمكن كشفه خلال 2-3 أسابيع.



الشكل 7، العلاقة بين الخضاب الغلوكوزي (على شكل HbA_{1c}) ومستويات غلوكوز الدم الوسطية في الشهور الثلاثة الماضية. تمثل كل نقطة تركيز غلوكوز الدم الوسطي لمريض واحد، تم جمع عينات الدم الشعري من كل مريض قبل كل وجبة رئيسية وبعدها بساعتين وليلة 24 ساعة كل أسبوعين على مدى 3 شهور. تم التعبير هنا عن الخضاب الغلوكوزي بـ HbA_{1c} الكلي، لكن غالباً ما يستخدم HbA_{1c} لوحده وله مجال غير سكري أخفض من مجال HbA_{1c} الإجمالي.

توجد طرق مقايسة متنوعة لقياس HbA_{1c} ، وإن عدم وجود اتفاق حالي على الطريقة المرجعية المناسبة وعدم تعيير المنهجيات يجعلان من الضرورة التحقق من المجال المرجعي المحلي غير السكري Non-Diabetic. وهذا يعيق المقارنة المباشرة لقيم HbA_{1c} بين المخابر. قد تكون تقديرات HbA_{1c} ناقصة بشكل خاطئ عند الأشخاص لثصابين بفقر الدم أو أثناء الحمل، وقد يكون من الصعب في بعض طرق المقايسة تفسير النتائج عند المرضى لثصابين باليوريميا أو اعتلال الهيموغلوبين. يقاس HbA_{1c} في الممارسة السريرية مرة أو مرتين سنوياً عادة للتقييم ضبط سكر الدم مما يسمح بإجراء التغييرات المناسبة على المعالجة ويكشف التضارب مع سجل المريض الخاص بمراقبة غلوكوز الدم في المنزل.

كذلك، يعطي HbA_{1c} مؤشراً على خطر تطور الاختلالات السكرية. يمكن قياس بروتينات المصل الغلوكوزية (الفركتوزامين Fructosamine) وهي تعطي دلالة على ضبط سكر الدم خلال الأسبوعين السابقين بسبب قصر أعمارها النصفية. وهذه الفترة قصيرة جداً لاتخاذ قرارات سريرية تتعلق بالتدبير العلاجي (عدا في حالة الداء السكري الحمل).

C. شحوم الدم Blood lipids

إن تركيز شحوم المصل-الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة وعالي الكثافة (LDL و HDL) وثلاثي الغليسريد- مؤشر هام آخر على الضغط الاستقلابي بشكل عام عند المرضى السكريين ويجب أن تقاس عند التشخيص ثم بشكل منتظم بعد ذلك. يجب في الحالة المثالية قياس تركيز ثلاثي الغليسريد على الريق.

التظاهرات الكبرى للمرض

MAJOR MANIFESTATION OF DISEASE

HYPERGLYCAEMIA

فرط سكر الدم

إن فرط سكر الدم شذوذ كيميائي حيوي شائع جدا يكشف بشكل متكرر أثناء إجراء تحليل كيميائي حيوي روتيني عند المرضى اللاعرضيين. كما يوجد أثناء الحالات التي تفرض علينا على خلايا بيتا البنكرياسية مثل الحمل أو المرض الشديد أو المعالجة بالأدوية مثل الستيرويدات القشرية (فرط سكر الدم الكربي). يمكن أن يتظاهر فرط سكر الدم بأعراض مزمنة مذكورة في (الجدول 6)، وقد يتظاهر المرضى أحيانا بحالة إسعافية حادة مع انهيار المعاوضة الاستقلابية بسبب الحمض الكيتوني (انظر لاحقا).

أ. المظاهر السريرية:

تمت المقارنة بين المظاهر السريرية للتمتعين الرئيسيين للداء السكري في (الجدول 7). ورغم أن التمييز بين النمط 1 والنمط 2 من الداء السكري يكون صحيحا بشكل كبير اعتمادا على المظاهر المعروضة فإن التراكب قد يحدث أحيانا خاصة فيما يتعلق بالعمر عند بدء المرض ومدة الأعراض والقصة العائلية. يحدث عند عدد قليل من الشباب شكل من الداء السكري يدعى الداء السكري الذي يبدأ في سن الرشد عند الشباب Maturity onset diabetes of the young (مودي MODY). انظر الجدول 13 صفحة 37). بينما يحدث عند بعض الكهول والأشخاص متوسطي العمر داء سكري مناعي ذاتي من النمط 1 وصفي. ويكون لدى بعض الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الصريح دليل على وجود نشاط مناعي ذاتي ضد خلايا بيتا البنكرياسية. وقد يكون لديهم نوع بطيء التطور من الداء السكري النمط 1 (الداء السكري المناعي الذاتي الكامن عند البالغين Latent autoimmune diabetes in adults LADA). قد يكون من الصعب عند المرضى متوسطي العمر التعرف وقت التشخيص على أشكال الداء السكري من النمط 2 التي يحدث فيها عوز الأنسولين وبالتالي يمكن أن يكون تصنيف نمط الداء السكري صعبا.



الجدول 6: أعراض فرط سكر الدم المرافقة للداء السكري.

- العطش. جفاف الفم.
- البول.
- البول الليلي.
- التعب. الهيجية. الخمول.
- تغير حديث في الوزن.
- تشوش الرؤية.
- الحككة الفرجية. التهاب الحشفة (داء المبيضات التناسلي).
- الغثيان. الصداع.
- فرط الأكل. الميل لتناول الأطعمة السكرية.

الجدول 7: مقارنة المظاهر السريرية بين النمط 1 والنمط 2 من الداء السكري.		
النمط 1	النمط 2	
دون عمر 40 عاماً	فوق عمر 50 عاماً	سن البدء
أسابيع	أشهر حتى سنوات	مدة الأعراض
سوي أو ناقص	سمين	وزن الجسم
نعم	لا	البيلة الكيتونية
نعم	لا	الموت السريع دون المعالجة بالأنسولين
نعم	لا	الأضداد الذاتية
لا	25%	اختلاطات الداء السكري عند التشخيص
غير شائعة	نعم	التحسس للعائلة للداء السكري
نعم	غير شائع	مرض مناعي ذاتي آخر

إن الأعراض الكلاسيكية من العطش والبول والبول الليلي وفقد الوزن السريع تكون ظاهرة في النمط 1 من الداء السكري، لكنها غالباً ما تكون غائبة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري حيث يكون معظمهم عديم الأعراض أو لديهم شكاوي غير نوعية مثل التعب المزمن والتوعك. يترافق الداء السكري غير المضبوط مع زيادة الاستعداد للإصابة بالأخماج وقد يتظاهر المرض بإنتان الجلد (الدمامل) وداء المبيضات التناسلي. ويشتكون من الحكّة الفرجية أو التهاب الحشفة Balanitis.

لا يكون عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري غالباً علامات سريرية تعزى للسكري لكن فقد الوزن شائع.

تعتمد العلامات السريرية المشاهدة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وقت التشخيص على نمط التظاهرات. ويكون أكثر من 70% من هؤلاء المرضى زائدي الوزن وقد تكون السمنة مركّبة (جذعية أو بطنية). إن السمنة أقل شيوعاً في البلدان النامية. يوجد فرط ضغط الدم عند 50% من المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري. ورغم أن فرط شحميات الدم شائع أيضاً لكن الأضداد الجلدية مثل اللويحات الصفراء Xanthelasma والأورام الصفراء المطفحية Eruptive Xanthomata نادرة نسبياً.

B. الاستقصاءات:

يمكن عندما تقترح الأعراض وجود الداء السكري إثبات التشخيص إذا كان تركيز غلوكوز الدم العشوائي أعلى من 11 ملمول/ل (انظر الجدول 3). أما إذا كانت قيم غلوكوز الدم العشوائية مرتفعة دون أن تكون مشخصة للداء السكري فيتم تقييم تحمل الغلوكوز عادة إما عن طريق تقييم غلوكوز الدم على الريق أو باستجابة سكر الدم لتناول حمل من الغلوكوز الفموي (انظر الجدولين 4، 5). إن فرط سكر الدم أثناء الحمل أمر شاذ ويحتاج للتقييم الدقيق (انظر الصفحة 89).

أما بالنسبة للأشخاص الذين لديهم فرط سكر الدم السكري فيجب إعادة قياس غلوكوز الدم مرة أخرى عند الشفاء من المرض الحاد ويجب أن يكون قد عاد إلى الحالة السوية.

إن الاستقصاءات الأخرى التي تجرى عند إثبات تشخيص الداء السكري يجب أن تشمل اليوريا والكرياتينين والكهارل واختبارات وظيفة الكبد والكوليسترول وثلاثيات الغليسريد وفحص البول بحثاً عن البروتين أو البيلة الألبومينية الزهيدة.

C. التدبير:

تتوافر ثلاث طرق للمعالجة عند تدبير الداء السكري وهي الحمية لوحدها والأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين. وهناك تفاصيل كاملة عن الموضوع في (الصفحات 656-663).

DIABETIC KETOACIDOSIS

الحماض الكيتوني السكري

وصفت الميزات الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية المرضية للحماض الكيتوني السكري بالتفصيل في الصفحة 61. يسبب فرط سكر الدم الواضح حدوث إدرار البول التناضحي الشديد وهذا يؤدي إلى التجفاف وفقد الكهارل وبالتحديد الصوديوم والبوتاسيوم. ما زال عدد هام من المرضى الجدد يتظاهرون بالحماض الكيتوني السكري. أما في حالة الداء السكري الشخص فإن السير الشائع للحوادث هو أن ينشأ عند المرضي خمج عارض ويفقدوا شهيتهم ثم يقوموا بإيقاف جرعة الأنسولين أو تخفيضها بشكل كبير معتقدين بشكل خاطئ أن حاجتهم للأنسولين تخف تحت هذه الظروف. إن أي شكل من أشكال الكروب خاصة الكروب التاجم عن الخمج قد يعجل حدوث حمض كيتوني شديد حتى عند المرضى المصابين بالتمط 2 من الداء السكري. ورغم أن بعض التوفيات الناجمة عن الحماض الكيتوني تترافق مع حالات طيبة شديدة مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد أو إلتان الدم فإن بعضها الآخر يكون ناجماً عن تأخر التشخيص أو أخطاء التدبير. وفي العديد من الحالات لا يوجد سبب محرض واضح.

A. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية للحماض الكيتوني مذكورة في (الجدول 8). تكون المظاهر البارزة في الحالة المساعة هي تلك الناجمة عن نفاذ الملح والماء مع زوال انتفاخ (امتلاء) الجلد Skin Turgor واللسان المقرى Furred Tongue (المكسو بطبقة بيضاء) والشفتين المتشققتين وتسرع القلب ونقص ضغط الدم ونقص الضغط داخل العين. قد يكون التنفس عميقاً وتتهديا ويكون النفس كريهاً عادة وقد تكون رائحة الكيتون السكرية المقرزة واضحة. كذلك قد يحدث الخمول العقلي أو التخليط أو نقص مستوى الوعي. تتنوع حالة الوعي بشكل كبير عند المرضى المصابين بالحماض الكيتوني السكري ومن غير الشائع حدوث السبات. وقد يسير المريض إلى غرفة النحس رغم إصابته

بحماض كيتونى خطير يحتاج إلى معالجة إسعافية. ولهذا السبب فإن تعبير الحماض الكيتونى السكرى مفضل على تعبير السبات السكرى Diabetic coma الذي يوحي بعدم وجود حالة إسعافية إلا إذا حدث فقد الوعي. وبإمكانية من الضروري بدء المعالجة الفعالة Energetic في أبكر مرحلة ممكنة.

قد يكون الألم البطنى أحياناً مظهراً للحماض الكيتونى السكرى خاصة عند الأطفال. وقد تكون أميالا المصل مرتفعة لكن نادراً ما يشير ذلك إلى وجود التهاب بنكرياس مرافق. وبالرغم من حدوث كثرة الكريات البيض بشكل ثابت فإن هذا يعكس الاستجابة للكرب ولا يشير بالضرورة إلى الخمج. وقد لا تكون الحمى موجودة في البداية بسبب التوسع الوعائى الناجم عن الحماض.

B. الاستقصاءات:

إن الاستقصاءات التالية هامة لكن يجب ألا تؤخر البدء بإعطاء السوائل الوريدية وإعاضة الأنسولين:

- اليوريا والكهارل وغلوكوز الدم.
- غازات الدم الشريانية لتقييم شدة الحماض.
- فحص البول بحثاً عن الكيتونات.
- تعداد الدم الكامل.
- تحري الخمج: زرع البول والدم، صورة الصدر.

C. التدبير:

إن الحماض الكيتونى السكرى حالة طبية إسعافية يجب معالجتها في المشفى ومن المفضل أن يتم ذلك في جناح خاص. ذكرت التفاصيل الكاملة للتدبير في الصفحة 63.



الجدول 8: المظاهر السريرية للحماض الكيتونى السكرى.

الأعراض:	
• البوال، العطش.	• معص الساق.
• فقد الوزن.	• تشوش الرؤية.
• الضعف.	• الألم البطنى.
• الغثيان، الإقياء.	
العلامات:	
• التجفاف.	• رائحة الأسيتون.
• نقص ضغط الدم.	• انخفاض الحرارة.
• تسرع القلب.	• التخبط، التعاس، السبات (10×).
• التعطش للهواء (تنفس كوسماول).	

إن المكونات الرئيسية للمعالجة هي:

- إعطاء الأسولين قصير الأمد (المنحل).
- إعاضة السولل.
- إعاضة البوتاسيوم.
- إعطاء الصادات في حال وجود الخمج.

إن تفاصيل الأسباب الأخرى لانهايار المعاوضة الحاد مثل السبات مفرط الأسمولية غير الكيتوني والحماس الليثي مذكورة في الصفحتين 66 و 67.

COMPLICATIONS OF DIABETES

اختلاطات الداء السكري

عند الكلام عن المريض المصاب بالنمط 1 من الداء السكري طويلا الأمد فإن الشك سوف يكون قليلا حول سبب تطور قرحة القدم عند أو الاعتلال الكلوي أو فقد الحس أو اعتلال الشبكية، لكن قد يكون أحد هذه الاختلاطات أحيانا المتطاهرة الأولى عند حالة جديدة مصابة بالداء السكري، إضافة لذلك قد يكشف الداء السكري للمرة الأولى عند مريض راجع بفقرط ضغط الدم أو بعرض وعائي مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة Stroke. ولهذا يجب فحص غلوكوز الدم عند كل المرضى الذين يراجعون بعثل هذه المرضيات (انظر الجدول 9).



الجدول 9: اختلاطات الداء السكري.	
اعتلال الشبكية، السداد،	اعتلال الأعصاب المستقلة.
الرؤية المضطربة Impaired Vision.	• نقص ضغط الدم الوضعي.
اعتلال الكلى:	• مشاكل المعدة المعوية.
• الفشل الكلوي.	مرض القدم.
اعتلال الأعصاب الحسية:	• التقرح.
• فقد الحس.	• اعتلال المفصل.
• الضعف الحركي.	
الوعائية الكبيرة،	
المويزان الإكلينيكي.	• السكتة.
• احتشاء، إقفار العضلة القلبية.	المويزان الحيطي.
المويزان الحسي.	• العرج.
• نوبة الإقفار العابرة.	• الإقفار.

HYPOGLYCAEMIA

نقص سكر الدم

سيتم وصف نقص سكر الدم بالتفصيل لاحقاً. إن نقص سكر الدم (أي غلوكوز الدم الذي يقل عن 3.5 ملمول/ل) (63 مغ/دل) هو نتيجة لمعالجة الداء السكري وليس تظاهرة للمرض بعد ذاته. ويحدث غالباً عند المرضى الذين يعالجون بالأنسولين، ويكون نادراً تسبباً عند المرضى الذين يتناولون دواء السلفونيل يوريا. يعاني معظم المرضى أعراض نقص سكر الدم ويستطيعون اتخاذ الإجراء العلاجي المناسب، إلا حين لا يكون البعض الآخر عارفين بهذه الأعراض، ويؤدي نقص سكر الدم إذا لم تتم معالجته إلى الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia ونقص الوعي.

يمكن أن يحدث نقص سكر الدم عند الأشخاص غير المتصابين بالداء السكري ويعرف في هذه الحالة بنقص سكر الدم العفوي. وقد وصفت أسباب واستقصاء هذه الحالة في الصفحة 198.

المظاهر السريرية:

ذكرت الأعراض الشائعة لنقص سكر الدم في (الجدول 10). تتكون أعراض نقص سكر الدم من مجموعتين رئيسيتين هما الأعراض الناجمة عن التفعيل الحاد للجهاز العصبي المستقل، والأعراض الناجمة عن حرمان الدماغ من الغلوكوز (الاعتلال العصبي بنقص السكر). إن أعراض نقص سكر الدم ذاتية التحساس idiosyncratic وتختلف حسب العمر، وتعتبر القدرة على تمييز بداية هذه الأعراض جانباً هاماً من جوانب التثقيف اليهذي عند المرضى السكريين المعالجين بالأنسولين. إن تبدلات المزاج مثل الإرهاف الموتر Tense-Tiredness والهيوجية والغضب قد تحدث أيضاً ويكون تغير السلوك شائعاً عند الأطفال. يكون التدبير بإعطاء السكريات الفموية أو الغلوكوز الوريدي ويعتمد ذلك على مستوى الوعي عند المريض وقدرته على البلع.

الجدول 10: الأعراض الشائعة لنقص سكر الدم.	
الأعراض المستقلة:	<ul style="list-style-type: none"> • التعرق. • الرجفان. • خفقان القلب. • الجوع. • القلق.
أعراض الاعتلال العصبي بنقص السكر:	<ul style="list-style-type: none"> • التخبط. • التباس. • صعوبة الكلام. • عدم القدرة على التركيز. • عدم التماسك.
الأعراض غير النوعية:	<ul style="list-style-type: none"> • الصداع. • الغثيان. • التعب.
ملاحظة: تحدث اختلافات في الأعراض النوعية للمرض. حيث يكون لدى الأطفال تبدلات سلوكية أما عند الكهول فتكون المظاهر العصبية أكثر وضوحاً.	

سبببات وامراض الداء السكري

AETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIABETES

على الرغم من أن السبببات الدقيقة للتمتعين الرئيسيين للداء السكري غير مؤكدة فإن العوامل البيئية تتفاعل مع الاستعداد الوراثي لتحديد أيها من الأشخاص الذين لديهم أهبة وراثية سوف تتطور لديه المتلازمة السريرية وتوقيت بدايتها. وعلى كل فإن نمط الوراثة والعوامل البيئية يختلفان بين النمط 1 والنمط 2 للداء السكري.

TYPE 1 DIABETES

النمط 1 من الداء السكري

A. الوراثة Genetics

تفسر العوامل الوراثية حوالي ثلث حالات الاستعداد للإصابة بالنمط 1 من الداء السكري والتي تكون وراثتها جينية (متعددة الجينات) Polygenic. تبدي أكثر من 20 منطقة مختلفة من الجينوم البشري ارتباطاً ما مع الداء السكري من النمط 1، لكن معظم الاهتمام تركز على منطقة مستضدات الكرية البيضاء البشرية (HLA) ضمن معقد التوافق النسيجي الأعظمي على الذراع القصير للصبغي 6 وقد دعي هذا الموقع باسم IDDM1. يترافق DR3 و/أو DR4 وهما من الأنماط الفردانية لـ HLA مع زيادة الاستعداد للإصابة بالنمط 1 من الداء السكري عند القوقازيين. وتكون الأليل DR3 و DR4 بحالة اختلال توازن ارتباطي Linkage Disequilibrium أي أنها تميل للانتقال معاً مع الأليل المجاورة من الجين HLA-DQA1 و HLA-DQB1. وهذه الأخيرة قد تكون المحددات الرئيسية للاستعداد الوراثي.

إن مستضدات HLA الصنف II (التي ترمزها جينات HLA الصنف II) على سطح الخلايا تقدم مستضدات أجنبية وذاتية للمفاويات T ولتعب دوراً رئيساً في بدء الاستجابة المناعية الذاتية. إن بعض أشكال الجين HLA-DQB1 التي تسبب استبدال حمض أميني محدد في السلاسل بيتا لمستضدات الصنف II قد تؤثر على قدرة جزيئات الصنف II على قبول وتقديم المستضدات الذاتية المشتقة من خلايا بيتا في الجزيرات البنكرياسية وبالتالي سوف تحدد فيما إذا كانت الأذية المناعية الذاتية سوف تحدث أم لا. ويبدو أن الأشكال من السلسلة DQB1 التي تحمل ثمانية حموض أمينية غير مشحونة (مثل الألانين أو السيرين أو الغالين) في الموضع 57 تكون محدثة للسكري. في حين يعتبر وجود الأسبارتات وألفا ضد النمط 1 من الداء السكري على الأقل عند السكان القوقازيين.

ترتبط منطقة جين الأنسولين على الصبغي 11P (وتدعى أيضاً IDDM2) مع الداء السكري النمط 1 أيضاً. حيث قد يعمل الأنسولين أو طلائعه كمستضدات ذاتية للخلية بيتا، أو يمكن أن يتحدد نشاط الخلية بيتا وتعبيرها عن المستضدات الذاتية الأخرى بمستوى إنتاج الأنسولين. تشمل مواقع الاستعداد للداء السكري الأضعف IDDM3 و IDDM4 و IDDM5 وهي تتوضع على الصبغيات 15q و 11q و 6q على الترتيب لكن منتجات هذه الجينات وطرق عملها غير معروفة.

B. العوامل البيئية:

رغم أن الاستعداد الوراثي يعتبر شرطاً أساسياً لتطور الداء السكري من النمط 1 فإن معدل التوافق بين توأمان أحادية الزيجوت Monozygotic twins أقل من 40% (انظر الجدول 11) وإن العوامل البيئية ذات دور هام في تحريض التعبير المزيجي للمرض. وقد افترض أن عدم التعرض لمضيات مرضية في مرحلة الطفولة المبكرة يحد من نضج الجهاز المناعي ويزيد الاستعداد للمرض المناعي الذاتي (فرضية النظافة Hygiene Hypothesis).

C. الفيروسات:

ثم استخلص الدليل على أن الخمج الفيروسي قد يسبب بعض أشكال النمط 1 من الداء السكري من دراسات عزل فيها من البنكرياس جزئيات فيروسية يعرف عنها أنها تسبب اعتلالاً خلوياً أو أذية مناعية ذاتية لخلايا بيتا. وهناك عدة فيروسات متورطة تشمل النكاف وفيروس كوكسكي B4 والفيروسات القهقرية والحصبة الألمانية (في الرحم) والفيروس المضخم للخلايا وفيروس إشتاين-بار. رغم أن الآليات المفترضة التي تحرض فيها هذه الفيروسات النمط 1 من الداء السكري مختلفة.

D. القوت Diet:

يتوافر دليل مادي يدعم الفرضية القائلة إن العوامل القوتية قد تؤثر على تطور الداء السكري من النمط 1 (على الأقل في حالات معينة). إن البومين المصل البقري (BSA) Bovine Serum Albumin الذي يعتبر مكوناً رئيسياً لحليب البقر متورط في تحريض النمط الأول من الداء السكري. وقد تبين أن الأطفال الذين أعطوا حليب البقر في مرحلة مبكرة من فترة الرضاعة أكثر احتمالاً لأن يحدث لديهم الداء السكري من النمط الأول مقارنة مع أولئك الذين تم إرضاعهم والديا. قد يعبر BSA المعى عند الولدان مولداً أضداداً يمكن أن تتفاعل بشكل متصالب مع مكونات الخلية بيتا وتؤديها وذلك بسبب التشابه الشديد (التماثل) Homology بين BSA والسلسلة بيتا من مستضدات HLA الصنف II وبروتين الصدمة الحرارية Heat-Shock الذي تعبر عنه الخلايا بيتا.

i

الجدول 11: خطر تطور النمط 1 من الداء السكري عند شخص لديه قريب من الدرجة الأولى مصاب بالنمط 1 من الداء السكري.

القريب المصاب بالنمط 1 من الداء السكري	الخطر الإجمالي %
التوأم المتماثل	35
التوأم غير المتماثل	20
الأخ متماثل HLA	16
الأخ متخالف HLA	3
الأب	9
الأم	3
كلا الوالدين	حتى 30

لقد افترض أن نيتروزامينات Nitrosamines مختلفة (توجد في اللحوم المدخنة والمقعدة) والقهوة هي عوامل محتملة محدثة للداء السكري. وهناك بروتينات مختلفة في الغذاء (مثل الغلوتين) قد تكون أساسية للتعكير السريري عن النمط 1 من الداء السكري عند الحيوانات المستعدة للإصابة مثل الجرذ BB المذهب للسكري.

E. الكرب (Stress)

قد يؤدي الكرب إلى ترقي تطور النمط 1 من الداء السكري عن طريق تثبيط إفراز الهرمونات المنظمة المضادة وقد يكون عن طريق تعديل النشاط المناعي.

F. العوامل المناعية Immunological Factors

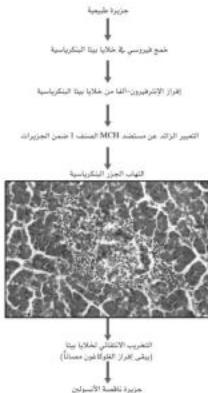
إن النمط 1 من الداء السكري مرض مناعي ذاتي بطيء متواسط بالخلية T. وقد أعطت الدراسات العائلية دليلاً على أن تخرب الخلايا المفرزة للأنسولين في الجزيرات البنكرياسية يستغرق عدة سنوات. إن شرط سكر الدم لا يترافق مع الأعراض الكلاسيكية للداء السكري إلا عندما يتخرب 70-90% من خلايا بيتا. ويحتفظ الجهاز المناعي عند البشر والحيوانات المصابين بالنمط 1 من الداء السكري القوي بقدرة على تمييز وتخريب خلايا بيتا البنكرياسية المزروعة بشكل غير محدد.

G. المرضيات البنكرياسية Pancreatic Pathology

- تتميز الصورة المرضية في البنكرياس قبل إصابتها بالنمط 1 من الداء السكري بما يلي:
 - التهاب الجزر البنكرياسية Insulitis (انظر الشكل 8)، أي ارتشاح الجزيرات بالخلايا وحيدة النواة التي تشمل البلاعم المفعلة واللمفاويات التائية الكابتة والسامة للخلايا والمساعدة والخلايا القاتلة الطبيعية واللمفاويات البائية.
 - تتوضع هذه الآفة بشكل لطخي في البداية حيث تشاهد (حتى مرحلة متأخرة جداً) القصبصات الحاوية على جزيرات مرتشحة بشدة بالقرب من قصبصات غير مصابة.
 - تصيب العملية التخريبية خلايا بيتا بشكل نوعي وتبقى الخلايا المفرزة للغلوكاغون والهرمونات الأخرى في الجزيرات سليمة بشكل ثابت.

يمكن تحري أضداد خلايا الجزيرات قبل التطور السريري للنمط 1 من الداء السكري لكن قيمتها التوقعية كواسمة للمرض مختلفة وهي تختفي مع زيادة مدة الداء السكري. إن هذه الأضداد غير مناسبة في الوقت الحاضر للتحري عن الداء السكري أو لأغراض تشخيصية لكن قد يكون لأضداد الغلوتامات دي كاربوكسيلاز (GAD) دور في كشف الداء السكري من النمط الأول ذي البداية المتأخرة عند الأشخاص في منتصف العمر.

يترافق النمط الأول من الداء السكري مع الاضطرابات المناعية الذاتية الأخرى وتشمل داء الدرق والداء الزلاقي وداء آديسون وقطر الدم الوبيل والبهق.



الشكل 8، الأمراض المفترضة في النمط 1 من الداء السكري. متوالية الحوادث المفترضة في تطور النمط 1 من الداء السكري. في التهاب الجزر البنكرياسية يشاهد ارتشاح مزمن بالخلايا الالتهابية في الجزيرة البنكرياسية. (MCH = معقد التوافق النسيجي الأعظمي).

TYPE 2 DIABETES

النمط 2 من الداء السكري

يحدث النمط 2 من الداء السكري بشكل شائع عند الأشخاص البدينين والمقاومين للأنسولين. لكن هذين العاملين غير كافيين لوحدهما لإحداث الداء السكري إلا إذا توافقا مع اعتلال وظيفة الخلية بيتا.

A. الوراثة:

لقد تبين من الدراسات التي أجريت على التوائم أحادية الزيجوت أن العوامل الوراثية أكثر أهمية في تطور النمط 2 مقارنة مع النمط 1 من الداء السكري وأظهرت هذه الدراسات معدلات توافق للإصابة بالنمط 2 من الداء السكري تصل إلى 100%.

إن غالبية حالات النمط 2 من الداء السكري ذات طبيعة متعددة العوامل Multifactorial مع حدوث تفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية (انظر الجدول 12). إن طبيعة المشاركة الوراثية غير معروفة بشكل كبير لكن من الواضح أن هناك عدة جينات متورطة. وبما هذا النمواذج الجينائي (متعدد الجينات) فإن وراثة التباين في جينات محددة لن تكون كافية لإحداث النمط 2 من الداء السكري مباشرة لكنها تساهم في زيادة (أو إنقاص) الاستعداد للإصابة. وقد تم استقصاء أكثر من 200 جين من جينات الاستعداد المحتملة مثل الأنسولين ومستقبل الأنسولين ونواقل الجلوكوز وسيتناز الفليكوجين لكن لم يكن هناك ترابط ثابت بين الأشكال المختلفة للجينات المرشحة مع النمط 2 من الداء السكري. لقد كشفت أبحاث المجين Genome الواسعة وجود جينات استعداد على الصبغي 1q و 12q و 20q لكن الجينات المستبعدة لم تكشف بعد.

لقد سمحت الوراثة الجزئية بالتعرف على أشكال معينة نوعية وقابلة للكشف سريريا من الداء السكري تتجم عن عيوب في جين مفرد (انظر الجدول 1 والجدول 13)، لكن هذه التمييزات Subtypes مثل الداء السكري عند الشباب الذي يبدأ في سن الرشد (MODY) غير شائعة وتشكل أقل من 5% من كل حالات الداء السكري. إن تحديد السبب الجزيئية الوراثية يمكن أن يساعد على تحديد الإنذار والمعالجة المثلى وخطر الداء السكري عند الأقارب.

B. العوامل البيئية:

1. نمط الحياة Lifestyle

دلت الدراسات الوبائية حول الداء السكري النمط 2 على أن زيادة الأكل خاصة المترافق مع السمنة وقلة النشاط يترافق مع تطور هذا النمط من الداء السكري وأظهرت دراسات موجهة أكثر أن الأشخاص متوسطي العمر المصابين بالداء السكري يأتون أكثر من أشقائهم غير السكريين بشكل واضح كما أنهم أسمن وأقل نشاطاً منهم. ورغم أن غالبية الأشخاص متوسطي العمر المصابين بالداء السكري يدينون فإن عدداً قليلاً فقط من الأشخاص البدنيين يصابون بالداء السكري، وعلى الأرجح تعمل السمنة كعامل محدد للسكري (عن طريق زيادة المقاومة لعمل الأنسولين) عند الأشخاص المؤهين وراثياً لحدوث النمط 2 من الداء السكري.

1

الجدول 12، خطر تطور النمط 2 من الداء السكري حتى عمر 80 عاماً عند إخوة الشخص المستكشف*
Proband المصاب بالنمط 2 من الداء السكري.

العمر عند حدوث النمط 2 من الداء السكري عند المستكشف	خطر حدوث النمط 2 من الداء السكري حسب العمر (%) عند الإخوة
25-44	53
45-54	37
55-64	38
65-80	31

*المستكشف: أول من يلفت النظر إلى مرض يصيب عدة أفراد.

الجدول 13، عيوب الجين المفرد في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية المسببة لداء السكري عند الشباب الذي يبدأ في سن الرشد (MODY).

الجين	الوراثة	المظاهر السريرية
الغلوكوكيناز (GCK)	جسدية سائدة	10٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة، شرط سكر الدم الخفيف منذ الولادة، مستقر ويتم تدبيره بالحمية فقط.
العامل التنوي الكبدى 1 ألفا (HNF1α)	جسدية سائدة	65٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة، يتظاهر الداء السكري خلال المراهقة، وهو مثير ويحتاج للأدوية الفموية أو الأنسولين.
العامل التنوي الكبدى 4 ألفا (HNF4α)	جسدية سائدة	5٪ من حالات MODY في المملكة المتحدة، مشابه لـ HNF1α لكن العمر عند التشخيص قد يكون متأخراً.
العامل 1 المعزز للأنسولين (IPF1)	جسدية سائدة	نادر، من غير المعتاد أن يتظاهر قبل عمر 25 عاماً.
العامل التنوي الكبدى 1 بيتا (HNF1β)	جسدية سائدة	نادر، حدوث الداء السكري في عمر مبكر، الكيسات الكلوية، البيلة اليوروشنية، الفشل الكلوي.

2. سوء التغذية داخل الرحم *Malnutrition in Utero*

أظهر التحليل الاستعادي Retrospective Analysis لوزن الولادة عند الذكور المولودين في إنكلترا في ثلاثينات القرن الماضي أن هناك علاقة عكسية بين الوزن عند الولادة وبعمق السلة وتطور النمط 2 من الداء السكري في مرحلة الكهولة المتأخرة. وقد افترض (لكن لم يثبت بعد) أن سوء التغذية داخل الرحم قد يبرمج تطور خلايا بيتا والوظائف الاستقلابية في مرحلة حرجية بحيث يؤدي لحدوث النمط 2 من الداء السكري في مرحلة لاحقة من العمر. كما اتهم التدخين أثناء الحمل أيضاً.

3. العمر:

يعتبر العمر عامل خطورة هاماً لحدوث النمط 2 من الداء السكري. وتحدث أكثر من 70٪ من كل حالات الداء السكري في بريطانيا بعد عمر 50 عاماً. إن النمط 2 من الداء السكري مرض متوسطي العمر والكحول بشكل رئيسي ويصيب 10٪ من السكان فوق عمر 65 عاماً.

4. الحمل:

ينقص التحسس للأنسولين أثناء الحمل الطبيعي بسبب تأثير هرمونات المشيمة وهذا ما يؤثر على تحمل الجلوكوز، إن الخلايا المفرزة للأنسولين في الجزر البنكرياسية قد تكون غير قادرة على مواجهة هذه الاحتياجات الزائدة عند النساء الموهيات وراثياً للإصابة بالداء السكري. إن تعبير الداء السكري الحمل *Gestational*

Diabetes يدل على فرط سكر الدم الحاد لأول مرة خلال الحمل. قد يؤدي تكرار الحمل إلى زيادة احتمال تطور داء سكري غير قابل للعكس خاصة عند النساء البدينات. وإن 80٪ من النساء المصابات بالسكري الحولي يحدث في النهاية لديهن داء سكري سريري دائم يحتاج للمعالجة.

C. إِمراض النمط 2 من الداء السكري:

1. مقاومة الأنسولين:

إن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدى والمقاومة لعمل الأنسولين في العضلات أمران ثابتان عند كل مريض النمط 2 من الداء السكري البدينين وغير البدينين. وقد تكون مقاومة الأنسولين ناجمة عن أي من الأسباب الثلاثة العامة التالية وهي وجود جزيء أنسولين شاذ أو كمية زائدة من الضوادر Antagonists الجائثة أو عيوب النسيج المستهدف. ويعتبر السبب الأخير أشيع سبب لمقاومة الأنسولين في النمط 2 من الداء السكري ويبدو أنه شذوذ مسيطر عند الأشخاص المصابين بفرط سكر الدم الأكثر شدة.

إن المظهر المميز للنمط 2 من الداء السكري هو ترافقه غالباً مع اضطرابات طبية أخرى تشمل السمنة وقرط ضغط الدم وقرط شحميات الدم وقد اقترح أن هذه المجموعة من الحالات (والتي تؤهب كلها للداء القلبي الوعائي) هي كينونة خاصة (متلازمة المقاومة للأنسولين أو المتلازمة الاستقلابية) مع كون المقاومة للأنسولين هي العيب الرئيسي (انظر الجدول 14).

2. فشل خلايا بيتا البنكرياسية:

يحدث في النمط 2 من الداء السكري نقص معتدل فقط في الكتلة الإجمالية لتسج الجزيرة البنكرياسية. وهذا يتوافق مع انخفاض يمكن قياسه في تركيز أنسولين البلازما عندما يربط مع مستوى غلوكوز الدم. وهناك بعض التبدلات المرضية الوصفية للنمط 2 من الداء السكري وأكثر هذه التبدلات ثباتاً هي ترسيب المادة النشوانية. ويتوافق هذا الأمر مع ضمور التسج الطبيعي خاصة الخلايا الظهارية للجزيرات البنكرياسية. تتكون المادة النشوانية في الجزيرة من ليبومات لا ذوابة تتشكل من عديد ببتيد نشواني جزيري (يدعى أيضاً الأميلين Amylin)، إن وجود كميات صغيرة من المادة النشوانية في الجزيرة أمر شائع عند المرضى الكهول غير المصابين بالداء السكري. وإن دور المادة النشوانية الجزيرية في إِمراض النمط 2 من الداء السكري أمر غير مؤكد. ومن المرجح أن ترسيب المادة النشوانية ليس هو سبب الداء السكري إنما يعكس عملية مرضية يزداد حدوثها في النمط 2 من الداء السكري. ومع ذلك فقد وجد الداء النشواني الأكثر شدة عند المرضى الذين توفت حالتهم إلى معالجة الإعاضة بالأنسولين مما يقترح أن وظيفة الجزيرة قد تصبح ناقصة نتيجة ترسيب المادة النشوانية.



الجدول 14، بعض مظاهر متلازمة المقاومة للأنسولين (المتلازمة الاستقلابية).

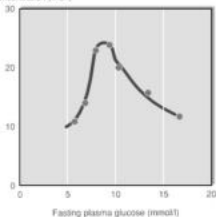
- فرط أنسولين الدم.
- البيلة الألبومينية الزهيدة.
- النمط 2 من الداء السكري أو تحمل الجلوكوز المضطرب.
- زيادة الفيرينوجين.
- فرط ضغط الدم.
- ارتفاع ثلاثيات الغليسريد وانخفاض كولسترول HDL.
- زيادة مثبط مفعول مولد البلازمين A₁.
- ارتفاع حمض يوريك المصل.
- السمعة المركزية (الحشوية).

ملاحظة، تعرف هذه المجموعة من المظاهر أيضا بمتلازمة Reaven's Syndrome أو المتلازمة X وهي لتتوافق بقوة مع تصلب العصيدى. ويتظاهر ذلك بداء الأوعية الكبيرة (الإكليلية، المخية، المحيطية) وزيادة نسبة الوفيات.

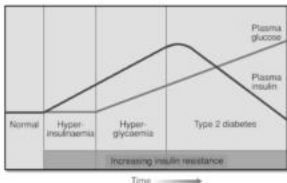
تنقص أعداد خلايا بيتا بنسبة 20-30% في النمط 2 من الداء السكري بينما لا تتغير كتلة الخلايا ألفا ويزداد إفراز الجلوكاغون الذي يساهم في فرط سكر الدم. تميل المقاومة للأنسولين إلى رفع جلوكوز الدم وهذا ينيه إفراز الأنسولين لمنع حدوث ارتفاع سكر الدم (انظر الشكل 9). وعندما يتم تجاوز القدرة الإفرازية العظمى للأنسولين فإن أي زيادة إضافية في مستويات جلوكوز الدم على الريق تسبب انخفاضا في تولد الأنسولين (انظر الشكل 10). تشمل الآليات المحتملة لانهيار معاوضة الخلايا بيتا سمية الجلوكوز Glucotoxicity والفشل في إنتاج الأنسولين داخلي المنشأ والتحويل إلى مسالك شاذة تنتج نواتج عاصلة بيولوجيا مع زوال حبيبات خلايا بيتا المزمن.

إن بعض الناس المصابين بالنمط 2 من الداء السكري (ومعظمهم ليس من الأشخاص زائدي الوزن) لديهم فشل خلايا بيتا متقدم وقت التشخيص، وهؤلاء يحتاجون إلى المعالجة المبكرة بالأنسولين.

Fasting plasma insulin concentration (mU/L)



الشكل 9، القدرة الإفرازية للأنسولين في النمط 2 من الداء السكري. يلاحظ في القمة الطبيعية لوظيفة الخلايا بيتا في النمط 2 من الداء السكري أن إفراز الأنسولين يزداد في البداية للمعاوضة عن مقاومة الأنسولين لكن ذلك يفشل في النهاية مؤديا لحدوث النمط 2 من الداء السكري. ثم يظهر تراكم أنسولين البلازما على الريق إضافة إلى تركيز جلوكوز البلازما على الريق. يدعى هذا المرحس باسم (منحنى ستارلينغ للينكرياس).



الشكل 10: القصة الطبيعية للتمتع 2 من الداء السكري. في المرحلة المبكرة من المرض تكون الاستجابة لمقاومة الأنسولين المتردية هي زيادة إفراز الأنسولين من الخلايا البنكرياسية مما يسبب فرط أنسولين الدم. وفي النهاية تكون خلايا بيتا غير قادرة على المعاكسة بشكل كاف ويرتفع غلوكوز الدم مؤدياً إلى فرط سكر الدم. ومع حدوث فشل إضالي في خلايا بيتا (التمتع 2 من الداء السكري) يتدهور ضبط سكر الدم وتزداد احتياجات المعالجة.

تدبير الداء السكري

MANAGEMENT OF DIABETES

تتوافر ثلاث طرق لمعالجة المرضى المصابين بالداء السكري وهي القوات (الحمية) Diet لوحده والأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين. وإن حوالي 50٪ من الحالات الجديدة من السكري يمكن ضبطها بشكل كاف بالقوت لوحده. وتحتاج 20-30٪ إلى الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية كما تحتاج 20-30٪ إلى الأنسولين. ويغض النظر عن السبب فإن نمط المعالجة المطلوبة يتحدد بتركيز أنسولين البلازما الجائل. وفي الممارسة السريرية يرتبط وزن وعمر المريض بشكل كبير مع أنسولين البلازما وبشهران عادة إلى نمط المعالجة المطلوبة (انظر الشكل 11). ومع ذلك فإن اختيار التدبير بشكل فعال عند مريض ما يتم بواسطة التجربة العلاجية.

يجب عدم الاستخفاف بأهمية تغيير نمط الحياة في تحسين ضبط سكر الدم مثل إجراء التمارين بانتظام ومراقبة القوات الصحي وإقاص استهلاك الكحول، لكن العديد من الناس خاصة الكهول والأشخاص متوسطي العمر يجدون من الصعوبة أن يستمروا على هذا النظام. كذلك يجب تشجيع المرضى على إيقاف التدخين.

الجدول 15: العوامل المترافقة مع زيادة معدل الوفيات والمراضة عند المرضى المصابين بالداء السكري.

- مدة الداء السكري.
- بدء المرض في عمر مبكر.
- ارتفاع الغلوكوز (HbA1c).
- ارتفاع ضغط الدم.
- البيئة البيروتية، البيئة الألبومينية الزهيدة.
- السمنة.
- فرط شحميات الدم.

الجدول 16: التكلفة الحالية للداء السكري في المملكة المتحدة.

- نقص فترة الحياة المتوقعة بنسبة 30٪.
- أشيع سبب للعمى عند المجموعة العمرية 20-65 عاماً.
- يصل 600 شخص سنوياً في المملكة المتحدة إلى الفشل الكلوي في المرحلة النهائية.
- إزداد معدل بتر الطرف السفلى 25 ضعفاً.
- إزداد استخدام أسرة المشاية ستة أضعاف.
- 4-5٪ من إجمالي ميزانية الخدمة الصحية الوطنية.

التدبير القوي

DIETARY MANAGEMENT

إن التدابير القوية ضرورية في معالجة كل المرضى المصابين بالداء السكري للوصول إلى الهدف العلاجي العام وهو الاستقلاب الطبيعي. ويبين (الجدول 17) أهداف المعالجة القوية.

1. أنماط القوت الخاص بالسكري TYPES OF DIABETIC DIET

يستخدم نمطان رئيسيان من القوت في معالجة الداء السكري وهما الأقوات منخفضة الطاقة الخافضة للوزن والأقوات الحافظة للوزن. إن التأثير المفيد لتقليص الوزن على معدل الوفيات عند الأشخاص البدنيين غير المصابين بالداء السكري معروف جيداً وينطبق ذلك بشكل أوضح على المرضى البدنيين المصابين بالداء السكري. إن تدبير الأشخاص البدنيين (المصابين بالداء السكري وغير المصابين) بواسطة القوت القشير بالسكريات النقية refined والتقني بالسكريات غير النقية Unrefined مع تحديد المحتوى الإجمالي من الطاقة يؤدي إلى زيادة التحسس للأنسولين. وهذا الأمر يميز من هبوط غلوكوز الدم عند المريض البدني المصاب بالداء السكري وإن الآلية الدقيقة لهذا التأثير غير مؤكدة. ويؤدي تقليص وزن الجسم إلى زيادة هذا التأثير ويساعد على ارتفاع تركيز أنسولين البلازما عند العديد من المرضى وبالتالي يمكن تجنب المعالجة الإضافية غالباً.

A. الأقوات منخفضة الطاقة، الخافضة للوزن Low energy, weight-reducing diets

إن الوصفات القوية التي تؤدي إلى إنقاص ما يعادل 500 كيلو كالوري يومياً تزود بقوت معقول وتسبب نقصاً في الوزن حوالي 0.5 كغ أسبوعياً. قد يؤدي نقص الوزن السريع إلى تحريض فقد النسيج العضلي في الجسم

ويجب الانتباه عند الكحول إلى تجنب حذف الغذائية الأساسية والفيتامينات والمعادن. إن تحديد المدخول الحراري أمر ضروري عند المريض السكري المدين المعالج بالأنسولين ومعظم الأدوية القموية وذلك لمحاولة الإقلال من سبب الوزن الذي يمكن أن يتعرض بالمعالجة. وإن إلغاء الوجبات الخفيفة Snacks بين الوجبات الرئيسية عند هؤلاء الأشخاص أمر ضروري غالباً.

B. الأقوات الحافظة للوزن Weight maintenance diets:

إن هذه الأقوات ضرورية عند الأشخاص الذين يكون مشعر كتلة الجسم لديهم طبيعياً (BMI)، انظر الجدول (18) ويجب أن تكون هذه الأقوات في الحالة المثالية غنية بالسكريات وفقيرة بالدهن مع الانتباه بشكل خاص إلى نوع الدهن المتناول. فرغم أن المدخول الإجمالي من الطاقة يبقى ثابتاً فإن النسبة المثوية للطاقة الواردة من الغذائية الكبيرة Macronutrients يجب أن يتم تعديلها كما هو مذكور في (الجدول 18).



الجدول 17: أهداف التدبير القوتي.

- التخلص من أعراض فرط سكر الدم.
- إنقاص سكر الدم الإجمالي والتقليل من التلوجات.
- إنقاص الوزن عند المرضى الذين يعانون من المقاومة للأنسولين وفرط سكر الدم ويخلل شحميات الدم.
- تجنب نقص سكر الدم المرافق لاستخدام الأدوية العلاجية (الأنسولين، مجموعة المسفونيل يوريا).
- تجنب زيادة الوزن المرافقة لاستخدام الأدوية العلاجية (الأنسولين، مجموعة المسفونيل يوريا، مجموعة الثيازوليدينونيون).
- تجنب الأقوات المكونة للعصيدة Atherogenic أو الأقوات التي يمكن أن تفاقم الاختلالات السكرية (مثل المدخول البروتيني العالي في اعتلال الكلية).

i

الجدول 18، نسبة الطاقة المشتقة من السكريات والبروتين والدهن.

الطاقة	الطوت البريطاني المحلي	الطوت الخاص بالسكري الموصى به
يحافظ على BMI يعادل 25 كغ/م ² .	للوصول إلى BMI يعادل 22 كغ/م ² .	
السكريات: 45%.	35-50%.	
الدهن: 40%.	30-35%.	
الحموض الدهنية المشبعة: 17%.	أقل من 10%.	
أحادية اللاشباع: 11%.	10-15%.	
متعددة اللاشباع: 6%.	أقل من 10%.	
البروتين: 15-12%.	10-15%.	

BMI = مشعر كتلة الجسم (الوزن (كغ) / الطول² (م²)).

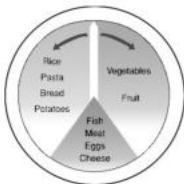
C. الأوقات في حالة الداء السكري المعالج بالأنسولين:

إن تناول الوجبات (والوجبات الخفيفة) بشكل منتظم أمر هام في الحفاظ على مدخول يومي ثابت من السكريات وفي الوقاية من حدوث نقص سكر الدم. يمكن التزويد بمعلومات بسيطة عن محتوى الأغذية النسبي من السكريات عندما يكون ذلك مناسباً. لا ينصح حالياً باستخدام نظام تبادل السكريات (حصص 10 غ) كطريقة لضبط المدخول من السكريات لأن هذا النظام لا يدخل في حسابه التأثير على سكر الدم ولا محتوى الغذاء من الدهن. ومع ذلك فإن المعرفة الجيدة بمحتوى الأطعمة من السكريات أمر أساسي في التدبير العملي. إن جرعة الأنسولين غير الكافية للوجبة ذات المحتوى العالي من السكريات تؤدي إلى فرط سكر الدم بعد الأكل Post-Prandial، في حين يؤدي استهلاك السكريات غير الكافي إلى خطر نقص سكر الدم.

ومن الوسائل المفيدة لتنظيم الوجبات نموذج التوحة (انظر الشكل 12) الذي يشجع على تضمين السكريات كجزء رئيسي من الوجبة إضافة إلى الخضراوات مع الحد من استهلاك الأطعمة الحاوية على البروتين، ويوصى بتناول 5 حصص من الفاكهة والخضراوات يومياً، أما بالنسبة للأطفال والنساء الحوامل والمرضعات فيحتاجون إلى نصيحة اختصاصي التغذية.

II. المدخول اليومي من الطاقة DAILY ENERGY INTAKE:

من المهم عند كل المرضى المصابين بالداء السكري أن يستهلكوا قوتاً يحوي على كمية مناسبة من الطاقة وهذا يؤثر بشكل كبير على ضبط سكر الدم.



الشكل 12: نموذج التوحة Plate Model المستخدم في تنظيم الوجبة. تقسم التوحة إلى ثلاثة أقسام. القسم الأصغر (يعادل خمس المساحة الإجمالية) مخصص للحم أو السمك أو البيض أو الجبن. والباقي يقسم إلى قسمين متساويين تقريباً بين الطعام الرئيسي (الرز، المعكرونة، البطاطا، الخبز، الخ) والخضراوات أو الفواكه.

إن احتياجات الطاقة اليومية عند المريض تشمل الأخذ بالاعتبار عوامل مثل العمر والجنس والوزن الفعلي مقارنة مع الوزن المرغوب والنشاط والتهنة. ورغم أن القصة القوتية مفيدة في معرفة نموذج الأكل الاعتيادي عند شخص وتقييم أنماط الأطعمة التي تستهلك بشكل منتظم فإنه ليس من الضروري عند كل المرضى أن نحسب كمية الطاقة الموجودة في قوتهم بشكل رسمي. وتوجد صيغ لتقدير مصروف الطاقة الإجمالي وهذه المعلومة قد تكون ذات أهمية عندما نصف للمريض اليدين قوتاً معقولاً.

ومن المقاربات الناجحة ملازمة التغييرات القوتية المناسبة مع المريض بحيث تؤدي إلى إنقاص 500 كيلو كالوري يومياً ومثل هذا القوت المنقّص للوزن قد يكون أقل صرامة مما كان يتوقعه المريض.

إن النسبة التقريبية للطاقة المشتقة من السكريات والبروتين والدهن في القوت البريطاني المحلي مبينة في (الجدول 18). وإن المدخول من الدهون مرتفع عادة وتشكل الدهون المشبعة نسبة كبيرة منه وهي تعتبر مكونة للعصيدة. ويوصى عند المريض المصاب بالداء السكري أن تكون النسبة المثوية للكالوري المشتقة من السكريات مرتفعة وأن تكون تلك المشتقة من الدهون منخفضة. ومن المهم أن نشرح للمريض أن القوت الخاص بالسكري هو قوت صحي بشكل رئيسي ويوصى به لكل الناس بصورة عامة.

III. السكريات وعديدات السكاريد غير النشاء (الألياف القوتية):

CARBOHYDRATE AND NON-STARCH POLYSACCHARIDE (DIETARY FIBRE):

إن القوت المناسب للأشخاص المصابين بالداء السكري هو القوت الذي يكون فيه 50% من المدخول الحراري مشتقاً من السكريات وتكون كميات هامة من هذه السكريات على شكل عديدات سكاريد غير النشاء (NSP) Non-Starch Polysaccharide كالألياف قوتية. ويمكن تقسيم هذه الألياف إلى نوعين هما الألياف الذوابية Soluble والألياف غير الذوابية Insoluble يمكن أن يؤدي استهلاك 15غ من الألياف الذوابية (توجد في الفاصولياء والفول والبالا والحبز الأبيض والشوفان والفواكه والخضراوات) إلى تخفيض بنسبة 10% في غلوكوز الدم على الريق والخصاب الغلوكوزي وكولسترول LDL. ولكن الاستمرار على هذا الأمر فترة غير محدودة يحتاج إلى مستوى عالٍ من التحفيز، كما أنه من الصعب إنجاز ذلك إذا كان المدخول اليومي أقل من 1500 كيلو كالوري. إن اشتعال القوت على عديدات السكاريد غير النشاء اللاذوابية (توجد في الخبز الكامل وحبوب الإفطار) يساعد على الشبع وقد يفيد في ضبط الوزن لكن التأثير على خفض غلوكوز الدم قليل. إن التأثير الأكثر فائدة للقوت الغني بالسكريات هو تسهيل المحافظة على قوت منخفض الدهون أقل تكويناً للعصيدة.

ينصح كجزء من دليل الطعام الصحي بتحديد استهلاك أحاديّات وشاثيرات السكاريد (الفركتوز والسكروروز والغلوكوز). وإن الأطعمة التي تحوي كمية كبيرة من السكروروز غنية غالباً بالدهن ويجب أن يكون استهلاكها محدوداً. كما يجب استخدام المشروبات الخالية من السكر وتجنب عصائر الفواكه غير المحلاة مع تقييد تناول الحلويات والبوننج (نوع من الحلوى) والبسكويت والكعك.

لقد تم اقتراح تصنيف الأغذية حسب تأثيرها الحاد على تركيز غلوكوز الدم (المشعر الغلوكوزي Glycaemic Index) وذلك كوسيلة لتحديد الأغذية السكرية المثالية للمرضى المصابين بالداء السكري لكن هذا النظام لا يستخدم على نطاق واسع.

IV. الدهون :FAT:

بما أن الداء السكري عامل خطورة لداء الأوعية الكبيرة لذلك يجب تحديد المدخول من الدهون إلى 30-35% من الطاقة ويجب أن يكون أقل من 10% من هذه الدهون على شكل دهن مشبع وأقل من 10% على شكل دهن متعدد اللاإشباع و 10-15% دهن وحيد اللاإشباع. ويتوافق هذا الأخير مع تحسن صورة شحميات البلازما (تقصر الكوليسترول الإجمالي وكوليسترول LDL دون انخفاض كوليسترول HDL) في النمط 2 من الداء السكري. إن استخدام الزيوت وحيدة اللاإشباع (مثل زيت الزيتون) في القوت مفيد أيضاً. يساعد فقد الوزن عند المرضى البدينين المصابين بالنمط 2 من الداء السكري في إنقاص شحميات البلازما بشكل كبير لكن العديد من المرضى يجدون أن إنقاص المدخول من الدهون أمر من الصعب جداً إنجازه.

V. الكحول :ALCOHOL:

يجب بصورة عامة إعطاء الأشخاص المصابين بالداء السكري نفس التحذيرات المتعلقة بمدخول الكحول التي تعطى لعامة الناس، ولكن لا بد من أخذ الأمور التالية بالحسبان،

- محتوى الطاقة والسكريات في المشروبات الكحولية.
- تثبيط استحداث السكر بواسطة الكحول وهذا يقوي التأثير الخافض للسكر لأدوية السفلونيل يوريا والأنسولين.
- تشابه مظاهر السكر Inebriation ومظاهر نقص سكر الدم وهذا قد يؤدي إلى الالتباس عند المراقبين.
- ميل الكحول لأن يؤدي لحداث الحمض اللبني عند المرضى الذين يتناولون الميتفورمين Metformin.
- حقيقة أن الكحول قد يحدث ارتكاساً من نمط الديسلفيرام Disulfiram Type عند بعض المرضى الذين يتناولون الكلوروبروباميد Chlorpropamide.

يجب تشجيع الامتناع عن الكحول في حال وجود السمعة أو فرط ضغط الدم أو فرط ثلاثيات الغليسريد في الدم.

VI. الملح :SALT:

يجب على المرضى المصابين بالداء السكري اتباع النصيحة التي تعطى لعامة الناس وهي إنقاص مدخول الصوديوم بحيث لا يتجاوز 6 غ/اليوم. ومن المهم إجراء تحديد أكثر لدخول الصوديوم (أقل من 3 غ/اليوم) عند تدبير المرضى السكريين المصابين بفرط ضغط الدم.

VII. أطعمة ومحلّيات السكريين DIABETIC FOODS AND SWEETENERS

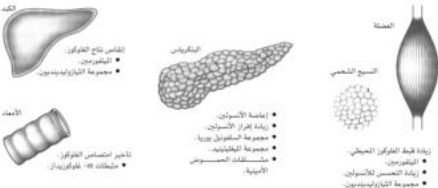
إن المشروبات الخالية من السكر وقليلة الكالوري مفيدة عند المرضى المصابين بالداء السكري، وتحتوي هذه المشروبات عادة على محلّيات غير غذائية. تحوي العديد من أطعمة السكريين Diabetic Foods على السوربيتول أو الفركتوز وهي ذات محتوى عالٍ من الطاقة نسبياً وقد تكون غالية كما يمكن أن يكون لها تأثيرات جانبية هضمية. وهذه الأطعمة لا يوصى بها كجزء من القوت الخاص بالسكري.

إن المحلّيات غير الغذائية مثل السكرين والأسبارتام والسكرامات والأسيسولفام K هي الأشيع استخداماً وتؤمن طريقة لإنقاص مدخول الطاقة دون فقدان استساغة الطعام.

ORAL HYPOGLYCAEMIC DRUGS

الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية

هناك أدوية متنوعة فعالة في إنقاص فرط سكر الدم عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري (انظر الشكل 13)، ورغم أن آليات تأثير هذه الأدوية مختلفة فإن معظمها يعتمد على تأمين الأنسولين داخلي المنشأ وهي لذلك ليس لها أي تأثير خافض لسكر الدم عند المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري. كانت مجموعة السلفونيل يوريا والبيغوانيد أساس المعالجة لسنوات عديدة لكن يتوافر حالياً أدوية جديدة مثل الأدوية المعززة للأنسولين وهي مجموعة الثيازوليدينديون Thiazolidinediones ومثبطات ألفا-غلوكوزيداز التي تؤثر هضم السكريات وامتصاص الغلوكوز ومنظمات الغلوكوز الأكلتي Regulators Prandial Glucose التي تبيّن إفراز الأنسولين داخلي المنشأ. إن التقليد بالدواء الموصوف هو الأفضل عندما تستخدم أدوية قليلة ومن المفضل أن يكون بجرعة واحدة يومياً. تمت المقارنة بين تأثيرات هذه الأدوية في (الجدول 19).



الشكل 13. الطرق الرئيسية ومواقع تأثير المعالجات الدوائية للنمط 2 من الداء السكري.



الجدول 19: تأثيرات الأدوية الخافضة لسكر الدم المستخدمة في علاج النمط 2 من الداء السكري.

مجموعة الثيوفيلينيد ومشتقات الحموض الأمينية	مجموعة الثيازوليدينديون	الأكاربوز	الميتفورمين	مجموعة السلفونيل يوريا	الأنسولين	
نعم	نعم	خفيف	نعم	نعم	نعم	ينخفض سكر الدم القاعدي
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم	ينخفض سكر الدم بعد الأكل
نعم	لا	لا	لا	نعم	نعم	يرفع أنسولين البلازما
نعم	نعم	لا	لا	نعم	نعم	يزيد وزن الجسم
نعم	مختلف	خفيف	خفيف	لا	نعم	يحسن بروفيل الشحميات
نعم	لا	لا	لا	نعم	نعم	خطر نقص سكر الدم
جيد	جيد	متوسط	متوسط	جيد	جيد	التحمل

I. مجموعة السلفونيل يوريا SULPHONYLUREAS:

A. آلية التأثير:

إن التأثير الرئيسي لمركبات السلفونيل يوريا متوسط غير تنبيه تحرير الأنسولين من خلية بيتا البنكرياسية (مدرات إفراز الأنسولين *Insulin Secretagogues*). لكن لها أيضاً تأثيرات خارج البنكرياس خاصة في إتقاص تحرير الغلوكوز من الكبد.

B. استطبائات الاستخدام:

تفيد مجموعة السلفونيل يوريا في معالجة المرضى غير البدنيين المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري الذين يشلون في الاستجابة للوسائل القوية لوحدها. ورغم أن مجموعة السلفونيل يوريا سوف تخفض تركيز غلوكوز الدم عند المرضى البدنيين المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري فإن مثل هؤلاء المرضى يجب أن يعالجوا طاقياً Energetically في المرحلة الأولى عن طريق الوسائل القوية لوحدها حيث أن المعالجة بمركبات السلفونيل يوريا غالباً ما تتوافق مع زيادة الوزن التي تزيد المقاومة للأنسولين وتفاقم في النهاية العجز الكلي. وهذا يؤدي إلى فشل الاستجابة للأدوية الثانوية وترقي الحالة إلى المعالجة بالأنسولين. إن الاختلافات الرئيسية بين مركبات مجموعة السلفونيل يوريا يكمن في فعاليتها ومدة تأثيرها وكلفتها.

يعتبر التولبوتاميد Tolbutamide أخف أدوية الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا. وهو جيد التحمل جداً ونادراً ما يسبب تفاعلات سمية وفترة تأثيره قصيرة نسبياً. يعطى التولبوتاميد عادة كل 8 أو 12 ساعة وهو دواء مفيد عند الكهول الذين يكون خطر وعواقب نقص سكر الدم المحرض لديهم كبيراً، يبلغ نصف العمر الحيوي للكلوروبروباميد Chlorpropamide حوالي 36 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً، لكنه قد يسبب نقص سكر دم مديد وشديد. ونادراً ما يستخدم حالياً.

أما بالنسبة للجيل الثاني من مركبات السلفونيل يوريا فإن الغليكلازيد Gliclazide والغليبيزيد Glibizide يسببان تأثيرات جانبية قليلة ولكن يعمل الغليبنكلاميد Glibenclamide لإحداث نقص سكر دم شديد لذلك يجب تجنب استخدامه عند الكهول. إن المستحضرات الجديدة مديدة التأثير مثل الغليمبيريد Glimepiride والشكل بطيء التحرر Modified-Release من الغليكلازيد يمكن إعطاؤها مرة واحدة يومياً دون زيادة واضحة في خطر حدوث نقص سكر الدم. تكون الاستجابة للجرعة في كل مركبات السلفونيل يوريا أكثر فعالية في الجرعة المنخفضة، وإن زيادة الجرعة إلى مستوياتها العظمى لا يؤدي إلا إلى فائدة قليلة في التأثير الخافض لسكر الدم. يمكن للعديد من الأدوية أن تقوي التأثير الخافض لسكر الدم لمركبات السلفونيل يوريا مثل الساليسيلات والفنيل بوتازون والأدوية المضادة للفقور وذلك عن طريق زحلقها من أماكن ارتباطها مع بروتين البلازما.

إن الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري الذين يفشلون في الاستجابة للمعالجة البدئية يعتبرون مصابين (يفشل المعالجة الأولى)، ويعتمد حدوث فشل المعالجة الأولى بشكل رئيسي على معايير الانتقاء البدئية وعلى مطاوعة المريض مع القوت. إن المرضى الذين لديهم (فشل ثانوي) (أي بعد فترة من ضبط سكر الدم بشكل مقبول) ليسوا مجموعة متجانسة وهي تشمل بعض المصابين بالداء السكري من النمط 1 متأخر البداية الذين يطورون عوزاً مطلقاً في الأنسولين. كذلك تشمل بعض المرضى المصابين بالداء السكري الذين لديهم عوز بالأنسولين وتظاهروا بالنمط 2 من الداء السكري. وهناك مرضى آخرون لديهم مستويات هامة من أنسولين البلازما الجائل وهم يبدون عادة ويفشلون في إنقاص وزنهم أثناء تناولهم الافتراضي للقوت منخفض الطاقة. إن عدم الالتزام بالقوت الموصى به هو أشيع سبب لفشل المعالجة الثانوي. ومع المتابعة المستمرة فإن الفشل الثانوي يحدث عند 3-10% من المرضى كل عام.

II. مجموعة البيغوانيد BIGUANIDES:

إن الميتفورمين Metformin هو البيغوانيد الوحيد المتوافر. تم إظهار فائدة الميتفورمين على المدى الطويل في دراسة السكري الاستباقية التي أجريت في المملكة المتحدة (UKPDS) لكنه أقل استخداماً من مركبات السلفونيل يوريا بسبب الحدوث العالي للتأثيرات الجانبية خاصة الأعراض المعدية المعوية.

A. آلية التأثير:

لم تحدد بعد الآلية الدقيقة لتأثير الميتفورمين. وليس له تأثير خافض لسكر الدم عند الأشخاص غير المصابين بالداء السكري. أما في حالة الداء السكري فهو يزيد التحسس للأنسولين وقيط الغلوكوز المحيطي وهناك بعض الأدلة على أنه يضعف امتصاص الغلوكوز من الأمعاء ويثبط استحداث السكر الكيدي. ورغم أن إفراز بعض الأنسولين داخلي المنشأ أمر ضروري لحدوث تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم فإنه لا يزيد إفراز الأنسولين ولا يسبب نقص سكر الدم.

B. استطببات الاستخدام:

لا يترافق إعطاء الميتفورمين مع زيادة وزن الجسم ولذلك فهو مفضل عند المريض البدين. إضافة لذلك فإن تأثير الميتفورمين الخافض لسكر الدم تازري مع تأثير أدوية السلفونيل يوريا وبالتالي يمكن المشاركة بين الدوائين عندما يثبت أن أيأ منهما لوحده غير كاف. يعطى الميتفورمين مع الطعام كل 8-12 ساعة وتكون جرعة البدء المعتادة 500 ملغ كل 12 ساعة وتزاد تدريجياً حسب الحاجة حتى جرعة عظمى تصل إلى 1 غ كل 8 ساعات. يعتبر استخدام الميتفورمين مضاد استطببات عند المرضى المصابين باعتلال الوظيفة الكلوية أو الكيدية كذلك عند المرضى الذين يتناولون كمية كبيرة من الكحول بسبب زيادة خطر حدوث الحماض اللبني عندهم بشكل كبير. يجب إيقاف الدواء بشكل مؤقت على الأقل إذا حدث لدى المريض حالة طبية خطيرة أخرى خاصة تلك التي تسبب صدمة شديدة أو نقص تأكسج الدم ويجب في هذه الحالة استبداله بالعلاج بالأنسولين.

III. مثبطات ألفا-غلوكوزيداز ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS

تؤخر مثبطات ألفا-غلوكوزيداز امتصاص السكريات من الأمعاء عن طريق التثبيط الانتقائي للإنزيمات الداي سكاريداز. يتوافر من هذه المجموعة كل من الأكاربوز Acarbose والتيفليتول Miglitol وهما يؤخذان مع كل وجبة. إن كلا الدوائين يخفضان سكر الدم بعد الأكل ويحسنان بشكل بسيط ضيق سكر الدم عموماً. ويمكن إشراكهما مع السلفونيل يوريا. إن التأثيرات الجانبية الرئيسية هي التظيل وانتفاخ البطن والإسهال.

IV. مجموعة الثيازوليدينيون THIAZOLIDINEDIONES

إن هذه الأدوية الجديدة (تدعى أيضاً أدوية TZD أو شادات PPAR γ أو الغليتازونات) تربط وتفعّل Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ وهو مستقبل نووي ينظم عملية التعبير عن عدة جينات مسؤولة عن الاستقلاب ويعمل عن طريق تعزيز أعمال الأنسولين داخلي المنشأ. إن التحسس للأنسولين (بشكل رئيسي في النسيج الشحمي) لا يتحسن إلا عند المرضى الذين لديهم مقاومة للأنسولين ولا يزداد تركيز أنسولين البلازما. أما نقص سكر الدم فلا يعتبر مشكلة. يجب وصف الروسيفليتازون Rosiglitazone أو البيوغليتازون Pioglitazone مع السلفونيل يوريا أو الميتفورمين. وإن تأثيراتهما الجانبية قليلة رغم أنهما يعرضان زيادة الوزن واحتباس السوائل. ويعتبران مضاداً استطببات عند المرضى المصابين بقصور القلب.

V. مجموعة الميغلتيينيد ومشتقات الحموض الأمينية:

MEGLITINIDES AND AMINO ACID DERIVATIVES:

إن هذه الأدوية منظمات قلبية للغلوكوز الأكلتي. ينه الريباغلينيد Repaglinide إفراز الأنسولين داخلي المنشأ بشكل مباشر وهو يؤخذ قبل الطعام مباشرة، ويعتبر أقل إحداثاً لنقص سكر الدم من مركبات السلفونيل يوريا. أما الناتفليينيد Nateglinide فله طريقة عمل مشابهة وهو ينشط المطور الأول من إفراز الأنسولين ويوصف مع الميتفورمين.

VI. المعالجة المشتركة بالأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية والأنسولين:

COMBINED ORAL HYPOGLYCAEMIC THERAPY AND INSULIN:

إن المرضى بالداء السكري الذين يحتاجون لزيادة جرعات السلفونيل يوريا أو الميغلتيينيد سواء كل لوحده أو بالمشاركة مع بعضهما أو مع الثيازوليدينديون يمكن إعطائهم جرعة وحيدة من الأنسولين متوسط التأثير (الإيزوفان Isophane عادة) عند النوم وهذا قد يحسن ضبط السكر ويؤخر تطور قصور خلايا بيتا البنكرياسية لصريح. إن الأنسولين خارجي المنشأ يشبه نتاج الغلوكوز الكبدي أثناء الليل ويخفض سكر الدم على الرقيق. لا تفيد هذه المعالجة عند المرضى السكريين الذين ليس لديهم إفراز متبق من الأنسولين داخلي المنشأ أي أولئك الذين يكون الببتيد C- عندهم سلبياً. لقد تبين أن إشراك أنسولين الإيزوفان عند النوم مع الميتفورمين هو النظام العلاجي الأقل احتمالاً أن يحرش زيادة الوزن، وبالتالي للمرضى الذين يقتربون من الفشل الثانوي للدواء الفموي فإن هذه الطريقة تشكل مديلاً بسيطاً وفعالاً للمعالجة الذاتية Self-Treatment بالأنسولين مع خطر قليل لحدوث نقص سكر الدم.

INSULIN

الأنسولين

1. التصنيع وتركيب المستحضرات MANUFACTURE AND FORMULATION:

اكتشف الأنسولين عام 1921 وأدى إلى انقلاب جذري في تدبير النمط I من الداء السكري الذي كان حتى ذلك الوقت مرضاً مميتاً. وكان يتم الحصول على الأنسولين حتى الثمانينات من القرن الماضي عن طريق استخلاصه من بنكرياس الأبقار والخنازير ثم تنقيته (الأنسولين البشري والأنسولين الخنزيري). وما زال بعض الناس حتى اليوم يستخدمون الأنسولينات الحيوانية. إن استخدام تكنولوجيا DNA المتأشوب Recombinant قد مكنت من إنتاج الأنسولين البشري على نطاق واسع. وتم حديثاً استخدام طرق هندسة البروتين و rDNA، التي تبدل لوالي الحموض الأمينية للأنسولين لإنتاج المضاهات الموحدية للأنسولين Monomeric Analogues of Insulin التي تكون أسرع امتصاصاً من مكان الحقن (مثال الأنسولين ليسبرو Lispro أو أسبارت Aspart).

إن الأنسولين غير المعدل قصير التأثير (الأنسولين الذائب Soluble أو الأنسولين النظامي Regular) محلول صاف ويمكن إطالة مدة تأثيره بإضافة البروتامين والزنك بدرجة PH معتدلة (أنسولين الإيزوفان Isophane أو NPH) أو بزيادة أيونات الزنك (الأنسولين لينت Lente). وإن هذه الأنسوليات المعدلة (المذخرة Depot) مستحضرات عكرة. تتوافر مستحضرات مسبوقة المزج Pre-Mixed حاوية على الأنسولين قصير التأثير وأنسولين الإيزوفان بنسب مختلفة. تم إظهار الخصائص الزمنية للأنسوليات في الجدول (20).

لقد تم في العديد من الأقطار مَعْيَرَة Standardised تركيز الأنسولين في المستحضرات المتوافرة بحيث تكون 100 وحدة/مل.

II. إعطاء الأنسولين INSULIN DELIVERY

يحقن الأنسولين تحت الجلد في جدار البطن الأمامي وأعلى الذراعين والقسم الخارجي من الفخذين والإبطين (انظر الجدول 21). إن حقن الأنسولين عرضياً ضمن العضلة غالباً ما يحدث عند الأطفال والبالغين النحيفين. قد يتأثر معدل امتصاص الأنسولين بعوامل عديدة عدا نوع مستحضر الأنسولين وتشمل مكان وعمق الحقن وحجم الكمية المحقونة وحرارة الجلد (السخونة) والتدليك الموضعي والجهد.

يتأخر امتصاص الأنسولين من مناطق الضخامة الشحمية Lipohypertrophy في أماكن الحقن (انظر الصفحة 12) التي تتجم عن التأثير الالتهابي الموضعي للأنسولين. لذلك يجب تجنب الحقن المتكرر في نفس المكان. يحتفظ بالطرق الأخرى للإعطاء (الطريق الوريدي وداخل الصفاق) للحالات الخاصة.



الجدول 20: مدة عمل مستحضرات الأنسولين (بالساعات).

الأنسولين	البدية	الذروة	المدة
سريع التأثير (مضاهي الأنسولين)	أقل من 0.5	0.5-2.5	3-4.5
قصير التأثير (الذائب، النظامي)	0.5-1	1-4	4-8
متوسط التأثير (الإيزوفان-لينت)	1-3	3-8	7-14
طويل التأثير (الأنترالينت البطيء)	2-4	6-12	12-30
طويل التأثير (مضاهي الأنسولين-غلارجين)	1-2	لا يوجد	24



الجدول 21: تقنية حقن الأنسولين.

- توضع الإبرة بزاوية قائمة على الجلد.
- يتم الحقن تحت الجلد (وليس عضلياً) (عمق الحقن: حجم الإبرة).
- أدوات الحقن - الحقنة الزجاجية (تحتاج لإعادة التعقيم)، الحقنة البلاستيكية (تستخدم مرة واحدة)، أداة القلم، مضخة التسريب.

يعطى الأنسولين باستخدام محقنة بلاستيكية تستخدم مرة واحدة لها إبرة ناعمة (يمكن إعادة استخدامها عدة مرات) وهي مفضلة على المحقنة الزجاجية التقليدية والإبرة المعدنية اللتين تحتاجان لإعادة التعقيم. إن المحاقن لأقلام Pen Injectors التي تحوي الأنسولين بشكل خرطوشة Cartridge شائعة وملائمة وتتواجد أيضاً على شكل أقلام مسبقة التعبئة Pre-Loaded تستخدم مرة واحدة. وهذه المحاقن لا تؤدي بالضرورة لزيادة ضغط سكر الدم لكنها قد تحسن المطاوعة.

إن أنظمة العروة المفتوحة Open-Loop Systems هي مضخات محمولة تعمل على البطارية وتزود بالأنسولين بشكل مستمر عن طريق التسريب الوريدي أو تحت الجلد ويتم تحرير الأنسولين بمعدلات متنوعة دون الرجوع إلى تركيز غلوكوز الدم. وفي الممارسة فإن العروة تغلق عن طريق قيام المريض بتقييمات لغلوكوز الدم. وإن استخدام هذه الأدوات يحتاج إلى درجة عالية من التحفيز عند المريض. إن هذه الأنظمة عرضة لحدوث فشل المضخة وبالتالي قد يحدث عند المرضى الحماض الكيتوني بشكل سريع. يمكن لهذه الأنظمة التي تتطور باستمرار أن تتجزأ ضيقاً معتزلاً لغلوكوز الدم لكن سوف لن يتم اختيارها للاستخدام العلاجي بشكل واسع حتى تصبح أقل غلاءً ويدمج فيها حاسةً Scnsor مصغرة للغلوكوز.

يجب أن يحقن الأنسولين قصير التأثير قبل 30 دقيقة من الوجبة على الأقل للسماح بوقت كاف لحدوث الامتصاص. ويعد العديد من المرضى هذا الأمر مزعجاً ويتجاهلون هذا المطلب. لكن مضاهات الأنسولين سريعة التأثير تمتص بسرعة ويمكن إعطاؤها قبل الطعام مباشرة أو حتى بعد الوجبات وتتوافق ذروة تأثيرها بشكل أكبر مع ارتفاع غلوكوز الدم بعد الأكل (انظر الجدول 20).

حالما يتم امتصاص الأنسولين إلى المجرى الدموي فإن نصف عمره يكون عدة دقائق حيث يتم تصفيته بشكل رئيسي في الكبد والكلى أيضاً. ترتفع تراكيز أنسولين البلازما عند المرضى المصابين بمرض كبد أو فشل كلوي. وتتأثر سرعة التصفية أيضاً بالارتباط مع أصداد الأنسولين (تترافق مع استخدام الأنسولينات الحيوانية).

III. أنظمة المعالجة بالأنسولين INSULIN REGIMENS:

تستخدم أنظمة أنسولين مختلفة في معالجة الداء السكري. وإن اختيار نظام المعالجة يعتمد على درجة ضبط سكر الدم المرغوبة ونمط حياة المريض وقدرته على ضبط جرعة الأنسولين. يحتاج معظم الناس إلى جرعتين أو أكثر من حقن الأنسولين يومياً ونادراً ما يؤدي الحقن مرة واحدة يومياً إلى ضبط مقبول لسكر الدم وعادة ما يحتفظ به لبعض المرضى الكهول أو لأولئك الذين ما زالوا يحتفظون بإفراز هام من الأنسولين داخلي المنشأ ولديهم متطلبات منخفضة من الأنسولين.

إن أبسط وأشيع نظام مستخدم للمعالجة بالأنسولين هو إعطاء جرعتين يومياً من الأنسولين قصير التأثير والأنسولين متوسط التأثير (عادة الأنسولين الذواب وأنسولين الإيزوفان) حيث يعطيان معاً قبل الإفطار وتعطى الجرعة الثانية قبل وجبة مساءً. إن الاحتياجات الفردية تختلف بشكل معتبر لكن يعطى عادةً ثلثا الحاجة اليومية

الإجمالية من الأنسولين في الصباح بحيث تكون نسبة الأنسولين قصير التأثير إلى الأنسولين متوسط التأثير هي 1:2، أما الثلث المتبقي من الحاجة اليومية فيعطى في المساء، ويتم تعديل الجرعات بناء على مراقبة غلوكوز الدم.

تتوافر مستحضرات عديدة مسبوقة المزج Pre-mixed تحتوي نسباً مختلفة من الأنسولين الذواب وأنسولين الإيزوفان (مثال 30:70 أو 50:50).

ولهذه المستحضرات أهمية كبيرة عند المرضى الذين يجدون صعوبة في مزج الأنسوليتات لكنها مستحضرات ثابتة حيث لا يمكن تعديل أي من مكوناتها بشكل مستقل.

إن أنظمة الحقن المتعدد شائعة حيث يؤخذ الأنسولين قصير التأثير قبل كل وجبة ويحقن الأنسولين متوسط التأثير عند النوم (نظام البلمعة – القاعدي Basal-Bolus Regimen). وإن هذا النمط من أنظمة المعالجة يسمح بحرية أكبر في تحديد وقت الوجبات وله أهمية عند الأشخاص الذين تختلف فعاليتهم من يوم لآخر، لكن قد يكون من الضروري تناول الوجبات الخفيفة (الستاك Snacks) بين الوجبات للوقاية من نقص سكر الدم، وقد حسن استخدام المحاقن الأقلام من قبول أنظمة الحقن المتعدد. يظهر (الشكل 14) نماذج (الزمن – التأثير) لأنظمة المعالجة بالأنسولين المختلفة مقارنة مع النمط الإفرازي للأنسولين في الحالة السوية (عند الشخص غير المصاب بالداء السكري). قد تستخدم ملاحظات الأنسولين سريعة التأثير قبل الوجبات وهي مفيدة خاصة إذا كانت وجبة المساء متأخرة، حيث لا تسبب هذه الأنسوليتات فرط أنسولين الدم الليلي، لكن الفاصل الزمني الطويل بين الوجبات يسمح لغلوكوز الدم بالارتفاع وقد يحتاج ذلك إلى حقن إضافية لأنسولين الإيزوفان قبل الإفطار.

يشكل تدبير الأطفال والمراهقين مشاكل خاصة ويجب أن يوجه إلى عيادات متخصصة.

ذكرت اختلالات المعالجة بالأنسولين في (الجدول 22) وأهم هذه الاختلالات نقص سكر الدم.

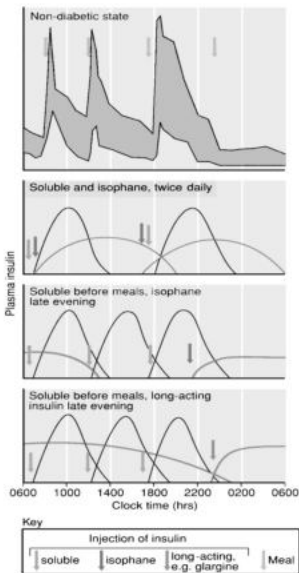
IV. تثقيف المرضى حول الأنسولين EDUCATING PATIENTS ABOUT INSULIN

من الضروري أن يتعلم الأشخاص المصابون بالداء السكري كيف يتعاملون مع كل جوانب تدبير الداء السكري لديهم بالسرعة الممكنة، ويمكن أن يتم هذا الأمر في العيادات الخارجية، لكن المرضى الذين يحتاجون للأنسولين يجب أن تتم رؤيتهم يومياً في البداية وإن كان هذا الموضوع صعباً فقد يكون القبول في المشفى ضرورياً. إن كل شخص مصاب بالنمط 1 من الداء السكري وقادر على التعلم يجب أن يتم تعليمه كيف يجري تقييمات لغلوكوز الدم الشعري واختبار الكيتونات البولية وكيف يحتفظ بسجل للنتائج ويفهم دلالاتها.

الجدول 22: التأثيرات الجانبية للمعالجة بالأنسولين.

- نقص سكر الدم.
- زيادة الوزن.
- الوذمة المحيطية (تسبب المعالجة بالأنسولين احتباساً
- الحثل الشحمي في أماكن الحقن.
- أضداد الأنسولين (الأنسوليتات الحيوانية).
- الأرجية الموضعية (نادراً).
- الملح والياء لفترة قصيرة).





الشكل 14: مخططات انسولين البلازما المراقبة لأنظمة المعالجة المختلفة بالانسولين. تمت مقارنة المخططات مع النموذج الإفرازي السوي عند الشخص غير المصاب بالداء السكري (المخطط العلوي). إن هذه نماذج نظرية لأنسولين البلازما وقد تختلف بشكل معتبر عن حيث الارتقاء وعدة التأثير بين الأشخاص.

i

الجدول 23، الداء السكري والقيادة.

- يعتبر الداء السكري بالنسبة لثلاثة الطبقة لقيادة السيارات إعاقاة محتملة، وتتمتع شهادات القيادة العادية لفترة محددة في العديد من الأقطار أما شهادات القيادة المهنية (قيادة شاحنات البضائع الكبيرة وشاحنات الخدمات العامة) فيفرض إعاقاتها.
- إن الخطر الرئيسي بالنسبة للقيادة هو نقص سكر الدم، وقد يسبب ضعف الرؤية والاختلالات الأخرى مشاكل أحياناً.
- يجب نصيحة السائقين المصابين بالداء السكري المعالجين بالأنسولين بما يلي:
 - فحص غلوكوز الدم قبل القيادة.
 - الاحتفاظ بكمية من السكريات سريعة التأثير في سيارتهم.
 - تناول الوجبات الخفيفة (السناك) أو الوجبات الرئيسية بشكل منتظم أثناء الرحلات الطويلة.
 - التوقف عن القيادة إذا تطور نقص سكر الدم.
 - الامتناع عن القيادة لمدة 45-60 دقيقة بعد معالجة نقص سكر الدم (تأخر شفاء الوظيفة الإدراكية).

يجب تعليم المرضى الذين يحتاجون للأنسولين كيف يقيسون جرعتهم من الأنسولين بدقة باستخدام محقنة الأنسولين أو قلم الأنسولين وكيف يعطوا أنفسهم حقناتهم الخاصة وكيف يضبطون الجرعة بأنفسهم بناء على قيم غلوكوز الدم والعوامل الأخرى مثل المرض والتعب ونوب نقص سكر الدم. ويجب على هؤلاء المرضى أن يكونوا متأكدين مع الأعراض المرافقة لنقص سكر الدم (انظر الجدول 10) ولهذا السبب يجب أن يكون لديهم معرفة عملية بالداء السكري إضافة إلى وجود طريقة جاهزة للوصول إلى المشورة الطبية عندما تدعو الحاجة، ويجب إعطاء المعلومات الخاصة بقيادة السيارات (التشريعات القانونية والنصائح العملية، انظر الجدول 23). إن إجراء مثل هذا التثقيف أمر يستغرق وقتاً لكنه الطريقة الوحيدة التي يستطيع المرضى بواسطتها القيام بشكل آمن بالعمليات الطبيعية مع الحفاظ على ضبط جيد للسكر.

ومن المفضل أن يحمل المرضى المصابون بالداء السكري الذين يأخذون الأنسولين أو دواءً فموياً خلافاً لسكر الدم بطاقة يذكر فيها اسم المريض وعنوانه وأنه مصاب بالداء السكري وطبيعة وجرعة الأنسولين أو الأدوية الأخرى التي يتناولها إضافة إلى اسم وعنوان ورقم هاتف طبيبه الخاص أو أي عيادة سكرية متخصصة يذهب إليها.

التقييم الذاتي لضبط سكر الدم SELF-ASSESSMENT OF GLYCAEMIC CONTROL

1. فحص البول:

إن اختبارات البول شبه الكمية قبل الأكل لتقييم ضبط غلوكوز الدم طريقة ذات محدوديات كبيرة خاصة عند الأشخاص المصابين بالنمط 1 من الداء السكري وكذلك أيضاً عند المصابين بالنمط 2 من الداء السكري حيث قد يؤدي ارتفاع العتية الكلوية عندهم إلى إخفاء فرط سكر الدم المستمر. إن اختبارات البول السلبية تفشل في التمييز بين مستويات غلوكوز الدم السوية والمستويات المنخفضة وهذا يعتبر سيئة هامة لأن هدف المعالجة هو الوصول إلى مستوى غلوكوز الدم السوي وفي نفس الوقت تجنب حدوث نقص سكر الدم. ومع ذلك فما يزال اختبار غلوكوز البول باستخدام الأشرطة Strips التي تقرأ بصرياً مستخدماً عند العديد من الأشخاص المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وهو مقبول عند الأشخاص الذين يعالجون بالقوت لوحده أو عند الذين يتناولون المعالجة الفموية ولديهم ضبط مستقر لسكر الدم.

2. فحص الدم:

يجب كلما كان ذلك ممكناً تعليم المرضى (خاصة أولئك الذين يعالجون بالأنسولين) كيفية القيام بقياسات غلوكوز الدم الشعري في البيت باستخدام شرائط اختبار غلوكوز الدم التي تقراً بصرياً أو باستخدام مقياس الغلوكوز. إن الفائدة الكبيرة للمراقبة الذاتية لتركيز غلوكوز الدم الشعري هي توافر النتائج بشكل فوري مما يسمح للمريض ذي المعرفة الجيدة ويبحث على القيام بالتعديلات المناسبة في المعالجة (خاصة بالنسبة لجرعة الأنسولين) على أساس يومي. وبهذا يمكن تجنب حدوث الحماض الكيتوني وتشجيع المطاوعة بالوسائل القوتية كما يتم الحصول على استقلاب سوي أو قريب من السوي مع تجنب نقص سكر الدم المتكرر والمنهك. إن تقييمات غلوكوز الدم الوحيدة والعشوائية التي تجرى في الزيارات الروتينية للعيادات ذات أهمية قليلة وإن السيئة الرئيسية للقياسات التي تجرى في المستشفيات أنها تجرى في ظروف صناعية.

الاختلالات الأيضية الحادة

ACUTE METABOLIC COMPLICATIONS

HYPOGLYCAEMIA

نقص سكر الدم

يحدث نقص سكر الدم (غلوكوز الدم أقل من 3.5 ملمول/ل) غالباً عند المرضى السكريين الذين يعالجون بالأنسولين وهو نادر نسبياً عند المرضى الذين يتناولون دواء السلفونيل يوريا. ويعتبر نقص سكر الدم أهم عامل وحيد يحدد من الوصول إلى الهدف العلاجي وهو مستوى سكر الدم القريب من السوي Near-Normal Glycaemia.

يعرف نقص سكر الدم الشديد بأنه نقص سكر الدم الذي يحتاج إلى مساعدة شخص آخر حتى يشفى. وهو قد يؤدي إلى مراضة خطيرة (انظر الجدول 24) وتصل نسبة الوفيات فيه إلى 2-4% عند المرضى المعالجين بالأنسولين. وإن الوفيات غير المسجلة قد تكون أعلى من هذا الرقم بكثير. يحدث أحياناً الموت المفاجئ أثناء النوم عند مرضى شباب أصحاء مصابين بالتميط 1 من الداء السكري (متلازمة الموت في السرير Dead-in-Bed Syndrome). وقد عزى ذلك إلى لانتظميات قلبية معرضة بنقص سكر الدم أو توقف التنفس الحاد مع ضعف تحسس المنعكس الضغطلي Baroreflex.

لا يجد المريض صعوبة في معظم الحالات في تمييز أعراض نقص سكر الدم ويمكنه اتخاذ الإجراء الطبي المناسب. وصفت المظاهر السريرية لنقص سكر الدم في الصفحة 31. ولكن في بعض الظروف (كما هو الحال أثناء النوم أو في فترات ضبط سكر الدم الصارم) وعند أنماط معينة من المرضى (مثال المرضى المصابين بالتميط 1 من الداء السكري منذ فترة طويلة) لا يدرك المريض العلامات المنذرة دائماً حتى لو كان مستيقظاً وبالتالي لا يمكنه القيام بالإجراء المناسب ويحدث الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia مع نقص الوعي.



الجدول 24: مراضة نقص سكر الدم الشديد عند المرضى المصابين بالداء السكري.

الجملة العصبية المركزية:	
• السبات.	• ضعف الوظيفة المعرفية.
• الاختلاجات.	• تراجع الذكاء.
• آذية الدماغ.	• ثوب الإفقار العابرة، السكتات.
القلب:	
• اللاتنظيمات القلبية.	• إقفار العضلة القلبية.
العين:	
• نزف الزجاجي.	• تقاطع اعتلال الشبكية.
اعراض اخرى:	
• نقص الحرارة.	• الحوادث (بما فيها حوادث السير).

A. إدراك الأعراض Awareness of symptoms

إن لنقص سكر الدم الشديد آثاراً معطلة جداً تؤثر على العديد من جوانب الحياة عند المريض وتشمل التوظيف وقيادة السيارة والرياضة.

إذا أعطي الأنسولين قصير التأثير (الذواب) إلى شخص سوي فإن أعراض نقص سكر الدم تحدث عادة عندما يصل تركيز غلوكوز الدم الشعري أو الوريدي إلى حدود 2.5-3 ملمول/ل (45-54 مغ/دل). أما عند المرضى السكريين الذين لديهم فرط سكر الدم المزمن فإن نفس الأعراض قد تتطور عند مستوى أعلى لغلوكوز الدم. وبالعكس فإن المرضى الذين لديهم ضبط صارم لغلوكوز الدم (HbA_{1c} ضمن المجال غير السكري) أو الذين يحدث لديهم نقص سكر الدم بشكل متكرر قد لا تحدث لديهم أي أعراض حتى لو كان تركيز غلوكوز الدم دون 2.5 ملمول/ل. وهذا الأمر تظاهرة للتكيف الدماغى مع تراكيز غلوكوز الدم. إن اختلال الإدراك (المحرض بالمعالجة) لنقص سكر الدم قابل للإصلاح عادة إذا تم تخفيف ضبط سكر الدم وتجنب نقص سكر الدم.

إن اختلال إدراك بداية أعراض نقص سكر الدم وتبدل نموذج الأعراض يزداد حدوثهما بشبات مع طول مدة المعالجة بالأنسولين. وإن 50% تقريباً من المرضى المصابين بالتنط 1 من الداء السكري يصابون بهذه الحالة بعد 20 عاماً من المرض. وقد لا يكون هذا الشكل المزمن من اختلال إدراك نقص سكر الدم قابلاً للإصلاح كما يزداد تواتر حدوث نقص سكر الدم الشديد ستة أضعاف لذلك يجب تجنب المعالجة المكثفة بالأنسولين، كما يجب عند الأشخاص المصابين تعديل الأهداف العلاجية العادية وإلزام المرضى بمراقبة غلوكوز الدم الذاتية بشكل متكرر.

B. الاستجابات المنظمة المضادة Counter-regulatory responser

تحدث استجابة لانخفاض غلوكوز الدم زيادةً طبيعية في إفراز الهرمونات المنظمة المضادة التي تعاكس تأثير الأنسولين الخافض لغلوكوز الدم. ويعتبر الغلوكاغون والأدرينالين أكثر هذه الهرمونات فعالية. يصبح إفراز

الغلوكاغون المحرض ينقص سكر الدم ضعيفاً عند معظم الأشخاص خلال 5 سنوات من تطور النمط 1 من الداء السكري. وبعد عدة سنوات يتطور عند العديد أيضاً استجابة أدرينالين معينة لتفقد سكر الدم بحيث قد تصبح عملية استعادة الغلوكوز للحالة السوية مثبطة بشكل خطير إذا تطور نقص سكر الدم. قد يساهم الاعتلال العصبي المستقل في استجابة الأدرينالين الناقصة، وإن الذين يطورون استجابات منظمة مضادة ناقصة قد يكون لديهم أيضاً اختلال التفعيل المركزي للإفراز العصبي الغدي.

إن عوز التنظيم المضاد يتشارك مع اختلال إدراك نقص سكر الدم مما يقترح وجود آلية إمرضية مشتركة في الدماغ. تتبدل عتبات سكر الدم اللازمة لحدوث بداية الإفراز الهرموني وبداية تظاهر الأعراض عند المرضى المصابين، أي أن غلوكوز الدم لا بد أن ينزل إلى مستوى أكثر انخفاضاً حتى يحرض حدوث هذه الاستجابة.

C. الأسباب والوقاية Causes and prevention

إن الأسباب الرئيسية لنقص سكر الدم عند المرضى الذين يأخذون الأنسولين أو أحد أدوية السلفونيل يوريا المذكورة في (الجدول 25)،

يمكن إنقاص حدوث كل الأسباب الشائعة لنقص سكر الدم عن طريق التثقيف الكافي للمريض. يحدث نقص سكر الدم المحرض بالجهد (انظر الشكل 15) عند المرضى المصابين بالداء السكري المضبوط جيداً المعالجين بالأنسولين لأن العامل الرئيسي في التكيف الطبيعي مع الجهد وهو نقص إفراز الأنسولين داخلي المنشأ لا يحدث في هذه الحالة. يجب تعليم المرضى القيام بتخفيض جرعة الأنسولين مسبقاً عند توقع حدوث جهد شديد أو مديد (تختلف درجة التخفيض بشكل واسع بين المرضى لكنها غالباً ما تكون كبيرة) وتناول المزيد من السكريات، كما يجب على كل المرضى الذين يعالجون بالأنسولين أن يحملوا معهم دوماً أقراص الغلوكوز.

الجدول 25: أسباب نقص سكر الدم.

- عدم تناول الوجبة أو تأخر تناولها أو عدم كفايتها.
- الجهد غير المتوقع أو الجهد غير العادي.
- الكحول.
- أخطاء في جرعة الأنسولين أو جرعة الدواء الفموي الخافض لسكر الدم أو الخطأ في الإعطاء أو في برنامج الإعطاء.
- النظام السيئ للمعالجة بالأنسولين خاصة إذا كان مؤهياً لفرد أنسولين الدم التلي.
- منطامة الشحم.
- الخزل المعدي الناجم عن اعتلال الأعصاب المستقلة.
- سوء الامتصاص مثل الداء الزلاقي Celiac.
- الإغراق.
- وجود اضطراب صماوي آخر غير مميز مثل داء آديسون.
- نقص سكر الدم الصنعي (المحرض عمدًا).

A



B



الشكل 15: تأثير الجهد عند المرضى السكريين الذين يعالجون بالأنسولين. A: المرضى الذين لديهم ضبط جيد مع فرط أنسولين الدم. B: المرضى اللامعاوضين مع نقص أنسولين الدم.

من الصعب تأكيد حدوث نقص سكر الدم الليلي عند المرضى المصابين بالتمتع A من الداء السكري الذين يعالجون بشكل تقليدي بنظام الحقن مرتين يومياً لكنه بالتأكيد عالي الحدوث، وبما أن نقص سكر الدم الليلي لا يوقظ المريض من نومه عادة وبالتالي لا يتم إدراك الأعراض المندرة لذلك لا يكون مكشوفاً عادة، لكن يمكن بالاستجواب المباشر للمريض أن يذكر قصة النوم السيئ والصداع الصباحي والانتعاج والتعب المزمن والأحلام الناشطة أو الكوابيس. وقد يشاهد أحياناً أحد أقرباء المريض حدوث التعرق (الذي قد يكون غزيراً) أو التلمل أو النفضان أو حتى الاختلاجات عند المريض وهو نائم. إن الطريقة الوحيدة الموثوقة لتأكيد التشخيص هي قياس غلوكوز الدم أثناء الليل. إن المشكلة الشائعة هي أن العديد من أنظمة المعالجة بالأنسولين المستخدمة حالياً تؤدي إلى فرط أنسولين الدم الليلي غير الملائم، وعندما يؤخذ أنسولين مدخر متوسط التأثير مثل الإيزوفان قبل وجبة المساء الرئيسية بين الساعة 5-7 مساءً فإن ذروة تأثيره سوف تتوافق مع فترة التحسس الأعظمي للأنسولين وبالتحديد بين الساعة 11 مساءً و2 صباحاً، كذلك فإن إعطاء الأنسولين قصير التأثير قبل وجبة المساء الأخيرة سوف يسبب أيضاً نقص سكر الدم الليلي الباكر. وتكون أوقات الخطر الأعظمي لنقص سكر الدم الكيماوي الحيوي في نظام المعالجة (البلمة القاعدية Basal-Bolus) بين الساعة 11 مساءً و2 صباحاً وبين الساعة 5 و7 صباحاً. ولتقليل خطر نقص سكر الدم الليلي يجب تأخير الجرعة المسائية من الأنسولين المدخر متوسط التأثير حتى وقت النوم (بعد الساعة 11 مساءً) أو استخدام مضاهي الأنسولين سريع التأثير قبل وجبة المساء. ومن التنبهات الهامة للمرضى هي أن يقوموا بقياس غلوكوز الدم قبل ذهابهم للنوم وأن يتناولوا سكريات إضافية إذا كانت النتيجة أقل من 6 ملمول/ل.

D. التدبير:

تعتمد معالجة نقص سكر الدم الحاد على شدة نقص سكر الدم وعلى كون المريض واعياً وقادراً على البلع. قد تحتاج المعالجة ببساطة إلى إعطاء السكريات الفموية إذا تم تمييز نقص سكر الدم باكراً. أما إذا كان المريض

البالغ غير قادر على البلع فيجب إعطاء الغلوكوز وردياً (30-50 مل من الدكستروز 50%) أو الغلوكاغون (1 ملغ حقناً عضلياً). إن جرعة الدكستروز الوريدي الموصى بها عند الأطفال هي 0.2 غ/كغ. يمكن تطبيق المحلول هلامي اللزج التجاري داخل الجوف الفموي عند الأطفال ورغم أن المريض أو العسل قد تكون فعاليتهما معادلة لكن يجب عدم استخدامهما إذا كان المريض فاقداً للوعي.

يجب إعطاء الغلوكوز فمويًا حالما يصبح المريض قادراً على البلع. قد لا يحدث الشفاء الكامل مباشرة ولا تكون معاكسة الاختلال المعرفي كاملة إلا بعد 60-90 دقيقة من عودة غلوكوز الدم إلى السواء. وعلاوة على ذلك يجب في حال حدوث نقص سكر الدم عند المريض الذي يستخدم الأنسولين طويل أو متوسط التأثير أو السلفونيل يوريا طويل التأثير مثل الغليبنكلاميد توقع احتمال حدوث نكس الحالة ومنع ذلك قد يكون من الضروري تسريب الدكستروز 10% مع معابرة الغلوكوز عند المريض.

يجب التفكير بتطور الوذمة الدماغية عند المرضى الذين لا يستعيدون وعيهم بعد عودة غلوكوز الدم إلى السواء. كما يجب نفي الأسباب الأخرى لنقص الوعي مثل التسمم الكحولي أو حالة ما بعد النشبة أو النزف الدماغية. إن نسبة الوفيات والمراضة عالية في الوذمة الدماغية لذلك تحتاج إلى معالجة إسعافية بالمانيتول أو الأكسجين بجرعة عالية.

من المهم بعد الشفاء محاولة كشف السبب والقيام بالتعديلات المناسبة على معالجة المريض. ويجب على المريض إتخاذ الجرعة التالية من الأنسولين بنسبة 20% إلا إذا كان سبب نوبة نقص سكر الدم واضحاً. كما يجب عليه البحث عن المشورة الطبية حول التعديلات الأخرى على الجرعة. إن تثقيف المريض حول المخاطر المحتملة لنقص سكر الدم المحرض وكيفية معالجته بما فيها ضرورة وجود مصدر للغلوكوز (والغلوكاغون) يمكن الوصول إليه مع مراقبة غلوكوز الدم بانتظام كل ذلك يعتبر أساس الوقاية من هذا التأثير الجانبي الخطير للمعالجة. ويجب أن يكون أقرباء وأصدقاء المريض أيضاً متالقين مع أعراض وعلامات نقص سكر الدم ويجب أن يشرح لهم كيف يمكن تدبيره (بما فيه كيفية إعطاء الغلوكاغون حقناً عضلياً).

انهيار التعاضة الحاد

ACUTE DECOMPENSATION

1. الحماض الكيتوني السكري DIABETIC KETOACIDOSIS

إن الحماض الكيتوني السكري حالة إسعافية طبية رئيسية وتبقى سبباً خطيراً للمراضة خاصة عند الأشخاص المصابين بالنمط 1 من الداء السكري. تبلغ نسبة الوفيات الوسطية في الدول المتقدمة 5-10% وتكون هذه النسبة أعلى عند الكهول.

إن فهم الأساس الكيميائي الحيوي والفيزيولوجي المرضي لهذه المشكلة بشكل واضح أمر أساسي من أجل تدبيرها الفعال. ينجم الحماض الكيتوني عن عوز الأنسولين وزيادة الهرمونات التقويضية مما يؤدي إلى زيادة الإنتاج الكبدى للغلوكوز والأجسام الكيتونية (انظر الشكل 5).

إن المظاهر الكيميائية الحيوية الرئيسية في الحمض الكيتوني السكري هي:

- فرط سكر الدم.
- فرط كيتون الدم.
- الحمض الاستقلابي.

يسبب فرط سكر الدم حدوث إدرار تناضحي شديد يؤدي إلى التجفاف وفقد الكهارل خاصة الصوديوم والبوتاسيوم. ويؤدي الحمض الاستقلابي إلى إفحام أيونات الهيدروجين داخل الخلايا وتحلل مكان أيونات البوتاسيوم وهذه بدورها قد تضع في البول أو عن طريق الإفشاء.

يظهر (الجدول 26) وسطي فقد السوائل والكهارل في الحمض الكيتوني السكري متوسط الشدة عند الشخص البالغ. ينجم حوالي نصف النقص الحاصل في ماء الجسم الكلي من الحيز داخل الخلوي ويحدث ذلك باكراً نسبياً في سياق تطور الحمض وتكون المظاهر السريرية قليلة نسبياً. أما الباقي فيمثل فقد السائل خارج الخلوي الذي يتعزز بشكل كبير في المراحل المتأخرة. وفي هذا الوقت يحدث نقص واضح في حجم المسافة خارج الخلوية مع تكثف دموي ونقص حجم الدم وأخيراً يحدث هبوط ضغط الدم مع إفقار كلوي مرافق وقلة البول.

يكون لدى كل مريض مصاب بالحمض الكيتوني السكري نفاذ في البوتاسيوم، لكن تركيز بوتاسيوم البلازما لا يدل إلا بشكل خفيف جداً على مقدار النقص الكلي في الجسم. بل قد يكون بوتاسيوم البلازما مرتفعاً في البداية بسبب عدم التناسب في فقد الماء وتقويض البروتين والفليكوجين. لكن حالما يتم البدء بالمعالجة بالأنسولين يحدث انخفاض شديد في بوتاسيوم البلازما بسبب تمدد البوتاسيوم خارج الخلوي الناجم عن إعطاء السوائل الوريدية وحركة البوتاسيوم إلى داخل الخلايا نتيجة للمعالجة بالأنسولين واستمرار الفقد الكلوي للبوتاسيوم.

يمكن تقييم شدة الحمض الكيتوني بسرعة بقياس بيكرينات البلازما فإذا كانت دون 12 ملمول/ل دل ذلك على الحمض الشديد. إن تركيز أيون الهيدروجين يعطي قياساً أكثر دقة لكنه يحتاج للدم الشرياني. ويتوافر مقياس يزود بطريقة كمية لتحديد الكيتونات في البلازما كما يمكن استخدام شريط الفحص كدليل شبه كمي للتركيز البلازمي من الأسيتون والأسيتواسيتات، إن مقدار فرط سكر الدم لا يرتبط مع شدة الحمض الاستقلابي وقد يترافق ارتفاع غلوكوز الدم متوسط الشدة مع حمض كيتوني مهدد للحياة. وفي بعض الحالات يكون فرط سكر الدم مسيطراً والحمض خفيفاً ويتظاهر المرضى بالحالة مفرطة الأسمولية Hyperosmolar State.

تم وصف المظاهر السريرية والاستقصاء الأولي للحمض الكيتوني السكري في الصفحة 29. أما الاختلاطات فهي مذكورة في (الجدول 27).



الجدول 26: الفقد الوسطي للسوائل والكهارل عند شخص بالغ مصاب بالحمض الكيتوني السكري متوسط الشدة.

- الماء: 6 لترات.
- الصوديوم: 500 ملمول.
- الكلور: 400 ملمول.
- البوتاسيوم: 350 ملمول.



الجدول 27: اختلاطات الحماض الكيتوني السكري.

- الوذمة الدماغية.
- قد تنجم عن الانخفاض السريع في غلوكوز الدم أو استخدام السوائل ناقصة التوتر و/أو البيكربونات.
- نسبة الوفيات عالية.
- تعالج بالمانيتول والأكسجين.
- متلازمة الضائقة التنفسية الحادة.
- الانصمام الخثاري.
- التشنج المنتشر داخل الأوعية (نادر).
- القصور الدوراني الحاد.

التدبير:

ثم عرض دلائل لتدبير الحماض الكيتوني في (الجدولين 28 و 29). يجب مراقبة المعالجة عن طريق القياس المخبري لغلوكوز البلازما واليوريا والكهارل و PH الشرياني (تركيز H^+) والبيكربونات ويتم إجراء ذلك في البداية كل 1-2 ساعة.

إن العناصر الرئيسية للمعالجة هي:

- إعطاء الأنسولين (الذواب) قصير التأثير.
- إعادة السوائل.
- إعادة البوتاسيوم.
- إعطاء الصادات في حال وجود الخمج.

1. الأنسولين:

إذا لم يكن تسريب الأنسولين الوريدي ممكناً (انظر الجدول 28) فيمكن إعطاء جرعة تحميل من الأنسولين الذواب بمقدار 10-20 وحدة حقناً عضلياً يليها مباشرة إعطاء 5 وحدات كل ساعة بعد ذلك. يجب أن يهدف تركيز غلوكوز الدم بمقدار 3-6 ملمول/ل (54-108 مغ/دل) كل ساعة ولا بد من تجنب حدوث الهبوط الأسرع من ذلك لأن نقص سكر الدم قد يحدث وقد يتطور اختلاط خطير هو الوذمة الدماغية. إذا لم يهدف غلوكوز الدم خلال ساعتين من بدء المعالجة فيجب مضاعفة جرعة الأنسولين حتى نحصل على استجابة مقبولة. يتشارك كل من فرط كيتون الجسم Ketosis والتجفاف وحمضاض الدم Acidaemia والخمج والكرب معاً في إحداث زيادة المقاومة للأنسولين في بعض الحالات، لكن معظم الحالات سوف تستجيب لنظام المعالجة بالأنسولين منخفض الجرعة. عندما يهدف تركيز غلوكوز الدم إلى حدود 10-15 ملمول/ل يجب إنقاص جرعة الأنسولين إلى 1-4 وحدات بالساعة. يجب ألا تتم العودة لاستخدام الأنسولين حقناً تحت الجلد حتى يصبح المريض قادراً على تناول الطعام والشراب بشكل طبيعي. يجب عدم استخدام المقاييس الانزلاقية Sliding Scales لإعطاء الأنسولين.



الجدول 28، بروتوكول تدبير الحماض الكيتوني السكري.

الوقت بالساعة	الأنسولين (استخدم الأنسولين قصير التأثير (الأنبوب فقط))	السوائل (وريدياً)	البوتاسيوم (وريدياً)	الإجراءات الأخرى
0	ابدأ بتسريب الأنسولين وريدياً بمقدار 5 وحدات/ ساعة (يمكن بدلاً من ذلك إعطاء 10-20 وحدة عضلياً ثم إعطاء 5 وحدات/ ساعة عضلياً بعد ذلك).	ابدأ بتسريب المحلول الملحي 0.9 وريدياً بمقدار 3 لتر خلال 30 دقيقة.		افحص غلوكوز الدم الشعري. إذا كان يعادل 17 ملمول/ل أو أكثر اسحب عينة دم وريدي لإجراء قياس مخبري سريع للغلوكوز و Na و K و Cl و CO ₂ واليوريا و PH أو [H ⁺]. افحص البول من أجل الكيتونات.
0.5	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً.	اعط 0.5 لتر من المحلول الملحي 0.9 خلال 30 دقيقة.	إذا كان تركيز K ⁺ البلازما أعلى من 5.5 ملمول/ل فلا تعط KCl. وإذا كان بين 5.5-3.5 ملمول/ل فاعط 20 ملمول من KCl لكل لتر من السوائل التي يتم تسريبها. وإذا كان دون 3.5 ملمول/ل فاعط 40 ملمول من KCl لكل لتر من السوائل التي يتم تسريبها.	إذا كان Na ⁺ البلازما أعلى من 155 ملمول/ل فاعط محلول السائلين 0.45 بدلاً من 0.9 حتى يهبط صوديوم البلازما إلى 140 ملمول/ل. إذا كان PH دون 7.0 ([H ⁺] < 100 نانومول/ل) اعط 300 مل من بيكربونات الصوديوم 1.26٪ خلال 30 دقيقة بلا وريد كبير.
1	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً.	0.5 لتر من المحلول الملحي 0.9 خلال ساعة واحدة.	كالمسابق.	اعد إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية مرة أخرى.
2	تابع إعطاء الأنسولين بمقدار 5 وحدات/ الساعة وريدياً. (إذا كان هبوط غلوكوز الدم أقل من 3 ملمول/ الساعة فاعط الأنسولين بسرعة أعلى).	0.5 لتر من المحلول الملحي 0.9 خلال ساعة واحدة.	كالمسابق.	اعد إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية مرة أخرى.
	عندما يصبح غلوكوز الدم دون 15 ملمول/ل يتم إنقاص سرعة تسريب الأنسولين إلى 4-1 وحدات/الساعة.	يتم التغيير إلى تسريب الفلوكوز 5 وريدياً 0.5 لتر خلال ساعتين.	استمر بإعطاء البوتاسيوم وريدياً.	استمر بإجراء الفحوص الكيميائية الحيوية كل 2-4 ساعات.

تابع بنظام المعالجة حتى يتم إعاضة نقص السوائل وتختفي البيئة الكيتونية ويصبح تناول السكريات بشكل كاف عن طريق الفم ممكناً.

ملاحظة: إن هذه الدلائل لتدبير الحماض الكيتوني السكري نموذجية لحالة متوسطة، ولا بد من تعديلها بشكل مناسب عند كل مريض بعد الأخذ بالاعتبار الفحوص الدموية الكيميائية الحيوية والمظاهر السريرية. مثال راجع الصفحة 66 لمعرفة كيفية معالجة السبات السكري مفرط الأنابولية غير الكيتونية.



الجدول 29: قضايا أخرى في تدبير الحمض الكيتوني السكري.

إعاضة السوائل:

• 6 لترات ناقصة:

3 لترات من الحيز خارج الخلوي: تعوض بالمحلول الملحي.

3 لترات من الحيز داخل الخلوي: تعوض بالدكستروز.

قياس غلوكوز الدم الشعري:

• يجب إجراء قياس مخبري دقيق لغلوكوز الدم في مرحلة باكورة.

• إن قياس غلوكوز الدم الشعري الذي يعادل 17 ملمول/ل أو أعلى باستخدام أشرطة الغلوكوز التي تقرأ بصرياً قد يكون مضللاً بشكل كبير لأن تركيز غلوكوز الدم الحقيقي غالباً ما يكون أعلى بشكل معتبر عندما يقاس بدقة في المختبر ولهذا السبب يجب إجراء قياس دقيق لغلوكوز الدم في مرحلة باكورة.

الإجراءات الإضافية:

• القشطرة إذا لم يحدث التبول بعد 3 ساعات.

• الأنبوب الأنفي المعدي لإبقاء المعدة فارغة عند المرضى غير الواعين أو الواعين جزئياً.

• الخط الوريدي المركزي إذا أصيب الجهاز القلبي الوعائي بحيث يمكن تعديل إعاضة السوائل بشكل دقيق.

• استخدام أحد معدات Expander البلازما إذا لم يرتفع الضغط الدموي باستخدام المحلول الملحي وريدياً.

• استخدام الصادات في حال وجود الخمج أو الاشتباه بوجوده.

المراقبة:

• غلوكوز وكهارل الدم كل ساعة لمدة 3 ساعات ثم كل 2-4 ساعات بعد ذلك.

• الحرارة والتنبض والتنفس والضغط الدموي كل ساعة.

• المصادر البولية والكيتونات البولية.

• تخطيط القلب الكهربائي وأسمولية البلازما و PH الشرياني في بعض الحالات.

2. إعاضة السوائل:

إن إعاضة السوائل وريدياً أمر ضروري حتى لو كان المريض قادراً على البلع لأن السوائل التي تعطى عن طريق الفم قد يكون امتصاصها سيئاً. يجب تعويض نقص السائل خارج الخلوي بتسريب المحلول الملحي مساوي التوتر Isotonic (0.9 NaCl %). وإن الإمهاء Rehydration السريع والباكر أمر أساسي وإلا فإن الأنسولين المعطى لن يصل إلى النسيج سيئة التروية. إذا كان صوديوم البلازما أعلى من 155 ملمول/ل فيمكن إعطاء المحلول الملحي 0.45 % في البداية بدلاً من المحلول الملحي 0.9 %.

يجب إعاضة نقص الماء داخل الخلوي باستخدام الدكستروز 5 % أو 10 % وليس بإعطاء المزيد من المحلول الملحي. وأفضل وقت لإعطائه عندما يقترب تركيز غلوكوز الدم من الطبيعي. يجب الاحتفاظ بسجل دقيق لتوازن السوائل.

3. البوتاسيوم:

يكون بوتاسيوم البلازما مرتفعاً غالباً عند القبول لذلك يجب البدء بالمعالجة بكلور البوتاسيوم وريدياً بحذر (انظر الجدول 28) مع مراقبة بوتاسيوم البلازما بشكل دقيق. ويجب إعطاء كميات كافية منه للمحافظة على تركيز سوي له في البلازما وقد نحتاج لإعطاء كميات كبيرة (100-300 ملمول خلال أول 24 ساعة). يجب مراقبة نظم القلب في الحالات الشديدة بسبب خطر اللاتظيمات القلبية المحرصة بالكهارل.

4. البيكربونات:

يجب عند المرضى المصابين بالحماض الشديد (PH دون 7, $[H^+]$ أعلى من 100 نانومول/ل) التفكير بشرب بيكربونات الصوديوم (300 مل من محلول 1.26٪ خلال 30 دقيقة في وريد كبير) مع إعطاء البوتاسيوم بنفس الوقت. إن استخدام البيكربونات محل خلاف لكن يجب استخدامها فقط في الظروف الاستثنائية. يجب عدم محاولة القيام بالإصلاح الكامل للحماض.

5. الصادات:

يجب البحث عن الأحماع بشكل دقيق ومعالجتها بشكل هجومي لأنه قد لا يكون بالإمكان التخلص من وجود الكيتون في الدم ما لم تتم السيطرة عليها.

II. السبات السكري المفرط الأوسمولي غير الكيتوني:

NON-KETOTIC HYPEROSMOLAR DIABETIC COMA:

تتميز هذه الحالة بفراط سكر الدم الشديد (أعلى من 50 ملمول/ل) دون وجود درجة هامة من فراط كيتون الدم أو الحماض. ويكون التجفاف الشديد واليوزيميا قبل الكلوية شائعين. تصيب هذه الحالة عادة المرضى الكهول ويكون لدى العديد منهم داء سكري غير مشخص مسبقاً. وتبلغ نسبة الوفيات أكثر من 40٪. تختلف معالجة هذه الحالة عن معالجة الحماض الكيتوني بأمرين أساسيين: الأول أن هؤلاء المرضى عادة حساسون نسبياً للأنسولين لذلك يجب عادة استخدام نصف جرعة الأنسولين تقريباً التي يوصى بها لعلاج الحماض الكيتوني. أما الأمر الثاني فهو ضرورة قياس أوسمولالية البلازما أو حسابها (وهي طريقة أقل دقة) باستخدام المعادلة التالية المعتمدة على قيم البلازما بالملمول/ل:

$$\text{أوسمولالية البلازما} = 2 \times [Na^+] + [K^+] + [\text{الغلوكوز}] + [\text{اليوريا}]$$

تبلغ القيمة السوية لأوسمولالية البلازما 280-300 ملمول/كغ. وينخفض مستوى الوعي عندما تكون مرتفعة (أعلى من 340 ملمول/كغ). يجب إعطاء المحلول الملحي 0.45٪ للمريض حتى تصل الأوسمولالية للمستوى السوي وعندها يمكن إعطاء المحلول الملحي 0.9٪ بدلاً منه. يجب تنظيم معدل إعاضة السوائل اعتماداً على الضغط الوريدي المركزي وتركيز الصوديوم في البلازما اللذين يجب فحصهما بشكل متكرر. إن الاختلالات الانصمامية الخطيرة شائعة ويوصى بإعطاء الهيبارين وقاتياً تحت الجلد.

III. الحماض اللبني LACTIC ACIDOSIS:

يكون المريض في السبات الناجم عن الحماض اللبني مستخدماً لدواء الميتفورمين على الأرجح لعلاج النمط 2 من الداء السكري. ويكون مريضاً جداً ولديه فرط تهوية لكنه لا يكون متجشفاً بشدة كما هو الحال عادة في السبات الناجم عن الحماض الكيتوني. كذلك لا تبعث رائحة الأميتون من تنفسه وتكون البيلة الكيتونية خفيفة أو حتى غائبة رغم أن بيكربونات البلازما و PH يكونان ناقصين بشكل واضح (PH أقل من 7.2). يتم إثبات التشخيص بوجود تركيز عالٍ من حمض اللين في الدم (عادة أعلى من 5 ملمول/ل). تكون المعالجة بإعطاء بيكربونات الصوديوم وريدياً بكميات كافية لرفع PH البلازما فوق 7.2 إضافة لإعطاء الأنسولين والغلوكوز. إن نسبة الوفيات في هذه الحالة تتجاوز 50٪ رغم المعالجة المطافية Energetic. قد يعطى الصوديوم داي كلورو أسيتات Sodium Dichloroacetate لتخفيض لأكات الدم.

IV. القصور الدوراني الحاد ACUTE CIRCULATORY FAILURE:

يجب علاج القصور الدوراني الحاد الناجم عن أي نوع من أنواع انهيار المعاوضة الاستقلابية الحاد كما هو مذكور في فصل آخر.

الاختلاطات طويلة الأمد للداء السكري

LONG-TERM COMPLICATIONS OF DIABETES

إن نتائج معالجة الداء السكري طويلة الأمد مخيبة للآمال عند العديد من المرضى. وكما يظهر (الجدولان 30 و 31) فإن نسبة الوفيات الزائدة التي تحدث عند مرضى الداء السكري ناجمة بشكل رئيسي عن داء الأوعية الدموية الكبيرة الذي يشكل حوالي 70٪ من كل الوفيات. ويكون معظمها ناجماً عن احتشاء العضلة القلبية والسكتة. إن التبدلات الباثولوجية المرافقة للتصلب العصيدي عند المرضى المصابين بالداء السكري مشابهة للتبدلات المشاهدة عند السكان غير المصابين بالداء السكري لكنها تحدث في عمر أبكر وتكون أكثر شدة واتساعاً. يعزز الداء السكري تأثيرات عوامل الخطورة القلبية الوعائية الرئيسية الأخرى وهي التدخين وفرط الضغط الدموي وفرط شحميات الدم (انظر الشكل 16). قد يحرض فرط أنسولين الدم التبدلات المحدثة للعصيدة في شحميات الدم وخنثورية الدم (قابلية الدم للتخثر) ويرفع الضغط الدموي الشرياني. تم وصف المتلازمة الاستقلابية (متلازمة المقاومة للأنسولين) وهي مكونة من اجتماع حالات مطلقة تتوافق مع داء الأوعية الكبيرة الشديد والباكر (انظر الجدول 14). وقد أظهرت التجارب العشوائية المحكمة أن التدبير الهجومي للمرضى السكريين المصابين بالمرض القلبي الوعائي يمكن أن يحسن النتائج (انظر جدول EBM الطب المرتكز على الأدلة).

إن داء الأوعية الدموية الصغيرة اختلاط نوعي للداء السكري ويطلق عليه اعتلال الأوعية الدقيقة السكري. وهو يساهم في نسبة الوفيات عن طريق إحداثه للفشل الكلوي الناجم عن اعتلال الكلية السكري.

EBM

فرط شحوم الدم - دور الستاتينات Statins:

يجب أن يتلقى مرضى الداء السكري الذين لديهم مرض وعائي قلبي الوقاية الثانوية بالستاتين المخفضة للشحوم إذا كان تركيز الكوليسترول الإجمالي أكبر من 5 ملمول/ل.

EBM

الداء الوعائي القلبي السكري - دور مضادات الأنزيم المحول للإنجوتنسين:

يجب وصف الراميبريل Ramipril للأشخاص المصابين بالداء السكري الذين لديهم مرض قلبي وعائي أو خطورة كبيرة بسبب وجود عوامل خطورة قلبية وعائية لديهم.

i

الجدول 39: نسبة الوفيات في الداء السكري.

نسبة الوفيات

(المرضى السكريون مقابل مجموعة الشواهد الموافقة).

2.6 ($0.0011 > P$).

الإجمالية

2.8 ($0.001 > P$).

داء القلب الإكليلي

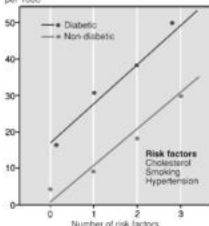
داء الأوعية الدماغية

داء الأوعية المحيطية

2.7 ($0.05 > P$).

كل الأسباب الأخرى بما فيها الفشل الكلوي

6-year mortality
per 1000



الشكل 16: الداء السكري كعامل خطورة للداء القلبي الإكليلي (CHD). توجد ثلاثة عوامل رئيسية (التدخين وفرط ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول) تتوافق مع خطر CHD في عامة الناس، وإن وجود الداء السكري يؤدي إلى زيادة الخطورة إضافة لهذه العوامل التقليدية.

i

الجدول 13: أسباب الوفيات عند المرضى السكريين المعالجين*.

• المرض القلبي الوعائي	70٪
• الفشل الكلوي	10٪
• السرطان	10٪
• الأخماج	6٪
• الحمض الكيتوني السكري	1٪
• أسباب أخرى	3٪
* هذه الأرقام تقريبية.	

يمكن لكلا النمطين من الداء الوعائي أن يسببا أيضاً مراضة وإعاقة هامتين: على سبيل المثال العمى الناجم عن اعتلال الشبكية السكري، وصعوبة المشي والقرحات المزمنة في القدمين وخلل وظيفة الأمعاء والثلاثة الناجمة عن اعتلال الأعصاب المستقلة، والذبحة والقصور القلبي والعرج المنقطع والغفريفة Gangrene الناجمة عن التصلب العصيدي.

الضبط الاستقلالي وتطور الاختلالات طويلة الأمد:

METABOLIC CONTROL AND DEVELOPMENT OF LONG-TERM COMPLICATIONS:

ثم إظهار وجود علاقة متدرجة بين مدة ودرجة طرق سكر الدم الثابت مهما كان سببه ومهما كان العمر الذي تطور فيه وخطر المرض الوعائي، إن إمكانية معاكسة المرض الوعائي الباكر عن طريق تحسين الضبط الاستقلالي قد تمت دراستها في عدة تجارب سريرية عشوائية استباقية محكمة شملت المرضى الذين لديهم اعتلال شبكية باكر وبيلة بروتينية خفيفة. ولم تعط أي من هذه الدراسات دليلاً على معاكسة اعتلال الشبكية أو الاعتلال الكلوي. بل في بعض الحالات ساء اعتلال الشبكية فجأة بعد تحسين الضبط الاستقلالي مباشرة. ورغم ذلك فإن سرعة تطور كل من اعتلال الشبكية والاعتلال الكلوي قد تم إنقاصها على المدى البعيد عن طريق الاستمرار بالضبط الاستقلالي الأفضل. وقد شجعت هذه الدراسات على البحث عن واصصات لخلل الوظيفة العصبية والكلوية والشبكية الباكر القابل للإصلاح وتحويل التركيز في تدبير الداء السكري إلى الوقاية الأولية من الاختلالات.

إن تجربة DCCT (تجربة ضبط الداء السكري والاختلالات) هي تجربة كبيرة استمرت 9 سنوات أجريت على المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري وكان عليها الإجابة على السؤال التالي: هل يمكن الوقاية من اختلالات الداء السكري؟ أظهرت الدراسة تخفيضاً إجمالياً بنسبة 60٪ في خطر تطور الاختلالات السكرية عند المرضى الموضوعين على معالجة مكثفة لضبط سكر الدم بشكل صارم (وسطي HbA_{1c} حوالي 7٪) مقارنة مع أولئك المعالجين بشكل تقليدي (وسطي HbA_{1c} حوالي 9٪ - انظر جدول EBM). ولا يوجد عامل وحيد غير ضبط سكر الدم كان له تأثير هام على النتائج.

EBM

النمط 1 من الداء السكري – دور ضبط سكر الدم :

يمكن التقليل من تواتر وشدة الاختلاطات الوعائية الدقيقة في النمط 1 للداء السكري عن طريق الضغط الصارم لسكر الدم (وسمى HbA_{1c} بحدود 7٪) باستخدام المعالجة المكثفة بالأنسولين.

إن الامتتنجات التي يمكن استخلاصها هي :

- يمكن الوقاية من اختلاطات الداء السكري.
- يجب أن يكون هدف المعالجة الوصول إلى سكر الدم القريب من السوي Near-Normal Glycaemia. وفي نفس الوقت تجنب نقص سكر الدم الشديد عند المرضى المعالجين بالأنسولين.
- كان كسب الوزن شائعاً عند المرضى الذين تم ضبط السكر لديهم بشكل صارم في تجربة DCCT كما حدثت ثوب نقص سكر الدم عندهم أكثر بثلاث مرات ورغم عدم وجود زيادة مرافقة في الوفيات أو الحوادث الوعائية الكبيرة الرئيسية أو العيوب العصبية والمعرفية فإن هذا الخطر الزائد لحدوث نقص سكر الدم قد يغير من نسبة مخاطر الضغط الجيد لسكر الدم إلى فوائد عند مرضى معينين. ولهذا قد تستطب المعالجة الأقل شدة عند :
- المرضى الذين لديهم ضعف إدراك لنقص سكر الدم.
- المرضى الذين لديهم مرض شديد في الأوعية الكبيرة (خاصة إذا كان لديهم قصة سابقة لاحتشاء العضلة القلبية أو الحادث الوعائي الدماغى).
- المرضى المسنون جداً والضعفاء.
- الأطفال الصغار جداً (قبل سن المدرسة).

أظهرت دراسة كبيرة عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري وهي دراسة UKPDS أن تواتر اختلاطات السكري يكون أقل وتطورها أبطأ في حال الضغط الجيد لسكر الدم والمعالجة القعالة لقرط ضغط الدم بصرف النظر عن نمط المعالجة المستخدمة (انظر جداول EMB). وأشارت هذه الدراسة إلى أن HbA_{1c} المستهدف يجب أن يكون 7٪ أو أقل والضغط الدموي أقل من 80/140. وهذا الأمر يحتاج غالباً لاستخدام أدوية متعددة مع وجود مشكلة محتملة هي التزام المريض بالمعالجة.

EBM

النمط 2 من الداء السكري – دور ضبط ضغط الدم :

يمكن التقليل من الاختلاطات الوعائية الكبيرة والدقيقة في النمط 2 من الداء السكري عن طريق الضغط الصارم لضغط الدم ويكون الهدف هو ضغط الدم الأقل من 80/140 ملم زئبقى. قد يحتاج الأمر إلى إشراك عدة أدوية خاضعة للضغط للوصول إلى المستويات المستهدفة.

EBM

التمتع 2 من الداء السكري - دور ضبط ضغط الدم:

يمكن التقليل من الاختلاطات الوعائية الدقيقة في التمتع 2 من الداء السكري عن طريق الضبط الصارم لسكر الدم (وسطى HbA_{1c} حوالي 7٪) باستخدام الأنوية الحافظة لسكر الدم القوية أو الأنسولين.

الفيزيولوجيا المرضية:

يظهر (الجدول 32) بعضاً من الشذوذات الوظيفية والكيميائية الحيوية الكثيرة التي توجد في الداء السكري المزمن غير المضبوط بشكل جيد.

إن العلامة التشريحية المرضية الواسمة لاعتلال الأوعية الدقيقة السكري هي تسمك الغشاء القاعدي للأوعية الشعرية مع زيادة مرافقة في النفوذية الوعائية في كل الجسم. ويعتقد أن تطور المتلازمات السريرية المميزة لاعتلال الشبكية السكري واعتلال الكلية والاعتلال العصبي والتصلب العصيدي ينجم عن عوامل نسجية وعضوية نوعية (تشريحية وديناميكية دموية واستقلابية) إضافية على الأذية الوعائية المعممة. على سبيل المثال إن زيادة نفوذية البطانة الشريانية في جدار الأوعية الكبيرة خاصة عندما تترافق مع فرط أنسولين الدم وفرط ضغط الدم سوف تزيد من ترسيب البروتينات الشحمية المكونة للعصيدة.

إن الأليات الدقيقة التي تربط فرط سكر الدم مع التغيرات الباثولوجية المستبعدة في المتلازمات السريرية لم يتم تحديدها بشكل كامل بعد، ولكن يعتقد أن الاستقلاب الزائد للغلوكوز إلى سوربيتول عن طريق مسلك البولبول Polyol له أهمية مركزية في الأمراض حيث أن التغيرات الديناميكية الدموية والبنوية في الأوعية الشعرية وتغيرات النفوذية الوعائية قد أمكن منعها في الحيوانات المصابة بالداء السكري عن طريق المعالجة بأنواع مختلفة بنويماً من مثبطات أنزيم مرجعة الألدوز Aldose-Reductase Inhibitors التي تثبط هذه العملية، إن ارتباط الغلوكوز Glycation مع البروتينات البنوية وإنتاج نواتج نهائية متقدمة مرتبطة مع الغلوكوز وترسيبها في الأنسجة المختلفة إضافة إلى الأذية المحتملة المتوسطة بالجذور الحرة قد تشكل أساس بعض الشذوذات الوظيفية والبنوية في الاختلاطات السكرية. كذلك فإن زيادة المستقلبات الناتجة عن تحلل السكر ضمن الخلية تساهم في تعزيز اصطناع الداي أسيل غليسروال diacylglycerol الذي تم الربط بينه (عن طريق تفعيل كيناز البروتين C) وبين الشذوذات الوظيفية المختلفة المذكورة في (الجدول 32).

i

الجدول 32: أمراض الاختلاطات الوعائية والعصبية في الداء السكري، الآليات المحتملة.

التثاقص الكيميائية الحيوية لفرط سكر الدم:	
• الارتباط مع الغلوكوز بشكل غير أنزيمي Glycation.	• نقاد الإنوزيتول العنطلي داخل الخلية.
• الإجهاد التأكسدي-الإرجاعي.	• زيادة اصطناع الداي أسيل غليسروال.
• زيادة نشاط مسلك البولبول.	• زيادة نشاط أنزيم كيناز البروتين C.
الشذوذات الوظيفية:	
• الاضطرابات الديناميكية الدموية.	• خلل الوظيفة البطانية.
• شذوذات جريان الدم والتخثر.	• زيادة نفوذية الأوعية الشعرية.
• فرط ضغط الدم في الأوعية الدقيقة.	

ومهما تكن أثة التأثير المؤذي الناجم عن فرط سكر الدم المديد فقد تبين أنه كلما كان تركيز الجلوكوز الدم الإجمالي أقرب للحالة السوية كانت الشذوذات المذكورة في (الجدول 32) أقل عدداً وأخف شدة وظلّ حدوث انلازمات السريرية الناجمة عن اعتلال الأوعية الدقيقة والكبيرة.

DIABETIC RETINOPATHY

اعتلال الشبكية السكري

يعتبر اعتلال الشبكية السكري أشيع سبب للعمى عند البالغين بين عمر 30 و 65 سنة في الدول المتقدمة. وإن التخثير الضوئي للشبكية معاملة فعالة إذا أُجري في مرحلة باكراً نسبياً عندما يكون المريض عادة ما زال خالياً من الأعراض. وهذا يعني أن الفحص الدوري لغير العين مع توسيع الحدقتين بشكل كامل أمر إلزامي عند كل للمرضى السكريين.

A. الأمراض:

يؤدي فرط سكر الدم إلى زيادة الجريان الدموي الشبكي والاستقلاب وله تأثيرات مباشرة على الخلايا البطانية الشبكية وما حول الخلايا والتي يؤدي فقدانها إلى إضعاف التنظيم الذاتي الوعائي. وتكون النتيجة حدوث جريان دموي غير مسيطر عليه. يزيد إنتاج المواد الفعالة وعائياً Vasoactive وتكاثر الخلايا البطانية، وهذا ما يؤدي إلى انغلاق الأوعية الشعرية. تؤدي هذه العملية إلى نقص أكسجة مزمن في الشبكية وتحريض إنتاج عوامل النمو بما فيها عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor. يعمل VEGF عن طريق كيناز البروتين C على تثبيع نمو الخلايا البطانية (مسبباً تشكل أوعية جديدة) ويزيد النفوذية الوعائية (مسبباً أذية نضحية Exudative Damage).

B. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية المميزة لاعتلال الشبكية السكري مذكورة في (الجدول 33). ويتنوع حدوث هذه المظاهر عند المرضى المختلفين، وتعتبر شذوذات السرير الوعائي الشعري التي لا تشاهد سريرياً أبكر هذه الأفات وهي تشمل توسع وانغلاق الأوعية الشعرية.

1. أمهات الدم المجهرية Microaneurysms:

تكون أمهات الدم المجهرية في معظم الحالات أبكر شذوذ سريري يمكن تحريره. وتبدو على شكل بقع دقيقة متفرقة مدورة ذات لون أحمر داكن قرب الأوعية الشبكية لكنها منفصلة عنها (انظر الشكل A17). تبدو أمهات الدم وكأنها نزوف دقيقة لكن الصور المأخوذة بعد حقن مستحضرات للشبكية تظهر أنها في الحقيقة أمهات دم دقيقة تشأ بشكل رئيسي من النهاية الوريدية للأوعية الشعرية قرب مناطق السداد الشعري الدموية.

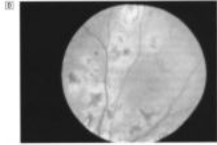
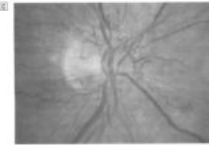
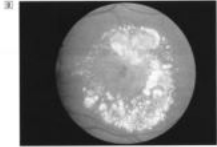
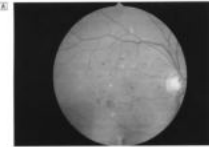


الجدول 33: المظاهر السريرية لاعتلال الشبكية السكري.

- أمهات الدم المجهرية.
- النزوف الشبكية.
- التضخعات.
- بقع القطن والصوف.
- التبدلات الوريدية.
- تشكل أوعية جديدة.
- النزف أمام الشبكية.
- نزف الزجاجي.
- التليف.

2. النزوف Haemorrhages

تحدث هذه النزوف بشكل وصفي في الطبقات العميقة للشبكية ولهذا تكون مدورة وذات شكل منتظم وتوصف بأنها نزوف نقطية dot (انظر الشكل A17). قد يكون من الصعب تمييز النزوف الصغيرة عن أمهات الدم المجهرية وغالباً ما يتم جمع الاثنين معاً بعبارة (بقع ونقط dots and blots). قد تحدث أيضاً النزوف السطحية ذات الشكل اللهبى خاصة إذا كان المريض مصاباً بفرط ضغط الدم.



الشكل 17: أمثلة عن إصابة العين في الداء السكري. A: اعتلال الشبكية السكري الخلفي يظهر وجود النزوف النقطية والتلفعية مع القليل من التضخعات القاسية. B: اعتلال البقعة السكري مع وجود حلقة من التضخعات تحيط بالبقعة. C: اعتلال الشبكية السكري التكاثري يظهر وجود أوعية جديدة في الحواف العلوية والسفلية للقرص البصري. D: نديات التخثر الضوئي في الشبكية المعالجة بواسطة الليزر.

3. النضجات *Exudates*

وهي مميزة لاعتلال الشبكية السكري ويختلف حجمها من بقع صغيرة إلى لملخات كبيرة متحدة، وتميل للحدوث بشكل خاص في المنطقة المحيطة بالبقعة Perimacular (انظر الشكل B17). تتجم هذه النضجات عن تسرب البلازما من الشعيرات الشبكية الشاذة وتغطي مناطق التنكس العصوني.

4. بقع القطن والصوف *Cotton Wool Spots*

تشابه هذه الآفات البقع المشاهدة في قرط ضغط الدم وتحدث أيضاً بشكل خاص ضمن مسافة من القرص البصري قدرها خمسة أضعاف قطر القرص. وهي تمثل انسدادات شريانية مسببة إقفار الشبكية لذلك تعتبر مظهراً لاعتلال الشبكية السكري قبل التكاثري. وتشاهد غالباً في اعتلال الشبكية المثيري بسرعة أو مترافقة مع قرط ضغط الدم غير الضبوط.

5. شذوذات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية

إن شذوذات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية (IRMA) هي أوعية شعرية متوسعة متعرجة تمثل الأوعية الشعرية السالكة المتبقية في منطقة انسدت معظم الأوعية الشعرية فيها.

6. تشكل الأوعية الجديدة (التوسع الحديث) *Neovascularisation*

قد تنشأ الأوعية الجديدة من الدوران الوريدي المتوضع على القرص البصري أو الشبكية استجابة لمناطق الإقفار الشبكي. إن أبكر مظاهرها هو الحُزيمات Tufts الناعمة من الأوعية الدقيقة التي تشكل أقواساً على سطح الشبكية (انظر الشكل C17). ومع نمو الأوعية الجديدة فقد تمتد للأمام باتجاه الجسم الزجاجي. تكون هذه الأوعية هشة ونفوذة وقابلة للتمزق مسببة نزهاً قد يكون داخل الشبكية أو أمام الشبكية (تحت الجسم الزجاجي) أو داخل الزجاجي. وتعرض المواد التصليية المتسربة من هذه الأوعية الجديدة حدوث تفاعل نسيجي ضام والنهاب الشبكية التكاثري Retinitis Proliferans الذي يظهر في البداية على شكل ضباب غيمي أبيض اللون بين شبكة الأوعية الجديدة. ومع امتداد النهاب الشبكية التكاثري فإن الأوعية الجديدة قد تتمدد وتغطي الشبكية المحيطة بصفيحة بيضاء كثيفة. وفي هذه المرحلة يكون النزف أقل شيوعاً لكن قد يحدث انفصال الشبكية بسبب تقلص الالتصاقات بين الزجاجي والشبكية.

7. التبدلات الوريدية

تشمل هذه التبدلات التوسع الوريدي (وهو مظهر ميكرو يدل على الأرجح على زيادة الجريان الدموي) والتبدلات الخرزية Beading (تبدلات في قطر الأوردة تشبه التقاطق) وزيادة التعرج متضمنة (البحيرات الملتفة Oxbow Lakes) أو العرى Loops. وتشير هذه التبدلات الأخيرة على توقف الإرواء الشعري الواسع وهي مظهر لاعتلال الشبكية قبل التكاثري المتقدم.

C. التصنيف Classification

إن تصنيف اعتلال الشبكية التكاثري بناء على إنذار الرؤية واستطرابات الإحالة إلى الاختصاصي مبين في الجدول (34).

إن أمهات الدم المجهرية وشذونات الأوردة والنزوف الطخية الصغيرة والنضجات المتوضعة في المحيط لا تؤثر على الرؤية إلا إذا ترافقت مع وذمة البقعة في منطقة البقعة أو ما حولها وهذا الأمر ليس من السهل تحريره بتطهير العين لكن يجب الشك به خاصة إذا كان هناك ضعف في حدة الإبصار مترافق مع اعتلال الشبكية المحيطي غير التكاثري دون موجودات مرضية ملحوظة أخرى.

الجدول 34: تصنيف اعتلال الشبكية السكري اعتماداً على إنذار الرؤية.		
نمط اعتلال الشبكية	الإنذار	العمل المطلوب
اعتلال الشبكية غير التكاثري دون اعتلال البقعة:		
التوسع الوريدي: المحيطي: أمهات الدم المجهرية. النزوف الطخية. النضجات.	لا يوجد تهديد مباشر للمرئية.	تعزيز ضبط غلوكوز الدم والشحوم وضغط الدم. التصحية بإيقاف التدخين والإقلاع عن تناول الكحول. المراقبة الدقيقة، أي إجراء تطهير قعر العين مع توسيع الحدقتين كل 6-12 شهراً. استشارة الأخصائي إذا زادت سرعة الترقق بشكل هام.
اعتلال البقعة:		
النضح. النزف. الإقفار. وذمة البقعة.	مهدد للمرئية.	استشارة رأي الأخصائي. المراجعة العينية لعوامل الخطورة وضبط سكر الدم وضغط الدم ومستويات الشحوم.
اعتلال الشبكية قبل التكاثري:		
العري الوريدي مع منظر الخرز مجموعات أو صفائح من أمهات الدم المجهرية والنزوف الطخية الصغيرة و/أو النزوف الشبكية الكبيرة. شذونات الأوعية الدقيقة داخل الشبكية. بقع القطن والصوف متعددة. وذمة البقعة مع نقص القدرة البصرية. النضجات حول البقعة مع أو دون وجود نزوف شبكية من أي حجم.	مهدد للمرئية.	استشارة رأي الأخصائي. في هذه المرحلة قد يؤدي التخفيض السريع لغلوكوز الدم إلى تفاقم اعتلال الشبكية بشكل حاد مع ظهور بقع القطن والصوف وزيادة عدد النزوف. وقد يكون من الأسلم تخفيض غلوكوز الدم بالتدريج على مدى عدة شهور.
اعتلال الشبكية التكاثري:		
النزف أمام الشبكية. تشكل أوعية جديدة. النثف. اعتلال البقعة النضجي.	مهدد للمرئية.	إن المراجعة السريعة والمعالجة الفورية من قبل الأخصائي أمر إلزامي.

قد تكون الأوعية الجديدة لا عرضية حتى تحدث الأعراض البصرية من وجود العوائم Floaters أو فقد الرؤية الحاد الناجم عن نزف الزجاجي أو النزف أمام الشبكية، ورغم أن هذا النزف يشفى عادة فإن خطر التمسك يكون رهنفاً، وكلما كان النزف أكثر تواتراً كان الشفاء أقل وأبطأ. قد يتداخل النسيج الليفي بشكل خطير مع الرؤية عن طريق حجب الشبكية و/أو إحداثه نزفاً شبكياً إضافياً و انفصلاً في الشبكية.

D. الوقاية:

1. ضبط سكر الدم:

إن ضبط سكر الدم الجيد خاصة في السنوات الأولى بعد تطور الداء السكري ينقص خطر تطور اعتلال الشبكية. إن التشخيص الباكر الذي تتبعه معالجة فعالة أمر هام خاصة عند مرضى النمط 2 من الداء السكري حيث يراجع 30% منهم باعتلال شبكية موجود مسبقاً وعند آخرين لا يتم تشخيص اعتلال الشبكية إلا عندما يتم تحويل المريض للطبيب الاختصاصي بعد سنوات من المعالجة غير الفعالة للنمط 2 من الداء السكري. يحرص فرط سكر الدم فرط الإرواء Hyperperfusion في الشبكية لذلك فإن التخفيض السريع لغلوكوز الدم قد يسبب تدهوراً بدئياً لاعتلال الشبكية بسبب إحداثه لنقص ثروية نسبي ولهذا السبب يجب أن يكون تحسين ضبط سكر الدم بشكل متدرج. إن معدل ترقى اعتلال الشبكية ما يزال أبطأ بشكل هام عند المرضى المعالجين بشكل مكثف مقارنة مع مجموعة الشاهد الموافقة. وإن تخفيض ضغط الدم له فائدة مثبتة عند المرضى المصابين بفرط ضغط الدم.

2. التحري Screening:

إن التحري المنتظم عن اعتلال الشبكية أمر ضروري عند كل المرضى السكريين لكن له أهمية خاصة عند المرضى الذين لديهم عوامل خطورة، وتشمل هذه العوامل البداية الباكرة للداء السكري وطول مدته وفرط ضغط الدم والاضطراب السيئ لسكر الدم والحمل واستخدام حبوب منع الحمل الفموية والتدخين واستهلاك الكحول الشديد ووجود دلائل على اعتلال الأوعية الدقيقة في مكان آخر خاصة عند المرضى المصابين باعتلال الأعصاب والبيئة البيروثينية. يجب إجراء التحري من قبل أشخاص مدربين وفق برنامج منظم ومدقق ويمكن للطبيب الممارس العام أن يقوم بإجراء التحري إذا كان له خبرة كافية أو يجريه مصصح البصر Optometrist المدرب. إن الخيارات المفضلة هي أنظمة التصوير الرقمي أو تطوير العين بواسطة الفحص المجهرى البيولوجي المجسم Stereo Biomicroscopy. وتبقى المشكلة أن العديد من الأشخاص المصابين بالداء السكري لا يحضرون لإجراء التحري وبالتالي لا يخضعون للإشراف الدوري.

E. التدبير:

يمكن معالجة اعتلال الشبكية التكاثري واعتلال الشبكية غير التكاثري الشديد بواسطة التخثير الضوئي الشبكي الذي أظهر أنه ينقص فقد الرؤية الشديد بنسبة 85% واعتلال البقعة بنسبة 50%.

يستخدم التخثير الضوئي من أجل:

- تخريب مناطق الإقفار الشبكي (حيث يعتقد أن هذه المناطق تلعب دوراً رئيسياً في تطور تكون الأوعية الجديدة) وإنقاص إنتاج عامل النمو (مثل VEGF).
- القيام بسد تسرب أمهات الدم المجهوية وإنقاص وذمة البقعة.
- القيام بسد الأوعية الجديدة مباشرة على سطح الشبكية (ولكن ليس على القرص البصري).

يستخدم التخثير الضوئي بليزر الأرجون الأخضر عادة للتخثير الضوئي الشامل للشبكية لكن الليزر ثنائي الصمام Diode Laser يستخدم أيضاً لعلاج وذمة البقعة. إن هذا الإجراء البسيط يمكن أن يجري تحت التخدير الموضعي وهو ذو مخاطرة قليلة إذا أجري بأيدٍ خبيرة ويمكن أن يكون فعالاً جداً. يؤدي التخثير الضوئي الشامل للشبكية إلى التخلص من الأوعية الجديدة مع المحافظة على الرؤية. عند نسبة تصل إلى 90% من المرضى الذين لديهم أوعية جديدة على الشبكية و/أو القرص البصري، كذلك تعالج وذمة البقعة بنجاح عند العديد من المرضى بواسطة المعالجة اليوزية بالليزر. يجب مراقبة المرضى بانتظام لتتحري عن تطور المزيد من الأوعية الجديدة و/أو اعتلال البقعة. قد تسبب ندبات التخثير الضوئي الشديد فقداناً هاماً لمساحة الرؤية وهذا قد يتداخل مع القدرة على القيادة وينقص الرؤية الليلية.

يمكن اللجوء لاستئصال الزجاجية Vitrectomy أيضاً في بعض الحالات المخشاة عند المصابين إصابة عينية سكرية شديدة الذين يكون فقد الرؤية لديهم ناجماً عن نزف الزجاجية المتكرر الذي لم يتراجع أو عن انفصال الشبكية التالي لالتهاب الشبكية التكاثري.

قد تتراعى الأنماط الأكثر شدة من اعتلال الشبكية مع تطور أوعية جديدة على السطح الأمامي للقرحنية (احمرار القرحنية Rubeosis Iridis). وهذه الأوعية قد تسد زاوية النزع في العين موقفة تدفق الخلط المائي ومسببة الزرق الثاني. إن طريقة التدبير الرئيسية هي الوقاية من امتداد الاحمرار بواسطة التخثير الضوئي المبكر الشامل للشبكية.

الأسباب الأخرى لفقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري:

OTHER CAUSES OF VISUAL LOSS IN PEOPLE WITH DIABETES:

ينجم حوالي 50% من فقد الرؤية عند الأشخاص المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري عن أسباب أخرى غير اعتلال الشبكية السكري وتشمل هذه الأسباب تنكس البقعة المرتبط بالعمر وانسداد الوريد الشبكي والانسداد الشرياني الشبكي واعتلال العصب البصري الإقفاري غير الشرياني والزرق. وهذه الحالات يجب توقعها عند هذه المجموعة من المرضى لأنها ترتبط مع عوامل الخطورة الوعائية القلبية (مثل فرط ضغط الدم وفرط شحميات الدم والتدخين) التي تكون شائعة عند المرضى المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري.

الساد (Cataract)

الساد هو وجود عتامة دائمة في العدسة ويعتبر أشيع سبب لتدهور الرؤية عند الكهول. لتتسبك العدسة تحدث عتامة فيها مع تقدم العمر وتؤدي الأذية الاستقلابية المتزايدة على العدسة عند الأشخاص السكريين إلى تسريع هذه التغيرات وحدوثها بشكل بالكر. وفي حالات نادرة جداً يحدث نمط من الساد نوعي للداء السكري عند المرضى الشبان المصابين بالداء السكري غير المضبوط بشكل جيد ويدعى هذا النمط ساد رقاقة الثلج - Snow Flake Cataract وهو لا يؤثر على الرؤية عادة لكنه يعمل لجعل فحص قعر العين صعباً.

إن استقلابات استخراج الساد مشابهة للاستقلابات عند الأشخاص غير السكريين وتعتمد على درجة ضعف الرؤية الناجم عن الساد. وهناك استقلاب آخر في الداء السكري وهو عدم القدرة على التقييم الكلي للقرع العين أو إجراء معالجة الشبكية بالليزر. إن طريقة استئصال الساد خارج المحفظة هي المفضلة في الداء السكري مع زرع عدسة داخل العين.

DIABETIC NEPHROPATHY

اعتلال الكلية السكري

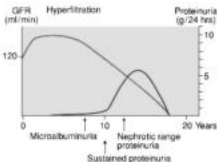
إن اعتلال الكلية السكري سبب هام للمراضة والوفيات. وهو الآن أحد أشيع أسباب الفشل الكلوي في المرحلة النهائية في الدول المتقدمة. وبما أنه يحدث مع باقي الاختلالات الوعائية الدقيقة والوعائية الكبيرة لذلك يكون التدبير صعباً عادة وتكون فوائد الوقاية كبيرة جداً.

يحدث اعتلال الكلية السكري عند حوالي 30% من المرضى المصابين بالنمط 1 من الداء السكري بعد (20 عاماً من الإصابة لكن الخطر بعد هذه الفترة يهبط إلى أقل من 1% سنوياً. ومنذ البداية لا يكون الخطر متساوياً عند كل المرضى (انظر الجدول 35). وتقرّر المعلومات الوبائية أن نسبة الحدوث الإجمالي في انخفاض بعد أن تحسنت معايير الضبط.

تم إظهار نمط ترقي الشذوذات الكلوية في الداء السكري تخطيطياً في (الشكل 18). إن أول التغيرات من الناحية الباثولوجية (تشاهد عند ظهور البيلة الألبومينية الزهيدة) هي تسبك الغشاء القاعدي الكببي وتراكم مادة الماتريس Matrix في مسراق الكلية Mesangium ويحدث لاحقاً ترسبات عقيدية (انظر الشكل 19) مميزة ويسوء تصلب الكبيبات (تتطور بيلة بروتينية غزيرة) حتى تفقد الكبيبات بشكل متّرق وتدهور الوظيفة الكلوية.

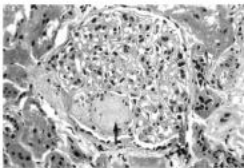
الجدول 35: عوامل الخطورة لتطور اعتلال الكلية السكري.

- الضيق الشرياني لغلوكوز الدم.
- طول مدة الإصابة بالداء السكري.
- وجود اختلالات وعائية دقيقة أخرى.
- الإثنية Ethnicity (مثل العروق الآسيوية، هنود البهاما).
- قرح ضغط الدم الموجود مسبقاً.
- القصة العائلية لاعتلال الكلية السكري.
- القصة العائلية لقرح ضغط الدم.



الشكل 18، القصة الطبيعية لاعتلال الكلية السكري. يحدث خلال السنوات القليلة الأولى من الإصابة بالتمتع 1 من الداء السكري فرط الترشيح Hyperfiltration الذي يتعذر بشكل خفيف وثابت للعودة إلى قيمته السوية بعد 10 سنوات تقريباً، تحدث بيلة بروتينية ثابتة بعد حوالي 10 سنوات وتصل إلى المجال التفروزي عند السنة 14 تقريباً. وتستمر الوظيفة الكلوية بالانحدار وتصل إلى المرحلة النهائية في السنة 16 تقريباً.

تعتبر البيلة الألبومينية الزهيدة (انظر الجدول 36) مشعراً هاماً لخطر تطور اعتلال الكلية السكري الواضح رغم أنها توجد أيضاً في حالات أخرى. ولهذا السبب يعول على البيلة الألبومينية الزهيدة كمشعر لاعتلال الكلية السكري بشكل أكبر خلال 10 سنوات من الإصابة بالتمتع 1 من الداء السكري (سوف تتطور غالبية الحالات إلى اعتلال كلوي واضح خلال 10 سنوات أخرى). في حين يعول عليها بشكل أقل عند المرضى الكهول المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري الذين قد تكون البيلة الألبومينية الزهيدة ناجمة عندهم عن أمراض أخرى. إن البيلة الألبومينية المتزايدة بسرعة أو المتوافقة مع فرط ضغط الدم أكثر احتمالاً لأن تكون ناجمة عن اعتلال الكلية السكري الباكر.



الشكل 19، تصلب الكبيبات السكري العنقودي. يوجد تسمك في الأغشية القاعدية مع امتداد عمسراق الكبيسة وعقيدة كيميلستيل-ويلسون (المهم).



الجدول 36: التحري عن البيلة الألبومينية الزهيدة.

<ul style="list-style-type: none"> • تكشف اعتلال الكلية في النمط 1 من الداء السكري. وهي مشعر مستقل لمرض الأوعية الكبيرة في النمط 2 من الداء السكري. • تشمل عوامل الخطورة زيادة ضغط الدم وضبط سكر الدم السيئ والتدخين. • تقاس على شكل معدل طرح الألبومين (AER) بما يعادل 20-200 ميكروغرام/دقيقة (30-300 ملغ/24 ساعة). وتحتاج إلى جمع البول خلال فترة محددة (خلال الليل أو خلال 24 ساعة). • يمكن لعينة البول العشوائية أن تقدر نسبة الألبومين البولي إلى كرياتينين البول (3-30 ملغ/ملمول) (القيم الشاذة: الذكر < 2.5 والأنثى < 3.5).
<p>عند من يجري التحري،</p> <ul style="list-style-type: none"> • يتم إجراء التحري في النمط 1 من الداء السكري سنوياً ابتداءً من السنة الخامسة بعد التشخيص. • يتم إجراء التحري في النمط 2 من الداء السكري سنوياً ابتداءً من وقت التشخيص.
<p>الاختبارات الشاذة،</p> <ul style="list-style-type: none"> • تأكد من عدم القيام بتمرين مجهود حديث (24 ساعة) أو وجود الحمى أو قصور القلب أو الخمج البولي أو التهاب البروستات أو الحصى. • تأكد من المراقبة مرتين خلال 3-6 شهور. • ابحث عن وجود فرط ضغط الدم (أو زيادة ضغط الدم ضمن المجال الطبيعي).

إذا وجد دليل على اعتلال الكلية الوشيك فإنه يجب بذل جهود كبيرة لإنقاذ خطر تقدم الحالة عن طريق:

- تحسين ضبط غلوكوز الدم.
- إنقاص ضغط الدم بشكل هجومي.
- البدء بالمعالجة بمضبط الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE-I) (انظر جدول EBM).

أظهرت مضطبات ACE أنها ذات فوائد أكبر من مجرد تخفيض ضغط الدم الذي يمكن الحصول عليه استخدام أدوية أخرى. وقد أظهرت دراسات حديثة فوائد مماثلة باستخدام ضوادر Antagonists مستقبل الأنجيوتنسين II. قد يكون هناك مشاكل خاصة عند استخدام أي منها في اعتلال الكلية السكري بسبب فرط بوتاسيوم الدم وتضيق الشريان الكلوي. ويمكن أن تكون ضوادر الكالسسيوم غير الندي هيدروبيريدين (الدلتيازيم - القبراباميل) بدائل مناسبة في مثل هذه الحالات.

يصبح ضبط السكري صعباً مع ترقى اعتلال الكلية ويجب منع المعالجة بالميتفورمين عندما يصبح كرياتينين المصل أعلى من 150 ميكرومول/ل لأن خطر الحماض اللبني يزداد، ويجب استبدال مركبات السلفونيل يوريا طويلة التأثير بالأدوية قصيرة التأثير التي يتم استقلالها أكثر من طرحها.

EBM

البيلة الألبومينية الزهيدة – دور مضطبات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين:

تشير البيلة الألبومينية الزهيدة في النمط 1 من الداء السكري إلى وجود اعتلال الكلية السكري. ويجب أن تعالج بمضطبات ACE بصرف النظر عن كون ضغط الدم مرتفعاً أم لا.

قد تقيد معالجة الإعاضة الكلوية المرضى المصابين بالداء السكري في مرحلة أبكر من باقي المرضى المصابين بالفشل الكلوي في المراحل النهائية. رغم أنها قد تشكل صعوبات إضافية. إن زرع الكلية يمكن أن يحسن الحياة بشكل دراماتيكي عند العديد من المرضى رغم استمرار ترقى مرض الأوعية الدموية الكبيرة المسبب لقصور القلب ومرض الأوعية المحيطية وكذلك استمرار مرض الأوعية الدموية الدقيقة المسبب لاعتلال الأعصاب واعتلال الشبكية. إن ترقى اعتلال الكلية السكري التاكس في الطعم الغيري Allograft ببطء جداً عادة ولا يشكل مشكلة خطيرة. إن مرض القلب الإكليلي هو السبب الرئيسي للموت. يمكن لزراعة البنكرياس (الذي يجري عادة بنفس الوقت الذي يجري فيه زرع الكلية) أن يؤدي إلى الاستغناء عن الأنسولين كما يمكن له أن يبطئ أو يعكس مرض الأوعية الدقيقة لكن التزويد بالأعضاء محدود جداً وهذا الإجراء متوافر لعدد قليل فقط.

DIABETIC NEUROPATHY

اعتلال الأعصاب السكري

إن اعتلال الأعصاب السكري اختلاط شائع وبأكثر نسبياً يصيب حوالي 30٪ من مرضى الداء السكري. ورغم أنه قد يسبب عجزاً شديداً عند بعض المرضى فإنه يكون لا عرضياً عند غالبية المرضى. وهو يحدث مثل اعتلال شبكية السكري نتيجة للاضطراب الاستقلابي ويرتبط انتشاره مع مدة الداء السكري ودرجة الضغط الاستقلابي. ورغم وجود أدلة على إصابة الجذلة العصبية المركزية في الداء السكري طويل الأمد فإن التأثير السريري للداء السكري يتظاهر بشكل رئيسي في الجذلة العصبية المحيطية.

A. الباثولوجيا:

إن المظاهر الباثولوجية الرئيسية المذكورة في (الجدول 37)، وهي يمكن أن تحدث في الأعصاب الحركية أو الحسية أو المستقلة.

B. التصنيف:

تم وضع تصنيف مختلفة لاعتلال الأعصاب السكري. ويظهر (الجدول 38) أحد هذه التصنيفات. ولا يوجد من هذه التصنيفات المفترضة ما هو مرض بشكل كامل لأن الأعصاب الحركية والحسية والمستقلة قد تصاب بتشاركات مختلفة وبالتالي تحدث متلازمات سريرية مختلطة عادة.



الجدول 37. اعتلال الأعصاب السكري – الباثولوجيا النسيجية.

- التنكس المحواري للألياف الميالينية (النخاعية) وغير الميالينية.
- الباكر: انكماش المحاور.
- المتأخر: التثخن المحواري. التجدد.
- تسكك السطح القاعدية لخلايا شوان.
- زوال الميالين النخاعي والطحني.
- تسكك الغشاء القاعدي والخثرات الدقيقة في الأوعية الشعرية داخل العصب.



الجدول 38: تصنيف اعتلال الأعصاب السكري.

اعتلال الأعصاب الجسدية Somatic:	
• اعتلال الأعصاب Polyneuropathy:	
المتناظر: يكون حسياً وفاسياً بشكل رئيس.	
غير المتناظر: يكون حركياً ودائياً بشكل رئيس (يشمل الضمور العضلي).	
• اعتلال العصب الأحادي (يشمل التهاب الأعصاب المتعددة).	
اعتلال الأعصاب الحشوية (المستقلة):	
• المريقة Sudomotor.	• القلبية الوعائية.
• المريقة للخطر الوعائي Vasomotor.	• المعدية المعوية.
• الحديقة.	• البولية التناسلية.

C. المظاهر السريرية:

1. اعتلال الأعصاب الحسية المتناظر Symmetrical Sensory Polyneuropathy:

غالباً ما يكون لاعتراضياً، وأشيع العلامات التي تشاهد بالفحص السريري هي نقص إدراك حس الاهتزاز في القسم القاصي واختلال كل أشكال الحس الأخرى يأخذ توزع الجيوب والقفاز وفقد المنعكسات الوترية في الطرفين السفليين، تسيطر الشذوذات الحسية على الصورة السريرية وتشمل الأعراض المذل Paraesthesia في القدمين ونادراً في اليدين والألم في الطرفين السفليين (ألم كليل موجه و/أو طاعن، يسوء في الليل ويشعر به بشكل رئيسي في الوجه الأمامي للساقين) وحس الحرق في أخمص القدمين وفقد الحس الجلدي والمشية الشاذة (تكون على قاعدة واسعة بشكل شائع) وتترافق غالباً مع حس التمل (الاحمرار) في القدمين. يتطور ضعف العضلات وهزالها في الحالات المتقدمة فقط لكن خلل وظيفة الأعصاب الحركية تحت السريري أمر شائع.

قد تصبح أصابع القدم مطلية مع هزال العضلات بين العظام وهذا يؤدي إلى زيادة الضغط على الوجوه الأخمصية لبرؤوس أمشاط القدم مع تطور أتمان جلدية في هذه المناطق وفي نقاط الضغط الأخرى. تظهر الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية بطء النقل الحسي والحركي وتكون اختبارات التحسس للاهتزاز والعتبات الحرارية شاذة. يسبب اعتلال الألياف العصبية الصغيرة المنتشر تغييراً في إدراك الألم والحرارة وتترافق مع اعتلال الأعصاب المستقلة العرضي وتشمل المظاهر المميزة قرحات القدم والاعتلال القفصلي العصبي لشاركوت Charcot Neuroarthropathy.

2. اعتلال الأعصاب الحركية السكري غير المتناظر Asymmetrical motor diabetic neuropathy:

يسمى أحياناً الضمور العضلي السكري Diabetic Amyotrophy وهو يتظاهر على شكل ضعف شديد ومترق مع هزال العضلات الدائرية في الطرفين السفليين (وأحياناً في الطرفين العلويين)، وهو يترافق بشكل شائع مع ألم شديد يتم الشعور به بشكل رئيسي في الوجه الأمامي للساق كما أن فقد الحس Hyperaesthesia والمذل شائعان. قد يحدث في بعض الأحيان أيضاً فقد واضح في الوزن (الدنف الاعتلائي العصبي Neuropathic Cachexia). قد يمرض المريض علناً بشدة وقد لا يكون قادراً على النهوض من فراشه. يمكن أن تقيب المنعكسات الوترية في المناطق

المصابة. وقد تكون الاستجابات الألمعية بالانسياس في بعض الأحيان كما يرتفع بروتين السائل الدماغي الشوكي غالباً. يعتقد أن هذه الحالة تشمل حدوث احتشاء حاد في العصبونات الحركية السفلية في الضفيرة القطنية عجزية. ويجب نفي الآفات الأخرى التي تصيب هذه الضفيرة مثل الأورام وداء القرص القطني. ورغم أن الشفاء يحدث عادة خلال 12 شهراً فإن بعض العجز يصبح دائماً. إن التدبير داعم بشكل رئيسي.

3. اعتلال العصب الأحادي *Mononeuropathy*

قد تتأثر الوظيفة الحسية أو الحركية ضمن عصب وحيد محيطي أو قحفي وعلى العكس من التروفي البطيء لاعتلال الأعصاب المستقلة واعتلال الأعصاب المتناظر القاسي فإن اعتلالات الأعصاب الأحادية تكون شديدة وسريعة البداية وهي تشفى في النهاية. أشيع الأعصاب التي تصاب هي العصبان القحفيان الثالث والسادس ويؤدي ذلك إلى الشفع، والعصب الوركي والعصب القحذي. وفي حالات نادرة تؤدي إصابة أعصاب وحيدة أخرى إلى الخزل Paresis والمثل في الصدر والجذع (اعتلال الجذور العصبية الجذعية *Truncal Radiculopathies*). تصيب الشلوال الناجمة عن انضغاط العصب بشكل شائع العصب المتوسط وتعطي الصورة السريرية لمتلازمة انضغاط نلق الرسغ. ويصاب العصب الزندي بشكل أقل شيوعاً. يسبب انضغاط العصب المأبضي الوحشي أحياناً هبوط القدم.

4. اعتلال الأعصاب المستقلة *Autonomic neuropathy*

لا يترافق اعتلال الأعصاب المستقلة بالضرورة مع اعتلال الأعصاب الجسدية المحيطية. قد تصاب بشكل بارز الأعصاب الودية أو اللاودية في جهاز واحد أو أكثر. ورغم أن اعتلال الأعصاب المستقلة يمكن أن يصيب فعلياً كل أجهزة الجسم عند مريض واحد. لكن تميل الإصابة لأن تكون متفرقة. إن الأعراض والعلامات الناجمة عن اعتلال الأعصاب المستقلة للأجهزة المختلفة مذكورة في (الجدول 39). أما اختبارات الوظيفة المستقلة فمذكورة في (الجدول 40). إن علاقة تطور اعتلال الأعصاب المستقلة مع الضبط الاستقلالي السيء أقل وضوحاً من اعتلال الأعصاب الجسدية ونادراً ما يؤدي تحسين الضبط الاستقلالي إلى تحسين الأعراض. يموت 30-50٪ من المرضى خلال 10 سنوات من تطور الأعراض الواضحة لاعتلال الأعصاب المستقلة ومعظم الوفيات تنجم عن التوقف القلبي التنفسي المفاجئ الذي لا يعرف سببه. إن المرضى الذين لديهم هبوط ضغط الدم الوضعي (هبوط الضغط الانقباضي بمقدار 20 مل زئبقي أو أكثر عند الوقوف من وضعية الاستلقاء) لديهم أعلى نسبة وفيات لاحقة.

5. خلل وظيفية النوع *Erectile dysfunction*

يصيب فشل التعوط (العانة Impotence) 30٪ من الذكور المصابين بالداء السكري ويكون غالباً متعدد العوامل. ورغم أن اعتلال الأعصاب والأسباب الوعائية شائعة فإن العوامل السيكولوجية بما فيها الاكتئاب والقلق وتقص الشيق Lipido قد تكون مسؤولة جزئياً. قد يسبب الكحول والأدوية الخافضة لضغط الدم مثل المدرات الثيازيدية وضواء المستقبلات الأدرينية بيتا (حاصرات β) خلل الوظيفة الجنسية وفي حالات نادرة قد يكون لدى المريض سبب صماوي مثل نوز التستوستيرون أو فرط بروتاكتين الدم.

D. التدبير

إن تدبير اعتلالات الأعصاب المحيطية الحسية الحركية والمستقلة مذكور باختصار في (الجدول 41).



الجدول 39: المظاهر السريرية لاعتلال الأعصاب المستقلة.

القلبية الوعائية،
• هبوط ضغط الدم الوضعي.
• تسرع القلب أثناء الراحة.
• سرعة القلب الثابتة.
المعدية المعوية،
• عسر البلع الناجم عن وني Atony المري.
• امتلاء البطن والغثان والإقياء والسكري غير الثابت بسبب تأخر إفراغ المعدة (الخلل المعدي Gastroparesis).
• إسهال ليلى ٤ سلس برازي.
• إمساك بسبب وني الكولون.
البولية التناسلية،
• صعوبة التبول، سلس البول، الخمج المتكرر الناجم عن المثانة الوتية.
• العناية والدفق الرجوعي.
العارفة،
• التعرق الذوقي Gustatory Sweating.
• التعرق الليلى دون نقص سكر الدم.
• اللاعرقية، شقوق في القدمين.
الغيرة لقطر الأعوية (الوعائية الحركية)،
• الشعور بالبرودة في القدمين بسبب فقد الاستجابات المغيرة لقطر الأعوية في الجلد.
• ونمة الأجزاء الدائية ناجمة عن فقد اللقوية المغيرة لقطر الأعوية وزيادة اللقودية.
• تشكل الفقاعات.
الحدقية،
• نقص حجم الحدقة.
• عدم الاستجابة لموسعات الحدقة.
• تأخر أو غياب الاستجابة للضوء.



الجدول 40: اختبارات الوظيفة القلبية الوعائية المستقلة.

اختبارات المنعكس القلبي الوعائي البسيطة،
• اختلاف سرعة القلب أثناء التنفس العميق.
• استجابة سرعة القلب للوقوف.
• تغيرات سرعة القلب أثناء مناورة فالسلطا.
اختبارات أخرى،
• تحسس المنعكس الضعفي باستخدام التحليل الطيفي لطاقة سرعة القلب.
• تحليل Time-domain لتبدلات سرعة القلب وضغط الدم.
• تقريسة MIBG (meta-iodobenzylguanidine) للقلب.



الجدول 4: تدبير اعتلالات الأعصاب المحيطية الحسية الحركية والمستقلة.

الحالة	التدبير
الألم والتشنج والتخبرص والتخبرص عن اعتلالات الأعصاب الجسدية المحيطية	المعالجة المركزة بالألمولين (ضبط سكر الدم الصارم). مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (الأميتريبتلين، الإيميبرامين). مضادات الاختلاج (الكاربامازيبين، الفينيتولين، الغابابنتين). الكابسايسين Capsaicin (موضعي).
هبوط ضغط الدم الوضعي	الجوارب الداعمة. الفلوندوكورثيزون. شادات Agonists للمستقبلات الأدرينية ألفا (الميدودرين)*. الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
خزل المعدة	شادات الدوبامين (الميتوكلوپراميد، الدومبيريدون). الإريثروميسين.
الإسهال	اللوبيراميد. المضادات الحيوية واسعة الطيف. الكلوئيدين. الأوك تريوليد.
الإمساك	المليينات المنبهة (سنا Senna). الفتشطرة الذاتية المنتظمة.
الثآليل الوائية	الأدوية مضادة الكولينايات (البروبانتيلين، البولدين)*. الكلوئيدين.
التعرق الشديد	الأدوية المضادة المسكارين (الفليكوپيرولات)*. مشيط الفوسفوداي أستيراز (السيلدينافيل Sildenafil). حقن البيافيرين أو البروستاغلاندين E1 (البروستاديل) ضمن الجسم الكهفي.
خلل وظيفة التعوط (العنانة)	أجهزة الانتفاخ المفرغة Vacuum Tumescence Devices. بدائل القضيب المزروعة. النسجعية السيكلوجية.

* يستخدم عند مرضى محددين فقط.

THE DIABETIC FOOT

القدم السكرية

تعتبر القدم مكاناً شائعاً للاختلالات عند المرضى المصابين بالداء السكري ولهذا السبب فإن العناية بها أمر له أهمية كبيرة. يظهر (الجدول 42) المظاهر السريرية للقدم السكرية.

إن النخر التمسجي في الأقدام سبب شائع لقبول المرضى السكريين في المشفى. وتكون مثل هذه القبولات مديدة وتنتهي غالباً بالبتير Amputation.

A. السبببات:

تحدث تقرحات القدم نتيجة للرض (غالباً ما يكون الرض عادياً) عند وجود اعتلال الأعصاب و/أو مرض الأوعية المحيطية مع الخمج الذي يحدث كظاهرة ثانوية تالية لتقرح البشرة الواقية، وفي معظم الحالات تكون التكونات الثلاثة متورطة لكن قد يكون اعتلال الأعصاب أو الإقفار بارزين في بعض الحالات. تمت المقارنة بين المظاهر السريرية لهذين التعمطين من القدم السكرية في (الجدول 42). يعتبر الإقفار الصرّف مسؤولاً عن القليل من قرحات القدم عند المرضى المصابين بالداء السكري، في حين تكون معظم القرحات ذات نمط اعتلائي عصبي أو عصبي-إقفاري.

إن العوامل الرئيسية المسؤولة عن تطور تقرحات القدم مبينة في (الشكل 20). وإن أشيع سبب للتقرح هو وجود صفيحة من الجلد المتثخن التي يحدث تحتها نخر الأنسجة ثم يبرز هذا التئخر في النهاية إلى السطح.

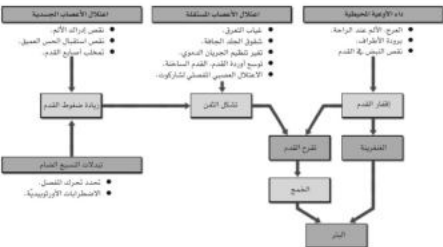
B. التشخيص:

يوضح (الجدول 43) العناصر الرئيسية للتدبير الطبي. إن أفضل من يزيل الجلد المتثخن بواسطة مشرط Scalpel هو أخصائي الأقدام Chiropodist عادة الذي لديه خبرة وتدريب في مشاكل القدم السكرية. إن المعالجة الفعالة للخمج الموضعي باستخدام المضادات الحيوية المناسبة أمر أساسي وقد نستمر بالمعالجة لفترات مديدة، وقد يكون من الصعب جداً التخلص من التهاب العظم والنقي، يمكن أن يؤدي الاعتلال المفصلي العصبي لشاركوت مع تخريب المفاصل إلى نشوء خطير، وقد يكون من الضروري إجراء تصوير الأوعية إذا كانت القدم ناقصة التروية أو كان شفاء القرحات بطيئاً جداً. وقد تكون وسائل تحسين ضبط سكر الدم ضرورية



الجدول 42: المظاهر السريرية للقدم السكرية.

اعتلال الأعصاب	الإقفار
الأعراض لا يوجد. المذل. الألم. التعل (الأحذران).	لا يوجد. المرج. الألم أثناء الراحة.
الأذية البينية القرحة. الانتان. الخراج. التهاب العظم والنقي. غفريّة الأصابع. مفصل شاركوت.	القرحة. الانتان. الغفريّة.



الشكل 20، الطوق التي تؤدي إلى تقرح القدم ويترافق داء القدم السكرية. تم إظهار العلاقات التبادلية بين العوامل المسببة والمظاهر السريرية الرئيسية.

لتحريض الشفاء.. وقد لا يكون بالإمكان تجنب البتر إذا وجد تخرب عظمي و/أو نسيجي شديد أو كان الألم الإقفاري في الطرف معنداً حتى أثناء الراحة وفشل إجراء جراحة وعائية استثنائية (تصنيعية) Vascular Reconstruction للطرف أو كان هذا الإجراء مستحيلًا بسبب إصابة الأوعية الدموية الكبيرة. ثم إعطاء معلومات إضافية حول تدبير المرض الشرياني المحيطي في فصل آخر ويظهر (الجدول 44) وسائل الوقاية.

الجدول 43: تدبير قرحات القدم السكرية.



- إزالة الجلد المتلف.
- معالجة الخمج.
- تجنب حمل الوزن.
- التأكد من الضغط الجيد للسكري.
- ضبط الوزن.
- إجراء تصوير الأوعية للتأكد من إمكانية إجراء الجراحة الوعائية التصنيعية عندما يستطع ذلك.



الجدول 44: القدم السكري، نقاط عملية.

- إن الوقاية هي أكثر الطرق فعالية في التعامل مع مشكلة التعرّج النسيجي في القدم السكري.
- إن خصائص الأقدام جزء مكمل للفريق السكري وذلك للتأكد من معالجة القدم الفعالة المنتظمة ولتنظيف المرضى حول كيفية العناية بأقدامهم.
- إن الأحذية المصنعة خصيصاً والمناسبة تقويمياً ضرورية لمنع نكس التعرّج وحماية أقدام المرضى المصابين بالاعتلال العصبي المحيطي لشاركوت.

الإشراف طويل الأمد

LONG-TERM SUPERVISION

الداء السكري اضطراب معقد تزداد شدته مع الزمن لذلك يجب رؤية الأشخاص المصابين بالداء السكري بفواصل منتظمة لبقية حياتهم إما في عيادة سكرية متخصصة أو من قبل طبيبهم العام إذا كان لديه اهتمام وتدريب خاصين بالداء السكري. ويظهر الجدول 45 قائمة الفحوصات المقررة في زيارات المتابعة. أما الفواصل بين الزيارات فتختلف بشكل واسع وتتراوح من زيارات أسبوعية أثناء الحمل إلى زيارات سنوية في حالة المرضى المصابين بالتمتع 2 من الداء السكري المضبوط جيداً.



الجدول 45: قائمة الفحوصات المقررة لمتابعة المرضى المصابين بالداء السكري.

وزن الجسم (مستعر كتلة الجسم).
تحليل البول.
• فحص عينة البول الصباحية للتحري عن الغلوكوز والأجسام الكيتونية والألومين (كل من البيلة الألبومينية الزهيدة والكبيرة).
ضيق سكر الدم.
• الخضاب الغلوكوزي (HbA1c).
• الإطلاع على سجل مراقبة غلوكوز الدم في المنزل.
نوب نقص سكر الدم.
• عدد النوب الشديدة (التي احتاج فيها المريض للمساعدة من الآخرين لعلاجها) وعدد النوب الخفيفة (التي تم علاجها ذاتياً من قبل المريض).
• الوقت الذي حدث فيه نوب نقص سكر الدم.
• طبيعة وشدة الأعراض.
الضغط الدموي (بوضعية الاستلقاء والوقوف).
فحص العين.
• حدة الإبصار (للقرب والبعد).
• تطهير العين (مع توسيع الحدقتين).
الطرفان السفليان.
• إدراك حس الاهتزاز واللمس الخفيف واستقبال الحس العميق.
• التشنجات الوترية.
القدمان.
• الجفاد المتقرن الذي يشير إلى مناطق الضغط.
• التقرح.
• الأظافر.
• الحاجة إلى طب الأقدام.
• التشنج.

إن السكري الهش "Brittle diabetes" لا يعتبر موجوداً بصورة عامة ويجب عدم تشجيع استخدام هذا المصطلح. وقد أظهرت معظم الدراسات أن هذه المشكلة (التي تصيب النساء الشابات بشكل رئيسي) ليست عملية ثولوجية لكنها تتوافق مع التلاعب المستمر بالمعالجة (إيقاف الأنسولين أو أخذ جرعات عالية) لإحداث الحمض الكيتوني السكري أو نقص سكر الدم الشديد الذي يحتاج للقبول في المشفى. إن هذا السلوك الجاذب للانتباه قد يكون تظاهرة لاضطراب سيكولوجي وهو صناعي وليس ظاهرة نوعية خاصة ببعض جوانب الداء السكري أو تديره عند الأشخاص المستعدين.

مشاكل خاصة في التدبير

SPECIAL PROBLEMS IN MANAGEMENT

PREGNANCY AND DIABETES

الحمل والداء السكري

A. مشاكل الحمل عند المصابات بالداء السكري Problems in Diabetic Pregnancy

قد يسبب فرط سكر الدم في بداية الحمل تشوهات جنينية كما أنه يحرض زيادة النمو الجسدي في مرحلة لاحقة من الحمل، يترافق الحمل عند النساء السكريات مع زيادة معدل الوفيات حول الولادة (أي الإملاس ووفيات الولدان خلال الأسبوع الأول من العمر)، وإن الأسباب الرئيسية لذلك هي الموت داخل الرحم في الثلث الثالث من الحمل والخداج (الناجم عن الحدوث العالي للمخاض الباكر العقوي والولادة المبكرة الانتقائية في محاولة لتجنب الموت داخل الرحم لاحقاً) ونقص وزن الولادة والتشوهات الخلقية. كذلك تكون رضوض الولادة أكثر شيوعاً بسبب زيادة حدوث ضخامة الحجم الشديدة عند الولدان.

تدبير الحمل عند النساء المصابات بداء سكري مثبت

إن كل المشاكل المذكورة سابقاً على علاقة مباشرة مع سوء الضبط الاستقلالي وتختفي بشكل كبير إذا تم المحافظة على مستوى سكر الدم قريباً من الطبيعي قبل وأثناء الإخصاب وخلال الحمل والولادة. يظهر (الجدول 46) الأهداف العلاجية وعناصر حمل المرأة السكرية الناجح.

B. السكري الحُملي Gestational Diabetes

يعرف السكري الحُملي بأنه فرط سكر الدم الذي يتم تشخيصه لأول مرة أثناء الحمل، وهو مشكلة شائعة. يحدث السكري الحُملي عند النساء اللواتي لديهن استعداد وراثي لحدوث الداء السكري وقد يكون على شكل النمط 1 أو النمط 2 من الداء السكري، قد لا يختفي فرط سكر الدم بعد الولادة، وهو لا يترافق فقط مع زيادة معدلات الوفيات حول الولادة والمرضاة الوليدة بل يترافق أيضاً مع الحدوث العالي للداء السكري السريري لاحقاً بنمطيه الأول والثاني عند الأم (قد تصل النسبة إلى 280 بعد 25 سنة من الولادة). إن جعل الاستقلاب سوياً سواء عن طريق المعالجة بالوسائل القوية فقط أو بشكل أشيع باستخدام معالجة إضافية على شكل الأنسولين ينقص من شأن الخطر على الجنين لكن تأثيره على إنقاص خطر تطور الداء السكري لاحقاً عند الأم أقل تأكيداً.



الجدول 46: تدبير الحمل عند النساء المصابات بداء سكري مثير.

<p>الاستشارة قبل الحمل</p> <ul style="list-style-type: none"> • يجب أن يتم التخطيط للحمل.
<p>قبل وإنشاء الإخصاب وخلال الحمل</p> <ul style="list-style-type: none"> • إعطاء حمض الفوليك. • المحافظة على ضبط صائم لسكر الدم أي يكون HbA1c قريباً من المجال غير السكري باستخدام حقن الأنسولين 3-4 مرات يومياً. • لا تكافح للوصول إلى سكر الدم السوي على حساب نقص سكر الدم. افحص غلوكوز الدم أثناء الليل دورياً. • افحص عينة من البول أثناء الليل بشكل منتظم بحثاً عن الكيتونات. وقم بزيادة التدخل من الكربوهيدرات وجرعة الأنسولين للتخلص من البيئة الكيتونية.

يمكن تحري السكري الحمل عن طريق قياس تركيز غلوكوز البلازما الوريدي الحقيقي بعد ساعة من إعطاء 50 غراماً من الغلوكوز الفموي ويليه في الحالات المشتبهة إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي بإعطاء 100 غ من الغلوكوز فموياً وقياس سكر الدم كل ساعة على مدى 3 ساعات. وهذه الطريقة لها مصداقية موثوقة لكنها معقدة. وإن إجراء قياس مخبري دقيق لتركيز غلوكوز البلازما الوريدي القاعدي السائد (أي على الريق أو بعد أكثر من 3 ساعات من الوجبة) يمكن أن يوصى به للأسباب التالية:

- هو اختبار بسيط يجنب الحاجة لتحضيرات خاصة ويمكن أن يجري بسهولة كجزء من الرعاية الروتينية قبل الولادة ولهذا يشجع على إجرائه مرتين أو ثلاث مرات أثناء الحمل عند كل النساء الحوامل.
- هو أكثر فيزيولوجية وارتباطاً مع المشكلة السريرية حيث أن تركيز غلوكوز الدم السائد هو القياس الهام عند الأم بقدر ما هو هام عند الجنين أيضاً.
- إن هذا القياس ينقل النساء الحوامل اللواتي بحاجة للمعالجة. إن تراكيز غلوكوز البلازما القاعدي التي تشير للحاجة للمعالجة مبنية في (الجدول 47).

لا يعتبر الخضاب الغلوكوزي موثقاً كاختبار لتحري عن السكري الحمل وتقييم ضبط سكر الدم أثناء الحمل بسبب ما يلي:

- إنه غير حساس بشكل كبير.
- يتغير ببطء شديد.
- يتأثر بأشياء أخرى غير تبدلات تركيز غلوكوز الدم مثل تدفق كريات حمراء جديدة إلى الدوران.
- يعطي فكرة عامة عن تركيز غلوكوز الدم الوسطي الإجمالي ولا يعطي أي معلومات عن تموجات مستوى غلوكوز الدم ولهذا السبب قد يكون مضللاً.

وعلى الرغم من أن قياسات بروتينات العسل الغلوكوزية (الفركتوزامين) قد تكون أكثر فائدة من الخضاب الغلوكوزي أثناء الحمل (حيث أن معدل تقلبها يكون كل 2-4 أسابيع) فإنها وسيلة متممة وليست بديلاً عن قياس تركيز غلوكوز الدم.



الجدول 47: التحري عن السكري الحمل.

الحمل	تركيز غلوكوز البلازما الوريدي القاعدي (الصيام)
حتى 20 أسبوعاً	أكثر من 5.5 ملمول/ل (99 مغ/دل).
20-40 أسبوعاً	أكثر من 6.5 ملمول/ل (117 مغ/دل).

C. تدبير الداء السكري أثناء الولادة:

يتم بشكل تقليدي توليد النساء السكريات الحوامل بين الأسبوع 36 والأسبوع 38 من الحمل وذلك بسبب خطر الموت المفاجئ داخل الرحم في الثلث الثالث من الحمل. ويسمح تحسين الضغط الاستقلابي في وقتنا الحاضر بإجراء ولادات متأخرة بشكل أكبر ويتم معظمها حالياً بين الأسبوع 38 والأسبوع 39 من الحمل بعد تحريض المخاض أو إجراء العملية القيصرية عند الضرورة كما أن عدداً متزايداً من الحوامل يكملن الحمل حتى يلدن ولادة مهبلية عفوية في وقتها.

يجب في صباح يوم الولادة استبدال وجبة الإفطار الاعتيادية والأنسولين بالتسريب الوريدي للديكستروز 10% مع إضافة 10 وحدات من الأنسولين قصير التأثير (الذواب) لكل 500 مل ويعطى بمعدل 100 مل في الساعة. يجب مراقبة تركيز غلوكوز الدم بفواصل 1-2 ساعة ويتم ضبط تركيز الأنسولين للمحافظة على تركيز غلوكوز الدم ضمن المجال 5-6 ملمول/ل (90-108 مغ/دل) وهناك طريقة بديلة أسهل وأفضل هي إعطاء الأنسولين بشكل متفصل عن تسريب الغلوكوز بواسطة مضخة تسريب ذات معدل ثابت حيث يعطى الأنسولين بمعدل 1-2 وحدة في الساعة. ومهما كانت الطريقة المستخدمة فيجب إيقاف إعطاء الأنسولين مباشرة عند الولادة ويستأنف إعطاء الأنسولين تحت الجلد حسب الحاجة اعتماداً على تقديرات غلوكوز الدم الشعري. قد لا نحتاج للأنسولين أو نحتاج لكمية قليلة منه لمدة 12 ساعة بعد الولادة. وبعد ذلك يمكن المتابعة تدريجياً بجرعة الأنسولين تحت الجلد التي كانت تستخدم قبل الحمل. تحتاج النساء السكريات المرضعات إلى كربوهيدرات قوتية إضافية لتجنب نقص سكر الدم.

SURGERY AND DIABETES

الجراحة والداء السكري

تسبب الجراحة سواء أجريت انتقائياً أو إسعافياً حالة كرب تقيوضية وتؤدي إلى إفراز الكورتيزول والكاتيكولامينات والغلوكاغون وهرمون النمو وذلك عند الأشخاص الأسوياء والأشخاص المصابين بالداء السكري على حد سواء. ويؤدي ذلك إلى زيادة تحلل الغليكوجين واستحداث السكر وتحلل الشحومات وتحلل البروتين والمقاومة للأنسولين بينما يتلطف تحرر الأنسولين داخلي المنشأ. تؤدي هذه التأثيرات الاستقلابية عند الشخص غير المصاب بالداء السكري إلى زيادة ثانوية في إفراز الأنسولين الذي يعارض تأثيراً قابضاً ومنظماً. أما المرضى السكريون فيكون لديهم عوز مطلق في الأنسولين (التمتع 1 من الداء السكري) أو يكون إفراز الأنسولين متأخراً

وناقصاً (النمط 2 من الداء السكري) لذلك ينقص قبط الركيزة الاستقلابية بشكل هام عند المرضى السكريين غير المضبوطين جيداً، ويزداد التقويض وقد يتطور إلى النهاية انهيار المعاوضة الاستقلابية على شكل حمض يتوثن سكري إلى كلاً نمطي الداء السكري. وسوف تزيد المخمصة Starvation من هذه العملية. إضافة لذلك يضعف هرم سكر الدم الوظيفية البلمعية (مؤدياً إلى نقص المقاومة للعصج) ويؤخر شفاء الجروح. ولذلك يجب التخطيط بشكل جيد للجراحة وتديرها إلى مريض السكري مع التأكيد بشكل خاص على الضبط الاستقلابي الجيد وتجنب نقص سكر الدم الذي يكون خطيراً بشكل خاص عند المريض غير الواعي أو الواعي جزئياً.

A. التقييم قبل الجراحة:

من الضروري إجراء تقييم دقيق قبل الجراحة وقد تم تلخيصه في (الجدول 48) ويمكن إجراء معظم هذا التقييم على أساس مريض خارجي لكن إذا كانت الوظيفة القلبية الوعائية أو الكلوية معتلة أو وجدت علامات اعتلال الأعصاب (خاصة الأعصاب المستقلة) أو كان ضبط السكري سيئاً أو كان هناك حاجة لإجراء تغييرات على المعالجة العادية للمريض عندها لا بد من قبول المريض في المشفى قبل عدة أيام من الجراحة.

i

الجدول 48: تقييم المرضى السكريين قبل الجراحة.

- قيم الوظيفة الكلوية والقلبية الوعائية.
- ابحث عن مظاهر اعتلال الأعصاب خاصة الأعصاب المستقلة.
- قيم ضبط سكر الدم.
- قياس HbA1c.
- راقب غلوكوز الدم قبل الأكل وعند النوم.
- راجع معالجة الداء السكري:
- استخدم الأنسولين فحسب التأثير أو متوسط التأثير بدلاً من الأنسولين مديد التأثير.
- أوقف الميتفورمين ومركبات السلفونيل يوريا مديدة التأثير واستخدم الأنسولين بدلاً عنها عند الضرورة.

B. التدبير حول الجراحة:

يلخص (الشكل 21) تدبير المرضى السكريين الذين ستجرى لهم جراحة تحتاج لتخدير عام، يجب بعد العمل الجراحي متابعة تسريب الغلوكوز/ الأنسولين/ البوتاسيوم حتى يصبح مدخول المريض من الطعام كافياً حيث يمكن عندها متابعة نظام المعالجة العادي بالأنسولين أو الأقراص. وإذا كان لا بد من استمرار التسريب الوريدي لأكثر من 24 ساعة فيجب قياس اليوريا والكهارل في البلازما وتحري الكيتونات البولية يومياً. وإذا طالت مدة التسريب أكثر فقد نحتاج إلى ضبط تركيز البوتاسيوم وإذا حدث نقص صوديوم الدم التمديدي فقد يكون من الضروري إعطاء المحلول الملحي أيضاً. وإذا كان هناك حاجة لتحديد السوائل كما هو الحال عند المرضى المصابين بمرض قلبي وعائي أو مرض كلوي فيمكن إنقاص معدل التسريب إلى النصف باستخدام محلول الديكستروز 20٪ ومضاعفة

تركيز الأنسولين واليوتاسيوم. تعمل احتياجات الأنسولين لأن تكون أعلى مما هو مذكور في (الشكل 21) عند المرضى المصابين بمرض كبد أو البدانة أو الإنتان وعند المعالجين بالستيروئيدات القشرية أو الذين سيخضعون لمجازة قلبية رئوية.

C. الإسعافات الجراحية:

إذا كان لدى المريض ارتفاع كبير في سكر الدم أو كان في حالة حماس فينوشي فيجب تصحيح هذا الوضع أولاً بواسطة التسريب الوريدي للمحلول الملحي و/أو الجلوكوز إضافة للأنسولين الذي يعطى منه 6 وحدات في الساعة ويعطى اليوتاسيوم حسب الحاجة. وبعد ذلك تكون المعالجة كما هو موصوف في (الشكل 21).



الشكل 21. تدبير المرضى السكريين الذين ستجري لهم جراحة نحتاج للتخدير العام.

إن الجراحة الإسعافية عند المريض السكري المعالج بالأنسولين والضبوط جيداً تعتمد على الوقت الذي أعطيت فيه آخر حقنة من الأنسولين تحت الجلد، فإذا كانت الفترة قريبة فقد يكون تسريب الجلوكوز لوحده كافياً لكن المراقبة المتكررة تكون ضرورية.

احتشاء العضلة القلبية الحاد

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

هناك الكثير مما يمكن عمله لإنقاذ معدل الوفيات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية عند الأشخاص المصابين بالداء السكري (انظر الجدول 49). غالباً ما يوجد فرط سكر الدم عند المرضى الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية حاد أو ثابت، ويشير ذلك عند البعض إلى فرط سكر الدم الكروي في حين يكون لدى البعض الآخر داء سكري غير مشخص سابقاً ويكون لدى العديد داء سكري مثبت. يجب معالجة فرط سكر الدم بالأنسولين ويجب إيقاف الأدوية القموية الخافضة لسكر الدم في فترة ما حول الاحتشاء عند المرضى المصابين بالنمط 2 من الداء السكري. وقد اقترحت دراسات حديثة أن التحويل إلى المعالجة بالأنسولين عند مرضى النمط 2 من الداء السكري المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد قد ينقص على المدى البعيد الوفيات الناجمة عن داء القلب الإكليلي (انظر جدول EBM).

EBM

احتشاء العضلة القلبية – دور ضبط سكر الدم:

يجب عند المرضى السكريين الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية التفكير الجدي بالمعالجة المباشرة بالأنسولين الوريدي والمعالجة بعد الاحتشاء بالأنسولين تحت الجلد لمدة 3 شهور على الأقل.



الجدول 49، المعالجات المحتملة لإنقاذ الوفيات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية عند الأشخاص المصابين بالسكري.

الوقاية الأولية من احتشاء العضلة القلبية:

- ضبط سكر الدم الصارم.
- ضبط فرط ضغط الدم بشكل هجومي.
- إنقاص الكوليسترول بواسطة مركبات الستاتين.

الوسائل المباشرة في احتشاء العضلة القلبية الحاد:

- حالات الطرقة/ حالات القيرين.
- الأسبرين.
- الأنسولين الوريدي.
- حاصرات بيتا.
- مثبطات ACE.

الوقاية الثانوية في احتشاء العضلة القلبية:

- الأسبرين.
- حاصرات بيتا.
- مثبطات ACE.
- الأنسولين تحت الجلد.
- إنقاص الكوليسترول بواسطة مركبات الستاتين.

الضحايا عند المصابين

الداء السكري.

- يزداد انتشار الداء السكري مع العمر. ويصيب حوالي 10٪ من الأشخاص فوق عمر 65 عاماً. ويكون نصف هؤلاء الأشخاص غير عارفين بإصابتهم بهذا المرض.
- إن ضعف تحرر الأنسولين المعرض بالغلوكوز ومقاومة التخلص من الغلوكوز المتواسط بالأنسولين يساهمان في هذا الانتشار العالي.
- يكون معدل الوفيات عند الأشخاص المصابين بالداء السكري أعلى بكثير من المعدل الضعيف من معدل الوفيات عند الأشخاص غير المصابين بالسكري المواقفين بالعمر ويرجع ذلك بشكل كبير إلى زيادة الوفيات الناجمة عن المرض القلبي الوعائي.
- ترتفع العبء الكلية للغلوكوز مع العمر ولذلك قد لا تتطور البيئة السكرية حتى يصبح تركيز غلوكوز الدم مرتفعاً بشكل واضح.
- يكون لدى المرضى المصابين نقص إدراك أعراض نقص سكر الدم ومعرفة محدودة لهذه الأعراض. ولذلك فهم معرضون لخطر كبير لحدوث نقص سكر الدم والمخاطر الناجمة عنه.
- إن درجة ضبط سكر الدم المثالية عند المصابين لم تحدد بعد ويمكن لتحسين ضبط سكر الدم أن يفيد الوظيفة المعرفية والوجدانية عندهم.
- إن مقارنة الفريق يمكن أن تحسن ضبط سكر الدم والالتزام بالعلاج كما يحسن جودة الحياة.

الآفاق المستقبلية للداء السكري

PROSPECTS IN DIABETES MELLITUS

I. التدبير MANAGEMENT

هناك تطورات مثيرة في عملية البحث عن أفضل الطرق لعلاج الداء السكري. يؤدي زرع كامل البنكرياس إلى مشاكل خاصة تتعلق بإفرازات البنكرياس الخارجية وضرورة الكبت المناعي طويل الأمد. ورغم أن النتائج في تحسين مستمر لكنها ما زالت أقل جودة من نتائج زرع الكلية. وقد يكون الزرع الغيري (الأجنبي) Xenotransplantation باستخدام بنكرياس الخنزير مقارنة بديلة. ومن الجدير بالتساؤل إن كان الزرع مبروراً عند المرضى السكريين الشباب قبل أن يصبح المرض الوعائي ظاهراً سريرياً.

إن زرع جزيرات البنكرياس المعزولة (يتم ذلك عادة في الكبد عبر وريد الباب) قد تم إنجازه الآن عند عدد قليل من البشر وهو وسيلة آمنة وتتجاوز مشكلة الإفرازات الخارجية. وقد تم إحراز تقدم باتجاه تأمين احتياجات التزويد وتنقية وتخزين الجزيرات لكن مشاكل التوافق البيولوجي والرفض والتخريب المناعي الذاتي ما زالت باقية. ومع ذلك فإن تطور وسائل تحريض التعمل للجزيرات المزروعة واستخدام الخلايا الجذعية أو تحويل الخلايا الكبدية لتصنع الأنسولين عن طريق الهندسة الوراثية كل ذلك يعني أن هذه الطريقة ما زالت تثبت أنها أكثر إقارباً الواعدة على المدى البعيد.

يتم البحث عن طرائق ووسائل بديلة لإعطاء الأنسولين غير طريق الحقن تحت الجلد الذي له سيئة إيصال الأنسولين إلى الدوران الجهازى وليس إلى الدوران البابى. وقد تم تطوير مجموعة واسعة من مضاهئات الأنسولين شمل المستحضرات طويلة التأثير كما أن الأنسولين الاستشفاقي Inhaled تحت التجربة ويتم أيضاً استكشاف طرق أخرى للإعطاء تشمل إعطاء الأنسولين هموياً وغير الجلد transcutaneous (بإستخدام تكنولوجيا الرقعة Patch). إن الأدوية العلاجية الأخرى مثل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1) وأعدة ويتم تقييم عدة أدوية هموية جديدة.

II. الوقاية الأولية من الداء السكري PRIMARY PREVENTION OF DIABETES

إن الوسيلة الوحيدة الفعالة اقتصادياً للتعامل مع الداء السكري هي الوقاية منه. يترافق النمط 2 من الداء السكري مع نمط الحياة المترفة وهو يحدث غالباً عند الأشخاص المؤهين وراثياً الذين يأكلون كثيراً ويتمرنون قليلاً. لقد أظهر التنقيف الصحي الفعال نتائج وأعدة في الوقاية الأولية من النمط 2 من الداء السكري بينما يمكن للتحري عن الداء السكري (خاصة في المجموعات عالية الخطورة مثل أقارب الحالات المعروفة من الدرجة الأولى) والمعالجة الباكرة المكثفة لحالات تحمل الغلوكوز المضطرب أن ينقصا حدوث المرض الوعائي الخطير عند هؤلاء المرضى.

أما في النمط 1 من الداء السكري فإن حقيقة أن خلايا الجزيرات المفرزة للأنسولين تتخرب ببطء على مدى عدة سنوات قبل تظاهر المرض سريرياً تعطي أملاً في المستقبل بإمكانية الوقاية من النمط 1 من الداء السكري وهذا يعتمد على:

- توافر واصمات Marker دقيقة قادرة على التنبؤ بتطور الداء السكري السريري عند الأشخاص المؤهين وراثياً.
- فهم التوالي الدقيق للحوادث المؤدية لتخرب خلايا بيتا البنكرياسية.
- تطوير طرائق للمقاربة تعتمد على التعديل المناعي الهديفي النوعي الذي يمكن أن يطبق باكراً في فترة ما قبل الداء السكري قبل أن تتخرب معظم الخلايا المفرزة للأنسولين. وأحد هذه الأدوية التي يمكن أن توقف التخريب المناعي الذاتي لخلايا بيتا البنكرياسية (DiaPep 277) تجرى عليه تجارب سريرية.

III. معالجة اختلاطات السكري TREATMENT OF DIABETIC COMPLICATIONS

لقد أظهرت المعالجة بالأمينوغوانيدين Aminoguanidine (وهو مثبط لتشكل المنتجات النهائية المتقدمة التي أضيف لها الغلوكوز) أنها تمنع أذية الشبكية والكلية والعصب والشرين في الحيوانات المصابة بالداء السكري وهو ذو سمية منخفضة وتجري عليه حالياً التجارب الأولية عند المرضى المصابين باختلاطات الداء السكري المزمنة. وقد أظهرت مثبطات كيناز البروتين C أنها تحد من اعتلال الشبكية السكري عند الإنسان وسوف تكون متوافرة للاستخدام السريري.

أمراض الغدد الصم
ENDOCRINE DISEASE

المحرمات

[illegible]

أمراض الغدد الصم
ENDOCRINE DISEASE

المحرمات

100	الخصائص البيولوجية للعمرى القدي الصمغوني	101	التوزيع الوطاني والبيروغوجيا والاستعدادات
102	الوقائفة العدية الصمغونية الرئيسية والتاريخ	103	البيروغوجيا العدد الصمغوني
104	1. العمر القدي الثاني	105	2. الأرقام العدية الصمغونية المربعة (MEN)
106	3. بقايا العمر القدي الصمغوني	107	استعدادات الرئيسية للعمرى القدي الصمغوني
108	الخصائص البيولوجية	109	التوزيع الوطاني والبيروغوجيا والاستعدادات
110	الوقائفة الرئيسية للعمرى الصمغوني	111	1. عمر العدي
112	2. العمر العدي	113	3. بقايا العدي
114	4. استعدادات العدي	115	5. نتائج التحليلات وطبيعة عدي الاعداد
116	عمر العدي	117	6. تاريخ عدي
118	7. تاريخ عدي	119	8. تاريخ عدي
120	9. تاريخ عدي	121	10. تاريخ عدي
122	11. تاريخ عدي	123	12. تاريخ عدي
124	13. تاريخ عدي	125	14. تاريخ عدي
126	15. تاريخ عدي	127	16. تاريخ عدي
128	17. تاريخ عدي	129	18. تاريخ عدي
130	19. تاريخ عدي	131	20. تاريخ عدي
132	21. تاريخ عدي	133	22. تاريخ عدي
134	23. تاريخ عدي	135	24. تاريخ عدي
136	25. تاريخ عدي	137	26. تاريخ عدي
138	27. تاريخ عدي	139	28. تاريخ عدي
140	29. تاريخ عدي	141	30. تاريخ عدي
142	31. تاريخ عدي	143	32. تاريخ عدي
144	33. تاريخ عدي	145	34. تاريخ عدي
146	35. تاريخ عدي	147	36. تاريخ عدي
148	37. تاريخ عدي	149	38. تاريخ عدي
150	39. تاريخ عدي	151	40. تاريخ عدي
152	41. تاريخ عدي	153	42. تاريخ عدي
154	43. تاريخ عدي	155	44. تاريخ عدي
156	45. تاريخ عدي	157	46. تاريخ عدي
158	47. تاريخ عدي	159	48. تاريخ عدي
160	49. تاريخ عدي	161	50. تاريخ عدي
162	51. تاريخ عدي	163	52. تاريخ عدي
164	53. تاريخ عدي	165	54. تاريخ عدي
166	55. تاريخ عدي	167	56. تاريخ عدي
168	57. تاريخ عدي	169	58. تاريخ عدي
170	59. تاريخ عدي	171	60. تاريخ عدي
172	61. تاريخ عدي	173	62. تاريخ عدي
174	63. تاريخ عدي	175	64. تاريخ عدي
176	65. تاريخ عدي	177	66. تاريخ عدي
178	67. تاريخ عدي	179	68. تاريخ عدي
180	69. تاريخ عدي	181	70. تاريخ عدي
182	71. تاريخ عدي	183	72. تاريخ عدي
184	73. تاريخ عدي	185	74. تاريخ عدي
186	75. تاريخ عدي	187	76. تاريخ عدي
188	77. تاريخ عدي	189	78. تاريخ عدي
190	79. تاريخ عدي	191	80. تاريخ عدي
192	81. تاريخ عدي	193	82. تاريخ عدي
194	83. تاريخ عدي	195	84. تاريخ عدي
196	85. تاريخ عدي	197	86. تاريخ عدي
198	87. تاريخ عدي	199	88. تاريخ عدي
200	89. تاريخ عدي	201	90. تاريخ عدي
202	91. تاريخ عدي	203	92. تاريخ عدي
204	93. تاريخ عدي	205	94. تاريخ عدي
206	95. تاريخ عدي	207	96. تاريخ عدي
208	97. تاريخ عدي	209	98. تاريخ عدي
210	99. تاريخ عدي	211	100. تاريخ عدي
212	101. تاريخ عدي	213	102. تاريخ عدي
214	103. تاريخ عدي	215	104. تاريخ عدي
216	105. تاريخ عدي	217	106. تاريخ عدي
218	107. تاريخ عدي	219	108. تاريخ عدي
220	109. تاريخ عدي	221	110. تاريخ عدي
222	111. تاريخ عدي	223	112. تاريخ عدي
224	113. تاريخ عدي	225	114. تاريخ عدي
226	115. تاريخ عدي	227	116. تاريخ عدي
228	117. تاريخ عدي	229	118. تاريخ عدي
230	119. تاريخ عدي	231	120. تاريخ عدي
232	121. تاريخ عدي	233	122. تاريخ عدي
234	123. تاريخ عدي	235	124. تاريخ عدي
236	125. تاريخ عدي	237	126. تاريخ عدي
238	127. تاريخ عدي	239	128. تاريخ عدي
240	129. تاريخ عدي	241	130. تاريخ عدي
242	131. تاريخ عدي	243	132. تاريخ عدي
244	133. تاريخ عدي	245	134. تاريخ عدي
246	135. تاريخ عدي	247	136. تاريخ عدي
248	137. تاريخ عدي	249	138. تاريخ عدي
250	139. تاريخ عدي	251	140. تاريخ عدي
252	141. تاريخ عدي	253	142. تاريخ عدي
254	143. تاريخ عدي	255	144. تاريخ عدي
256	145. تاريخ عدي	257	146. تاريخ عدي
258	147. تاريخ عدي	259	148. تاريخ عدي
260	149. تاريخ عدي	261	150. تاريخ عدي
262			

المتظاهر السريري:

• يختلف الأسلوب الذي يتظاهر فيه المرضي الصنوبري بعرض غدي صناعي بشكل كبير مما يعكس التباينات المتوقعة لزيادة الهرمون أو عوز.

• يتظاهر معظم المرضي الصنوبري بعرض غدي صناعي بأعراض غير نوعية، وغالباً ما يتم في البداية إدخالهم إلى العيادات الاختصاصية الأخرى - على سبيل المثال عيادة أمراض الجلد (الحكة في طرقت الدرقية) أو أمراض القلب (خلل النظم في طرقت الدرقية أو ورم القواتم) أو عيادة السكري (البيلة السكرية في متلازمة كوشينغ أو ضخامة النهايات) أو العيادة النفسية (الاكتئاب في متلازمة كوشينغ).

• كذلك تكون مدة الأعراض قبل التشخيص مختلفة أيضاً. إن الفترة الوسطية للأعراض قبل الاستشارة في التسليم الدرقي لغريفرز حوالي 6 شهور، وغالباً ما يتظاهر المرضي الصغار بشكل أكثر حدة. إن معظم التلازمات الغدية الصنوبرية ذات بداية مختلفة وغالباً ما يتم تشخيصها بالصدفة (مثال يمكن تفحص الدم الروتيني أن تكشف فرط كالسيوم الدم أو قصور الدرقية) أو عندما يلاحظ تغير مظهر المرضي من قبل أحد أفرادائه أو أقرابه الذين لم يروه لفترة من الزمن (مثال

ضخامة النهايات أو متلازمة كوشينغ) أو عندما يحدث اختلاط حاد (مثال نوب قصور الكظر في داء آديسون أو قصور التخلفية أو الأكم التالي للزحف ضمن العنيدة في الدراق متعدد الغددات).

• وبعداً عن مرض الدرق والداء السكري فإن المرض الغدي الصنوبري نادر نسبياً. لذلك رغم أن الصداق قد يكون الشكوى الأولى عند المرضي الصنوبري بأورام التخلفية فإنه ليس كل مريض يشكو من الصداق لديه ورم غدي كبير يشكو على الحماض السرجي Diophrogenes - sellae. وبشكل مماثل فإن احتمال أن تكون السمنة مجهولة السبب hyperphagic أكثر بكثير من أن تكون ناجمة عن قصور الدرقية أو متلازمة كوشينغ.

المرض الغدي الصنوبري اللاعرضي

يمكن أن لاكتشف هذه الحالة نتيجة للتحري Screening أو الفحوص الكيميائية الحيوية غير المبررة. والشعب الحالات هي:

- قصور الدرقية تحت السريري (ارتفاع TSH الصلي 4 سوي).
- فرط سكر الدم (انظر الفصل السابق).
- فرط الدريقات البطني الخفيف مع تركيز كالسيوم الصلي بين 2.70 و 2.90 معول/ل.

مبادئ استقصاء المرض الغدي الصنوبري

نوعية القياس:

• يكون تحور العديد من الهرمونات نظمية (مثال بشكل يومي أو يومي أو شهري) لذلك قد لا يكون القياس العشوائي موثوقاً وقد يحتاج إلى الفحوص المتتالية أو الدورية.

اختبار الفحوص الكيميائية الحيوية الكيميائية:

• تتميز الشذوذات غالباً بفقد التنظيم اليومي لإفراز الهرمون.

- إذا تشبه بوجود عوز الهرمون فيتم اختبار اختيار التنبه.
- إذا تشبه بوجود زيادة الهرمون فيتم اختبار اختيار الكبح.

كما زادت الاختبارات التي يمكن أن تخبر منها قل احتمال أن يكون أي اختبار وحيد اختباراً ناجحاً ولذلك لا تقصر أي نتيجة لوجودها بشكل معزول.

التصوير:

• تتلخص الخلايا الإفرازية أيضاً الركائز التي يمكن أن يتم رسمها.

- إن الأورام المرضية Incidentalomas ذات انتشار عال في معظم الغدد الصم لذلك لا يتم إجراء الفحوص Scans ما لم تثبت الفحوص الكيميائية الحيوية وجود خلل وظيفي في الغدة الصنوبرية أو كان الورم هو المشكلة الدالة.

الجراحة:

• من الصعب تصنيف العديد من الأورام الصنوبرية نسبياً (مثل السرطانية Carcinoma والورم الغدي في الكظر).



الأعراض الشائعة في المرض الغدي الصنوبري

العرض	الاضطرابات الغدية الصنوبرية الأكثر اعتدالاً
النوم والانتاب	قصور الدرقية: الداء السكري، فرط الدريقات، قصور الغدة التناسلية، قصور الكظر، متلازمة كوشينغ.
زيادة الوزن	قصور الدرقية، متلازمة كوشينغ.
نقص الوزن	فرط الدرقية، قصور الكظر، الداء السكري.
انقطاع الحيض/ ندرة الطمث	الأيأس، متلازمة المبيض متعدد الكيسات، فرط برولاكتين الدم، فرط الدرقية، قصور البطني البكر، متلازمة كوشينغ.
اليأس والعطش	الداء السكري، اليأس، التهاب فرط الدريقات، متلازمة كوشينغ.
عدم تحمل الحرارة	فرط الدرقية، الأيأس.
الخفقان	فرط الدرقية، ورم القواتم.
العقيدة الدرقية	العقيدة الدرقية الوحيدة، العقيدة السليطية في الدراق متعدد الغددات.
ضخامة العرق العامة	الدراق البسيط (العقدي أو التثاثر) داء غريفرز، التهاب الدرق لهاشيموتو.
الألم فوق الدرق	الزحف داخل العقيدة التهاب الدرق لدى كيرفان، نادراً التهاب الدرق لهاشيموتو.
تبارز العينين	داء غريفرز.
كثرة الشعر	مجهول السبب، متلازمة المبيض متعدد الكيسات، فرط تسخج الكظف الخلفي، متلازمة كوشينغ.
شر اللبن	فرط برولاكتين الدم.
العانة	فرط برولاكتين الدم، قصور الغدة التناسلية، الداء السكري.
خلل الوظيفة البصرية	ورم التخلفية.
الصداق	ضخامة النهايات، ورم التخلفية، ورم القواتم.
ضعف العضلات (عادة الفروية)	فرط الدرقية، متلازمة كوشينغ، نقص بوتاسيوم الدم (مثال متلازمة كوشينغ)، فرط الدريقات، قصور الغدة التناسلية.
القيء والتقيؤ	قصور الدريقات.
الغض الحامضي المتكرر	فرط الدريقات.
الزلاخ الحشنة	ضخامة النهايات، قصور الدرقية.

يهتم علم الغدد الصم Endocrinology بتصنيع الهرمونات وإفرازها وتأثيرها. والهرمونات رسل كيميائية لها بنيات جزيئية متنوعة يتم تحريرها من الغدد الصم وتقوم بتنسيق نشاطات العديد من الخلايا المختلفة ولهذا سبب فإن المرض الغدي الصماوي له مجال واسع من التظاهرات التي تؤثر على العديد من الأعضاء الرئيسية الأخرى. يصف هذا الفصل مبادئ علم الغدد الصم قبل التعامل مع أمراض كل غدة على حدة.

إن بعض أمراض الغدد الصم شائعة خاصة أمراض الغدة الدرقية والجهاز التناسلي وخلايا بيتا في البنكرياس (انظر الفصل السابق). على سبيل المثال يحدث خلل وظيفة الدرقية عند أكثر من 10% من السكان في المناطق التي ينتشر فيها عوز اليود مثل الهيمالايا. وعند 4% من النساء بين عمر 20-50 عاماً في المملكة المتحدة. تشكل العديد من المتلازمات الغدية النادرة تحدياً تشخيصياً خاصاً لأطباء الرعاية الأولية الذين قد يرون عدداً قليلاً جداً من هؤلاء المرضى خلال حياتهم العملية. تم وصف هذه المتلازمات لاحقاً في هذا الفصل.

غالباً ما تتم ممارسة أمراض الغدد الصم في عيادات المرضى الخارجيين وليس في أجنحة المشايخ وهذا هو سبب آخر يفسر لماذا تكون العديد من المتلازمات الغدية غير مألوفة للطبيب العام. ينصح الطلاب بحضور عيادة أمراض الغدد الصم الاختصاصية لاكتساب المعرفة بالمشاكل الغدية الصماوية الشائعة.

لقد تم تقييم القليل من المعالجات الغدية بواسطة التجارب العشوائية المحكمة ويرجع سبب ذلك جزئياً إلى كون معالجة الإعاضة بالهرمون (مثل التيروكسين) ذات فوائد سريرية واضحة وأن التجارب المتراصة بالدواء الغفل Placebo-controlled trials سوف تكون غير أخلاقية. كما يرجع ذلك أيضاً إلى كون العديد من المتلازمات الغدية نادرة. ولهذا فإن توصيات (الطب المركز على الأدلة Evidence-based Medicine) قليلة نسبياً. وهي تتعلق بشكل رئيسي باستخدام المعالجة المثالية أو/و المعالجة التي توافرت حديثاً مثل إعاضة الأستروجين عند النساء بعد الإياس وإعاضة الأندروجين الكظري وهرمون النمو.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

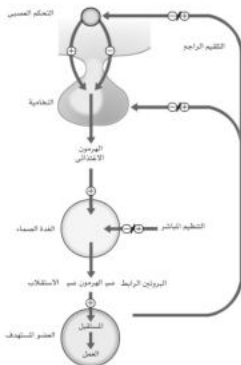
الوظائف الغدية الصماوية الرئيسية والتشريح

MAJOR ENDOCRINE FUNCTIONS AND ANATOMY

رغم أن بعض الغدد الصم (مثل الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات) والبنكرياس) تستجيب مباشرة للإشارات الاستقلالية فإن معظمها يتم التحكم به بواسطة الهرمونات التي تتحرر من الغدة النخامية. ويتم التحكم بإفراز هرمونات النخامية الأمامية عن طريق مواد تلتج في الوطاء Hypothalamus وتتحرك إلى الدم البابي الذي ينزح مباشرة للأسفل عبر السويقة النخامية (انظر الشكل 1). يتم تركيب هرمونات النخامية الخلفية في الوطاء ونقل للأسفل عبر المحاور العصبية لتتحرر من النخامية الخلفية. إن تحرر الهرمونات من الوطاء والنخامية يتم تنظيمه

بعدد كبير من المنبهات العصبية والاستقلابية والفيزيائية والهرمونية وخاصة الضبط بالتليم الراجع (الارتجاع) feedback بواسطة الهرمونات التي تنتجها الغدد المستهدفة (الدرقية والكظر والغدد التناسلية). تدعى هذه لأنظمة الغدد الصماء المتكاملة بالمحاور axes وهي مذكورة في (الشكل 2). تم وصف خصائص كل محور فيما يتعلق بالغدد المختلفة لاحقاً في هذا الفصل.

يعمل عدد كبير من الجزيئات كهرمونات. حيث تعمل الببتيدات (مثل الأنسولين) والبروتينات السكرية (مثل الهرمون المنبه للدرقية، TSH) والأمينات (مثل النورأدرينالين) على مستقبلات نوعية على سطح الخلايا وتقوم هذه المستقبلات بإرسال إشارات عبر البروتينات G و/أو الأنزيمات التي توجد على الجانب العصاري الخلوي Cytosolic من الغشاء البلازمي. وتقوم هرمونات أخرى (مثل الستيرويدات وهرمونات الدرقية والفيتامين D) بالارتباط مع مستقبلات نوعية داخل الخلية والتي بدورها ترتبط مع عناصر الاستجابة على الـ DNA لتنظيم انتساخ الجين.



الشكل 2: نمط بدائي لمحور غدي صماوي. يظهر الشكل التنظيم عن طريق التليم الراجع (الارتجاع) السلبي والتحكم المباشر إضافة إلى التوازن بين الهرمون المحرر (الغدة النخامية) والهرمون المستهدف أو التثبيط.

الجدول 1: تصنيف الأمراض الغدية الصماوية.	
زيادة الهرمون، • فرط إنتاج الغدة الأولى.	• الثانوي الناجم عن زيادة المادة الموجهة.
عوز الهرمون، • قصور الغدة الأولى.	• الثانوي الناجم عن عوز الهرمون الموجه.
فرط التحسس للهرمون، • قصور تدمير الهرمون.	• فرط نشاط/فرط تحسس العضو المستهدف.
المقاومة للهرمون، • قصور تفعيل الهرمون.	• مقاومة العضو المستهدف.
الأورام غير الوظيفية.	

إن الأسلوب الكلاسيكي للعمل الغدي الصماوي يشمل الهرمونات التي يتم تركيبها في الغدة الصم ثم تتحرك إلى الدوران وتعمل في مواقع بعيدة عن أماكن إفرازها (كما في الشكل 1). وقد تم حالياً التعرف على مستويات أخرى من معقد التنظيم حيث أن معظم الأعضاء الرئيسية تفرز أيضاً هرمونات أو تساهم في الاستقلاب المحيطي بتفعيل ملاتح الهرمونات Prohormones. كما أن العديد من الهرمونات تؤثر على الخلايا المجاورة (الجهاز نظير الصماوي Paracrine، مثل النواقل العصبية) أو حتى بشكل راجع على الخلايا المنشأ (الجهاز الصماوي الذاتي autocrine) ويتم تنظيم تحسس النسيج المستهدف بطريقة خاصة بكل نسيج. إن المعاني السريرية لهذا المعقد من التأثير الهرموني قد تم إدراكها حالياً فقط.

باثولوجيا الغدد الصم

ENDOCRINE PATHOLOGY

يمكن تصنيف الأمراض بالنسبة لكل محور غدي صماوي أو غدة رئيسية في هذا الفصل كما هو مبين في (الجدول 1). لاحظ أن الحدوث المرضية التي تنشأ ضمن الغدة تدعى غالباً المرض الأولي Primary (مثل قصور الدرقية الأولي في التهاب الدرقية لهاشيموتو) في حين يدعى التلبه الشاذ للغدة غالباً المرض الثانوي Secondary (مثل قصور الدرقية الثانوي عند المرضى المصابين بمرض نخامي وعوز TSH). وإضافة إلى هذين الاضطرابين النوعيين للغدة هناك حدثتان مرضيتان تؤثران على عدة غدد وهما الأمراض المناعية الذاتية النوعية للعضو (وهي شائعة) والأورام الغدية الصماوية المتعددة (وهي نادرة).

1. المرض المناعي الذاتي: AUTOIMMUNE DISEASE

يمكن من وجهة نظر علم الغدد الصم تصنيف الاضطرابات المناعية الذاتية ضمن متلازمتين كما هو مبين في (الجدول 2). إن احتمال تطور عوز غدي صماوي آخر عند المرضى الذين يراجعون بإصابة غدة واحدة أمر مختلف ويمكن التنبؤ به جزئياً فقط عن طريق تحري الأضداد الجائلة الموجهة ضد مستضدات في غدة أخرى. إن قصور الدرقية الأولي هو الاضطراب الغدي الصماوي المناعي الذاتي الوحيد المنتشر بشكل كافٍ يسبب التحري

Screening الروتيني عندما تكتشف الأضداد بغياب أي غدة أخرى مصابة. إن الحدوث السنوي لقصور الدرقية عند المرضى الذين لديهم أضداد جائلة ضد المكروزيومات وأضداد ضد الغلوبين الدرقي هي حوالي 1/2.

II. الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN) MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN)

هي متلازمات جسدية ماثلة نادرة تتميز بفرط التنسج وتشكل الأورام الغدية أو الأورام الخبيثة في عدة غدد وهي تقع ضمن مجموعتين كما هو مبين في (الجدول 3). إضافة لذلك هنالك عائلات تكون فيها أورام مفردة معينة أكثر انتشاراً مثال مع ضخامة النهايات أو ورم القواتم. كذلك فإن أمراضاً وراثية أخرى تسبب الجينات الكابتة للورم قد تتظاهر على شكل أورام غدية صماوية (مثل ورم القواتم في متلازمة فون هيل- لينداو).

يجب التفكير بمتلازمات الـ MEN عند كل المرضى الذين لديهم اضطرابين أو أكثر من الاضطرابات ذات العلاقة (مثل فرط كالسيوم الدم وورم النخامية) وعند المرضى الذين لديهم أورام وحيدة ويذكرون وجود أورام غدية صماوية أخرى في عائلاتهم.



الجدول 2: المتلازمات الغدية المناعية الذاتية المتعددة.

التمط 1:	
• داء آديسون.	• قصور الدريقات.
• داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن.	
التمط 2:	
• قصور الدرقية الأولي.	• فقر الدم الوبيل.
• قصور الغدة النخامية الأولي.	• داء آديسون.
• التمث 1 من الداء السكري.	• البهاق.



الجدول 3: متلازمات الأورام الغدية الصماوية المتعددة (MEN).

MENI (متلازمة ويرنر Werner's syndrome):	
• فرط الدريقات الأولي.	
• أورام النخامية.	
• الأورام البنكرياسية (مثل الورم الجزيري والورم الغلستريني).	
MENII (متلازمة سيبل Sipple's syndrome):	
• فرط الدريقات الأولي.	
• السرطانة القبية في الدرق.	
• ورم القواتم.	

إضافة لذلك يحدث في متلازمة MENIIb تغيرات في التمثط الطاهري (تشمل الخلقة المارغانية الشكل Marfanoid

habitus والشذوذات الهيكلية وميناء الأسنان الشاذ والأورام المعصية المخاطية المتعددة.

لقد تم إنجاز تطورات هامة في السنوات الأخيرة في مجال إثبات الأسباب الوراثية لهذه المتلازمات. تتجمل MEN1 عن طفرات معطلة في المينين *menin* وهو جين مشبّع للورم. وفي MEN2 تؤدي الطفرات في طفليمة الجين الورمي RET (*RET proto-oncogene*) إلى تنشيط بنوي لكيماز التهرؤزين المترافقة مع الغشاء. تتحكم الـRET بتطور الخلايا التي تهاجر من العرف العصبي. وتترافق طفرات مختلفة تسبب فقد وظيفة RET كيناز مع داء هيرشبرنغ *Hirschsprung's disease*. إن الطفرات الجسدية لهذه الجينات قد تم وصفها في الأورام الفردية مثل طفرات المينين في الأورام الغدية في الدريقات وطفرات RET في السرطانة الدرقية الحليمية.

وبما أن هذه الاضطرابات الجسدية السائدة ذات نفوذية تامة *Full penetrance* فإن هناك فرصة 50% لأن يحمل المورثة المصابة الأقارب من الدرجة الأولى للمريض المصاب بـMEN1. وكان يتم سابقاً تحري أقارب الحالات الدالة *Cases Index* باستخدام الاختبارات الكيميائية الحيوية (*MEN1*: كالسيوم البلازما والبرولاكتين والغاسترين، و *MEN2*: كالسيوم البلازما والميتانيفرينات *metanephrines* البولية واختبار كالسيوم بنتاغاسترين مع قياسات الكالسيتونين). يمكن أن تحدث الأورام في أي عمر لذلك كان لابد من تكرار هذه الفحوص وكان ذلك يتم سنوياً عادة. أما حالياً فإن التشخيص الجيني الدقيق قد أصبح متوافراً لكلا المتلازمتين. إن الاستشارة الوراثية ضرورية. إن الأقارب غير المصابين لا يتجنبون فقط التحري الكيميائي الحيوي لكنهم يعرفون أيضاً أنهم لن يمرروا المتلازمة إلى أطفالهم. يوصى عند الأقارب المصابين بـMEN1 بإجراء استئصال الدرقية *Thyroidectomy* الوقائي في عمر مبكر لمنع حدوث السرطانة اللبية في الدرقية. وإجراء التحري الكيميائي الحيوي من أجل باقي التظاهرات.

INVESTIGATION OF ENDOCRINE DISEASE

استقصاء المرض الغدي الصماوي

إن فهم الاستقصاءات الكيميائية الحيوية أمر هام في علم الغدد الصم. فيمكن قياس معظم الهرمونات في الدم. لكن الظروف التي تؤخذ فيها العينة أمر حاسم غالباً خاصة بالنسبة للهرمونات ذات الإفراز النبضي (مثل هرمون النمو) أو ذات التغير الفيزيولوجي الواضح (مثل التبدلات النهارية للكورتيزول أو التبدلات الشهرية للستيرويدات الجنسية عند النساء قبل الإياس). يحتفظ بالاستقصاءات الأخرى (مثل التصوير والخزعة) عادة للمرضى الذين يراجعون بوزم (مثل ورم في الدرقية أو التخامية) أو للذين يكون قد تم التشخيص الكيميائي الحيوي عندهم. إن مبادئ الاستقصاء مبينة في (الصفحة 100). يكون اختبار الفحص براغماتياً *Pragmatic* غالباً. فيعض الفحوص جذابة، رغم أن الدراسات السريرية أظهرت أنها ذات قيمة توقع ضعيفة (مثل اختبار الميتيرابون *Metyrapone Test* في متلازمة كوشينغ). كما أن الإمكانيات التحلية وسهولة أخذ العينات وإجراء القياسات المخبرية الموثوقة تعتبر من الاعتبارات الهامة. تم وصف الفحوص النوعية الخاصة بكل غدة في المقاطع التالية. تم إعطاء القيم المرجعية للتركيز الهرمونية في البلازما عند البالغين في الملحق.

التظاهرات الرئيسية للمرض الغدي الصماوي

MAJOR MANIFESTATIONS OF ENDOCRINE DISEASE

تتظاهر الأمراض الغدية الصماوية كما تم وصف ذلك سابقا بطرق مختلفة عديدة. تم وصف المتلازمات الكلاسيكية الخاصة بكل غدة في المقاطع التالية. إن أشيع تظاهرات كلاسيكية هي تظاهرات المرض الدرقي والاضطرابات التناسلية وفرط كالسيوم الدم. إضافة لذلك فإن الأمراض والاضطرابات الصماوية غالبا ما تكون جزءا من التشخيص التفريقي للشكاوى الرئيسية التي نوقشت في فصول أخرى من هذا الكتاب وتشمل شذوذات الكهارل وفرط ضغط الدم والسمنة وتخلخل العظام. ورغم أن أمراض الغدة الكظرية والوطاء والتخامية نادرة نسبيا. فإن تشخيصها يعتمد غالبا على المراقبة السريرية الذكية لمريض لديه شكاوى غير نوعية. لذلك من المهم أن يكون الأطباء متألفين مع مظاهرها الأساسية.

الغدة الدرقية

THE THYROID GLAND

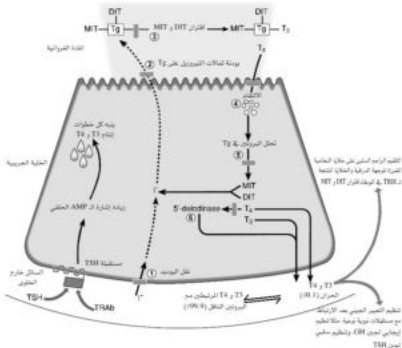
يعمل محور الدرقية على تنظيم الاستقلاب. إن مرض الدرقية بأشكاله المختلفة شائع الحدوث ويصيب حوالي 5% من السكان ويكون بشكل غالب عند النساء.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 3) فيزيولوجيا الدرقية. ويظهر (الجدول 4) تصنيف أمراض الدرقية. تفرز الغدة الدرقية الثيروكسين (T_4) بشكل غالب وكميات قليلة من ثلاثي يودوثيرونين (T_3) فقط. ويتم تقريبا إنتاج 85% من T_3 عن طريق إزالة اليود الأحادي Monodeiodination من T_4 في نسيج أخرى مثل الكبد والعضلات والكلية. لا يكون T_4 فعلا على الأرجح استقلابيا حتى يتحول إلى T_3 ولذلك يمكن اعتباره ظليمة هرمون. يجول T_3 و T_4 في البلازما مرتبطين بشكل كامل تقريبا (أكثر من 99.9%) مع البروتينات الناقلة وبشكل رئيسي الغلوبولين الرابط للثيروكسين (TBG). إن جزءا صغيرا من الهرمون الحر أو غير المرتبط هو الذي ينتشر إلى النسيج ويعطي تأثيره الاستقلابي. يمكن قياس التركيز الإجمالي لـ T_3 و T_4 أو تركيز T_3 و T_4 الحرين في البلازما. لكن فائدة قياسات الهرمون الحر تكمن في كونه لا يتأثر بتبدلات تركيز البروتينات الرابطة. فمثلا ترتفع مستويات TBG أثناء الحمل وقد يرتفع T_3 و T_4 الإجماليين لكن مستويات هرمون الدرقية الحر تكون سوية.

يتم تثبيبه إنتاج T_3 و T_4 في الدرقية بواسطة موجة الدرقية Thyrotrophin (الهرمون المنبه للدرقية TSH) وهو بروتين سكري يتحرر من الخلايا المفرزة لوجهة الدرقية في النخامية الأمامية (خلايا Thyrotroph) استجابة لبيبتيد ثلاثي ومثالي هو الهرمون المحرر للموجة الدرقية TRH. يمكن إظهار وجود نظم يومي Circadian rhythm لإفراز TSH وتكون الذروة في الساعة 10.00 والحضيض في الساعة 11.00 لكن التبدل صغير ولا يؤثر على توقيت سحب الدم عند تقييم الوظيفة الدرقية.



الشكل 3: تركيب وإفراز هرمون الدرقية وأماكن التثبيط بواسطة الأيونية المضادة للدرقية. إن أماكن عمل الأيونية المضادة للدرقية هي كالتالي: 1. بيركلورات البوتاسيوم 2 و 3. الكاربامازول والبروبيل ثيوراسيل. 4. الليثيوم. 5. اليود. 6. البروبيل ثيوراسيل. Tg = الغلوبولين الدرقي. MIT = التيروزين أحادي اليود. DIT = التيروزين ثنائي اليود. TRH = الهرمون المحرر لوجهة الدرقية. TRAb = أضداد مستقبل TSH توجد عند مرضى داء غريفز.

الجدول 4: تصنيف المرض الدرقي.

الثانوي	الأولي	
الورم المفرد لـ TSH في النخامية.	- داء غريفز. - الدراق متعدد العقيدات. - الورم الغدي. - التهاب الدرقية تحت الحاد.	زيادة الهرمون
قصور النخامية.	- التهاب الدرقية لهاشيموتو. - قصور الدرقية الضموري.	عوز الهرمون
		فرط التحسس للهرمون.
	- متلازمة المقاومة لهرمون الدرقية. - عوز 5-مونودي أيوديناز (5-نازعة اليود الأحادي).	المقاومة للهرمون.
	- السرطانة المتمايزة. - السرطانة اللبية. - اللحموما.	الأورام غير الوظيفية.

الجدول 5: أنماط نتائج الاختبارات وطريقة الدرقية عند المرضى المصابين بمرض درقي.

TSH	T3	T4	نمط المرض
غير قابل للكشف.	مرتفع	مرتفع	فرط الدرقية التثقيدي (95% من الحالات).
غير قابل للكشف.	مرتفع	سوي ¹	فرط الدرقية الناجم عن T3 (5% من الحالات).
غير قابل للكشف	سوي ¹	سوي ¹	فرط الدرقية تحت السريري.
مرتفع (أكثر من 20 ملي وحدة/ل عادة).	لا يستطب ²	منخفض	قصور الدرقية الأولي.
مرتفع.	لا يستطب ²	سوي ³	قصور الدرقية تحت السريري.
غير قابل للكشف عادة ⁴ .	لا يستطب ²	منخفض	قصور الدرقية الثانوي أي مرض في النخامية أو الوطاء.
غير قابل للكشف عادة.	منخفض أو سوي أو مرتفع ⁵	مرتفع	المرض غير الدرقي.

1. عادة في الجزء الأعلى من المجال المرجعي. 2. إن قياس T3 ليس مؤشراً حساساً لقصور الدرقية ويجب عدم طلبه.

3. عادة في الجزء الأدنى من المجال المرجعي. 4. قد يكون سوي أو حتى مرتفعاً قليلاً بسبب إنتاج الأشغال المرتكسة مناعياً

من TSH التي ليس لها أية فعالية بيولوجية. 5. يعتمد ذلك على جهاز المقايضة.

هناك تلقيم راجع سلبى لهرمونات الدرق على الخلايا المفرزة لموجهة الدرقية كما هو الحال في فرط الدرقية حيث يؤدي ارتفاع تراكيز T_3 و T_4 في البلازما إلى تثبيط إفراز TSH، كذلك في قصور الدرقية الناجم عن مرض في الغدة الدرقية حيث يترافق انخفاض T_3 و T_4 مع ارتفاع مستويات TSH الجائلة. إن النخامية الأمامية حساسة جدا للتغيرات الصغيرة في مستويات الهرمون الدرقي ضمن المجال السوي. ورغم أن المجال المرجعي لـ T_4 الإجمالي هو 60-150 نانومول/ل فإن ارتفاعا أو انخفاضا بمقدار 20 نانومول/ل عند شخص مستوى الهرمون الاعتيادي لديه 100 نانومول/ل سيتوافق من جهة مع مستويات TSH غير قابلة للكشف ومن جهة أخرى مع ارتفاع TSH. إن اجتماع T_3 و T_4 السويين مع تثبيط أو ارتفاع TSH يدعى بفرط الدرقية تحت السريري Subclinical وقصور الدرقية تحت السريري على الترتيب (انظر الجدول 5).

التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي

MAJOR MANIFESTATIONS OF THYROID DISEASE

إن التظاهرات الرئيسية للمرض الدرقي هي فرط الدرقية وقصور الدرقية والدراق Goitre. ورغم أنه لا توجد مجموعة عمرية مستثناة فإن المرضى عادة من الإناث في منتصف العمر. وتصيب هذه الاضطرابات بمجموعها حوالي 5% من السكان. إضافة لذلك فقد أدت إمكانية الوصول السريع للاختبارات الدقيقة لوظيفة الدرقية والميل الزائد لإجراء التحري عند أشخاص معينين (مثل الكهول والمرضى في المشايخ) إلى التعرف على المرضى الذين لديهم نتائج شاذة وكانوا إما لا عرضيين أو كان لديهم شكاوى غير نوعية مثل التعب وزيادة الوزن.

1. فرط الدرقية HYPERTHYROIDISM

A. السبببات:

يظهر (الجدول 6) أسباب فرط الدرقية. من الواضح أهمية كشف السبب من أجل وصف المعالجة المناسبة. يكون فرط الدرقية في أكثر من 90% من الحالات ناجما عن داء غريفز أو الدراق متعدد العقيدات أو العقيدة الدرقية الوظيفية المستقلة (الورم الغدي السمي). إن زيادة إفراز TSH للنخامى (الذي قد يكون أو لا يكون ناشئا عن ورم) والفعالية الداخلية للنشأ المنبهة للدرقية التي تقوم بها موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية hCG عند المصابات بالرحى العدارية أو السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma، والورم المسخي القبيضي الحاوي على نسيج درقي (المسلة الببيضية Struma ovarii) والسرطانة الانتقالية الشمايزة في الدرقية كل ذلك نادر جدا ولذلك من غير المحتمل مصادفة الحالات السابقة خارج نطاق ممارسة الأخصائي.

B. المظاهر السريرية:

يظهر (الجدول 7) المظاهر السريرية لفرط الدرقية. إن أشيع الأعراض هي فقد الوزن مع شهية طبيعية أو مزادة وعدم تحمل الحرارة والخفقان والرعاش Tremor والهيجية. ورغم أن التشخيص السريري يمكن أن يتم عادة، لكن من المهم تأكيد الانتطاع السريري بطريقة كيميائية حيوية بإجراء أكثر من اختبار واحد من اختبارات الوظيفة الدرقية نظرا لامكانية الحاجة للمعالجة الطبية المديدة أو المعالجة المخربة Destructive.

الجدول 6: أسباب فرط الدرقية وتواترها النسبي.

النسبة (%) ¹	السبب
76	داء غريفز
14	الدرق متعدد العقيدات
5	العقيدة الدرقية الوحيدة الوظيفية المستقلة
	التهاب الدرقية
3	تحت الحاد (دي كيرفان) ²
0.5	بعد الوضع ²
	المعرض باليود
1	الأدوية (مثل الأميدارون) ²
-	وسط التباين في التصوير الشعاعي ²
-	برنامج الوقاية باليود ²
	المصدر خارج الدرقي للهرمون الدرقي الزائد
0.2	فرط الدرقية الصناعي ²
-	السلعة المبيضة ²
	المعرض بـ TSH
0.2	إفراز TSH غير الملائم من النخامية
-	السرطانة الشيمائية والرحى العنابية
0.1	السرطانة الحربية ± الانتقالات

1. في سلسلة من 2007 مريضاً راجعوا الخشيش الملكي في أدنبرغ على مدى 10 سنوات.

2. يتميز بأن نتيجة اختبار قيعت اليود المشع يمكن إعمالها.

C. الاستقصاءات

يكون T3 و T4 مرتفعين في المصل عند أغلبية المرضى، لكن في 5% من المرضى يكون T4 على الحد الأعلى من المجال السوي و T3 مرتفعاً (التسمم الدرقي الناجم عن T3-Thyrototoxicosis T3) خاصة عند المرضى الذين لديهم فرط الدرقية الناكس بعد الجراحة أو بعد شوط علاجي من الأدوية المضادة للدرقية. يكون TSH المصلي في فرط الدرقية الأولي غير قابل للكشف عند أقل من 0.1 ملي وحدة/ل (انظر الجدول 5). إن الشذوذات الأخرى غير النوعية المذكورة في (الجدول 8). إن الاختبارات الأخرى التي قد تكون مطلوبة لإثبات سبب فرط الدرقية تشمل قياس أضداد مستقبل TSH (TRAb). ترتفع في داء غريفز واختبارات القيعت والتفريش بالنظير المشع (انظر الجدول 6 والشكل 6).



الجدول 7، المظاهر السريرية لفرط الدرقية.

الدرق:	• منتشر مع أو دون العقد ¹ .	• عقدي.
العدمية المعوية:	• فقد الوزن رغم الشهية الطبيعية أو المزدادة ² .	• فقدان الشهية ³ .
	• زيادة التبرز ² .	• الإقياء.
	• الإسهال والإسهال الدهني.	
القلبية التنفسية:	• الخفقان ² . تسرع القلب الجيبى. الرجفان الأذيني ¹ .	• الخناق واعتلال العضلة القلبية وقصور القلب ¹ .
	• زيادة منخبط النبض.	• الزلّة التنفسية عند الجهد ² .
	• وذمة الكاحل بغياب قصور القلب.	• سوزة الربو.
العصبية العضلية:	• الترقق (العصبية). الهيجية. التقلقل الانتعالي ² . الذهان.	• ضعف العضلات. اعتلال العضل الدائسي. الاعتلال العضلى البعلى.
	• الرعاش.	• الشلل الدورى (غالباً عند الصينيين).
	• فرط المنعكسات- الرمع.	
الجلدية:	• زيادة التعرق ² . الحكة.	• التصبغ البهاق ¹ .
	• الحماسى الراحية. الوحيمات العنكبوتية.	• تعجر الأصابع ¹ .
	• انكسالك الظفر.	• الوذمة المخاطية أمام الظنوب ¹ .
	• التثلية.	
التكاثرية:	• انقطاع الحيض/ ندرة الطموث.	• فقد الشبق. العنانة.
	• العقم. الإجهاض العفوى.	
العينية:	• انكماش الجفن. تكثر الجفن ¹ .	• الجحوظ ¹ . تفرح القرنية ¹ .
	• الشعور بوجود رمل في العين ¹ . الدمعان الزائد ² .	• الشلل العيني ¹ . الشفع ¹ .
	• وذمة الملتحمة ¹ .	• وذمة الحليمة ¹ . فقد حدة الإبصار ¹ .
أخرى:	• عدم تحمل الحرارة ² .	• اعتلال العقد للمفاوية ¹ .
	• التعب ² . الخمول ¹ .	• العطش.
	• تندي الرجل.	• تخلخل العظام ¹ .

1. مظاهر لداء غريفز فقط. 2. أشيع أعراض فرط الدرقية بصرف النظر عن السبب. 3. مظاهر وجدت بشكل خاص عند المرضى الكهول.



الجدول 8: الشذوذات الكيميائية الحيوية غير النوعية في فرط الدرقية.

خلل الوظيفة الكبدية:

- ارتفاع خفيف في لوكايز البيلوروبين والألانين أمينو ترانسفيراز والغاما- غلوتاميل ترانسفيراز، وارتفاع الفوسفاتاز القلبية المشتقة من العظم والكبد.

فرط كالسيوم الدم الخفيف (75).

البيضة السكرية:

- الداء السكري المرافق.

- تأخر (تلك) (التخزين).

II. قصور الدرقية HYPOTHYROIDISM:

A. السبب:

إن انتشار قصور الدرقية الأولي هو 1:100 لكنه يزداد إلى 5:100 إذا تم إضافة المرضى المصابين بقصور درقية تحت السريري (T4 سوي مع ارتفاع TSH). تبلغ نسبة الإناث إلى الذكور حوالي 6:1.

هناك أسباب متنوعة لقصور الدرقية الأولي (انظر الجدول 9) لكن قصور الدرقية الضموري العفوي وقصور الدرقية التالي لمعالجة فرط الدرقية باليود ¹³¹I أو جراحياً وقصور الدرقية بسبب التهاب الدرقية لهاشيموتو تشكل أكثر من 90% من الحالات في بقاع العالم التي ليس فيها عوز يودي هام.

B. المظاهر السريرية:

تعتمد المظاهر السريرية على مدة وشدة قصور الدرقية. فإذا تطور قصور الدرقية الكامل عند المريض بشكل متأخر على مدى شهور أو حتى سنوات فإن العديد من المظاهر السريرية المذكورة في (الجدول 10) تميل لأن تكون موجودة. يؤدي قصور الدرقية المديد إلى ارتشاح العديد من نسيج الجسم بعديدات السكرية المخاطية وحمض الهيالورونيك وسلفات الكوندرويتين Chondroitin sulphate وتكون النتيجة حدوث الصوت منخفض الطبقة وضعف السمع والكلام غير الواضح بسبب ضخامة اللسان وانضغاط العصب المتوسط عند الرسغ. أما ارتشاح الأدمة فيؤدي لحدوث الوذمة غير الانطباعية أو الوذمة المخاطية Myxoedema التي أكثر ما تكون وضوحاً في جلد



الجدول 9: تصنيف قصور الدرقية الأولي.

- | | |
|---|-----------------------------|
| • العفوي الضموري. | • الدرقية: |
| • التالي لتخريب الدرقية (التالي لاستخدام ¹³¹ I). | • التهاب الدرقية لهاشيموتو. |
| • تحت السريري. | • المرض بالأدوية. |
| • العابر. | • عوز اليود. |
| • الخلقي. | • خلل تكون الهرمونات. |

اليدين والقدمين والأضفان. غالباً ما يكون الانتفاخ Puffiness الناجم حول الحجاج مميزاً وعندما يجتمع مع الشحوب الوجهي الناجم عن تضيق الأوعية وفقر الدم أو مع اللون الأصفر الليموني الخفيف في الجلد الناجم من وجود الكاروتين في الدم مع الشفاء الأرجوانية والبيغ الوجني Malar flush فإن التشخيص السريري يكون بسيطاً. إن معظم حالات قصور الدرقية ليست واضحة جداً، ومالم يتم التفكير بالتشخيص عند سيدة في منتصف العمر تشكو من التعب أو زيادة الوزن أو الاكتئاب أو لديها متلازمة نفق الرسغ فإن فرصة المعالجة المبكرة سوف تضع.



الجدول 10: المظاهر السريرية لقصور الدرقية.

عامة:	
• التعب، النعومة (Somnia) (الوسن).	• البهجة.
• زيادة الوزن.	• الدراق.
• عدم تحمل البرد.	
القلبية التنفسية:	
• بطء القلب وفقر الدم، الخناق، قصور القلب*.	• الانصباب الجنبي والتاموري*.
• التورمات الصفراء.	
العضلية العصبية:	
• الأوجاع والآلام وتيبس العضلات.	• الإكتئاب، الذهان*.
• تأخر استرخاء التمعكبات الوترية.	• الرنج المخطط*.
• متلازمة نفق الرسغ، الصمم.	• تأثر العضل Myotonia*.
الدوائية:	
• كبر الكريات Macrocytosis.	
• فقر الدم:	
- عوز الحديد (النساء قبل سن الإياس).	
- سوي الصيام.	
- الويل.	
الجلدية:	
• جفاف وتقشر الجلد والشعر، الثعلبية.	• الحماس الحوروية (Granny's tartan).
• الشفاء الأرجوانية والبيغ الوجني ووجود الكاروتين في الدم.	• الوذمة المخاطية.
• البهات.	
التكاثرية:	
• غزارة الطمث.	• ثر اللبن*.
• العقم.	• العناية*.
الثديية المعوية:	
• الإمساك.	• الحزن*.
• العنوس (استداد الأمعاء)*.	
مظاهر نادرة لكنها معروفة جيداً.	

C. الاستقصاءات:

يكون T4 المصلي منخفضا و TSH مرتقعا ويتجاوز عادة 20 ملي وحدة/ل في أشيع شكل من قصور الدرقية وهو قصور الدرقية الأولي الناجم عن اضطراب داخلي المنشأ في الغدة الدرقية. إن تراكيز T3 المصلية لا تميز بشكل موثوق بين المرضى أسوياء الدرقية Euthyroid ومرضى قصور الدرقية ويجب ألا يقاس. تشمل الشذوذات الأخرى لغير النوعية ارتفاع أنزيم لأكسات دي هيدروجيناز (LDH) وأنزيم كيناز الكريستين وارتفاع تراكيز الكولسترول وثلاثي الغليسريد وانخفاض صوديوم المصل. يظهر مخطط كهربية القلب بشكل كلاسيكي في قصور الدرقية الشديد وجود بطء القلب الجيبي مع نقص فولتايج المركبات وشذوذات القطعة ST والموجة T. يوجد في قصور الدرقية الثانوي النادر ضمور في الغدة الدرقية السوية وراثياً ناجم عن فشل إفراز TSH عند مريض لديه مرض في الوطاء أو النخامية الأمامية مثل الورم الغدي الكبير في النخامية. يكون T4 المصلي منخفضا كما أن TSH قد يكون منخفضا أو سويا أو حتى مرتقعا بشكل خفيف، ولهذا السبب فإن تحري المرض الدرقي بقياس TSH لوحده وهي سياسة مخيرة تنتشر بشكل متزايد سوف يؤدي إلى فقدان حالات من قصور الدرقية الثانوي مع ما يتبع ذلك من نتائج خاطئة ممكنة. إن الأضداد الموجهة ضد البيروكسيداز الدرقية تقترح وجود قصور الدرقية الضموري العضوي أو التهاب الدرقية لهاشيموتو في حال وجود الدراق. نادرا ما نحتاج إلى استقصاءات إضافية مع افتراض عدم وجود اشتباه بقصور الدرقية العابر.

III. ضخامة الدرقية THYROID ENLARGEMENT:

إن ضخامة الدرقية المجسوسة أمر شائع وتصيب حوالي 75 من السكان رغم أن القلة منهم يراجعون الطبيب، وغالبا ما يتم هذا الأمر لأن سديفا أو قريبا قد لاحظ وجود كتلة في العنق. هناك عدة أسباب تتراوح من الدراق المنتشر الطري الذي يحدث في فترة البلوغ والشباب إلى الدراق متعدد العقيدات الذي يحدث في منتصف العمر وما بعد والذي قد يتطور إلى فرط الدرقية، والعقدة الوحيدة التي يمكن أن توجد في أي عمر، وفي حين يكون الدراق المنتشر والدراق متعدد العقيدات سلبيين بشكل ثابت تقريبا فإن هناك فرصة 1:20 لحدوث الخبيثة في الآفة الوحيدة الحقيقية.

IV. نتائج اختبارات وظيفة الدرقية الشاذة:

ABNORMAL THYROID FUNCTION TEST RESULTS:

إن واحدة من أشيع المشاكل في الممارسة الطبية هي كيفية تدبير المرضى الذين لديهم نتائج شاذة في وظيفة الدرقية دون أن يكون لديهم علامات أو أعراض واضحة للمرض الدرقي. ويمكن تقسيم هذه النتائج الشاذة لأغراض الممارسة إلى ثلاث مجموعات.

A. فرط الدرقية تحت السريري:

يكون TSH المصلي في هذه الحالة غير قابل للكشف بينما يكون T_4 و T_3 في المصل على الحدود العليا للمجال المرجعي الخاص بهما. غالباً ما يوجد هذا الترافق عند المرضى المصابين بالدراق العقيدى. وإن هؤلاء المرضى معرضون لزيادة خطر الرجفان الأذيني وتخلخل العظام ولهذا فإن الرأي المتفق عليه هو أن هؤلاء المرضى لديهم فرط درقية خفيف ويحتاجون للمعالجة وذلك باستخدام ^{131}I عادة. كما أن المراجعة السنوية أمر أساسي حيث أن معدل التحول إلى فرط الدرقية مع ارتفاع تراكيز T_4 و/أو T_3 هو 5% كل سنة.

B. قصور الدرقية تحت السريري:

يكون TSH المصلي في هذه الحالة مرتفعاً وتراكيز T_3 و T_4 في المصل عادة على الحدود الدنيا للمجال المرجعي الخاص بهما. وغالباً ما يصادف ذلك بعد معالجة فرط الدرقية جراحياً أو باليود المشع ^{131}I وقد يستمر لعدة سنوات رغم أن هناك تطوراً لأمضر منه إلى قصور الدرقية الواضح خاصة إذا وجدت الأضداد في المصل الموجهة ضد البيروكسيداز الدرقية. إن الرأي في هذه الحالة هو اعتبار هؤلاء المرضى مصابين بقصور درقية خفيف لكنه ليس أعراضياً وإنه من الأفضل معالجة قصور الدرقية باكراً بدلاً من خطر عدم المتابعة والتظاهر لاحقاً بقصور الدرقية الشديد. يجب إعطاء الثيروكسين بجرعة 50-150 ميكروغرام يومياً بشكل كاف لإعادة تركيز TSH المصلي إلى السواء.

EBM**قصور الدرقية تحت السريري – التطور إلى قصور الدرقية الواضح:**

إن الخطر السنوي لتطور قصور الدرقية الواضح عند المرضى اللاعرضيين الذين لديهم ارتفاع TSH المصلي مع تراكيز سوية من T_3 و T_4 يزيد من 2.1% إلى 4.6% إذا تم كشف أضداد البيروكسيداز الدرقية.

C. المرضى غير الدرقي:

يحدث عند المرضى العائلين (مثل المصابين باحتشاء العضلة القلبية أو ذات الرئة) نقص في تحول T_4 إلى T_3 في المحيط، كما يحدث أيضاً تغيرات في البروتينات الرابطة وألفتها لهرمونات الدرقية. إضافة لذلك قد تكون تراكيز TSH المصلي دون الحدود السوية نتيجة للمرض بدنه أو بسبب استخدام أدوية مثل الستيرويدات القشرية أو الدوبامين. إن أشجع ترافق هو انخفاض TSH المصلي وارتفاع T_4 مع T_3 سوي أو منخفض. لكن يمكن رؤية العديد من أنماط اختلالات الوظيفة الدرقية ويعتمد ذلك على نمط المقايسة المستخدمة. قد يحدث أثناء النفاثة ارتفاع تراكيز TSH إلى مستويات توجد في قصور الدرقية الأولي ويستدعي ذلك عدم إجراء تقييم كيميائي حيوي لوظيفة الدرقية عند المرضى المصابين بمرض غير درقي إلا إذا وجد دليل جيد على وجود مرض درقي مرافق مثل الدراق والجحوش. إذا وجدت نتائج شاذة فيجب عدم إعطاء أي معالجة وإعادة الاختبارات بعد الشفاء.

فرط الدرقية

HYPERTHYROIDISM

1. داء غريفز GRAVES' DISEASE:

يتميز داء غريفز سريرياً عن باقي أشكال فرط الدرقية بوجود مضخمة درقية منتشرة مع اعتلال عيني ونادر الوذمة المخاطية أمام الظنبوب. قد يحدث داء غريفز في أي عمر لكنه غير شائع قبل البلوغ وأشيع ما يصيب مجموعة الأعمار بين 30-50 عاماً.

A. الأمراض:

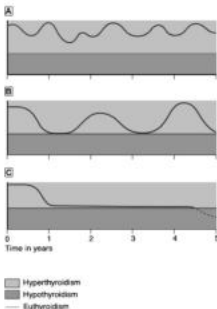
إن داء غريفز هو الشكل الرئيسي من فرط الدرقية المتواسط مناعياً، والشكل الآخر هو التهاب الدرقية التالي للوضع Post-Partum.

ينجم فرط الدرقية عن إنتاج أضداد من نوع IgG موجهة ضد مستقبلات TSH على الخلية الجريبية الدرقية والتي تعمل على تنبيه إنتاج الهرمون الدرقي وتشكيل دراق في غالبية الحالات. تدعى هذه الأضداد الغلوبولينات المناعية المنبهة للدرقية أو أضداد مستقبلات TSH (TRAb) ويمكن أن تكشف في المصل عند معظم المرضى المصابين بداء غريفز.

هناك توافق عند القوقازيين بين داء غريفز و HLA-B₈ و DR₃ و DR₇، كذلك يترافق مع عدم القدرة على إفراز الشكل البروتيني السكري الذواب بلقاء من مستضدات الزمر الدموية ABO، وهذان الأمران يتم ترميزهما على الصبغيين 6 و 19 على الترتيب. لقد أظهرت الدراسات العائلية أن 50% من التوائم أحادية الزيجوت متوافقون للإصابة بفرط الدرقية مقابل 5% من التوائم ثنائية الزيجوت.

إن الممرض لتطور فرط الدرقية عند الأشخاص المستعدين وراثياً قد يكون الخمج الفيروسي أو الجرثومي رغم عدم وجود أي إثبات، لكن هناك ذراع معينة من المتعضيات المعوية مثل الإشريكية القولونية والبرسيتية الملهية للمعي والقولون تملك مستقبلات TSH غشائية خلوية، وإن إنتاج أضداد لهذه المستضدات الجرثومية والتي قد تتفاعل بشكل متصالب مع مستقبلات TSH على الخلية الجريبية الدرقية عند المضيف يمكن أن يؤدي لتطور فرط الدرقية. لا يعتبر الكرب عادة من السبببات الهامة لكن العديد من خبراء الغدد الصم يتأثرون من وقت لآخر بالعلاقة الزمنية بين بداية فرط الدرقية وحدوث حدث هام في الحياة مثل وفاة شخص قريب. قد تؤدي إضافات الـ Supplementation اليود في مناطق عوز اليود إلى تطور فرط الدرقية لكن هذا لا يحدث إلا عند الأشخاص الذين لديهم داء غريفز تحت سريري موجود سابقاً. يرتبط التدخين بشكل ضعيف مع فرط الدرقية في داء غريفز لكنه يرتبط بقوة مع تطور الاعتلال العيني.

يفترض أن يكون تركيز TRAb في المصل متراجعاً بسبب السير الطبيعي لداء غريفز (انظر الشكل 4). يعتقد أن قصور الدرقية النهائي المشاهد عند بعض المرضى ناجم عن وجود غلوبولين مناعي آخر (أضداد حاصرة موجهة ضد مستقبلات TSH) وعن التخريب النسيجي بواسطة الأضداد السامة للخلايا والمناعة الخلوية.



الشكل 4: السير الطبيعي لمرض الدرقية في عام غريغز. A و B، يكون لدى غالبية المرضى (70%) إما فترات مديدة من فرط الدرقية متراجع الشدة أو فترات متتالية من النكس والهدة. C، عند الأقلية من المرضى تحدث نوبة وحيدة قصيرة الأمد يليها فترة هدأة (هجوع) مديدة وفي بعض الحالات يتبعها بداية متأخرة لتصور الدرقية.

إن إمرأته الاعتلال العيني Ophthalmopathy والاعتلال الجلدي Dermopathy غير مفهومة بشكل جيد، وإن كلا الاعتلالين متوسطان بالمناعة لكن الحسد أو الأضداد الذاتية التي تؤدي إلى تراكم اللغويات موضعياً لم يتم كشفها بعد، ويحدث ضمن الحجاج (والأدمة) نكاثر للأرومات الليفية Fibroblasts متواسط بالسيوتوكين وتقرز هذه الأرومات الغليكوز أمينوغليكانات السترطية Hydrophilic glycosaminoglycans. إن زيادة محتوى السائل الخلالي الناجمة إضافة إلى الرشاحة الخلوية الالتهابية المزمنة تسببان تورماً واضحاً في عضلات العين الخارجية (انظر الشكل 5) وارتفاعاً في الضغط خلف القلبة. تندفع العين للأمام (Proptosis، الجعوظ) ويحدث في الحالات الشديدة انضغاط العصب البصري، ويحدث أخيراً تلف في عضلات العين الخارجية.

B. المظاهر السريرية:

1. المراقب:

تكون الغدة المتضخمة ضخامة منتشرة أكبر يمرتين إلى ثلاث مرات عادة من الحجم السوي، وقد تتظاهر بزيادة الجريان الدموي بهيرير أو لغف bruit. يمكن عند بعض المرضى خاصة الكهول ألا تجس ضخامة درقية أو قد تكون الغدة عقيدية، تميز الدقات الكبيرة للحدث عند الشباب.

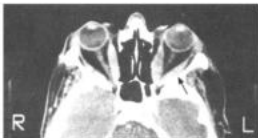
2. الاعتلال العيني

يوجد الاعتلال العيني عند 50٪ فقط من المرضى عند أول مراجعة لهم، لكنه قد يتطور بعد المعالجة الناجحة لمرض الدرقية في داء غريفز أو قد يسبق الاعتلال العيني تطور المرض بعدة سنوات (داء غريفز الجعوظي Exophthalmic Graves' disease). وهو كما تمت الإشارة سابقاً أشيع عند مدخني السجائر. إن أكثر الأعراض المشاهدة هي الأعراض الناجمة عن الإنكشاف الزائد للقرنية الناجم عن تبارز العين وانكماش الجفن. قد يكون هناك دمعان زائد يزداد سوءاً بالتعرض للرياح والتور المبهري، وألم ناجم عن التهاب الملتحمة أو تقرح القرنية. إضافة لذلك قد يحدث نقص في حدة الإبصار و/أو الساحة البصرية ناجم عن وذمة القرنية أو انضغاط العصب البصري. وقد يحدث الشفع إذا كانت عضلات العين الخارجية مصابة ولا تعمل جيداً.

A



B



الشكل 5: داء غريفز. A: اعتلال عيني ثنائي الجانب عند رجل عمره 42 عاماً تطور بعد سنتين من المعالجة الناجحة لمرض الدرقية بواسطة ¹³¹I. كانت الأعراض الرئيسية هي الشفع في كل اتجاهات الحمطة ونقص حدة الإبصار في العين اليسرى. إن التورم حول الحجاج ناجم عن تدلي الدهن خلف المقلة إلى الجفنين وزيادة السائل الخلالي نتيجة لارتفاع الضغط داخل الحجاج. B: مقطع معترض للحجاجين بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT عند نفس المريض يظهر تضخم عضلات العين الخارجية إلى ثلاثة أضعاف كتلتها الطبيعية. وأكثر ما يبدو ذلك واضحاً في قمة الحجاج الأيسر (السهم) مسبباً انضغاط العصب البصري ونقص حدة الإبصار.

3. الوذمة المخاطية أمام الظنبوب:

يأخذ هذا الاعتلال الجلدي الارتشاحي شكل لويحات زهرية أو أرجوانية اللون مرتفعة على الوجه الأمامي لساق وتتمد حتى ظهر القدم. قد تكون الأفات حاككة ويأخذ الجلد مظهر قشر البرتقال. *Peau d' orange* مع نمو شعر خشن. وقد يصاب الوجه والذراعان بشكل أقل شيوعاً.

C. تدبير فرط الدرقية في داء غريفز:

تمت مقارنة خيارات المعالجة المختلفة في (الجدول 11). إذا كان بالإمكان التنبؤ بثقة بالمسير الطبيعي لفرط الدرقية عند مريض بدأت عنده الأعراض فإنه سوف يكون من المناسب إعطاء الدواء المضاد للدرقية لمدة 12-18 شهراً لأولئك الذين يتوقع لديهم حدوث نوبة وحيدة ويجب التصيحة بإجراء المعالجة المخيرية باليود⁽¹⁾ أو الجراحة لأولئك الذين يحتمل أن ينكمس المرض لديهم. إن مثل هذا التنبؤ ليس ممكناً باستثناء الذكور

الجدول 11: مقارنة بين المعالجات المختلفة لفرط الدرقية في داء غريفز.			
التدبير	الاستعدادات	مضادات الاستطباب	المساوئ/الاحتلاطات
الأدوية المضادة للدرقية مثل الكاربيمازول	التوبة الأولى عند المرضى دون عمر الأربعين عاماً.	فرط التحسس، الإرضاع الوالدي (السيروميل تيورامسيل مناسب في هذه الحالة).	يحدث النكس عند أكثر من 50٪ من المرضى خلال سنتين من إيقاف الدواء عادة.
استئصال الدرقية تحت النم	1. فرط الدرقية الناكس بعد شوط علاجي من الأدوية المضادة للدرقية عند المرضى دون عمر الأربعين عاماً. 2. المعالجة البديلة عند الذكور الذين لديهم دقات كبيرة وعند الذين لديهم فرط درقية شديد أي T3 الإجمالي أكثر من 9 نانو مول/ل. 3. المتابعة السيئة للدواء.	الجراحة السابقة على الدرقية. الاعتماد على الصوت مثل مغنسي الأوبرا والحاضر ¹ .	نقص كالسيوم الدم العابر (10٪). قصور الدريقات (1٪). شلل العصب الحنجري الرابع ¹ (1٪).
اليود المشع Radio-Iodine	1. المرضى فوق عمر 40 عاماً ² . 2. النكس التالي للجراحة بصرف النظر عن العمر. 3. وجود أعراض خطيرة مرافقة أخرى.	الحمل أو التخطيط للحمل خلال 6 شهور من العلاج.	قصور الدرقية في 40٪ من الحالات تقريباً خلال السنة الأولى و80٪ بعد 15 سنة. من المحتمل جداً أن تؤدي المعالجة إلى تفاقم الجحوظ.

1. إن شلل الحبل الصوتي الناجم عن أذية العصب الحنجري الرابع ليس هو فقط الذي يبدل الصوت بعد جراحة الدرقية، وإن الأعصاب الحنجرية العلوية غالباً ما تقطع ويؤدي ذلك لتبدلات خفيفة في نوعية الصوت.
2. يستخدم اليود المشع⁽¹⁾ في مناطق معينة من العالم بشكل أوسع ويوصف للنساء بين عمر 20-40 عاماً.

الشبان الذين لديهم دراق كبير وأولئك الذين لديهم فرط درقية شديد، تتلى العديد من المراكز سياسة وصف علاج تجريبي بالكاربيمازول بالنسبة للمرضى دون سن الأربعين كما توصي بإجراء الجراحة إذا حدث انكسار. ورغم عدم وجود دليل على أن السرطانة الدرقية أو الأبيضاخ يتعرضان للعلاج باليود المشع^[1] أو أن استخدامه يؤدي إلى زيادة نواتر التشوهات الخلقية عند النسل اللاحق فإن العلاج باليود المشع يحتفظ به عادة في المملكة المتحدة للمرضى فوق عمر الأربعين عاما. وبما العديد من البلدان يستخدم اليود المشع^[2] بشكل أوسع.

1. الأدوية المضادة للدرقية:

إن أشيع الأدوية المستخدمة هو الكاربيمازول Carbimazole (انظر الجدول 12) ومستقلبه الفعال وهو الميثيمازول Methimazole، ويملك البروبيل تيوراسيل Propylthiouracil فعالية مماثلة، تنقص هذه الأدوية تركيب هرمونات درقية جديدة عن طريق تثبيط يودنة Iodination التيروزين (انظر الشكل 3). كما يملك الكاربيمازول أيضا تأثيرا كابئا للمناعة مما يؤدي إلى إنقاص تراكيز TRAb في المصل لكن هذا التأثير ليس كافيا ليؤثر على السير الطبيعي لفرط الدرقية بشكل هام.

يحدث تحسن سرطسي (أي لا يمكن للمراقب أن يدركه ولكن يشعر به الشخص المصاب فقط) خلال 10-14 يوما من البدء بالكاربيمازول ويصبح المريض عادة سوي الدرقية سريريا وكيميائيا حيويًا بعد 3-4 أسابيع. تتحدد جرعة الصيانة عادة بقياس T4 و TSH محاولين إبقاء كلا الهرمونين ضمن المجال المرجعي الخاص بهما. ويمكن عند معظم المرضى إعطاء الدواء بجرعة وحيدة يوميا ويستمر بإعطائه لمدة 18-24 شهرا على أمل حدوث الهدأة الدائمة خلال هذه الفترة. ولأسوء الحظ فإن فرط الدرقية ينكس عند 50% من المرضى على الأقل وغالبا ما يتم ذلك خلال سنتين من إيقاف المعالجة. ويمكن في حالات نادرة ورغم المطاوعة الجيدة للدواء أن تتراجع مستويات T4 و TSH أثناء المراجعات الدورية المتتالية بين مستويات فرط الدرقية ومستويات قصور الدرقية، ويفترض أن ذلك ناجم عن التغيرات السريعة في تراكيز TRAb. ويمكن هؤلاء المرضى الوصول إلى ضبط جيد للمرض عن طريق حصر تركيب هرمون الدرقية بواسطة الكاربيمازول بجرعة 30 ملغ يوميا وإضافة T4 بجرعة 150 ميكروغرام يوميا كمعالجة إعاضة عندما يكون المريض سوي الدرقية.

تتطور التأثيرات الضائرة adverse effects للأدوية المضادة للدرقية خلال 7-28 يوما من البدء بالمعالجة، ولا يمكن التنبؤ بحدوث ندرة المحببات agranulocytosis بالقياس الروتيني لتعداد الكريات البيض، ولكن لحسن الحظ يمكن معاكسة هذا التأثير. يجب تنبيه المرضى بإيقاف الدواء ومراجعة الطبيب فورا عند حدوث حمى أو التهاب حلق شديد لديهم. إن التحسس المتصالب بين الأدوية المضادة للدرقية غير معتاد نسبيا ولذلك يمكن استبدال الدواء بأخر من نفس المجموعة مع الحصول على نتائج جيدة.



الجدول 12: الكاربيماتازول.

الجرعة:

- 3-0 أسابيع: 40-60 ملغ يومياً.
- 4-8 أسابيع: 20-40 ملغ يومياً.
- الصيانة: 5-20 ملغ يومياً لمدة 18-24 شهراً.

التأثيرات الجانبية Adverse effects:

- الملقح (X2).
- ندرة المحببات (0.2%).
- اليرقان (نادر جداً).

EBM

داء غريفز – المعالجة بالأدوية المضادة للغدة:

إن معدلات الهدأة Remission rates عند المرضى المصابين بداء غريفز لا تتحسن بإشرائه الثيروكسين مع الأدوية المضادة للغدة (معالجة الحصر والإعاضة).

2. استئصال الدرقية تحت التام:

يجب إيصال المرضى إلى حالة السواء الدرقي قبل إجراء العمل الجراحي. ويتم إيقاف الدواء المضاد للغدة قبل أسبوعين من الجراحة ويستعاض عنه ببود البوتاسيوم Potassium iodide (محلول لوغول Lugol's solution) بمقدار 60 ملغ كل 8 ساعات يومياً عن طريق الفم.

تحفظ هذه الطريقة حالة السواء الدرقي Euthyroidism لفترة قصيرة عن طريق تثبيط تحرر الهرمون الدرقي وإنقاص حجم ووظائف الغدة وهذا ما يجعل الجراحة أسهل من الناحية التقنية. إن اختلاطات الجراحة نادرة (انظر الجدول 11). يكون 80% من المرضى بعد سنة من الجراحة بحالة سواء درقي و15% بحالة قصور درقي دائم ويبقى 5% بحالة تسهم درقي. قد يكون قصور الدرقية خلال 6 شهور من العمل الجراحي مؤقتاً. إن المتابعة طويلة الأمد للمرضى الذين عولجوا جراحياً أمر ضروري لأن التطور المتأخر للقصور الدرقي ونكس التسهم الدرقي من الأمور المعروفة.

3. البود المشع:

يعمل البود المشع ¹³¹I إما عن طريق تخريب الخلايا الدرقية الفعالة وظيفياً أو عن طريق تثبيط قدرتها على التكاثر. إن اختلاف حساسية الغدة للأشعة يعني أن اختيار الجرعة أمر تجريبي. وبما معظم المراكز يعطى 185-370 MBq (5-10 ملي كوري) فموياً. تعتمد الجرعة على التنظيم السريري لحجم الدرق. وهذه الطريقة فعالة في 75% من المرضى خلال 4-12 أسبوعاً. ويمكن خلال فترة التلكؤ Lag Period السيطرة على الأعراض بواسطة مناهضات المستقبلات بيتا الأدرنالية (محصر بيتا) أو في الحالات الشديدة بإعطاء الكاربيماتازول الذي يتم البدء به بعد 48 ساعة من إعطاء البود المشع. إذا استمر فرط الدرقية بعد 12-24 أسبوعاً فيجب إعطاء جرعة أخرى من

اليود المشع^[11] - إن سيطرة اليود المشع^[11] هي أن غالبية المرضى سوف يتطور لديهم في النهاية قصور الدرقية ولهذا فإن المتابعة طويلة الأمد أمر ضروري.

. محصرات بيتا:

إن إعطاء محصر بيتا غير انتقائي مثل البروبرانولول (160 ملغ يومياً) أو النادولول (40-80 ملغ يومياً) سوف يلطف أعراض فرط الدرقية خلال 24-48 ساعة لكنه لا يؤدي إلى اختفائها. لا يمكن إعطاء محصرات بيتا كمعالجة طويلة الأمد لكنها بالتأكيد مفيدة جداً كعلاج قصير الأمد كما هو الحال عند المرضى الذين ينتظرون الاستشارة الطبية في المشفى أو بعد المعالجة باليود المشع^[11].

استخدم البروبرانولول لوحده أو مع اليود لتحضير المرضى لاستئصال الدرقية تحت التام لكن هذه المعالجة لا يمكن التوصية بها كممارسة طبية نظامية.

D. تدبير الاعتلال العيني:

لا يحتاج غالبية المرضى إلى أية معالجة سوى الطمأنينة. ويشفى انكماش الجفن عادة عندما يصبح المريض سوي الدرقية كما أن الجحوظ يخف تدريجياً عادة على مدى 2-3 سنوات. أما بالنسبة للمرضى الذين لديهم اعتلال عيني عرضي فيمكن لقطرات الميثيل سيللوز Methylcellulose العينية أن تخفف الشعور المزعج بوجود رمل في العين الجافة. ويمكن للنظارات الملونة أو الحواجز الجانبية المرتبطة مع إطارات النظارات أن تقلص الدمعان الشديد الذي يتعرض بالتعرض للشمس أو الريح. إن تفرغ القرنية استئطاب لإجراء تطويل الجفن lid lengthening، ويمكن للشفع الدائم أن يصحح بالتدخل الجراحي على عضلات العين الخارجية لكن يجب تأجيل إجراء هذه الجراحة حتى تستقر درجة الشفح.

تحتاج وذمة الحليمة أو فقد حدة الإبصار أو عيب الساحة البصرية إلى معالجة إسعافية بالبردينيزولون 60 ملغ يومياً لمنع حدوث العمى. إن التعاون الوثيق بين أخصائي الغدد الصم وأخصائي العيون أمر ضروري ويستطلب تخفيف الضغط الحجاجي Orbital decompression إذا لم يحدث تحسن ملحوظ خلال 7-10 أيام. قد تكون المعالجة الشعاعية على الحجاجين بالاشتراك مع البردينيزولون فعالة عند بعض المرضى.

E. تدبير الاعتلال الجلدي:

نادراً ما تحتاج الوذمة المخاطية أمام الظنبوب في داء غريفز للمعالجة وقد يفيد استخدام الحقن الموضعية من التريامسينولون Triamcinolone أو تطبيق مرهم الستيرويدات مثل betamethasone تحت ضمادات مسددة Occlusive dressings.

EBM

الاعتلال العيني في داء غريفز - تأثير المعالجة للغدة الدرقية:

إن تطور أو تفاقم الاعتلال العيني الخفيف عند المرضى المصابين بداء غريفز أكثر شيوعاً بعد إعطاء اليود المشع^[11] مقارنة مع الجراحة أو الأدوية المضادة للدرقية.

II. الدراق السمي متعدد العقيدات TOXIC MULTINODULAR GOITRE:

إن هذا الشكل من فرط الدرقية أشيع عند النساء كما هو الحال في داء غريفيز. ويبلغ العمر الوسطي لتظاهر الإصابة 60 عاماً. تكون مستويات هرمون الدرقية عادة مرتفعة بشكل خفيف فقط لكن بسبب إصابة مجموعة الأعمار الكبيرة تميل المظاهر القلبية الوعائية مثل الرجفان الأذيني أو القصور القلبي لأن تكون مسيطرة. تكون المعالجة عادة بإعطاء جرعة كبيرة من اليود المشع ^{131}I (555-1850 MBq، 15-50 ملي كوري) لأن الغدة تكون مقاومة نسبياً للإشعاع. إن قصور الدرقية أقل شيوعاً مما هو مشاهد بعد معالجة داء غريفيز. يستلزم إجراء استئصال الدرقية الجزئي Partial thyroidectomy إذا وجد التضخم والغامي أو امتداد الدراق خلف القص. إن المعالجة طويلة الأمد بالأدوية المضادة للدرقية ليست مناسبة لأن التكرار أمر ثابت بعد سحب الدواء.

III. الورم الغدي السمي TOXIC ADENOMA:

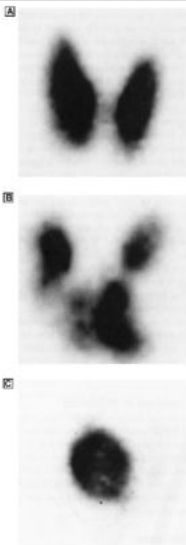
إن وجود عقيدة وحيدة سمية هو السبب عند أقل من 5% من حالات فرط الدرقية. والعقيدة هي ورم غدي جريبى يفرز بشكل ذاتي كميات زائدة من الهرمونات الدرقية ويثبط إفراز TSH داخلي المنشأ مع حدوث ضمور لاحق في بقية الغدة الدرقية. يكون الورم الغدي عادة أكبر من 3 سم قطراً، حدث في بعض الحالات شفاء عفوي لفرط الدرقية نتيجة لاحتشاء الورم الغدي.

يكون أغلب المرضى من الإناث فوق عمر 40 عاماً. ورغم أن معظم العقيدات تكون مجسوسة فإن التشخيص لا يتم تأكيداً إلا بإجراء التنظير الشعاع Isotope scanning (انظر الشكل C6). يكون فرط الدرقية خفيفاً عادة وفي 50% من المرضى يكون T3 مرتفعاً لوحده في البلازما (التسمم الدرقي بـ T3). تتم المعالجة باستئصال الدرقية الجزئي Hemithyroidectomy أو باليود المشع ^{131}I (555-1110 MBq، 15-30 ملي كوري). لا يحدث قصور الدرقية الدائم بعد الجراحة كما أنه غير شائع بعد المعالجة باليود المشع لأن الخلايا الضامة المحيطة بالعقيدة سوف تلتقي القليل من التشعيع أو لا تلتقاه أبداً.

IV. فرط الدرقية المترافق مع نقص قبط اليود:

HYPERTHYROIDISM ASSOCIATED WITH A LOW IODINE UPTAKE:

يكون قبط اليود المشع ^{131}I من قبل الدرقية مرتفعاً عادة عند المرضى المصابين بفرط الدرقية لكن يشاهد قبط اليود المنخفض أو المهمل في بعض الأسباب النادرة (انظر الجدول 6). إذا لم يجر اختبار قبط اليود المشع بشكل روتيني عند مرضى التسمم الدرقي الذين ليس لديهم إصابة واضحة بداء غريفيز أو بالدراق العقدي فإن التشخيص الصحيح قد لا يتم الوصول إليه وبالتالي قد تعطى معالجة غير مناسبة.



الشكل 6: تقريسة التكنيشيوم 99m عند مرضى مصابين بفرط الدرقية. **A**: داء غريفز، يظهر قُبلاً منتشرًا لتطهير المشع. **B**: الدراق متعدد العقيدات مع اختصار النشاط الأصيلي على العقيدات بعد ذاتها، إن مثل هذا المظهر لا يترافق دوماً مع درقية مجسوسة. **C**: الورم الغدي السمي في الجهة اليمنى مع عدم قبض التطهير المشع من قبل الغدة الطبيعية الهاجمة بسبب كبت TSH المصلي. إن تقريسة الدرقية بالتطهير المشع له أهمية في تحديد سبب فرط الدرقية عند المرضى الذين ليس لديهم دلائل مجسوسة أو مؤشرات أخرى مثل الجحوظ أو الوذمة المخاطية أمام الظنوب.

A. التهاب الدرقية تحت الحاد (دي كيرفان):

التهاب الدرقية تحت الحاد هو التهاب في الغدة الدرقية ناجم عن فيروس (كوكسساكي أو التكايف أو الفيروس الغدي) ويؤدي ذلك إلى تحرر المادة الغروانية الدرقية Colloid ومكوناتها إلى الدوران.

يتميز هذا الشكل من فرط الدرقية بالألم في منطقة الغدة الدرقية وقد ينتشر إلى زاوية الفك والأذنين ويسوء بالبلع والسعال وحركة العنق. تكون الدرقية منتخمة بالجس وممضعة كما أن الانزعاج العام شائع يكون المريض المصابون عادة من الإناث بين عمر 20-40 عاماً.

ترتفع مستويات هرمون الدرقية لمدة 4-6 أسابيع حتى لتفد المادة الغروانية المتشكلة سابقاً. يكون قبط اليود منخفضاً لأن الخلايا الجريبية المتأذية غير قادرة على احتجاز اليود ولأن إفراز TSH داخلي المنشأ يكون مثبطاً أيضاً. تظهر عيارات منخفضة من أضداد الدرقية بشكل عابر في المصل وترتفع بسرعة التثقل عادة. يلي فرط الدرقية فترة من قصور الدرقية الذي لا يكون عرضياً عادة ويحدث أخيراً شفاء كامل للوظيفة الدرقية خلال 4-6 شهور. يستجيب الألم والانزعاج العام عادة للإجراءات البسيطة مثل الأسبرين أو باقي الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية. ولكن قد يكون من الضروري أحياناً وصف البرونيدولون 40 ملغ يومياً لمدة 3-4 أسابيع. إن فرط الدرقية خفيف والمعالجة بالبرونيدولون (160 ملغ يومياً كاف عادة وليس للأدوية المضادة للدرق أي فائدة.

B. التهاب الدرقية بعد الوضع:

تعدل الاستجابة المناعية الوالدية أثناء الحمل للسماح باستمرار الطعم الجنيني المثلي Fetal homograft ثم تتعزز بعد الولادة وقد تكشف وجود مرض درقي ذاتي تحت سريري غير مكتشف سابقاً.

أظهرت المسوحات «Surveys» أن الاضطرابات الكيميائية الحيوية العابرة في الوظيفة الدرقية (مثل فرط الدرقية وقصور الدرقية وفرط الدرقية الذي يليه قصور الدرقية) تحدث عند 5-10% من النساء خلال 6 أشهر من ولادة وتستمر عدة أسابيع. وتميل النساء المصابات لأن يكون لديهن أضداد موجهة ضد البيروكسيداز الدرقية (الميكروزومات) في المصل في بداية الحمل.

تظهر خزعة الدرقية وجود التهاب درقي لمفاوي. ويندر ظهور أعراض خلل في الوظيفة الدرقية وليس هناك ارتباط بين الاكتئاب بعد الولادة واختبارات الوظيفة الدرقية الشاذة. وبأي حال فإن فرط الدرقية العرضي الذي يتظاهر لأول مرة خلال 6 شهور من الولادة من غير المحتمل أن يكون ناجماً عن داء غريفز. ويمكن إثبات تشخيص التهاب الدرقية التالي للوضع بواسطة سلبية اختبار قبط اليود المشع.

إذا كان من الضروري معالجة مرحلة فرط الدرقية فيجب وصف محصر بيتا وليس دواء مضاداً للدرق. يعمل التهاب الدرقية التالي للوضع للنكس بعد الحمل اللاحقة وفي النهاية تترقى الحالة عند هؤلاء المرضيات خلال عدة سنوات إلى قصور الدرقية الدائم.

وقد تم التعرف بشكل متزايد على شكل مشابه لالتهاب الدرقية لكنه غير مؤلم وليس له علاقة مع الحمل وذلك في أمريكا الشمالية واليابان ويشكل في هذه البلدان حوالي 20% من كل حالات فرط الدرقية.

C. فرط الدرقية المحرض باليود:

إعطاء اليود ضمن برامج اليودنة Iodination الوقائية في مناطق العالم التي ينتشر فيها عوز اليود أو إعطاؤه وسط ثابن في التصوير الشعاعي قد يؤدي إلى تطور فرط الدرقية الذي يكون خفيفاً عادة ومحدداً لذاته.

ويعتقد أن الأشخاص المصابين لديهم استقلال Autonomy درقي مستبطن مثل الدراق العقيدي أو داء غريفز في مرحلة الهدأة، غالباً ما يشاهد هذا الشكل من فرط الدرقية الآن نتيجة للمعالجة بالأميودارون Amiodarone وهو دواء مضاد لاضطراب النظم يحتوي على كميات هامة من اليود. بسبب الأميودارون عند بعض المرضى صورة تشبه التهاب الدرقية مع فرط درقية خفيف عابر قد يحتاج للمعالجة بحاصرات بيتا. إن معظم المرضى في الحالات التي قد يحدث فيها تسمم درقي شديد لديهم استقلال درقي مستبطن. وإن مثل هؤلاء المرضى قد يتظاهرون لأول مرة حتى بعد 6 شهور من إيقاف الدواء وذلك بسبب التحرر البطيء للدواء من النسيج الشحمي. تكون معالجة الاستقلال الدرقي بدواء مضاد للدرقية مثيلة فترة إعطاء الأميودارون.

قد يكون تقييم الوظيفة الدرقية صعباً عند المرضى الذين يتناولون الأميودارون لأن الدواء يبسط التحول المحيطي T_4 إلى T_3 . ونتيجة لذلك فمن غير النادر أن يحدث عند الأشخاص أسوياء الدرقية ارتفاع واضح بتركيز T_4 القسلي وأحياناً تثبيط TSH القسلي لكن يكون T_3 القسلي عادة في الحد الأدنى من المجال السوي. يكون T_3 القسلي مرتفعاً بشكل واضح عند أولئك الذين يتطور لديهم فرط الدرقية لكن إذا كانت قيمة T_3 ملتزمة فإن قرار المعالجة يعتمد على وجود مظاهر أخرى للمرض الدرقي مثل الدراق والاعتلال العيني.

D. التهاب الدرقية الصنعي:

تحدث هذه الحالة غير الشائعة عندما يتناول شخص ما كميات كبيرة من مستحضر الهرمون الدرقي الذي يكون غالباً هو التيروكسين. يؤدي T_4 خارجي المنشأ إلى تثبيط إفراز TSH التنظيمي ومن ثم تثبيط قبط اليود والغلوبولين الدرقي في المصل وتحرر الهرمونات الدرقية داخلية المنشأ. ونتيجة لذلك ترتفع نسبة $T_3:T_4$ وتصل تقريباً إلى 1:70 (تكون هذه النسبة تقريباً حوالي 1:30 في فرط الدرقية التقليدي) وذلك لأن T_3 الجائل في الدوران يشترك قبط في حالة التسمم الدرقي الصنعي من نزع اليود الوحيد من T_4 في المحيط. إن اجتماع سلبية قبط اليود وارتفاع نسبة $T_3:T_4$ وانخفاض الغلوبولين الدرقي أو عدم كشفه يعتبر مشخصاً لهذه الحالة التي كانت تعتبر في السابق غالباً معضلة تشخيصية. تعكس هذه الحالة غالباً وجود مرض سيكولوجي أو نفسي قد يحتاج لمساعدة الأخصائي.

V. مشاكل خاصة في فرط الدرقية SPECIAL PROBLEMS OF HYPERTHYROIDISM:

A. فرط الدرقية أثناء الحمل:

إن ترافق الحمل وفرط الدرقية أمر غير شائع لأن الدورات اللاإبضية شائعة عند المريعات المصابات بالتسمم الدرقي كما أن المرض المناعي الذاتي يعمل للهدأة أثناء الحمل. يكون فرط الدرقية ناجماً في كل الحالات تقريباً عن داء غريفز.

يعالج فرط الدرقية بالكاربيمازول أو البروبييل تيوراسيل الذي يعبر المشيمة ويعالج الجنين أيضاً الذي تكون غدته الدرقية معرضة لتأثير الـ TRAb الوالدي. ومن المهم استخدام أصغر جرعة من الدواء المضاد للدرق (في حالة المثالية أقل من 15 ملغ من الكاربيمازول في اليوم) تحافظ على الهرمونات الحرة و TSH عند الأم (ويفترض أيضاً عند الجنين) ضمن المجال السوي الخاص بها من أجل تجنب قصور الدرقية والدراق عند الجنين. وقد تم الإذعان بوجود ترابط بين استخدام الكاربيمازول أثناء الحمل وتشوّه جنيني عند الطفل يدعى عند تشنج الجلد Aplasia cutis. ولهذا السبب ينصح بعض الأطباء باستخدام البروبييل تيوراسيل قبل وأثناء أي حمل مخطط له.

يجب أن تراجع المريضة الطبيب كل 4 أسابيع ومن المفضل إيقاف الدواء قبل 4 أسابيع من موعد الولادة المتوقع لتجنب أي احتمال لحدوث قصور الدرقية عند الجنين في مرحلة التطور الدماغى الأعظمى. إذا كانت المقايسة ممكنة فإن قياس الـ TRAb في مصل الأم في هذه المرحلة أمر له قيمة كبيرة حيث أن العيار العالي من هذه الأمثداد يحدد الأجنة المعرضين بشكل خاص لخطر تطور فرط الدرقية الوليدي.

إذا حدث فرط الدرقية الوالدي بعد الولادة ورغبت الأم في متابعة الإرضاع الوالدي فإن البروبييل تيوراسيل هو الدواء المختار لأن إفرازه في الحليب أقل بكثير من الكاربيمازول.

إذا كان استئصال الدرقية تحت التام ضرورياً بسبب سوء المطاوعة للدواء أو فرط التحسس فإن أفضل فثرة آمنة لإجراء ذلك هي في الثلث المتوسط. إن اليود المشع مضاد استئطاب مطلق لأنه يسبب بشكل ثابت قصور الدرقية عند الجنين.

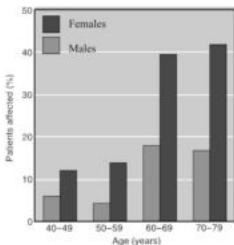
B. فرط الدرقية في الطفولة:

إن داء غريفز هو السبب الوحيد تقريباً للتسمم الدرقي في الطفولة ويظهر عادة في العقد الثاني من العمر. قد تتم مراجعة الطبيب بسبب اضطرابات السلوك أو تدهور الأداء المدرسي أو فقرة النمو الباكرة. يجب أن تتم المعالجة بالكاربيمازول حتى يصبح المريض بحدود عمر 18 سنة وذلك في محاولة لضمان المراحل الهامة من التطور الفيزيائي والتعليمي عند الطفل.

C. الرجفان الأذيني:

إن فرط الدرقية سبب هام للرجفان الأذيني. وبشكل وصفي فإن سرعة البطئن تتأثر قليلاً بالديجوكسين لكنها تستجيب لإضافة محصر بيتا.

يوجد خلل النظم عند حوالي 10% من كل مرضى التسمم الدرقي لكن يزداد الحدوث مع التقدم بالعمر بحيث يصاب نصف الذكور تقريباً فوق عمر 60 عاماً (انظر الشكل 7). لقد تم الإدراك بشكل متزايد أن فرط الدرقية تحت السريري قد يكون عامل خطورة للرجفان الأذيني. يمكن لتقويم نظم القلب Cardioversion أن يؤسس نظاماً جيبيّاً ثابتاً عند حوالي 50% من المرضى لكن يجب عدم التفكير في ذلك حتى تكون تراكيز هرمون الدرقية و TSH قد عادت إلى السواء. إن المعالجة المانعة للتخثر بالوافرين ضرورية إلا إذا وجد مضاد استئطاب حيث يستخدم الأسبرين في هذه الحالة.



الشكل 7، نسبة حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى فرط الدرقية وعلاقتها بالعمر.

D. نوبة فرط الدرقية،

هي حالة نادرة ومهددة للحياة يحدث فيها زيادة شدة المظاهر السريرية لفرط الدرقية. وأكثر العلامات البارزة هي الحمى والهياج والتخليط وتسرع القلب أو الرجفان الأذيني وعند المرضى الكهول قصور القلب. إن هذه الحالة حالة طبية إسعافية ويبلغ معدل الوفيات 10٪ رغم التشخيص والعلاج المبكرين. تتعرض نوبة فرط الدرقية بشكل شائع بالجمع الحادث عند مريض مصاب بفرط درقية غير مكتشف سابقاً أو غير معالج بشكل كاف. ويمكن أيضاً أن تتطور بعد فترة قصيرة من استئصال الدرقية تحت التام عند المرضى المحضرين بشكل سيئ للجراحة أو خلال أيام قليلة من المعالجة باليود المشع ¹³¹I حيث قد تؤدي أذية التشعيع الحادة إلى ارتفاع عابر في مستويات هرمون الدرق المصلية.

يجب أن تتم إمامة المرضى وإعطائهم المضادات الحيوية واسعة الطيف. يؤثر البروبرانولول بسرعة عندما يعطى فمياً (80 ملغ كل 6 ساعات) أو وردياً (1-5 ملغ كل 6 ساعات)، ويؤدي إعطاء إيبوبودات الصوديوم Sodium iopodate 500 ملغ يومياً عن طريق الفم إلى عودة مستويات T3 المصلية إلى السواء خلال 48-72 ساعة. وهذه المادة هي وسط تباين يستخدم في التصوير الشعاعي وهي لا تثبط تحرر الهرمونات الدرقية فحسب لكنها تنقص أيضاً تحويل T4 إلى T3 ولهذا السبب فهي أكثر فعالية من يوديد البوتاسيوم أو محلول لونغول. يؤدي إعطاء الكاربيمازول 40-60 ملغ يومياً عن طريق الفم إلى تثبيط تركيب هرمونات درقية جديدة، وإذا كان المريض غير متعاون أو كان فاقد الوعي فيمكن إعطاء الكاربيمازول عن طريق المستقيم وبلغايتها جيدة، ولا تتوافر

مستحضرات منه تستخدم عن طريق الحقن Parenteral use. يمكن سحب إيبودرات الصوديوم والبروبرانولول بعد 14-10 يوماً مع إبقاء المريض على الكاربيماتازول.

1. فرط الدرقية تحت السريري:

انظر الصفحة 166.

قصور الدرقية

HYPOTHYROIDISM

1. قصور الدرقية الضموري العنوي SPONTANEOUS ATROPHIC HYPOTHYROIDISM:

يزداد حدوث هذا الشكل من قصور الدرقية الأولي مع التقدم بالعمر، وهذا المرض كما هو الحال في داء غريفز والتهاب الدرقية لهاشيموتو اضطراب مناعي ذاتي خاص بعضو معين. يوجد في هذا الاضطراب ارتشاح لغاوي مخرب للدرقية يؤدي في النهاية إلى التليف والضمور. وهناك أيضاً دليل على وجود أضداد مستقبلية TSH والتي تحصر تأثيرات TSH داخلي المنشأ. يوجد عند بعض المرضى قصة داء غريفز معالج بالأدوية المضادة للدرق قبل 10-12 سنة. وفي حالات نادرة جداً يتطور داء غريفز عند المرضى المصابين بهذا الشكل من قصور الدرقية وكما هو الحال مع أي من اضطرابات الدرقية المتوسطة مناعياً فإن المرضى معرضون لخطر تطور حالات مناعية ذاتية أخرى مثل التمثع I من الداء السكري وفقر الدم اللبيل وداء أديسون. ومن غير النادر حدوث المرض المتاعي الذاتي عند اقارب الدرجة الأولى والثانية.

A. الاستقصاءات:

ينخفض مستوى T4 ويرتفع TSH. وقد يكشف وجود أضداد ضد البيروكسيداز الدرقية. لا ضرورة إلى استقصاءات أخرى عند المرضى العرضيين. إذا اقترحت المظاهر السريرية سبباً لقصور الدرقية (مثل المرض غير الدرقي أو ألم العنق الذي يقترح التهاب الدرقية تحت الحاد أو الحمل الحديث) فإن تكرار القياسات بعد عدة أسابيع قد يكون ضرورياً قبل المباشرة بالمعالجة طويلة الأمد بالثيروكسين.

B. التدبير:

يجب معالجة قصور الدرقية بالثيروكسين ومن المتعارف عليه البدء البطيء بالمعالجة. حيث يجب أن تعطى جرعة 50 ميكروغرام يومياً لمدة 3 أسابيع ومن ثم تزداد إلى 100 ميكروغرام يومياً لمدة 3 أسابيع أخرى ثم تزداد أخيراً إلى 150 ميكروغرام باليوم. يجب أن يؤخذ الثيروكسين دوماً بجرعة وحيدة يومياً حيث أن نصف عمره الحيوي في البلازما حوالي 7 أيام.

يشعر المرضى بالتحسن خلال 2-3 أسابيع ويحدث التراجع في الوزن والانتفاخ أمام الطنبوب بسرعة لكن تحتاج عودة الجلد والشعر إلى نوعيتهما الطبيعية وزوال أي انصبابات إلى 3-6 شهور.

EBM

قصور الدرقية - المعالجة بالهرمون الدرقي:

أظهرت الاختبارات السيكولوجية العصبية أن بعض المرضى المصابين بقصور الدرقية الأولي يستفيدون من المعالجة المشتركة بـ T3 و T4 مقارنة مع المعالجة بـ T4 لوحده، ولكن لا يوجد حالياً مستحضر تركيبي مقبول يجمع بينهما. ولا يمكن التوصلية بخلاصة EXTRACT الدرقية الحيوانية بسبب اختلاف فعاليتها بشكل كبير.

مراقبة المعالجة:

إن الجرعة الصحيحة من التيروكسين عند معظم المرضى هي تلك التي تقي مستوى TSH المصلي على الحد الأدنى من المجال المرجعي في الوقت الذي يكون فيه T4 سوياً أو حتى مرتفعاً بشكل خفيف. عند بعض المرضى لا يتم الشعور بالتحسن إلا بتناول 25-30 ميكروغرام إضافية من التيروكسين وهذا ما يؤدي إلى تركيز TSH مصلي مثبط. وهذا الأمر مقبول فقط إذا كان مستوى T4 المصلي سوياً بشكل لا لبس فيه.

يقبل المرضى غالباً تناول الأدوية لفترة طويلة بالجرعة المحددة. والتيروكسين ليس استثناء لهذه القاعدة. ولهذا السبب من المهم قياس الوظيفة الدرقية كل 1-2 سنة حالما تستقر جرعة التيروكسين والتأكيد في كل زيارة على ضرورة تناول الدواء بانتظام. وقد يلجأ بعض المرضى غير المطاوعين بشكل جيد إلى تناول التيروكسين بدقّة أو حتى بشكل زائد قبل عدة أيام من موعد زيارة الطبيب وهذا يؤدي إلى ما يبدو أنه اجتماع شاذ بين ارتفاع T4 وارتفاع TSH في المصل.

قد يظهر لبعض الوقت أحياناً عند المرضى الذين يتناولون نفس الجرعة من التيروكسين دلائل كيميائية حيوية على المعالجة الزائدة أو الناقصة. ويظهر (الجدول 13) الأسباب المختلفة لتغير الاحتياجات من التيروكسين.

II. مشاكل خاصة في قصور الدرقية SPECIAL PROBLEMS OF HYPOTHYROIDISM:

A. داء القلب الإقفاري:

يشكو حوالي 5% من المرضى المصابين بقصور الدرقية منذ فترة طويلة من خناق الصدر عند المراجعة الأولى أو يتطور لديهم أثناء المعالجة بالتيروكسين. ورغم أن الخناق قد يبقى ثابت الشدة أو يختفي بشكل تلقائي عند عودة معدل الاستقلاب للحالة السوية فإن تفاقم إقفار العضلة القلبية والاحتشاء والموت المفاجئ كل ذلك من الاختلاطات المعروفة جيداً رغم استخدام جرعات منخفضة من التيروكسين تصل إلى 25 ميكروغرام يومياً. إن حوالي 40% من المرضى المصابين بالخناق لا يستطيعون تحمل معالجة الإعاضة الكاملة رغم استخدام محسرات بيتا والموسعات الوعائية. ورغم استمرار وجود معارضة للتدخل جراحياً على المرضى المصابين بقصور الدرقية غير المعالج أو المعالج جزئياً فإن جراحة الشريان الإكليلي ورأب الوعاء بالبالون Ballon angioplasty يمكن إجراؤها بأمان عند هؤلاء المرضى وفي حال نجاحها فإنها تسمح بإعطاء جرعة الإعاضة الكاملة من التيروكسين عند الغالبية.



الجدول 13: الحالات التي قد يكون من الضروري فيها إجراء تعديل لجرعة التيروكسين.

الحالات التي تحتاج لزيادة الجرعة	
• استخدام دواء آخر،	
تزيد تصفية التيروكسين.	- الفينوباربیتال.
	- الفينوثيون.
	- الكاربامازين.
	- الريفاميسين.
	- السيرترالين*.
	- الكلوروكين*.
تتداخل مع الامتصاص المعوي.	- الكوليستيرامين.
	- المسكرات.
	- هيدروكسيد الألمنيوم.
	- سلفات الحديدوز.
	- إضافات الألياف القوية.
	- كربونات الكالسيوم.
• الحمل أو المعالجة بالاستروجين.	يزيد تركيز الغلوبولين الرابط للتيروكسين في المصل.
• بعد معالجة داء غريفز جراحياً أو باليود المشع ¹³¹ .	ينقص الإفراز الدرقي مع الوقت.
• سوء الامتصاص مثل الداء البطني Celiac disease.	
الحالات التي تحتاج لإنقاص الجرعة،	
• التقدم بالعمر.	ينقص تصفية التيروكسين.
• داء غريفز الذي يتطور عند مريض مصاب بقصور الدرقية الأولي طويل الأمد.	التحويل من إنتاج أضداد مستقبلية TSH الحاصرة إلى إنتاج الأضداد المثبطة.
* لم تتأكد الآلية بشكل كامل.	

B. قصور الدرقية في الحمل،

كان يعتقد حتى وقت قريب بعدم الحاجة لتغيير جرعة التيروكسين أثناء الحمل، لكن وجد اعتماداً على قياسات TSH المصلي أن معظم النساء الحوامل المصابات بقصور الدرقية الأولي يحتجن لزيادة جرعة التيروكسين بمقدار 50 ميكروغرام يومياً. وأحد تفسيرات هذه الظاهرة هو الزيادة المعروفة جيداً في التركيز المصلي للغلوبولين الرابط للتيروكسين أثناء الحمل مما يؤدي لنقص تركيز الهرمون الدرقي الحر وهذا لا يمكن تعويضه بواسطة الإفراز الدرقي. يجب قياس TSH و T4 الحر في المصل في كل ثلوث من الحمل وتعديل جرعة التيروكسين للمحافظة على TSH سوياً.

C. سبات الوذمة المخاطية،

وهو ظاهرة نادرة لقصور الدرقية يحدث فيها انخفاض في مستوى الوعي عند المرضى الكهول عادة الذين يبدون مصابين بالوذمة المخاطية. قد تكون درجة حرارة الجسم منخفضة حتى 35.5 م° وقد تحدث الاختلاجات ويكون ضغط

الساكنات الدماغية الشوكي ومحتواء من البروتين مرتفعين. تبلغ نسبة الوفيات 50٪ وتعتمد البقاء على كشف ومعالجة قصور الدرقية بشكل باكراً وعلى معرفة العوامل الأخرى التي تساهم في تبدل مستوى الوصي مثل الأدوية الفينوثيازينات وقصور القلب وذات الرئة ونقص صوديوم الدم بالتمديد dilutional ونقص الأكسجة وفقر الدم الكاريمية التاجيين عن نقص التهوية.

إن سبب الوذمة المخاطية حالة طبية إسعافية ويجب أن تبدأ المعالجة قبل الإثبات الكيميائي الحيوي للتشخيص. لا يتوافر التيروكسين عادة للاستخدام حقناً، ويعطى ثلاثي يودوتيرونين وريدياً بجرعة بدئية 20 ميكروغرام يليها 20 ميكروغرام كل 8 ساعات حتى يحدث تحسن سريري ثابت. ترتفع حرارة الجسم عند التاجيين خلال 24 ساعة ومن الممكن عادة بعد 48-72 ساعة استخدام التيروكسين الفموي بجرعة 50 ميكروغرام يومياً.

إذا لم يكن هناك دليل واضح على أن المريض مصاب بقصور الدرقية الأولي مثل ندبة استئصال الدرقية أو الدراق فيجب الافتراض بأن قصور الدرقية ثانوي ناجم عن مرض وطيائي أو تخامبي وتعطى المعالجة مع الهيدروكورتيزون صوديوم سوكسينات 100 ملغ عضلياً كل 8 ساعات بانتظار نتائج تراكيز T4 و TSH والكورتيزول. تشمل الإجراءات الأخرى إعادة التدفئة بشكل بطيء والاستخدام الحذر للسوائل الوريدية وإعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف والأكسجين عالي الجريان. وقد يكون من الضروري أحياناً استخدام التهوية المساعدة.

D. المعالجة غير المناسبة بالتيروكسين:

قد تكون المعالجة بالتيروكسين عند بعض المرضى قد تم البدء بها في الماضي دون إثبات كيميائي حيوي للتشخيص وذلك من أجل شكاوي مختلفة مثل السمنة أو التعب أو الثقلية وقد يكون التيروكسين قد أعطي عدة سنوات لمرضى أصيبوا بقصور الدرقية لفترة قصيرة مثل التهاب الدرقية بعد الوضع. يجب إيقاف التيروكسين وقياس تراكيز T4 و TSH في المصل بعد 4-6 أسابيع. وهذه الفترة تسمح بيزوال أي تثبيط للخلايا المفرزة لوجهة الدرقية في الغدة التخامية ناجم عن التيروكسين، كما تسمح بإجراء التمييز الكيميائي الحيوي بين قصور الدرقية البدئي والثانوي.

III. قصور الدرقية الدراقي GOITROUS HYPOTHYROIDISM:

لا تتوافق الحالات التالية دوماً مع قصور الدرقية ولذلك يجب أن تدخل هذه الحالات ضمن التشخيص التفريقي للمريض الذي لديه دراق مع سوء درقي.

A. التهاب الدرقية لهاشيموتو:

تعتبر هذه الحالة أشيع سبب لقصور الدرقية الدراقي. وهي تصيب بشكل وصفي النساء بعمر 20-60 عاماً اللواتي يتظاهرن بدراق منتشر صغير أو متوسط الحجم ويكون هذا الدراق بشكل وصفي قاسياً أو ذا قوام مطاطي. وقد يكون الدراق طرياً وبالتالي يكون من المستحيل في هذه الحالة تفريقه عن الدراق البسيط بالجنس

لوحده، تعتمد حالة الدرقية على الدرجات التسمية للأرتشاح اللمفاوي والتليف وفقد تسخ الخلايا الجريبية ضمن الغدة. لكن يكون 25% من المرضى بحالة قصور درقي عند المراجعة. ويكون مستوى T4 المصلي سوياً عند باقي ومستوى TSH سوياً أو مرتفعاً لكن هؤلاء المرضى معرضون لخطر تطور قصور الدرقية الواضح في السنوات المقبلة. تكون أضداد البيروكسيداز الدرقية موجودة في المصل عند 90% من المرضى المصابين بالتهاب الدرقية لهاشيموتو. وقد يكون العامل المضاد للنواة ANF إيجابياً أيضاً عند المرضى دون عمر 20 عاماً.

تستطب المعالجة بالتيروكسين ليس من أجل قصور الدرقية فحسب وإنما لانكماش الدرق أيضاً. وفي هذا السياق يجب أن تكون جرعة التيروكسين كافية لكبت TSH المصلي إلى مستويات غير قابلة للكشف دون أن تعرض حدوث فرط الدرقية (عادة 150-200 ميكروغرام يومياً).

B. قصور الدرقية المحرض بالأدوية:

1. كربونات الليثيوم:

يستخدم هذا الدواء بشكل واسع لمعالجة الاضطراب الوجداني ثنائي القطب. يقوم الليثيوم بشكل مشابه لليوديد بتثبيط تحرر الهرمونات الدرقية (انظر الشكل 3). ورغم أن أشيع دليل على خلل الوظيفة الدرقية هو ارتفاع مستوى TSH المصلي فإن البعض (عادة المرضى الذين لديهم التهاب درقية مناعي ذاتي مستعطن) يطورون الدرق مع قصور الدرقية.

2. اليود:

قد يسبب اليود عندما يؤخذ لفترات مديدة قصور الدرقية الدراقي عند المرضى الذين لديهم التهاب درقية مناعي ذاتي مستعطن. ويشاهد ذلك عادة عند المرضى المصابين بأمراض تنفسية مزمنة الذين يعطون طاردات البلغم الحاوية على يوديد اليوتاسيوم أو المرضى الذين يتناولون الأميودارون الذي يحتوي على كمية هامة من اليود.

C. عوز اليود:

إن ضخامة الغدة الدرقية شائعة (عند أكثر من 10% من السكان) في مناطق معينة من العالم مثل الأنديز والهمالايا وأفريقيا الوسطى حيث يوجد نقص في اليود القوي وتعرف هذه الضخامة بالدراق المتوطن Endemic goitre. يكون معظم المرضى أسوأها الدرقية ولديهم مستويات سوية أو مرتفعة من TSH. وبصورة عامة كلما كانت شدة عوز اليود أكبر ازدادت نسبة حدوث قصور الدرقية.

D. خلل التكون الهرموني Dyshormonogenesis:

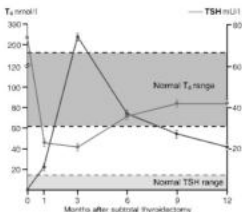
إن خلل التكون الهرموني هو عيب وراثي غير شائع في تركيب الهرمون الدرقي، وتكون طريقة الوراثة جسمية متحية. ورغم أنه قد وسفت عدة أشكال من هذا الاضطراب فإن أشيع شكل ينجم عن عوز أنزيم البيروكسيداز داخل الدرقية. يتظاهر الأشخاص ذوو الزييجوت متخالفة الألائل بقصور الدرقية الخلقي أما الأشخاص ذوو الزييجوت متخالفة الألائل فيتظاهرون خلال العقدين الأوليين من العمر بالدراق مع مستويات سوية من الهرمون الدرقي وارتفاع TSH، يعرف تشارك الدراق الناجم عن خلل التكون الهرموني مع الصمم العصبي بمتلازمة بندريد Pendred's syndrome.

IV. قصور الدرقية العابر TRANSIENT HYPOTHYROIDISM:

يشاهد قصور الدرقية العابر غالباً خلال الشهور الستة الأولى بعد استئصال الدرقية تحت التام وبعد معالجة ^{131}I ، وبعد طور التسمم الدرقي في التهاب الدرقية تحت الحاد وفي التهاب الدرقية بعد الوضع (انظر الشكل 8). يجب ألا تكون المعالجة بالتيروكسين ضرورية في هذه الحالات لأن المريض يكون لا عرضياً عادة خلال هذه الفترة القصيرة من قصور الدرقية. يحدث عند بعض الولدان مرور للأضداد الحاصرة لمستقبلات TSH عبر المشيمة من الأم المصابة بمرض درقي مناعي ذاتي وهذا ما يسبب قصور الدرقية الذي يكون مؤقتاً كما هو الحال في التسمم الدرقي الوليدي.

V. قصور الدرقية الخلقي CONGENITAL HYPOTHYROIDISM:

لقد عرف منذ فترة طويلة أن المعالجة المبكرة بالتيروكسين ضرورية لمنع أذية الدماغ غير العكوسة عند الأطفال المصابين بقصور الدرقية الخلقي. إن قصور الدرقية صعب التشخيص سريرياً خلال الأسابيع القليلة الأولى من العمر. لقد أظهر التحري الروتيني لمستويات TSH في عينات بلع الدم المأخوذة بعد 5-7 أيام من الولادة نسبة حدوث قصور الدرقية الخلقي حوالي 1 من كل 3000 ولادة ويكون ناجماً عن عدم تخلق الدرق Thyroid agenesis أو الغدد المنشدة أو ناقصة التمسح أو عن خلل التكون الهرموني. وبذلك يكون قصور الدرقية الخلقي أشيع بست مرات من بيلة الفليل كيتون. ومن الممكن الآن البدء بمعالجة الإعاضة الدرقية خلال أسبوعين من الولادة. لقد أظهر تقييم التطور عند الرضع الذين عولجوا في هذه المرحلة المبكرة عدم وجود أي اختلاف بينهم وبين مجموعة الشواهد في أغلب الأطفال.



الشكل 8- مستويات TSH و T4 الإجمالي قبل وبعد استئصال الدرقية تحت التام في سلسلة من المرضى المصابين بقصور الدرقية العابر.

الدراق البسيط

SIMPLE GOITRE

يستخدم هذا المصطلح لوصف ضخامة الغدة الدرقية المنتشرة أو متعددة العقيدات التي تحدث بشكل فرادي وتكون مجهولة السبب. ومن المحتمل أن مدخول اليود القوي دون المثالي والدرجات الخفيفة من خلل تكون الهرمونات والمنبهات مثل عامل النمو البشري والغلوبيولينات المناعية المنبهة للنمو كل ذلك أسباب هامة لتطور الدراق البسيط. يكون المرضى المصابون أسوياء الدرقية وهم من الإناث عادة ولديهم غالباً قصة عائلية للدراق.

I. الدراق البسيط المنتشر SIMPLE DIFFUSE GOITRE:

يتظاهر هذا الشكل من الدراق عادة بين عمر 15-25 سنة وغالباً ما يكون ذلك أثناء الحمل. ويلاحظ عادة من أصدقاء وأقارب المريض وليس من المريض نفسه. قد يكون هناك شعور بالضغط في العنق خاصة أثناء البلع. يكون الدراق طرياً ومتناظراً والغدة الدرقية متضخمة إلى 2-3 مرات حجمها السوي. لا يوجد مضض أو اعتلال عقد ثغافية أو لغت فوق الدراق. تكون تراكيز T3 و T4 و TSH سوية ولا تُكشف أضداد ذاتية درقية هي المصل.

يتراجع الدراق في معظم الحالات ولا ضرورة لأية معالجة. ويمكن عند بعض المرضى أن يستمر المنبه المجهول المؤدي لضخامة الدرقية ونتيجة للنوب المتكررة من فرط التنسج والأوب (التراجع) Involution خلال السنوات العشرة إلى العشرين التالية فإن الغدة تصبح متعددة العقيدات مع مناطق وظيفية مستقلة (الدراق البسيط متعدد العقيدات، انظر الشكل 9).

II. الدراق البسيط متعدد العقيدات SIMPLE MULTINODULAR GOITRE:

إن تظاهر هذا النوع من الدراق نادر قبل منتصف العمر. قد يكون المريض مدركاً لوجود الدراق منذ سنوات عديدة، وقد يزداد حجمه بشكل بطيء. يمكن في حالات نادرة أن تتم مراجعة الطبيب بسبب تورم مؤلم استمر عدة أيام ناجم عن النزف ضمن عقيدة أو كيسية. يكون الدراق عقيدياً أو فصيصياً Lobulated بالجس وقد يمتد خلف القص. قد تسبب الدراقات الكبيرة جداً انضغاطاً في المنصف يؤدي إلى الصرير وعسرة البلع واتسداد الوريد الأجوف العلوي. ويمكن أن تحدث أيضاً بحة الصوت بسبب شلل العصب الحنجري الراجع لكنها تقترح أكثر وجود سرطانة الدرقية.

يكون T3 و T4 سويين في المصل وفي غالبية الحالات يترافقان مع TSH سوية، تكون مستويات الهرمونات الدرقية هي 25% من الحالات تقريباً على الحد الأعلى للمجال السوي الخاص بها ويكون TSH غير قابل للكشف (فرط الدرقية تحت السريري). يظهر التصوير المقطعي المحوسب CT مدخل الصدر انزياح الرغامى أو انضغاطها والتكلس داخل الدرقية ودرجة الامتداد خلف القص. إن مخطط الجريان - الحجم Flow-volume loop سوف تكشف حالات انضغاط الرغامى الهامة.

			
أكبر من 55	55-35	25-15	العمر (بالسنوات)
عقدي	عقدي	منتشر	الدراق
نعم	خفيف	لا	الضغط الرغامي أو انحرافها
مرتفعان	سويان	سويان	T4, T3
غير قابل للكشف	سوي أو غير قابل للكشف	سوي	TSH

الشكل 9. السير الطبيعي للدراق البسيط.

إذا كان الدراق صغيراً فلا حاجة للمعالجة سوى المراجعة السنوية لأن السير الطبيعي له هو التطور إلى دراق سمي متعدد العقيدات. يستلزم استئصال الدرقية الجزئي في حالة الدراقات الكبيرة التي تسبب انضغاطاً منصفياً أو التي تسبب تشوهاً تجميلاً. يمكن لليود المشع ¹³¹I أن يؤدي إلى تراجع هام في حجم الدرقية بعد 1-2 سنة وقد يكون له أهمية عند المرضى الكهول. إن التمسك بسوء الحظ بعد 10-20 سنة أمر ليس نادراً ولا يمكن الوقاية منه بالثيوركسين الذي قد يؤدي فقط إلى تفاقم أي فرط درقية مرافق.

SOLITARY THYROID NODULE

العقيدة الدرقية الوحيدة

يجب عند الأشخاص الذين يراجعون الطبيب من أجل عقيدة درقية تحديد ما إذا كانت هذه العقيدة سليمة (مثل الكيسة أو العقيدة الغروانية) أم خبيثة. وبإستثناء النزف ضمن كيسة درقية والذي يؤدي إلى ضخامة سريعة في الدرقية مع الألم أو وجود اعتلال العقد اللمفاوية الرقمية الذي يوحى بشدة بوجود السرطان فإن التمييز بين الآفة السليمة والآفة الخبيثة على أسس سريرية فقط نادراً ما يكون ممكناً. ومع ذلك فإن العقيدة الوحيدة التي تتظاهر في المثقولة أو المراهقة خاصة مع وجود قصة تشعيع سابقة للراس والعنق أو التي تتظاهر في الكهولة يجب أن تثير الشك بالخباثة. ونادراً ما يتظاهر الانتقال الثانوي من سرطانة الرئة أو الثدي أو الكلية على شكل عقيدة درقية وحيدة مؤلف سريعة النمو.

الاستقصاءات:

إن أكثر الاستقصاءات فائدة هو الرشف بالإبرة الدقيقة Fine-needle aspiration ويتم إجراء ذلك في العيادة خارجية باستخدام إبرة بزل وريدية نظامية قياس 21 مع محقنة قياس 20 مل. قد يكون الرشف علاجياً عند نسبة صغيرة من المرضى الذين يكون الورم لديهم عبارة عن كيسة صرصة، رغم أن النكس أكثر من مرة يعتبر استجابة للجراحة. يؤخذ عادة 2-3 رشافات من العقيدة، وإن الفحص الخلوي سوف يفرق العقيدات السليمة (780) عن العقيدات المشبهة أو الخبيثة بشكل أكيد (20٪) والتي يتأكد بالجراحة أن نصفها يكون سرطانياً، إن ميزة الرشف بالإبرة الدقيقة على باقي الاختبارات مثل التفريسة بالنظير المشع أو التفريسة بفائق الصوت هي أن نسبة أعلى من المرضى يتجنبون العمل الجراحي، أما محدودية هذه الطريقة فهي كونها لا تستطيع أن تميز بين الورم الغدي الجريبي والسرطانة.

من المهم قياس مستوى T3 و T4 و TSH في المصل عند كل المرضى الذين لديهم عقيدة درقية وحيدة. وإن وجود مستوى من TSH غير قابل للكشف يقترح بشدة الورم الغدي الدرقي الوظيفي بشكل مستقل والذي يمكن تأكيد تشخيصه فقط عن طريق تفريسة درقية بالنظير المشع (انظر الشكل 6) ويمكن اعتباره لأغراض الممارسة سليماً دوماً.

الأورام الخبيثة

MALIGNANT TUMOURS

إن أورام الدرقية الخبيثة الأولية نادرة وتشكل أقل من 1٪ من كل الكارسينومات، وتبلغ نسبة انتشارها 25 بالمليون. يمكن تصنيفها كما يظهر الجدول 1-4 اعتماداً على نمط الخلية التي ينشأ منها الورم. إن سرطان الدرقية أشيع دوماً عند الإناث ويستثنى من ذلك السرطانة اللبية.

1. السرطانة المتمايزة DIFFERENTIATED CARCINOMA:

يكون النفاذ عند معظم المرضى على شكل عقيدة وحيدة مجسوسة.

1. السرطانة الحليمية Papillary carcinoma.

تعتبر هذه السرطانة أشيع الأورام الخبيثة في الغدة الدرقية وتشكل حوالي 90٪ من سرطان الدرقية الناجم عن التشعب. قد تكون السرطانة الحليمية متعددة البؤر Multifocal ويكون الانتشار إلى العقد اللمفاوية الناحية. يتظاهر بعض المرضى باعتلال العقد اللمفاوية الرقبية دون وجود ضخامة درقية واضحة وقد يكون قطر الآفة الأولية أقل من 10 ملم.

2. السرطانة الجريبية Follicular carcinoma.

تكون هذه السرطانة دوماً على شكل آفة وحيدة ذات محفظة. والانتشار إلى العقد اللمفاوية الرقبية نادر. تحدث الانتقالات عن طريق الدم وغالباً ما تكون إلى العظم والربتين والدماغ.



الجدول 14: أورام الدرقية الخبيثة.

أصل الورم	نمط الورم	التواتر (%)	العمر عند الظاهر (عادة سنوات)	البقايا التشريحية 20 عاماً (%)
الخلايا الجريبية	السرطانة المتمايزة:			
	- الحليمية.	70	40-20	95
	- الجريبية.	10	60-40	60
	السرطانة غير المتمايزة:			
	- الكشمية	5	أكبر من 60	أقل من 1
خلايا C المجاورة للجريب	السرطانة اللبية	10-5	أكبر من 40*	50
الخلايا التلمفاوية	اللمفوما	10-5	أكبر من 60	10

* إن المرضى المصابين بالسرطانة اللبية كجزء من الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II قد يتظاهرون في الطفولة.

A. التدبير:

يكون التدبير عادة باستئصال الدرقية التام بثلوث جرعة عالية من اليود المشع ^{131}I (3000 MBq، حوالي 80 ملي كوري) من أجل تخريب أي نسيج درقي باقٍ سواء أكان طبيعياً أم خبيثاً. وتتم بعد ذلك المعالجة طويلة الأمد بالتيروكسين بجرعة كافية لكبت TSH (عادة 150-200 ميكروغرام يومياً) وهذا أمر هام لأن هناك بعض الأدلة على أن الكارسينومات الدرقية المتمايزة قد تكون معتمدة على TSH. تتم المتابعة بقياس الغلوبولين الدرقي في المصل الذي يجب أن يكون منخفضاً أو غير قابل للكشف عند المرضى الذين يتناولون جرعة كابنة من التيروكسين. إن وجود مستوى أكثر من 15 ميكروغرام/ل يشير بقوة إلى تكس الورم أو وجود انتقالات يمكن كشفها بإجراء تفريسة لكامل الجسم باستخدام اليود المشع ^{131}I وقد تستجيب هذه الانتقالات إلى المعالجة الإضافية باليود المشع.

EBM

سرطان الدرقية التمايز - كشف المرض الناجي أو الانتقالي:

إن إعطاء الـ TSH البشري الماشوب طريقة فعالة وأمنة لتتبع قبط اليود المشع عند المرضى الذين يجري لهم تقييم لمعرفة مدى بقاء سرطان الدرقية ونكسه وهو مفضل على سحب الهرمون الدرقي.

ومن أجل الحصول على نتائج ذات مغزى فإن التفريسة بالتخطيط المشع تحتاج إلى تراكيز مصلية مرتفعة من TSH (أعلى من 20 ملي وحدة/ل). وكان يتم الوصول إلى هذه الحالة في الماضي عن طريق إيقاف التيروكسين لمدة 4-6 أسابيع. إن استخدام الـ TSH البشري الماشوب Recombinant لتحريض قبط اليود المشع جعل من غير الضروري إيقاف التيروكسين وبذلك يتم تجنب حدوث قصور الدرقية العرضي.

B. الإنذار:

يكون الإنذار ممتازاً عند معظم المرضى عندما يعالجون بشكل مناسب. ويمكن عند المرضى دون عمر 50 عاماً مصابين بالسرطانة الحليمية توقع حياة قريبة من الطبيعي إذا كان قطر الورم دون 2 سم وكان محصوراً في الغدة الدرقية والعقد الرقبية وكانت طبيعته النسيجية من النوع منخفض درجة الخباثة. وحتى بالنسبة للمرضى الذين لديهم انتقالات بعيدة عند مراجعة الطبيب فإن البقاء لمدة 10 سنوات تكون حوالي 40%.

II. السرطانة الكشمية واللمفوما ANAPLASTIC CARCINOMA AND LYMPHOMA:

من الصعب التمييز بين هاتين الحالتين سريرياً لكن يصبح التمييز سهلاً بالفحص الخلوي أو بطزعة الإبرة القاطعة Cutting needle biopsy. يكون المرضى عادة من النساء الكهلات حيث يحدث لديهن ضخامة درقية سريعة خلال 2-3 شهور. يكون الدراق قاسياً ومتساظراً. ويكون هناك عادة سرير ناجم عن انضغاط الرغامى وحة صوت ناجمة عن شلل العصب الحنجري الراجع. لا توجد معالجة فعالة للسرطانة الكشمية رغم أن المعالجة الشعاعية قد تخفف بشكل مؤقت من الانضغاط المتصفي. أما الإنذار بالنسبة للمفوما التي قد تنشأ من التهاب الدرقية لهاشيموتو الموجود سابقاً فهو أفضل. يؤدي التشيع الخارجي غالباً إلى انكماش دراماتيكي في الدراق وقد يؤدي عندما يشترك مع المعالجة الكيميائية إلى البقاء لمدة 5 سنوات أو أكثر.

III. السرطانة اللبية MEDULLARY CARCINOMA:

ينشأ هذا الورم من خلايا C المجاورة للجريب Parafollicular C cells في الدرقية. قد يفرز هذا الورم الكالسيتونين إضافة إلى 5-هيدروكسي تريشامين (5-HT، السيروتونين) وبيبتيدات متنوعة من عائلة Tachykinin و ACTH والبروستاغلاندينات. ونتيجة لذلك فقد وصف ترافق المتلازمة السرطانية Carcinoid ومتلازمة كوشنيغ مع السرطانة اللبية.

يتظاهر المرضى عادة في منتصف العمر بكتلة درقية قاسية، ومن الشائع وجود اعتلال العقد اللمفاوية الرقبية لكن الانتقالات البعيدة نادرة في البداية. تكون مستويات الكالسيتونين المصل مرتفعة وهي مفيدة في مراقبة الاستجابة للمعالجة. ورغم المستويات العالية جداً من الكالسيتونين التي توجد عند بعض المرضى فإن نقص كالسيوم الدم نادر جداً.

تكون المعالجة باستئصال الدرقية التام مع استئصال العقد الرقبية المصابة. ولما كانت الخلايا C لا تركز اليود فلا يوجد دور للمعالجة باليود المشع ¹³¹I.

إن الإنذار متنوع جداً فبعض المرضى يبقون على قيد الحياة لمدة 20 عاماً أو أكثر وبعضهم الآخر يموتون خلال أقل من سنة.

قد تكون السرطانة اللبية في الدرقية جزءاً من متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II.

IV. التهاب الدرقية لريدل RIEDEL'S THYROIDITIS :

وهو ليس أحد أشكال سرطان الدرقية لكن تظاهره السريري مشابه ولا يمكن عادة التفريق إلا بغزوة درقية. وهو حالة نادرة استثنائية مجهولة السبب يحدث فيها ارتشاح شديد في الغدة الدرقية والبنات المجاورة بالنسيج الليفي. وقد يكون هناك تليف متصفي وخطف الصفاق مرافق. يكون التظاهر بدراق بطيء النمو غير منتظم وقاس كالحجر، ويوجد عادة انضغاط رغامي ومرئى يحتاج إلى استئصال الدرقية الجزئي. تشمل الاختلاطات المعروفة الأخرى شلل العصب الحنجري الراجع وقصور الدريقات وأخيراً قصور الدرقية.

قضايا عند المسنين:

الغدة الدرقية.

فرط الدرقية:

- يكون فرط الدرقية ناجماً بشكل شائع عن الدراق العقيدى ولا توجد غالباً ضخامة درقية عند أولئك المصابين بداء غريفز.
- قد تكون الأعراض مختلفة بشكل هام عن الأعراض المشاهدة عند المرضى الأصغر حيث تكون أعراض التلامبالا ونقص الشهية واعتلال العضل الداني والرجفان الأذنى وقصور القلب هي المسيطرة.
- قد تكون مراجعتهم للطبيب متأخرة لأن المرضى يربطون فقد الوزن مع المرض الخبيث ولا يرغبون لأسوأ ملاحظتهم أن تتحقق وبالتالي يتجنبون مراجعة الطبيب.
- قد يكون من الصعب تفسير اختبارات الوظيفة الدرقية بسبب تأثيرات الأمراض الأخرى غير الدرقية.

قصور الدرقية:

- إن بعض المظاهر السريرية مثل الإمساك وجفاف الجلد والتدهور البدنى والذهنى. تعزى إلى التقدم بالعمر ولذلك يتأخر التشخيص لعدة شهور أو حتى سنوات.
- إن جرعة البدء من الثيروكسين يجب أن تكون 25 ميكروغرام يومياً بسبب إمكانية تعاقم مرض قلبى كامن أو مثب.
- تخفّض الاحتياجات من الثيروكسين مع التقدم بالعمر والثقل من المرضى سوف يحتاجون إلى أكثر من 100 ميكروغرام يومياً.
- قد تتداخل الأدوية الأخرى (انظر الجدول 13) مع امتصاص أو استقلاب الثيروكسين مما يتطلب زيادة الجرعة.

الجهاز التناسلي

THE REPRODUCTIVE SYSTEM

إن الممارسة السريرية لطب التناسل مشتركة بين عدة اختصاصات تشمل طب النساء وطب الجهاز البولي والطب النفسي وطب الغدد الصم. ويركز القسم التالي على الجوانب التي يتم تدبيرها بشكل شائع من قبل أطباء الغدد الصم.

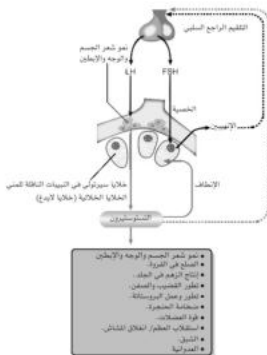
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

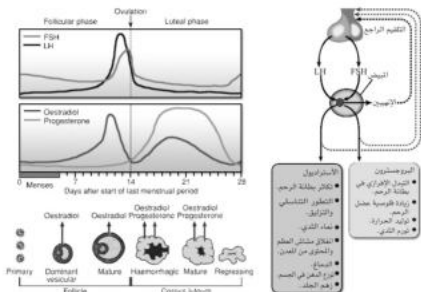
FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

إن فيزيولوجيا الوظيفة التناسلية عند الذكر والأنثى مبينة في (الشكلين 10 و 11) أما (الشكل 16) فيظهر مسالك تركيب المسترودات الجنسية. تقوم الخصيتان عند الذكر بوظيفتين رئيسيتين هما تركيب التستوستيرون

عن طريق خلايا لايدغ الخلالية وتحت سيطرة الهرمون الملوتن (LH)، والإنطاف (تكوين التطاف) Spermatogenesis عن طريق خلايا سيرتولي Sertoli cells وتحت سيطرة الهرمون المنبه للجريب (FSH) لكن يحتاج أيضا إلى تستوستيرون كاف)، إن التنظيم الراجع (الارتجاع) feedback السلبى المؤدى للتثبيط إفراز LH و FSH متواسط بشكل رئيسي بالتستوستيرون وهرمون آخر من الخصية هو الإتهيبين Inhibin على التوالي.

يمكن تقييم المحور Axis بسهولة بقياس التستوستيرون و LH و FSH في عينة عشوائية من الدم. يرتبط التستوستيرون في البلازما بشكل كبير مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي ويمكن أيضا قياس هذا الغلوبولين من أجل حساب مؤشر الأندروجين الحر Free androgen index. كما يمكن أيضا اختبار الوظيفة الخصوية بتحليل السائل المنوي.





الشكل 11: فزيولوجيا التناسل عند الأنثى والدورة الحبيضية الطبيعية.

أما عند الأنثى فإن الفيزيولوجيا معقدة بسبب اختلافات الوظيفة أثناء الدورة الحبيضية الطبيعية. يؤدي FSH إلى نمو وتطور الجريبات المبيضية أثناء الأيام 14 الأولى بعد الحيض. وهذا يؤدي إلى زيادة تدريجية في إنتاج الأسترايول من خلايا الركبة المبيضية Granulosa cells والذي يثبط في البداية إفراز FSH (التثبيط الراجع السلبي) لكنه بعد ذلك يؤدي عندما يصبح فوق مستوى معين إلى زيادة كل من تواتر ومدى نبضات الهرمون المحرر لموجة الغدد التناسلية (GnRH) وهذا ما يؤدي إلى زيادة واضحة في إفراز LH (التثبيط الراجع الإيجابي). تحرض دفقة LH في منتصف الدورة حدوث الإباضة، وبعد تحرر الببيضة فإن الجريب يتميز إلى الجسم الأصفر الذي يفرز البروجسترون. ويؤدي سحب البروجسترون إلى نزف حيضي. ولهذا السبب فإن المستويات الجائلة من الأستروجين والبروجسترون عند النساء قبل سن الإناس تكون معتمدة بشكل حرج على زمن الدورة. إن أكثر الاختبارات فائدة لتقييم وظيفة المبيض هي القصة الحبيضية الدقيقة. إضافة لذلك يمكن إثبات حدوث الإباضة بقياس مستويات البروجسترون أثناء الطور الأصفر luteal phase.

إن الفيزيولوجيا المرضية للوظيفة التناسلية عند الذكر والأنثى ملخصة في (الجدول 15).

الجدول 15: تصنيف أمراض الجهاز التناسلي.		
ثانوي	أولي	
الورم الغرزي لوجهة الغدد التناسلية في النخامية.	متلازمة المبيض متعدد الكيسات. ورم خلايا الركبة المبيضية. ورم خلايا لايدغ	زيادة الهرمون.
قصور النخامية. متلازمة كالمان (عوز GnRH المزعول). المرضى الجهازى الشديد بما فيه القهم العصابى.	الإياس. قصور الغدد التناسلية (الطر الجدول 16). متلازمة لورنر (أنثى 45 و 47). متلازمة كلاينفلتر (ذكر 47 و 48).	عوز الهرمون.
	-	فرط التحسس للهرمون.
	متلازمة مقاومة الأندروجين (الاستثبات الخصوى أو متلازمة ريغنشتاين). عوز 5 ألفا-ريدوكتاز.	المقاومة للهرمون.
	الكيسات المبيضية. السرطانة.	الأورام غير الوظيفية.

التظاهرات الرئيسية للمرض التناسلي

MAJOR MANIFESTATIONS OF REPRODUCTIVE DISEASE

I. قصور الغدد التناسلية عند الذكر MALE HYPOGONADISM:

إن أسباب قصور الغدد التناسلية عند الذكر مذكورة في (الجدول 16). تكون المظاهر السريرية لقصور الغدد التناسلية الأولي (قصور الخصيتين) والقصور الثانوي (قصور الوطاء أو قصور النخامية الأمامية) متطابقة. وتشمل هذه المظاهر فقد الشبق Libido (الرغبة الجنسية) والنوام Lethargy مع ضعف العضلات وتقص عدد مرات الحلاقة. ويراجع المرضى بشكل شائع بالتثدي أو العنانة Impotence أو العقم أو تأخر البلوغ. وقد تم تفصيل التقييم السريري لكل واحدة من هذه التظاهرات لاحقاً.

يتم إثبات قصور الغدد التناسلية عند الذكر بإظهار وجود مستوى منخفض من التستوستيرون في المصل، أما التمييز بين قصور الغدد التناسلية الأولي والثانوي فيتم بقياس FSH و LH بشكل عشوائي. يجب استقصاء المرضى المصابين بقصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية Hypogonadotrophic hypogonadism (أي قصور الغدد التناسلية الثانوي). أما المرضى المصابون بقصور الغدد التناسلية مفرط موجهة الغدد التناسلية (أي قصور الغدد التناسلية الأولي) فيجب أن يجرى لهم فحص للخصيتين من أجل اختفاء الخصية Cryptorchidism أو الأورام وقياس مستوى فيرتين الفصل (لنفي داء ترسب الأصبغة الدموية)

وأجراء النمط النووي Karyotype (لكشف متلازمة كلاينفلتر أي xxy و 47) وإذا لم يكن هناك سبب واضح فلا ضرورة حينئذ لاستقصاءات أخرى.

وصفت معالجة الرجال المصابين بعوز التستوستيرون في الصفحة 158.

II. تشدي الرجل GYNAECOMASTIA

تشدي الرجل هو وجود نسيج غدي في الثدي عند الذكور. إن تطور الثدي السوي عند الإناث معتمد على الأستروجين وتعاكس الأندروجينات هذا التأثير.

ينجم تشدي الرجل عن عدم التوازن بين نشاط الأندروجين والأستروجين والذي قد يعكس وجود عوز بالأندروجين أو زيادة في الأستروجين، ثم سرد الأسباب في (الجدول 16). ينه البرولاكتين إنتاج الحليب في نسيج الثدي الذي يكون قد تم تجهيزه بواسطة الأستروجين لكن من النادر جدا أن يترافق فرط برولاكتين الدم مع التشدي وثر الثين عند الرجال وإذا وجد التشدي فيتم تفسيره بعوز الأندروجين الذي ينجم عن كيت LH و FSH بواسطة البرولاكتين وليس بسبب زيادة البرولاكتين بعد ذاته.

الجدول 16: أسباب تشدي الرجل.
مجهول السبب.
فيزيولوجي/حول البلوغ.
الحرض بالأدوية:
• السيميثاين.
• الديجوكسين.
• السيبرونولاكتون.
قصور الغدة التناسلية:
الأولي:
• متلازمة كلاينفلتر.
• قصور الغدة التناسلية المُنَاضِي الذَاتِي.
• التهاب الخصية بالنكاف.
• داء ترسب الأصبغة الدموية.
• داء السل.
• المعالجة الكيميائية أو الشعاع.
• أشكال نادرة من فرط تنسج الكظر الخلفي.
• اختفاء الخصية.
زيادة الأستروجين:
• قصور الكبد (نقص استقلاب السيرونيد).
• الورم المفرز للأستروجين مثل ورم الخصية.
• الورم المفرز لوجهة الغدة التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) مثل ورم الخصية.

A. التقييم السريري:

إن قصة الدوائية هامة. ويسمح الجسم بتمييز التثدي عن التسيج الشحمي الذي يكون بارزاً حول الحلمة يشاهد غالباً في السمنة.

إن التثدي أحادي الجانب يجب اعتباره سرطاناً في الثدي حتى يثبت العكس. كما يجب البحث عن مظاهر قصور الغدد التناسلية (انظر سابقاً).

B. الاستقصاءات والتدبير:

يجب أن تؤخذ عينة عشوائية من الدم لقياس التستوستيرون و LH و FSH والأسترايول والبرولاكتين وموجبة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية. وإذا كانت الفحوص السابقة سوية ولا يوجد دواء مسؤول عن التثدي فإنه لا توجد في هذه الحالة معالجة غدية صماوية مفيدة.

وقد يبرر الاستئصال الجراحي لأسباب تجميلية ما عدا عند الصبيان الصغار الذين لديهم قصة تثدي قصيرة الأمد حيث يمكن أن يزول هذا التثدي لوحده. يجب أن تتم المقاربة الجراحية عن طريق شق صغير حول الحلمة وأفضل ما يتم ذلك من قبل أخصائي في الجراحة التجميلية.

III. العنانة (ERECTILE IMPOTENCE):

يظهر (الجدول 17) أسباب فشل التعوط، إن الأسباب الغدية الصماوية غير شائعة نسبياً باستثناء الداء السكري بينما تعتبر الأسباب الوعائية والاعتلالية العصبية والسيكولوجية هي الأشيع.

إن العنانة ومن خلال الخبرة المكتسبة من عيادات السكري مشكلة قليلة التشخيص Underdiagnosed بشكل واضح. ومن المهم أن يكون الطبيب قادراً على مناقشة القضايا بصراحة مع المريض وأن يحدد إن كان هناك مظاهر مرافقة لقصور الغدد التناسلية (انظر سابقاً) وفيما إذا كان التعوط erection، قد حدث في أي وقت آخر (أي يحدد هل حدث لدى المريض أي تعوط عند الاستيقاظ صباحاً، وهذا مظهر يجعل لتشخيص الأسباب الوعائية والاعتلالية العصبية أقل احتمالاً).

A. الاستقصاءات:

يجب أن تؤخذ عينة دموية لقياس الغلوكوز والخصاب الغلوكوزي والبرولاكتين والتستوستيرون و LH و FSH. ويوجد عدد من الاستقصاءات الأخرى. لكن نادراً ما تستخدم لأنها لا تؤثر عادة على التدبير. وتشمل هذه الاختبارات مراقبة التنفخ القضيب الليلي Nocturnal tumescence (باستخدام مخطاط التحجم Plethysmograph الذي يوضع حول جسم القضيب طول الليل) للتأكد إن كانت التروية الدموية والوظيفة العصبية كافيتين للسماح بحدوث تعوط أثناء الليل، كما تشمل الاختبارات أيضاً حقن البابافيرين Papaverine أو البروستاغلاندين E₂ داخل الجسم الكهفي لاختبار مدى كفاية التروية الدموية. كذلك التصوير الوعائي للشريان الفرجي Pudendal الباطن. إضافة لاختبارات توصيل الأعصاب الحسية المحيطية والمستقلة.

الجدول 17: أسباب العنانة.

مع نقص الشيق،

- قصور الغدد التناسلية (انظر الجدول 16).
- الاكتئاب.

مع شيق (رغبة جنسية) سوي:

- المشاكل السيكلوجية بما فيها القلق.
- القصور الوعائي (العصيدة atheroma).
- اعتلال الأعصاب (مثل الداء السكري، زيادة تناول الكحول، التصلب المتعدد).
- الأدوية (مثل محصرات بيتا، المدرات الثيازيدية).

B. التدبير:

يجب معالجة قصور الغدد التناسلية كما هو موصوف بالصفاحة 158. إن المعالجة النفسية Psychotherapy التي تشمل أيضا الشريك الجنسي أكثر ما تكون فعالة في المشاكل السيكلوجية، ومن غير المحتمل أن يتحسن المرض الوعائي أو اعتلال الأعصاب لكن تتوافر العديد من العلاجات. إن الخط الأول بالمعالجة عادة هو السيلدينافيل Sildenafil الفموي وهو مثبط للفوسفودي استراز Phosphodiesterase وبالتالي يقوي التأثير الموسع الوعائي لأكسيد النترريك Nitric oxide على أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP). ويعتبر إعطاء السيلدينافيل مع واهبات أكسيد النترريك (أدوية التثريات) مضاد استقلاب بسبب خطر نقص ضغط الدم الشديد. ويجب أخذ الحذر الشديد عند المرضى المصابين بمرض مزمن بما فيه مرض القلب الإقفاري وذلك بشكل رئيسي لأن الجهد غير المعتاد الناجم عن النشاط الجنسي قد يؤثر حدوث الإقفار القلبي أو خلل التنظيم. تشمل معالجات العنانة الأخرى الحقن الذاتي للبروستاغلاندين E₂ داخل الجسم الكهفي أو إعطائه على شكل هلامة gel عن طريق الإحليل. كما تشمل أجهزة التحلية (التفريغ) Vacuum devices التي تؤدي لحدوث انتصاب يتم المحافظة عليه عن طريق عاصبة Tourniquet توضع حول قاعدة القضيب، والقرسات اليدوية Prosthetic implants إما على شكل عصية ثابتة Fixed rod أو على شكل خزان قابل للنفخ Inflatable reservoir. إن العديد من المرضى يختارون عدم استخدام هذه الطرق، ول سوء الحظ فإن عددا أكبر لا يعرفون بتوافرها.

IV. قصر القامة وتأخر البلوغ SHORT STATURE AND DELAYED PUBERTY:

يتظاهر المرضى المصابون بقصر القامة عادة خلال سنوات المراهقة ويتراقد فشل النمو في معظم الحالات مع تأخر البلوغ رغم وجود استثناءات (انظر الجدول 18). ورغم أن الأليات التي تبدأ عملية البلوغ غير مفهومة جيدا ورغم أنها مرتبطة جزئيا بالوراثة فإن هناك على الأرجح عتبة لوزن الجسم تعمل كمحفز للبلوغ السوي عند الأولاد (الوسطي $\pm 2SD$ بالنسبة للمرحلة 1 هو 2.5 ± 12 سنة) والفتيات (المرحلة 1 بعمر 1.2 ± 11.2 سنة. وبدء الإحاضة بعمر 1.9 ± 13 سنة). يكون الشباب الذين لديهم تأخر بالبلوغ ناقصي الوزن غالبا عند مراجعة الطبيب

ويكونون صغاراً كالأطفال. وفي حالات نادرة يراجع المرضى في مرحلة لاحقة من العمر دون أن يكون فشل البلوغ لديهم قد تم استقصاؤه. وفي هذه الحالة لا تكون مشاشات العظام الطويلة قد أغلقت بواسطة المشهورات جنسية. ويكون لدى هؤلاء الأشخاص نسب طواشية Eunuchoid proportions أي أنهم يعملون للطول أكثر من القصر ولديهم أيدي وأرجل طويلة نسبة لطول الجذع.

A. التقييم السريري:

يجب عند المرضى الذين لديهم قصر القامة مع تأخر البلوغ الحصول على القصة المرضية العامة وإجراء الفحص السريري. ويجب أن يتم إنزال الطول والوزن الحاليين وتقييم تطور البلوغ على مخططات النمو الطبيعية (انظر الشكل 12). إن أطوال الوالدين والإخوة الأكبر والعمر الذي حدث فيه تطور البلوغ عندهم قد يدعم تشخيص تأخر البلوغ البنيوي Constitutional pubertal delay. يكون الطول النهائي عند 95٪ من الأطفال الأسوياء ضمن 8.5 سم من طول الوالدين الوسطي. إن قياسات النمو السابقة في الطفولة التي يمكن الحصول عليها عادة من سجلات الصحة المدرسية مفيدة، فالأطفال المصابون بعوز هرمون النمو يكونون عادة صغاراً طيلة الفترة السابقة في حين أن التقير في سرعة النمو الذي يؤدي إلى تقاطع الخطوط المثوية (الانتقال إلى خط مثوي دس) يعكس على الأرجح مرضاً حديثاً. يكون المرضى المصابون بعوز هرمون النمو (ممتلئين) Chubby بشكل وصفي مع زيادة الدهون تحت الجلد. وبذلك يكونون قصيري القامة لكن دون وجود نقص الوزن. إن وجود فقد الشم Anosmia يقترح إمكانية وجود متلازمة كالمان Kallmann's syndrome الناجمة عن عوز GnRH المعزول. قد يتطور بعض الشعر الفاتح في الإبط. والعانة بسبب إنتاج الأندروجين الكظري ومع ذلك يكون المريض قاصر الغدد التناسلية.

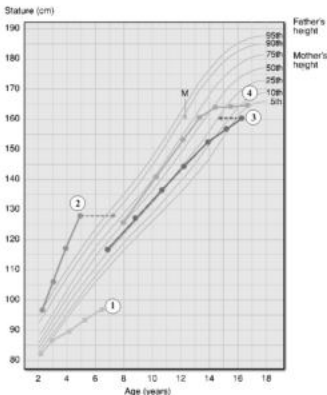
الجدول 18: أسباب قصر القامة.

مع تأخر البلوغ:

- البنيوي/ العائلي.
- المرض الجهازي (مثل الربو، سوء الامتصاص، الداء البطني، التليف الكيسي، فشل الكلى).
- الكرب الميكولوجي.
- القهم العصبي.
- الجهد الفيزيائي الشديد.
- قصور الغدد التناسلية (راجع الجدول 16). كذلك متلازمة تورنر عند الفتيات).
- أمراض غدية صمائية أخرى (مثل متلازمة كوشينغ وقصور الدرقية الأولى وقصور الدرقية الكاذب).

دون وجود تأخر البلوغ:

- عوز هرمون النمو المعزول.
- البلوغ المبكر سابقاً مع انغلاق المشاش (مثل فرط تنسج الكظر الخلقي، متلازمة مارك كون - البرايت وكثرة الترسجات بخلية لانغرهانس).
- وجود مشكلة سابقة تحد من النمو وتم شفاؤها حالياً (مثل فشل النمو داخل الرحم، المرض القلبي الخلقي).
- الشذوذ الهيكلية (مثل الدانة Achondroplasia وأدواء عديدات السكاريد المخاطية).



الشكل 12: التشخيص التفريقي لقصر القامة من مخطلطات النمو.

تدل النقاط على الطول الذي تم قياسه في العمر الزمني المبين. تم إظهار طول الأم والأب. كذلك تم إنزال الأعمار العظمية الموافقة المأخوذة من الصور الشعاعية للرسغ على شكل رؤوس أسهم. يظهر الشكل التماذج الوصفية لقصر القامة عند الأطفال (رقم 1): قصر القامة الناجم عن عوز هرمون النمو، تسارع النمو الباكر مع الانحنا المبكر للعظام (رقم 2): قصر القامة الناجم عن البلوغ المبكر كما هو الحال مثلاً في فرط تنسج الكظر الخلقي، قصر القامة المتأخر مع تأخر البلوغ (رقم 3): بسبب تأخر النمو البنيوي لكنه متوافق أيضاً مع قصور الغدد التناسلية أو الأسباب الأخرى المبينة في الجدول 18). والبلوغ المعرقل (رقم 4): حيث يشير الحرف M إلى بداية الدورات الحيضية عند بدء الإحاضة، كما هو الحال في قصور النخامية المكتسب في الورم النخاعي اليلعومي، لكنه يتوافق أيضاً مع مرض جهازى آخر شديد مثل ألهم العصائى).

إن التأثير السيكولوجي لقصر القامة وعدم التضج الجنسي على المريض الشاب يحتاج إلى اهتمام دقيق لأن ذلك هو المحدد الرئيسي إن كانت المعالجة النوعية مناسبة أم لا.

B. الاستقصاءات:

اطلب من المريض قبل أخذ عينة الدم أن يقوم بالتمارين (مثلا الركض صعودا وهبوطا على الدرج أو الجري حول موقف السيارة حتى يصبح لاهثا) وذلك لتبني إفراز هرمون النمو (السوي أكثر من 15 ملي وحدة/ل). ويتم إجراء قياس لهرمون النمو والتستوستيرون (عند الأولاد) والأسترايول (عند الفتيات) و LH و FSH. كما تجرى اختبارات التحري عن المرض الجهازي وتشمل الفحوص الدموية واختبارات وظيفة الكلية والوظيفة الكبدية ووظيفة الدرقية.

إن أضداد الغليادين Antigliadin وأضداد الميوزين Antimyosin وسيلة مفيدة للتحري عن الداء البطني Celiac disease. يجب مقارنة صورة الرسغ الشعاعية البسيطة مع مجموعة من الصور القياسية للحصول على العمر العظمي. يتأخر العمر العظمي في تأخر البلوغ وقصور الغدد التناسلية ويكون متقدما في حالات أخرى. مثلا بعد البلوغ المبكر.

هناك اختبارات أخرى تجري عند الشك بوجود عوز هرمون النمو أو قصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية وقد تم وصف هذه الاختبارات لاحقا. يجب ملاحظة أن استجابات هرمون النمو لتثبيته في الحالة السوية عند الأطفال ما حول البلوغ تحتاج إلى تجهيز الغدة النخامية مسبقا بالاستيرويدات الجلدية لعدة أيام وأن إفراز هرمون النمو يضعف بوجود أي مرض جهازي آخر. إن كشف وجود قصور الغدد التناسلية مفرد موجهة الغدد التناسلية يجب أن يتبعه إجراء تحليل للصبغيات لكشف متلازمة تورنر (Turner XO) ، 45 مع نمط ظاهري أنثوي) أو متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter XXY، 47 مع نمط ظاهري ذكري).

C. التدبير:

تم مناقشة معالجة الشذوذات القدية الصماوية النوعية في مكان آخر. يمكن عند المرضى المصابين بتأخر البلوغ البنيوي تحريض البلوغ باستخدام جرعات متقطعة من الأستروجين الفموي عن الفتيات (مثلا الإيثينيل إسترايول Ethinylestradiol بمقدار 2 ميكروغرام يوميا) أو التستوستيرون عند الأولاد (مثلا حقن ديبوت تستوستيرون إستر Depot testosterone ester بجرعة 50 ملغ عضليا كل شهر). إن الجرعات الأعلى تحمل مخاطر الالتحام المبكر لمشاش العظام. يجب أن تعطى هذه المعالجة في عيادة تخصصية مع مراقبة مقدار التحسن حتى يتأكد حدوث البلوغ داخلي المنشأ وعندها يمكن إيقاف المعالجة التحضيرية ويتم ذلك عادة خلال أقل من سنة واحدة.

تتم معالجة عوز هرمون النمو المعزول بحقن هرمون النمو تحت الجلد يوميا وإن لهرمون النمو أيضا دورا مؤكدا في متلازمة تورنر وفي الفشل الكلوي المزمن. أما استخدامه عند الأطفال قصار القامة دون إثبات وجود شذوذ غدي صماوي فأمير مثير للجدل، حيث يسرع النمو الحالي لكنه لا يؤدي إلى زيادة في الطول النهائي.

إن المرضى الذين حدث لديهم البلوغ وتم التحام المشاش عندهم لا يمكن تحريضهم للنمو أكثر.

V. اختفاء الخصية Cryptorchidism:

يحدث اختفاء الخصية (الخصية غير الهابطة Undescended) عادة عند الأولاد الأسوياء لكن قد يكون خفاء الخصية المظهر الرئيسي لقصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية. إن الخصيتين الكموشتين (القابلتين للانكماش للأعلى) Retractable testes خاصة عند الولد السمين قد تلتبس مع اختفاء الخصية. إذا بقيت الخصيتان في القناة الإربية فإنهما تصبحان أكثر عرضة للرض مما لو كانتا في الصفن. سوف تفشل التبيبات النافذة لتعني بالتطور في الخصية غير الهابطة وإذا كان اختفاء الخصية ثنائي الجانب فإن العقم سوف يحدث. ومع ذلك فإن الخلايا الخلالية قد تعمل بشكل سوي حتى عند الشخص البالغ الذي لم تهبط خصيتاه. وبالتالي قد تتطور الصفات الجنسية الثانوية بالطريقة الاعتيادية. وعند القلة من المرضى الصغار باختفاء الخصية تملك الخصيتان أثناء تطورها طريقا شادا للهبوط وتتوضعان بشكل منتبذ (إما خلف الصفاق أو ضمن الحوض. ويدعى ذلك سوء الهبوط Maldescent ويحمل خطورة كبيرة لحدوث الغبائة في الخصية لذلك يجب تحديد مكان الخصيتين في هذه الحالة عن طريق التصوير المقطعي المعترض أو يقاتق الصوت ومن ثم استئصالهما.

إن إعطاء موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية أو GnRH عن طريق الأنف يمكن أن تحرضا الهبوط في حوالي 40% من الأطفال لكن إذا فشل ذلك أو اكتشفت الحالة بعد مرحلة البلوغ فإن الخصية (أو الخصيتين) يجب أن تستأصل أو توضع في الصفن جراحيًا.

VI. كثرة الشعر Hirsutism:

يدل مصطلح كثرة الشعر على النمو المفرط لأشعار انتهائية ثخينة عند النساء يتوزع معتمد على الأندروجين (الشفة العليا، الذقن، الصدر، الظهر، أسفل البطن، الفخذ، الساعد) ويعتبر واحداً من أشيع التظاهرات في أمراض الغدد الصم. ويجب تمييزه عن فرط الأشعار Hypertrichosis الذي هو نمو غزير معمم للشعر الزغبي Vellus hair. إن سببها زيادة الأندروجين مبنية في (الجدول 19).

A. التقييم السريري:

إن شدة كثرة الأشعار أمر شخصي فبعض النساء يعانين من إحراج شديد من درجة نمو الشعر التي قد تعتبرها الأخريات غير مهمة. تشمل الملاحظات الهامة الأخرى القصة الدوائية وقصة الدورة الحيضية وحساب شعر كتلة الجسم وقياس ضغط الدم والفحص السريري بحثاً عن علامات الاسترجال Virilisation (ضخامة البظر Clitoromegaly والصوت العميق والصلع وضمور الثديين) والمظاهر المرافقة بما فيها العد التساقع أو متلازمة كوشينغ. إن كثرة الشعر حديثة البداية المترافقة مع الاسترجال تقترح وجود ورم مغزى للأندروجين لكن ذلك نادر.

B. الاستقصاءات:

يجب أخذ عينة دموية عشوائية لقياس التستوستيرون والبرولاكتين و LH و FSH. وفي حال وجود مظاهر سريرية لملازمة كوشينغ يجب إجراء اختبار الكبت بالديكساميثازون 1 ملغ أثناء الليل.

الجدول 19: أسباب كثرة الشعر Hirsutism.

السبب	المظاهر السريرية	نتائج الاستقصاء	العلاج
مجهول السبب	- عاتلي غالباً، - جسدور آسيوية أو متوسطة.	سوية.	- الوسائل التجميلية، - مضادات الأندروجينات.
متلازمة اليبيض متعدد الكيسات (راجع الجدول 22).	- السمنة. - ندرة الطموث أو انقطاع الحيض الثانوي. - العقم.	- نسبة LH: FSH أكثر من 1:2.5. - ارتفاع خفيف في الأندروجينات*. - فرط بروتاكتين الدم الخفيف.	- إنقاص الوزن. - الوسائل التجميلية. - مضادات الأندروجينات (قد تكون الأدوية المحسسة للأنسولين مفيدة).
فرط تنسج الكظر الخلفي (تاجم عن عوز 21-هيدروكسيلاز في 95% من الحالات).	- مصطبغ. - قصة ضيق المصح في الطفولة. - أعضاء تناسلية مثنية أو نوب كظرية عند الكبر. - هشور يهودية.	- ارتفاع الأندروجينات* الذي يكبت بالديكساميثازون. - ارتفاع شاذ في 17-هيدروكسي بروجسترون بعد إعطاء ACTH.	- إعاضة الفشرانيات السكرية وتعطى بنظم معكوس لتكبت ACTH الصباحي الباكر.
إعطاء الأندروجين خارجي المنشأ.	- الرياضيات. - المسترجلات.	- انخفاض LH و FSH. - تعتمد الأندروجينات على نوع الستيرويد الذي أعطي.	- إيقاف سوء استخدام الستيروئيد.
الورم المفرز للأندروجين في المبيض أو كظر الكظر.	- بداية سريعة. - الاسترجال، ضخامة البظر، الصوت العميق، الصلع، ضمور الثديين.	- ارتفاع الأندروجينات* الذي لا يكبت بالديكساميثازون أو الأستروجين. - انخفاض LH و FSH. - يظهر CT وجود الورم	- الاستئصال الجراحي.
متلازمة كوشينغ	المظاهر السريرية لملازمة كوشينغ (راجع الصفحة 178).	- الأندروجينات الكظرية* سوية أو مرتفعة بشكل خفيف. - راجع الاستقصاءات في الصفحة 180.	- علاج السبب (راجع الصفحة 184).

* مثلاً إن مستويات التستوستيرون المصلية عند النساء دون 2 نانومول تعتبر سوية وبين 2-5 نانومول مرتفعة بشكل خفيف وأكثر من 5 نانومول عالية وتحتاج إلى استقصاءات أخرى.

إذا كان مستوى التستوستيرون مرتفعاً أكثر بمرتين من الحد الأعلى للمجال السوي عند الأنثى خاصة إذا ترافق ذلك مع انخفاض LH و FSH فإن أسباباً أخرى غير كثرة الشعر مجهولة السبب ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات هي الأكثر احتمالاً. ويجب في هذه الحالة التأكد من مصدر الأندروجين الزائد. يتم تشخيص فرط تنسج الكظر الخلقي الناجم عن عوز 21-هيدروكسيلاز عن طريق اختبار التنبيه القصير بـ ACTH مع قياس 17-هيدروكسي بروجستيرون. إن مستوى التستوستيرون المصلي عند المريضات المصابات بالأورام المفرزة للأندروجين لا يتم كبحه بعد إعطاء الديكساميثازون (سواء اختبار الكيت أثناء الليل أو اختبار الكيت بالجرعة المنخفضة خلال 48 ساعة) أو الأستروجين (30 ميكروغرام يومياً لمدة 7 أيام). وبعد ذلك يجب البحث عن الورم بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT أو الرنين MRI للقدتين الكظريتين والمبيضين.

C. التدبير:

يعتمد التدبير على السبب (انظر الجدول 19). وهناك خيارات معاملة متوافرة لعلاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات وكثرة الشعر مجهولة السبب. وقد تم وصف هذه الخيارات في الصفحة 156.

VII. انقطاع الحيض الثانوي SECONDARY AMENORRHOEA:

يُعرف انقطاع الحيض الأولي المريضة التي لم يسبق لها أن حاضت أبداً، أي المريضة التي لم يحدث عندها بدء الإحاضة Menarche. أما انقطاع الحيض الثانوي فيُعرف بوقف الحيض. إن الأسباب الشائعة لهذه الحالة مبينة في (الجدول 20).

الجدول 20، أسباب انقطاع الحيض الثانوي.	
خلل وظيفة الوطاء،	
• راجع الصفحة 207. كذلك القهم العصبي، التمرين الشديد، نفسى الشأ،	
مرض التخامية:	
• راجع الصفحة 207 خاصة فرط بروتاكتين الدم.	
خلل وظيفة المبيضين،	
• متلازمة المبيض متعدد الكيسات.	• موزايكية تورنر Turner mosaic.
• الأورام المفرزة للأندروجين.	• الإياس (انظر لاحقاً).
• المناعى الذاتى (الإياس الباك).	
مرض الكظر:	
• متلازمة كوشينغ، فرط تنسج الكظر الخلقي، الأورام المفرزة للأندروجين.	
الفاء الدرقية،	
• فرط وقصور الدرقية.	
حالات أخرى:	
• المرض الجهازى الشديد مثل الفشل الكلوى وتدرن بطانة الرحم.	

A. التقييم السريري:

تعتمد المظاهر السريرية المرافقة على عمر المريضة والسبب المستطعن. فالتساء في سن الإياس من غير محتمل أن يراجعن الطبيب إلا إذا كن يفكرن بالمعالجة الهرمونية المعيشة أو كن متضايقات من الأعراض الإيائية مثل البيع (الهبات) flushing (انظر الجدول 21) ويجب الانتباه إلى أن هذه الأعراض قد تحدث عند المريضات من أي عمر التواني لديهن عوز بالأسروجين مهما كان سببه. يعرف الإياس الباكر Premature menopause بشكل اعتباطي بأنه الإياس الذي يحدث قبل سن الأربعين. إذا وجد فقد في الوزن فقد يكون ذلك أوليا كما هو الحال في الشهم العصبي Anorexia nervosa أو ثانويا لمرض مستطعن مثل التدرن أو الخبائة أو فرط الدرقية. قد تقترح زيادة الوزن قصور الدرقية أو متلازمة كوشينغ أو في حالات نادرة جدا أفة في الوطاء. إن كثرة الشعر والسمنة وعدم انتظام الدورات الحيضية طويل الأمد يقترح وجود متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

يجب فحص الشدين بحثا عن ثر اللين Galactorrhoea. إن وجود مرض مناعي ذاتي آخر يزيد احتمال وجود الفشل المبيضي الباكر المناعي الذاتي Autoimmune premature ovarian failure.

B. الاستقصاءات:

يجب أخذ الدم لقياس LH و FSH والأسترايول والبرولاكتين و TSH ويمكن بقياب الدورة الحيضية إجراء هذه القياسات في أي وقت. تقترح المستويات العالية من LH و FSH مع المستوى المنخفض (أو المستوى المنخفض إلى السوي) من الأسترايول الفشل المبيضي الأولي بما فيه الإياس. أما ارتفاع LH مع الأسترايول السوي فأمر شائع في متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

ثم وصف استقصاء فرط برولاكتين الدم (في الصفحة 212). أما المستويات المنخفضة من LH و FSH والأسترايول فتقترح وجود مرض نخامي أو وطلائي. إن تقييم الكثافة العظمية باستخدام تقنية DXA أمر مناسب للمريضات التواني لديهن مستويات منخفضة من الأندروجين والأسروجين.

C. التدبير:

يعتمد التدبير على السبب. من المناسب عادة عند النساء التواني لديهن عوز بالأسروجين استخدام معالجة الإعاضة الهرمونية HRT من أجل تحسين الأعراض و/أو الوقاية من تخلخل العظام.

الجدول 21: أعراض الإياس.	
التأثيرات المغيرة لتعطر الأوعية Vasomotor effects:	
• الهبات الساخنة.	• التعرق.
الأعراض السيكلوجية:	• الهيجية.
• القلق.	
• التقليل الانفعالي.	
الأعراض البولية التناسلية:	
• عسرة الجماع (التهاب المهبل الشبخي).	• الإلتحاح البولي.
• زيادة الأخماج المهبلية.	

VIII. العقم INFERTILITY:

يحدث عند حوالي 10% من الأزواج صعوبة في إنجاب الأطفال. ويساهم في ذلك ثلاثة أسباب متساوية تقريبا في العقم عند الأنثى والعقم عند الذكر وحالات مجهولة السبب. ولذلك رغم أنه من الشائع أن تراجع المرأة بهذه المشكلة فإن التقييم الباكر لكلا الزوجين ضروري لتجنب التأخير والاستقصاءات غير الضرورية. ويجب أن يشمل التقييم التأكد من أن الزوجين يقومان بالجماع في الفترة التي تكون فيها المرأة مخصبة.

يشمل التقييم الإضافي عند المرأة قصة الحيضية. حيث تشرح ندرة الطمث Oligomenorrhoea أن الدورات لا إياضية. ويمكن إثبات ذلك بقياس البروجسترون المصلي بعد 21 يوما من بدء آخر دورة حيضية (يستدل على الإياضية بالمستوى الذي يتجاوز 15 نانو مول/ل). أما الاختبارات اللاحقة فمماثلة لتلك التي تجرى في انقطاع الحيض الثانوي والتي ذكرت سابقا. إذا كانت الدورات الحيضية منتظمة عند المرأة ولم يكشف أي شذوذ عند الرجل فقد يكون من الضروري إجراء المزيد من الاستقصاءات النسائية.

يجب فحص الذكر بحثا عن القيلة الدوالية Varicocele أو أي شذوذ خصوي آخر. كما يجب إجراء تحليل للسائل المنوي. وإذا وجد لدى الرجل قلة النطاف Oligospermia فلا بد عندها من أخذ الدم لعيار البرولاكتين والتستوستيرون وFSH وLH ويتم تفسير النتائج كما ذكر سابقا في قصور الغدد التناسلية عند الذكر. إذا كان الشذوذ الوحيد هو ارتفاع FSH فإن فشل الإنطاف (تكون النطاف) Spermatogenesis غير القابل للعكس هو السبب المحتمل (يرتفع FSH بسبب فقد الإنهيين-بيتا). نادرا ما تستطع خزعة الخصية.

يمكن عند المرضى المصابين بعوز موجهة الغدد التناسلية تحريض الخصوبة على مدى عدة شهور. ويتم ذلك عادة مرة واحدة وتخزن النطاف لإجراء الإمناء الاصطناعي Artificial insemination (وضع السائل المنوي في المهبل أو في عنق الرحم) لاحقا.

THE MENOPAUSE

الإياس

يحدث توقف الحيض عند النساء في معظم الدول المتقدمة وسطيا بعمر 50,8 سنة. ويحدث قبل 5 سنوات من ذلك زيادة تدريجية في عدد الدورات اللاإياضية. تدعى هذه الفترة بالإياس Climacteric. يهبط إفراز الإنهيين والأستروجين ويؤدي التقييم الراجع السلي إلى زيادة إفراز LH و FSH من النخامية. إن وجود مستويات مصلية من LH و FSH تتجاوز 30 وحدة/ل مع وجود مستوى منخفض من الأسترايديول يثبت التشخيص.

A. المظاهر السريرية:

تم سرد المظاهر السريرية في (الجدول 21). غالبا ما تسبق الدورات غير المنتظمة حدوث الإياس ولهذا فإن توقيت الإياس الدقيق لا يمكن معرفته إلا بشكل راجع Retrospect (مثلا بعد 6 شهور من آخر دورة). تتعلق أعراض الإياس بعوز الأستروجين وتكون خفيفة نسبيا عند بعض المريضات لكن قد تشكل مشكلة كبيرة عند

الأخريات. قد تبدأ الهبات Flashes عندما تكون المريضة مازال لديها دورات منتظمة وتستمر هذه الهبات عند 25% من النساء لأكثر من 5 سنوات. إن السبب الدقيق لحدوث الهبات مازال مجهولاً لكنها تترافق مع نبضة الـ I.I. وعلى المدى البعيد فإن الانخفاض في إفراز الأستروجين يترافق مع زيادة ارتشاف Resorption العظم وخطر تخلخل العظام. يكون لدى النساء قبل الإياس معدلات منخفضة للمرض القلبي الوعائي مقارنة مع الرجال لكن هذه الميزة تنقص بشكل جوهري بعد الإياس.

B. التدبير:

تحتاج العديد من النساء إلى الشرح والطمأنة أكثر من الحاجة للعلاج.

ثم مناقشة معالجة الإغاضة بالأستروجين (تدعى عادة HRT) في الصفحة 159. وعند المريضات اللواتي لا يمكن استخدام هذه المعالجة عندهن (مثلاً وجود قصة عائلية قوية لسرطان الثدي) يمكن أن تستجيب الأعراض الناجمة عن تغير قطر الأوعية Vasomotor لدواء الكلونيدين Clonidine. كما يمكن مساعدة الأعراض المهبيلة والبولية برهم Cream الأستروجين الموضعي. إذا لم يستجب القتل والمشاكل الانفعالية المترافقة مع الإياس لمعالجة الإغاضة الهرمونية HRT فإنها تحتاج للمعالجة ككيان خاص.

POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)

متلازمة المبيض متعدد الكيسات

A. المظاهر السريرية:

تصف PCOS معقداً من المظاهر السريرية والكيميائية الحيوية التي مازالت أسبابها غير مفهومة جيداً. وهي على الأرجح نقطة النهاية المشتركة بين مجموعة متغايرة المنشأ من الحداثيات المرضية تتميز بفقد تناسق التحكم بالدورة الحいضية. غالباً ما تصيب PCOS عدة أفراد من العائلة وتتفاقم بالسنة. يظهر (الجدول 22) المظاهر السريرية والكيميائية والحيوية ولو أن شدة كل مظهر من هذه المظاهر تتنوع من مريضة لأخرى. إن بعض تعريفات PCOS تحتاج إلى إشهار كميات متعددة في المبيضين والتي يمكن تحريها بسهولة بواسطة فائق الصوت عبر المهبل. ومع ذلك فإن وجود الكيسات المبيضية لا يغير التدبير عادة ولا يتنبأ دوماً بالمظاهر الأخرى لـ PCOS. وهكذا فإن الفحص بفائق الصوت Ultrasound في هذه الحالة مثير للجدل وليس مجدياً من حيث مقارنة التكلفة بالفائدة.

B. التدبير:

يعتمد التدبير على المشكلة السريرية. فالعقم يمكن أن يعالج تحت إشراف الاختصاصي بواسطة الكلوميفين Clomifene أو موجهات الغدد التناسلية خارجية المنشأ. ورغم أن مريضات PCOS قد يكون لديهن انقطاع بالحیض Amenorrhea فإن معالجة الإغاضة الهرمونية غير مطلوبة للوقاية من تخلخل العظام وذلك لأن هؤلاء المريضات لديهن مستويات جائلة مرتفعة وليست منخفضة من الأستروجينات والأندروجينات.



الجدول 22، مظاهر متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

الآليات*	المظاهر
خلل وظيفة اللغامية.	ارتفاع LH المصلي. ارتفاع البرولاكتين المصلي.
الدورات الحبيضية اللاإيضية.	ندرة الطمث. انقطاع الحيض الثانوي. الكيسات المبيضية. العقم.
زيادة الأندروجين.	كثرة الشعر. العَد.
السمنة.	فرط سكر الدم.
المقاومة للأنسولين.	خلل شحميات الدم. فرط ضغط الدم.

* إن هذه الآليات مترابطة مع بعضها، ولا يعرف أي منها (إذا وجد) هو أولي. إن PCOS تمثل على الأرجح نقطة النهاية المشتركة بين عدة حديثات مرضية مختلفة.

أما بالنسبة لكثرة الشعر فإن معظم المريضات سوف يستخدمن الإجراءات التجميلية مثل التبييض Bleaching والشمع Waxing قبل استشارة الطبيب. إن التحليل الكهربائي Electrolysis فعال في المناطق الصغيرة مثل شعر الشفة العليا وشعر الصدر لكن هذه الطريقة مكلفة. إن الفيزيولوجيا المرضية للأسباب الشائعة لكثرة الشعر غير مفهومة جيداً لكن قد تكون المقاومة للأنسولين عاملاً هاماً في PCOS. إن نقص الوزن خطوة حيوية لتعزيز التحسن للأنسولين وانقاص تحويل الأندروجينات في المحيط إلى استروجينات بواسطة إنزيم الأروماتاز Aromatase في النسيج الشحمي. إذا تمت محاولة إجراء هذه الوسائل المحافظة وفشلت فقد تستخدم المعالجة المضادة للأندروجين كما هو مبين في (الجدول 23). إن دورة حياة كل جريب شعري تستمر 3 شهور على الأقل ولذلك لا يلاحظ أي تحسن على الأرجح قبل هذه الفترة وذلك حتى تطرح الجريبات السابقة كل أشعارها ويتم كبت نمو شعر بديل. إضافة لذلك فإن الأدوية المحسنة للأنسولين Insulin-Sensitising drugs مثل مركبات الثيازوليدينديون thiazolidinediones ومركبات البيغوانيد (راجع الفصل 15) قد تلعب دوراً لكنها تحتاج إلى إشراف الطبيب الاختصاصي. إن كثرة الشعر سوف تعود عند إيقاف المعالجة مالم تتحسن المرضية من وزنها، ويجب أن تكون المرضية مدركة أن التعرض المتدبير لبعض هذه الأدوية قد لا يكون مرغوباً وأنه يجب إيقاف هذه الأدوية مع تقدم الحمل إضافة إلى ضرورة مراجعة المعالجة الموصوفة كل 6 شهور على الأقل.



الجدول 23، المعالجة المضادة للأندروجين.

الخطاظر	الجرعة	الدواء	آلية العمل
خلل الوظيفة الكبدية. استنشاقات feminisation الجنسين الذكر. تنبيه مستقبلات البروجسترون. التؤلف الرحمي غير الوظيفي.	2x50 أو 100 ملغ في الأيام 1-11 من الدورة الشئ تستمر 28 يوماً مع الإيثينيلين استراديول 30 ميكروغرام في الأيام 1-21.	المستيريوترون أسيئات.	مناهضات مستقبلات الأندروجين.
اضطرابات الكهارل. مسرطن عند الفئران.	100-200 ملغ يومياً.	السيبرونولاكتون.	
خلل الوظيفة الكبدية. فعالية غير مثبتة.	غير موثقة بها.	الفلوتاميد.	
	غير موثقة بها.	الفيناستيريد Finasteride.	منهضات 5- ألفا ريدوكتاز (تمنع تحويل التستوستيرون إلى دي هيدروتستوستيرون الفعال).
الانصمام الخثاري الوريدي. فرط ضغط الدم. كسب الوزن. خلل شحميات الدم. زيادة سرطانة الثدي وبطانة الرحم.	راجع المعالجة المشتركة مع المستيريوترون أسيئات أعلاه أو مانعات الحمل التقليدية الحاوية على الأستروجين.	الأستروجين.	كبت إنتاج الاستيرونيد المبييض.
متلازمة كوشينغ.	مثلاً الهيدروكورتيزون 5 ملغ في الساعة 9 والديكساميثازون 0.5 ملغ في الساعة 22.	القشرانيات السكرية خارجية المنشأ لكبت ACTH.	كبت إنتاج الأندروجين الكطري.

معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي

SEX HORMONE REPLACEMENT THERAPY

A. عند الذكور:

تستطب إعاضة التستوستيرون عند البالغين المصابين بقصور الغدد التناسلية للوقاية من تطلخل العظام واستعادة قوة العضلات والشيق. كذلك يستخدم التستوستيرون أيضاً في بعض الأحيان عند المراهقين الذين لديهم تأخر بالبلوغ. يظهر (الجدول 24) طرق إعطاء التستوستيرون. إن استقلاب التستوستيرون عند المرور الأول في الكبد فعال جداً لذلك فإن الجاهزية الحيوية Bioavailability للمستحضرات الفموية ضعيفة. يمكن أن تعابر جرعات التستوستيرون الجهازى حسب الأعراض لأن مستويات التستوستيرون الجائل تتنوع بشكل كبير وبالتالي لا تعطي إلا دليلاً تقريبياً للجرعة. ومن الحكمة تجنب إعطاء التستوستيرون عند الرجال المصابين بسرطانة البروستاتة المعتمدة على الأندروجين ولذلك يجب قياس المستخذ النوعي للبروستاتة (PSA) قبل وبعد عدة أسابيع من البدء بالمعالجة بالتستوستيرون عند الرجال فوق عمر 50 عاماً.



الجدول 24: خيارات معالجة إعاضة الأندروجين.

المستحضر	الجرعة	طريق الإعطاء	التواتر	ملاحظات
إسترات التستوستيرون المخزن depot.	250-500 ملغ.	حقناً عضلياً.	كل 2-4 أسابيع.	يميل للتساقص تدريجياً قبل أن يحين موعد الجرعة التالية.
الرقعات (الصلصات) عبر الأدمة.	5-10 ملغ.	على الجلد.	يومياً.	تغطي مستويات جائلة ثابتة من التستوستيرون لكن تلبغ نسبة حدوث فرط التحسس الجلدي 10٪.
الديكانوات التستوستيرون	40-120 ملغ.	فموياً.	كل 12 ساعة.	مستويات دموية مختلفة مع خطر خلل الوظيفة الكبدية.
غرسة التستوستيرون.	600-800 ملغ.	تحت الجلد.	كل 3-6 شهور.	فعالة لكن تسبب تديباً في مكان الغرس.

B. عند الإناث:

تستطب إعاضة الأستروجين عند النساء المصابات بمرض نخامي أو بالفشل المبيضي الباكر للوقاية من تخطل العظام (راجع جدول EBM). تكون المعالجة عند الإناث قبل سن الإياس هي المعالجة الدورية بالأستروجين في الأيام 1-21 مع البروجسترون في الأيام 14-21، وأكثر الطرق الملائمة لإعطاء هذه المعالجة هي إعطاؤها على شكل حبوب منع الحمل الفموية. إذا كانت التأثيرات الجانبية للأستروجين (احتباس المسائل، كسب الوزن، فرط ضغط الدم، الخثار، القصة العائلية لسرطان الثدي) مقلقة فإن إعطاء جرعة فموية أخفض أو إعطاء معالجة الإعاضة الهرمونية HRT الدورية عبر الأدمة transdermal أمر مناسب.

EBM

الإياس - استخدام معالجة الإعاضة الهرمونية HRT:

أظهرت التجارب العشوائية المحكمة RCTs أن المعالجة التقليدية بالأستروجين (بالاشتراك مع البروجسترون عند النساء اللواتي لديهن رحم سليم) فعالة في الوقاية من فقد الكثافة المعدنية في العظم ومن الكسور الناتجة عن تخطل العظام. كما أن HRT تنقص أعراض الإياس، لكن أظهرت RCTs أيضاً أن HRT المشتركة تزيد خطر سرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم والداء القلبي الإكليلي والسكتة والانسمام الخشاري الوريدي. إن المخاطر قليلة، فقد توقعت الدراسة التمهيدية حول صحة النساء أن الحي HRT المشتركة المستمرة لمدة 5 سنوات عند 10 آلاف امرأة غير منتقاة لتتراوح أعمارهن بين 50-79 عاماً تؤدي إلى 8 حالات إضافية من سرطان الثدي و8 حالات إضافية من الصمة الرئوية و7 نوب إضافية من الداء القلبي الإكليلي و8 حالات إضافية من السكتة في حين تؤدي إلى الوقاية من 5 كسور في الورك و6 حالات من السرطان الكولوني المستقيمي.

EBM

الإيأس - دور الراكسيفين:

أظهرت التجارب العشوائية المحكمة RCTs أن الراكسيفين وهو معدل انتقائي لمستقبله الأستروجين يمنع فقد الكتلة العظمية ويقي من الكسور الناتجة عن تداخل العظام ويتضمن خطر سرطان الثدي إيجاباً مستقبله الأستروجين. إن الراكسيفين لا يؤثر على خطر تطور سرطان بطانة الرحم، وهو ليس فعالاً من أجل أعراض الإيأس كما أنه وبشكل معاكس لـ HRT المشتركة يزيد من خطر المرض الانضمامي الخثاري.

إن معالجة الإعاضة الهرمونية HRT عند الإناث بعد الإيأس فعالة لأعراض الإيأس والوقاية من كسور تداخل العظام (راجع جدول EBM). وتنتج الملاحظات الأولية أن HRT تقي من المرض القلبي الوعالي لكن التجارب العشوائية المحكمة أظهرت أن HRT المشتركة تزيد خطر الحوادث الإكليلية والسكتة، كذلك تزيد HRT خطر سرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم والانضمام الخثاري الوريدي Venous thromboembolism، وبشكل مختلف عن الجرعات العالية من الأستروجين المستخدمة لمنع الحمل فإن HRT على الأرجح ليس لها تأثير ضار Adverse effect على ضغط الدم.

إن قرار استخدام HRT يجب أن يتخذ عند كل مريضة على حدة وتتم موازنة عوامل الخطورة مع الفوائد المختلفة والاختلاطات خاصة الفصا العائلية. ويجب تشجيع المريضات اللواتي حدث لديهن الإيأس قبل سن 45 عاماً على تناول HRT.

يجب عدم إعطاء الأستروجين بشكل غير معاكس Unopposed (أي دون بروجسترون) عند النساء اللواتي لم يجرَ لهن استئصال الرحم بسبب وجود خطورة عالية في هذه الحالة لحدوث سرطانية بطانة الرحم. إن تعريض نزوف السحب لم يعد يعتبر أمراً ضرورياً رغم أن ذلك أفضل نظرياً وبالتالي يمكن إعطاء الأستروجين المشترك مع البروجسترون بشكل متواصل. إن كلاً من الأستروجين والبروجسترون يمكن أن يعطيا إما فمياً أو على شكل رقعات (لصافات) جلدية Dermal Patches.

إضافة إلى المعالجة المشتركة التقليدية من الأستروجين والبروجسترون يتوافر أيضاً معدلات مستقبلية الأستروجين النوعية Selective estrogen receptor modulators (SERMs). وهذه الأدوية تتفاعل مع الأماكن على مستقبلية الأستروجين التي تستخدم في التفاعلات مع عوامل الانتساخ النوعية للتسيج. وبالنسبة فإن هذه الأدوية تكون ناهضات agonists للأستروجين في بعض الأماكن ومناهضات Antagonists له في أماكن أخرى. ومن الأمثلة على ذلك دواء التاموكسيفين Tamoxifen (مناهض في الثدي وناهض جزئي في العظم) ودواء الراكسيفين Raloxifene (مناهض في الثدي والرحم وناهض كامل في العظم). إن هذه الأدوية وبصورة مختلفة عن HRT تنقص ولا تعزز من خطر سرطان الثدي.

يستخدم الراكسيفين بشكل متزايد للوقاية والمعالجة في تداخل العظام ومع ذلك فهو لا يؤدي إلى تحسين

من الصعب تحديد مدة الاستمرار على معالجة الإغاضة الهرمونية HRT نظراً لأن الفوائد تتراجع بعد إيقاف العلاج كما أن المخاطر تتناسب مع مدة هذه المعالجة. ويمكن كمرشد تقريبي القول أن المريضات اللواتي يتظاهرن بموز الأستروجين قبل عمر 45 عاماً يجب أن تشجعن على تناول HRT حتى عمر 50 عاماً على الأقل كما يمكن الاستمرار بالمعالجة إذا رغبن بذلك حتى عمر 60 عاماً. أما المريضات اللواتي لديهن إيباس سوي فيمكن أن يعطين المعالجة لمدة 10 سنوات أو حتى عمر 60 عاماً. أيهما يأتي أولاً.

C. عند المرضى الذين يرغبون بالخصوبة:

إن إغاضة الستيروئيد الجنسي لا تحرض الإباضة أو الإنطاف. وإن المرضى الذين يرغبون بالخصوبة يعطون عادة موجهات الغدد التناسلية حقناً عدة مرات أسبوعياً (hCG من أجل تأثير LH و FSH المستخلص من البشر أو الخيل). إذا كان سبب قصور الخصوبة هو سبب وطائي فإن المعالجة التنفيزية بـ GnRH بواسطة مضخة تسريب محمولة هي وسيلة بديلة. ولأحظ أن مستلزمات GnRH التنظيمية تستجيب للتثبيط التبيضي وأن الإعطاء المستمر لـ GnRH أو أحد مضاهاته analogues سوف يكبت بدلاً من أن يثبه إفراز FSH/LH.

إن مدة المعالجة بموجهات الغدد التناسلية تعتمد على مدة وسبب قصور الغدد التناسلية. وتحتاج المعالجة عند كلا الجنسين إلى الإشراف من الطبيب الاختصاصي، خاصة عند الإناث اللواتي يتعرضن لخطر الإباضة المتعددة ومتلازمة فرط التثبيط Hyperstimulation syndrome التي تتميز بالرشح الشعري مع الصدمة الدورانية والتصببات الجنبية والحين.

قضايا عند المرضى المسنين :

طب التناسلي.

- إن التغير الفيزيولوجي الرئيس الحادث مع التقدم بالعمر هو الإيباس عند النساء. ورغم أن مستويات التستوستيرون تهبط مع التقدم بالعمر فلا يوجد عند الذكر (إيباس) نوعي.
- يبقى العديد من المسنين نشيطين جنسياً لذلك يجب الانتباه بشكل خاص إلى بعض المشاكل مثل عسرة الجماع (الناجمة عن جفاف المهبل بعد الإيباس) أو خلل وظيفة التعوط.
- إن تداخل المعظم بعد الإيباس مشكلة صعبة عامة كبيرة عند المسنين. وإن الاستخدام المناسب لـ HRT بعد الإيباس وسيلة وقائية هامة.
- تشير الأدلة التمهيدية إلى أن المعالجة بالأستروجين تقي من خلل الوظيفة المعرفية عند النساء المسنات. وقد تؤكد تجارب أخرى أهمية HRT في الوقاية من الخرف.
- تزداد مخاطر المعالجة بالأستروجين مع الاستخدام المديد والتقدم بالعمر ولذلك يجب عدم وصف HRT عادة بعد عمر 60 عاماً.
- لا يوجد دليل على أن إغاضة التستوستيرون مفيدة عند الرجال الكهول الذين لديهم قصور خفيف في الغدد التناسلية وقد تحرض مثل هذه المعالجة فرط لنسج البروستاتة والسرطان.
- تصبح بعض الاضطرابات الشائعة في الوظيفة التناسلية أقل إزعاجاً بعد الإيباس بما فيها كثرة الشعر في متلازمة اليبيض متعدد الكيسات ومع ذلك فقد تعاني النساء المسنات جداً من كثرة الشعر مجهولة السبب والصلع اللذين قد يشيران إذا كثتا شديدين جداً أو تطوروا بشكل سريع إلى وجود زيادة مرضية هامة في إفراز الأندروجين ناجمة مثلاً عن ورم مبيضي.

الغدد المجاورة للدرقية (الدريقات)

THE PARATHYROID GLANDS

إن الهرمون الدريقي PTH هو المفتاح المنظم لاستقلاب الكالسيوم وهو الذي يتفاعل مع فيتامين D في الكلية والعظم. تمت مناقشة نتائج تداخلات الفيتامين D في المرض المعوي والكلوي في الفصلين 14 و 17 على الترتيب. تمت مناقشة أمراض العظام الاستقلابية الأخرى في الفصل 20. وسوف نتكلم هنا عن الاضطرابات الأولية في الدريقات. إن أشيع اضطراب هو فرط الدريقات Hyperparathyroidism الذي يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم، ويمكن لتحرر الببتيدات الشبيهة بـ PTH أن يقلد فرط الدريقات كما هو الحال مثلاً في الخبائث.

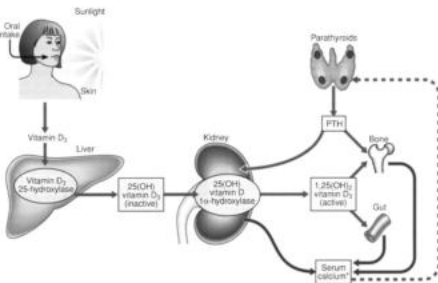
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

تتوضع الغدد الدرقية الأربعة خلف قصوس الدرقية. وهذه الغدد لا يتم تنظيم عملها من الغدة النخامية بل تستجيب مباشرة للتغيرات في تراكيز الكالسيوم المشرد Ionised. إن PTH عديد ببتيد وحيد السلسلة مكون من 84 حمضاً أمينياً ويتم تركيبه بواسطة الخلايا الرئيسية ويثحرز استجابة لانخفاض تركيز الكالسيوم المشرد في المصل. يتفاعل هذا الهرمون مع الفيتامين D ومستقبلاته لتنظيم امتصاص الكالسيوم وإطراحه. ويظهر (الشكل 13) تأثيرات هرمون الدرقية.

وباختصار فإن PTH له تأثيرات مباشرة تحت على عودة امتصاص الكالسيوم من التبيبات الكلوية والعظم، كما أن له تأثيرات غير مباشرة متوسطة بزيادة تحويل 25-هيدروكسي الكولي كالسيفيرول (أي 25-هيدروكسي فيتامين D) إلى هرمون أكثر فعالية هو 1,25-25-داي هيدروكسي كولي كالسيفيرول. dihydroxycholecalciferol الذي يؤدي إلى زيادة امتصاص الكالسيوم من الطعام ويعزز تحريك الكالسيوم من العظم. يلعب PTH دوراً مركزياً في تنظيم استتباب Homeostasis الكالسيوم لأنه من النادر أن ينقص الفيتامين D والكالسيوم في القوة. والأكثر من ذلك أن 99٪ من إجمالي كالسيوم الجسم موجود في العظم لكن هذه التجمعة pool تكون في توازن ديناميكي مع السائل خارج الخلوي عن طريق عمليات ارتشاف العظم وترسيبه. إن التأثير الأولي لـ PTH على العظم هو تبيبه انحلال العظم Osteolysis وإعادة الكالسيوم من العظم إلى السائل خارج الخلوي. إن تعرض العظم لـ PTH بشكل مديد يترافق مع زيادة النشاط الناقض للعظم Osteoclastic وإعادة قولية remodelling العظم الشديدة والإصلاح الباني للعظم Osteoblastic.

إن استقصاء استقلاب الكالسيوم بسيط عادة ومعظم المخبر تقيس الكالسيوم الإجمالي في المصل. إن حوالي 50٪ من الكالسيوم الجائل يكون مرتبطاً مع أيونات عضوية (مثل السبترات أو الفسفات) ومع البروتينات. وتحتاج قياسات الكالسيوم الإجمالي إلى التصحيح إذا كان البؤمين المصل منخفضاً وذلك عن طريق تعديل قيمة الكالسيوم بإضافة 1 ملمول/ل لكل نقص في الألبومين يعادل 6 غ/ل. إن التشخيص التفريقي لاضطرابات استقلاب الكالسيوم يحتاج إلى قياس الفوسفات والفسفاتاز القلوية وأحياناً PTH (والذي يجب من أجله أخذ عينة الدم مبردة إلى المختبر وتثليها بسرعة).



الشكل 13، مخطط شمعي لاستثباب الكالسيوم يظهر التفاعلات بين الهرمون الدرقي (PTH) وفيتامين D. إن 50٪ من الكالسيوم في الحصل يكون على شكل كالسيوم مشرد (Ca⁺⁺) و10٪ على شكل كالسيوم غير مشرد أو مرتبط مع أيونات عضوية مثل السيترات أو الفسفات و40٪ على شكل كالسيوم مرتبط مع البروتين ويشكل رئيسي الألبومين. إن تركيز الكالسيوم المشرد هو الذي ينظم إنتاج PTH.

إن الكالسيتونين وهو هرمون يفرز من الخلايا C المجاورة للجريب في الغدة الدرقية يقوم في بعض الأنواع بتنظيم استقلاب الكالسيوم أيضاً، لكن عند الإنسان ورغم أن الكالسيتونين مشعر ورمي مفيد في السرطانة الثديية في الدرقية ورغم إمكانية إعطائه علاجياً في داء باجيت في العظم فإن تحرره من الدرقية ليس له علاقة سريرية مع استثباب الكالسيوم.

إن اضطرابات الغدة الدرقية ملخصة في (الجدول 25).

الجدول 25، تصنيف أمراض الغدة الدرقية.		
التتالي	الأولي	
فرط الدريقات الثاني.	فرط الدريقات الأولي (الورم الغدي، فرط التمسح وأحياناً السرطانة)، فرط الدريقات الثالثي.	زيادة الهرمون.
	نال للجراحة. مناعي ذاتي.	عوز الهرمون.
	-	فرط التحسس للهرمون.
	فصوص الدريقات الكلاب.	المقاومة للهرمون.
	سرطانة الدرقية.	الأورام غير الوظيفية.

التظاهرات الرئيسية لأمراض الغدد الدرقية

MAJOR MANIFESTATIONS OF THE PARATHYROID GLANDS

I. فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA

يعتبر فرط كالسيوم الدم واحداً من أشيع الشذوذات الكيميائية الحيوية. (راجع الفصل 9 من أجل شذوذات الكهارل الأخرى). أكثر ما يكشف فرط كالسيوم الدم أثناء فحص كيميائي حيوي روتيني عند المرضى اللاعرضيين لكن قد يوجد مترافقاً مع أعراض مزمنة كما سيوصف لاحقاً وأحياناً يتظاهر المرضى بحالة إسعافية حادة تتميز بفرط كالسيوم الدم الشديد والتجفاف.

إن أسباب فرط كالسيوم الدم مبينة في (الجدول 26). ويعتبر فرط الدريقات الأولي وفرط كالسيوم الدم الخبيث أشيع الأسباب.

A. التقييم السريري:

تشمل أعراض وعلامات فرط كالسيوم الدم البوال Polyuria والعطاش Polydipsia والمغص الكلوي والنوم ناقص الشهية والغثيان وعسر الهضم والتقرح الهضمي والإمساك والاكنتاب والنعاس وضعف الإدراك. وقد يكون لدى المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم الخبيث أعراض ذات بداية سريعة كما يمكن أن يكون لديهم مظاهر سريرية تساعد على تحديد مكان الورم.

قد يكون لدى المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي قصة مزمنة غير نوعية ويمكن تذكر الأعراض بالقول المأثور (bones, stones, and abdominal groans) ومع ذلك فإن حوالي 50% من المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي يكونون لا عرضيين. وعند الآخرين قد تبقى الأعراض غير مكتشفة حتى يراجع المرضى بحصيات كلوية (إن 5% من الذين لديهم حصيات لأول مرة و15% من الذين لديهم حصيات متكررة يكونون مصابين بفرط الدريقات الأولي) مع أو دون اضطراب الوظيفة الكلوية أو تجفاف حاد مع فرط كالسيوم الدم الشديد. ومن الشائع حدوث فرط ضغط الدم في فرط الدريقات. إن أورام الدريقات لا تجس أبداً تقريباً.

الجدول 26: أسباب فرط كالسيوم الدم.

مع مستويات سوية أو مرتفعة (أي غير ملائمة) من PTH.	
• فرط الدريقات الأولي أو الثاني.	• فرط كالسيوم الدم مع نقص كالسيوم البول العائلي.
• فرط الدريقات المحرض بالليثيوم.	
مع مستويات منخفضة (أي مكبولة) من PTH.	
• الخبثية (مثل سرطانة الرئة والشرى والكلى والمبيض والكولون والدرقية).	• داء باجيت مع عدم التحريك.
• الورم النخوي المتعدد.	• متلازمة الحليب-القلوي.
• ارتفاع 25, 1 داي هيدروكسي فيتامين D3 (مثلاً التسمم أو الساركويد).	• المدرات الثيازيدية.
• التسمم الدرقي.	• داء أديسون.

إن وجود قصة عائلية لحصيات السبيل البولي و/أو الجراحة على العنق يزيد احتمال الأورام الغدية الصماوية المتعددة. يعتبر فرط كالسيوم الدم مع نقص كالسيوم البول العائلي نادر الحدوث لكنه مصيدة هامة للطبيب الغافل. هذا الاضطراب الجسمي السائد يترافق مع خلل في مستقبلات الكالسيوم في الغدد الدرقية لكنه يكون دوماً تقريباً لا عرضياً وغير مخطط. وقد تستأصل الغدد الدرقية أحياناً عند هؤلاء المرضى دون ضرورة.

B. الاستقصاءات:

إن انخفاض فسفات البلازما مع ارتفاع الفسفاتاز القلوية يدعم تشخيص فرط الدريقات الأولي أو الخبثة. أما ارتفاع فسفات البلازما مع ارتفاع الفسفاتاز القلوية مع اعتلال الكلية فيقترح تشخيص فرط الدريقات الثالثي. قد يسبب فرط كالسيوم الدم الكلاس الكوي Nephrocalcinosis والاعتلال الأنوبي الكوي مما يؤدي إلى فرط حمض يوريك الدم وفرط كلوريد الدم.

إن أكثر استقصاء مميز هو قياس PTH باستخدام المقايسة المترية الشعاعية المناعية immuno-radiometric assay. إن المقايسات القديمة لم تكن قادرة على التمييز بين الـ PTH والبيثيد المتعلق بالـ PTH، إذا كان PTH سوياً أو مرتفعاً وكان كالسيوم البول مرتفعاً فإن تشخيص فرط الدريقات مؤكد. أما إذا كان PTH منخفضاً دون وجود سبب آخر واضح فإن تشخيص الخبثة مع أو دون وجود انتقالات عظمية هو تشخيص محتمل. يمكن قياس البيثيد المتعلق بالـ PTH لكن هذا الأمر ليس ضرورياً عادة، يجب إجراء تحري للخبثة عند المريض إلا إذا كان المصدر واضحاً ويتم ذلك بإجراء صورة الصدر الشعاعية وتقريسة العظم بالنظير المشع والتقصي عن الورم النقوي (ESR). الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل، الغلوبولينات المناعية وبرتوتين بنس جوننس البولي) والأنزيم المحلول لتأجيوتسين في المصل (يرتفع في الساركوما) وإجراءات تصويرية أخرى حسب الحاجة.



الجدول 27: معالجة فرط كالسيوم الدم الخبيث.

الإمهاء Rehydration بالمحلول الملحي النظامي.

- لإعاضة نقص السوائل الذي قد يصل إلى 4-6 ل.

- قد يكون لا بد من المراقبة بواسطة الضغط الوريدي المركزي عند المرضى المسنين أو في حال اعتلال الكلية.

البسفسوفونات Bisphosphonates مثل الباميدرونات 90 ملغ وريدياً خلال 4 ساعات.

- بسبب انخفاض في الكالسيوم يكون أعظمية خلال 2-3 أيام ويستمر لعدة أسابيع.

- لا بد من المتابعة بالبسفسوفونات الفموية إلا إذا تم إزالة السبب.

المعالجة السريعة الإضافية قد تكون ضرورية عند الأشخاص المرضى بشدة:

- الإدراج القسري باستخدام المحلول الملحي والفوروسمايد.

- القشريات السكرية مثل البردنيزولون 40 ملغ يومياً.

- الكالسيوم.

- الديال الدموي.

معالجة السبب.

C. التدبير:

تم وصف تدبير فرط كالسيوم الدم الخبيث وفرط الدريقات الأولي في (الجدول 27) وفي الصفحة 170 على ترتيب.

II. نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA:

A. السبب:

إن نقص كالسيوم الدم أقل شيوعاً بكثير من فرط كالسيوم الدم. وقد تم إظهار التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم في (الجدول 28) ورغم أن كل المظاهر تقريباً تعطي بشكل روتيني تركيز كالسيوم المصل الإجمالي فإن تركيز الكالسيوم المشرد Ionised هو المهم من الناحية البيولوجية. إن أشيع سبب لنقص كالسيوم الدم هو نقص البومين المصل مع تركيز سوي للكالسيوم المشرد. تم شرح كيفية تصحيح تركيز كالسيوم المصل الإجمالي نسبة لألبومين المصل سابقاً، وعلى العكس فإن الكالسيوم المشرد قد يكون منخفضاً رغم أن كالسيوم المصل الإجمالي سوي وذلك إذا كان المصل قلانياً alkalotic. على سبيل المثال نتيجة لفرط التهوية.

الجدول 28، التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم.

تركيز الكالسيوم الإجمالي في المصل	تركيز الكالسيوم المشرد في المصل	تركيز الفوسفات في المصل	تركيز PTH في المصل	ملاحظات
↓	→	→	→	نقص البومين الدم.
→	↓	→	→ أو ↑	القلادة، - التنفس مثل فرط التهوية. - الاستقلاب مثل متلازمة كون.
↓	↓	↓	↑	عوز فيتامين D.
↓	↓	↑	↑	الفشل الكلوي المزمن.
↓	↓	↑	↓	فقر الدم، - بعد الجراحة. - مجهولة السبب. - الطفلي.
↓	↓	↑	↑	فقر الدم، - التهاب البنكرياس الحاد.

إن أشيع سبب لقصور الدريقات هو أذية الغدد الدرقية (أو أذية ترويتها الدموية) أثناء الجراحة الدرقية. رغم أن هذا الاختلاط لا يكون دائماً إلا في 1٪ من حالات استئصال الدرقية فقط، بينما يتطور نقص كالسيوم الدم عابر عند 10٪ من المرضى بعد 12-36 ساعة من استئصال الدرقية تحت التام في داء غريفز.

قد يتطور قصور الدريقات مجهول السبب في أي عمر وهو يترافق أحياناً مع المرض المناعي الذاتي في الكظر أو الدرقية أو المبيض خاصة عند الشباب (راجع الجدول 2).

إن قصور الدريقات الكاذب Pseudohypoparathyroidism متلازمة جسمية سائدة عادة يحدث فيها مقاومة نسبية لتأثيرات PTH. وتكون مستقبلية PTH سوية لكن يوجد عيب في آلية ما بعد المستقبل.

B. المظاهر السريرية:

يحدث التكرز tetany في كل المتلازمات التي يكون فيها انخفاض في مستوى الكالسيوم المشرد وتكون المظاهر الأخرى نوعية حسب الأسباب المختلفة.

1. التكرز tetany

تسبب تراكم الكالسيوم المشرد المنخفضة زيادة في استثارية excitability الأعصاب المحيطية. ويغيب القلاء فإن التكرز لا يحدث عادة عند البالغين إلا إذا كان مستوى الكالسيوم الإجمالي دون 2 ملمول/ل.

إن الأطفال أكثر تحسناً من البالغين. يجب أيضاً التفكير في نفاذ Depletion المغنيزيوم كسبب محتمل مشترك خاصة في سوء الامتصاص والمعالجة المدرة للبول أو زيادة تناول الكحول.

يحدث عند الأطفال الثلاثي المميز المكون من التشنج الرسغي القديمي والصرير والاختلاجات. رغم أن واحداً أو أكثر من هذه الموجودات قد يوجد بشكل مستقل عن الآخرين. تتخذ اليدان في التشنج الرسغي وضعية مميزة حيث تكون المفاصل السعوية السليمة معطوفة وتكون المفاصل بين السلياميات في الأصابع والإبهام ميسولة ويكون الإبهام بوضعية المقابلة Opposition (يد المولد Maind accoucheur).

أما التشنج القديمي Pedal spasm فهو أقل حدوثاً بكثير، وينجم الصرير عن تشنج المزمار glottis. يشتكي البالغون من نغز tingling في اليدين والقدمين وحول الفم. وبشكل أقل غالباً قد يحدث التشنج الرسغي القديمي المؤلم أما الصرير والاختلاجات فآمر نادر.

قد يكون التكرز الكامن موجوداً عندما لا توجد علامات التكرز الواضح. وأفضل ما يكشف ذلك بتحري علامة Trouseau's sign. حيث يتم نفخ كم جهاز الضغط حول العضد إلى درجة أعلى من الضغط الدموي الانقباضي فيؤدي ذلك لحدوث تشنج رسغي خلال 3 دقائق. وهناك علامة أخرى لنقص كالسيوم الدم أقل نوعية تم وصفها من قبل شفوسنك Chvostek ويتم في هذه العلامة النقر فوق فروع العصب الوجهي حالما تخرج من الغدة النكفية وهذا يؤدي إلى نقصان Twitching في العضلات الوجهية.

2. المظاهر الأخرى:

قد يسبب نقص كالسيوم الدم المديد في قصور الدريقيات حدوث الصرع الكبير والذهان Psychosis والساد تكلس العقد القاعدية ووذمة الحليمة إضافة لذلك هناك ترافق مع داء المبيضات الجلدي المخاطي. أما قصور الدريقيات الكاذب فلا يترافق مع داء المبيضات الجلدي المخاطي لكن قد يكون لدى المرضى تخلف عقلي إضافة إلى وجود شذوذات هيكلية مميزة مثل قصر القامة وقصر الأسناع والأمشاط الرابعة والخامسة. إن مصطلح قصور الدريقيات الكاذب الكاذب يستخدم عند المرضى الذين يبدون الشذوذات الهيكلية السابقة لكن يكون تركيز الكالسيوم المصلي والاختبارات الكيميائية الحيوية الأخرى ضمن الحدود السوية.

C. التدبير:

للسيطرة على التكرز يمكن معاكسة القلاء بشكل سريع إذا تم زيادة PCO_2 الشرياني وذلك عن طريق إعادة التنفس بالهواء المزفوف في كيس من الورق أو إعطاء CO_2 بتركيز 5% مع الأكسجين. إن حقن 20 مل من محلول غلوكونات الكالسيوم 10% بشكل بعلي وريدياً سوف يرفع تركيز الكالسيوم المصلي مباشرة. ويمكن أيضاً إعطاء 10 مل حقناً عضلياً للحصول على تأثير مديد أطول. وفي الحالات الشديدة من التكرز القلالي يؤدي حقن غلوكونات الكالسيوم وريدياً إلى التخلص من التشنج غالباً في الوقت الذي يتم فيه تطبيق المعالجة النوعية للقلاء والتي تختلف من سبب لأخر (راجع الفصل 9). إذا لم يتحسن التشنج بإعطاء الكالسيوم فقد يكون من الضروري إعطاء المغنيزيوم.

إن المستحضرات التجارية من PTH غير مرضية من أجل السيطرة طويلة الأمد على نقص كالسيوم الدم لأنها يجب أن تعطى بحقن متكررة إضافة لكونها تصبح غير فعالة سريعاً بسبب تشكل الأضداد. وتكون المعالجة البديلة لقصور الدريقية الدائم وقصور الدريقية الكاذب هي إعطاء 1-ألفا هيدروكسي كولي كالسيفيرول 1α -hydroxycholecalciferol (alfacalcidol) الذي يضاف له جذر الهيدروكسيل في الكبد ليتحول إلى 1-25 داي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (Calcitriol).

HYPERPARATHYROIDISM

فرط الدريقيات

من المعتاد التمييز بين ثلاث مجموعات من فرط الدريقيات كما هو مبين في (الجدول 29). يحدث في فرط الدريقيات الأولي إفراز مستقل لـ PTH، ويكون ذلك عادة من ورم غدي في غدة دريكية واحدة ويتراوح قطر هذا الورم من عدة ملمترات إلى عدة سنتيمترات. أما فرط الدريقيات الثانوي فيحدث عندما يزداد إفراز PTH للمعاضة عن نقص كالسيوم الدم المديد وهو يترافق مع فرط تنسج كل النسيج الدريقي. وتكون وظيفته استعادة مستويات كالسيوم المصل على حساب مخازن الكالسيوم في العظم. وفي نسبة صغيرة جداً من حالات فرط الدريقيات الثانوي قد يؤدي التنبه المستمر للغدد الدريقية إلى تشكل ورم غدي وإفراز PTH بشكل مستقل ويعرف هذا بفرط الدريقيات الثالثي tertiary.

الجدول 29: فرط الدريقات.		
التمش	كالكسيوم العسل	PTH
الأولي: - الورم الغدي الوحيد (90٪). - الأورام الغدية المتعددة (4٪). - فرط التنسج الغدي (5٪). - السرطانة (1٪).	مرتفع.	غير مكبوت.
الثاني: - الفشل الكلوي المزمن. - سوء الامتصاص. - تليين العظام والرخو.	منخفض.	مرتفع.
الثالثي.	مرتفع.	غير مكبوت.

إن فرط الدريقات الأولي هو أشيع سبب لاضطرابات الدريقات ويبلغ انتشاره 1 في كل 800. وهو أشيع بمرتين إلى ثلاث مرات عند النساء من الرجال ويكون 90٪ من المرضى فوق عمر 50 عاماً. كما يحدث فرط الدريقات الأولي في كل المتلازمات الورمية الغدية الصماوية المتعددة العائلية. حيث يكون فرط التنسج وليس الورم الغدي هو الأكثر احتمالاً. تم وصف المظاهر السريرية لفرط الدريقات الأولي تحت عنوان فرط كالكسيوم الدم.

A. التغيرات الهيكلية والشعاعية في فرط الدريقات الأولي:

إن هذه التظاهرات نادرة مع إجراء استئصال الدرقية الجراحي الباكر (انظر لاحقاً). ينجم التهاب العظم الليفي Osteitis fibrosa عن زيادة ارتشاف العظم بواسطة ناقضات العظم Osteoclasts والإعاضة عنه بنسيج ليفي في الفجوات lacunae، ويمكن أن يتظاهر ذلك بآلم في العظم مع الإيلام والكسور والتشوه. ينجم كُلاس الغضاريف Chondrocalcinosis عن ترسب بلورات بيروفسفات الكالكسيوم ضمن الغضروف المفصلي ويحدث ذلك وصفاً في الهلالات menisci في الركبتين وقد يؤدي إلى التهاب مفاصل تنكسي ثانوي أو يؤهب لهجمات النقرس الكاذب Pseudogout الحاد.

هناك تبدلات وصفية على صور الأشعة البسيطة. حيث قد تحدث إزالة التمعدن demineralisation في المراحل الباكرة مع تاكلات تحت السمحاقى وارتشاف نهائي في السلاميات (انظر الشكل 14). قد يشاهد منظر (الملحة Pepper-pot) على الصور الشعاعية الجانبية للجمجمة. وفي حالة الكلاس الكلوي قد تشاهد عظامات مبعثرة في الحفاف outline الكلوي. قد يحدث تكلس النسيج الرخو في جدران الشرايين وفي النسيج الرخو للبدن وفي القرنية. إن التبدلات المشاهدة على صور الأشعة البسيطة هي مظهر لفرط الدريقات طويل الأمد وهذه الاستقصاءات غير مطلوبة سواء لاثبات التشخيص أو كميّار للجراحة.



الشكل 14. صورة شعاعية للتراكبات تحت السمحاق (الأسهم السفلية) في السلامة مع ارتشاف انتهائي (السهم العلوي) عند مريض مصاب بفرط الدريقات الأولي.

B. تحديد مكان الأورام الدرقية:

إذا تم إثبات فرط الدريقات الأولي كيميائياً حيوياً فإن التصوير من أجل تحديد مكان الورم الغدي أو لتفريق الأورام الغدية عن فرط التنسج أمر غير ضروري. يمكن للجراح الخبير أن يحدد مكان الورم الغدي في أكثر من 90٪ من المرضى دون أي صعوبة. إذا كان الاستكشاف الجراحي فاشلاً فيمكن لتخطيط الصدى Ultrasonography وفحص الوريد العنقي الانتقائي مع قياسات الـ PTH والتصوير الطبقي المحوسب CT والتصوير الطرحي أن تكون مفيدة، ويتم في هذه التقنية الأخيرة تصوير العنق أثناء الحقن المتتابع لتطيرين مشعين قصيري الأمد هما التاليوم²⁰¹ (يتم التقاطه من قبل الغدة الدرقية ومن الغدد الدرقية) ويليه التكنشيوم^{99m} (يتم التقاطه من الغدة الدرقية فقط). ويؤدي الطرح الرقمي للصورتين بواسطة الحاسوب إلى ترك صورة لغدة درقية وحيدة في حال وجود ورم غدي.

C. معالجة فرط الدريقات الأولي:

تم معالجة فرط كالسيوم الدم الشديد في فرط الدريقات كما هو الحال في معالجة فرط كالسيوم الدم الخبيث (راجع الجدول 27). لاحظ أن فرط كالسيوم الدم عند المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي يستجيب للقشرانيات السكرية والبيسفوسفونات بشكل أقل مقارنة مع استجابة الخبيثة. قد تكون جراحة العنق المستعجلة

ضرورية أحياناً لكن يجب بذل محاولات حثيثة لإعاضة عوز السوائل وتخفيض تركيز الكالسيوم المصلي قبل إجراء التخدير.

لا يحتاج معظم المرضى لمعالجة مستعجلة. وإن المعالجة طويلة الأمد الوحيدة هي الجراحة باستئصال الغدة الدرقي الوحيد أو بإزالة قسم كبير debulking من الغدة مفردة التسج. قد تستأصل الغدة الدرقي الأربعة كلها في حالة فرط التمسج ويتم زرع بعض من التسج المستأصل في الساعد وإذا عاد فرط كالسيوم الدم فيمكن استئصال جزء من النسيج المزروع تحت التخدير الموضعي. إن نقص كالسيوم الدم التالي للجراحة ليس بالأمر النادر خلال الأسبوعين الأولين ريثما يشفى التسج الدرقي الباقي المكبوت.

إن اختيار المرضى المصابين بفرط الدريقات الأولي الذين يحتاجون للجراحة ليس أمراً بسيطاً دوماً. كما هو مفصل في (الجدول EBM) تستلزم الجراحة للمرضى الذين لديهم أعراض قطعية أو اختلالات مؤتقة مثل التفرح الهضمي أو الحصيات الكلوية أو الاعتلال الكلوي أو قلة العظم Osteopenia. ومع ذلك فإن عدداً كبيراً من المرضى يشكون من أعراض مبهمه فقط أو يكونون لا عرضيين. تجرى الجراحة عند المرضى الشباب بشكل أكثر تواتراً أما المرضى الأكبر الذين لديهم مضادات استقلاب للجراحة فيمكن مراجعة حالتهم كل 6-12 شهراً حيث يتم تقييم الأعراض والوظيفة الكلوية وكالسيوم العظم والكثافة المعدنية العظمية ويجب أن يتم تشجيعهم على المحافظة على مدخول عال من السوائل الفموية لتجنب الحصيات الكلوية.

EBM

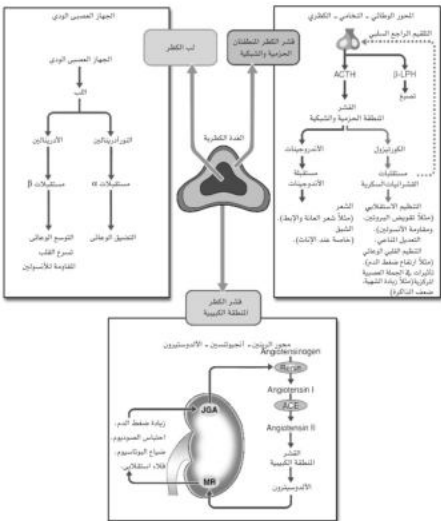
فرط الدريقات الأولي - دور استئصال الدرقية عند المرضى اللاعرضيين:

عند المرضى اللاعرضيين يترقى فرط الدريقات الأولي عند أقل من 25٪ من الحالات خلال فترة 10 سنوات. ولهذا السبب فإن جراحة الدرقية يحتفظ بها للمرضى العرضيين أو الأصغر من 50 عاماً أو الذين لديهم كالسيوم مصلي أعلى من المجال السوي بمقدار يتجاوز 0.4 ملمول أو لديهم تصفية كرياتينين أقل من 70٪ من المتوقع أو لديهم كثافة معدنية عظمية أقل بانحرافين معياريين من الوسطي المناسب للعمر.

فضايا عند المسنين:

الغدة الدرقية

- يصبح فرط الدريقات الأولي أكثر شيوعاً مع تقدم العمر. ويمكن مراقبة معظم المرضى الكهول وتجنب المداخلات الجراحية.
- يسبب فرط كالسيوم الدم التخليط Confusion عند المرضى المسنين. ويمكن لحالات التخليط أن تتحسن بعد استئصال الدرقية عند المرضى اللاعرضيين (عدا التخليط) للصاب بفرط الدريقات الأولي.
- إن عوز فيتامين D سبب شائع لنقص كالسيوم الدم عند المرضى المسنين بسبب القوت السيئ ونقص التعرض للشمس.
- يجب عند المرضى المصابين بكسور ناجمة عن تخلخل العظام نفي وجود مرض استقلابي في العظم بما فيه تكون العظام وفرط الدريقات بإجراء التحري الكيميائي الحيوي.



الشكل 15، بنية ووظيفة الغددتين الكظريتين. (ACE) = الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، JGA = الجهاز الجوارز للكبيبية، MR = مستقبلات الكورتيكولات المعدنية، β -LPH = الهرمون المناعي للشعير-بيتا وهو جزء من ببتيد Pro-opiomelanocortin الذي يعتبر مشتقة من ACTH وله فعالية الهرمون المنية للخلايا الميلانينية.

الغدتان الكظريتان

THE ADRENAL GLANDS

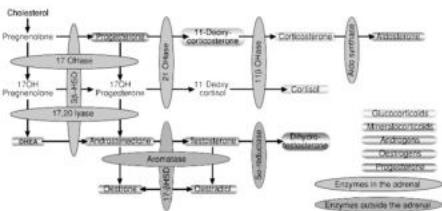
تعمل الغدتان الكظريتان كمجموعة غدد صماء منفصلة موجودة في بنية تشريحية واحدة. ويعتبر اللب الكظري امتداداً للجهاز العصبي الودي وهو يفرز الكاتيكولامينات. يتكون معظم قشر الكظر من خلايا تفرز الكورتيزول والأندروجينات الكظرية وهو يشكل جزءاً من المحور الوطائي النخامي الكظري. وتفرز الطبقة الكبيبية glomerulosa - وهي القسم الصغير الخارجي من القشر - الألدوستيرون تحت سيطرة جهاز الرينين - أنجيوتنسين. إن هذه الوظائف هامة للتحكم المتكامل في الاستجابات القلبية الوعائية والاستقلابية والمناعية تجاه الكرب.

إن التبدلات الخفيفة في الوظيفة الكظرية قد تكون هامة في الأمراض الشائعة وتشمل فرط ضغط الدم والسمنة والنمط 2 من الداء لسكري. ومع ذلك فإن المتلازمات الكلاسيكية الناجمة عن عوز أو زيادة إفراز الهرمونات الكظرية نادرة نسبياً.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 15) تشريح ووظيفة الغدة الكظرية. يقسم القشر من الناحية النسيجية إلى ثلاث مناطق لكن هذه المناطق تعمل كوحدين فقط: (المنطقة الكبيبية والنظفتان الحزمية والشبكية) تعملان على إنتاج الستيرويدات القشرية استجابة للتشبه الخلطي humoral. يظهر (الشكل 16) مسالك التصنيع البيولوجي للستيرويدات القشرية. تم وصف استقصاء الوظيفة الكظرية لاحقاً تحت عناوين الأمراض النوعية وتم تصنيف الباثولوجيات في (الجدول 30).



الشكل 16، المسالك الرئيسية لتركيب الهرمونات الستيرويدية. (DHEA = دي هيدرو إيبي أندروستيرون، 17-OH = دي هيدروكسيلاز، HSD = هيدروكسيستيرون، 17βHSD = هيدروكسيستيرون 17β).

الجدول 30. تصنيف أمراض الغددتين الكظريتين.

الثانوية	البدئية	
- متلازمة كوشينغ المعتمدة على ACTH. - فرط الألدوستيرونية الثانوي.	- متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على ACTH (انظر الجدول 33). - فرط الألدوستيرونية البدئي (انظر الجدول 33). - ورم القواتم.	زيادة الهرمونات.
- قصور النخامية.	- واء أديسون (انظر الجدول 35). - فرط التنسج الكظري الخلقي.	نقص الهرمونات.
	- عوز 11 بيتا-هيدروكسي ستيرويد دي هيدروجيناز. - متلازمة ليدل.	فرط التحسس للهرمونات.
	- نقص الألدوستيرونية الكاذب. - متلازمة مقاومة القشرانيات السكرية.	مقاومة الهرمونات.
	- السرطانة (عادة وظيفية). - الأورام النقيية.	الأورام غير الوظيفية.

A. القشرانيات السكرية:

يعتبر الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي عند الإنسان. يكون الكورتيزول في أعلى مستوياته صباحاً عند الاستيقاظ ويصل إلى أخفض مستوياته في منتصف الليل. يرتفع الكورتيزول بشكل دراماتيكي أثناء الكرب بما فيه أي مرض وهذا الارتفاع يحمي الوظائف الاستقلابية الرئيسية على حساب الوظائف الأخرى (مثلاً يحافظ على تزويد الدماغ بالغلوكوز أثناء المخمصة) ويشكل مكعباً brake هاماً للاستجابات الانتهائية المؤذية المحتملة تجاه الخمج والأذية. لذلك تكون الأهمية السريرية لعوز الكورتيزول أكثر وضوحاً في أوقات الكرب.

إن أكثر من 95٪ من الكورتيزول في الدوران يكون مرتبطاً مع البروتين خاصة الغلوبولين الرابط للكورتيزول. ويكون الجزء الحر هو الفعال بيولوجياً عن طريق مستقبلات القشرانيات السكرية التي تنظم انتساخ العديد من الجينات في العديد من الخلايا. كما يمكن للكورتيزول أيضاً أن يفعل مستقبلات القشرانيات المعدنية لكنه لا يقوم بذلك عادة في الحالة السوية لأن معظم الخلايا الحاوية على مستقبلات القشرانيات المعدنية تعبر express عن

النزيم هو 11 بيتا-هيدروكسي ستيرويد دي هيدروجيناز النمط 2 (11β-HSD) الذي يحول الكورتيزول إلى

مستقبله غير الفعال وهو الكورتيزون. إن فقد مستقبلات القشرانيات المعدنية لهذه الحماية عن طريق تثبيط 11 β -HSD (مثلاً بواسطة شراب العرقسوس (Liquorice) يؤدي إلى عمل الكورتيزول بطريقة تشبه الألدوستيرون ستيرويد فعال حابس للصوديوم.

B. القشرانيات المعدنية:

إن الألدوستيرون aldosterone هو أهم هرمون حابس للصوديوم في الجسم وهو يعمل عن طريق مستقبلات القشرانيات المعدنية. يتم احتباس الصوديوم على حساب زيادة طرح البوتاسيوم. وتؤدي زيادة البوتاسيوم في كمية النشرون البعيد أيضاً إلى زيادة التبادل مع البروتونات وحدوث القلاء الاستقلابي. إن المنبه الرئيسي لإفراز الألدوستيرون هو الأنجيوتنسين II وهو ينتج عن إنتاجه عن طريق تفعيل جهاز الرينين - أنجيوتنسين (انظر الشكل 15).

يفرز الرينين Renin من الجهاز المجاور للكبيبة juxtaglomerular apparatus في الكلية ويتم تثبيته بإفرازه بواسطة انخفاض ضغط الأرواء في الشريان الوارد afferent arteriole أو بالرشاحة منخفضة الصوديوم التي تؤدي إلى تراكيز منخفضة من الصوديوم عند البقعة الكثيفة macula densa أو بزيادة النشاط العصبي الودي. وبالنسبة بزيادة الرينين في نقص حجم الدم وتضييق الشريان الكلوي وإن مستويات الرينين أثناء الوقوف تعادل ضعف المستويات أثناء الاستلقاء.

C. الكاتيكولامينات:

إن نسبة صغيرة من النورأدرينالين في الدوران مشتقة من اللب الكظري عند الإنسان. ويتحرر الجزء الأكبر من النهايات العصبية الأخرى. ومع ذلك فإن إنزيم الميثيل ترانسفيراز المسؤول عن تحويل النورأدرينالين إلى أدرينالين يتم تحريضه بواسطة القشرانيات السكرية. إن الجريان الدموي في الكظر جاذب (مندفع نحو المركز) Centripetal لذلك فإن اللب يتعرض لتراكيز عالية من الكورتيزول ويكون هو المصدر الرئيسي للأدرينالين في الدوران. ومع ذلك فإن غياب اللب الكظري الوظيفي كما هو الحال مثلاً بعد استئصال الكظر لثاني الجانب لا يبدو أنه يؤدي إلى أي نتائج سريرية ناجمة عن عوز الكاتيكولامينات الجائلة.

D. الأندروجينات الكظرية Adrenal androgens:

تفرز الأندروجينات الكظرية استجابة لـ ACTH وتعتبر أكثر الستيرويدات توافراً في المحتوى الدموي. وهذه الأندروجينات هامة على الأرجح في عملية البدء بالبلوغ (البدء الكظري adrenarche). كما أن الكظرين أيضاً مصدر رئيسي للأندروجينات عند الإناث البالغات التي قد تكون هامة في الشبق (الرغبة الجنسية) عند الأنثى.

التظاهرات الرئيسية للمرض الكظري

MAJOR MANIFESTATIONS OF ADRENAL DISEASE

إن الأمراض الكظرية نادرة لكن يجب غالباً التفكير بها لأنها تصادف في سياق الشكاوي الشائعة (راجع الصفحة 100). تم وصف المتلازمات الكلاسيكية للمرض الكظري لاحقاً. تشخص اضطرابات الغدة الكظرية في الطفولة أيضاً (فرط التمسح الكظري الخلقي) أو عند المرضى الذين يتظاهرون بفرط ضغط الدم (راجع الفصل 12، فرط الألدوسترونية الأولي وورم القواتم) أو عند النساء المصابات بكثرة الشعر (راجع الصفحة 151، فرط التمسح الكظري الخلقي ذو البداية المتأخرة).

1. المريض كوشينغوي الشكل THE CUSHINGOID PATIENT

تتجم متلازمة كوشينغ عن التفعيل الشديد لمستقبلات القشرانيات السكرية. ويعتبر السبب علاجي المنشأ Iatrogenic هو السبب الأشيع بلا منازع وينجم عن الإعطاء المديد للقشرانيات السكرية التركيبية مثل البردينيزولون. إن متلازمة كوشينغ الناجمة عن أسباب غير علاجية المنشأ نادرة الحدوث رغم أنها تتظاهر بطرق عديدة واسعة وغالباً ما يتم تشخيصها بواسطة الطبيب الذكي.

2. متلازمة كوشينغ علاجية المنشأ Iatrogenic Cushing's syndrome

إن خواص القشرانيات السكرية المعيزة المضادة للالتهاب أدت إلى امتدادها في حالات سريرية متنوعة بشدة لكن مخاطرها هامة. إن الجرعات المكافئة من القشرانيات السكرية المستخدمة بشكل شائع مبينة في الجدول (31). يمكن للمستحضرات الموضعية (الجلدية والشرجية والاستنشاقية) أن تمتص أيضاً إلى الدوران الجهازي ورغم أن ذلك نادراً ما يصل إلى درجة كافية لتؤدي لحدوث المظاهر السريرية لمتلازمة كوشينغ فإنها يمكن أن تحدث كبتاً هاماً لإفراز الـ ACTH والكورتيزول داخلي المنشأ (انظر لاحقاً).

3. التأثيرات الجانبية للمعالجة القشرانية السكرية

تم إظهار التأثيرات الجانبية للمعالجة القشرانية السكرية في الشكل 17. كما ذكرت لاحقاً، تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة والتي يجب لهذا السبب أن تبقى في الحد الأدنى. قد يكون بعض المرضى مصابين بمرض سابق يمكن أن تؤدي المعالجة القشرانية السكرية إلى تفاقمه، فالمرضى المصابون بالداء السكري أو عدم تحمل الجلوكوز يحتاجون إلى عناية خاصة لتجنب حدوث فرط سكر الدم العرضي. قد تؤدي التبدلات السريعة في مستويات الكورتيزول أيضاً لحدوث اضطراب واضح في المزاج mood إما اكتئاب أو هوس mania إضافة إلى الأرق Insomnia.

الجدول 31 الجرعات المكافئة من القشرانيات السكرية، الفاعلية المضادة للالتهاب.

- الهيدروكورتيزون: 20 ملغ.
- الكورتيزون أسيتات: 25 ملغ.
- البردينيزولون: 5 ملغ.
- الديكساميثازون: 0.75 ملغ.

قد يؤدي الدواء لحدوث مشاكل حتى لو كان يعطى من أجل تأثيراته المضادة للالتهاب وهكذا فقد يؤدي إلى إخفاء علامات انتقاب الحشا Viscus وقد لا يبدي المريض أي استجابة حمية febrile تجاه الخمج كذلك تكون تآكلات المعدة gastric erosions أكثر شيوعاً وسبب ذلك على الأرجح نقص تركيب البروستاغلاندين. ولهذا فإن إشراك الستيرويد القشري مع الأدوية المسكنة مثل الأسبرين قد يؤدي إلى النزف من المعدة أو العفج. قد يتسبب التدنر الكامن، ويجب نصيحة المرضى الموضوعين على معالجة بالستيروئيدات القشرية أن يتجنبوا التماس مع الحلأ النطاقي إذا لم يكونوا معنعين.

إن تخلخل العظام مشكلة صعبة خاصة عند النساء بعد سن الإياس اللواتي يحتجن للمعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات القشرية. وهناك دليل على أن كلاً من معالجة الإعاضة بالهرمون الجنسي والبيسفوسفونات يشيان العظام في هذه الحالة.

EBM

المعالجة طويلة الأمد بالقشرائيات السكرية – الوقاية من تخلخل العظام:

يجب عند المرض الذين يتلقون أشواطاً مديدة من المعالجة الكابتة للمناعة بالقشرائيات السكرية (أي أكثر من 6 شهور) التفكير بالوقاية الأولية من كسور تخلخل العظام إما بالكالسيوم وفيتامين D أو بأدوية البيسفوسفونات. وهذا الأمر هام خاصة عند النساء بعد الإياس وعند المرضى الذين لديهم قلة العظم osteopenia سابقاً. إن الكالسيوم فعال لكنه معالجة بديلة أقل ممارسة.

2. سحب المعالجة بالقشرائيات السكرية:

إن كل المعالجات بالقشرائيات السكرية حتى لو أعطيت عن طريق الاستنشاق أو موضعياً يمكن أن تكبت المحور الوطائي – النخاعي – الكظري (HPA). وبلا الممارسة فإن هذا الأمر من تغير المحتمل أن يؤدي إلى ثوب ناجمة عن قصور الكظر إلا إذا أعطيت القشرائيات السكرية قموياً أو جهازياً لمدة تتجاوز 3 أسابيع أو تم وصف أشواط علاجية متكررة خلال السنة الماضية أو كانت الجرعة أعلى من 40 ملغ من الوردنيزولون يومياً أو ما يكافئها. وبلا هذه الحالات يجب عندما تنتهي معالجة المرض المستعطن سحب الدواء بشكل بطيء بمعدل يعتمد على مدة المعالجة، فإذا كان المعالجة بالقشرائيات السكرية مديدة فقد يحتاج المحور الوطائي – النخاعي – الكظري لعدة شهور حتى يشفى. ويجب نصيحة كل المرضى بتجنب سحب الدواء المفاجئ، كما يجب تزويدهم ببطاقة خاصة هي بطاقة الستيرويد و/أو بسوار منقوش عليه (راجع الجدول 32).

إن عدم إعطاء أي قشرائيات سكرية أثناء الدفقة surge الليلية لإفراز ACTH يساعد المحور على الشفاء أي إذا كانت القشرائيات السكرية تعطى صباحاً أو حتى في الأيام المتناوبة. إن إعطاء الـ ACTH لتحريض شفاء الكظر أمر ليس له فائدة طالما كانت التخاضية مكبوتة.



الجدول 32: نصائح للمرضى الموضوعين على الإعاضة القشرائية السكرية.

الكرب العارض:
• مثال المرض الحمى Febrile – ضاعف جرعة الهيدروكورتيزون.
الجراحة:
• الجراحة الصغرى: الهيدروكورتيزون 100 ملغ عضلياً مع الأدوية التحضيرية.
• الجراحة الكبرى: الهيدروكورتيزون 100 ملغ كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة ثم 50 ملغ عضلياً كل 6 ساعات حتى يصبح المريض جاهزاً لتناول الأقراس.
الإقضاء:
• يجب إعطاء الهيدروكورتيزون حقناً إذا كان المريض غير قادر على تناوله عن طريق الفم.
بطاقة السترويد:
• يجب أن يحمل المريض هذه البطاقة في كل الأوقات، ويجب أن تحوي معلومات تتعلق بالتشخيص والستيرويد والجرعة والطبيب.
السوار bracelet:
• يجب تشجيع المرضى على شراء أحد هذه السوارات وينقش عليه التشخيص والمراجع ورقم الهاتف من أجل قاعدة المعلومات المركزية.

من المفيد غالباً عند المرضى الذين تلقوا القشرائيات السكرية لمدة تزيد عن عدة أسابيع التأكد من أن المحو الوطني – النخاعي – الكظري قد شفي أثناء فترة سحب الدواء، حيث يتم حالماً تصل جرعة القشراني السكري إلى الحد الأدنى (مثلاً 4 ملغ من البردنيزولون أو 0.5 ملغ من الديكساميثازون) قياس الكورتيزول المصلي في الساعة 9 صباحاً قبل إعطاء الجرعة التالية.

إذاً كان الكورتيزول قابلاً للكشف يتم إجراء اختبار التنبيه بال- ACTH لإثبات أن القشرائيات السكرية يمكن سحبها بشكل كامل.

B. متلازمة كوشينغ العضوية، غير علاجية المنشأ:

1. الأسباب:

يظهر (الجدول 33) أسباب متلازمة كوشينغ. ومن بين الأسباب داخلية المنشأ بشكل زيادة إفراز الكورتيزول المعتمد على النخامية (يدعى اصطلاحاً داء كوشينغ) حوالي 80% من الأسباب. إن كلاً من داء كوشينغ والورم الكظري أشيع بأربع مرات عند النساء مقارنة مع الرجال. وعلى العكس فإن متلازمة ال- ACTH المنبثقة ectopic (تتجم غالباً عن السرطانات صغيرة الخلايا في الخصيات) تكون أشيع عند الرجال.

2. المظاهر السريرية:

ثم إظهار المظاهر المختلفة لزيادة إفراز القشرائيات السكرية في (الشكل 17). إن العديد من هذه المظاهر ليست نوعية لمتلازمة كوشينغ. ولما كانت متلازمة كوشينغ العضوية نادرة فإن قيمة التوقع الإيجابية لأي من هذه المظاهر لوحده منخفضة. والأكثر من ذلك أن بعض الاضطرابات الشائعة قد تلتبس مع متلازمة كوشينغ لأن هذه

الاضطرابات تترافق مع تبدلات في إفراز الكورتيزول. على سبيل المثال السمنة والاكتئاب (راجع الجدول 33). إن المظاهر التي لها أفضل قيمة توقع لصالح متلازمة كوشينغ عند المريض السمين هي التكدم bruising الاعتلال العضلي وخطر ضغط الدم. إن أي اشتباه سريري بوجود زيادة الكورتيزول يتم تبديده بإجراء استقصاءات إضافية.

إن بعض المظاهر السريرية أكثر شيوعاً في متلازمة الـ ACTH المنتيد. ليس لدى الأورام المنتيدة ويشكل مختلف عن أورام النخامية المفردة للـ ACTH أي تحسس باق تجاه التلقيح الراجع السلبي بالكورتيزول. وتكون مستويات كل من الـ ACTH والكورتيزول أعلى عادة مقارنة مع مستوياتها في باقي الأسباب. تترافق المستويات العالية جداً من الـ ACTH مع تصبغ واضح. كما أن المستويات العالية جداً من الكورتيزول تتغلب على حاجز 11β -HSD في الكلى وتسبب قلاء ناقص البوتاسيوم hypokalemic Alkalosis.

يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى تفاقم كل من الاعتلال العضلي وخطر سكر الدم (عن طريق تثبيط إفراز الأنسولين). عندما يكون الورم المفرد للـ ACTH خبيثاً (مثلاً سرطانة الرئة صغيرة الخلايا أو سرطانة البنكرياس) فإن البداية تكون سريعة عادة وقد يترافق مع الدنف Cachexia. ولهذه الأسباب فإن المظاهر الكلاسيكية لمتلازمة كوشينغ أقل شيوعاً في متلازمة ACTH المنتيد وإذا وجدت فإنها تقترح أن ورماً سليماً (مثلاً الورم السرطاني القشري) هو المسؤول.

يكون الورم النخامي في داء كوشينغ في كل الحالات تقريباً ورماً غدياً صغيراً Microadenoma (أقل من 0.1 سم قطراً) ولهذا فإن المظاهر الأخرى للورم الغدي النخامي الكبير Macroadenoma (قصور النخامية. أو عيوب المساحة البصرية أو خطر بروتاكتين الدم الناجم عن انقطاع الاتصال مع الوطاء -disconnecting hyperprolactinemia) تكون نادرة.

الجدول 33: تصنيف متلازمة كوشينغ.
<p>الاعتماد على ACTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • خطر التسرع الكشري شائى الجانب المعتمد على النخامية (أي داء كوشينغ). • متلازمة الـ ACTH المنتيد (مثلاً الورم السرطاني القشري. السرطانة صغيرة الخلايا في الرئة. سرطانة البنكرياس). • علاجي المنشأ (المعالجة بـ ACTH).
<p>غير المعتمدة على ACTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • علاجي المنشأ (المعالجة المزمنة بالقرشريات السكرية. مثلاً لعلاج الربو). • الورم الغدي في الكتل. • سرطانة الكظر.
<p>متلازمة كوشينغ الكاذبة أي زيادة إفراز الكورتيزول كجزء من مرض آخر:</p> <ul style="list-style-type: none"> • زيادة تناول الكحول (مظاهر سريرية وكيميائية حيوية). • المرض الاكتئابي الكبير (مظاهر كيميائية حيوية فقط. بعض التداخل السريري). • السمنة الأولية (مظاهر كيميائية حيوية خفيفة. بعض التداخل السريري).

3. الاستقصاءات:

إن العدد الكبير من الاختبارات المتوفرة لتلازمة كوشينغ يعكس حقيقة عدم وجود اختبار وحيد شائع والحاجة لعدة اختبارات لتأكيد التشخيص. ومن المفيد تقسيم الاستقصاءات إلى الاستقصاءات التي تؤكد إصابة المريض بتلازمة كوشينغ والاستقصاءات التي تستخدم لاحقاً لتحديد السبب.

يظهر (الشكل 18) الاختبارات المتتابة الموصى بها. أما تفسير هذه الاختبارات فهو مبين في (الجدول 34). إن بعض الاختبارات الإضافية مفيدة في كل حالات متلازمة كوشينغ وتشمل كهارل البلازما والغلوكوز والهيموغلوبين والغلوكوزي وقياس الكثافة المعدنية في العظم.



الشكل 17: متلازمة كوشينغ. A: المظاهر السريرية الشائعة في كل الأسباب. B: مريضة مصابة بداء كوشينغ قبل المعالجة. C: نفس المريضة السابقة بعد سنة واحدة من الاستئصال الناجح لورم غدي صغير في النخامية مفرز لـ ACTH عن طريق الجراحة عبر التوتري.

4. هل المريض مصاب بمتلازمة كوشينغ؟

إن مستويات كورتيزول البلازما متفاوتة بشدة عند الأشخاص الأصحاء، ولذلك يكون لدى مرضى متلازمة كوشينغ غالباً مستويات ضمن المجال السوي أثناء النهار. ولهذا السبب لا يوجد دور للقياس العشوائي لكورتيزول البلازما في العيادة سواء لدعم أو نفي تشخيص متلازمة كوشينغ. يتم إثبات متلازمة كوشينغ بإظهار زيادة إفراز الكورتيزول (يقاس في البول) الذي لا يستجيب للكبت بواسطة جرعات منخفضة نسبياً من الديكساميثازون (يقاس في البلازما أو البول) (راجع الجدول 34). إن زوال الاختلاف التنهاري مع ارتفاع كورتيزول البلازما المسائي هو أيضاً أمر مميز لمتلازمة كوشينغ لكن الحصول على العينات أمر مزعج.

يستخدم الديكساميثازون لاختبار الكبت Suppression لأنه وعلى العكس من البرينيذولون لا يتفاعل بشكل متصالب مع المقاييس المناعية الشعاعية للكورتيزول ولكن استقلاب الديكساميثازون قد يتأثر بالأدوية مثل محرضات الأنزيمات Enzyme-inducers كالأستروجين أو الفينوليين، كذلك يمكن للمحور الوطائي النخامي الكظري أن ينجو من الكبت الناجم عن الديكساميثازون إذا تعرض الجسم لتأثير أقوى مثل الكرب السيكلوجي.

هناك متلازمات نادرة هي متلازمة كوشينغ الدورية التي يحدث فيها إفراز شديد للكورتيزول بشكل نوبي episodic. إذا كان هناك اشتباه سريري قوي بمتلازمة كوشينغ لكن اختبارات التحري الأولية كانت سوية فإن قياسات الكورتيزول في بول 24 ساعة أسبوعياً لمدة تصل إلى 3 شهور قد تكون مبررة أحياناً.

5. ما هو سبب متلازمة كوشينغ؟

حالياً يتم إثبات وجود متلازمة كوشينغ فإن قياس الـ ACTH في البلازما هو الأساس في تأكيد التشخيص التفريقي. ففي حال وجود إفراز زائد من الكورتيزول يشير الـ ACTH غير القابل للكشف إلى وجود ورم كظري في حين يعتبر وجود أي مستوى من ACTH قابل للكشف مرضياً. تعتمد الاختبارات التي تجرى لتفريق مصدر الـ ACTH النخامي عن المصدر المنشئ على حقيقة أن الأورام النخامية وليس الأورام المنشئة تحتفظ ببعض مظاهر التنظيم السوي لإفراز ACTH. ولهذا يتم كبت إفراز ACTH في داء كوشينغ بواسطة الديكساميثازون ولو أن ذلك يكون بجرعة أعلى مما هي في حالة الصحة. كما أن ACTH يثبته بواسطة الهرمون المحرر للموجهة القشرية (CRH).

إن التقنيات المستخدمة لتحديد مكان الأورام المفرزة لـ ACTH أو الكورتيزول مبنية في (الشكل 18). يستطيع المرنان MRI مع تعزيز التباين بالغادولينيوم أن يكشف حوالي 70% من الأورام الغدية النخامية الصغيرة المفرزة لـ ACTH. وقد تكون القشرة الوريدية مع قياس الـ ACTH في الجيب الصخري السفلي (الذي يلزم مباشرة من النخامية) مفيداً في إثبات داء كوشينغ إذا لم يظهر المرنان وجود الورم الغدي الصغير. يمكن للتصوير المقطعي المحوسب CT والمرنان MRI أن يكشف معظم الأورام الغدية في الكظر. تكون الكارسينومات الكظرية كبيرة عادة (أكبر من 5سم). إذا لم يستطع التصوير المقطعي المحوسب إظهار الورم وحيد الجانب فإن تحديد الجهة التي يقع فيها الورم Lateralisation ممكن إما بقثطرة الوريد الكظري الانتقائية مع أخذ عينات لقياس الكورتيزول أو بتجريبية الكظر الوظيفية باستخدام الكولسترول الموسوم بالسليتيوم ⁷⁵.



الجدول 34: الاختبارات المجراة في متلازمة كوشينغ.

الاختبار	البروتوكول	التفسير
الكورتيزول الحرة في البول.	جمع بول 24 ساعة (بعض المراكز تستخدم الجمع أثناء الليل ويصحح نسبة للكرياتينين).	يعتمد المجال السوي على التقاسية.
اختبار الكيت بالدكساميثازون أثناء الليل.	يعطى 1 ملغ فمويًا في منتصف الليل ويقاس كورتيزول البلازما بين الساعة 8-9 صباحاً.	إن كورتيزول البلازما الذي يقل عن 60 نانومول/ل ينفي متلازمة كوشينغ.
النظم اليومي للكورتيزول البلازما.	تؤخذ عينة لقياس الكورتيزول في الساعة 9 صباحاً وأخرى في الساعة 23 ليلاً (بحسب الحاجة إلى ناقم المريض مع الجناح في المشفى لمدة 48 ساعة على الأقل).	يتجاوز المستوى الباسي 75% من المستوى الصباحي في متلازمة كوشينغ.
اختبار الكيت بجرعة منخفضة من الديكساميثازون.	يعطى 0.5 ملغ كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة ويقاس الكورتيزول في بول 24 ساعة خلال اليوم الثاني ويقاس في البلازما الساعة 9 صباحاً بعد 48 ساعة.	إن كورتيزول البول الذي يقل عن 100 نانومول/اليوم أو كورتيزول البلازما الذي يقل عن 60 نانومول/ل ينفي متلازمة كوشينغ.
اختبار تحمل الأنسولين.	راجع (الجدول 47، الصفحة 209).	إن كورتيزول البلازما الذروي الذي يتجاوز 120% من القيمة القاعدية ينفي متلازمة كوشينغ.
اختبار الكيت بجرعة عالية من الديكساميثازون.	يعطى 2 ملغ كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة، يقاس الكورتيزول في بول 24 ساعة كقيمة قاعدية ثم يقاس خلال اليوم الثاني.	إن كورتيزول البول الذي يقل عن 50% من القيمة القاعدية يقترح المرض المعتمد على التغامية، أما إذا تجاوز 50% من القيمة القاعدية فيشرح متلازمة ACTH المنبثق.
اختبار الهرمون المحرر للموجهة القشرية.	يعطى 100 ميكروغرام CRH الغساني ويريدى ويراقب مستوى الكورتيزول والـ ACTH في البلازما لمدة ساعتين.	إذا تجاوز كورتيزول البلازما الذروي 120% و/أو تجاوز الـ ACTH 150% من القيم القاعدية فإن ذلك يقترح المرض المعتمد على التغامية، أما الاستجابات الأقل فتقترح متلازمة ACTH المنبثق.
أخذ عينة من الجيب الصخري السفلي.	يوضع قسطاران في الجيبين الصخريين السفليين ويؤخذ بنفس الوقت عينات منهما ومن الدم المحيطي ويعاير الـ ACTH. يمكن تكرار الأمر بعد 10 دقائق من حقن CRH محيطياً.	إن الـ ACTH في أي من الجيبين الصخريين الذي يتجاوز 200% قيمة الـ ACTH في الدم المحيطي يقترح المرض المعتمد على التغامية. أما القيم التي تقل عن 150% فتقترح متلازمة ACTH المنبثق.

6. التدمير

إن التدمير أمر أساسي لأن نسبة الوفيات في متلازمة كوشينغ غير المعالجة تبلغ 750 خلال 5 سنوات. يتم معالجة معظم المرضى جراحياً مع إعطاء المعالجة الطبية لعدة أسابيع قبل الجراحة ويعتمد نمط الجراحة على المسبب.

المعالجة الطبية، تستخدم عدد من الأدوية لتثبيط التركيب البيولوجي للستيرويد القشري وتشمل الميتيرابون Metyrapone والأمينوغلوتيثيميد amionogluthethimide والكيثوكونازول. أما جرعة هذه الأدوية فتعابير حسب الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة.

داء كوشينغ: إن المعالجة المختارة في داء كوشينغ هي الجراحة عبر الوتدي Trans-sphenoidal surgery مع إزالة الورم الغدي بشكل انتقائي. يمكن للجراح الخبير أن يحدد الأورام الغدية الصغيرة التي لم يستطع المرئان أن يكشفها وأن يعالج 280٪ من المرضى. إذا فشلت العملية الجراحية أو كان التشخيص غير مؤكد فإن الخيار البديل هو استئصال الكظر ثنائي الجانب.

إذا تم استئصال الكظر ثنائي الجانب عند المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة على النظامية فإن هناك في هذه الحالة خطورة لتطور الورم النخامي بسبب غياب كيت التقييم الراجع السليبي الذي كانت مستويات الكورتيزول المرتفعة تقوم به سابقاً. وهذا قد يؤدي إلى متلازمة Nelson's syndrome مع ورم غدي كبديل عدواني في النظامية ومستويات مرتفعة جداً من ACTH تسبب حدوث التصبغ. يمكن الوقاية من متلازمة نلسون عن طريق تشعيع النظامية.

إن تشعيع النظامية الخارجي لوحده قليل الفائدة عند البالغين لكنه فعال بشكل مذهل عند الأطفال المصابين بداء كوشينغ.

أورام الكظر: يتم استئصال الأورام الغدية في الكظر عن طريق تنظير البطن أو عبر شق قطني. أما الكاريسينومات الكظرية فيتم قطعها إذا كان ذلك ممكناً ويتم تشعيع سرير الورم ويعطى المريض دواء حال للأدرينالين adrenolytic مثل o,p'-DDD (الميتوتان Mitotane).

متلازمة الـ ACTH الخبيث: يجب استئصال الأورام السليمة التي تسبب هذه المتلازمة (مثل السرطاني القضيبي)، ومن الضروري أثناء المعالجة أو أثناء تلطيف Palliation باقي الخياثات إنقاص شدة متلازمة كوشينغ باستخدام المعالجة الدوائية (انظر سابقاً).

II. قصور الكظر ADRENAL INSUFFICIENCY

ينجم قصور الكظر عن عدم كفاية إفراز الكورتيزول و/أو الألدوستيرون. قد يكون قصور الكظر معيئاً، ومن المعروف عنه تنوع الأعراض التي يتظاهر بها، ولهذا السبب لا بد من وجود درجة عالية من الشك عند المرضى الذين يعانون من تعب غير مفسر أو نقص صوديوم الدم أو نقص ضغط الدم.

A. السبببات:

يظهر (الجدول 35) أسباب قصور الكظر. ويعتبر عوز ACTH هو السبب الأشيع (أي قصور قشر الكظر ثنائي). ويكون تاجماً عادة عن السحب غير الملائم للمعالجة المزمنة بالقتريات السكرية أو عن ورم نخاعي. إن فرط التنسج الكظري الخلقي وداء آديسون (أي قصور قشر الكظر الأولي) نادران، رغم أن انتشار داء آديسون في ازدياد في المناطق التي يشيع فيها التدخين والإيدز.

B. المظاهر السريرية:

إن المظاهر السريرية لقصور الكظر مبنية في (الجدول 36). قد يحدث في داء آديسون عوز القشريات السكرية أولاً أو عوز القشريات المعدنية لكن في النهاية سيحدث عند كل المرضى فشل في إفراز كلا النوعين من الستيرويدات القشرية. تحدث مظاهر مشابهة بترافقات مختلفة مع الأسباب الأخرى لقصور قشر الكظر.

قد يتظاهر المرضى بمظاهر مزمنة و/أو بصدمة دورانية حادة. وغالباً ما يتم تشخيص الأعراض الأولية في حالة التظاهر بشكل مزمن بشكل خاطئ (مثلاً تشخص على أساس متلازمة التعب المزمن أو الاكتئاب). يجب التفكير أيضاً بـ قصور قشر الكظر عند المرضى الذين لديهم نقص صوديوم الدم حتى لو كانت الأعراض غالبية (راجع الفصل 9). يحدث البهاق عند 10-20% من المرضى المصابين بداء آديسون المناعي الذاتي.

تشمل مظاهر النوبة الكظرية العادة الصدمة الدورانية مع نقص ضغط الدم الشديد ونقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم وفي بعض الأحيان يحدث نقص سكر الدم وفرط كالسيوم الدم. قد يحدث أيضاً ألم العضلي والغثان والإقياء والإسهال والحمى غير المفهومة. غالباً ما تثار النوبة بالمرض العارض أو الجراحة أو الجمع.

الجدول 35: أسباب قصور قشر الكظر.

الثانوي (ACTH↓)	
• سحب المعالجة القشرية السكرية الكابتة.	• مرض نخاعي أو وطاني.
الأولي (ACTH↑)	
1. داء آديسون	الأسباب النادرة:
• الأسباب الشائعة:	• المفوما.
• المناعي الذاتي:	• الترف داخل الكظر (متلازمة ووتر هاوس- فريدريكسون
- فرادى.	النكالية لإنتان الدم بالمكورات السحائية).
- المتلازمات الغدية المتعددة.	• الداء النشواني.
• التدخين.	• داء ترسب الأصبغة الدموية.
• الإيدز/فيروس HIV.	2. العيوب الأترينية في التركيب البيولوجي للستيرويد
• الكارسينوما الانتقالية.	القشري:
• استئصال الكظر ثنائي الجانب.	• فرط تنسج الكظر الخلقي.
	• الأدوية: الأمينوغلوثيرميد، الميتيرلون، الكيتوكونازول،
	الإيتوميدات إلخ.

الجدول 36: المظاهر السريرية والكيميائية الحيوية في قصور الكظر.				
عوز الأندروجين الكطري	زيادة ACTH	عوز القشرانيات المعدنية	عوز القشرانيات السكرية	
✓	×	×	✓	سحب القشرانيات السكرية خارجية المنشأ.
✓	×	×	✓	قصور النخامية.
✓	✓	✓	✓	داء آديسون.
×	✓	✓	✓	فرط لنسج الكظر الخلطى (عوز 21 هيدروكسيلاز).
نقص الشعور في الجسم وفقد الشبق خاصة عند الأنثى.	التصبغ: - المناطق المعرضة للشمس. - أماكن الضغط مثل المرفقين والركبتين. - العضون الراحية. - البراعم. - الأغشية المخاطية. - التهاب اللثتين. - التندبات الحديثة.	نقص ضغط الدم. الصدمة. نقص صوديوم الدم. فرط بوتاسيوم الدم.	فقد الوزن. الفتور. الضعف. نقص الشهية. الغثاس. الإقياء. أعراض معدية معوية - الإسهال أو الإمساك. نقص ضغط الدم الوضعي. الصدمة. نقص سكر الدم. نقص صوديوم الدم. فرط كالسيوم الدم.	المظاهر السريرية.

C. الاستقصاءات:

يجب عند المرضى الذين يتظاهرون بمرض مزمن إجراء الاستقصاءات المذكورة لاحقاً قبل أي معالجة. وعند المرضى الذين يشبه بإصابتهم بنوبة كظرية حادة يجب عدم تأخير المعالجة في انتظار النتائج. يجب أخذ عينة دموية عشوائية والاحتفاظ بها لإجراء قياس الكورتيزول وقد يكون من المناسب إجراء اختبار التثبيط بالACTH القصير الذي يستغرق 30 دقيقة راجع (الجدول 37)، إلا أن الاستقصاءات قد نحتاج لإجرائها بعد الشفاء.

I. تقييم القشرانيات السكرية:

يكون كورتيزول البلازما العشوائي منخفضاً عادة عند المرضى المصابين بقصور الكظر. لكنه قد يكون ضمن المجال المرجعي السوي ومع ذلك يعتبر منخفضاً بشكل غير ملائم مع شخص مريض بشدة. ولهذا السبب فإن القياس العشوائي لكورتيزول المصل لا يمكن استخدامه لإثبات أو نفي التشخيص إلا إذا كانت القيمة مرتفعة أي أعلى من 550 نانومول/ل.



الجدول 37: اختبار التنبيه بالـ ACTH.

الاستخدام:

- تشخيص قصور الكظر الأولي أو الثانوي.
- تقييم المحور الوطائي - النخامي - الكظري عند المرضى الذين يتناولون المعالجة القشرانية السكرية الكابتة.
- يعتمد على ضمور الكظر المعتمد على الـ ACTH في قصور الكظر الثانوي لذلك قد لا يستطيع أن يكشف قصور الـ ACTH الحاد (مثلاً في السكتة النخامية).

الجرعة:

- 250 ميكروغرام من الـ ACTH1-24 (السيناكتين Synacthen) حقناً عضلياً في أي وقت من اليوم.

عينات الدم

- تؤخذ عينة بالدقيقة 0 والدقيقة 30 لعيار كورتيزول البلازما.
- كما تؤخذ عينة بالدقيقة 0 أيضاً من أجل الـ ACTH (مبردة) إذا كان هناك اشتباه بداء آديسون (أي المريض غير معروف أن لديه مرض نخاعي أو أنه يتناول القشرانيات السكرية خارجية المنشأ).

النتائج:

- يكون مستوى كورتيزول البلازما عند الأشخاص الأسوياء أكثر من 550 نانومول/ل إما في البداية (قيمة قاعدية) أو بعد 30 دقيقة.
- إن حدوث زيادة في الكورتيزول لا تعتبر معياراً.

إن أكثر الاختبارات فائدة هو اختبار التنبيه بالـ ACTH القصير (يدعى أيضاً اختبار السيناكتين Synacthen القصير أو اختبار التتراكوساكتيد tetracosactide) الذي تم وصفه في (الجدول 37). تفشل مستويات الكورتيزول بالارتفاع استجابة للـ ACTH الخارجي عند المرضى المصابين بقصور الكظر الأولي أو الثانوي. ويمكن تفريق هاتين الحالتين بقياس الـ ACTH (الذي يكون منخفضاً في حالة عوز الـ ACTH ومرتفعاً في داء آديسون). إذا لم تكن مقاييس الـ ACTH متوافرة فيمكن عندئذ إجراء اختبار التنبيه بالـ ACTH الطويل (يعطى 1 ملغ من الـ ACTH المدخر depot عضلياً يومياً لمدة ثلاثة أيام). يحدث في قصور الكظر الثانوي زيادة متروقية في مستوى كورتيزول البلازما مع الإعطاء المتكرر للـ ACTH. في حين يبقى الكورتيزول في داء آديسون أقل من 700 نانومول/ل بعد 8 ساعات من آخر حقنة.

يمكن عند المريض الذي يعالج بالقشرانيات السكرية إجراء اختبار التنبيه بالـ ACTH القصير قبل كل شيء في الصباح بعد مضي أكثر من 12 ساعة على آخر جرعة من القشرانيات السكرية أو يمكن تغيير المعالجة إلى ستيرويد مركبي مثل الديكساميثازون (0.75 ملغ يومياً) الذي لا يتفاعل بشكل متصالب في المقاييس المناعية الشعاعية لكورتيزول البلازما.

2. تقييم القشرانيات المعدنية:

إن قياس كهارل البلازما غير كاف لتقييم إفراز القشرانيات المعدنية عند المرضى الذين يشتبه بأصابتهم بداء آديسون. يحدث نقص صوديوم الدم في كل من عوز الكورتيزول وعوز الألدوستيرون.

إن فرط بوتاسيوم الدم شائع في عوز الألدوستيرون لكنه ليس أمراً عاماً، يجب أن تقاس فعالية الرينين والألدوستيرون في المصل بوضعية الاستلقاء. تكون فعالية الرينين في عوز القشرانيات المعدنية مرتفعة في البلازما أما الألدوستيرون البلازما فيكون سويماً أو منخفضاً.

3. الاختبارات الأخرى لتحري السبب:

يجب عند المرضى المصابين بقصور قشر الكظر الثانوي غير المفسر إجراء الاستقصاءات التي وصفت في المقطع الخاص بمرض الناعمية في الصفحة 203. كذلك لابد من إجراء اختبارات إضافية عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في ACTH لتحري سبب داء آديسون، ويمكن غالباً عند المرضى المصابين بقصور الكظر المناعي الذاتي قياس الأضداد الموجهة ضد الخلايا المفرزة للأستيريرويد (الكظر والغدة التناسلية) ومستضدات الدرقية والخلايا بيتا البنكرياسية والخلايا الجدارية. كذلك يجب إجراء اختبارات الوظيفة الدرقية وتعداد الدم الكامل (لتحري عن فقر الدم الويل) وغلوكونز البلازما واختبارات وظيفة الغدة التناسلية وكالسيوم المصل. إن الأسباب الأخرى لإصابة قشر الكظر واضحة سريريّاً عادة خاصة إذا لم تسترد الصحة بشكل كامل بعد معالجة الإعاضة بالستيروئيدات القشرية. يسبب التدرن حدوث تكتلات في الكظر تشاهد على الصورة الشعاعية البسيطة أو بتقنية فائق الصوت. يجب إجراء صورة الصدر وأخذ عينة من البول الصباحي الباكر لإجراء الزرع. قد يكون اختبار HIV مناسباً إذا كانت عوامل الخطورة للجمع موجودة. كذلك قد يكون تصوير الكظرين بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT أو المرنان MRI لكشف الانتقالات الخبيثة أمراً مناسباً.

D. التدبير:

يحتاج المرضى المصابون بقصور قشر الكظر دوماً لمعالجة الإعاضة بالقشرانيات السكرية وأحياناً وليس دائماً للقشرانيات المعدنية. أما باقي المعالجات فتعتمد على السبب المستلطن.

1. إعاضة القشرانيات السكرية:

إن الكورتيزول (الهيدروكورتيزون) هو الدواء المختار. وكان يعطى في الماضي أسيتات الكورتيزون Cortisone acetate لكن كان لابد من تحويله إلى كورتيزول في الكبد وهذه العملية قد تكون ضعيفة عند بعض المرضى.

يجب إعطاء الكورتيزون فموياً للشخص غير المريض بشكل شديد حيث يعطى 15 ملغ عند الاستيقاظ و 5 ملغ حوالي الساعة 18 مساءً. وقد تحتاج الجرعة الدقيقة للضبط حسب كل مريض لأنها أمر شخصي. يشير كسب الوزن الزائد عادة إلى الإعاضة الزائدة Over-replacement. في حين قد يكون استمرار التواء Lethargy دليلاً على عدم كفاية الجرعة.

إن قياس مستويات كورتيزول البلازما أمر غير مفيد لأن التأثير الديناميكي بين الكورتيزول ومستقبلات القشرانيات السكرية لا يمكن التنبؤ به بإجراء القياسات مثل قياس مستوى كورتيزول البلازما الأعظمي أو الأصغري بعد كل جرعة. أعطيت نصائح للمرضى المعتمدين على إعاضة القشرانيات السكرية في (الجدول 32). إن جرعات المعالجة هي جرعات إعاضة فيزيولوجية لا تسبب تأثيرات جانبية شبيهة بكوشينغ.

إن النوبة الكظرية حالة طبية إسعافية تحتاج لإعطاء سوكسينات الهيدروكورتيزون Hydrocortisone Succinate وريدياً بمقدار 100 ملغ مع إعطاء السوائل الوريدية (الحلول الملحي النظامي ومحلول الدكستروز 10٪ من أجل نقص سكر الدم). يجب متابعة الهيدروكورتيزون عن طريق الحقن (100 ملغ كل 6 ساعات عضلياً) وبعد أن تزول الأعراض المعدية المعوية يمكن استخدام المعالجة الفموية. يجب البحث عن السبب المشير للنوبة الكظرية وعلاجه إن كان ذلك ممكناً.

2. إعاضة القشرانيات المعدنية:

إن الألدوستيرون ليس متوافراً بسهولة وإن الفلودروكورتيزون Fludrocortisone (أي 9 ألفا فلورو-هيدروكورتيزون) هو القشري المعدني المستخدم. إن زمرة الهالوجين تحمي الفلودروكورتيزون من الاستقلاب بواسطة 11 β -HSD وبالتالي تمنحه نصف عمر أطول وطريقاً مستقبليات القشرانيات المعدنية. تبلغ الجرعة العادية 0.05-0.1 ملغ يومياً. ويمكن تقييم مدى كفاية الإعاضة بشكل موضوعي عن طريق قياس ضغط الدم وكهارل البلازما وفعالية الريتين في البلازما.

إن إعاضة الصوديوم السريعة في النوب الكظرية أكثر أهمية من إعطاء الفلودروكورتيزون. حيث يجب تسريب المحلول الملحي وريدياً حسب الحاجة لجعل المناسب الديناميكية الدموية سوية. ويجب في حالة نقص صوديوم الدم الشديد (أقل من 125 ملمول/ل) بذل الجهد لتجنب الإصلاح السريع الذي يعرض لخطر حدوث إزالة الميالين الجسري Pontine Demyelination.

EBM

معالجة الإعاضة الهرمونية في عوز القشرانيات الكظرية - استخدام الأندروجينات الكظرية :

لم تدرس معالجة الإعاضة القشرانية المعدنية والقشرانية السكرية في دراسات محكمة عشوائية. وفي دراسة محكمة عشوائية وحيدة شملت 39 مريضاً تبين أن معالجة الإعاضة بالأندروجين الكظري دي هيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA) تحسن المزاج والتعب عند المرضى المصابين بداء أديسون.

زيادة القشرانيات المعدنية وفرط الألدوسترونية الأولي

INERALOCORTICOID EXCESS AND PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

A. المسببات:

يظهر (الجدول 38) أسباب التنشيط الزائد لمستقبلات القشرانيات المعدنية. وغالباً ما ينجم ذلك عن تعزيز إفراز الرنين (فرط الألدوستيرونية الثانوي) استجابة للإفراغ الكلوي غير الكافي (مثلاً في قصور القلب، أو نقص البومين الدم أو تضيق الشريان الكلوي).

وبشكل أقل شيوعاً تحدث زيادة القشرانيات المعدنية مع كبت إفراز الرنين (فرط الألدوستيرونية الأولي واضطرابات نادرة في عمل القشرانيات المعدنية). يتم تشخيص هذه الاضطرابات عادة عند المرضى الذين

يتظاهرون بفرط ضغط الدم. إن استقطابات إجراء اختبارات فرط الألدوستيرونية الأولي عند المرضى المصابين بفرط ضغط الدم تشمل نقص بوتاسيوم الدم (بما فيها نقص اليوتاسيوم الدم المحرض بالمدرات الثيازيدية) أو ضبط السيئ للضغط الدموي بالمعالجة التقليدية أو تظاهر فرط ضغط الدم في عمر صغير.

إن انتشار فرط الألدوستيرونية الأولي أمر مثير للجدل. فإذا تم استقصاء المرضى المصابين بفرط ضغط الدم مع نقص بوتاسيوم الدم فقط، فإن أقل من 1% في هذه الحالة من المرضى المصابين بفرط ضغط الدم سوف يكون لديهم فرط الألدوستيرونية أولي، ويكون نصف هؤلاء المرضى تقريباً مصابين بالورم القدي الكظري المفرز للألدوستيرون (متلازمة Conn's Syndrome). ولكن الدراسات الحديثة التي تم فيها تحري المرضى المصابين بفرط ضغط الدم باستخدام نسب الألدوستيرون/الرينين (انظر لاحقاً) تقترح أن الانتشار قد يكون مرتفعاً ويصل حتى 5%. ومعظم هؤلاء المرضى الإضافيين لديهم فرط تنسج كظري ثنائي الجانب وليس متلازمة كون، والعديد منهم لديه مستوى سوي من اليوتاسيوم في البلازما. ورغم أن السببيونولوجيا سوف يكون الدواء المختار الخافض لضغط الدم عند مثل هؤلاء المرضى، فإنه يبقى أن نحدد فيما إذا كان استقصاء كل مرضى فرط ضغط الدم بحثاً عن فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب أمراً يستحق ذلك.

إن فرط الألدوستيرونية القابلة للكبت بالقشرانيات السكرية اضطراب جسدي سائد نادر ينجم عن إزفاء Translocation بين جينين متطابقين حيث يرتبط معزز Promoter إحدى الجينين (11 بيتا هيدروكسيلاز) والذي يتحكم فيه ACTH مع الإكسونات Exons المرمزة للجين الآخر (سينثاز الألدوستيرون Aldosterone Synthase - انظر الشكل 16). ويؤدي ذلك إلى الإفراز غير الملائم للألدوستيرون من الكظر استجابة لمستويات سوية من ACTH. رغم كبت مستويات الرنين والأنجيوتنسين II. وتكون المعالجة بكبت الـ ACTH، مثلاً باستخدام الديكساميثازون.

يمكن في حالات قليلة أن يتفعل سبيل مستقبلات القشرانيات المعدنية في الكلبيون Nephron القاصي حتى لو كانت مستويات الألدوستيرون منخفضة. وهذه المستقبلات إما أن تتفعل بالكورتيزول (متلازمة ACTH المنبذ أو عوز 11β-HSD) أو بـ 11-دي أوكسي كورتيكوستيرون (فرط تنسج الكظر الخلقي النادر أو الأورام) أو أن الأليات ما بعد المستقبلات تتفعل بشكل غير ملائم (مثلاً قناة الصوديوم الظهارية في متلازمة ليدل Liddle's Syndrome).

B. المظاهر السريرية:

يكون معظم المرضى لا عرضيين لكن قد يكون لديهم مظاهر احتباس الصوديوم أو فقد اليوتاسيوم. يسبب احتباس الصوديوم حدوث الوذمة أما نقص بوتاسيوم الدم فيؤدي إلى الضعف العضلي (أو حتى الشلل خاصة عند الصينيين) والبول (الناجم عن أذية النبيبات الكلوية التي تؤدي إلى البولية النفحة كلوية المنشأ) وأحياناً التكرز (بسبب القلاء الاستقلابي المرافق ونقص الكالسسيوم الشرد). إن فرط ضغط الدم أمر ثابت تقريباً في فرط الألدوستيرونية الأولي.

الجدول 38. أسباب زيادة القشرانيات المعدنية.

<p>مع ارتفاع الرينين وارتفاع الألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الثانوي):</p> <ul style="list-style-type: none"> • مثال المعالجة المدرة للبول، قصور القلب، الفشل الكيدي، المتلازمة الكلوية، تضيق الشريان الكلوي.
<p>مع انخفاض الرينين وارتفاع الألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الأولي):</p> <ul style="list-style-type: none"> • الورم الغدي الكظري المفرز للألدوستيرون (متلازمة كون). • فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب مجهول السبب. • فرط الألدوستيرونية القابل للكبت بالقشرانيات السكرية (نادر).
<p>مع انخفاض الرينين وانخفاض الألدوستيرون (نادر):</p> <ul style="list-style-type: none"> • متلازمة ACTH المنهبط. • سوء استعمال عرق السوس (تثبيط HSD - 11β). • متلازمة ليدل. • الورم الكظري المفرز 11β-دي أوكسي كورتيكوستيرون. • أشكال نادرة من فرط تنسج الكظر الخلقي وعوز 11β-HSD.

C. الاستقصاءات:

I. الكيمائية الحيوية:

قد تظهر كهارل البلازما نقص بوتاسيوم الدم مع ارتفاع البيكاريونات، ويكون صوديوم البلازما عادة باتجاه الحد الأعلى للمجال السوي. في فرط الألدوستيرونية الأولي لكن يكون منخفضاً بشكل مميز في فرط الألدوستيرونية الثانوي (بسبب نقص حجم البلازما الذي ينبه تحور ADH وارتفاع مستويات الأنجيوتنسين II الذي ينبه العطش).

إن القياسات الرئيسية هي قياس فعالية رينين البلازما والألدوستيرون (راجع الجدول 38)، تتداخل كل الأدوية الخافضة لضغط الدم تقريباً مع هذين الهرمونين (مثلاً تقوم محصرات بيتا بتثبيط إفراز الرينين في حين تثبه المدرات الثيازيدية إفرازه). لذلك لابد من إيقاف هذه الأدوية لمدة 6 أسابيع على الأقل قبل إجراء القياسات. وإذا لم يكن ذلك بالإمكان فيجب استخدام الأدوية الخافضة للضغط التي لها أقل تأثيرات ممكنة على جهاز الرينين أنجيوتنسين مثل البيثانيدين Bethanidine أو الديبريسوكين Debrisoquine.

إذا كان الرينين منخفضاً ومستويات الألدوستيرون مرتفعة فيمكن تقريظ الورم الغدي لكون Conn's adenoma عن فرط تنسج الكظر ثنائي الجانب عن طريق اختبارات استجابة الألدوستيرون للأنجيوتنسين II. (لا يرتفع الألدوستيرون عند الوقوف أو بعد إعطاء الفورسميد Furosemide في حالة الورم الغدي لكون Conn's adenoma). وفي الحالة النادرة التي يكون فيها الرينين والألدوستيرون منخفضين فإن الاختبارات الإضافية تشمل قياس كورتيزول البول ومستقبلاته و 11 دي أوكسي كورتيكوستيرون.

2. تحديد الموضع Localisation

إن السبب الوحيد لفرط الألدوستيرونية الأولي الذي يعالج بالجراحة عادة هو الورم الغدي لكونه - وإن التصوير المقطعي المحوسب للبطن هو غالباً الفحص الوحيد الضروري لتحديد مكان الورم (انظر الشكل 19). ولكن من المهم معرفة أن الأورام الغدية الكظرية غير الوظيفية توجد عند حوالي 20٪ من المرضى المصابين بفرط ضغط الدم الأساسي وأن التصوير المقطعي المحوسب للكظرين يجب ألا يجرى إلا إذا كانت الاختبارات الكيميائية الحيوية تدعم تشخيص الورم الكظري. إذا لم تكن التفرسة حاسمة فإن إجراء قنطرة الوريد الكظري وقياس الألدوستيرون (كما يقاس الكورتيزول لتأكد من مكان وضع القنطرة) أو إجراء التفرسة بالكولسترول الموسوم بالسيلينيوم قد يكون مفيداً.

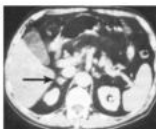
A

ذكر عمره 35 عاماً.

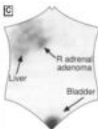
الاختبارات الكيميائية الحيوية في البلازما:

- بول خفيف.
- ضغط الدم 188/104 ملم زئبق.
- الصوديوم 144 ملمول/ل (132-144).
- البوتاسيوم 3.1 ملمول/ل (3.3-4.7).
- البيكربونات 29 ملمول/ل (21-27).
- الاستلقاء في الساعة 9 صباحاً:
- فعالية الرينين أقل من 0.5 (0.4-1.5).
- الألدوستيرون 850 بيكومول/ل (30-440).
- الوقوف في الساعة 12 ظهراً:
- فعالية الرينين أقل من 0.5 (1-2.5).
- الألدوستيرون 750 بيكومول/ل (110-800).

B



C



D



الشكل 19، الورم الغدي لكونه المسبب لفرط الألدوستيرونية الأولي. A، النتائج الكيميائية الحيوية المميزة: فرط صوديوم الدم، قلاء، استقلابي ناقص البوتاسيوم، فعالية رينين البلازما مكبوتة، ارتفاع الألدوستيرون بوضعية الاستلقاء وهو خارج سيطرة الأنجيوتنسين II لذلك لم يرتفع عند الوقوف. إن المجالات السوية للنتائج الكيميائية الحيوية مبيئة بين الأقواس. * إن المجال السوي لفعالية الرينين (تقدر بالمكروغرام من الأنجيوتنسين I الذي يتم توليده /مل/ ساعة) والألدوستيرون يختلف بشكل واسع حسب طريقة المقايسة المستخدمة. B، التصوير المقطعي المحوسب الذي يظهر ورماً غدياً في الكظر الأيمن (السهم). C، قسط الكولسترول الموسوم وحيد الجانب في الكظر الأيمن. D، المظهر العياني بعد استئصال الكظر ويبدو محملاً بالشحم.

D. التدبير:

يعتبر السيبرونولاكتون وهو مناهض Antagonist لمستقبلات القشرانيات المعدنية مفيداً في معالجة كل من نقص تاسيوم الدم وفرط ضغط الدم في كل أشكال زيادة القشرانيات المعدنية. وقد تكون الجرعات العالية (حتى 400 ملغ/اليوم) ضرورية. يتطور التثدي عند نسبة تصل إلى 20٪ من الذكور المعالجين بالسيبرونولاكتون. ويمكن عند حدوث مثل هذه المشاكل استخدام الأميلوريد Amiloride (10-40 ملغ/اليوم) الذي يحصر قناة الصوديوم الظهارية التي يتم تنظيمها بالألدوستيرون.

يستخدم عادة عند المرضى المصابين بالورم الغدي لكون السيبرونولاكتون لعدة أسابيع وذلك لجعل توازن الكهارل في كامل الجسم سوياً قبل إجراء استئصال الكظر وحيد الجانب. إن الجراحة التنظيرية تشفي الشذوذات الكيميائية الحيوية لكن فرط ضغط الدم يبقى عند نسبة تصل إلى 70٪ من الحالات وسبب ذلك على الأرجح الأدية غير القابلة للعكس في دوران الأوعية الدقيقة الجهازية.

ورم القواتم**PHAECHROMOCYTOMA**

وهو ورم نادر في النسيج الأليف للكروم Chromaffin الذي يفرز الكاتيكولامينات وهو مسؤول عن أقل من 0.1٪ من حالات فرط ضغط الدم. وهناك قاعدة مفيدة في هذه الحالة هي قاعدة العشرات وهي نسبة الخيالة حوالي 10٪. يوجد خارج الكظر (أي في مكان آخر في السلسلة الودية) في حوالي 10٪، ويكون عائلياً في حوالي 10٪.

A. المظاهر السريرية:

تعتمد المظاهر السريرية على نمط الكاتيكولامين المفرز وقد تم سرد هذه المظاهر في (الجدول 39).

قد يراجع بعض المرضى باختلاط ناجم عن فرط ضغط الدم مثل الطور المتسارع من فرط ضغط الدم أو السكتة أو احتشاء العضلة القلبية أو قصور البطين الأيسر أو اعتلال الشبكية بفرط ضغط الدم. وقد يحدث عند المرضى أحياناً نقص ضغط الدم (خاصة المرضى المصابين بالأورام المفرزة للدوبامين)، قد يكون هناك مظاهر مثللزمات عائلية تتوافق مع ورم القواتم وتشمل الورام الليفى العصبي ومتلازمة فون هيل-لينداو والأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط II.

B. الاستقصاءات:**I. الكيميائية الحيوية:**

يمكن إثبات وجود إفراز شديد من الكاتيكولامينات عن طريق قياس الهرمونات (الأدرينالين والتورادرينالين والدوبامين) في البلازما أو قياس مستقلباتهم [مثلاً حمض الفالينيل ماسنديليك (VMA) والميثانفرين المقترون والنورميثانفرين] في البول. ولكن يكون إفراز الكاتيكولامينات انتائياً عادة وقد تكون النوب أحياناً نادرة ولذلك فإن الطريقة الوحيدة لنفي وجود ورم القواتم عند المريض الذي لديه أعراض كلاسيكية هي أن يكون إفراز الكاتيكولامين سوياً في بول 24 ساعة في نفس اليوم الذي حدثت فيه الأعراض.



الجدول 39: المظاهر السريرية لورم القواتم.

• فرط ضغط الدم (يكون انتابياً عادة، ويحدث غالباً هبوط ضغط الدم الوضعي).	• الألم البطني، الإقياء، • الإمساك، • فقد الوزن، • عدم تحمل الغلوكوز.
• نوبات من الشحوب (وأحياناً اليبخ Flushing).	
• الخفقان، • التعرق، • الصداع، • القلق (الخوف من الموت-معر الموت).	

تحدث زيادة في إفراز الكاتيكولامين البولي عند المرضى المكرويين (مثلاً بعد الإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو إجراء جراحة كبرى) كما أنه يتعرض ببعض الأدوية (وبالذات محصرات بيتا ومضادات الاكتئاب). ولهذا السبب قد يكون اختبار الكبت مفيداً. إن إفراز القلب الكطري السوي يكبت بإعطاء الأدوية التي تتداخل مع التدفق الودي مثل الكلونيدين أو البنتولينوم Pentolinium. وإن هذه الأدوية لا تكبت الكاتيكولامينات في البلازما في حالة ورم القواتم. ويجب عدم استخدام الاختبارات المثيرة Provocative لإفراز الكاتيكولامين.

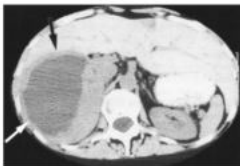
2. التوضع Localisation

يتم كشف أورام القواتم عادة بإجراء التصوير المقطعي المحوسب CT للبطن (انظر الشكل 20). وقد تنشأ الصعوبة في تحديد مكان الأورام خارج الكظر. إن التصوير الومضاني Scintigraphy باستخدام الميتا-أيودو بنزيل الغوانيديدين (MIBG) Meta-iodobenzyl guanidine يمكن أن يكون مفيداً حيث يتم التقاط الـ MIBG الموسوم باليود المشع من قبل كل من أورام القواتم السليمة والخبيثة. وإذا لم يكن بالإمكان تحديد توضع الورم فقد يكون من الضروري أخذ عينات وريدية انتقائية مع قياس النورأدرينالين في البلازما.

B. التدبير:

إن المعالجة الطبية ضرورية لتحضير المريض للجراحة ويفضل أن يكون ذلك لمدة 6 أسابيع على الأقل للسماع باسترداد حجم البلازما السوي. إن أكثر دواء مفيد لمواجهة الكاتيكولامينات الجائلة المرتفعة جداً هو الفينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine وهو محصر ألفا (يعطى بجرعة 10-20 ملغ فموياً كل 6-8 ساعات) لأنه مناهض غير تنافسي يعكس البرازوسين Prazosin أو الدوكسازوسين Doxazosin. إذا أدى محصر ألفا لحدوث تسرع واضح في القلب فبممكن عندها إضافة محصر بيتا (مثل البروبرانولول) أو مناهض ألفا وبيتا معاً (مثل اللابيتالول Labetalol). يجب بلا شك إعطاء مناهض بيتا قبل مناهض ألفا لأن التضيق الوعائي الناجم عن فعالية المستقبلات ألفا الكطرية بشكل غير معاكس قد يحدث مؤدياً لارتفاع إضافي في ضغط الدم.

إن نيتروبروسايد الصوديوم والفينيتولامين (مناهض ألفا قصير أمد التأثير) مفيدان أثناء الجراحة في السيطرة على نوبات ارتفاع ضغط الدم التي قد تنجم عن (تحرير) الورم أو تتعرض بالتخدير. وقد يحدث بعد الجراحة نقص ضغط الدم ويحتاج لتمديد الحجم وفي حالات نادرة قد يحتاج لتسريب النورأدرينالين. إن هذا الأمر غير شائع إذا تم تحضير المريض بالفينوكسي بنزامين لمدة 6 أسابيع على الأقل.



الشكل 20، تصوير مقطعي محوسب للبطن يظهر وجود ورم قوائم كبير اليمن (الأسهم).

فرط تنسج الكظر الخلقي

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

A. المسببات والمظاهر السريرية:

تؤدي العيوب في مسلك التركيب البيولوجي للكورتيكوزول إلى ضعف التقييم الراجع السليم وزيادة إفراز الـ ACTH، ثم يقوم الـ ACTH بتثبيبه إنتاج المنشروثيدات حتى موقع الحصر الأنزيمي، ويؤدي هذا إلى فرط تنسج الكظر ومجموعة من المظاهر السريرية التي تعتمد على شدة ومكان العيب في التركيب البيولوجي. إن كل هذه الشذوذات الأنزيمية تورث كصفات جسدية متنحية، ولذلك فهناك فرصة 4:1 لأن يصاب شقيق الطفل أيضاً بالمرض لكن خطر تمرير المرض إلى الجيل التالي قليل.

إن أشيع عيب أنزيمي هو عوز 21-هيدروكسيلاز، ويكون هذا العيب شديداً في ثلث الحالات تقريباً ويعطي كل المظاهر المذكورة في (الشكل 21)، أما في الثلثين الباقين فلا يتأثر إفراز القشرانيات المعدنية لكن قد توجد مظاهر عوز الكورتيزول و/أو زيادة الأندروجين. قد لا تظهر أحياناً العيوب الأنزيمية الخفيفة إلا عند البلوغ حيث قد تتظاهر الإناث بانقطاع الحيض و/أو كثرة الشعر ويدعى هذا بفرط تنسج الكظر الخلقي غير الكلاسيكي أو ذو البداية المتأخرة Late-onset.

إن عيوب كل الأنزيمات الأخرى قد تم وصفها لكنها أندر بكثير. قد يؤدي كل من عوز 17-هيدروكسيلاز وعوز 11-بيتا هيدروكسيلاز لحدوث فرط ضغط الدم الناجم عن زيادة إنتاج 11-دي أوكسي كورتيكوستيرون وهو قشراني معدني.

B. الاستقصاءات:

إن المستويات العالية من 17 هيدروكسي بروجستيرون توجد في البلازما في عوز 21 هيدروكسيلاز، وقد لا يمكن في الحالات ذات البدء المتأخر إظهار هذا الأمر إلا بعد إعطاء ACTH. يجري قياس 17-هيدروكسي بروجستيرون

السكري التركيبي طويل أمد التأثير قبل الذهاب للنوم لكيث نزوة الـ ACTH في الصباح الباكر وإعطاء جرعة أصغر في الصباح. إن التوازن الدقيق أمر مطلوب بين الكبت الكافي للأندروجين الكطري الزائد والإعاضة الزائدة لقشراني السكري المؤدية إلى مظاهر متلازمة كوشينغ. وتعتبر سرعة النمو عند الأطفال أفضل قياس لأن الإعاضة الناقصة أو الإعاضة الزائدة للقشرانيات السكرية سوف تؤدي إلى تثبيط النمو. أما عند البالغين فإن المظاهر السريرية (الدورة الحينية، كثرة الشعر، كسب الوزن، ضغط الدم) والمظاهر الكيميائية الحيوية (فعالية زئبق البلازما ومستويات 17-هيدروكسي بروجستيرون) تعطي مرشداً للمعالجة.

قد لا يحتاج المرضى المصابون بعوز 21 هيدروكسيلاز ذي البداية المتأخرة إلى إعاضة الميثيروتيدات القشرية. وإذا كانت كثرة الشعر هي المشكلة الرئيسية فإن المعالجة المضادة للأندروجين قد تكون فعالة.

قضايا عند المسنين

الغدتان الكطريتان

- يكون تظاهر المرض الكطري مختلاً غالباً وقد يكون من الصعب تشخيصه عند المرضى الكهول المصابين بأمراض متعددة.
- تكون المعالجة المضادة للالتهاب بالقشرانيات السكرية ذات خطورة خاصة عند المرضى المسنين لأنهم يكونون مثبطي المناعة نسبياً وعرضة لتخلخل العظام وقرط سكر الدم - الخ.
- إن نقص المطاوعة للمعالجة بالقشراني السكري إضافة إلى زيادة انتشار المرض المركب Stressful في الكهولة يزيدان خطر الثوب الكطرية. وإن الشرح الدقيق عن المعالجة والتزويد ببطاقة السيترويد و/أو سوار التنبيه الطبي أمران هامان.

الجهاز الصماوي للبنكرياس والسيبل المعدي المعوي

THE ENDOCRINE PANCREAS AND GASTROINTESTINAL TRACT

تتميز سلسلة من الهرمونات من خلايا متوزعة في كامل الجهاز المعدي المعوي والبنكرياس. وقد تم وصف التشريح الوظيفي في الفصلين 15 و 17. أما أمراض هذه الهرمونات فتم سردتها في (الجدول 4). وهي مسؤولة عن حالة واحدة شائعة جداً هي الداء السكري ومجموعة قليلة من الحالات النادرة. تم مناقشة الداء السكري بالتفصيل في الفصل 15. كما تم مناقشة الأورام البنكرياسية الأخرى بما فيها الورم الغاستريني Gastrinoma (المسبب لمتلازمة زوننجر-إلسون) والأورام الغدية الصماوية العصبية المسببة للإسهال (مثل الفيوبوما Vipoma) في الفصل 17. إن أشيع ورم إفرافي في السيبل المعدي المعوي خارج البنكرياس هو الورم السرطاوي Carcinoid Syndrome والذي تم أيضاً مناقشته في فصل أمراض جهاز الهضم والبنكرياس.

الجدول 40 تصنيف الأمراض الغدية الصماوية في البنكرياس والسبيل المعدي المعوي.

الثانوي	الأولي	
فرط غلاسترين الدم مع فقد حمض المعدة.	الورم الجذيري Insulinoma. الورم الغلاستريش (متلازمة زولنجر-إليسون). الورم السرطاني (إفراز 5-هيدروكسي تريبتامين (5-HT) السيروتونين (الج). الورم الغلوكاغوني. الفيوما Vipoma. الورم السوماتوستاتيني.	زيادة الهرمون
	الداء السكري.	عوز الهرمون
	نادر: مثل متلازمة النهايات الكاذبة.	فرط التحسس للهرمون
	متلازمات المقاومة للأنسولين (مثل النمط 2 من الداء السكري: الحثل الشحمي، مرض سحنة الجنى Leprechaunism).	المقاومة للهرمون
	سرطانة البنكرياس.	الأورام غير الوظيفية

التظاهرات الرئيسية لأمراض البنكرياس الغدية الصماوية

MAJOR MANIFESTATIONS OF THE DISEASE OF THE ENDOCRINE PANCREAS

نقص سكر الدم العفوي SPONTANEOUS HYPOGLYCAEMIA

إن أشيع ما يشاهد نقص سكر الدم كنتأثير جانبي للمعالجة بالأنسولين أو أدوية السلفونيل يوريا عند المرضى المصابين بالداء السكري. وعند المريض السكري فإن أفضل تعريف لنقص سكر الدم هو غلوكوز البلازما الذي يقل عن 3.5 ملمول/ل. ومع ذلك على العكس من الاعتقاد الشائع ولأغراض عملية فإن نقص سكر الدم لا يحدث عند المرضى السكريين إلا إذا كانوا يتناولون هذه المعالجات ويصرف النظر عن المرضى المصابين بالتسمم الكحولي فإن نقص سكر الدم نادر عند المرضى غير السكريين. يعرف نقص سكر الدم عند المرضى غير السكريين بأنه غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.2 ملمول/ل رغم أن غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.5 ملمول/ل قد يكون مرضياً في بعض الأحيان.

يظهر (الشكل 22) أسباب نقص سكر الدم العفوي. وفي كل هذه الحالات فإن نقص سكر الدم يتفاقم بالصيام. يمكن تصنيف الأسباب بناء على تراكيز الأنسولين الجائل و/أو البيبتيد-C. إن كشف الأنسولين في البلازما مع وجود تركيز للغلوكوز يقل عن 2.5 ملمول/ل هو أمر مرضي. ويشير إما إلى إعطاء الأنسولين خارجي المنشأ أو وجود مصدر غير ملائم للأنسولين داخلي المنشأ. إن نقص سكر الدم بغياب الأنسولين أو أي عامل شبيه

بالأنسولين في الدم يشير إلى ضعف استحداث السكر و/أو ضعف توازن الجلوكوز من الغليكوجين في الكبد، وأشيع سبب لذلك هو تثبيط أنزيمات استحداث السكر بواسطة الكحول.

قد يحدث نقص سكر الدم أيضاً دون صيام كجزء من متلازمة الإغراق Dumping Syndrome عند المرضى الذين أجري لهم جراحة معدية سابقة، حيث يحدث عند هؤلاء المرضى امتصاص سريع للكربوهيدرات القوية في الأمعاء الدقيقة ويعتقد أن ذلك يحرض إفراز سريع غير ملائم للأنسولين. ومع ذلك فإنه يعتقد الآن أن هناك آلية أكثر أهمية مسؤولة عن أعراض الإغراق وهي التأثير التناضحي Osmotic للنقل السريع للكربوهيدرات القوية إلى الأمعاء الدقيقة، وعلى كل فإن حدوث نقص سكر الدم في متلازمة الإغراق أمر مثير تساؤل.

وبشكل مشابه فإن نقص سكر الدم الارتكاسي Reactive كان يشخص في وقت من الأوقات بشكل شائع عند المرضى الذين يذكرون حدوث أعراض ثالية للأكل Post-Prandial تشمل التمرق والدوار Headedness والتوأم Lethargy. وعند بعض هؤلاء المرضى يهبط جلوكوز البلازما دون 3 ملمول/ل أثناء اختبار تحمل الجلوكوز. ومع ذلك فإن هذا الأمر يحدث أحياناً عند الأشخاص الأصحاء الذين يجري لهم اختبار تحمل الجلوكوز كما أنه لا يتنبأ بالأعراض بشكل جيد.

٨. المظاهر السريرية:

يراجع المرضى عادة العيادات الخارجية بقصة نوب غير مفسرة أو يتظاهرون بحالة إسعافية حادة على شكل اختلاجات أو وهط Collapse أو تخليط.

تم وصف المظاهر السريرية في المقطع الخاص بنقص سكر الدم المحرض بالإنسولين في الصفحة 31. وكما هو الحال عند المرضى السكريين المعالجين بالأنسولين الذين يعانون من نقص سكر الدم المتكرر فإن المرضى المصابين بنقص سكر الدم العفوي المزمن لديهم غالباً استجابات مستقلة واهنة وقد يتظاهرون بمجموعة واسعة من مظاهر الاعتلال العصبي بنقص السكر Neuroglycopenia بما فيها السلوك الغريب والاختلاجات، إن الأمراض نوبية Episodic في كل الحالات تقريباً وإن الأسئلة الرئيسية تشمل الاستمرار عما إذا كانت هذه النوب أكثر تواتراً في الصيام أو الجهد وفيما إذا كانت تتحسن بتناول الكربوهيدرات النقية Refined.

٩. الاستقصاءات:

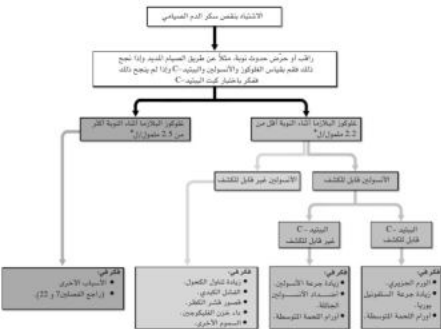
١. تأكيد التشخيص:

يتم تأكيد نقص سكر الدم عندما يكون تركيز جلوكوز البلازما الوريدي أقل من 2.2 ملمول/ل. أما القيم بين 2.2-2.5 ملمول/ل مع وجود الأعراض فيمكن أن تعتبر مرضية أيضاً.

في حال التظاهر الحاد يتم عادة وقبل أي شيء اختبار نقص سكر الدم المشتبه بواسطة شرائط جلوكوز الدم الشعري والقياسات الأوتوماتيكية المستخدمة في مراقبة ضبط سكر الدم عند المرضى السكريين. ولكن رغم أن هذه الاختبارات كافية لنفي نقص سكر الدم في حال وجود الأعراض فإنها لا تثبت وجود نقص سكر الدم لأنها غير دقيقة إلى درجة كافية في المجال الخاص بنقص سكر الدم. كذلك فإن تراكيز جلوكوز كامل الدم الشعري

تكون أقل بـ 15% من تراكيز غلوكوز البلازما. يجب عند المرضى الذين لا يعرف أنهم يتعالجون بالأنسولين أو بالسلفونيل يوريا إثبات نقص سكر الدم دوماً قبل إعطاء المعالجة وذلك عن طريق قياس الغلوكوز بشكل نظامي في تخير في عينة من الدم الوريدي أو الشعري. كما يجب في نفس الوقت أيضاً أخذ عينة دموية وتبريدها مباشرة بالثلج وتقليها بسرعة من أجل قياس مستوى الأنسولين والبيتيد C لاحقاً. وإن كان مناسباً قياس مستوى السلفونيل يوريا أيضاً. إن أخذ هذه العينات خلال التظاهر الحاد يمنع من إجراء الاختبارات الديناميكية غير الضرورية لاحقاً وهو ذو أهمية طبية قانونية في الحالات التي يشبه فيها بالتسمم.

أما عند المرضى الذين لديهم قصة مزمنة فإن نفس عينات الدم يجب أن تؤخذ أثناء نوبة الأعراض الوصفية. يمكن تحريض نقص سكر الدم عن طريق الصيام (إما طوال الليل أو بشكل نادر لمدة تصل إلى 72 ساعة).



الشكل 22، التشخيص التفريقي لنقص سكر الدم العفوي. * إن غلوكوز البلازما بين 2.2-2.5 ملمول/ل مع وجود مستوى من الأنسولين غير قابل للكشف ودون وجود أعراض هو على الأرجح أمر طبيعي. أما إذا كان مستوى الأنسولين قابلاً للكشف و/أو الأعراض موجودة فإنه يعتبر على الأرجح مريضاً كما هو الحال في غلوكوز البلازما الذي يقل عن 2.2 ملمول/ل.

إن اختبار كيت الببتيد-C (يشمل قياس الببتيد -C أثناء نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين) قد يكون مفيداً في حال الاشتباه بوجود الورم الجريزي Insulinoma.

وعند المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بمتلازمة الإغراق أو نقص سكر الدم الارتكاسي فإن اختبارات تحمل الجلوكوز الفموي لم تعد تعتبر مفيدة (راجع سابقاً). ومن المناسب أحياناً قياس جلوكوز البلازما بعد اختبار الوجبة النظامي.

2. الاختبارات الأخرى:

تعتمد الاختبارات الأخرى على السبب المشبه (انظر الشكل 22). يكون الورم الجريزي في البنكرياس صغيراً عادةً (قطره أقل من 5 ملم) لكن يمكن أن يكشف غالباً بالتصوير المقطعي المحوسب CT أو المرنان MRI أو بواسطة فائق الصوت عبر التنظير الباطني أو تنظير البطن. ويجب أن يشمل التحري الكبدي أيضاً لأن حوالي 10٪ من أورام الجزيرات تكون خبيثة.

C. التدبير:

يجب في حالة نقص سكر الدم الحاد إعطاء المعالجة حالما يتم الحصول على عينات الدم. إن الدكستروز 50٪ بمقدار 30-50 مل وريدياً فعال على المدى القصير ويجب أن يتبعه عند الشفاء إعطاء الكريوهيدرات الفموية.

قد يكون تسريب الدكستروز المستمر ضرورياً خاصة في حالة التسمم بالسلفونيل يوريا. إن إعطاء الغلوكاغون بمقدار 1 ملغ عضلياً ينبه تحرير الجلوكوز الكبدي لكنه غير فعال في حالة نقص سكر الدم منخفض الأنسولين.

يمكن علاج نقص سكر الدم المتكرر المزمن في حالة الأورام المضرة للأنسولين عن طريق القوت (تساول كبريهيدرات الفموية بشكل منتظم) إضافة إلى مثبطات إفراز الأنسولين (الديازوكسيد أو المدرات الثايزيدية أو مضاهات السوماتوستاتين). ويتم عادة قطع Resect الأورام الجزيرية Insulinomas.

الوطاء والغدة النخامية

THE HYPOTHALAMUS AND THE PITUITARY GLAND

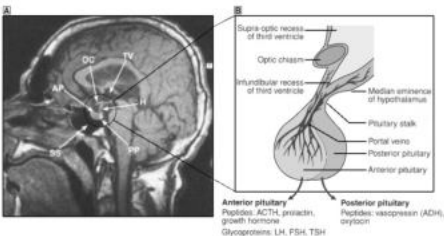
إن أمراض الوطاء والنخامية نادرة ويبلغ الحدوث السنوي حوالي 1:50000 وتشخص هذه الأمراض عادة عند المرضى الذين يتظاهرون بمتلازمة كلاسيكية ناجمة عن زيادة الهرمون (مثلاً ضخامة النهايات أو الورم البرولاكتيني) أو نقص الهرمون (مثلاً قصور النخامية أو قصور الغدة التناسلية الثانوي المعزول أو قصور الكظر) أو آفة شاملة لتحيز (الصداع و/أو اضطراب الرؤية). تلعب النخامية دوراً مركزياً في عدة محاور لغدية صماوية رئيسية ولذلك فإن الاستقصاءات والمعالجة يشعلان عدة غدد أخرى. يمكن للقارئ الاستفادة من القسم التالي جزئياً لمراجعة اضطرابات كل غدة من الغدد التي تم وصفها سابقاً.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

FUNCTIONAL ANATOMY, PHYSIOLOGY AND INVESTIGATIONS

يظهر (الشكل 23) تشريح النخامية. أما وظائفها الكثيرة فهي مبينة في الشكل 2، تقع الغدة النخامية ضمن السرج التركي Sella Turcica الذي يحيط بها ويغطيها من الأعلى طبقة من الأم الجافية هي الحاجز السرجي Diaphragma Sella ويتوضع تحتها الجيبين الهوائيين الونديين Sphenoid وإلى الأعلى منها يتوضع التصالب البصري Optic Chiasm. تكون الجيوب الكهفية إلى الوحشي من الحفرة النخامية وهي تحوي على الأعصاب الضخفية الثالث والرابع والسادس والشرينتين السيأتين الباطنيتين. تتألف الغدة من فصين هما الفص الأمامي والفص الخلفي وتتصل مع الوطاء بواسطة السويقة الشمعية Infundibular Stalk التي تحتوي على الأوعية البابية التي تنقل الدم من البازرة المتوسطة للوطاء إلى الفص الأمامي كما تحوي الألياف العصبية التي تذهب إلى الفص الخلفي.

يظهر (الجدول 41) تصنيف أمراض النخامية والوطاء. إن أشيع اضطراب على الإطلاق هو الورم الغدي السليم في الغدة النخامية الأمامية. قد تترافق أورام النخامية من أي حجم مع فرط الإفراز Hypersecretion (الأكثر شيوعاً إفراز البرولاكتين أو هرمون النمو)، وتترافق الأورام الكبيرة مع اختلالات ميكانيكية موضعية و/أو فرط الإفراز (لأي هرمون من النخامية الأمامية).



الشكل 23، العلاقات التشريحية ووظيفة الغدة النخامية والوطاء. راجع أيضاً الشكل 2. A: الترنان MRI (SS = الجيب الوندي، AP = النخامية الأمامية، OC = التصالب البصري، TV = البطين الثالث، H = الوطاء، PP = النخامية الخلفية). B: صورة مقربة للمنطقة المركزية من صورة الترنان.

الجدول 41: تصنيف أمراض النخامية والمهاد.		
الثانوي	الأولي	
فرط الهرمون:		
فرط بروتاكتين الدم التاجم عن انقطاع الاتصال.	الورم البرولاكتيني. ضخامة النهايات. متلازمة كوشينغ. أورام الـ PSH و LH و TSH (نادرة).	النخامية الأمامية:
	متلازمة الإفراز غير المتلائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH).	المهاد والنخامية الخلفية:
عوز الهرمون:		
مثال عوز GnRH (متلازمة كالمن).	قصور النخامية.	النخامية الأمامية:
	البوالة التنهية القحفية.	المهاد والنخامية الخلفية:
-	-	فرط التحسس للهرمون.
	المقاومة لهرمون النمو (قزامة لارون).	المقاومة للهرمون:
	البوالة التنهية كلوية النشأ.	
	الورم الغدي النخامي. الورم القحفي البعوضي. الأورام الانتقالية.	الأورام غير الوظيفية:

الاستقصاءات:

رغم أن المرض النخامي يتظاهر بمظاهر متنوعة (انظر لاحقاً) فإن مقارنة المريض متعائلة في كل الحالات، تم وصف التقييم السريري لاحقاً، أما الاستقصاءات فقد تم ذكرها في (الجدول 42).

1. الغدة النخامية الأمامية:

إن الاختبارات الخاصة بزيادة الهرمون تختلف حسب الهرمون المشتبه. على سبيل المثال لا يفرز البرولاكتين بطريقة نبضية كما أنه يرتفع في حالة الكرب النفسي الهام. وباعتراض أن المريض لم يتعرض للكرب التاجم عن بزل الوريد فإن القياس العشوائي لبرولاكتين المصل كاف لتشخيص فرط بروتاكتين الدم. وعلى العكس فإن هرمون النمو يفرز بطريقة نبضية Pulsatile وإن المستوى العالي في عينة عشوائية لا يثبت تشخيص ضخامة النهايات، ولا يتم تأكيد التشخيص إلا عندما يفشل كبت هرمون النمو (بواسطة الزيادة في عامل النمو -1 التشبيه بالأنسولين المحرصة بالأنسولين) أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفموي. وبشكل مماثل فإن قياس كورتيزول البلازما العشوائي عند الاشتباه بداء كوشينغ المعتمد على الـ ACTH لا يعول عليه ويتم التشخيص عادة باختبار الكبت بالديكساميثازون.



الجدول 42، استقصاء المرضى المتصابين بمرض نخامي ووطائي.

كشف قصور النخامية،

عوز $ACTH$ ،

• اختبار التثبيط بالـ $ACTH$ القصير (راجع الجدول 37)،

• إذا لم يكن تفسير اختبار التثبيط بالـ $ACTH$ القصير مؤكداً (مثلاً في حالة التظاهر الحاد) عندها فقط يجري اختبار لحمل الأنسولين (انظر الجدول 47)،

عوز LH / FSH

• عند الذكر يتم قياس تستوستيرون المصل و FSH و LH في عينة عشوائية،

• عند النساء قبل الإباض، استقصر عن وجود دورات حيضية منتظمة،

• عند النساء بعد الإباض، قياس LH و FSH في المصل في عينة عشوائية (س تكون FSH في الحالة السوية أكثر من 30 على وحدة/ل)،

عوز TSH

• قياس ثيرونكسين المصل العشوائي،

• لاحظ أن TSH يكون غالباً قابلاً للكشف في المرض النخامي بسبب الأشكال المتماثلة Isoforms الخاملة في الدم،

عوز هرمون النمو،

(لا يتم استقصاؤه إلا إذا كان من المتوقع إعطاء معالجة الإعاضة بهرمون النمو راجع الصفحة 210)،

• يقاس مباشرة بعد العهد،

• فكر في اختبارات التثبيط الأخرى (راجع الجدول 46 في الصفحة 208)،

البوالة النفثة الضخفية،

(لا يتم استقصاؤها إلا عند المريض الذي يشتكى من البوال/ العطاش اللذين قد يخفيهما عوز $ACTH$ أو عوز TSH)،

• لا بد من نفي باقي الأسباب عن طريق قياسات الغلوكوز واليوتاسيوم والكالسيوم في الدم،

• اختبار الحرمان من الماء (راجع الجدول 53 في الصفحة 223) أو اختبار لسريب المحلول الملحي 5٪،

كشف زيادة الهرمون:

• قياس بروتاكتين المصل العشوائي،

• يتم استقصاء ضخامة النهايات (اختبار تحمل الغلوكوز) أو متلازمة كوشينغ إذا وجدت المظاهر السريرية،

تأكيد التشخيص والتشخيص:

• فكر في فحص الساحة البصرية،

• تصوير النخامية والوطاء بواسطة الرنين أو التصوير المقطعي الحوسبي،

كذلك تختلف وسائل اختبار قصور النخامية بين الهرمونات المختلفة، ومن الاختبارات الشائعة التي ما زالت تستخدم في بعض المراكز الإعطاء المتزامن للهرمون المحرر لمواجهة الدرقية (TRH) والهرمون المحرر لمواجهة الغدة التناسلية (GnRH) والأنسولين (لتحريض الكرب الناجم عن نقص سكر الدم وبالتالي تثبيط $ACTH$ وهرمون النمو)، وإن هذا الإجراء يحمل في طياته الخطورة وهناك دليل على أن تقييم الغدة المستهدفة من أجل معظم هذه الهرمونات يعطي نتائج موثوقة معاملة. تم ذكر تفاصيل كل اختبار سابقاً في المقاطع الخاصة بكل عدة وكذلك ذكرت في (الجدول 42)،

إن الانضغاط الموضوعي يورم نخامي كبير يؤدي غالباً إلى انضغاط السبيل البصري، وتكون النتيجة خللاً في الساحة البصرية يمكن إظهاره باللوحات البصرية النظامية (لوحة قياس مجال البصر لغولدمان Goldman's Perimetry Chart). إن صورة الغدة النخامية بواسطة الرنين MRI تظهر شذوذات الحفرة النظامية في نسبة

تصل إلى 10٪ من المرضى متوسطي العمر. ولهذا يجب ألا تجري إلا إذا كان هناك شذوذ كيميائي حيوي واضح أو عند المرضى الذين يتظاهرون بمظاهر سريرية للورم النخامي (انظر لاحقاً). أما التصوير الوظيفي Functional Imagin (مثلاً بواسطة الأوكثريوتيد الموسوم، وهو مضاهن للسوماتوستاتين) فنادراً ما يستخدم.

تجرى الخزعة الجراحية عادة كجزء من العملية الجراحية العلاجية فقط. ويمكن للتلوين التقليدي أن يميز الأورام النخامية إلى الكارهة للون Chromophobe أو الأليفة للحمض Acidophil أو الأليفة للأساس Basophil لتتوافق الأورام المحبة للحمض بشكل كلاسيكي مع زيادة إفراز هرمون النمو أو البرولاكتين أما الأورام المحبة للأساس فتتوافق مع فرط إفراز ACTH. وتكون الأورام الكارهة للون أوراماً غير وظيفية، ومع ذلك فإن العديد من الأورام الكارهة للون تتوافق مع زيادة الهرمونات.

وتعتبر الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry باستخدام مضادات مصلبة Antisera موجهة ضد هرمونات النخامية هي الأكثر فائدة في التعرف على الهرمون (الهرمونات) الذي يفرز من الخلايا النخامية النوعية، ومن غير الممكن لعلم النسيج أن يعين الأورام النخامية النادرة التي تعاود النمو بسرعة وتغزو البنيات الموضعية.

2. النخامية الخلفية والوطاء:

إن المرضى المصابين بمرض وراثي معرضون لخطر حدوث خلل وظيفية النخامية الأمامية ويحتاجون للتقييم كما ذكر سابقاً، إضافة لذلك قد يكون عند هؤلاء المرضى خلل في وظيفية النخامية الخلفية. لاحظ أن النخامية الخلفية نادرة ما تصاب بأورام النخامية ويحدث خلل وظيفتها غالباً بعد جراحة النخامية. وفي الممارسة فإن وظيفية النخامية الخلفية الوحيدة التي تحتاج إلى الاستقصاء هي عوز الفازوبريسين الذي يؤدي إلى اليوالة الشفه.

التظاهرات الرئيسية للمرض الوطائي والنخامي

MAJOR MANIFESTATIONS OF HYPOTHALAMIC AND PITUITARY DISEASE

إن طرق تظاهر المرض النخامي والوطائي مبينة في (الجدول 43). يجب تقييم كل المرضى سريرياً كما في (الشكل 24) وكيميائياً حيويًا كما في (الجدول 42). تتظاهر النساء الشابات المصابات بمرض نخامي بشكل شائع بانقطاع الحيض الثانوي أو ثر اللبن (في فرط برولاكتين الدم). أما النساء بعد سن الإنجاب والرجال من كل الأعمار فإنهم أهل احتمالاً لأن يشتكوا من أعراض قصور الغدد التناسلية ولذلك من الشائع أن يتظاهروا بشكل متأخر بأورام كبيرة تسبب عيوباً في الساحة البصرية.

I. قصور النخامية HYPOPITUITARISM

يدل قصور النخامية على وجود عوز مشترك في أي من هرمونات النخامية الأمامية وتشمل الأسباب أي مرض في النخامية أو في الوطاء كما هو مبين في (الجدول 44).



الجدول 24: الشكاوى الشائعة في المرض الوظيفي / النحامي.

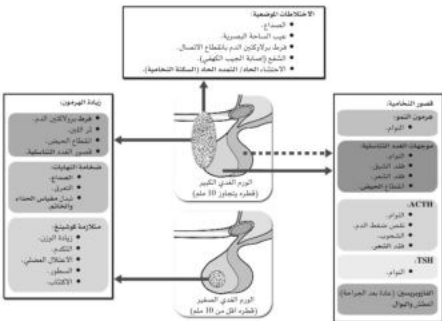
(راجع الشكل 24).

التظاهرات المزمنة:

- انقطاع الحيض الثانوي.
- ثر اللبن.
- عيب البصيرة البصرية.
- موجودة عرضية على الصورة الشعاعية أو الصورة المقطعية المحوسبة CT للجمجمة التي أجريت لسبب آخر.
- تشخيص واضح لمنطقة النهايات أو متلازمة كوشينغ.
- الغامة القصيرة.
- خلل الوظيفة الجنسية/ العقم.
- التعب غير المفسر (قصور النخامية).

التظاهرات الحادة:

- السكتة النخامية (الصداع، إصابة الجيب الكهفي مع الشفع، خلل الوظيفة البصرية، قصور النخامية).
- قصور الكظر (الصدمة التي تثار بمرض عارض).



الشكل 24: الأعراض والعلامات الشائعة عند مريض يشتبه بإصابته بمرض نخامي.

الجدول 44: أسباب قصور النخامية.

مكان الآفة	الأعوارض الشائعة/الأسباب	الأعوارض النادرة/الأسباب
الوطاء، المكتسية	الورم الفحفي الباعوصي. أذية الرأس. الجراحة. المعالجة الشعاعية.	الساركويد. التدرن. كثرة الترسبات بخلية لانغرهانس. الورم الأولي أو الثانوي. الإفونجي. التهاب الدماغ.
الخلفية	GnRH (متلازمة كالمان). GHRH.	TRH. CRH.
النخامية، البنوية	ورم النخامية. الجراحة. المعالجة الشعاعية. أذية الرأس. الورم السحائي الموضعي.	الورم الثانوي. التخثر بعد الوضع (متلازمة شيهان). المناع الذاتي. التزف (السكتة). داء ترسب الأصبغة الدموية.
الوظيفية	القمة العصابي. سوء التغذية.	

A. المظاهر السريرية:

إن تظاهر الأعراض متنوع بشكل كبير ويعتمد على الآفة المستبطنة. فالعيوب الخلفية في الوطاء لتتظاهر عادة بالفاتمة القصيرة. يحدث مع ترقى الآفات في النخامية فقد إفراز الهرمونات النخامية يتسلسل معيّر، ويكون إفراز هرمون النمو هو أبكر الهرمونات التي تفقد غالباً، ويؤدي ذلك عند البالغين إلى النوم Lethargy والضعف العضلي وزيادة الكتلة الدهنية لكن هذه المظاهر لا تكون واضحة إذا كانت معزولة. بعد ذلك يضعف إفراز موجبات الغدد التناسلية (FSH و LH) ويحدث عند الذكور فقد الشبق Libido والعانة ويحدث عند الإناث ندرّة الطموث أو انقطاع الحيض. وقد يحدث عند الذكور في مرحلة متأخرة التثدي ونقص عدد مرات الحلاقة. يصبح شعر الإبطن وشعر العانة في كلا الجنسين في النهاية خفيفاً أو حتى غائباً. ويصبح الجلد بشكل معيّر مجعداً Wrinkled وأكثر نعومة.

إن الهرمون التالي الذي يفقد عادة هو ACTH، ويؤدي ذلك إلى أعراض عوز الكورتيزول، وعلى العكس من قصور الكظر الأولي فإن وظيفة الطبقة الكبيبية المعتمدة على الأتجيوستين II لا تفقد ولذلك يحافظ إفراز الألدوستيرون على مستوى سوي من البوتاسيوم في البلازما. لكن قد يكون هناك نقص ضغط الدم الوضعي ونقص صوديوم الدم بالتمديد Dilutional وذلك لثلاثة أسباب:

- فشل التنسيق الوعائي بغياب الكورتيزول مما يؤدي إلى تجمع الدم في الساقين عند الوقوف.
- بتعزز تحرر الهرمون المضاد للإدرار (ADH) بنقص ضغط الدم وعوز الكورتيزول.
- إن الكورتيزول ضروري لإطراح الماء في الحالة السوية من الكلية.

الجدول 45: السببات عند المريض المصاب بقصور النخامية.		
السبب المحتمل	القياس	الآلية
نقص سكر الدم	غلوكوز الدم، الأنسولين والكورتيزول وهرمون النمو.	فقد هرمون النمو والكورتيزول مما يسبب زيادة التعرض للأنسولين.
التسمم المائي	الموديوم والبوتاسيوم واليوريا في البلازما - كلها تكون منخفضة.	الكورتيزول واليوكسين الضروريان لإطراح الماء غير الكافية.
انخفاض الحرارة	درجة الحرارة الشرجية.	قصور الدرقية.

وعلى العكس من التصنيع في داء آديسون يلاحظ وجود درجة واضحة من الشحوب عادة، وذلك بشكل رئيسي بسبب فقد تنبيه الخلايا الميلانينية بواسطة الهرمون المنمّي للشحم - بيتا-Lipotropic Hormone (β-LPH)، وهو شذفة من بيتيد ملقحة الـ ACTH) في الجلد.

وأخيراً يفقد إفراز TSH مع حدوث قصور درقية ثانوي تالي، ويساهم ذلك أكثر في الخمول Apathy وعدم تحمل البرودة. وعلى العكس من قصور الدرقية الأولي لا تشاهد في هذه الحالة الوزمة المخاطية السريعة.

إن بداية كل الأعراض السابقة تكون مخاللة بشكل شائع. وقد يتظاهر المرض في بعض الأحيان بمرض شديد مع قصور قشر الكظر وغالباً ما يثار ذلك بخلع خفيف أو بادية. إن قصور النخامية الشديد غير المعالج يؤدي في النهاية إلى السببات (راجع الجدول 45).

B. الاستقصاءات:

يظهر (الجدول 42) في خطة استقصاء المرض النخامي، إن الأولوية عند الشخص المريض بشدة هي تشخيص وعلاج عوز الكورتيزول، ويمكن إجراء باقي الاختبارات لاحقاً. تم وصف الاختبارات الديناميكية النوعية لتشخيص العوز الهرموني في الجدولين 37 (ACTH) و 46 (هرمون النمو)، ونادراً ما نحتاج إلى إجراء اختبارات كيميائية حيوية أكثر تخصصاً مثل اختبارات تحمل الأنسولين (راجع الجدول 47) واختبارات GnRH و TRH. يجب أن يجري المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT عند كل المرضى الذين لديهم دليل كيميائي حيوي على عوز الهرمون النخامي وذلك لكشف أورام النخامية أو الوطاء.

C. التدبير:

إن معالجة المرضى الثقلين بشدة مشابهة للمعالجة التي وصفت في قصور قشر الكظر ماعدا أن نفاذ Depletion الصوديوم ليس مكوناً هاماً حتى يصحّح. تم وصف معالجات الإعاضة الهرمونية الزمنية لاحقاً. حالما يتم تأكيد سبب قصور النخامية فإن المعالجة النوعية (مثلاً الورم الغدي الكبير في النخامية) قد تكون ضرورية.

الجدول 46: اختبارات إفراز هرمون النمو.	
إن مستويات هرمون النمو غير قابلة للكشف بشكل شائع لذلك فإن الاختبار من مجموعة الاختبارات التنبه أمر ضروري:	
• بعد ساعة واحدة من النوم.	• نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين.
• أخذ عينات متكررة أثناء النوم.	• الأرجنين.
• بعد الجهد.	
لاحظ أنه عند المرض قبل البلوغ لا بد من التحضير بالستيرويد الجنسي قبل إجراء الاختبارات التنبه.	



الجدول 47: اختبار تحمل الأنسولين.

<p>الاستخدام:</p> <ul style="list-style-type: none"> • تقييم المحور الوطائي – النخامي – الكظري. • تقييم عوز هرمون النمو. • يستطب عندما يوجد شك في أحد الاختبارات المذكورة سابقاً. • يجري عادة في مراكز متخصصة خاصة عند الأطفال. • يجب أن يتوافر الفلوكوز الوريدي والهيدروكورتيزون من أجل الإنعاش.
<p>مضادات الاستطباب:</p> <ul style="list-style-type: none"> • داء القلب الإقفاري. • الصرع. • قصور النخامية الشديد (مستوى كورتيزول البلازما في الساعة 8 صباحاً أقل من 180 نانومول/ل).
<p>الجرعة:</p> <p>يعطى الأنسولين الذائب وريدياً بجرعة 0.15 وحدة/كغ من وزن الجسم.</p>
<p>الهدف:</p> <ul style="list-style-type: none"> • إحداث نقص سكر دم كاف (علامات الاعتلال العصبي بنقص السكر – تسرع القلب والتعرق – مع مستوى فلوكونز الدم دون 2.2 ملمول/ل).
<p>العينات الدموية:</p> <ul style="list-style-type: none"> • تؤخذ عينات دموية لقياس فلوكونز الدم والكورتيزول وهرمون النمو في البلازما وذلك في الدقائق 0، 30، 45، 60، 90، 120.
<p>النتائج:</p> <ul style="list-style-type: none"> • هرمون النمو عند الأشخاص السليمين أكثر من 20 ملي وحدة/ل. • الكورتيزول عند الأشخاص السليمين أكثر من 550 نانومول/ل.

1. إعاضة الكورتيزول:

يجب إعطاء الهيدروكورتيزون (وهو اسم آخر للكورتيزول) إذا وجد عوز الـ ACTH. وقد تم وصف الجرعات المناسبة في قسم المرض الكظري. أما إعاضة القشرانيات المعدنية فليست ضرورية.

2. إعاضة هرمون الدرقية:

يجب إعطاء الثيروكسين 0.1-0.15 ملغ مرة واحدة يومياً، وعلى العكس من قصور الدرقية الأولي فإن قياس TSH لا يساعد على ضبط جرعة الإعاضة لأن المرضى المصابين بقصور النخامية يفرزون غالباً البروتينات السكرية التي تقاس بمقاييسات TSH لكنها ليست فعالة بيولوجياً، إن الهدف من المعالجة هو الحفاظ على الـ T4 المثالي على الحد الأعلى من المجال المرجعي، وهذا أمر ضروري لضمان وجود مستويات كافية من ثلاثي يودوتيرونين (T3) وهو الهرمون الفعال في النسيج المستهدفة، لأن كل الـ T3 عند هؤلاء المرضى يشتق من T4 الجائل ولا يفرز من الغدة الدرقية.

إن إعطاء معالجة الإعاضة الدرقية للمرضى المصابين بقصور الكظر دون إعطاء المعالجة القشرانية السكرية أولاً أمر خطير قد يؤدي إلى إثارة نوبة كظرية.

3. إعاضة الهرمون الجنسي

تستطب إعاضة الهرمون الجنسي إذا وجد قصور الغدد التناسلية عند الرجال من أي عمر كان وعند النساء قبل الإياس وذلك لاستعادة الوظيفة الجنسية السوية والوقاية من تآكل العظام.

4. إعاضة هرمون النمو:

يعطى هرمون النمو يومياً عن طريق الحقن الذاتي تحت الجلد للمرضى الصغار المصابين بعوز هرمون النمو أو القشل الكلوي أو متلازمة تورنر لمساعدتهم على الوصول إلى نموهم المحتمل. كان يتم حتى فترة قريبة إيقاف هرمون النمو حالما تنتج مشاشات العظام ولم يكن يعطى للبالغين. من جهة أخرى رغم أن البالغين المصابين بقصور النظامية الذين يتلقون إعاضة كاملة بالهيدروكورتيزون والثيروكسين والستيرويدات الجنسية يتحسنون عادة بشكل كبير مع هذه المعالجات لكنهم غالباً ما يبقون نوماً Lethargic ومريضين نسبة للأشخاص الأصحاء. وقد اقترحت الدراسات الحديثة أن بعض هؤلاء المرضى يشعرون أنهم أفضل ويحدث لديهم تحسن موضوعي في نسب كتلة الدهن/ الكتلة العضلية وفي باقي المعايير الاستقلابية وذلك إذا أعطوا أيضاً إعاضة هرمون النمو. إن التأثير الجانبى الرئيسى هو احتباس الصوديوم الذي يتظاهر بالوذمة المحيطية أو متلازمة نفق الرسغ ولهذا السبب يتم البدء بإعاضة هرمون النمو بجرعة منخفضة مع مراقبة الاستجابة بقياس مستويات عامل النمو -1 الشبيهة بالأنسولين (IGF-1) في المصل.

EBM

قصور النخامية عند البالغين - استخدام معالجة الإعاضة بهرمون النمو (GH):

أظهرت الدراسات العشوائية المحكمة قصيرة الأمد (6-12 شهراً) أن هرمون النمو يحسن نوعية الحياة والقدرة على تحمل الجهد وينقص السمعة المركزية ومستويات كولسترول البروتين الشحمى منخفض الكثافة. وقد تحدث التأثيرات المفيدة على كثافة العظم المعدنية بعد المعالجة المديدة لكن هذه النتائج يمكن أن يمكن تَقْدُّرُ بمعيار الانتقاء Selection Bias. لا بد من إجراء دراسات طويلة الأمد لتأكيد تأثيرات المعالجة بهرمون النمو على المرض القلبي الوعالي والكسور ونكس الورم النخامى والحيوانات الأخرى. إن المعالجة بهرمون النمو مناسبة للمرضى الذين يرفضون التواء والذين تتحسن نوعية الحياة عندهم بشكل طلي مع هذه المعالجة.

II. عيب الساحة البصرية VISUAL FIELD DEFECT:

إن انضغاط الاتصالات العصبية بين الشبكية والقرن الفذالي يؤرم نخامى يؤدي إلى خلل في الساحات البصرية. ورغم أن شدودات الساحة البصرية الكلاسيكية المترافقة مع انضغاط التصالب البصري هي عمى الشقين الصدغيين bitemporal hemianopia أو عمى الربع العلوي upper quadrantanopia، فإن أي نمط من عيوب الساحة البصرية قد ينجم عن امتداد الورم النخامى فوق السرج لأنه قد يضغط العصب البصري (فقدان حدة الإبصار أو العتامة في جهة واحدة) أو التصالب البصري أو السيل البصري (العمى الشقي عمائل الجانب Homonymous hemianopia). إن الضمور البصري قد يكون ظاهراً بتظهير العين. وقد يحدث الشفع والحوال بشكل تال لانضغاط الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس.

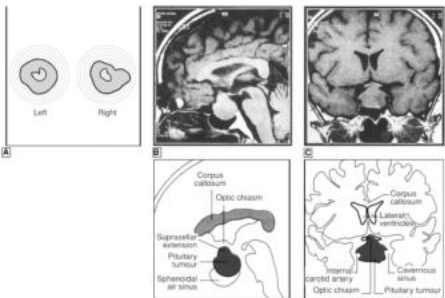
إن التشخيص التفريقي لعيوب الساحة البصرية واسع ويشمل الأمراض العصبية وأمراض الحجاج (مثل الزرق Glaucoma)، ومن جهة أخرى يجب في حال غياب أي تفسير واضح لعيب الساحة البصرية إجراء المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT للحمدة النخامية لكشف الورم النخامى (انظر الشكل 25).

لا بد من إجراء المزيد من التقييم السريري والاستقصاء عند المرضى الذين لديهم دليل شعاعي على وجود ورم نخامي وذلك كما هو مبين في (الجدول 42 وفي الشكل 24).

تحتاج الأورام المسببة لعيوب الساحة البصرية إلى معالجة إسعافية كما وصف لاحقاً.

III. ثر اللبن GALACTORRHEA

هو در اللبن Lactation دون وجود إرضاع والدي. يحدث عند بعض النساء ثر اللبن الفيزيولوجي كما هو الحال مثلاً عند الفشل في إيقاف در اللبن بعد إيقاف الإرضاع الوالدي، أو استجابة لوجود مطلق جديد في المنزل. تكون كمية الحليب المنتجة متنوعة وقد لا تلاحظ إلا بعد التعبير expression اليدوي أو في حالات معينة (مثلاً عند الهياج أو عند ثلبيه الحلمة). ينجم ثر اللبن المرضي عن فرط برولاكتين الدم ويظهر (الجدول 48) التشخيص التفريقي.



الشكل 25: ورم غدي كبير في النخامية عند مريض تظهر عيب الساحة البصرية. A: عيب الساحة البصرية على شكل عسي الشقين الصديغيين للضوء الأحمر (الخط الأحمر) والضوء الأبيض (الخط الأسود). B: امتداد الورم النخامي الكبير فوق السرج (منظر سهمي). C: منظر إكسالي للورم النخامي يظهر انضغاط التصالب البصري.

الجدول 48- أسباب ارتفاع برولاكتين اليلزاما.	
الفيزيولوجية، • الكرب. • الحمل. • الإرضاع.	• منعكس جدار الصدر (مثال ثنية الحلمة). • منعكس المرأة المرضع (مثال بكاء الطفل).
الأدوية، مضادات Antagonists المبيمين، • مضادات الذهان (الفينوثيازينات والبيثيروفينونات). • مضادات الاكتئاب. • مضادات الإقياء (مثل الميتوكلوبراميد- الدومبيريدون).	الأدوية المؤدية لتفاد المبيمين، • الرززين. • الميثيل دوبا. • الأستروجينات. • حبوب منع الحمل الفموية.
المرضية، الشائعة: • فرط برولاكتين الدم بانقطاع الاتصال (مثلاً الورم الغدي الكبير غير الوطئ في النخامية). • الورم البرولاكتيني (عادة ورم غدي صغير). • قصور الدرقية الأولى. • متلازمة المبيض متعدد الكيسات.	نادر الشائعة: • المرض الوطائي. • الورم النخامي المفرز للبرولاكتين وهرمون النمو. • الغشل الكلوي. • نادرة: • نائي للهريس النطاقي. • المصدر المتيث.

A. التقييم السريري:

تشمل النقاط الهامة في الفحص المرضية استخدام الأدوية والحمل والحديث والقصة الحيزية. يؤدي فرط برولاكتين الدم الهام إلى انقطاع الحيض أو عدم انتظامه. قد يلتهس ثر اللبن وحيد الجانب مع نجيج الحلمة ومن المهم إجراء فحص دقيق للشري لتفني الخيالة. إن التقييم الإضافي يكون حسب المبادئ التي ذكرت في (الشكل 24). من جهة أخرى تكون معظم الأورام البرولاكتينية أوراماً غدية صغيرة Microadenoma لذلك فمن غير الشائع نسبياً حدوث قصور النخامية.

B. الاستقصاءات:

إن الحد الأعلى لبرولاكتين المصل السوي في العديد من المقاييسات هو حوالي 500 ميلي وحدة/ل. قد تصل المستويات الفيزيولوجية من البرولاكتين أثناء الحمل والإرضاع إلى 20000 ملي وحدة/ل. إن المستويات بين 500-1000 ملي وحدة/ل عند المرضيات غير المرضعات وتغير العوامل ناجمة على الأرجح عن الكرب أو الأدوية ويستطلب إعادة القياس. أما المستويات بين 1000 و5000 ميلي وحدة/ل فتناجمة على الأرجح عن الأدوية أو ورم برولاكتيني صغير Microprolactinoma أو عن فرط برولاكتين الدم بانقطاع الاتصال Disconnection Hyperprolactinemia (ناجم عن الضغط على السوقية القعمية وزوال تأثير الدوسامين المثبط لإفراز البرولاكتين). وتنترح بشكل كبير المستويات فوق 5000 ميلي وحدة/ل وجود ورم برولاكتيني. وكلما كانت المستويات أعلى كان الورم أكبر وقد تصل المستويات في بعض الأورام البرولاكتينية الكبيرة إلى 100000 ميلي وحدة/ل.

يجب عند المريضات اللواتي لديهن زيادة البرولاكتين إجراء اختبارات وظيفة الغدة التناسلية وقياس T4 و TSH لتفي قصور الدرقية الأولي المسبب لزيادة البرولاكتين المحرزة بالTRH. إن بروتاكتين المصل الذي يتجاوز 1000 ميلي وحدة/ل استطباب لإجراء المرنان MRI أو التصوير المقطعي المحوسب CT للوطاء والنخامية إلا إذا هبطت مستويات البرولاكتين بعد سحب المعالجة الدوائية ذات الصلة. كما تحتاج المريضات المصابات بالأورام الغدية الكبيرة إلى إجراء اختبارات قصور النخامية أيضاً (راجع الجدول 42).

إن المرنان MRI يكشف كل الأورام الغدية الكبيرة وحوالي 70٪ من الأورام الغدية الصغيرة. وإذا كانت النخرية Scan سوية دون وجود سبب آخر لزيادة البرولاكتين فإن التشخيص الافتراضي عند المريضة في هذه الحالة هو الورم الغدي المجهرى الصغير Small Microadenoma.

C. التدبير:

تم وصف معالجة الأورام البرولاكتينية في الصفحة 216. إن شر اللبن يشفى عند المعالجة النوعية للأسباب الأخرى لزيادة البرولاكتين أو سحب الدواء المسبب. ويمكن معالجة شر اللبن الفيزيولوجي المزعج بانهضات الدوبامين Dopamine Agonists (راجع الجدول 50).

الأورام الوطانية والنخامية

PITUITARY AND HYPOTHALAMIC TUMOURS

I. أورام النخامية غير الوظيفية NON - FUNCTIONING PITUITARY TUMOURS :

A. السبببات:

تكون الأورام النخامية عادة أوراماً غدية Adenomas سليمة عادة. إن الكارسينوما الأولية في الغدة النخامية نادرة لكن الورم الانتقالي من ورم أولي في الثدي أو الرئة أو الكلية أو من أي مكان آخر قد يحدث في الوطاء ويتقصر وظيفة النخامية. إن باقي الأورام (على سبيل المثال ورم الغدة الصنوبرية أو الورم البطاني العصبي Ependymoma أو الورم السحائي) قد تتوافق مع أدبة النخامية أو الوطاء. كذلك فإن بعض الحالات مثل الساركويد أو الإفرنجي قد تقلد الأورام النخامية.

B. المظاهر السريرية:

راجع المقاربة الموجودة في (الشكل 24). تتنوع المظاهر السريرية ويعتمد ذلك على نمط الآفة في الغدة النخامية وتأثير تلك الآفة على البنيات المحيطة بها. إن الأورام التي لا تفرز هرمونات زائدة (الأورام الغدية غير الوظيفية) تتظاهر بقصور النخامية أو بمظاهر ناجمة عن التمدد الموضعي للورم. ويعتبر الصداع هو العرض الأكثر شيوعاً لكنه الأقل نوعية. لا تسبب الأورام النخامية مظاهر خلل وظيفة الوطاء أو النخامية الخلفية إلا إذا امتدت بشكل كاف بحيث تصطدم بالوطاء حيث أن الضغط على النخامية الخلفية لا يتداخل مع وظيفتها. إن عيوب الساحة البصرية شائعة.

ورغم أنه قد تم وصف حدوث مَوَدَ الرأس Hydrocephalus في أورام النخامية فمن المهم معرفة أن أورام النخامية لا تتصرف مثل أورام الدماغ حيث أنها بطيئة التروفي عادة ومن النادر جداً أن تسبب اضطراباً حسيباً أو ارتفاعاً في الضغط داخل القحف. وإن هذا من المفاهيم الهامة التي يجب توضيحها للمرضى في مرحلة باكراً.

C. الاستقصاءات:

يجب عند كل المرضى المصابين بأورام النخامية إجراء الاختبارات الموصوفة في (الجدول 42). إذا اقترحت المظاهر السريرية وجود هرمز إفراز هرموني فلا بد عندها من إجراء تقييم لذلك. إن المرنان MRI هو تقنية التصوير التي لها أعلى دقة Resolution (انظر الشكل 25) والتي يمكن أن تؤكد إن كان الورم ورماً غدياً كبيراً (قطره أكبر من 10 ملم) أو ورماً غدياً صغيراً (قطره أقل من 10 ملم) وإن لم يكن المرنان متوفراً فإن التصوير المقطعي المحوسب CT وسيلة يعول عليها في كشف الأورام الغدية الكبيرة. إن تمييز حجم الورم أمر هام وذلك بشكل رئيسي لأن الأورام الغدية الصغيرة لا تترافق مع قصور النخامية أو انضغاط البنيات الموضعية ولا لعالم إلا إذا كانت مقرونة لهرمونات زائدة.

D. التدبير:

يظهر (الجدول 49) طرق معالجة الأورام النخامية.

إذا كان هناك دليل على وجود انضغاط المشرق البصرية فإن المعالجة الإسعافية أمر ضروري. وإن فرص شفاء عيب الساحة البصرية يتناسب مع مدة الأعراض. فإذا كان العيب موجوداً منذ أكثر من 4 شهور فإن الشفاء الكامل أمر غير محتمل. إن المعالجة الطبية الوحيدة التي تؤدي إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة بشكل يعول عليه هو ناهضات الدوبامين Dopamine Agonists لمعالج الأورام الهرولاكتينية الكبيرة (انظر لاحقاً). من الضروري قياس بروتولاكتين المصل قبل إجراء الجراحة الإسعافية فإذا كان البرولاكتين أكثر من 4000 ميلي وحدة/ل فإن التجربة العلاجية بناهضات الدوبامين لعدة أيام فقط قد تؤدي بشكل ناجح إلى انكماش الورم مما يجعل الجراحة غير ضرورية.

يتم إجراء معظم العمليات الجراحية على النخامية عن طريق المقاربة عبر الوتدي Trans-Sphenoidal Approach، حيث تتم مقاربة الحفرة النخامية عن طريق الجيب الوتدي عبر شق تحت الشفة العليا أو من خلال الأنف. ويحتفظ بالجراحة عبر الجبهي عن طريق حج القحف Craniotomy للأورام الكبيرة جداً والأورام القحفية البلعومية. ومن غير الشائع إمكانية قطع الأورام الغدية الكبيرة بشكل كامل.

يتم بعد تخفيف الانضغاط Decompression إعادة التصوير بعد عدة أشهر وإذا كان هناك أي ورم متبق فإن المعالجة الشعاعية الخارجية تعطى لإتقاس خطر النكس. إن المعالجة الإشعاعية غير مفيدة عند المرضى الذين يحتاجون إلى معالجة إسعافية لأنها تحتاج إلى عدة أشهر أو سنوات حتى تكون فعالة إضافة إلى وجود خطر التورم الحاد Acute Swelling للورم.

الجدول 49: الطرق العلاجية للأورام الوظيفية والنخامية.				
ملاحظات	المعالجة الطبية	المعالجة الإشعاعية	الجراحة	
-	-	الخط الثاني.	الخط الأول.	الأورام الغدية النخامية الكبيرة غير الوظيفية
تؤدي ناهضات الدوبامين عادة إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة.	الخط الأول: ناهضات الدوبامين.	الخط الثاني.	الخط الثاني.	الورم البرولاكتيني
لا تؤدي المعالجة الطبية بشكل فعال عليه إلى انكماش الأورام الغدية الكبيرة.	الخط الثاني: مضاهات السوماتوستاتين. ناهضات الدوبامين. مناهضات مستقبلية GH.	الخط الثاني.	الخط الأول.	ضخامة النهايات
تستخدم المعالجة الإشعاعية عند الأطفال. كما تستخدم لمنع متلازمة تكسون.	-	الخط الثاني.	الخط الأول.	داء كوشينغ
	-	الخط الثاني.	الخط الأول.	الورم القحطى البلعومي

إن كل العمليات الجراحية التي تجرى على النخامية تحمل في طياتها خطر أذية الوظيفة الغدية الصماوية السوية ويزداد هذا الخطر مع زيادة حجم الورم الأولي. أما المعالجة الإشعاعية فتحمل خطر قصور النخامية مدى الحياة (50-70٪ خلال السنوات العشرة الأولى) ولابد من إجراء اختبارات الوظيفة النخامية سنوياً. كذلك هناك قلق من المعالجة الإشعاعية التي توجه عبر الفصين الصدغيين حيث يمكن أن تؤدي إلى ضعف الوظيفة المعرفية Cognitive بل حتى يمكن أن تعرض الأورام الدماغية الأولية. لكن هذه التأثيرات الجانبية لم يتم قياسها وهي نادرة على الأرجح.

يتم متابعة الأورام غير الوظيفية عن طريق التصوير المتكرر بفواصل زمنية تعتمد على حجم الورم وعلى كون المعالجة الشعاعية قد أعطيت أم لا.

II. الورم البرولاكتيني PROLACTINOMA:

A. السبببات:

يعتبر ارتفاع مستويات بروتاكتين البلازما من الموجودات الشائعة وقد ينجم عن مجموعة متنوعة من الأسباب كما ذكر ذلك في (الجدول 48). ورغم أن القائمة طويلة فإنه من الممكن عادة الوصول إلى تشخيص افتراضي عن طريق القصة المرضية المأخوذة بدقة خاصة فيما يتعلق بالمعالجة الدوائية.

B. المظاهر السريرية:

يعتبر أعراض أول من لاحظ أن إفراز الحليب يترافق مع نقص وظيفة الغدد التناسلية. إن المظاهر الرئيسية مرض برولاكتين الدم هي ثر اللبن Galactorrhoea وقصور الغدد التناسلية، يؤدي قصور الغدد التناسلية عند النساء إلى انقطاع الحيض الثانوي ونُدرة الطمث أو النزف الحيضي والتأياض مع العقم. أما عند الرجال فيحدث نقص الشيق والعانة ونقص عدد مرات الحلاقة والنوم Lethargy. يتظاهر الرجال عادة بالأعراض في مرحلة متأخرة مقارنة مع النساء وهم أكثر ميلاً لأن يكون لديهم ورم غدي كبير.

كذلك فإن المرضى المصابين بالأورام الغدية الكبيرة قد يكون لديهم أي من المظاهر السريرية للأورام النخامية غير الوظيفية (راجع الشكل 24).

C. الاستقصاءات:

تم وصف الاستقصاءات تحت عنوان ثر اللبن في الصفحة 212، كما ذكرت المبادئ في (الجدول 42).

D. التدبير:

I. المعالجة الطبية:

إن المعالجة بناهضات الدوبامين سوف تعيد مستويات البرولاكتين إلى السواء مع عودة وظيفة الغدد التناسلية عند كل حالات مرض برولاكتين الدم تقريباً. إذا لم تسترجع وظيفة الغدد التناسلية رغم التخليص الفعال للبرولاكتين فعندها قد يكون هناك عوز مرافق في مواجهة الغدد التناسلية أو قد يكون ذلك بداية للإياس عند الإناث. يتوافر حالياً عدة ناهضات للدوبامين كما هو مبين في (الجدول 50).



الجدول 50: المعالجة بناهضات الدوبامين: الأدوية المستخدمة لعلاج الأورام البرولاكتينية.

المسائل	الفوائد	الجرعة الشهرية*	البروموكريبتين Bromocriptine
التأثيرات الجانبية الشبيهة بالإرغوتامين (الغثيان، الصداع، نقص ضغط الدم الوضعي، الإمساك). المطامعة المسببة بحسب الجرعات المتكررة.	متوافر للاستخدام حقناً، نصف عصره قصير، ومفيد في معالجة العقم. فعالية طويلة الأمد مثبتة.	2.5-15 مل/اليوم كل 8-12 ساعة.	
غير مناسب لمعالجة العقم.	طويل التأثير لذلك فإن الجرعات المنسية أقل أهمية. ذكر أن لديه تأثيرات جانبية شبيهة بالإرغوتامين قليلة.	250-1000 مكروغرام / الأسبوع. جرعات / الأسبوع.	الكاببرغولين Cabergoline
غير مختبر في الحمل.	دواء غير إرغوتاميني وله تأثيرات جانبية قليلة عند المرضى الذين لا يتعاملون الأدوية السابقة.	50-150 مكروغرام في اليوم. مرة واحدة يومياً.	الكيناغوليد Quinagolide
دواء قديم له تأثيرات جانبية تشبه البروموكريبتين. لم يعد يستخدم.			البيروغوليد Pergolide

* يتطور التحمل Tolerance للتأثيرات الجانبية. إن كل هذه الأدوية خاصة البروموكريبتين يجب أن تعطى بجرعة منخفضة وتزداد ببطء. إذا تم نسيان عدة جرعات من البروموكريبتين فإن العملية يجب أن تبدأ مرة أخرى.

تعمل المعالجة بناهضات الدوبامين لأن تكون معالجة طويلة الأمد عند أغلب المرضى، ومع ذلك فإنه من الممكن سحب البروموكريتين عند بعض المرضى المصابين بوزم غدي صغير بعد 10 سنوات من المعالجة دون أن يحدث نكس لفرط برولاكتين الدم. كذلك فإن كبت البرولاكتين في الأورام الغدية الصغيرة لا ضرورة له بعد الإطعام إلا إذا كان در اللبن مزعجاً، حيث يكون في هذه الحالة قصور الغدد التناسلية فيزيولوجياً ومن غير المحتمل بشكل كبير حدوث نمو الورم. أما عند المرضى المصابين بالأورام الغدية الكبيرة فإن سحب الأدوية لا يمكن أن يتم إلا بعد إجراء جراحة شافية أو معالجة إشعاعية وتحت المراقبة الدقيقة.

وبصورة عامة يجب على المرضى الذين لديهم زيادة البرولاكتين تجنب الأدوية التي تنبه البرولاكتين بما فيها الأسروجينات.

2. المعالجة الجراحية،

إن ناهضات الدوبامين لا تخفض مستويات البرولاكتين فحسب بل تؤدي إلى انكماش غالبية الأورام الغدية الكبيرة المفرزة للبرولاكتين، ولهذا فإن تخفيف الانضغاط جراحياً ليس ضرورياً عادة إلا إذا كان الورم الغدي الكبير كسياً. ومع ذلك يمكن عند المرضى الذين لا يتحملون ناهضات الدوبامين إزالة الأورام الغدية الصغيرة بشكل انتقائي بواسطة الجراحة عبر الوتدي مع معدل شفاء حوالي 80%. أما معدل الشفاء في الأورام الغدية الكبيرة فهو أخفض بشكل كبير.

3. المعالجة الإشعاعية Radiotherapy

قد يكون التشعيع الخارجي ضرورياً في بعض الأورام الغدية الكبيرة لمنع عودة نموها عند إيقاف ناهضات الدوبامين.

4. الحمل

إن فرط برولاكتين الدم يتظاهر غالباً بالعقم لذلك فإن المعالجة بناهضات الدوبامين يليها غالباً حدوث الحمل.

تتصح المريضات المصابات بالأورام الغدية الصغيرة بسحب البروموكريتين حالما يتم إثبات وجود الحمل (مثلاً باستخدام اختبار موجهات الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) البولية في اليوم الثالث من غياب الدورة). وعلى العكس فإن الأورام البرولاكتينية الكبيرة قد تتضخم بسرعة تحت تنبيه الأسروجين وهؤلاء المريضات يجب أن يتابعن المعالجة بناهضات الدوبامين ولابد من قياس مستويات البرولاكتين عندهن أثناء الحمل مع فحص الساعات اليضرية، وتتصح كل المريضات بإخبار الطبيب مباشرة عند حدوث صداع أو اضطراب في الرؤية.

III. ضخامة النهايات ACROMEGALY:

تتجم ضخامة النهايات عن إفراز هرمون النمو من ورم نخامي يكون عادة ورماً غدياً كبيراً Macroadenoma.

A. المظاهر السريرية:

إذا حدث فرط إفراز هرمون النمو قبل التحام المشاش فإن ذلك يؤدي لحدوث العملاقة Gigantism. أما إذا حدثت زيادة هرمون النمو عند البالغين بعد إنغلاق المشاش وهو أشيع فإن ذلك يؤدي لحدوث ضخامة النهايات.

وإنما بدأ قرط الإفراز في فترة المراهقة واستمر بعد البلوغ فإن كلا الحالتين قد تشتركان. إن المظاهر السريرية المبينة في (الجدول 51). وإن أشيع الشكاوي هي الصداع والتعرق.

يكون التقويم الإصابع حسب الخطة المبينة في (الشكل 24). قد تترافق الأورام الغدية الكبيرة مع اختلالات موضعية ناجمة عن تعدد الورم كما تترافق مع قصور التخامية.

B. الاستقصاءات:

يجب إثبات التشخيص السريري عن طريق قياس مستويات هرمون النمو أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر الشكل 26). تكبت مستويات هرمون النمو في البلازما عند الأشخاص الأسوياء إلى ما دون 2 ملي وحدة/ل. أما في حال ضخامة النهايات فإنها لا تكبت ويحدث عند 750٪ من المرضى ارتفاع تناقصي Paradoxical Rise. يجب استقصاء بقية الوظائف التخامية كما هو موصوف في (الجدول 42). وتكون مستويات البرولاكتين مرتفعة عند حوالي 30٪ من المرضى.

إن تشخيص ضخامة النهايات أكثر صعوبة عند المرضى الذين لديهم عوز الأنسولين سواء النمط الأول أو النمط الثاني طويل الأمد من الداء السكري حيث قد لا يحدث كبت لهرمون النمو بعد تحميل الغلوكوز عند هؤلاء المرضى بسبب الإفراز غير الكافي للأنسولين مما يؤدي إلى فشل الغلوكوز بتثبيبه إفراز ال-IGF-1 من الكبد.



الجدول 51: المظاهر السريرية لضخامة النهايات.

تبدلات الشحج الرخو،	• الاعتلال العضلي بضخامة النهايات.
• تسعد الجلد.	• الاعتلال العضلي.
• زيادة التعرق.	• متلازمة نفق الرسغ.
• الصداع.	• ظاهرة رينو متأخرة البداية.
• زيادة إنتاج الزهم.	• ضخامة الأضراس (مثل الدرقية والقلب والكبد).
• ضخامة الشفتين والأنف واللسان.	• زيادة سماكة وسادة القلب.
• ضخامة الأطراف:	
• اليدين الكبيرتان (صعوبة نزع الخواتم).	• القدمان الضخمتان (زيادة مقاس الحذاء).
التبدلات العظمية الأخرى:	
• نمو الفك السفلي - prognathism.	• الحداب Kyphosis.
• نمو الجمجمة - تبارز الحواف فوق الحاجب مع كبر الجيوب.	• التهاب المفاصل Osteoarthritis.
• الجيوب.	
التأثيرات الاستقلابية:	
• عدم تحمل الغلوكوز (75٪).	• قرط ضغط الدم (يترافق في 25٪ مع زيادة صوديوم الجسم).
• الداء السكري (70٪).	
الاختلالات طويلة الأمد:	
• الداء العصيدي (2-3 أضعاف الخطر النسبي).	• سرطان الكولون (2-3 أضعاف الخطر النسبي).

وإن الـ IGF-1 هو الذي يقوم بدوره بكميت إفراز هرمون النمو، إن هذا أمر هام لأن ضخامة النهايات يمكن أن تسبب الداء السكري عن طريق إثارة Exacerbating المقاومة للأنسولين. ولكن تكون مستويات IGF-1 منخفضة عند المرضى السكريين غير المصابين بضخامة النهايات في حين تكون هذه المستويات مرتفعة عند المرضى المصابين بضخامة النهايات.

يمكن أن تشمل الاختبارات الإضافية في ضخامة النهايات إجراء التحري عن الأورام الكولونية عن طريق تنظير الكولون (Colonoscopy).

C. التدبير:

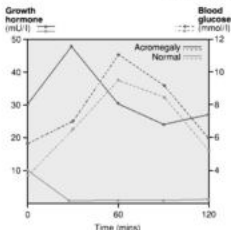
تم وصف الطرق العلاجية في الجدول 49.

1. المعالجة الجراحية:

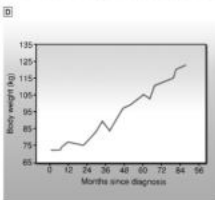
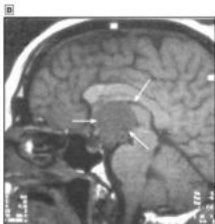
إن الجراحة عبر التوتدي هي الخط الأول في المعالجة عادة وقد تؤدي إلى شفاء زيادة هرمون النمو خاصة عند المرضى المصابين بالأورام الغدية الصغيرة، لكن الأشيع أن تؤدي الجراحة إلى إنقاص حجم الورم ويكمن الخط الثاني من المعالجة ضرورياً حسب التصوير بعد الجراحة ونتائج اختبار تحمل الجلوكوز.

2. المعالجة الإشعاعية:

تستخدم المعالجة الإشعاعية الخارجية عادة كخط ثان للمعالجة إذا استمرت ضخامة النهايات بعد الجراحة وذلك لإيقاف نمو الورم وتقليص مستويات هرمون النمو، لكن مستويات هرمون النمو تهبط ببطء (خلال عدة سنوات) إضافة لوجود خطر قصور النخامية.



الشكل 26: اختبارات تحمل الجلوكوز عند شخص سوي وعند مريض مصاب بضخامة النهايات مع قياس الجلوكوز الدم ومستوى هرمون النمو في البلازما. لاحظ أن إفراز هرمون النمو قد تم كبحه إلى ما دون 2 ملي وحدة/ل عند الشخص السليم في حين لم يكبح (ترافق أحياناً مع ارتفاع تناقصي) في ضخامة النهايات. كذلك قد يضعف تحمل الجلوكوز في ضخامة النهايات.



الشكل 27، الورم القحفي بالغومسي. A، يتظاهر هذا الورم الوطائي بشكل مميز عند المرضى الشبان. B و C، يكون هذا الورم غالباً كيسياً ومتكسماً كما يظهر ذلك في صورة المرنان MRI (الأسهم) وفي عينة التشريح المرضي. D، تتظاهر آفة الوطاء بالبوالة التنفعية وفقد حس الشبع مما يؤدي إلى كسب وزن شديد (راجع النص من أجل DDAVP).

3. المعالجة الطبية

تستخدم معظم المراكز المعالجة الطبية عند المرضى الذين يستمر لديهم ضخامة النهايات بعد الجراحة وذلك لإنقاص مستويات هرمون النمو إلى ما دون 5 ملي وحدة/ل (راجع جدول EBM). يمكن إيقاف المعالجة الطبية بعد عدة سنوات عند المرضى الذين تلقوا المعالجة الإشعاعية لأن إفراز هرمون النمو يستمر بالهبوط لعدة سنوات بعد تشعيع النخامة، يمكن إعطاء مضاهئات السوماتوستاتين Somatostatin (مثل الأوكترينوتيد Octreotide

أو اللانريوتيد (Lanreotide) على شكل حقن عضلية ببطيئة التحرر كل عدة أسابيع. وبشكل هام فإن الأوكترينويد لا يؤدي إلى التكمائش الأورام المفرزة لهرمون النمو بشكل يعول عليه. إن ناهضات الدوبامين أقل فعالية في تخفيض هرمون النمو لكن قد تكون مفيدة خاصة عند المرضى الذين لديهم زيادة مرافقة في البرولاكتين. وهناك تجارب مشجعة قد أجريت باستخدام مناهضات مستقبلية هرمون النمو (مثل البيكيتيسومات (Pegvisomant).

EBM

ضخامة النهايات – الأهداف العلاجية :

أظهرت معلومات المراقبة عند 1362 مريضاً مصاباً بضخامة النهايات وجود علاقة خطية بين مستويات هرمون النمو الوسطية أثناء المتابعة بعد المعالجة الجراحية أو الإشعاعية ومعدل الوفيات الناجمة عن سرطان الكولون والداء القلبي الوعائي. وإن المحافظة على مستوى هرمون النمو دون 5 ملى وحدة/ل ترافق مع نسبة بقيا موية. ولهذا السبب تستخدم المعالجة الطبية عند الضرورة عند معظم المرضى لإتقاص مستوى هرمون النمو إلى ما دون 5 ملى وحدة/ل.

IV. الورم القحضي البلعومي CRANIOPHARYNGIOMA :

إن الأورام القحفية البلعومية أورام سليمة تتطور على حساب خلية متوضعة في جيب راتكة Rathke's Pouch وقد تتوضع ضمن السرج التركي أو في المسافة فوق السرج وهو الأشيع. تكون هذه الأورام كيسية غالباً و/أو منكلسة (انظر الشكل 27) وهي تحدث بشكل أكثر شيوعاً عند الأشخاص الشبان مقارنة مع الأورام الغدية النخامية.

قد تتظاهر الأورام القحفية البلعومية بتأثيرات ناجمة عن الضغط على البنيات المجاورة أو بقصور النخامية أو بالنتلازمة الوطائية كما وصف لاحقاً، من النادر جداً الوصول إلى الأورام القحفية البلعومية عبر الوتدي وتشمل الجراحة إجراء حج التحف Craniotomy مع نسبة خطورة عالية نسبياً لحدوث أذية الوطاء والاختلاطات الأخرى. من غير المحتمل أن تكون الجراحة شافية وعادة ما تعطى المعالجة الإشعاعية رغم أن هناك شك في فعاليتها. إن الأورام القحفية البلعومية تنكس غالباً لسوء الحظ وتحتاج إلى إعادة الجراحة وتسبب بشكل أكيد مراضة معتبرة ناجمة عادة عن السمعة الوطائية و/أو قصور الرؤية.

مرض النخامية الخلفية والوطاء

HYPOTHALAMIC AND POSTERIOR PITUITARY DISEASE

إن أسباب المرض الوطائي مبينة في (الجدول 44). ورغم ترافق المرض الوطائي بشكل شائع مع خلل وظيفية النخامية الأمامية فإن هناك مظاهر سريرية تتعلق مباشرة بالوطاء والتي قد تتظاهر أحياناً لوحدها بشكل معزول. تشمل هذه المظاهر فرط الأكل Hyperphagia والسمعة (راجع الشكل 27) واضطراب تنظيم الحرارة مما يؤدي بشكل شائع إلى انخفاض الحرارة Hypothermia في المناخ المعتدل وإلى فرط الحرارة Hyperthermia في المناخ الاستوائي واضطرابات توازن الماء.

البوالة التفتية DIABETES INSIPIDUS:

هي مرض غير شائع يتميز بالإطراح المستمر لكميات غزيرة من بول معد - إضافة إلى العطش - يمكن تقسيم بوالة التفتية إلى البوالة التفتية القحفية Cerebral التي يكون فيها عوز في إنتاج ADH والبوالة التفتية كلوية المنشأ Nephrogenic التي لا تستجيب فيها النبيتات الكلوية للADH.

A. السبببات:

يبين (الجدول 52) أسباب البوالة التفتية.

B. المظاهر السريرية:

إن العطاش والبول هي أكثر الأعراض وضوحاً. قد يتبول المريض 5-20 ليتر أو أكثر من البول في الـ 24 ساعة ويكون هذا البول منخفض الكثافة التوعية والأسمولية. إذا كانت آلية العطش سليمة عند المريض وكان المريض واعياً ويستطيع الوصول إلى السوائل القموية فعندها يمكن له أن يحافظ على مدخول كافٍ من السوائل، ولكن عند المريض غير الواعي أو المريض الذي لديه أذية في مركز العطش الوطائي فإن البوالة التفتية قد تكون معيثة. إذا وجد عوز مرافق في الكورتيزول فإن البوالة التفتية قد لا تتظاهر حتى تعطى معالجة الإعاضة بالقشرانيات السكرية. يشمل التشخيص التفريقي الداء السكري والعطاش الأولي Primary Polydipsia وهو حالة تشاهد غالباً عند المرضى المصابين بعرض نفسي مثبت.

C. الاستقصاءات:

يتم إثبات البوالة التفتية إذا كانت أسمولية البلازما مرتفعة (أي كانت أعلى من 300 ميلي أوزمول/كغ) وكان ADH غير قابل للقياس في المصل أو كان البول غير مركّز بشكل كبير (أي أقل من 660 ميلي أوزمول/كغ).

الجدول 52: أسباب البوالة التفتية.

القحفية:	
أفة وظيفية أو أفة علوية في السويقة الخلفية.	العيب الوراثي:
• أمثلة على ذلك الورم القحفي البعوضي، أذية الرأس، الجراحة، كثرة المنسجات بخلية لانغرهانس، الساركويد، ورم النخامية مع امتداد فوق السرج، التهاب السحايا القاعدية، التهاب الدماغ.	• السائد.
• محبوسة السبب.	• المتلحي (متلازمة DIDMOAD - مشاركة البوالة التفتية مع الداء السكري والضمور البصري والصمم).
كلوية المنشأ:	
العيب الوراثي:	المعالجة الدوائية:
• المتلحي المرتبط بالجنس.	• الليثيوم.
• الداء السيستيني Cystinosis.	• الديميكلوسيكلين Demeclocycline.
• المشدود الاستقلابي.	• التسمم.
• نقص بوتاسيوم الدم.	• المعادن الثقيلة.
• فرط كالسيوم الدم.	

وفي بعض الأحيان يمكن إثبات التشخيص بواسطة العينات العشوائية المتزامنة من البول والدم أو يمكن نفي التشخيص بإظهار وجود أوسمولالية للبول تتجاوز 600 ميلي أوزمول/كغ. وفي معظم الحالات نحتاج لإجراء اختبار يناميكي. تستخدم معظم المراكز اختبار الحرمان من الماء Water Deprivation Test الذي وصف في (الجدول 53). ويمكن كاختبار بديل لسريب المحلول الملحي مفرط الحلوة (المحلول الملحي 5٪) وقياس إقترار الADH استجابة لزيادة أوسمولالية البلازما. يمكن أيضاً تقييم العطش أثناء هذه الاختبارات باستخدام المقياس البصري التماثلي Visual Analogue Scale.

يجب تقييم وثيقة النخامة الأمامية والنشروع فوق السرجي عند المرضى المصابين بالبوالفة النخاعية القحفية كما أشير لذلك في (الجدول 42).

قد يكون البول في العطش الأولي معدداً بشدة بسبب الإدرار المزمن الذي يستنزف مدروج الذوائب Solute Gradient عبر عروة هائلة. لكن أوسمولالية البلازما تكون منخفضة وليست مرتفعة. يجب عدم إعطاء الDDAVP (انظر لاحقاً) للمرضى المصابين بالعطش الأولي لأنه سوف يمنع إطرار الماء ويعرض لخطر التسمم المائي الشديد إذا استمر المريض بشرب السوائل بشكل زائد.

إن الاختبارات الأخرى المناسبة في البوالفة النخاعية كلوية المنشأ تشمل كهارل البلازما والكالسيوم واستقصاء السبيل البولي (راجع الفصلين 9 و 14).



الجدول 53، اختبار الحرمان من الماء.

الاستخدام:

لتأكيد تشخيص البوالفة النخاعية وتفريق الأسباب كلوية المنشأ عن الأسباب القحفية.

البروتوكول:

- عدم تناول الشاي أو القهوة أو التدخين في يوم الاختبار.
- تناول السوائل بحرية حتى الساعة السابعة والنصف من صباح يوم الاختبار لكن يجب تنبيه المرضى إلى عدم شرب سوائل إضافية استباقياً للحرمان من السوائل.
- الامتناع عن السوائل من الساعة السابعة والنصف صباحاً.
- الحضور في الساعة الثامنة والنصف من أجل وزن الجسم وقياس أوسمولالية البول والبلازما.
- تسجيل وزن الجسم وحجم البول وأوسمولالية البول والبلازما ونتيجة العطش على المقياس البصري التماثلي كل ساعتين لمدة 8 ساعات.
- إيقاف الاختبار إذا فقد المريض ٪3 من وزن الجسم.
- إذا وصلت أوسمولالية البلازما إلى أكثر من 300 ميلي أوزمول/كغ وأوسمولالية البول دون 660 ميلي أوزمول/كغ عندها يعطى الDDAVP (راجع النص) بجرعة 2 ميكروغرام عضلياً.

التفسير:

- يتم إثبات البوالفة النخاعية إذا كانت أوسمولالية البلازما أكثر من 300 ميلي أوزمول/كغ مع أوسمولالية البول دون 660 ميلي أوزمول/كغ.
- يتم إثبات البوالفة النخاعية القحفية إذا ارتفعت أوسمولالية البول إلى أكثر من 660 ميلي أوزمول/كغ بعد إعطاء الDDAVP.
- يتم إثبات البوالفة النخاعية كلوية المنشأ إذا لم يؤد إعطاء الDDAVP إلى تكثيف البول.

D. التدبير:

تكون معالجة البوالة التفهة الفحفية بواسطة الديس- أمينو - ديس - أسبارتات أرجنين فازوبريسين (الديسموبريسين (DDAVP, Desmopressin). وهو مضاهئ للADH ذو نصف عمر طويل. يتحسن البوال في البوالة التفهة كلوية المنشأ بالمدرات الثيازيدية (مثل البندروفلوميثايزيد Bendroflumethiazide (بندروفلوزيد Bendrofluazide) بجرعة 2.5 - 5 ملغ/اليوم) والأميلوريد (Amiloride) (5-10 ملغ/اليوم) والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (مثل الإندوميتاسين 15 ملغ كل 8 ساعات) رغم أن الأدوية الأخيرة تحمل في طياتها خطر إنقاص معدل الرشح الكبي.

DDAVP

يعطى الDDAVP عادة عن طريق الفشاء المخاطي للأنف إما بواسطة بخاخ الجرعة المعاييرة Metered dose spray أو باستخدام جهاز الضبوب اليدوي Manual Aerosol Device. كذلك يتوافر على شكل أقراص رغم أن الجاهزية الحيوية للبيثيدات بعد الإعطاء الفموي منخفض جداً ولا يمكن التنبؤ به نوعاً ما. يعطى الDDAVP للمريض المصاب بالغثبان عن طريق الحقن العضلي، أما جرعة الDDAVP الضرورية لحفظ توازن الماء عند المريض فيجب أن تحدد بقياس تراكيز صوديوم البلازما و/أو الأوسمولالية. إن الخطر الرئيسي هو المعالجة الزائدة التي تؤدي إلى التسمم المائي ونقص صوديوم الدم. تؤدي المعالجة الناقصة إلى العطش وبالتالي حدوث زيادة معاوضة في مدخول السوائل عند المريض الواعي. إن الجرعة المثالية تمنع البوال الليلي لكنها تسمح بحدوث البوال من وقت لآخر قبل الجرعة القادمة (مثلاً جرعة الDDAVP الأنفي 5 ميكروغرام في الصباح و 10 ميكروغرام في الليل).

قضايا عند المرضى المسنين:**الغدة النخامية والوطاء.**

- إن أورام النخامية بطيئة النمو. وقد لا تكون المعالجة ضرورية عند المرضى الذين لا يشكون من خلل الوظيفة البصرية.
- قد لا يعبر المرضى المسنون المظاهر المبكرة للمرض النخامي (مثل انقطاع الحيض وفر اللبن وخلل الوظيفة الجنسية) ويميلون لأن يتظاهروا بشكل متأخر بأورام نخامية كبيرة مع خلل الوظيفة البصرية.
- إن فرط بروتاكتين الدم الشاجع عن ورم غدي صغير أقل خطورة بعد الإيلاس حيث يحدث قصور الغدد التناسلية الفيزيولوجي في هذه الفترة على أي حال، ولكن يجب معالجة الأورام الغدية الكبيرة بشكل فعال في كل الأعمار.
- يهبط إفراز هرمون النمو مع العمر ويؤدي ذلك أحياناً إلى عوز واضح في هرمون النمو كيميالياً حيويًا. وهذا الأمر لا يجب اختباره إلا إذا استلزم ذلك سريريًا (راجع الجدول 42).