



המינהל לתקשוב טכנולוגיה ומערכות מידע
משרד החינוך

מדעי הבראות אנדוקריןולוגיה

תכנית הלימודים במדעי הבראות 70% - קליניקות



עדכון תכנית הלימודים וכתיבה

ציפי עמית וטובה אגוז

יעוץ אקדמי מדעי

פרופ' אילן קראוזה

ייעוץ דידקטי

מפמ"רית המגמה, ד"ר פנינה הירש

עורכת תוכן

חיה קול-אל אייכנראנד

עריכה גרפית

דגנית סטנייצקי

איורים

אורי קם-תור

ניהול, ריכוז והפקה

גב' רעות מידד, רשת עמל

גוף מבצע

רשת עמל

תמונת השער: Nerthuz/shutterstock.com

© כל הזכויות שמורות למשרד החינוך

5.....	מבוא
6.....	הבלוטות העיקריות במערכת ההורמונלית

1 | בלוטת ההיפופיזה (Hypophysis) 8

8.....	1.1 הורמון הגדילה (Growth Hormone, GH)
10.....	1.1.1 הפרשת יתר של הורמון הגדילה: אקרומגליה (Acromegaly) וענקות (Gigantism)
13.....	1.1.2 מחסור בהורמון הגדילה: האטת הגדילה וננסות
16.....	1.2 פרולקטינומה
19.....	1.3 סוכרת תפלה (Diabetes Insipidus, DI)
21.....	ביבליוגרפיה
22	פעילויות

2 | בלוטת התריס (בלוטת המגן) – Thyroid Gland 27

27	מבוא
30	2.1 פעילות יתר של בלוטת התריס – Hyperthyroidism
34	2.2 תת-פעילות של בלוטת התריס – Hypothyroidism
39	פעילויות

3 | בלוטות יותרת התריס – Parathyroid Glands 42

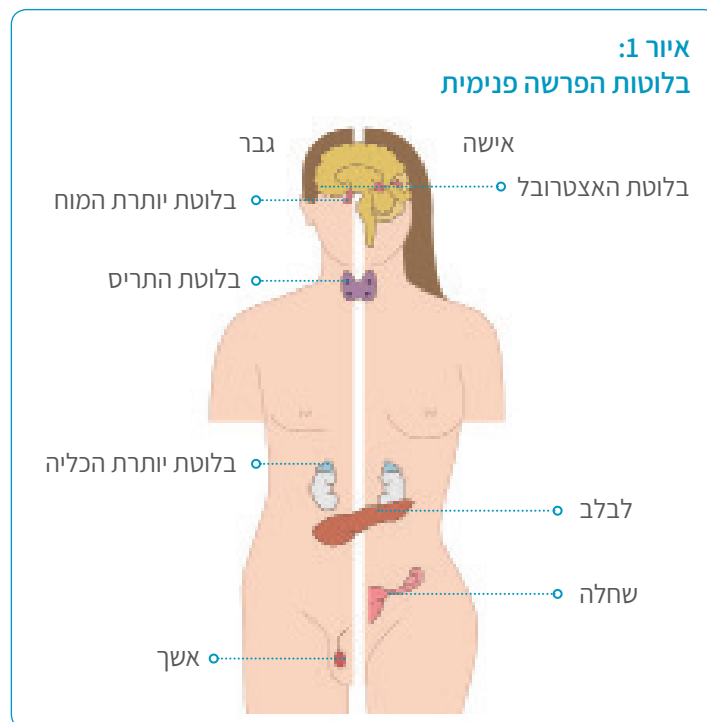
42	מבוא
44	3.1 פעילות יתר של בלוטות יותרת התריס – Hyperparathyroidism
47	3.2 תת-פעילות של בלוטות יותרת התריס – Hypoparathyroidism
52	ביבליוגרפיה

4 | בלוטות יותרת הכליה – Glands Adrenal 55

55	מבוא
58	4.1 תסמונת קושינג – Cushing's syndrome
62	4.2 מחלת אדיסון – Addison's disease
65	ביבליוגרפיה
66	פעילויות

70	 מבוא
71	 אינסולין – Insulin
72	 גלוקגון – Glucagon
74	 מחלת הסוכרת – Diabetes Mellitus
74	 5.1.1 סוכרת מסוג 1 – Diabetes Mellitus Type 1
78	 5.1.2 סוכרת מסוג 2 – Diabetes Mellitus Type 2
83	 5.1.3 סוכרת היריון
85	 5.1.4 טרום-סוכרת – Prediabetes
87	 ביבליוגרפיה
88	 פעילויות

מבוא



- **המערכת ההורמונלית (המערכת האנדוקרינית/מערכת ההפרשה הפנימית):** המערכת ההורמונלית היא מערכת של בלוטות ואיברים בגוף המפרישה הורמונים למערכת הדם. מערכת זו מפקחת על תהליכים מרכזיים בגוף, ובהם חילוף החומרים, הגדילה, ההתפתחות וההתבגרות, וכן תהליכים הנובעים ממערכת העצבים – התמודדות עם מצבים מאיימים, כגון סכנות ולחץ נפשי. מושגים חופפים: **המערכת האנדוקרינית, מערכת ההפרשה הפנימית.**
- **הורמונים:** ההורמונים הם חומרים כימיים הנקשרים ספציפית לקולטן מסוים הממוקם על פני תאי המטרה או בתוכם. בדרך זו מפעילים ההורמונים תגובת שרשרת שמחוללת את התוצאה הסופית. תוצאה זו יכולה להיות קצרת טווח, כגון ספיגת גלוקוז, או ארוכת טווח, בתהליך מתמשך, כגון ההתבגרות המינית. ההורמונים מגיעים לאיברי המטרה שלהם באמצעות הפרשתם דרך מערכת הדם.

הבלוטות העיקריות במערכת ההורמונלית

א. **היפותלמוס (Hypothalamus):** ההיפותלמוס מהווה בין השאר בלוטה עצבית-הורמונלית (ניורו-אנדוקרינית), המורכבת מניורונים וממוקמת במוח הביניים (Diencephalon). הוא מתפקד כמרכז הפעלה ותיאום של הפעילות ההורמונלית באמצעות שליטתו בהפרשות בלוטת יותרת המוח. בלוטת ההיפותלמוס מכילה מרכזים רבים וחשובים נוספים, המפעילים ומווסתים את טמפרטורת הגוף, הרעב, הצמא והתפקוד המיני. בלוטה זו קשורה גם בפעילות הרגשית, בשינה ובפעילות מערכת העצבים האוטונומית. ניורטרנסמיטורים (מוליכים עצביים) המופרשים מחלקים שונים במוח, ובעיקר דופאמין, נוראפינפרין ואפינפרין, משפיעים על פעילות ההיפותלמוס.

ב. **בלוטת יותרת המוח (היפופיזה, Pituitary gland):** הבלוטה ההורמונלית העיקרית בגוף. ממוקמת בבסיס הגולגולת, מתחת להיפותלמוס, מעל מערות האף, ומורכבת משתי אונות: קדמית, **אדנוהיפופיזה (Adenohypophysis)**, ואחורית, קטנה יותר, **ניורוהיפופיזה (Neurohypophysis)**. **גזע ההיפופיזה** נמצא מעליה ומחבר אותה להיפותלמוס, שמווסת את פעילותה של ההיפופיזה באמצעות **הורמונים היפותלמיים (Hypothalamic Hormones)**, או **הורמונים משחררים (Releasing Hormones)**. המקור האמבריונלי של כל אחת משתי אונות ההיפופיזה שונה: האונה הקדמית התפתחה מהאקטודרם, ואילו האונה האחורית התפתחה ישירות מההיפותלמוס, ובנויה מהמשך ישיר של ניורונים שמקורם בהיפותלמוס. ההיפופיזה אחראית להפרשתם של שני סוגי הורמונים:

(1) **הורמונים טרופיים: האונה הקדמית** של ההיפופיזה (אדנוהיפופיזה) מפרישה הורמונים טרופיים אלה:

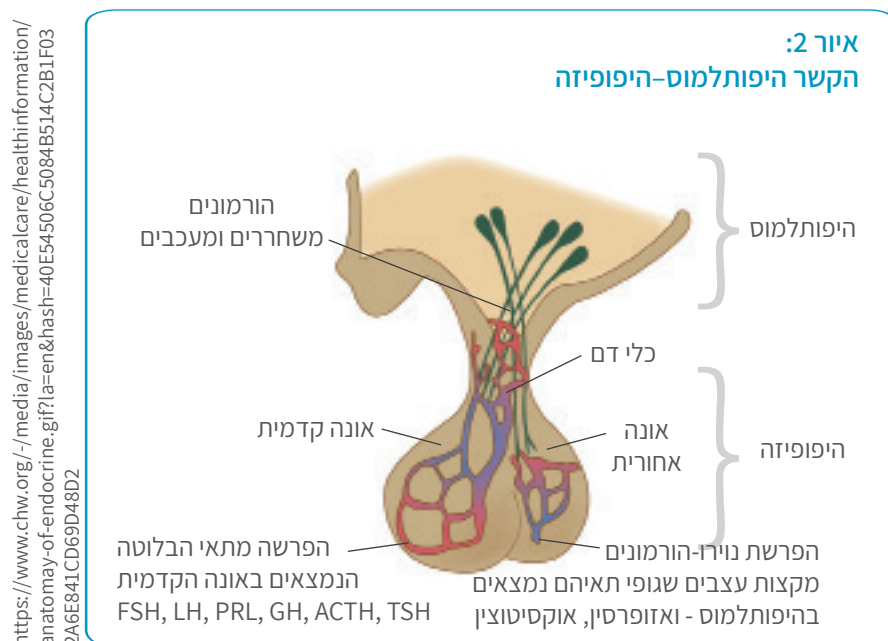
- **הורמון מעורר בלוטת תריס (Thyroid Stimulating Hormone, TSH):**
- **הורמון אדרנוקורטיקוטרופי (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH):** מעורר את בלוטות יותרת הכליה (בלוטות האדרנל).
- **הורמון משחרר גונאדוטרופינים (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH):** איבר המטרה שלו הוא בלוטת יותרת המוח הקדמית (אדנוהיפופיזה), המפרישה בתגובה אל מחזור הדם שני סוגים של הורמונים גונאדוטרופינים בעלי השפעה על מערכת הרבייה – הורמון מגרה זקיק (Follicle Stimulating Hormone, FSH) והורמון מעורר ביוץ (Luteinizing Hormone, LH).
- **ליפוטרופין (Lipotropin):** דמוי הורמון שתפקידו לגרות מאגרי שומן בגוף ולהעבירם למחזור הדם.
- **הורמון מגרה מלנוציט (Melanocyte Stimulating Hormone, MSH):** מגרה פיזור מלנוציטים בעור המייצרים את הפיגמנט מלנין.

האונה האחורית של ההיפופיזה (ניורוהיפופיזה) מפרישה הורמון נוגד השתנה (ADH, Anti-Diuretic Hormone) הנקרא גם ואזופרסין או אוקסיטוצין. הורמון זה מיוצר בהיפותלמוס ומאוחסן בהיפופיזה עד לשחרורו.

ההיפופיזה מווסתת את פעילותן של בלוטות אנדוקריניות היקפיות (פריפריאליות):

- **בלוטת התריס (בלוטת המגן, Thyroid gland):** מפרישה הורמונים שהעיקרי שבהם הוא תירוקסין (T_4 , Thyroxine). פעילות הבלוטה מווסתת על ידי הורמון מגרה בלוטת התריס (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) שמפרישה האונה הקדמית של ההיפופיזה (אדנוהיפופיזה).
- **בלוטות יותרת הכליה (Adrenal gland):** שתי בלוטות אלה, בלוטה אחת מעל כל כליה, מפרישות הורמוני מין, אדרנלין (Epinephrine), קורטיזול ועוד. בלוטות האדרנל מורכבות מליבה (Medulla) ומקליפה (Cortex), ופעילותן מווסתת על ידי הורמון האדרנוקורטיקוטרופי (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) המופרש מהאדנוהיפופיזה.

- **אשכים (Testis):** מפרישים את ההורמון הזכרי טסטוסטרון (Testosterone), שהוא הורמון סטרואיד המשתייך לקבוצת ההורמונים האנדרוגניים.
- **שחלות (Ovaries):** מפרישות את ההורמון הסטרואיד הנקבי אסטרוגן (Estrogen). הפרשת הורמוני האשכים והשחלות מווסתת על ידי שני ההורמונים הגונדוטרופיים – הורמון מגרה זקיך (Follicle Stimulating Hormone, FSH) והורמון מעורר ביוך (Luteinizing Hormone, LH) – המופרשים מהאונה הקדמית של ההיפופיזה (אדנוהיפופיזה).
- (2) **הורמונים סומאטיים: האונה הקדמית** של ההיפופיזה (אדנוהיפופיזה) מפרישה הורמונים סומאטיים אלה:
 - **הורמון גדילה (Growth Hormone, GH):** מעודד תהליכים גופניים של גדילה והתפתחות.
 - **פרולקטין (Prolactin, PRL):** נקרא גם הורמון החלב, שכן הוא משפיע על הכנת השדיים להפרשת חלב ולהנקה. פעולת ההנקה מגבירה את הפרשת הפרולקטין, וכך מגבירה את ייצור החלב והפרשתו, במנגנון של משוב חיובי. לפרולקטין תפקידים נוספים הקשורים ברובם במערכת המין והרבייה.
- האונה האחורית** (ניירוהיפופיזה) מפרישה הורמונים סומאטיים אלה:
 - **אוקסיטוצין (Oxytocin):** הורמון זה אחראי להתכווצות שריר הרחם במהלך הלידה, וכך מזרז את התקדמותה. אוקסיטוצין אף מעורר את זרימת החלב מצינורות החלב בשד אל פיו של התינוק היונק. להורמון זה תפקידים נוספים גם במערכת המין.
 - **הורמון נוגד השתנה (Antidiuretic Hormone, ADH):** מווסת את מאזן הנוזלים בגוף.



1 | בלוטת יותרת המוח Hypophysis

1.1 | הורמון הגדילה (Growth Hormone, GH)

מבוא

הורמון הגדילה (Growth Hormone, GH) מופרש מבלוטת יותרת המוח (Hypophysis) הקדמית – האדנוהיפופיזה. ההיפופיזה נמצאת מאחורי הכיזמה האופטית (תצלובת הראייה) במוח, על שקע גרמי בגולגולת המכונה "האוכף הטורקי".

הפרשת הורמון הגדילה תלוית גיל:

בתקופות של צמיחה לגובה, בילדות ובגיל ההתבגרות, הרמה המופרשת גבוהה יחסית. הרמה הגבוהה ביותר המופרשת היא בגיל ההתבגרות, לצד הפרשה של IGF-1 (Insulin like Growth Factor-1), גורם גדילה דמוי אינסולין, המשמש מתווך ומוציא לפועל של השפעות הורמון הגדילה, ומיוצר בהשפעת הורמון הגדילה בעיקר בכבד, אך גם ברקמות גוף רבות אחרות. באמצעותו מועברים לתאים מסרים המאפשרים את השפעת הורמון הגדילה. השפעתו של IGF-1 על הפרשת הורמון הגדילה היא באמצעות היזון חוזר שלילי: רמה גבוהה של IGF-1 מעכבת את הפרשת הורמון הגדילה. רמת ה-IGF-1 יורדת במצבים של צום ותת-תזונה. הרמה הממוצעת של הורמון הגדילה מגיעה בשיאה לכדי 5-12 ננוגרם למ"ל, ובהשפעתו נצברת ונשמרת מסת העצם. בתום גיל ההתבגרות פוחתת הפרשת הורמון בהדרגה, עד לרמה ממוצעת של 0.5-1 ננוגרם למ"ל. לאחר העשור השני לחיים פוחתת הכמות המופרשת בכ-10%-15% בכל עשור, לעתים קרובות עד כדי העדר מוחלט של הפרשה.

מנגנון ההשפעה של הורמון הגדילה:

הורמון הגדילה נקשר לקולטנים המצויים על גבי ממברנות התאים בכבד, בכליות ובשרירים. קשירת הורמון לקולטנים משחררת את מעודד הגדילה IGF-1 (גורם גדילה דמוי אינסולין) למחזור הדם. גורם הגדילה מעורר את התאים הסומאטיים, לדוגמה השרירים, לגדילה ולהתחלקות וכן משפיע על צמיחת הסחוסים ורקמות החיבור.

מנגנוני ההשפעה האנאבוליים של הורמון הגדילה

הורמון הגדילה הוא הורמון אנאבולי, כלומר בעל השפעות המעודדות תהליכי בנייה, התפתחות גופנית וגדילה. הוא משפיע על בניית רקמות, מעלה את רמת החומצות האמיניות בדם, מעודד ייצור חלבונים בתאים, מעורר תהליכים המגבירים את מסת השריר, ומווסת את צמיחת העצמות והשרירים. כל זאת באמצעות גורם גדילה דמוי אינסולין (IGF-1) המוציא לפועל את **תפקידיו של הורמון הגדילה:**

1. **מסייע ביצירת חלבונים ובמניעת פירוקם:** בתיווך IGF-1, נקלטות חומצות אמינו ונעשית סינתזת חלבונים. בהשפעת הורמון הגדילה אף מופחתים תהליכי חמצון חלבונים בשריר וברקמות אחרות.
2. **ממלא תפקיד מפתח בהתפתחות השרירים:** בתיווך גורם הגדילה IGF-1, מגביר הורמון הגדילה את מסת השריר על ידי עידוד התרבותם של תאים מיובלסטיים.
3. **שומר על רמת הגלוקוז בדם:** (א) משפיע בכבד על פירוק פוליסכרידים (רב-סוכרים) לגלוקוז (חד-סוכרים). החד-סוכרים חוזרים לזרם הדם וכך מעלים את רמת הגלוקוז בדם. הורמון הגדילה אף מעודד יצירת גלוקוז בכבד מחומצות שומן ומחומצות אמיניות, בתהליכי גלוקונאוגנזה (Gluconeogenesis), ומעודד את פירוק הגליקוגן לגלוקוז בתהליך גליקוגנוליזה (Glycogenolysis). השפעות אלה תורמות להעלאה של רמת הגלוקוז בדם (היפרגליקמיה); (ב) מדכא את יכולת האינסולין לעודד קליטת גלוקוז ברקמות ההיקפיות – פעילות נוגדת אינסולין. מדובר בהשפעה הפוכה (אנטגוניסטית) לפעולת האינסולין המפחית את רמת הגלוקוז בדם (היפוגליקמיה).
4. **מעודד פירוק שומנים (ליפוליזה) בדם:** חשיפה ממושכת של תאי שומן להורמון הגדילה תורמת לעידוד הפירוק של רקמת השומן בדם, וכך מושגת עלייה ברמת חומצות השומן החופשיות והגליצרול בדם. בתהליך הליפוליזה ההורמון נקשר לקולטנים שעל תאי השומן, וממריץ שחרור של חומצות שומן חופשיות לדם.
5. **מסייע בחיזוק רקמת העצם:** הורמון הגדילה מגביר אצירת סידן (קלציום), ומחזק את תהליך המינרליזציה של העצמות. בתיווך גורם הגדילה IGF-1 הורמון הגדילה ממריץ את התרבותם של התאים יוצרי העצם (אוסטאובלסטים) והתאים יוצרי הסחוס (כונדרוציטים), ואלה מתפתחים לבסוף לתאי עצם. מחסור בהורמון גדילה כרוך בירידה במינרליזציה ובצפיפות העצם.
6. **מעודד את ההתפתחות המינית:** בעקבות ההשפעות של הורמון הגדילה על תהליכי הסינתזה בגוף מתפתחים גם איברי מערכת המין.
7. **מגביר את תפוקת הלב והכליות:** הורמון הגדילה מגביר את תהליכי הסינתזה של החלבונים והגלוקוז בגוף, וכן מגביר את תהליכי הפקת האנרגיה. בעקבות זאת, עולה תפוקת הלב. העלייה בתפוקת הלב מזרימה יותר דם אל הכליות וכך מגבירה את פעילות הכליות.

הבקרה על הורמון הגדילה נעשית בכמה דרכים:

תהליך הבקרה והוויסות של הורמון הגדילה מוצאו בהיפותלמוס, המפריש לתוך וריד השער של ההיפופיזה הורמון מגרה הפרשה והורמון מעכב הפרשה. שני הורמונים אלה מווסתים בשיווי משקל ביניהם את רמת ההורמון בדם. הורמון הגדילה מופרש בהשפעת ההורמון המשחרר הורמון גדילה (Growth Hormone Releasing Hormone, GHRH) הממוקם בהיפותלמוס. הפרשתו מווסתת על ידי ההורמון סומאטוסטטין, שנקרא הורמון מעכב הורמון גדילה (Growth Hormone Inhibiting Hormone, GHIH). הפרשתם של שני הורמונים אלה (GHRH ו-GHIH) מושפעת מגורמים פיזיולוגיים רבים, ובראשם פעילות גופנית, תזונה, מצבי לחץ ומתח (עקה, Stress) ושינה, וכן ממעכבים כגון חומצות שומן חופשיות.

גם רמה גבוהה של הורמון הגדילה עצמו בדם מעכבת את הפרשתו, וזאת על ידי מנגנון משוב שלילי. בקרת הורמון הגדילה מושפעת ממצבים רבים נוספים:

- **מצב של רעב** מגביר את הפרשת הורמון הגדילה, ואכילה תורמת לדיכוי ההפרשה.
- **רמה גבוהה של גלוקוז** בדם מדכאת את הפרשת הורמון הגדילה.
- **מאמץ גופני** הדורש אנרגיה רבה וזמינה מעודד הפרשה של הורמון הגדילה, ובעקבות זאת פירוק מוגבר של שומנים וגליקוגן.
- **עלייה ברמת החומצות האמיניות** החופשיות בדם משפיעה על הפרשת הורמון הגדילה, ותורמת להחדרתו לתאים.
- **עלייה ברמת חומצות השומן** בדם קשורה בירידה בהפרשת הורמון הגדילה.

לוחית גדילה (הלוחית האפיפיזיאלית, Epiphyseal plate): צמיחתו של האדם לגובה תלויה בגדילת עצמותיו הארוכות. עצמות אלה גדלות על ידי התארכות באזור סחוסי הקרוב לקצה שלהן, ונקרא לוחית הגדילה. לאחר שאדם מגיע לשיא גובהו, נסגרות לוחיות הגדילה, וצמיחת העצמות נפסקת. המונח לוחית גדילה ישמש בהמשך הפרק כדי להצביע על אחד התנאים ההכרחיים לאפשרות לצמוח לגובה.

1.1.1 | הפרשת יתר של הורמון הגדילה: אקרומגליה (Acromegaly) וענקות (Gigantism)

הגדרה

ענקות (Gigantism) ואקרומגליה (Acromegaly) הן תוצאות דומות של אותו גורם – עודף ברמת הורמון הגדילה המופרש לדם. ההבדל בין שתי התופעות מתבטא בעיתוי ההפרשה העודפת של הורמון הגדילה, ובהתאם – שלב הופעתן של הענקות או האקרומגליה במשך החיים. רמה עודפת של הורמון גדילה בגיל צעיר, תוצאתה היא ענקות, ואילו אקרומגליה היא תוצאה של רמה עודפת בגיל מבוגר.

ענקות או קומה גבוהה

המחלה מתפתחת עקב עודף בהורמון הגדילה בעיתוי שלפני סיום תקופת הצמיחה וההתבגרות, כשלוחיות הגדילה בעצמות עדיין פעילות. המאפיינים הבולטים של המחלה הם צמיחת יתר לגובה. מקובל להחשיב אדם לענק אם גובהו מעבר ל-2.13 מטרים, וגדילתו מתאפיינת בחוסר פרופורציה של חלק מאיברי הגוף ובהתארכות קצות הגוף.

אפידמיולוגיה

ענקות היא מחלה נדירה ביותר, ולפי נתונים מארה"ב, שכיחותה גבוהה בגברים פי שניים מאשר בנשים.

סימנים ותסמינים

ענקות מתאפיינת בתסמינים ובסימנים רבים, ובהם:

1. צמיחה קיצונית ובלתי מבוקרת לגובה
2. מבנה גוף מאורך מאוד
3. ראש חריג בממדיו ובפרופורציות שלו
4. כפות ידיים וכפות רגליים חריגות בגודלן
5. קשיי ראייה
6. כאבי ראש
7. בחילה

אטיולוגיה

1. מחלת הענקות נגרמת בנוכחות רמות IGF-1 הגבוהות מאלה של הורמון הגדילה. רמה חריגה זו של גורם הגדילה IGF-1 אחראית לליקויים מטאבוליים אופייניים, ובכלל זה היפרגליקמיה.
2. ענקות בגיל הילדות עלולה להיגרם בגלל אדנומה (גידול שפיר) של בלוטת יותרת המוח, אם כי מדובר בגורם נדיר ביותר בתקופת הילדות. הגידול מעורר הפרשה עודפת וחריגה של הורמון הגדילה, ובעקבות זאת נגרמת גדילה חריגה ובלתי מבוקרת של איברי הגוף. מחלה זו נקראת ענקות היפופיזאלית. סיבה זו אופיינית ביותר לאקרומגליה (ר' להלן בסעיף אקרומגליה, האטיולוגיה של המחלה).

פתופיזיולוגיה

בילדים, לוחיות הגדילה (Epiphyseal plate) עדיין פתוחות, ולעצמות הארוכות עדיין יש פוטנציאל צמיחה. לפיכך, רמה חריגה של הורמון גדילה תעודד התארכות מהירה ויוצאת דופן של העצמות הארוכות. התוצאה שתתקבל היא ענקות. אם עודף הורמון גדילה מופרש לאחר סגירת לוחיות הגדילה, בגילאים מבוגרים, הוא לא יוכל להשפיע עוד על הצמיחה לגובה, אלא יחולל שינויים בלתי מבוקרים אחרים, כפי שיוצג להלן בדיון על מחלת אקרומגליה.

אקרומגליה

אפידמיולוגיה

אקרומגליה היא מחלה נדירה. שכיחותה היא בשיעור של 40-70 חולים למיליון איש, והיא מתגלה בדרך כלל בבני 30-50 שנה. בחלוקה מגדרית, מדובר בשכיחות דומה בגברים ובנשים.

סימנים ותסמינים

השינוי במראה החיצוני בקרב הלוקים במחלה הוא איטי למדי, ומתרחש במשך שנים. לכן, לעתים קרובות רק בהשוואת המראה הנוכחי של החולה עם תמונות שלו מן העבר ניכרים השינויים.

בתמונה שלפניכם מוצגים פנים אופייניים להסתמנות של אקרומגליה במבוגר:

1. העור מעובה ושומני

2. תווי הפנים מעוותים ומאורכים עקב צמיחת הלסת והתבלטותה

3. גשר האף והמצח מורחבים

4. השפתיים מוגדלות ומעובות

5. עצמות הלחיים בולטות

סימנים אופייניים אחרים למחלה הם:

1. גדילה חריגה של כפות הידיים וכפות הרגליים

2. קול עמוק באופן חריג

3. הזעת יתר

4. כאבי מפרקים

5. ירידה בתפקוד המיני

6. סיכון מוגבר לסוכרת סוג 2 וליתר לחץ דם

7. שיעור תמותה מוגבר ממחלות לב וכלי דם נלוות

תמונה 1:
הסתמנות של מחלת אקרומגליה (Acromegaly) –
מראה פנים אופייני



מאת לא ידוע
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=13588943

אטיולוגיה

אדנומה של התאים הסומאטוטרופיים באדנוהיפופיזה היא הגורם השכיח ביותר לייצור עודף של הורמון הגדילה בגיל מבוגר, ובעקבות זאת לאקרומגליה. השכיחות הגבוהה ביותר של אדנומה זו בכלל האוכלוסייה הבוגרת היא בעשור החמישי לחיים, בעיתוי שלוחיות הגדילה של העצמות הארוכות נסגרו זה מכבר. ההתפתחות האיטית של המחלה נובעת מהעובדה שכמויות הורמון הגדילה המיוצרות הולכות ונצברות בהדרגה.

מאחר שבקרב מבוגרים לוחיות הגדילה סגורות, לא תיתכן צמיחה לגובה – גם בנוכחות רמות עודפות של הורמון גדילה. לכן התרחיש הוא גדילה של חלקים בקצות הגוף, כגון כפות הידיים, כפות הרגליים והלסת.

דיאגנוזה

להלן יפורטו בדיקות המעבדה המשמשות לאבחנה ולמעקב אחר מהלך המחלה, לפי סדר ביצוע:

1. **העמסת סוכר** (OGTT) (Oral Glucose Tolerance Test): מאחר שבמצב תקין רמות גבוהות של גלוקוז בדם מדכאות הפרשת הורמון גדילה, הרי שאם לאחר העמסת הדם בסוכר (גלוקוז) מתקבלת רמה גבוהה של הורמון הגדילה בבדיקת הדם של מבוגר – סביר להניח שהנבדק חולה באקרומגליה. העמסת סוכר מהווה בדיקה ראשונית לאבחון עודף הורמון גדילה, ובנוכחות ממצאים המעלים חשד לאקרומגליה, ייעשו בדיקות נוספות לבירור החשד, כמפורט להלן.
2. **הדמיה של המוח:** מאחר שאדנומה של ההיפופיזה – וליתר דיוק אדנומה של התאים הסומאטוטרופיים באדנומה היפופיזה – היא המקור לרמות מוגברות של הורמון הגדילה במבוגר, הרי שגילוי של גידול שפיר זה בהיפופיזה הוא המפתח האבחנתי לאקרומגליה. הדמיית המוח, לרוב באמצעות דימות תהודה מגנטית (MRI), מאפשרת לאבחן אדנומה.
3. **בדיקת שדה הראייה:** אם אובחן הגידול, הרי שמאחר שמיקומו בהיפופיזה סמוך לכיאתמה האופטית, יש לבצע בדיקת שדה ראייה כדי לוודא שהאדנומה אינה פוגעת בשדה הראייה ההיקפי.
4. **בדיקה של רמות הורמון הגדילה בדם:** הסימנים לאקרומגליה אינם אבחנתיים דיים, מאחר שהתקדמות המחלה היא איטית. לפיכך, ברוב המקרים רמות הורמון הגדילה בדם אינן נבדקות בשלב הראשון של הדיאגנוזה, והמחלה מאובחנת באיחור רב, לעתים רק כעבור שנים אחדות. מאחר שהורמון הגדילה מופרש בגוף באופן פעימתי (פולסטילי), רמתו בדם היא תנודתית: ההפרשה הגדולה ביותר של הורמון הגדילה מתרחשת כעבור שעה מתחילת שנת הלילה. במשך היום, גלי הפרשת ההורמון מתרחשים בתדירות של 3-5 שעות, ומושפעים מהרכב המזון הנעכל: פחמימות מדכאות את הפרשת הורמון הגדילה, ואילו תזונה עתירת חלבון מגבירה את הפרשתו. לכן, בדיקה של רמת ההורמון בדם בנקודת זמן אחת אינה תורמת לאבחנה, וההליך האבחוני מצריך בדיקות מעקב חוזרות ונשנות, עובדה המקשה על זיהוי המחלה בשלב מוקדם. עם זאת, חשוב לדעת כי הן במצבי ענקות והן במצבי אקרומגליה – נעלמת המתכונת הפעימתית של הפרשת הורמון הגדילה.
5. **בדיקת גורם הגדילה דמוי האינסולין (IGF-1):** IGF-1 מיוצר בכבד, ורמתו בדם ניתנת לבדיקה. מאחר שהפרשה עודפת של הורמון גדילה משפיעה על הפרשת IGF-1, הרי שבדיקה זו משמשת אינדיקציה להערכת הפרשה מוגברת של ההורמון מההיפופיזה בנבדק החשוד כלוקה באקרומגליה. זיהוי רמות מוגברות של IGF-1 עשוי לסייע גם באבחון מקרים גבוליים, וכך לתמוך בניטור תוצאות הטיפול בחולי אקרומגליה.

טיפול

שמירה על רמות מאוזנות של הורמון הגדילה וגורם הגדילה IGF-1 היא בעלת חשיבות בשליטה על מהלך המחלה וכן במניעת סיבוכים. הטיפול באקרומגליה הוא כירורגי ו/או תרופתי.

1. **כריתת האדנומה:** האדנומה היא הגורם להפרשה המוגברת של הורמון הגדילה מההיפופיזה. לפיכך, כריתה כירורגית של הגידול היא הטיפול הראשוני במחלה.
2. **טיפול תרופתי:** אם אין אפשרות לכרות את הגידול בשלמותו, מוסיפים טיפול בתרופות המחקות את פעולת הסומאטוסטטין (Somatostatin) המעכב את הפרשת הורמון הגדילה. במקרים נדירים יש צורך בהקרנות לדיכוי האדנומה.

במקרים שלא נמצא המקור להפרשת היתר של הורמון הגדילה, המחלה תטופל באמצעות מעכבי הפרשה, ובעיקר ההורמון סומאטוסטטין והמוליך העצבי דופמין. טיפול תרופתי יכלול גם מתן אגוניסטים (תרופה המתחברת לקולטנים שעל פני תאים מסוימים) לחומרים אלו, הפועלים במנגנון דומה.

סיבוכי המחלה

אקרומגליה כרוכה בתופעות נלוות ובתחלואה מוגברת.

1. **סוכרת סוג 2 ומחלות לב וכלי דם:** סיכון גבוה להתפתחות מחלות אלה עקב רמות גבוהות של גלוקוז וחומצות שומן בדם בהשפעת הורמון הגדילה.
2. **הגדלת שריר הלב:** בעקבות השפעת הורמון הגדילה על צמיחת מסת השרירים עלולה להיגרם הגדלת יתר של חדר שמאל, המובילה בטווח הארוך לאי-ספיקת לב.
3. **קרדיומיופתיה והפרעות קצב:** אחד מסיבוכי המחלה הוא מחלת שריר הלב (קרדיומיופתיה), ובעקבותיה הגדלה של הלב, אי-ספיקת לב, הפרעות בקצב הלב ותסחיף.
4. **פוליפים (גידולים שפירים קטנים) במעי הגס:** פוליפים אלה עלולים להתפתח לגידולים סרטניים.
5. **הפרעות בשינה:** נפוצות עקב הגדלת הרקמות באזור הלוע, החוסמות את דרכי האוויר בשינה.

1.1.2 | מחסור בהורמון הגדילה: האטת הגדילה וננסות

מבוא

השפעה מופחתת של הורמון הגדילה על תאי הגוף עלולה לנבוע משתי סיבות:

(1) הפרשה פחותה של הורמון הגדילה או IGF-1 – רמת הורמון הגדילה בדם תהיה נמוכה; (2) חוסר קליטה של הורמון הגדילה על ידי הקולטנים שעל גבי קרומי התאים בגוף – רמת הורמון הגדילה בדם תהיה גבוהה.

ההשפעות של חסר בהורמון גדילה משתנות לפי גיל תחילת ביטוי של החסר:

1. **בגיל הינקות** חוסר קליטה של הורמון הגדילה על ידי הקולטנים שעל גבי קרומי התאים בגוף תביא לידי השפעה דמוית מחסור בהורמון גדילה. השפעה זו תתבטא בתסמונת ננסות לָרון (Laron syndrome). תסמיניה הראשוניים של המחלה ניכרים סביב גיל 6 חודשים.
2. **בגיל הילדות**, רמה נמוכה של הורמון גדילה עלולה להיות הגורם להאטת גדילה ולקומה נמוכה (כ-1.20 מ').
3. **במבוגרים**, ההשפעות האופייניות הן עייפות, חולשת שרירים והצטברות שומן בבטן.

אפידמיולוגיה

ננסות לרון עקב בעיה בקולטנים להורמון הגדילה זוהתה בסוף שנות ה-50 של המאה ה-20. עד כה אובחנו בעולם רק כ-350 בני אדם שלקו בה, רובם צאצאיו של אותו אב קדמון יחיד בעל המוטציה שהועברה ממנו לדורות הבאים. שליש מהם חיים בקהילות מבודדות באקוודור, ואילו האחרים מוצאם בספרד. מעטים אחרים הם תוצר של מוטציה חדשה או של נישואי קרובים. מחסור בהורמון גדילה שכיח בקרב ילדים בשיעור של כ-1 ל-8,000.

סימנים ותסמינים

מתאפיינים בשונות מובהקת לפי גיל.

1. **בגיל הינקות:** מחסור בהורמון הגדילה או בעיה בקולטנים להורמון הגדילה יתבטאו בעיקר בפיגור בצמיחה, בננסות ובפיגור בהתפתחות השכלית, וכן בעיכוב בצמיחת השיניים ובהתפתחות המינית.
2. **בגיל הילדות:** קומה נמוכה; קול גבוה; איברי מין קטנים מהרגיל; עלייה באחוז השומן בגוף; נטייה להיפוגליקמיה – רמות נמוכות של גלוקוז בדם. פרופורציות הגוף ייראו תקינות, ואולם יידרשו תצלומי רנטגן של עצמות הגוף כדי להעריך את מידת הנזק הנגרם לצמיחה. כמו כן יש חשיבות רבה לתיעוד עקומת הגדילה ולמעקב אחר המגמות והשינויים בגובה ובמשקל לאורך זמן.
3. **בגיל מבוגר:** הידלדלות מסיבית של מסת השריר; ירידה במינרליזציה של העצם ובצפיפותה; עלייה במסת רקמות השומן, בעיקר באזור הבטן; ירידה בתפוקת הלב; חולשה פיזית עקב פגיעה בשרירי השלד; עייפות, ירידה ברמת האנרגיה ותחושה כללית של "הזדקנות" מואצת.

אטיולוגיה

1. **הפרשה פחותה של ההורמון מההיפופיזה:** זו הסיבה הנפוצה ביותר למחסור בהורמון גדילה בגיל הילדות. להפרשה פחותה זו של ההורמון מההיפופיזה ייתכנו סיבות אחדות, ובעיקר:
 - א. תזונה לא-מספקת
 - ב. בעיות תורשתיות
 - ג. זיהום
 - ד. גידול הפוגע בבלוטה
 - ה. טראומה ופגיעה או הרס של ההיפופיזה
2. **בעיות בהיפותרמוס:** זו סיבה נוספת למחסור בהורמון גדילה. מאחר שהפרשת הורמון הגדילה מותנית בהשפעתם של הורמונים מעוררים מההיפותרמוס, הרי שבעיות בהיפותרמוס עלולות לשבש את הפרשת הורמון הגדילה.

פתופיזיולוגיה

הורמון הגדילה משפיע על תאים בגוף באמצעות היקשרותו לקולטנים מיוחדים בתאים, בדומה לשאר ההורמונים. לפיכך, פגם בקולטנים עלול להביא לידי מצב דמוי חוסר בהורמון גדילה. רמות גורם הגדילה IGF-1 יהיו תקינות, אך עקב הפגם בקולטנים פעילותו הרצויה של IGF-1 לא תשפיע על הרקמות ועל תאי הגוף. בתקופת הצמיחה תהיה האטה בצמיחת העצמות, ובו בזמן תואץ סגירתה של לוחית הגדילה (הלוחית האפיפיזיאלית) בעצמות הארוכות. התוצאה תהיה **ננסות לרון**, מחלה ע"ש צבי לרון, חוקר ישראלי שהיה הראשון שזיהה ואפיין סוג זה של ננסות, המתייחד במנגנון הגורם לה, כפי שתואר.

דיאגנוזה

כדי לאבחן ננסות נדרשות בדיקות אחדות, לפי סדרן, המשמשות אינדיקציה לאבחנה.

1. **מדידת גובה:** מדידת גובהו של הילד לאורך תקופה והשוואת הנתונים לעקומות הגדילה התואמות את גילו, אלו הן שתי פעולות בסיסיות בהקשר של אבחון נמיכות הקומה עקב מחסור בהורמון גדילה. אם במשך תקופה הילד נמוך ביותר ביחס לבני גילו, ייעשה בירור כמתואר בסעיפים 2-4 שלהלן.
2. **בדיקת דם לגלוקוז:** מאחר שבמצב תקין רמות נמוכות של גלוקוז בדם מעודדות הפרשה של הורמון הגדילה, הרי שאם לאחר מתן אינסולין לנבדק – חומר הידוע כמדכא את רמות הגלוקוז בדם – מתקבלים ערכים נמוכים של הורמון הגדילה, הרי שרמות ההורמון בדם נמוכות ביחס למצב תקין.
3. **בדיקות הדמיה של ההיפופיזה:** דימות תהודה מגנטית (MRI) מאפשרת לגלות פגיעות או גידולים בבלוטת ההיפופיזה, כמקור להפרשה פחותה של ההורמון.

4. **בדיקת גורם הגדילה דמוי האינסולין (IGF-1):** מהווה דרך עקיפה וחשובה להערכת הורמון הגדילה. יתרונה של הבדיקה מתבטא בעובדה שרמת ה-IGF-1 אינה תנודתית בשעות היום, כפי שאופייני להורמון הגדילה. בדיקה זו נדרשת בעיקר כאינדיקציה לפגיעה בבלוטת יותרת המוח (ההיפופיזה) ולאי-סדירות בייצור הורמון הגדילה והפרשתו.

טיפול

הטיפול בחוסר ההורמון נקבע לפי האטיולוגיה של המחלה. תוספת של הורמון גדילה סינתטי לא תסייע בכל מקרה של קומה נמוכה וננסות, אך עם זאת היא עשויה לסייע בהשלמת פערים בצמיחה לגובה הנגרמים דווקא עקב מחלות אחרות.

1. **מתן חיצוני של הורמון גדילה סינתטי:** הטיפול בהורמון גדילה סינתטי, שהוכן במעבדה, עשוי לשמש לצורך השלמה של צמיחה לגובה בקרב ילדים הלוקים במחסור בהורמון. תוספת ההורמון עשויה אף לפצות על עיכוב בצמיחה לגובה בילדים הלוקים בבעיות אחרות שאינן נובעות מחוסר בהורמון. לדוגמה, במחלות ספיגה לקויה במערכת העיכול, כגון צליאק.

2. **טיפול באמצעות גורם גדילה דמוי אינסולין (IGF-1):** מאחר שילדים הלוקים בתסמונת לרון, המתבטאת בננסות, לוקים בפגם בקולטנים להורמון הגדילה בתאים, הרי שטיפול בהורמון גדילה לא יניב תגובה כלל. במקרים אלו מתן IGF-1 לפני ההגעה לגיל ההתבגרות עשוי לשפר את המצב.

סיכונים

הגדילה התקינה של הגוף נפגעת, והגמדות כרוכה באיחור בהתפתחות המינית.

1.2 | פרולקטינומה

מבוא

פרולקטינומה (Prolactinoma) היא גידול שפיר מסוג אדנומה (Adenoma) בבלוטת יותרת המוח (היפופיזה, Pituitary gland). תאי הגידול מפרישים פרולקטין בהפרשה מוגברת.

הפרולקטין הוא הורמון המיוצר באדנוהיפופיזה שבבלוטת יותרת המוח. הוא נקרא גם הורמון החלב או הורמון ההנקה, שכן פרולקטין אחראי לייצור חלב בנשים לאחר לידה. פרולקטין מופרש בקביעות גם בגברים, אם כי בכמויות קטנות יותר. ההשפעה של רמת פרולקטין מוגברת שונה בגברים מאשר בנשים.

פרולקטינומה מסווגת לשני מצבים אפשריים:

1. **מיקרופרולקטינומה:** גידולים שקוטרם קטן מ-10 מ"מ
2. **מאקרופרולקטינומה:** גידולים שקוטרם גדול מ-10 מ"מ

אפידמיולוגיה

פרולקטינומה היא גידול שכיח יחסית – יותר בנשים מאשר בגברים, ויותר בנשים צעירות ובנשים בטרומ תום הווסת (מנופאזה). מרבית הגידולים המאובחנים הם של מיקרופרולקטינומה (בעלי קוטר של פחות מ-10 מ"מ).

אטיולוגיה

פרולקטינומה היא מצב של עודף בפרולקטין בדם הנקרא גם היפרפרולקטינימיה. הגורמים לפרולקטינומה הם:

- א. הופעת גידול באדנוהיפופיזה, בתאים המפרישים פרולקטין. הגורם לגידול אינו ידוע.
- ב. תרופות המגבירות הפרשת פרולקטין.
- ג. תת-פעילות קשה של בלוטת התריס (Hypothyroidism): עלולה להתאפיין בעלייה ברמות הפרולקטין. הטיפול בבעיה בבלוטת התריס מסדיר גם את רמות הפרולקטין.

סימנים ותסמינים

התסמינים השכיחים ביותר נובעים מהפרשת פרולקטין, והם אופייניים לשני סוגי הגידולים – מיקרופרולקטינומה ומאקרופרולקטינומה. מלבד תסמינים אלו, קיימים תסמינים האופייניים רק למאקרופרולקטינומה, ונובעים מגודלו של הגידול ומהלחץ המקומי על איברים סמוכים.

א. תסמיני פרולקטינומה הקשורים להפרשת פרולקטין

בקרב נשים:

- גלקטוריא (Galactorrhea): הפרשת חלב מהשדיים שאינה בנסיבות של היריון.
- הפרעות במחזור החודשי עד לכדי הפסקת המחזור.
- תסמיני אל-וסת, כגון גלי חום, מצבי רוח משתנים, עצבנות ורגישות.

בקרב גברים:

- אין-אונות
- הגדלת החזה, גינקומסטיה (Gynecomastia)

בשני המינים:

- אי-פריון

ב. תסמיני פרולקטינומה הנגרמים בשל ממדי הגידול – מתאימים למאקרואדנומה

- כאב ראש
- פגיעה בשדה הראייה ההיקפי

דיאגנוזה

ראשית, יש לשלול מקור תרופתי לרמות הפרולקטין המוגברות, ובעיקר תרופות נוגדות פסיכوزה, גלולות אסטרוגן והתרופה נגד בחילה פראמין (Pramin).

הבדיקות הנערכות הן:

א. **בדיקה של רמת הפרולקטין בדם:** רמות הפרולקטין שיתקבלו בבדיקת הדם יהיו לרוב ביחס ישר לגודל הגידול.

ב. **בדיקת דימות תהודה מגנטית (MRI) של המוח:** נועדה לאיתור הגידול ולבדיקת קוטרו.

ג. **בדיקה של רמות הורמוני בלוטת יותרת המוח הנוספים:**

- הורמון מעורר בלוטת התריס (TSH, Thyroid Stimulating Hormone)
- הורמון הגדילה (Growth Hormone)
- קורטיזול (Cortisol)
- ההורמונים הגונדוטרופיים (LH, FSH)

ד. **בדיקת שדה הראייה:** במקרים של מאקרופרולקטינומה יופנה המטופל לעתים גם לבדיקת שדה הראייה כדי לוודא שהגידול אינו מייצר לחץ על הכיאזמה האופטית (תצלובת הראייה) במוח, הסמוכה להיפופיזה.

פתופיזיולוגיה

א. הופעתו של גידול בתאים מפרישי פרולקטין בהיפופיזה היא אידיופטית (אין לה הסבר, ממקור בלתי ידוע). התסמינים השכיחים יותר לגידול נובעים מההפרשה העודפת של ההורמון פרולקטין, והם אופייניים הן למיקרואדנומות והן למאקרואדנומות. מעבר לתסמינים הנובעים מההפרשה העודפת, יש תסמינים שמקורם בלחץ המקומי שהגידול מפעיל על סביבתו, לדוגמה על עצב הראייה. תסמיני לחץ אלו נובעים מגודלו של הגידול, ולכן הם אופייניים בלעדית למאקרואדנומות. ככל שהאדנומה גדולה יותר, כך התסמינים קשים יותר.

ב. תת-פעילות של בלוטות המין (Hypogonadism) נגרמת עקב פעילות יתר של התאים שבהם נוצר הגידול בהיפופיזה. פעילות היתר מאטה את תפקודם של התאים המפרישים את ההורמונים הגונדוטרופיים (LH, FSH). רמתם הפחותה של הורמונים אלה, וכן של הורמוני המין אסטרוגן וטסטוסטרון, היא הסיבה לתופעות אופייניות של אין-אונות, הפרעות במחזור החודשי עד כדי היעלמותו, אי-פוריות, תסמיני אל-וסת האופייניים לתום תקופת המחזור החודשי (Menopause), ולעתים אף צמיחת יתר של רקמת שד בחזה (גינקומסטיה) בגברים.

טיפול

הטיפול הוא לרוב תרופתי, ותוצאותיו ניכרות בתוך פרק זמן קצר יחסית. הטיפול התרופתי המקובל הוא באגוניסטים של דופמין (Dopamine agonists) המעכבים את ייצור הפרולקטין. תופעות הלוואי של הטיפול התרופתי, המסתכמות בעיקרן בירידה בלחץ הדם ובבחילות, חולפות לרוב עם הפסקתו. במקרים שהטיפול התרופתי אינו מועיל או במצבים של סיבוכים נלווים (ר' להלן), יש צורך בניתוח להסרת הגידול.

פרוגנוזה

הטיפול התרופתי בפרולקטינומה יעיל מאוד – הן לצמצום ממדי הגידול והן לתיקון, צמצום וייסות, רמות הפרולקטין. תוצאות הטיפול ניכרות לרוב כעבור שבועות אחדים בבדיקות – הן מעבדתיות והן הדמייתיות. רמות הפרולקטין פוחתות מהר למדי בעקבות הטיפול התרופתי, ואולם לתיקון תת-פעילות בלוטות המין ייתכן שיידרשו חודשים ספורים.

סיבוכים

נמק של האדנומה, הכרוך בדימום מוחי שמתבטא לרוב בכאב ראש חד ומחייב ניתוח מיידי.

מילון מונחי מפתח



פקטור גדילה (IGF-1 – Insulin-like Growth Factor-1) הוא מעורר גדילה המכונה גם סומטומדין C. IGF-1 מיוצר בהשפעת הורמון הגדילה בעיקר בכבד, אך גם ברקמות גוף רבות אחרות. באמצעותו מועברים לתאים מסרים המאפשרים את השפעת הורמון הגדילה. IGF-1 משפיע על הפרשת הורמון הגדילה באמצעות **היזון חוזר שלילי**: רמה גבוהה של IGF-1 מעכבת את הפרשת הורמון הגדילה. רמת ה-IGF-1 פוחתת במצבים של צום, תת-תזונה ומחלות כרוניות מסוימות.

1.3 | סוכרת תפלה (Diabetes insipidus, DI)

הגדרה

הפרעה נדירה המתבטאת בייצור כמויות גדולות של שתן עקב מחסור בהורמון האנטי-דיורטי ואזופרסין, המווסת ספיגה חוזרת של מים מהכליות.

המשמעות המילולית של המונח Diabetes Insipidus היא "צינור תפל" – ביטוי המתייחס לתופעת ההשתנה המרובה, האופיינית למחלה זו, אלא שבניגוד למחלת הסוכרת, מתאפיינת הסוכרת התפלה בשתן שאינו מכיל גלוקוז, אלא בעיקר מים. סוכרת תפלה נקראת גם תפלת השתן, על פי המונח בלטינית שמשמעו "שתן תפל".

הורמון נוגד השתנה (ADH – Antidiuretic Hormone): הורמון חלבוני המיוצר בהיפותלמוס, מובל אל הנירוהיפופיזה, ומשם מופרש לדם. השפעתו של ההורמון האנטי-דיורטי מתבטאת בעיקרה בכליות: בתגובה לירידה בריכוז המים בדם ולעלייה בריכוז המלחים בדם, מופרש לדם ADH ומגיע לכליות. בכליות משפיע ההורמון על קולטנים בקרומי התאים המקיפים את הצינור המאסף (Collecting duct) של הנפרונים, שם נעשה הסינון האחרון של השתן המופרש לפני הגעתו לשלפוחית השתן. ההורמון משפיע על קרומי התאים להגדיל את מספרן של תעלות המים, וכך גוברת חדירותם למים וכן גדלה הספיגה החוזרת של המים מאבובית הנפרון לדם. עקב כך, מים יוצאים מהצינור המאסף אל תאים אלו ומשם בפעפוע אל מחזור הדם. כך, באמצעות מנגנון זה, שמאותחל על ידי ההורמון האנטי-דיורטי, מצטמצמת כמות המים המופרשת בשתן. פגיעה ביצירת ה-ADH תהיה כרוכה בהפרשת שתן מרובה.

אפידמיולוגיה

שכיחותה של הסוכרת התפלה בכלל האוכלוסייה הבוגרת היא 1:25,000 – מחלה נדירה שעלולה לפרוץ בכל גיל. סוכרת תפלה שהאטיולוגיה שלה היא מחסור ב-ADH (ואזופרסין) עקב אי-ייצורו / אי-הפרשתו על ידי הנירוהיפופיזה שכיחה יותר בקרב בוגרים מאשר בקרב מבוגרים, ואילו סוכרת תפלה הנגרמת עקב בלוטה מוגדלת שכיחה יותר בבני 20-50 שנה.

אטיולוגיה ופתופיזיולוגיה

סוכרת תפלה (Diabetes Insipidus, DI) נחלקת לשני סוגים:

1. סוכרת תפלה מרכזית: נובעת מפגיעה בהיפותלמוס או בנירוהיפופיזה.
1. סוכרת תפלה כלייתית: נובעת מפגיעה בכליה.

הגורמים לסוכרת תפלה מרכזית:

חוסר יצירה של ההורמון ADH (Antidiuretic Hormone, Vasopressin) בהיפותלמוס או חוסר הפרשה שלו מהנירוהיפופיזה. גורמים אפשריים למחסור בהורמון זה:

- **גורם תורשתי** – פגם גנטי בקידוד ההורמון.
- **ניתוח או פגיעה פיזית** (טראומה) – לעתים לאחר ניתוח או פגיעת ראש. הפגיעה בייצור ההורמון במצבים אלה עשויה להיות זמנית ולחלוף כעבור ימים או שבועות אחדים.
- **גורמים אוטואימוניים** – המחסור בהורמון ייגרם במצבים שמערכת החיסון מפתחת נוגדנים הפוגעים בייצור ההורמון מסיבה בלתי ידועה.

- **גידול ממאיר או זיהום במוח**

הגורמים לסוכרת תפלה כלייתית:

רמות ה-ADH בדם תקינות, אך הפגיעה מתבטאת בירידה בתגובה ל-ADH ועקב כך ירידה בחדירות למים של קרומי התאים בכליה.

גורמים אפשריים:

- פגם תורשתי בזיהוי ההורמון ADH ע"י תאי הכליה.
- תרופות כגון נוגדי נגיפים וכן ליתיום.

סימנים ותסמינים

1. שתייה מרובה.
2. כמויות עצומות של שתן, עד כדי 20 ליטר ביום – משנית להשתנה המרובה.
3. אין גלוקוז בשתן – לכן סוכרת זו מוגדרת "סוכרת תפלה", להבדיל מתכולת הגלוקוז הגבוהה בשתן של חולי סוכרת 1 או 2.

דיאגנוזה

1. **תצרוכת הנוזלים:** קביעת תצרוכת הנוזלים היומית ומדידת איבוד הנוזלים היומי באמצעות מדידת כמות הנוזלים הנצרכת ביממה בשתייה ובמזון.
2. **בדיקת שתן:** בדיקת כמות השתן וריכוז המומסים בשתן (רמת האוסמולריות בשתן) ביממה. אם המטופל סובל מסוכרת תפלה, בדיקת השתן שלו תצביע על ריכוז נמוך של מומסים.
3. **בדיקת דם:** בדיקה של רמת ה-ADH בדם; בדיקה של ריכוז המומסים בדם (רמת האוסמולריות בדם). במצב של השתנה מרובה יימצא בבדיקה ריכוז גבוה של מומסים בדם, שכן המחלה גורמת איבוד מים בלבד, בלי חומרים נוספים המנוקזים בשתן במצב תקין.
4. **תבחין ADH:** בדיקה זו מספקת אבחנה מبدלת בין שני הסוגים של סוכרת תפלה – מרכזית וכלייתית. אם בעקבות מתן ההורמון ADH לחולה בסוכרת תפלה יש שיפור במצבו – ככל הנראה החולה לוקה בסוכרת תפלה מרכזית. אם מתן ההורמון אינו משפיע על מצבו של החולה, ההשערה תהיה שמדובר בסוכרת תפלה כלייתית.
5. **דימות תהודה מגנטית (MRI):** במקרים של חשד לפגיעה או גידול בהיפותלמוס או בהיפופיזה, בדיקת MRI עשויה לאשש או לשלול חשד זה.

טיפול

סוכרת תפלה מרכזית מטופל באמצעות מתן ADH לחולה.

סוכרת תפלה כלייתית מטופל באמצעות תרופות משתנות, המסייעות לכליה לנקז ולסנן את השתן. כך יגבר ריכוז המים (האוסמולריות) בדם, ופחות נוזלים יגיעו לאבובית המאספת.

סיבוכים

עקב איבוד מים מוגבר ייגרמו הפרעות במאזן המים ובמאזן המלחים (האלקטרוליטים) בגוף. כמו כן עלולה להיגרם התייבשות. אמנם השתייה המוגברת של החולים מספיקה לפצות על אובדן המים בשתן, אך סיבוך נדיר של איבוד מנגנון הצמא עלול להביא את החולה לידי התייבשות.

1. Nelson's Essentials of Pediatrics, RM Kliegman, Marc dante K, Jenson Hand. Behrman RE eds., WB Saunders, Philadelphia, 5th edition, 2006.
2. פאופי, בראונוואלד, קספר. הריסון, מדריך עקרונות הרפואה הפנימית (מהדורה 17), דיונון-פרובוק, 2011.
3. אקרומגליה – כיוונים חדשים בטיפול במחלה
<http://www.medicalmedia.co.il/publications/ArticleDetails.aspx?artid=4158&sheetid=270>
4. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65:265.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273–88.
6. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8):2861–5. Review
7. גישה להיפרפרולקטינמיה (Approach to hyperprolactinaemia)
https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%92%D7%99%D7%A9%D7%94_%D7%9C%D7%94%D7%99%D7%A4%D7%A8%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%9C%D7%A7%D7%98%D7%99%D7%A0%D7%9E%D7%99%D7%94_-_Approach_to_hyperprolactinaemia
8. הורמון הגדילה (Growth hormone)
https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%94%D7%95%D7%A8%D7%9E%D7%95%D7%9F_%D7%92%D7%93%D7%99%D7%9C%D7%94_-_Growth_hormone
9. אקרומגליה באתר ויקירפואה
https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%90%D7%A7%D7%A8%D7%95%D7%9E%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%94_-_Acromegaly
10. הורמון נוגד השתנה (ADH)
https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%94%D7%95%D7%A8%D7%9E%D7%95%D7%9F_%D7%90%D7%A0%D7%98%D7%99_%D7%93%D7%99%D7%95%D7%A8%D7%98%D7%99_-_Anti_diuretic_hormone
11. סוכרת תפלה כלייתית
https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%AA%D7%A4%D7%9C%D7%AA_%D7%A9%D7%AA%D7%9F_%D7%9B%D7%9C%D7%99%D7%99%D7%AA%D7%99%D7%AA
12. סוכרת תפלה מרכזית
https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%AA%D7%A4%D7%9C%D7%AA_%D7%A9%D7%AA%D7%9F_%D7%9E%D7%A8%D7%9B%D7%96%D7%99%D7%AA
13. בדיקת (ADH) הורמון נוגד ההשתנה
<https://www.infomed.co.il/examination-552/>

פעילויות

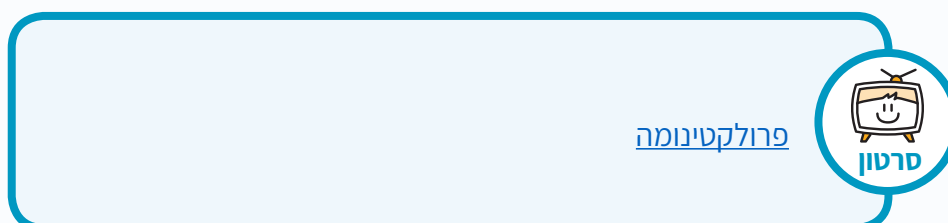
1. בלוטת יותרת המוח (ההיפופיזה)

מלאו את הטבלה שלפניכם:

TSH	ADH	ACTH	הורמון הגדילה	
				החלק בהיפופיזה המפריש את ההורמון
				השפעת ההורמון

2. פרולקטינומה

צפו בסרטון וענו על השאלות המפיעות בהמשך



1. פרטו את סיפור המקרה שהוצג בתחילת הסרטון

2. מהי התופעות המאפיינות פרולקטינומה על פי הסבר הרופא?

3. מהם: האתילוגיה, של פרולקטינומה?

4. מהי הפתולוגיה/פתופיזיולוגיה של פרולקטינומה?

5. מהי אדנומה?

6. מהי clinical manifestation?

7. כיצד נעשית הדיאגנוזה? כולל בדיקות מעבדה

8. מהו הטיפול?

3. סיפור מקרה: אקרומגליה

בהמלצת רופא המשפחה, הגיע גדי, בן 55, לרופא אנדוקרינולוג. מלווה ברעיתו רונית, הוא סיפר לרופא כי במשך כשנה הוא נאלץ להחליף את נעליו כבר פעמיים למספר גדול יותר לאחר ששם לב שהנעליים קטנות ולוחצות על אצבעותיו. גם טבעת הנישואים שענד על אצבעו ב-20 השנים האחרונות לחצה על אצבעו עד שנאלצו לנסר אותה. רונית רעיתו סיפרה כי נתקלה לא מכבר בתצלומים שלהם מלפני שנים אחדות, ורק אז הבחינה כי מראה פניו השתנה: אפו גדל, והלסת שלו נעשתה בולטת יותר. כדי להדגים את השינוי, היא הציגה בטלפון הנייד שלה תצלומים של גדי מהשנים האחרונות, והרופא אכן נוכח בשינוי הניכר בתווי הפנים.

על סמך התיאור והבדיקה הגופנית שביצע הרופא, הוא החליט להפנות את גדי לבדיקת דם להעמסת סוכר. בבדיקה נצפו תוצאות חריגות, שכן באופן תקין רמת הורמון הגדילה אמורה לרדת בנוכחות רמות קיצוניות של סוכר, ואילו בבדיקה של גדי, למרות העמסת הסוכר, רמת הורמון הגדילה נותרה בעינה. לנוכח תוצאות הבדיקה, הופנה גדי לבדיקת MRI של המוח, ובה התגלה גוש קטן בבלוטת יותרת המוח (ההיפופיזה). על סמך בדיקות המעבדה והבדיקה הגופנית אבחן הרופא אצל גדי מחלה הנקראת אקרומגליה. גדי עודכן בממצאים ובאבחנה, והטיפול שהמליץ לו הרופא היה ניתוח.

- א. תארו חמישה מאפיינים עיקריים של אקרומגליה, המחלה שגדי סובל ממנה.
- ב. מהם הסימנים האובייקטיביים, ומהם התסמינים הסובייקטיביים (סימפטומים) שגדי ורעייתו העלו בפגישה אצל הרופא?
- ג. כיצד התוצאה בבדיקת הדם בהעמסת סוכר תומכת בהשערה כי גדי לוקה באקרומגליה?
- ד. אילו בדיקות נוספות עשויות לבסס את אבחנת האקרומגליה?
- ה. מהו סוג הגידול שנמצא ככל הנראה בבדיקת ה-MRI שבוצעה לגדי?

4. סיפור מקרה: מחסור בהורמון גדילה

דויד, בן 10, תמיד היה נמוך לגילו, אבל מאז היותו בן 8 פער הגבהים בינו לבין חבריו רק הלך וגדל, דבר שהתבטא באחוזון הגובה שלו, שהלך וירד. הוריו של דויד הגיעו עמו להתייעצות אצל רופא הילדים. בבדיקת הגובה והשוואתו לעקומות הגדילה, מצא הרופא שנתון הגובה מציב את דויד באחוזון 0, והמשמעות היא שגובהו ממוקם על הסף התחתון של ערכי טווח הנורמה. ממצא זה מהווה סמן לקומה נמוכה. הרופא המליץ להוריו של דויד להפנותו לבדיקה של מתן אינסולין, בחשד לחסר בהורמון גדילה.

- א. לפי עקומת הגדילה, מהם ערכי טווח הנורמה לגובה בקרב בני 10?
- ב. האם יש קשר בין גובה ההורים לגובה הילד? הסבירו ונמקו את תשובתכם.
- ג. מדוע הופנה דויד לבדיקת דם למתן אינסולין?
- ד. מהו הטיפול האפשרי שניתן לדויד?

5. סיפור מקרה: היפופיטואטרזם

יאיר, בן 72, בריא עד לא מכבר. בחודשים האחרונים חש חולשה, אירועי אובדן הכרה, שלשולים, הקאות, גלי חום, ירידה בראייה ואשפוזים. באחד האשפוזים עקב דלקת ריאות נמצאה היפונטרמיה, רמת נתרן נמוכה בדם (124 meq/L) עקב פגיעה בהפרשת ADH (Antidiuretic Hormone). בבדיקה: חיזור מאוד, לחץ דם $140/90$, גינקומסטיה (Gynecomastia) ושיעור גוף דליל.

בבדיקת שדות הראייה: פגיעה דו-צדדית בראייה בשדות הטמפורליים (רקטיים).

הפרופיל ההורמונלי של החולה:

הערות	הערך שנמצא בבדיקה	ההורמון
בטווח הנורמה (5-15 µg/L)	10 µg/L	פרולקטין
בגבול התחתון של הנורמה (0.5-4 mIU/L)	1.4 mIU/L	TSH
מתחת לטווח הנורמה: < 10-25 pmol/L תת-פעילות שניונית של בלוטת התריס (secondary hypothyroidism), בתגובה לחוסר היכולת של ההיפופיזה להפריש כמות מספקת של TSH.	8.5 pmol/L	FT4
מתחת לטווח הנורמה (8-22 µg/ml) תגובה ירודה ל-ACTH עקב התנוונות שניונית של קורטקס האדרנל.	3.9 µg/ml	קורטיזול
מתחת לטווח הנורמה (9-33 nmol/L) גירוי של האשך להפרשת טסטוסטרון אינו מגביר את רמת הטסטוסטרון.	0.2 nmol/L	טסטוסטרון
מתחת לטווח הנורמה (1-9 mIU/ml)	0.8 mIU/ml	LH
מתחת לטווח הנורמה (1-8 mIU/ml)	1.1 mIU/ml	FSH
מתחת לטווח הנורמה	< 0.05 µg/L	GH

לנוכח הפרופיל ההורמונלי שהתקבל מהממצאים המעבדתיים נקבעה אבחנה של היפופיטואיטריזם (Hypopituitarism).

- אילו סימנים ותסמינים הופיעו אצל יאיר?
- בהתייחס לאבחנה ולערכי המעבדה שהתקבלו בבדיקת הדם של יאיר, ערכו טבלה וציינו בה אילו הורמונים לוקים בחסר, ומהן ההשפעות הצפויות עקב המחסור בכל אחד מההורמונים.
- הסבירו כיצד פגיעה בהפרשת ADH עלולה לגרום היפונתרמיה.
- מהם הטיפולים האפשריים למחלתו של יאיר?

6. סוכרת תפלה – פעילות 1

לחצו על הקישורים שלהלן, וצפו בשני הסרטונים העוסקים במחלת הסוכרת התפלה.
(הערה: הסרטונים דוברי אנגלית, אך מלווים גם בכתוביות עזר באנגלית. לכן, אם יש קטעים שאינכם מצליחים להבין בשמיעה ראשונה, עצרו את הסרטון, חזרו לאחור ונסו לתרגם את הכתובית לעברית).

סרטון 1: <https://www.youtube.com/watch?v=w32BkGoFK10>

סרטון 2: https://www.youtube.com/watch?v=_E_zkqadQmY



באיזה מהסרטונים ההסברים ברורים יותר? נמקו את דעתכם, והביאו חמש דוגמאות לפחות לביסוס עמדתכם.

7. סוכרת תפלה – פעילות 2

לפניכם טבלה להצגה השוואתית של ההבדלים בין שני סוגי הסוכרת התפלה – מרכזית לעומת כלייתית. השלימו את הטבלה:

סוכרת תפלה כלייתית	סוכרת תפלה מרכזית	
		הגדרה
		בדיקת אוסמולריות (הריכוז) בשתן לאחר מתן ADH
		טיפול

8. סוכרת תפלה – פעילות 3

לפניכם טבלה להצגה השוואתית של ההבדלים בין שני סוגי הסוכרת התפלה לבין שני סוגי הסוכרת 1 ו-2. השלימו את הטבלה:

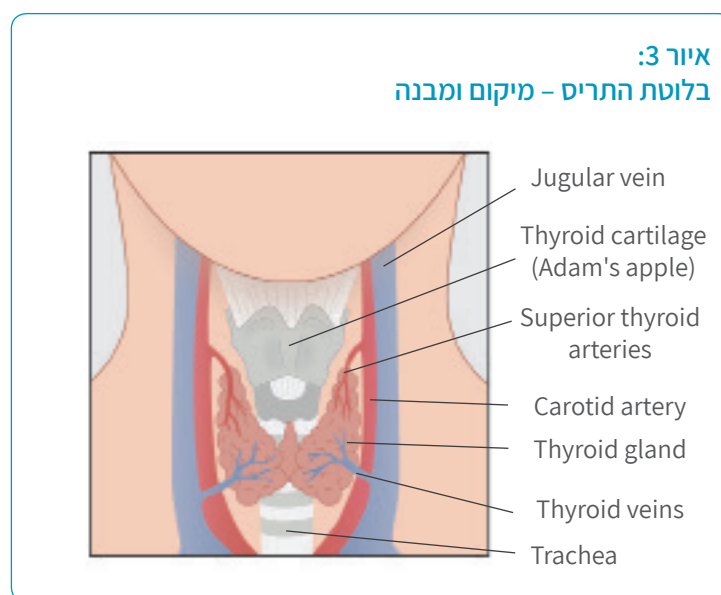
סוכרת מסוג 2	סוכרת מסוג 1	סוכרת תפלה כלייתית	סוכרת תפלה מרכזית	
				סימנים
				תסמינים
				אבחון
				טיפול

9. סיפור מקרה: סוכרת תפלה

חיים, נער בן 15, שיחק כדורגל בשכונת מגוריו, כמנהגו בשנים האחרונות. שלשום בצהריים נפל ונחבט בראשו בעוצמה. למעט נפיחות וכאב באזור המכה, הוא חש בטוב, ושב לביתו בלי תלונות מיוחדות. בהמשך היום החל חיים לסבול מתכיפות יתר במתן שתן, ביקר בשירותים בתדירות גבוהה ביותר, חש צמא ושתה כמויות עצומות של מים. אמו החלה לדאוג, ולכן הביאה אותו לבדיקה דחופה אצל הרופא. בבדיקה שתן ראשונית השתן היה דליל מאוד, ולא הכיל גלוקוז.

- א. מהם הסימנים הסובייקטיביים והאובייקטיביים המתוארים בסיפור המקרה?
- ב. האם ייתכן קשר בין החבלה בראשו של חיים לבין השתייה המרובה ומתן שתן מרובה? הסבירו ונמקו את דעתכם.
- ג. האם ייתכן קשר בין מחלתו של חיים לבין מחלת הסוכרת? נמקו והסבירו את דעתכם.
- ד. אילו בדיקות נוספות יאפשרו לקבוע את האבחנה וסוג הפגיעה?
- ה. שערו מהי האבחנה, ופרטו על סמך השערותכם מהו הטיפול שיינתן לחיים.

2 | בלוטת התריס (בלוטת המגן) Thyroid gland



מבוא

בלוטת התריס (Thyroid gland)¹ היא אחת הבלוטות האנדוקריניות הגדולות ביותר בגוף האדם. משקלה הוא כ-20 גרם בממוצע (בבוגרים, 18-60 גרם), וגודלה נע בין 1.5 ל-6 ס"מ.

הבלוטה ממוקמת בחלק התחתון של הצוואר, קדמית לקנה הנשימה, והיא בעלת גוון חום-ורוד בהיר. לבלוטת התריס צורת פרפר, המורכב משתי אונות המחוברות זו לזו. האונות ממוקמות משני צדי קנה הנשימה בצוואר, מתחת לגרָגֶרֶת. אזור החיבור בין האונות נקרא מיצר (Isthmus). חלקו העליון נמצא מתחת לסחוס הטבעתי (הקריקואידי) שיוצר את הגרגרת. בזמן פעילות הבליעה, הבלוטה נעה ביחס לקנה הנשימה ואפשר להבחין בה.

¹ מקור השם Thyroid הוא מיוונית: Thyreos פירושו מגן, ו-Eidos פירושו צורה. בעברית שמה הוא בלוטת המגן או בלוטת התריס. בפרקי הלימוד שלהלן, לצורכי האחדה, ישמש המונח בלוטת התריס.

בקרוב 30% מבני האדם מצויה אונה נוספת, מרכזית, באזור החיבור שבין שתי האונות הצדדיות. אונה זו נקראת **האונה הפירמידלית**, בשל צורתה דמוית הפירמידה. הבלוטה מוקפת בקופסית (קפסולה) דקה, הבנויה מרקמת חיבור החודרת לתוך הבלוטה ומחלקת את חללה לאוניות (אונות קטנות).

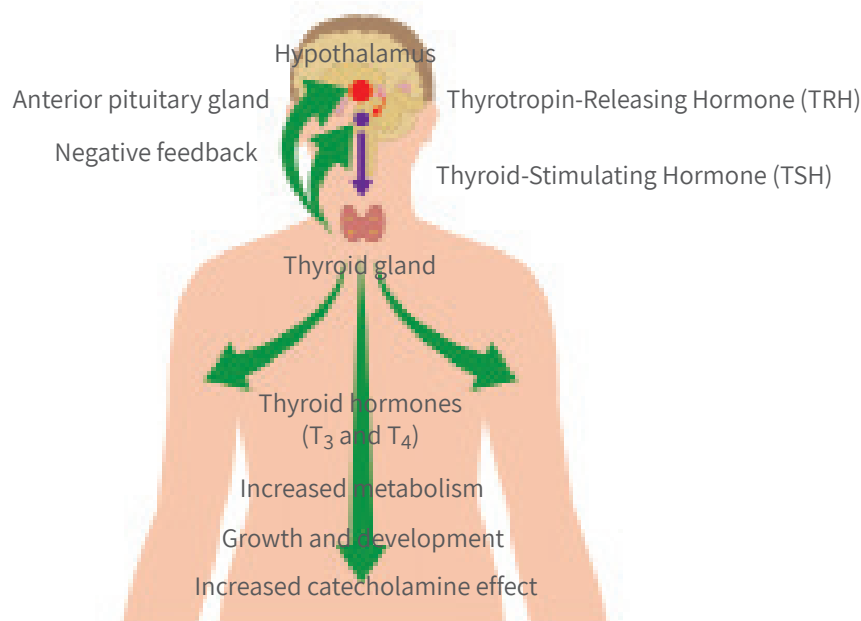
הבלוטה מפרישה שלושה סוגי הורמונים: **תירוקסין** (נקרא גם טטראיודוטריונין, T_4) ו**טריודוטריונין** (T_3), המשפיעים על קצב חילוף החומרים בגוף, וכן על קצב הגדילה ועל תפקודן של מערכות רבות בגוף. יוד הוא מרכיב חיוני בשני ההורמונים.

הורמון שלישי שמייצרת בלוטת התריס הוא **קלציטונין** המווסת את רמת הסידן בדם ומונע שחרור סידן ממאגריו בעצמות. עלייה ברמת הסידן בדם מעוררת את הפרשת ההורמון, המשפיע גם על מעבר סידן מהדם לעצמות.

מבחינה היסטולוגית, כלומר מהיבט של ארגון התאים ברקמת הבלוטה, היא מתאפיינת במבנה של זקיקים (Follicles) – מעין שלפוחיות המכילות **נוזל קולואידי**. הזקיקים הם בגדלים בלתי אחידים, ובהיקפם שכבה אחת של תאים הנקראים **התאים הפוליקולריים**. תאים אלה מפרישים את חומרי הבנייה להורמונים T_3 ו- T_4 ואת הנוזל הקולואידי. מחוץ לזקיקים מצויים **תאי C** – התאים המפרישים קלציטונין. בין כל התאים יש רקמת חיבור לא-צפופה, המכילה כלי דם רבים, שאליהם מופרשים ההורמונים.

שני ההורמונים – תירוקסין (T_4) וטריודוטריונין (T_3) – נוצרים מעיבוד של חומצת האמינו **טיירוזין** (Tyrosine), בכמה שלבי ביניים. הם נוצרים בהשפעת ההורמון המעורר את בלוטת התריס (TSH, Thyroid Stimulating Hormone), המופרש מההיפופיזה בתגובה להורמון המשחרר תירוקרופין (TRH, Thyrotropin-Releasing Hormone), המופרש מההיפופיזה. ההורמון TSH נקשר לקולטנים (רצפטורים) שעל גבי התאים בבלוטת התריס. בעקבות קישורו מתחילים תאי הבלוטה לייצר את הורמוני בלוטת התריס תירוקסין (T_4 , Tetraiodothyronine) וטריודוטריונין (T_3 , Triiodothyronine). כשרמתם של ההורמונים בדם גבוהה, הם מפעילים משוב שלילי לאדנוהיפופיזה וגורמים לה להפסיק לייצר TSH. כך למעשה מווסתת רמתם של ההורמונים אלו בדם (ר' איור 4).

איור 4:
המשוב השלילי בין בלוטת התריס לבין ההיפופיזה וההיפופיזה



טבלה 1: תפקוד בלוטת התריס – טווח הערכים התקין בדם של הורמונים הקשורים בבלוטה

ההורמון	טווח הערכים התקין (טווח הנורמה)
T ₄	12-4.5 מיקרוגרם/דציליטר (mcg/dl)
T ₃	181-76 ננוגרם/דציליטר (ng/dl)
TSH	0.27-4.2 uiU/ml (מילי-יחידות לליטר)

T₄ – תירוקסין (טטראיודותרונין)

T₃ – טריודותרונין

TSH – הורמון מעורר בלוטת התריס (Thyroid Stimulating Hormone)

2.1 | פעילות יתר של בלוטת התריס – Hyperthyroidism

הגדרה

פעילות יתר של בלוטת התריס (היפרתירואידיזם) מתאפיינת ברמה עודפת של הורמוני הבלוטה בדם. התסמונת הקלינית של המחלה מלווה בתופעות פתולוגיות: (1) **היפרפלזיה** (Hyperplasia) – הגדלת הבלוטה עקב התרבות תאים; (2) **היפרטרופיה** (Hypertrophia) – הגדלת הבלוטה שאינה עקב התרבות תאים.

אפידמיולוגיה

פעילות יתר של בלוטת התריס היא מחלה נפוצה מאוד. שכיחותה בקרב נשים גבוהה פי 10 מאשר בקרב גברים – כ-2% לעומת 0.2%, בהתאמה. שכיחות המחלה היא הגבוהה ביותר בנשים בטווח הגילאים 20-50 שנה. 15% בלבד מהלוקים במחלה הם בני יותר מ-60 שנה, ובקרב ילדים המחלה אינה שכיחה כלל.

רוב הלוקים בפעילות יתר של בלוטת התריס מאובחנים כחולים במחלת גרייבס (Graves' disease) – מחלה אוטואימונית, שהסיכון ללקות בה גובר על רקע תורשתי. נקראת גם מחלת בזדוב (Basedow).

אטיולוגיה

- **מחלת גרייבס** – הסיבה הנפוצה ביותר לפעילות יתר של בלוטת התריס. כ-60%-80% מהמקרים המאובחנים הם תוצאה של מחלה זו, המתבטאת בפעילות יתר הרסנית של מערכת החיסון. מחלה אוטואימונית זו יוצרת נוגדנים כנגד הקולטנים של TSH (Thyroid Stimulating Hormone), המופרש מהאדנוהיפופיזה. נוגדנים אלו אחראים להפעלה מוגברת של הקולטנים, המייצרים כמויות עודפות של ההורמונים T_3 ו- T_4 .
- **אדנומה בהיפופיזה** – אדנומה יחידה, שהיא גידול שפיר, בהיפופיזה, שמתחילה להפריש TSH ולשבש את האיזון המטאבולי של הגוף.
- **אדנומה בבלוטת התריס (Toxic adenoma)** – אדנומה בבלוטת התריס המפרישה כמויות גדולות של T_3 ו- T_4 בלי תלות בהשפעתו של ההורמון המעורר את בלוטת התריס (TSH).
- **זפק (Goiter)** – היפרטרופיה המתאפיינת בהגדלה של בלוטת התריס ובהיווצרות **קשריות** (nodules) בתוך הבלוטה. לעתים, עלול להתפתח במשך הזמן מצב של Toxic goiter, המתבטא בהפרשה מרובה של הורמוני בלוטת התריס שאינה מושפעת מפעילות ה-TSH.
- **דלקת בבלוטת התריס (Thyroiditis)** – עקב הדלקת משתחררים הורמוני בלוטת התריס לדם, ומתקבלת זמנית רמה עודפת של ההורמונים בדם. כשמאגר ההורמונים שנאגרו בבלוטת התריס מתרוקן – פוחתת בהתאמה רמת ההורמונים בדם.
- **תרופות שנועדו לטיפול בתת-פעילות בלוטת התריס** – מינון גבוה מדי של תרופות לטיפול במצב של תת-פעילות בלוטת התריס (היפותירואידיזם) עלול לגרום מצב הפוך.

סימנים ותסמינים

הסימנים והתסמינים המעידים על פעילות יתר של בלוטת התריס נובעים מקצב חילוף החומרים המואץ, שנגרם עקב פעילות היתר של בלוטת התריס, וחלקם קשורים זה בזה בתגובת שרשרת. רשימת הסימנים והתסמינים לפעילות יתר של בלוטת התריס מוצגת להלן לפי מערכות הגוף:

1. הלב

- א. דופק מואץ (Tachycardia) – מצב של יותר מ-100 פעימות בדקה במנוחה.
- ב. חולשת שרירים – קצב הלב המואץ מקשה על ביצוע מאמצים גופניים, ולפיכך יבואו לידי ביטוי עייפות וחולשה.

- ג. סיכון מוגבר לפרפור עליות (פרפור פרוזדורים, Atrial fibrillation) – עקב הפרעת קצב (Arrhythmias), קצב לב בלתי סדיר.
- ד. פלפיטציה (Palpitation) – דפיקות לב שמורגשות במנוחה.
- ה. אי-ספיקת לב – במבוגרים ובקשישים.

2. מערכת העצבים

- א. היפראקטיביות וקושי להתרכז, פגיעה חולפת בזיכרון לטווח קצר
- ב. עצבנות יתר וחרדה
- ג. נדודי שינה
- ד. רעד, לרוב עדין, בידים
- ה. אי-סבילות לחום

3. מערכת העיכול

- א. שלשולים
- ב. ירידה במשקל למרות תיאבון מוגבר

4. העור

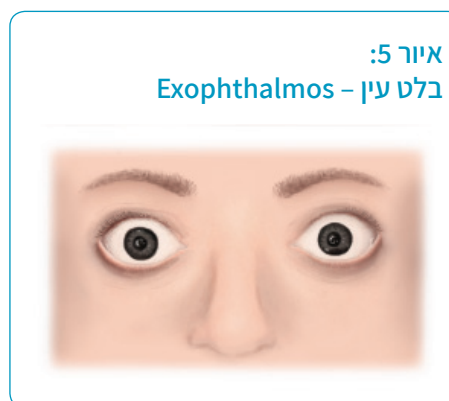
- א. הזעה מוגברת, עור חם ולח;
- ב. נשירת שיער, שיער דק הנוטה להישבר

5. המערכת ההורמונלית

- א. בנשים – אי-סדירות של המחזור החודשי, המתבטאת במיעוט הופעתו עד כדי היעלמותו. לאחר איזון פעילות הבלוטה יופיע המחזור כסדרו כעבור זמן-מה, לעתים אף חודשים.
- ב. בילדים – האצת הגדילה.

בקרב הלוקים בפעילות יתר של בלוטת התריס עקב מחלת גרייבס הסימנים והתסמינים הם:

1. **זפק (Goiter):** נפיחות בצוואר הנגרמת עקב הגדלה של הבלוטה.
2. **עיניים בולטות (Exophthalmos):** תופעה הקרויה "בלט עין" (ר' איור 5).
3. **שינויים בעור:** שינויי צבע ומרקם של העור, בעיקר באזורי הגפיים, ובייחוד בקדמת השוקיים. העור באזורים אלו נעשה מחוספס, בעל גוון ומרקם בלתי סדירים וצבע אופייני כהה.



במחלת גרייבס, מנגנוני הבקרה על פעילות הבלוטה אינם פועלים, ולפיכך אינם משפיעים. מקור פעילות היתר של הבלוטה אינו המערכת האנדוקרינית עצמה אלא מערכת החיסון: באופן תקין, מערכת החיסון מופעלת כנגד גורמי מחלה, זיהום חיצוני או גורם אחר. לעומת זאת, במחלה אוטואימונית, כגון גרייבס, מערכת החיסון מופעלת כנגד רקמות תקינות ובריאות בגוף עצמו. במצב של פעילות יתר של בלוטת התריס – מערכת החיסון של חולי גרייבס פועלת נגד תאי הבלוטה: תאי לימפוציטים מסוג B במערכת החיסון מייצרים נוגדנים כנגד הקולטנים של ההורמון מעורר בלוטת התריס (TSH). באופן תקין, TSH מעורר את בלוטת התריס לפעולה, וגורם לה לגדול ולהפריש הורמונים לדם. לעומת זאת, בחולים בגרייבס נוגדנים כנגד הקולטנים מחקים את פעולת ההורמון המעורר את בלוטת התריס, ואינם גורמים להרס הקולטנים, אלא להפעלתם המתמדת, בלי קשר לנוכחות TSH. הפעלה מתמשכת זו עומדת בבסיס התהוותם של כל סימני המחלה ותסמיניה, הנובעים מקצב חילוף חומרים מואץ. אותם נוגדנים אף עלולים לגרום נזק לארובת העין עקב עיבוי והגדלה של כלי הדם המזינים את העין, לצד עיבוי של חלק משרירי העין (Ophthalmopathy). הסימנים והתסמינים האופייניים לפעילות יתר של בלוטת התריס הנגרמת עקב מחלת גרייבס הם:

- **פגיעה בעור (Dermopathy) –** מתבטאת בעיבוי העור, בחספוס, בהופעת פיגמנטציה, ביובש, בעיקר בגפיים, ובשיער דליל ושביר.
- **קצב חילוף חומרים מואץ –** רמת המטאבוליזם המוגברת מאוד היא הגורם לכל תופעות המחלה, ובכלל זה –
 - א. קצב לב מואץ גם במנוחה, תופעה שגורמת לעתים תחושה של דפיקות לב והתעייפות מהירה, חוסר סדירות בקצב הלב, הפעלת יתר של השרירים, וכן רעד והתעייפות של השרירים.
 - ב. הידרדרות המצב הקרדיאלי: בקרב מבוגרים שחלו במחלת לב עלול המצב להידרדר עקב הגברת פעילותה של המערכת הלבבית (הקרדיאלית).
 - ג. נטייה להזעת יתר ולאי-סבילות לחום עקב המטאבוליזם המוגבר, ובעקבות זאת – ירידה במשקל למרות תיאבון תקין ואכילה מרובה.
 - ד. עצבנות יתר, חרדה והיפראקטיביות – נובעות מהפעלת יתר של מערכת העצבים.
 - ה. פריסטלטיקה (תנועת מעי) מוגברת הכרוכה בשינויים בהרגלי המעיים, ומתבטאת בעיקר ביציאות תכופות.
- **פגיעה בעובר בקרב נשים הרות –** בקרב נשים הרות הלוקות במחלה עלולה להתפתח פעילות יתר של בלוטת התריס בעובר, עקב מעבר הנוגדנים לעובר, תהליך המשפיע בשליש האחרון של ההיריון.
- **רמת TSH נמוכה בדם –** מנגנון בקרת בלוטת התריס פועל באמצעות היזון חוזר שלילי. כלומר, כשרמת הורמוני בלוטת התריס בדם נמוכה, בלוטת ההיפופיזה מפרישה TSH, המעורר ייצור מוגבר של הורמוני בלוטת התריס. במחלת גרייבס עקב רמות גבוהות של הורמוני T_3 ו- T_4 בדם, רמתו של ההורמון המעורר את בלוטת התריס בדם תהיה נמוכה.

דיאגנוזה

הדיאגנוזה מתקבלת באמצעות בדיקות דם אלה:

1. **רמת הורמוני בלוטת התריס** תירוקסין (T_4) וטריודותרונין (T_3) – רמה מוגברת של הורמונים אלה תואמת דיאגנוזה של מחלת גרייבס.
2. **רמת ההורמון מעורר בלוטת התריס** (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) – במחלת גרייבס רמת ההורמון בדם תהיה נמוכה.
3. **נוגדנים של מערכת החיסון** (אוטואימוניים) כנגד קולטני בלוטת התריס – נוכחות נוגדנים אוטואימוניים כנגד קולטני בלוטת התריס היא אבחנתית, כסמן ייחודי למחלת גרייבס.

טיפול

מאחר שבמחלת גרייבס מערכת החיסון תוקפת את בלוטת התריס, מטרת הטיפול היא לדכא את פעילותה של מערכת החיסון כדי לאפשר רמה תקינה של ייצור הורמונים. אלא שהטיפול לדיכוי מערכת החיסון הוא באמצעות מתן סטרואידים, וכרוך בתופעות לוואי רבות וקשות. לפיכך טיפול זה אינו ניתן לאורך זמן.

דרכי טיפול אחרות בפעילות היתר של בלוטת התריס הנגרמת עקב מחלת גרייבס, לפי קדימות נקיטתן, הן:

1. מתן תרופות הבולמות את יצירת הורמוני בלוטת התריס וכך מפחיתות את רמתם בדם.
2. מתן יוד רדיואקטיבי המתרכז בבלוטת התריס ונועד לדכא את פעילותה באמצעות הרס תאים.
3. כריתה של בלוטת התריס (Thyroidectomy) – פעולה הננקטת במקרים שהטיפולים הקודמים המוצעים אינם מועילים.

בעקבות הטיפולים שמטרתם היא הרס הבלוטה או כריתתה עלולה להיגרם תת-פעילות של בלוטת התריס, אם כי מצב זה קל יותר לטיפול.

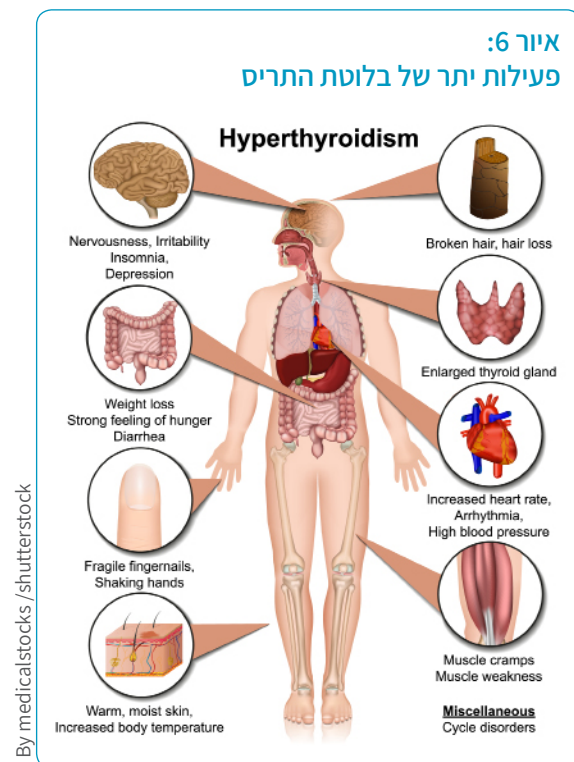
סיבוכים

במקרים של אי-טיפול במחלה הראשונית או של כישלון הטיפול בפעילות היתר של הבלוטה, הסימנים והתסמינים עלולים להחמיר ואף ליצור סיבוכים ומחלות שניוניות:

1. **נזק בלתי הפיך לגלגל העין – Exophthalmus** – נזק המתבטא בעיוותים של העיניים: עיבוי שרירי העין, הגדלת כלי דם מקומיים והתבלטות גדולה של העיניים. הסיכון העיקרי הוא התייבשות העיניים ופגיעה בשדה הראייה עקב חוסר יכולת לעצום את העיניים.

2. **הפרעות קצב לבביות –** דפיקות לב מואצות בעקבות דרישה של תאי הגוף לאספקת דם מוגברת עקב קצב מטאבולי מואץ. העלייה בתפוקה הנכפית על הלב מגבירה את הסיכון לפרפור פרוזדורים שעלול להסתיים באירוע מוחי.

3. **אי-ספיקת לב –** התפתחות אי-ספיקת לב מקורה במאמץ המוגבר והמתמיד של שריר הלב הנאלץ לעמוד בדרישה מוגברת של תאי הגוף לאספקת דם.



4. **עצבנות יתר –** אי-שקט, תחושה של עצבנות וכן אי-סבילות לחום אף הם תוצאה של חילוף החומרים המואץ והשלכותיו.

מניעה

מחלת גרייבס היא מחלה אוטואימונית, ולכן אין דרך למנוע מראש את השפעותיה או את תסמיניה. עם זאת, יש חשיבות עליונה לטיפול במחלה בהקדם האפשרי כדי למנוע את החמרתה וסיבוכיה ולאפשר איזון של רמת הורמוני בלוטת התריס בדם.

2.2 | תת-פעילות של בלוטת התריס – Hypothyroidism

הגדרה

הפרעה הורמונלית (אנדוקרינית) המאופיינת במהותה בירידה בייצור הורמוני בלוטת התריס.

אפידמיולוגיה

שכיחותה של תת-פעילות בלוטת התריס בכלל האוכלוסייה היא כ-5%-10%. שכיחות ההפרעה גוברת עם הגיל, והיא גבוהה בקרב נשים פי 8-15 מאשר בקרב גברים. כך לדוגמה, בקרב תינוקות, שיעור המקרים של תת-פעילות מולדת של בלוטת התריס (Congenital hypothyroidism) הוא 0.25 ל-1,000 (1 ל-4,000 תינוקות). לעומת זאת, שיעור ההיארעות של תת-פעילות בלוטת התריס, הנגרמת מהמחלה האוטואימונית השימוטו – הסיבה השכיחה ביותר במערב לתת-פעילות בלוטת התריס – הוא 4 ל-1,000 בקרב נשים ו-1 ל-1,000 בגברים.

אטיולוגיה

תת-פעילות בלוטת התריס מקורה בשלושה סוגי גורמים:

1. **תת-פעילות ראשונית של בלוטת התריס** (Primary hypothyroidism) – הפרעה בבלוטת התריס עצמה, שבעקבותיה נגרמת ירידה בייצור הורמוני בלוטת התריס למרות ערכים גבוהים של TSH. מצב זה נובע משיבוש במשוב השלילי של הורמוני בלוטת התריס: האדנוהיפופיזה מפרישה TSH, ורמתו בדם גבוהה, אך רמות ה-T₃ ו-T₄ נותרות נמוכות. הדבר מעיד על תת-תפקוד או אי-תפקוד של בלוטת התריס עצמה. יותר מ-99% מההפרעות של תת-פעילות בבלוטת התריס מקורן בתת-פעילות ראשונית.

הסיבות העיקריות לתת-פעילות ראשונית של בלוטת התריס הן:

- **מחסור בIOD – הגורם השכיח ביותר לתת-פעילות בלוטת התריס.** IOD הוא מרכיב חיוני במולקולות הורמוני בלוטת התריס ובייצורן.
- **מחלת השימוטו** (Hashimoto's disease) – מאחר שבעולם המערבי מחסור בIOD נחשב נדיר, הרי שמחלת השימוטו היא הסיבה השכיחה ביותר במערב לתת-פעילות בלוטת התריס. השימוטו היא מחלה של מערכת החיסון המתפתחת לרוב בנוכחות שילוב של גורמים גנטיים ספציפיים – גנים הקשורים לייצור תאי מערכת החיסון – וגורמים סביבתיים.
- **כריתה – תת-פעילות בעקבות כריתה של בלוטת התריס.**
- **טיפול במחלת הסרטן –** הרס קבוע של בלוטת התריס לאחר טיפול בIOD רדיואקטיבי בקרב חולי סרטן בלוטת התריס.
- **הקרנה –** נזק משני לבלוטה לאחר הקרנה של הראש והצוואר.

- **תרופות –** לדוגמה, תרופות לטיפול בהפרעות קצב הלב, תרופות לטיפול במצבים פסיכיאטריים, תרופות לטיפול בסרטן. תופעת לוואי של השימוש בתרופות אלה ואחרות עלולה להיות פגיעה בבלוטת התריס.

2. **תת-פעילות שניונית של בלוטת התריס** (Secondary hypothyroidism) – הפרשת TSH מופחתת מבלוטת האדנוהיפופיזה עקב נזק לבלוטת יותרת המוח, כגון גידול, קרינה, ניתוח או פגיעת ראש.

3. **תת-פעילות שלישונית של בלוטת התריס** (Tertiary hypothyroidism) – ירידה בהפרשת ההורמון המשחרר תירורופין (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) מההיפופיזה. כשרמת ה-TRH נמוכה מדי, גם רמת ה-TSH נמוכה, וכך נוצרת תת-פעילות של בלוטת התריס. מדובר בהפרעה נדירה ביותר הנגרמת בעיקר עקב גידול בהיפופיזה.

סימנים

1. זפק (Goiter) – הגדלה של בלוטת התריס. זהו אחד מסימני ההיכר הבולטים, המתבטא בהופעת גוש בצוואר. למרות העובדה שמדובר בסימן מובהק ונגלה לעין, ברוב המקרים רמת הורמוני בלוטת התריס ורמת ה-TSH ימצאו תקינות.
2. עלייה במשקל
3. יובש בעור
4. אי-סדירות בווסת
5. האטה בדופק (Bradycardia)
6. יתר לחץ דם (Hypertension)
7. אנמיה מאקרוציטית
8. הפרעות מטבוליות – היפרכולסטרולמיה, היפונטרמיה (רמה נמוכה של נתרן בדם, Hyponatremia)

תסמינים

1. תשישות
 2. אי-סבילות לקור
 3. הפרעה בריכוז
 4. כאבי שרירים
 5. עצירות
 6. קול נמוך ויבש
- **תת-פעילות בלוטת התריס מלידה** – בקרב ילודים, תת-פעילות של הבלוטה (Congenital Hypothyroidism) נקראת קרטיניזם, ונגרמת עקב מחסור בהורמוני בלוטת התריס מלידה. ביילודים שאינם מאובחנים בזמן או שאינם מטופלים בשלבים מוקדמים מתפתחים מומים קשים, ובכלל זה ננסות, פיגור שכלי חמור, לרבות מנת משכל (IQ) נמוכה מאוד, וכן תווי פנים גסים.
 - **דלקת בלוטת התריס ממחלת השימוטו** – בקרב הלוקים ב-Hashimoto's thyroiditis צפויים תסמינים אלה: (1) הזעה מופחתת; (2) נשירת שיער, שיער שביר וחלש; (3) גבות מדולדלות, כתסמין אופייני ביותר; (4) עייפות; (5) אי-סבילות לקור; (6) השמנה למרות תיאבון מופחת; (7) נפיחות בפנים ובעפעפיים.

פתופיזיולוגיה

- א. **מחלת השימוטו** (Hashimoto's disease) – מחלה אוטואימונית המתבטאת בפעילות יתר של תאי מערכת החיסון – הן של תאי T והן של תאי B – כנגד מרכיבי הבלוטה. המחלה מתבטאת בבלוטת התריס בשתי צורות:
 1. הגדלה – הגדלת בלוטת התריס לכדי **זפק** (Goiter) באזור הצוואר; בעקבות התסנין הלימפוציטי תאי T ותאי B משופעלים.
 2. ניוון (Atrophic) – דלדול בלוטת התריס עד כדי ניוונה. הרס רקמת הבלוטה מתרחש בעיקר על ידי תאי T, המזהים את תאי בלוטת התריס כתאי מטרה פתוגניים. לעתים נוצרת רקמה פיברוטית (צללקתית) שאינה תפקודית (פונקציונלית), במקום רקמת הבלוטה התקינה.

המחלה מתפתחת בבעלי רקע גנטי וסיפור משפחתי של מחלות אוטואימוניות.

ב. **כריתה שלמה** – במקרים של סרטן בבלוטת התריס מבוצעת כריתה שלמה של הבלוטה (Total thyroidectomy). בתקופה שלאחר הניתוח, סימני תת-פעילות של הבלוטה יחלו להופיע רק בחלוף 2-4 שבועות מהניתוח, משההורמון תירוקסין, המצוי במחזור הדם, יתפרק ותפוג השפעתו.

ג. **כריתה לא-שלמה** – במקרים של מחלת גרייבס (Graves' disease) מבוצעת לעתים כריתה לא-שלמה (Subtotal thyroidectomy). סימני תת-פעילות הבלוטה במקרים אלו יופיעו כעבור חודשים ספורים עד כשנה.

ד. **טיפול באמצעות יוד רדיואקטיבי** – (1) טיפול בIOD רדיואקטיבי במחלת גרייבס: הקליניקה של תת-הפעילות בבלוטה תופיע כעבור חודשים אחדים עד שנה, שכן בתוך הבלוטה עדיין קיים מאגר ההורמונים וחלק מהתאים מתפקדים; (2) מתן IOD רדיואקטיבי לטיפול בגידול ממאיר בבלוטת הלימפה, בבלוטת התריס או בזפק; בטיפול זה הIOD הרדיואקטיבי ייקלט כמעט אך ורק בתאים הנגועים בסרטן, ולא ייקלט בשאר רקמת הבלוטה. לכן לרוב לא תיגרם תת-פעילות של בלוטת התריס בעקבות טיפול זה.

ה. **טיפול בגידולים באמצעות הקרנות** – הקרנות לטיפול בגידולי ראש-צוואר גורמות תת-פעילות של בלוטת התריס, כתלות במינון הקרינה: תת-פעילות תתפתח בעיקר בעוצמות קרינה גבוהות. הקרנות אלה נועדו בעיקר לטיפול בלימפומה ע"ש הודג'קין (Hodgkin's lymphoma).

דיאגנוזה

1. בקרב ילודים, מיד לאחר הלידה, מבוצעות בדיקות סקר על ידי בדיקה של רמת ההורמוני בלוטת התריס בדם. הבדיקה נעשית באמצעות דקירת עקב כף רגלו של היילוד, ובמידת הצורך – יש להתחיל בטיפול ביילוד בהקדם. תת-פעילות בלוטת התריס ביילודים יכולה להיות מצב זמני, על רקע טיפול בפעילות יתר של הבלוטה באם או עקב נוכחות נוגדנים כנגד הקולטן ל-TSH בדמה של האם, שהועברו אל היילוד כבר בחייו העובריים דרך השליה. ואולם ברוב המקרים אין מדובר בתופעה חולפת אלא בבעיה ביילוד עצמו, הדורשת טיפול.

2. בקרב מבוגרים, יש קושי באבחון תת-פעילות בלוטת התריס, שכן תלונות המטופל כגון עלייה במשקל, חולשה או עייפות – שכיחות גם במצבים רבים אחרים, ואינן ספציפיות לבעיה. לכן, בבני 60 ואילך מומלץ לבצע בדיקת סקר לתת-פעילות בלוטת התריס. האבחנה מתבצעת על סמך בדיקת מדדים אלה בדם: (א) **רמת ההורמונים T₃, T₄ ו-TSH** – גם ירידה מזערית ברמת ההורמוני בלוטת התריס, ואפילו בטווח התקין, גוררת עלייה גדולה הרבה יותר ב-TSH. לכן רמתו של ההורמון זה תהיה רגישה יותר לאבחנה; (ב) **נוגדנים כנגד בלוטת התריס** – אם רמת ה-TSH בדם תקינה, ועדיין יש חשד לתת-פעילות שניונית של בלוטת התריס, או במקרים של חשד גבוה לתת-פעילות ראשונית של בלוטת התריס, חשוב לחזור על בדיקת ה-TSH, בשילוב בדיקה של רמת התירוקסין. חשד לתת-פעילות שניונית של בלוטת התריס עולה במקרים שהמטופל מתלונן על כאב ראש, וכן כשקיימות הפרעות נוספות, לדוגמה חסר בקורטיזול או פרולקטין גבוה בדם, המרמזות כי מקור הבעיה הוא בבלוטת יותרת המוח.

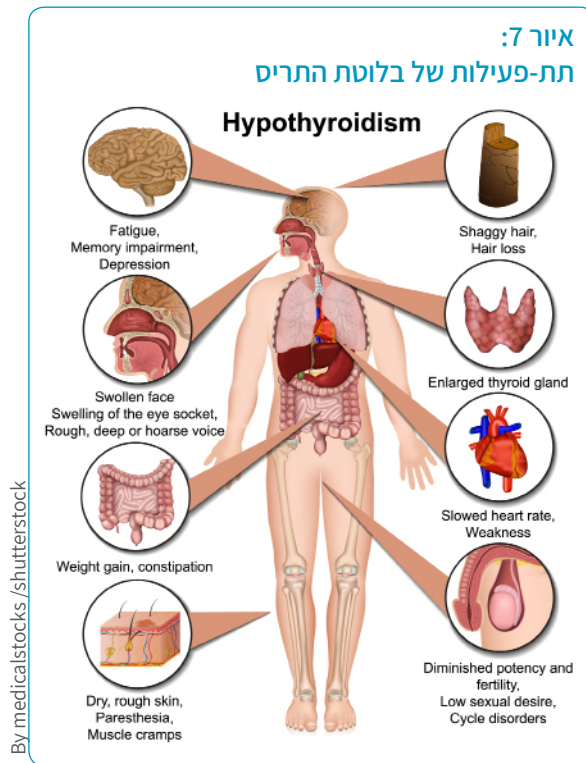
תוצאות בדיקות המעבדה בשילוב הממצאים הקליניים הם הקובעים את האבחנה של תת-פעילות בלוטת התריס.

טיפול

הטיפול נועד למנוע את תסמיני תת-הפעילות של בלוטת התריס, ועם זאת להשיג איזון ביוכימי של רמות ההורמונים. הטיפול המקובל כולל מתן תרופות שהן נגזרות סינתטיות של ההורמוני בלוטת התריס: Levothyroxine (L-T₄), שם מסחרי: Eltroxin ו-Liothyronine (L-T₃). תרופות אלה ניטלות על בסיס יומיומי ומצריכות ניטור של רמותיהן בהתאם לתוצאות בדיקות הדם התקופתיות. ניתן לתת את שני ההורמונים, יחד או כל אחד מהם בנפרד, בהתאם לחסרים.

בקרב מטופלות בגיל הפוריות בעלות רמות גבוהות של TSH עלולה להתבטא הפרעה בפוריות. לפיכך, מומלץ להמשיך את הטיפול התרופתי גם בתקופה זו. בתת-פעילות של בלוטת התריס אין הבדל בטיפול אם הסיבה להפרעה היא מבלוטת יותרת המוח או מההיפותלמוס. בשני המקרים אין משמעות לרמת ה-TSH ולהתאמת המינון לפי רמת התירוקסין החופשי. מטרת הטיפול היא לייצב את רמת ה-TSH בדם בטווח התקין, ולכן ניטור הטיפול ייעשה על סמך רמת ה-TSH בדם. הבדיקה תבוצע שוב כעבור שישה שבועות.

סיבוכים



3. **זפק (Goiter):** הגדלה של בלוטת התריס עקב פעילות מוגברת, בניסיון להגביר את ייצור הורמוני בלוטת התריס. דלקת בלוטת התריס עקב מחלת השימוטו (Hashimoto Thyroiditis) היא גורם סיכון מרכזי למצב של זפק.

4. **לב וכלי דם:** התפתחות של בעיות לבביות עקב רמות גבוהות של כולסטרול LDL, האופיינית לתת-פעילות של הבלוטה.

5. **מצב נפשי:** תת-פעילות של בלוטת התריס כרוכה בהשפעה על המצב המנטלי של החולה עד כדי דיכאון.

6. **פגיעה בפוריות:** לצד הירידה בפוריות, גובר הסיכון למומים בעובר.

7. **נוירופתיה היקפית:** פעילות בלתי מאוזנת של הבלוטה כרוכה בסיכון להיווצרות נוירופתיה היקפית (פרופיראלית) – פגיעה בתחושתיות העצבית ואיבוד שליטה בטונוס השרירים ובפעילותם.

8. **פגיעה קוגניטיבית:** במצבים שתת-פעילות בלוטת התריס מלידה אינה מטופלת בהקדם האפשרי, גובר הסיכון לפגיעה בהתפתחות הקוגניטיבית.

9. **עודף תרופות:** מינון גבוה מדי של תרופות להגברת פעילות בלוטת התריס עלול להביא לידי מצב הפוך – יתר פעילות של הבלוטה (Hyperthyroidism).

מניעה

הפחתת הסיכון לתת-פעילות של בלוטת התריס אפשרית באמצעות:

1. **צריכת יוד מספקת –** יוד הוא יסוד קורט (Trace element): רמותיו בגוף נמוכות, אך הוא חיוני לתפקוד התקין, ובייחוד לסינתזת הורמוני בלוטת התריס T_3 ו- T_4 . יוד מצוי בקרקע שעליה מגדלים גידולים חקלאיים, במאכלים ובאצות.

2. **בדיקות סקר וטיפול תרופתי ביילודים –** מיד לאחר הלידה, כבר בבית היולדות, נערכות לכל היילודים בדיקות סקר של רמות הורמוני בלוטת התריס בדם. במקרים שהתוצאות מצביעות על רמות הורמונים החורגות מהטווח התקין, ניתן טיפול תרופתי למניעת בעיות עתידיות בהתפתחות הקוגניטיבית ובגדילה. טיפול תרופתי זה, הניתן כבר בשלבים הראשונים לחיים, מונע התפתחות של תת-פעילות בלוטת התריס, וכן את הסיבוכים הנלווים למצב זה.

• **דלקת בבלוטת התריס** | Thyroiditis
נגרמת לרוב על רקע נגיפי ומתבטאת בתופעות המשתנות לפי גורם הדלקת, כגון כאב ורגישות באזור הדלקת. דלקת אף עלולה לגרום פעילות יתר או תת-פעילות של בלוטת התריס. בטיפול, רמת הפעילות מאוזנת לפי המצב הקליני ולפי רמות ההורמונים בבדיקות דם.

• **זפק** | Goiter
התנפחות באזור הצוואר שמקורה בהגדלה של בלוטת התריס, עקב צמיחה של קשריות יחידות או קשריות רבות בבלוטה. ברוב המקרים, הופעת הזפק אינה כרוכה בשינוי בפעילות בלוטת התריס, ורמתם של ה-TSH והורמוני הבלוטה יהיו תקינים.

• **זקיקי בלוטת התריס** | Thyroid follicles
יחידות בסיסיות של בלוטת התריס, שתפקידן לקלוט יוד ממערכת הדם. היוד משמש לייצור הורמוני הבלוטה.

• **קלציטונין ותאי C**
קלציטונין הוא אחד משלושת הגורמים המווסתים את רמות הסידן והזרחן בדם, נוסף על ויטמין D והורמון יותרת התריס (PTH). קלציטונין מיוצר על ידי תאי C הפארא-פוליקולאריים בבלוטת התריס. ההשפעה הפיזיולוגית הבולטת ביותר של הקלציטונין היא אנטגוניסטית לפעולת PTH, ואפשר לחלקה להשפעתו על ההומאוסטזיס של הסידן והזרחן, אך גם לזו הקשורה לתפקוד מערכת העיכול. בשל השפעת הקלציטונין הן על העצמות והן על הכליות, הזרקה תוך-ורידית של קלציטונין תגרום ירידה מהירה הן ברמות הסידן והן ברמות הזרחן בנסיוב.

• **תירוקסין, טטראיודותרונין** | Tetraiodothyronine, T_4 ;
טרייודותרונין | Triiodothyronine, T_3
תאי הזקיק (follicle) של בלוטת התריס מסנתזים ומפרישים שני הורמונים מכילי יוד – T_4 (Thyroxine), המכיל ארבעה אטומי יוד, ו- T_3 (Triiodothyronine), המכיל שלושה אטומי יוד. T_4 הוא פרו-הורמון ההופך על ידי הסרת אטום יוד אחד ל- T_3 , שהוא למעשה ההורמון הפעיל ביולוגית והמשפיע על מגוון תהליכים פיזיולוגיים בגוף, כגון שגשוג, התפתחות, חילוף חומרים, טמפרטורת הגוף וקצב הלב. ואולם חרף העובדה ש- T_3 הוא בעל הפעילות הביולוגית העיקרית, הגדולה פי 3-4 מזו של T_4 – כ-95% מההפרשה ההורמונלית של בלוטת התריס היא של T_4 , ורק כ-5% מההפרשה – T_3 .

• **תירוגלובולין**
גליקופרוטאין שמפרישה בלוטת התריס ואוגרת בזקיקיה. תירוגלובולין משמש כמולקולה אוגרת יוד וכן ליצירת שני הורמוני הבלוטה T_3 ו- T_4 .

• **תירוקסיקוזיס**
פעילות יתר של בלוטת התריס, המתאפיינת ברמה גבוהה של הורמוני בלוטת התריס.

פעילויות

1. השוואה

ערכו בטבלה השוואה בין שני מצבים: תת-פעילות לעומת פעילות יתר של בלוטת התריס.

המדד להשוואה	תת-פעילות של בלוטת התריס	פעילות יתר של בלוטת התריס
הגדרה		
הגורמים להפרעה		
הממצאים הצפויים בבדיקת הדם		
הטיפול		

2. סיפור מקרה

צפו בסרטון (4:55 הדקות הראשונות), וענו על שאלות 1-7 שלהלן:



- מהם פרטי המטופלת וההיסטוריה הרפואית שלה, כפי שמתוארים בהצגת סיפור המקרה?
- מהם התסמינים והסימנים שהמטופלת לוקה בהם, כפי שמתואר בהצגת המקרה? ערכו שתי רשימות נפרדות: האחת של הסימנים והאחרת של התסמינים.
- האם תוצאות בדיקת הדם של המטופלת תומכות באבחנה של מחלתה? פרטו את כל המדדים שנבדקו, וציינו מהי תוצאת הבדיקה ולצדה פרטו את הטווח התקין. האם תוצאות בדיקת הדם תומכות באבחנת פעילות יתר של בלוטת התריס? פרטו ונמקו.
- סכמו את המתואר בסרטון בהקשר של הפרשת ההורמון מעורר בלוטת התריס (TSH) ותפקודו.
- בהסתמך על הסרטון, מהי תת-פעילות שניונית של בלוטת התריס (Secondary hypothyroidism)?
- האם אפשר לקבוע את האבחנה (דיאגנוזה) רק על סמך תוצאת הבדיקה של רמת ה-TSH בדם? נמקו. על סמך הסרטון, האם נדרשת בדיקתם של מדדים נוספים? פרטו אילו מדדים מחייבים בדיקה כדי לבסס את האבחנה.
- מהו נושא המחקר המצוטט בסרטון, ומהם מסקנותיו?

3. סיפור מקרה

נ"ר בת 30, מתלוננת זה כמה חודשים על תופעות של חולשה, דפיקות לב מוגברות במנוחה, הזעה מוגברת ותחושה כללית לא-טובה. בבדיקה גופנית של רופא אנדוקרינולוג נמצא דלדול שרירים ורפלקסים מוגברים. בבדיקות הדם נצפתה עלייה בהורמוני בלוטת התריס T_3 ו- T_4 . בבדיקת הנוגדנים בדם כנגד מרכיבי בלוטת התריס הממצאים היו חיוביים. הרופא רשם לנלי את התרופה האנטייתרואידית מתימאזול (Methimazole) וחוסמי קולטני בטא לנטילה על בסיס יומיומי.

ענו על שאלות 1-5 שלפניכם, על פי סיפור המקרה:

1. מהן בעיות הבריאות העיקריות של המטופלת?
2. ציינו ארבעה סימנים וארבעה תסמינים בסיפור המקרה.
3. על מה מצביע דופק מהיר במנוחה?
4. מהו תפקיד בלוטת התריס, ומה הקשר בין דופק מהיר במנוחה לבין רמה מוגברת של הורמוני בלוטת התריס?
5. הסבירו את השפעתם של התרופה האנטייתרואידית מתימאזול וחוסמי קולטני בטא.

4. סיפור מקרה

ח"ש בת 48, הרגישה ערנית במיוחד במשך היום בשנה האחרונה, למרות עבודתה במשמרות לילה. כשהלכה לישון, הייתה מתעוררת כעבור שלוש-ארבע שעות שינה בלבד, ערנית ומלאת אנרגיה להמשיך במטלות היום, כאילו ישנה שמונה או עשר שעות רצופות. מבחינתה, לא הייתה כל בעיה. היא אמנם חשה לעתים איזשהו רעד קל בידים, ונראה לה שהיא מזיעה מעט יותר מהרגיל, אך התסמינים הללו לא נתפסו בעיניה כחריגים או כמעוררי חשד. נהפוך הוא, למצב הזה היה אפילו בונס: היא החלה לרדת במשקל, והשילה מעליה בלי כל מאמץ כמה וכמה קילוגרמים, בעוד שבעברה ניסתה בלא הועיל מבחר שיטות דיאטה.

ההתמוטטות באה במפתיע. בוקר אחד היא קרסה אל תוך עייפות וחולשה כללית חריפה, עד כדי חוסר יכולת לקום מהמיטה. הרופא שבדק אותה הבחין מיד בבלוטה מוגדלת בצווארה, וכן ניכר שעיניה בולטות במיוחד.

ענו על שאלות 1-4 שלפניכם, על פי סיפור המקרה:

1. לפי הסימנים המתוארים, מהי המחלה שח"ש סובלת ממנה. ציינו סימן סובייקטיבי אחד ושני סימנים אובייקטיביים.
2. הסבירו מדוע התפתחו הסימנים והתסמינים שמניתם.
3. ציינו שתי בדיקות שעשויות לאשש את ההשערה לגבי המחלה, ופרטו מהן התוצאות הצפויות בבדיקות.
4. ציינו שני גורמים אפשריים להופעת המחלה אצל ח"ש, והסבירו כיצד כל אחד מהם תורם להתפתחות המחלה?

5. סיפור מקרה

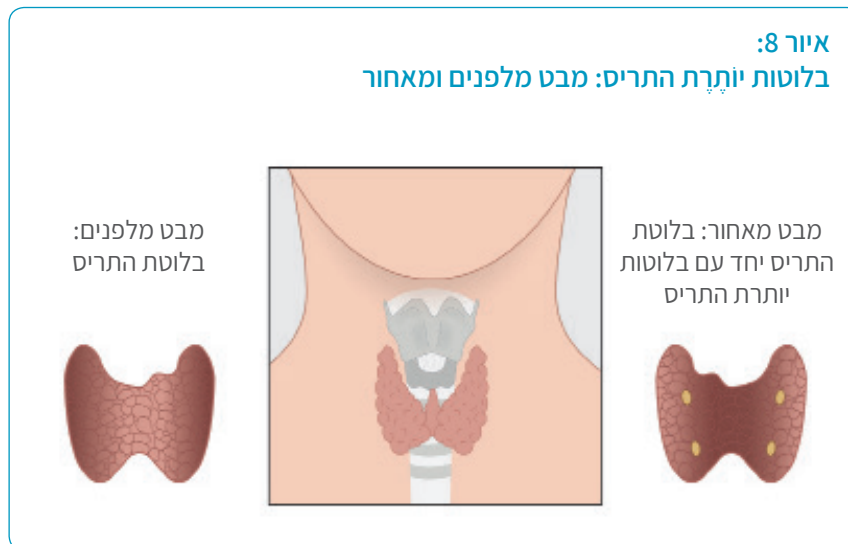
ג"ר בן 55, שם לב שבשנה האחרונה ירד מאוד במשקל, אף שאוכל יותר מהרגיל. הדופק שלו נעשה מהיר יותר במנוחה, והוא סובל מקוצר נשימה במאמץ. הוא החל להימנע מלחיצת יד בפגישות עבודה עקב הזעה של ידיו. במישוש הצוואר הוא מרגיש נפיחות קלה. לעתים קרובות סובל משלשול. ג"ר פנה לרופא המשפחה וזה הפנה אותו לבדיקות.

ענו על שאלות 1-4 שלפניכם, על פי סיפור המקרה:

1. מהי המחלה שג"ר סובל ממנה, וכיצד התופעות המתוארות בסיפור המקרה קשורות למחלה?
2. לאילו בדיקות מעבדה על הרופא להפנות את ג"ר כדי לאבחן את המחלה? נמקו.
3. אילו תוצאות צפויות בבדיקות, בהנחה שהשערת הרופא נכונה לגבי המחלה?
4. מהו הטיפול במחלה שיקבל ג"ר?

3 | בלוטות יותרת התריס

Parathyroid Glands



מבוא

ארבע בלוטות יותרת התריס ממוקמות בצד האחורי של בלוטת התריס, באזור הגרון. גודל כל אחת מהן כגודלו של אפון, והמשקל התקין של כל בלוטה הוא בטווח של 90-200 מיליגרם. בלוטות יותרת התריס מופקדות על ייצור הורמון בלוטות יותרת התריס (Parathyroid Hormone, PTH) – פוליפפטיד המכיל 84 חומצות אמינו ומופרש מתאי Chief שבבלוטות יותרת התריס.

ויסות משק הסידן בגוף ושמירת האיזון של רמת הסידן בדם

שני ההורמונים האחראים על ויסות רמות הסידן הם:

1. **קלציטונין** – לקלציטונין השפעה אנטיגוניסטית על משק הסידן בדם. כלומר, הורמון זה מופרש מבלוטת התריס כדי להפחית את רמת הסידן בדם בכל פעם שרמה זו חורגת מהטווח התקין;
2. **הורמון בלוטות יותרת התריס (PTH)** – משפיע על חילוף החומרים של העצמות, ומכאן על משק הסידן והזרחן בגוף. תפקידו להעלות את רמת הסידן בדם. במצבי היפוקלצמיה (Hypocalcemia), כשהרמה יורדת אל מתחת לטווח התקין, ההורמון מופרש מאחת מארבע בלוטות יותרת התריס, וכשרמת הסידן בדם שבה לטווח התקין – רמת ההורמון יורדת.

דרכי השפעתו של הורמון בלוטות יותרת התריס על משק הסידן בגוף

1. **ספיגת הסידן ממערכת העיכול:** PTH מעודד הפיכה של ויטמין D לצורתו הפעילה באמצעות הכליות. הנגזרת הפעילה של ויטמין D מגבירה את ספיגת הסידן במעי על ידי השראת סינתזה של חלבון-קושר-סידן בתאי האפיתל של המעי, תהליך המאפשר ספיגה יעילה של הסידן לדם.
2. **הפרשת זרחן בשתן:** עלייה ברמת הזרחן בדם מעוררת הפרשה של PTH שמשפיע על הגברת ההפרשה של הזרחן מהדם לשתן. PTH מגביר בעת ובעונה אחת גם את ספיגת הסידן ממערכת העיכול.
3. **ויסות רמות הסידן בדם:** מתבטא בעידוד התאים האוסטאוקלסטיים (תאים הורסי עצם) לשחרר סידן לדם.

3.1 | פעילות יתר של בלוטות יותרת התריס – Hyperparathyroidism

הגדרה

פעילות יתר של בלוטות יותרת התריס (Parathyroid) מתבטאת בהפרשה מוגברת של הורמון בלוטות יותרת התריס (PTH, Parathyroid Hormone) מבלוטה אחת או יותר של יותרת התריס.

מאחר שהורמון בלוטות יותרת התריס הוא בעל תפקיד מרכזי בוויסות רמות הסידן במערכות הגוף, הרי שהפרשה מוגברת שלו כרוכה בהפרעות במשק הסידן:

1. רמות חריגות של סידן בדם עקב פירוק עצם מוגבר
2. ירידה בריכוז הסידן בעצמות
3. ספיגה חוזרת מוגברת של סידן בכליות, מהשתן לדם.

אפידמיולוגיה

0.1%-0.3% מכלל האוכלוסייה לוקים בפעילות יתר ראשונית של בלוטת יותרת התריס (Primary hyperparathyroidism). הפרעה זו שכיחה יותר בנשים, ומגיעה לשיא היארעותה בנשים בטווח הגילים 50-30 שנה.

אטיולוגיה

1. **גידול** – פעילות יתר ראשונית של בלוטות יותרת התריס, המתבטאת כאמור בהפרשה עודפת של PTH מהבלוטות, עלולה להתפתח עקב פגיעה בבלוטות, או לכל הפחות באחת מהן. הגורם השכיח ביותר לפגיעה כזאת הוא גידול שפיר (אדנומה), או ממאיר, על גבי אחת הבלוטות או יותר.
2. **רמות סידן נמוכות** – פעילות יתר שניונית של בלוטות יותרת התריס עלולה להתפתח עקב הפרשה עודפת של ההורמון בתגובה לרמות נמוכות של סידן בדם על רקע מחלת כליות או מחלה במערכת עיכול.
3. **מחלת כליות כרונית ממושכת** – פעילות יתר שלישונית של בלוטות יותרת התריס היא מצב של הפרשה אוטונומית (עצמונית) של PTH, לרוב עקב מחלת כליות כרונית ממושכת.
4. **הפרעה בקולטני הסידן** – במצבי חוסר רגישות של הקולטנים לסידן בדם, המצויים על גבי התאים של בלוטות יותרת התריס, יתקבל מסר שגוי של רמת סידן נמוכה בדם.
5. **הפרעה בספיגת הסידן במערכת העיכול** – תנועתיות (פריסטלטיקה) מופחתת בצינור העיכול תפגע בספיגת תקינה של הסידן בגוף.
6. **תרופות** – תרופות מסוימות, ובהן ליתיום, וכן הרעלת אלומיניום, פוגעות בספיגת הסידן בגוף.

סימנים ותסמינים לרמות גבוהות של סידן, לפי מערכות הגוף:

1. **כליות** – שקיעת סידן בכליות גורמת אבנים בכליות (Nephrolithiasis), ואלה עלולות להשפיע על הופעת אי-ספיקת כליות.
2. **מערכת העיכול** – (א) עצירות והקאות עקב תנועתיות מופחתת של מערכת העיכול; (ב) כיבים פפטיים עקב השפעת הסידן על הפרשת גסטרין (Gastrin).
3. **הלב** – דלקת בלב (Pancreatitis), משנית לחסימת דרכי הלב על ידי אבני סידן.
4. **הלב** – יתר לחץ דם (Hypertension) – רמה גבוהה של סידן בדם גורמת לכיווץ השרירים בדופן כלי הדם, וכן להגברת תהליך טרשת העורקים. שני גורמים אלה עלולים להעלות את לחץ הדם.

5. **המוח ומערכת העצבים – (א) מצב רוח ירוד, דיכאון, שינויים אישיותיים, הפרעות חשיבה; (ב) אובדן הכרה.** יוני סידן משתתפים בתהליך העברת הדחף העצבי, רמה גבוהה של סידן בדם משבשת את הפעילות התקינה של המערכת העצבית במוח וגורמת לתופעות אלה.
6. **מערכת השלד והשרירים – (א) דלדול עצם (Osteoporosis) ונטייה לשברים בעצמות; (ב) כאבים בעצמות ובשרירים; (ג) חולשת שרירים; (ד) עקמת (Kyphosis).**
7. **מערכת הדם והמערכת ההורמונלית – רמת מגנזיום נמוכה בדם (היפומגנזמיה כרונית), המשבשת את הפרשת ה-PTH ופוגעת בפעילות ה-PTH על רקמות המטרה.**

דיאגנוזה

1. בדיקות דם

- א. **סידן:** כדי לקבל תמונה מהימנה ומלאה של רמות הסידן בדם יש צורך בשלוש מדידות עוקבות. רמה גבוהה של סידן בדם קשורה בהפרשת יתר של הורמון בלוטות יותרת התריס.
- ב. **PTH:** רמה גבוהה של ההורמון מצביעה על פעילות יתר של בלוטות יותרת התריס.
- ג. **זרחן:** רמה נמוכה של זרחן נמצאה רק ב-50% מהלוקים בפעילות יתר של בלוטות יותרת התריס.
- ד. **מגנזיום:** עקב הפרשת שתן מוגברת האופיינית בפעילות יתר של בלוטות יותרת התריס, צפויה רמה נמוכה של מגנזיום בדם.
- ה. **אשלגן:** עקב פינוי כלייתי מוגבר, צפויה רמה נמוכה של אשלגן.
- ו. **תפקודי כליות:** בדיקה המתבצעת לשלילת פעילות יתר שניונית או שלישונית של בלוטות יותרת התריס.

2. בדיקת שתן

איסוף שתן על פני יממה שלמה, לבדיקת דפוס ההפרשה היומי של סידן מהגוף.

3. בדיקת צפיפות העצם

בדיקת צפיפות העצם או צילומי רנטגן מכווני שלד לאיתור צפיפות עצם נמוכה (Osteopenia) או דלדול עצמות (Osteoporosis) ישקפו את רמות הסידן בעצמות. רמות נמוכות של סידן בעצמות הן ביטוי של הפרשת יתר של הורמון בלוטות יותרת התריס, שכן הפרשת יתר של ההורמון מעוררת פעילות יתר של התאים האוסטאוקלסטיים (תאים סופגי עצם). ספיגת העצם כרוכה בעלייה ברמות הסידן בדם (היפרקלצמיה).

4. בדיקת דימות (Computerized Tomography, CT) של הבלוטות

בנוכחות חשד לפעילות יתר של בלוטות יותרת התריס על רקע: היפרקלצמיה (רמות עודפות של סידן בדם ביחס לטווח נורמה של 8.5-10.5 מיליגרם לדציליטר); אבנים בכליות; יתר לחץ דם; כיב פפטי; שיגדון; דלקת בלבלב; חשד לגידול.

פתופיזיולוגיה

1. במצבי פעילות יתר ראשונית של בלוטות יותרת התריס עלולה להיגרם דה-מינרליזציה של העצם עקב פעילות יתר של תאים הורסי עצם (אוסטאוקלסטים), בהשפעת PTH. מצב זה מתאפיין באזורי עצם נרחבים שמתקיימים בהם תהליכי ספיגה ניכרים של סידן, דבר הגורם לעלייה ברמת הסידן בדם (היפרקלצמיה).
2. מחלה תורשתית הנגרמת ממוטציות המדכאות את הקולטנים ביותרת התריס החשים בשינויים ברמת הסידן. ההיפרקלצמיה תהיה מתונה, ותתאפיין ברמת PTH שאינה גבוהה במיוחד.
3. בפעילות יתר שניונית של בלוטות יותרת התריס צפויות רמות PTH גבוהות בדם ורמות סידן נמוכות או תקינות. מצב זה עלול להיגרם עקב: (א) כשל כלייתי שבעקבותיו יתגלו מחסור בוויטמין D, תת-ספיגה של סידן והפרשת זרחן מופחתת. מכאן נובע כי רמות זרחן גבוהות בדם ורמות סידן נמוכות בדם מגבירות את

הפרשת PTH; (ב) רמות נמוכות של ויטמין D שעלולות להיגרם גם עקב חוסר חשיפה מספקת לשמש; (ג) מחלות מעי המתאפיינות בין השאר בספיגה לקויה של מזון או במחסור בסידן בתזונה.

4. בהינתן פעילות כליות תקינה לצד פעילות בלתי תקינה של הקולטנים לסידן המצויים על פני בלוטת יותרת התריס, עלולה להופיע תנגודת להיקשרות הסידן, ובעקבות זאת הפרשה מוגברת של PTH.

5. תזונה עשירה בחלבון ובזרחן עלולה להיות הסיבה להפרשת יתר של PTH בעקבות רמת הזרחן הגבוהה בדם, וכן לשברים בעצמות עקב אוסטאופורוזיס.

טיפול

1. **טיפול ניתוחי:** כריתה של הבלוטה או הבלוטות היא הטיפול המועדף במצבים של פעילות יתר ראשונית של בלוטת יותרת התריס, גם אם המחלה היא אי-תסמינית. כריתה הוכחה כמאריכת חיים ומונעת סיבוכים הנובעים מהמחלה, ולפיכך הניתוח חיוני במיוחד בנוכחות סימנים להתקדמות המחלה, דוגמת יתר לחץ דם, ירידה בצפיפות העצם או אבני כליה אי-תסמיניות. ברוב המקרים, רמות הסידן בדם שבות לטווח התקין כעבור 24-48 שעות לאחר הניתוח.

2. **טיפול שמרני:** במקרים שאינם מתאימים לניתוח מטפלים באמצעות הגבלה של צריכת הסידן, ומתן נוזלים, קלציטונין. הפסקת מתן ויטמין D (במידה וניתן). פעילות יתר שניונית של בלוטות יותרת התריס מטופלת באמצעות דיאליזה.

סיבוכים

הסיבוכים שעלולים להיגרם עקב עודף הורמון בלוטות יותרת התריס (PTH) בדם הם: עלייה ברמת הסידן בדם – מצב שעלול להוות כרוך בהיווצרות אבנים בכליות ובשקיעת סידן ברקמות. סיבוכים אלו יובילו לפגיעה בצפיפות העצם, ובעקבותיה תופיע נטייה מוגברת לשברים.

3.2 | תת-פעילות של בלוטות יותרת התריס – Hypoparathyroidism

הגדרה

תת-פעילות של בלוטות יותרת התריס באה לידי ביטוי בהפרשה פחותה של הורמון בלוטות יותרת התריס (Parathyroid Hormone, PTH). תת-פעילות זו עלולה להיגרם גם עקב הסרה ניתוחית של רקמת בלוטות יותרת התריס במהלך כריתה של בלוטת התריס. המחסור בהורמון יבוא לידי ביטוי ברמת זרחן גבוהה וברמת סידן נמוכה בדם.

אפידמיולוגיה

מצב נדיר יחסית, השכיח יותר בנשים. ב-75% מהמקרים תת-פעילות בלוטות יותרת התריס מופיעה בעקבות כריתה שלמה של בלוטת התריס.

אטיולוגיה

1. כריתת יותרת התריס עקב סיבוך של ניתוח לכריתת בלוטת התריס: זו הסיבה השכיחה ביותר להעדר הפרשה של הורמון בלוטות יותרת התריס.
2. גורם אוטואימוני.
3. גורם גנטי.
4. הרס של בלוטות יותרת התריס עקב טראומה, דלקת או גידול.
5. רמות נמוכות של זרחן או מגנזיום בדם מעכבות הפרשה של PTH.

סימנים ותסמינים

1. התכווצויות שרירים (Tetany) – התסמין המרכזי של תת-פעילות בלוטות יותרת התריס.
 2. נימול, חוסר תחושה, עקצוץ והתכווצויות בגפיים, תחושת רדימות סביב הפה.
 3. לחץ דם נמוך.
 4. אי-ספיקת לב.
 5. הפרעות מסוכנות בקצב לב.
 6. התכווצויות אפילפטיות.
 7. אי-שקט וחרדה.
- אם סימנים ותסמינים אלה מופיעים בעקבות ניתוח כריתה חלקי של בלוטות יותרת התריס, ברוב המקרים מדובר במצב חולף הנגרם ככל הנראה מפגיעה באספקת הדם לבלוטות יותרת התריס בעת הניתוח.
 - חסר בהורמון בלוטות יותרת התריס שאינו חולף גם כעבור שישה חודשים מעת הניתוח הוא תופעה המתרחשת בשכיחות נמוכה. חסר זה יאובחן כתת-פעילות כרונית של בלוטות יותרת התריס – מצב המצריך ברוב המקרים טיפול תחזוקתי לצמיתות: תזונה עשירה בסידן ודלה בזרחן, טבליות סידן ותכשירים של ויטמין D. במצב שהמחסור בסידן בדם והתכווצויות השרירים מתרחשים לאחר כריתה של בלוטת התריס, המנותח יטופל בהקדם האפשרי בסידן גלוקונט לתוך הווריד, ותיבדק רמת הסידן בדמו לאחר עירוי הסידן.

הסימנים והתסמינים מקורם בעיקר במצב של תת-סידן בדם (היפוקלצמיה), האחראי לתופעות של התכווצויות שרירים עקב הפעלת יתר עצבית (ניורומוסקולרית) וכן להפרעות נזירוקוגניטיות ופסיכיאטריות, כגון מצבי חרדה. היפוקלצמיה לצד רמה נמוכה של PTH, או לעתים אף תקינה, היא סמן מובהק לתת-פעילות של בלוטות יותרת התריס. מידת השפעתה של ההיפוקלצמיה על הופעתם של סימנים ותסמינים תלויה בקצב התפתחותה של ההיפוקלצמיה:

- במקרים שההיפוקלצמיה מתפתחת במהירות, לדוגמה לאחר ניתוח בצוואר, עלולים להופיע בעקבותיה תופעות של לחץ דם נמוך, אי-ספיקת לב, התכווצויות אפילפטיות והפרעות קצב לב מסוכנות.

- במקרים שההיפוקלצמיה מתפתחת לאט, לאורך שנים, מידת השפעתה על הופעת תסמינים תהיה פחותה.

מחסור במגנזיום: יוני מגנזיום חיוניים לשחרור PTH מתאי Chief בבלוטות יותרת התריס. לפיכך, מחסור במגנזיום עלול להיות הגורם לעיכוב הפרשתו של הורמון בלוטות יותרת התריס ולהופעת היפוקלצמיה שניונית. מאחר שהמחסור בסידן הוא שניוני, הרי שכעבור שעות אחדות מעת תיקון רמת המגנזיום ישובו רמות הסידן לטווח התקין.

מגנזיום אוטואימוניים: במקרים שהגורם לתת-פעילות בלוטות יותרת התריס הוא אוטואימוני, ידועים שני מגנזיום שעלולים לגרום להפרעה: (1) נוגדנים אוטואימוניים ההורסים את בלוטות יותרת התריס; (2) נוגדנים אוטואימוניים הנקשרים לקולטני סידן וחוסמים את היקשרותו.

תסמיני הגורם הגנטי: במקרים שהגורם לתת-פעילות בלוטות יותרת התריס הוא גנטי ומולד, יופיעו גם הפרעות לבביות וכן הפרעה בתפקוד מערכת החיסון.

דיאגנוזה

האבחנה של תת-פעילות בלוטות יותרת התריס מתבססת בעיקר על ממצאים אלה בבדיקת הדם:

1. **סידן:** רמות נמוכות מהטווח התקין. עם זאת, רמת סידן נמוכה שהיא משנית לחסר בוויטמין D או לאי-ספיקת כליות קשורה ברמות גבוהות של הורמון בלוטות יותרת התריס.
2. **הורמון בלוטות יותרת התריס (PTH):** צפויה רמה נמוכה של ההורמון ביחס לרמת הסידן.
3. **זרחן:** ברוב המקרים תתקבל רמת זרחן הגבוהה מהטווח התקין.
4. **קריאטינין, מגנזיום, 25-הידרוקסי-ויטמין D:** רמות תקינות.

אבחנה של תת-פעילות בלוטות יותרת התריס על רקע אוטואימוני מתקבלת בדרך השלילה ומתבססת על הימצאותן של מחלות אוטואימוניות.

טיפול

1. תת-פעילות **חריפה** של בלוטות יותרת התריס מטופל בדרך כלל באמצעות מתן תוך-ורידי של סידן, בתוספת ויטמין D פעיל, ובהמשך – טיפול בסידן בכדורים.
2. תת-פעילות **כרונית** של בלוטות יותרת התריס מחייבת מתן טיפול קבוע של כדורי סידן, כדורי מגנזיום וויטמין D (על המטופל ליטול את הכדורים לאחר הארוחה, שכן חומציות הקיבה חיונית לספיגת המינרלים והוויטמין).
3. במקרה שמתפתחת **רמת זרחן גבוהה בדם**, יש צורך בדיאטה דלת-זרחן ובהגברת מינון הסידן שקושר זרחן. אין להגביר את המינון של ויטמין D פעיל, למרות כושרו להגביר את ספיגת הסידן במעי, שכן ויטמין D פעיל מגביר גם את ספיגת הזרחן.

סיבוכים

הפרשה מוגברת של סידן בשתן היא הגורם לרוב הסיבוכים של תת-פעילות בלוטות יותרת התריס:

- א. אבנים בדרכי השתן;
 - ב. הסתיידויות הכליות;
 - ג. ירידה בתפקוד הכלייתי;
 - ד. עלייה בשכיחות הזיהומים בדרכי השתן.
- לפיכך, יש צורך בבדיקת מעקב אחר הפרשת הסידן בשתן באמצעות איסוף השתן ובדיקתו לעתים קרובות.

• מחלה אידיופטית

מחלה שהגורם להתפתחותה אינו ידוע.

• אוסטאוקלסטים, אוסטאופורוזיס (דלדול עצם)

תאים במח העצם שמפרקים את רקמת העצם. במצב תקין, שורר איזון בין פעילות התאים מפרקי העצם לבין פעילות התאים בוני העצם (אוסטאובלסטים). הפרת המאזן בין פעילותם של שני סוגי התאים המתחזקים את רקמת העצם כרוכה בהפרעות חמורות, ובהן אוסטאופורוזיס (Osteoporosis) המבטאת עלייה בפעילות האוסטאוקלסטים ביחס לפעילות האוסטאובלסטים. פעילות התאים האוסטאוקלסטיים במחלה זו יוצרת פירוק יתר של העצם. התוצאה היא חללים רבים הנפערים בעצם, הופכים אותה לחלולה ומחלישים אותה. כך, במקרה של נפילה, נגרמים שברים חמורים לעצמות. שבר אוסטאופורוטי אופייני הוא שבר הנגרם מחבלה שאינה נחשבת משמעותית בהעדר המחלה. העצמות המועדות במיוחד לשברים במצב זה הן: חוליות עמוד השדרה, צוואר הירך, הזרוע או האגן.

• צפיפות עצם נמוכה | Osteopenia

דרגה קלה יותר של אוסטאופורוזיס המתאפיינת בצפיפות עצם הנמוכה מהטווח התקין. במקרים אלה, יבוצעו פעילויות שמטרתן להגביר את צפיפות העצם, ובכלל זה התעמלות בונה עצם, תזונה עשירה בסידן, מעקב צפיפות עצם וכן טיפול תרופתי לפי ההמלצה הרפואית.

• הורמון בלוטות יותרת התריס | Parathyroid Hormone, PTH

מופרש מבלוטות יותרת התריס כדי לפקח על משק הסידן והזרחן בגוף, ולפיכך גם על חילוף החומרים של העצמות. תפקידיו העיקריים הם לסייע בספיגת הסידן ממערכת העיכול לדם, וכן בספיגה חוזרת של סידן מהנפרון לדם ובהפרשת זרחן לשתן לצורך ויסות הסידן. רמה נמוכה של סידן מעוררת הפרשה מוגברת של ההורמון וספיגה חוזרת מוגברת של סידן בכליות.

• פעילות יתר ראשונית של בלוטות יותרת התריס | Primary hyperparathyroidism
עלולה להתפתח בנוכחות הפרשה עודפת של PTH מאחת לפחות מבלוטות יותרת התריס. הפרשת היתר של ההורמון יוצרת מצב של רמות סידן הגבוהות מהטווח התקין בדם. הסיבה לפעילות היתר ביותרת התריס היא לרוב גידול שפיר (אדנומה) באחת מבלוטות יותרת התריס, הגורם לה לייצר PTH בעודף ובאופן בלתי מבוקר.

• פעילות יתר שניונית של בלוטות יותרת התריס | Secondary hyperparathyroidism
ידועים גורמים אחדים לפעילות יתר זו ולהפרשת יתר שניונית של PTH: (1) תגובה לרמות נמוכות של סידן בדם עקב סוגים של מחלות אחרות המייצרות מחסור במשק הסידן; מחלת כבד, מחלת כליות או מחלות במערכת העיכול. מצב זה של תת-סידן בגוף מעודד ייצור מוגבר של PTH, וכך פעילות היתר השניונית של הבלוטות וההפרשה המוגברת של PTH מייצרות רמות סידן הגבוהות מהטווח התקין בדם; (2) חסר בוויטמין D עקב מחלת כליות כרונית או עקב חסרים תזונתיים הוא גורם נפוץ לפעילות יתר שניונית של בלוטות יותרת התריס, בעיקר בקרב קשישים; (3) במקרים שההפרשה המוגברת של ההורמון נובעת מרמת זרחן גבוהה או מרמת סידן נמוכה, לרוב מדובר במחלה כרונית של הכליות. כך, בקרב מטופלי דיאליזה, המאבדים סידן בשתן ומתאפיינים ברמה גבוהה של זרחן בדם – מופרש ההורמון PTH ונוצרת היפרפלזיה של כל ארבע הבלוטות. במצב כזה נהוג להסיר 3.5 בלוטות ולהותיר מחצית בלוטה אחת בלבד, המייצרת את הפעילות ההורמונלית. חולים אלו מתאפיינים בפגיעה בעצמות, עקב ספיגת סידן מוגברת מהעצמות. העצמות נעשות רכות ונוצרים בהן דימומים.

• **פעילות יתר שלישונית של בלוטות יותרת התריס** | Tertiary hyperparathyroidism
רמה גבוהה מהנורמה של סידן בדם, הנובעת ממצב של הפרשה אוטונומית של PTH. מצב זה נגרם לרוב ממחלת כליות כרונית. בפעילות יתר שלישונית ממושכת של בלוטות יותרת התריס מנגנון המשוב של הבלוטות נהרס לחלוטין, והבלוטות מפרישות PTH בלי קשר לרמת הסידן בדם.

• **ויטמין D**
תרכובת מסיסה בשומן המסייעת בהגברת יכולת הספיגה של הסידן, הברזל, המגנזיום והאבץ במערכת העיכול. כך תורמת התרכובת למאזן תקין של משק הסידן, הזרחן ומינרלים נוספים בגוף. הסוג העיקרי שצורתו הפעילה מתקבלת בעקבות חשיפה לקרני השמש העל-סגולות (UVB) הוא ויטמין D₃. ויטמין D שממנו מייצר הגוף את הצורה הפעילה של הויטמין נמצא בעיקר במזונות מהחי. מזונות צמחיים אינם מכילים אלא ריכוזים מזעריים של ויטמין D. ריכוזים סבירים יחסית של ויטמין D מצויים בפטריות ובירקות ירוקי עלים. המקורות העיקריים לוויטמין D הם דגים שמנים, דוגמת מקרל, סלמון, סרדינים, טונה והרינג, חלמון ביצה, חמאה וכבד. כיום, מוסיפים בתעשיית המזון ויטמין D גם לחלב ולמוצריו וכן לדגני בוקר.

• **קיפוזיס** | Kyphosis
כיפוף חריג של עמוד השדרה בכיוון הקדמי, בחלק העליון של הגב. המצב עלול להופיע בכל גיל, אך נפוץ יותר בקרב נשים מבוגרות. לרוב, תסמונת זו תבוא לידי ביטוי בעקבות אוסטאופורוזיס, שכן מחלה זו מחלישה את עצמות עמוד השדרה עד כדי היסדקותן ודחיסתן, וכך נגרם עיקום של עמוד השדרה.

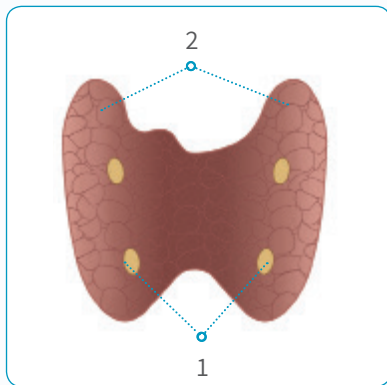
• **רמה נמוכה של מגנזיום בדם** | Hypomagnesemia
יוני הסידן והמגנזיום מתחרים זה בזה על אתרי הספיגה במעי. לכן, רמות גבוהות של סידן משבשות את ספיגת המגנזיום, ומגבירות את הפרשתו בשתן. מחסור ממושך במגנזיום עלול לעכב את הפרשת הורמון בלוטות יותרת התריס, וכך לגרום תת-סידן בדם (היפוקלצמיה).

• **רמה גבוהה של סידן בדם** | Hypercalcemia
רמת סידן בדם החורגת מהערך התקין העליון – 10.5 מ"ג/ד"ל – נחשבת גבוהה. כדי לוודא כי אכן מדובר ברמה חריגה של סידן בדם חשוב לוודא שהתוצאות עקביות לאורך זמן, ולכן יש לאמת את הממצא בבדיקות נשנות.

1. פאזיס, בראנוואלד, קספר. הריסון, מדריך עקרונות הרפואה הפנימית, מהדורה 17. הוצאת דיונון-פרובוק, 2011.
2. ג"י ג'ונסון. ברונר וסודארת המרוכז, סיעוד פנימי כירורגי [ח' שצמן, ד' גדל-בר (ע')]. הוצאת ידע ספרות אקדמית בע"מ, 2010.
3. ח' שצמן, ד' גדל-בר. המדריך הרפואי המרוכז למחלות עיקריות. הוצאת ידע ספרות אקדמית בע"מ, 2012.
4. <http://www.endocrineweb.com/conditions/hyperthyroidism/hyperthyroidism-overactivity-thyroid-gland-0>
5. <https://www.kidspedia.co.il/mamar.asp?id=126>
6. https://www.hamichlol.org.il/%D7%91%D7%9C%D7%95%D7%98%D7%AA_%D7%94%D7%AA%D7%A8%D7%99%D7%A1
7. <http://www.mayoclinic.com/health/hypothyroidism>
8. https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%AA%D7%AA_%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA_%D7%A9%D7%9C_%D7%91%D7%9C%D7%95%D7%98%D7%AA_%D7%94%D7%AA%D7%A8%D7%99%D7%A1_-_Hypothyroidism
9. https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%96%D7%A4%D7%A7_-_D7%94%D7%99%D7%91%D7%98%D7%99%D7%9D_%D7%9B%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%A8%D7%92%D7%99%D7%99%D7%9D_-_Goiter_-_surgical_aspects
10. https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA_%D7%99%D7%AA%D7%A8_%D7%A9%D7%9C_%D7%91%D7%9C%D7%95%D7%98%D7%AA_%D7%99%D7%95%D7%AA%D7%A8%D7%AA_%D7%94%D7%AA%D7%A8%D7%99%D7%A1_-_Hyperparathyroidism
11. https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%94%D7%95%D7%A8%D7%9E%D7%95%D7%9F_%D7%A4%D7%90%D7%A8%D7%90%D7%AA%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%90%D7%99%D7%93_-_Parathyroid_hormone

פעילויות

1. מפה אילמת



א. כתבו את שמות החלקים המסומנים בתמונה (1,2), בעברית ובאנגלית.

ב. מהו תפקידו של כל אחד מהחלקים?

ג. אילו מחלות קשורות לחלקים אלו?

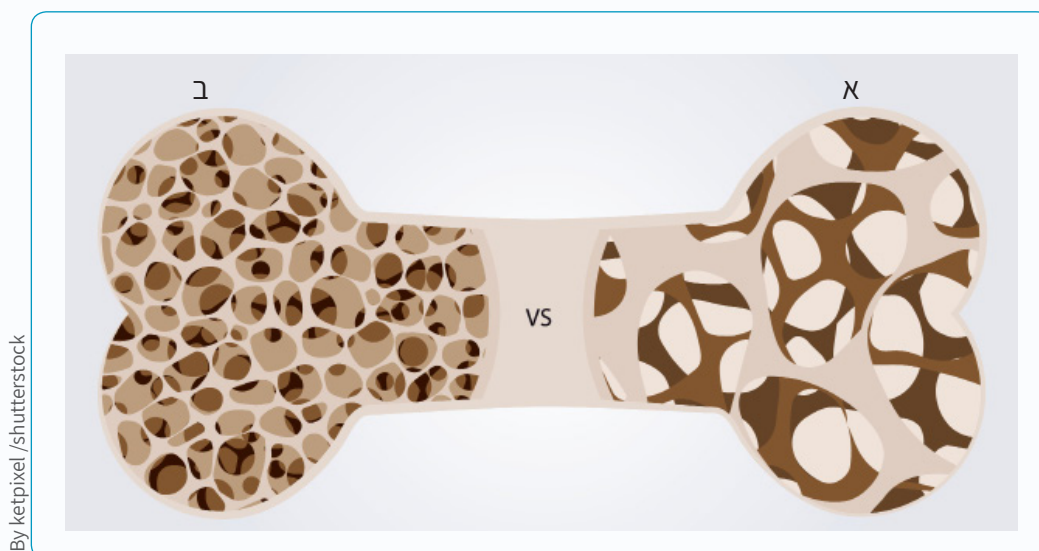
2. השוואה

ערכו השוואה בטבלה בין שני מצבים: תת-פעילות לעומת פעילות יתר של בלוטות יותרת התריס.

המדד להשוואה	תת-פעילות (היפו-פאראתירואידיזם)	פעילות יתר (היפר-פאראתירואידיזם)
הגדרה		
הגורמים להפרעה		
הממצאים בבדיקת הדם		
הטיפול		

3. הדמיה ופענוח

א. לפניכם שני איורים המדגימים חתך עצם. מהם שני ההבדלים המהותיים בין חתך עצם א' לחתך עצם ב'?



ב. איזה משני האיורים אפשר לקשר להיפרפאראתירואידיזם וכיצד?

ג. מה יהיה הטיפול למניעת החמרה במצב?

4. סיפור מקרה

שירי בת 45 פנתה לרופא המשפחה בעקבות מצב רוח ירוד בלי סיבה נראית לעין, דיכאון, עייפות ועצירות. בעקבות ממצא של יתר לחץ דם (Hypertension) בבדיקת הרופא, הופנתה שירי לבדיקות דם, והממצאים הצביעו על רמות גבוהות של סידן ושל הורמוני יותרת בלוטת התריס (PTH). על סמך הממצאים הופנתה שירי לבדיקת צפיפות העצם.

א. על סמך תוצאות בדיקת הדם וההפניה לבדיקת צפיפות העצם, כמתואר בסיפור המקרה, מהי המחלה שמשערים ששירי סובלת ממנה? נמקו.

ב. על סמך ההשערה, מה תהיה התוצאה של בדיקת צפיפות העצם?

ג. ציינו שני סיבוכים העלולים להיגרם עקב רמה מוגברת של סידן בדם. הסבירו.

ד. הוחלט להפסיק מתן ויטמין D לשירי. הסבירו את הסיבות המבססות את ההחלטה.

5. סיפור מקרה

פנינה בת 50, לאחר כריתה שלמה של בלוטת התריס, החלה לחוש תחושת נימול סביב הפה, התעוררה בלילה מהתכווצות שרירים ברגליים ובתחושת אי-שקט. בבדיקת רופא המשפחה נמצא לחץ דם נמוך, והרופא הפנה את פנינה לבדיקות דם. הממצאים הצביעו על רמות נמוכות של סידן ושל הורמון יותרת בלוטת התריס (PTH) ועל רמות גבוהות של זרחן.

א. מהי המחלה שפנינה לוקה בה? נמקו.

ב. מהי הסיבה לכל אחד משלושת הממצאים בבדיקת הדם?

ג. מהי הסיבה להתכווצות השרירים שפנינה חשה ברגליה בלילה?

ד. מהו הטיפול במחלתה של פנינה?

4 | בלוטות יותרת הכליה

Adrenal Glands



מבוא

שתי בלוטות יותרת הכליה (בלוטות האדרנל, Adrenal glands) ממוקמות מעל הכליות – אחת מעל כל כליה – בשני צדי הבטן העליונה, בקרבת הגב.

הבלוטות בנויות משני חלקים:

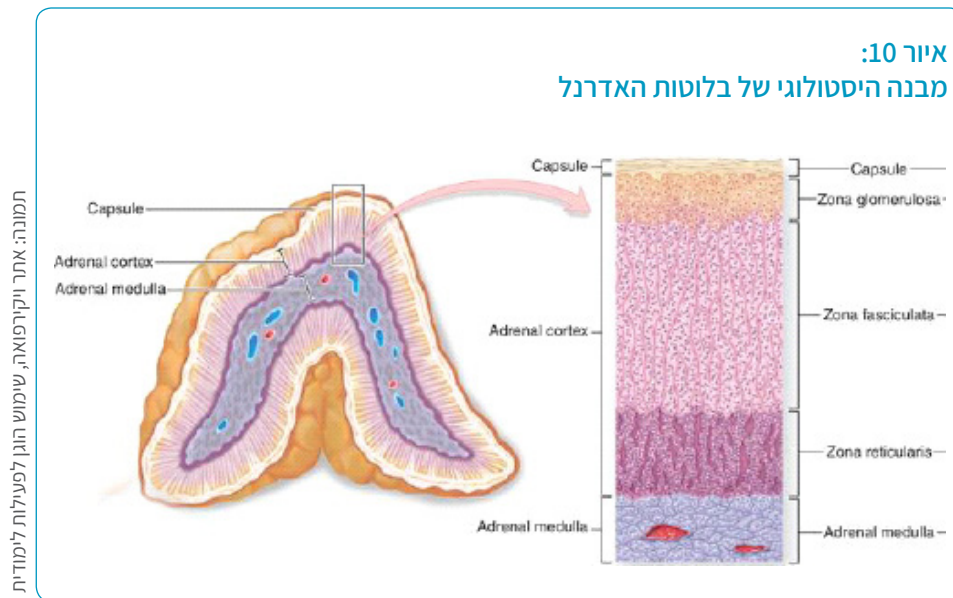
1. **ליבה** (Medulla) – ליבת האדרנל, החלק הפנימי של הבלוטה. ליבת הבלוטה מפרישה את ההורמון אדרנלין והמוליכים העצביים נוראדרנלין (Noradrenaline, נקרא גם נורפינפרין: Norepinephrine) ודופמין (Dopamine) – שלושתם בעלי תפקיד חשוב בהתמודדות הגוף עם עקה (Stress). מבחינת המבנה הכימי שלהם, מדובר בקטכולאמינים (Catecholamines).

2. **קליפה** (Cortex) – קליפת האדרנל, החלק החיצוני של הבלוטה. הקליפה מקיפה את ליבת האדרנל, ובנויה משלוש שכבות שכל אחת מהן מפרישה קבוצות שונות של הורמונים סטרואידיים הנקראים קורטיקוסטרואידים:

א. **מינרל-קורטיקוסטרואידים** – מופרשים מהשכבה החיצונית של קליפת האדרנל, ובעלי תפקיד מרכזי בוויסות נפח הדם ורמת המלחים בדם. המינרל-קורטיקוסטרואיד העיקרי הוא **אלדוסטרון**, המופרש בהשפעת האנזים רנין (Renin), המבקר את רמות הנתרן והאשלגן בדם, ומשתתף בבקרת לחץ הדם ונפח הדם. בדרך עקיפה האלדוסטרון משתתף בבקרת חומציות הדם;

ב. **גלוקו-קורטיקוסטרואידים** – הורמונים המופרשים מהשכבה האמצעית של קליפת האדרנל. להורמונים אלה חשיבות רבה בהתמודדות הגוף עם מצבי עקה (סטריס). הגלוקו-קורטיקוסטרואיד העיקרי הוא **קורטיזול**, המהווה 95% מהגלוקו-קורטיקוסטרואידים החיוניים לצריכה של פחמימות, שומנים וחלבונים על ידי תאי הגוף ולתגובה תקינה במצבי לחץ. הגלוקו-קורטיקוסטרואידים הטבעיים, הנוצרים על ידי קליפת יותרת הכליה, והסינתטיים, הם נוגדי דלקת בעלי עוצמה רבה;

ג. **ההורמונים האנדרוגניים** – מופרשים מהשכבה העמוקה ביותר של קליפת האדרנל, הגובלת עם הליבה. ההורמונים האנדרוגניים הם הורמוני המין הגבריים. העיקרי שבהם הוא **טסטוסטרון**, המופרש בגברים מהאשכים ברמה גבוהה יותר מאשר מבלוטת האדרנל.



מנגנון הפרשת הקורטיזול

הפרשת הקורטיזול בגוף מבוססת על מנגנון של משוב שלילי, לפי השלבים האלה:

1. **הורמון משחרר קורטיקוטרופין** (Corticotropin Releasing Hormone, CRH) – מופרש מההיפותלמוס אל האדנוהיפופיזה דרך מערכת השער הוורידית ההיפותלמו-היפופיזרית.

1. **קורטיקוטרופין, הורמון אדרנוקורטיקוטרופי** (ACTH, Adrenocorticotrophic Hormone) – בהתאם לרמת ה-CRH באדנוהיפופיזה מופרש קורטיקוטרופין מהאדנוהיפופיזה לדם, ומעורר את קליפת האדרנל להפריש גלוקו-קורטיקואידים, ובראשם קורטיזול.

2. **קורטיזול** – כשהקורטיזול בדם עולה לרמתו הרצויה, פוחתת הפרשת ה-CRH מההיפותלמוס, ובעקבות זאת פוחתת הפרשת הקורטיקוטרופין (ACTH) מהאדנוהיפופיזה.

שלושה גורמים מווסתים את המחזור היומי של הפרשת הקורטיזול:

1. **מנגנון המשוב** (Feedback) – קורטיקוטרופין (ACTH) מופרש בתגובה לסוגים שונים של לחץ נפשי (Stress, עקה). ובהתאם מופרש קורטיזול. עלייה ברמת הקורטיזול מעכבת את המשך הפרשתו של הקורטיקוטרופין, במנגנון של משוב שלילי. ירידה ברמת הקורטיזול מבטלת את דיכוי הפרשת הקורטיקוטרופין, רמתו בדם עולה ובעקבותיו עולה רמת הקורטיזול.

2. **קצב יומי** – עקרונית, רמת ההפרשה של הקורטיזול גבוהה ביום ונמוכה בלילה.

1. **התגובה לדחק** (Stress) – מלבד העיתוי ביממה המשפיע על רמת ההפרשה של הקורטיזול, עלייה חדה ברמת הקורטיזול ניכרת במצבי לחץ, כגון חרדה, הלם וחום גבוה.

תפקידיו העיקריים של הקורטיזול:

1. מגביר את רמת הגלוקוז בדם, באמצעות: (א) גליקונאוגנזה (Gluconeogenesis, GNG) בכבד מחומצות אמיניות; (ב) שרירי השלד המפיקים אנרגיה מחומצות שומן. שרירים אלה אינם משתמשים בגלוקוז להפקת אנרגיה, וכך רמת הגלוקוז בדם עולה.
2. מגביר את יצירת הגליקוגן (גליקוגנזה, Glycogenesis) בכבד.
3. משפיע על שחרור חומצות אמיניות מתאי שריר השלד, הנקלטות גם על ידי תאי הכבד והופכות לגלוקוז (גלוקונאוגנזה). הגלוקוז מופרש לדם ומשמש להפקת אנרגיה על ידי תאי המוח.
4. משפיע על חילוף החומרים של השומנים, החלבונים והפחמימות, בין השאר על ידי צמצום מאגרי החלבון בתאי הגוף, פרט לתאי הכבד ומערכת העיכול.
5. תורם לדיכוי תהליכי יצירת העצם.
6. מדכא את פעילות מערכת החיסון על ידי מניעת התרבות של תאי T.
7. בעל השפעה נוגדת דלקת על ידי הפחתה של הפרשת היסטמין.
8. מעלה את לחץ הדם על ידי הגברת השפעתם של קטכולאמינים כגון נוראדרנלין ואדרנלין.

4.1 | תסמונת קושינג – Cushing's syndrome

הגדרה

תסמונת קושינג נובעת מהפרשה עודפת של הורמונים קורטיקוסטרואידים מקליפת יותרת הכליה. שיבוש בציר היפותלמוס – היפופיזה – יותרת הכליה עלול להיות הגורם להפרשה העודפת. עודף הורמונים קורטיקוסטרואידים בדם עלול להיגרם גם עקב נטילת קורטיקוסטרואידים סינתטיים כתרופה.

אפידמיולוגיה

ב-60%-75% מהמקרים, תסמונת קושינג מלווה בהיפרפלזיה (התרבות יתר של תאים) דו-צדדית של יותרת הכליה, משנית לעודף ההורמון קורטיקוטרופין (ACTH).

בכ-25%-30% מהמקרים יימצאו גידולים של יותרת הכליה. מחצית הגידולים הם אדנומות (גידולים שפירים), ומחציתם קרצינומות (גידולים סרטניים שמוצאם מתאי אפיתל).

בכ-10%-15% מהמקרים יימצא גידול אקטופי (שמחוץ לבלוטת האדרנל) המפריש ACTH. טיפול בקורטיקוסטרואידים הוא הסיבה השלישית בשכיחותה לאוסטאופורוזיס.

אטיולוגיה

תסמונת קושינג היא מצב של עודף הפרשת הורמונים המיוצרים בבלוטת האדרנל, כפי שישתקף במגמות אלה ביחס לרמות הקורטיזול: (1) עלייה בקצב הפרשת הקורטיזול; (2) עלייה בריכוז הקורטיזול בדם; (3) הפרשה מוגברת של קורטיזול בשתן.

ארבעת הגורמים לתסמונת קושינג

1. **נטילת סטרואידים** במינון גבוה או למשך תקופה ארוכה היא הגורם השכיח ביותר לתסמונת. סטרואידים במינונים גבוהים ניתנים לרוב כטיפול במושתלי איברים, במחלות של מערכת החיסון וכן במחלות אחרות כגון אסתמה. בבדיקות הדם תימצא רמה גבוהה של קורטיזול ורמה נמוכה של ACTH.
2. **אדנומה או קרצינומה** בקליפה של אחת מבלוטות יותרת הכליה, המפרישה קורטיזול ברמה עודפת. ההפרשה אינה תלויה בהפרשת ACTH מההיפופיזה, המדוכאת פיזיולוגית לנוכח רמת הקורטיזול הגבוהה. עקב כך נוצר מצב של דיכוי הפרשת הקורטיזול מבלוטת יותרת הכליה התקינה, עד כדי תהליך של ניוון חלקי. בבדיקות הדם תימצא רמה גבוהה של קורטיזול ורמה נמוכה של ACTH.
3. **מיקרואדנומה באדנוהיפופיזה** מעוררת הפרשה עודפת של ACTH או של CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) מההיפותלמוס, המעודדות הפרשת יתר של קורטיזול מהאדרנל. בבדיקות הדם יתגלו רמות גבוהות של ACTH ושל קורטיקוסטרואידים.
4. **מקור של גידול** שמפריש ACTH מאיבר כלשהו בגוף שאינו היפופיזה, ומשפיע על הבלוטות התקינות של יותרת הכליה להפריש קורטיזול בעודף. עודף ACTH מהמקור הגידולי מדכא את הפרשת ACTH מהאדנוהיפופיזה. בבדיקות הדם תימצא רמה גבוהה של ACTH ושל קורטיקוסטרואידים.

סימנים ותסמינים

1. השמנה, בעיקר באזור הפנים (פנים נפוחות ועגולות, "פני ירח", moon face) והבטן; רקמת שומן עודפת בגב ובצוואר האחורי (נקראת Buffalo hump).
2. רמת גלוקוז גבוהה בדם (Hyperglycemia).
3. יתר לחץ דם (Hypertension).
4. אוסטאופורוזיס – ירידה בצפיפות העצם הופכת את העצמות לשבריריות, לצד סיכון לשברים פתולוגיים.

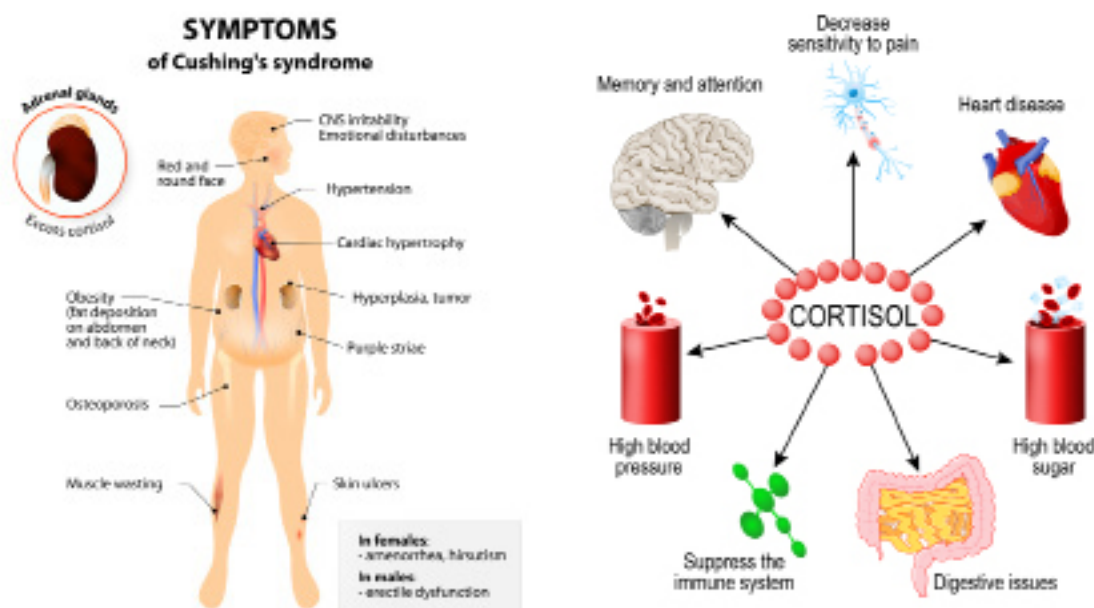
5. חולשת שרירים.
6. הופעת פסים ("סימני מתיחה", Striae) על פני העור בגוף.
7. שינויים במערכת העצבים – תסמינים פסיכולוגיים, כגון שינויי התנהגות ודיכאון.
8. הופעת סימני מין גבריים בנשים, ובעיקר שיעור יתר, הפרעות במחזור החודשי, התפתחות רקמת שד בגברים.
9. עלייה ברמת הכולסטרול בדם.
10. אודם של הפנים והצוואר.
11. גפיים רזות, עור דק, שטפי דם וכתמים סגולים.
12. חומציות יתר בקיבה.
13. בבדיקות דם: רמות גבוהות של קורטיזול, גלוקוז וכולסטרול.
14. בבדיקת שתן: רמה גבוהה של קורטיזול.

פתופיזיולוגיה

- הפרשת היתר של הסטרואידים אחראית להשפעה הקטבולית המתבטאת בירידה ברמת החלבונים ובמסת השריר וכן ברקמת החיבור התת-עורית הנהפכת לרקמת שומן. רקמת השומן יוצרת עור עבה ובלתי אלסטי, בלי תמיכה לכלי הדם. זו גם הסיבה להופעת "סימני מתיחה" בגוף (Striae) ולפגיעות יתר של כלי הדם.
- מחסור בחלבון גורם הפרעות בגדילה, הפרעות ביצירת עצם, אוסטאופורוזיס ושברים פתולוגיים.
- הגלוקו-קורטיקוסטרואידים פועלים כגלוקגון (Glucagon) ומזרזים את תהליך הגלוקונאוגנזה (Gluconeogenesis, GNG), הגורמת עלייה ברמת הגלוקוז בדם, ובעקבות זאת תחלואה בסוכרת. הפרעות בריפוי פצעים בסוכרת נובעות גם מחוסר בחלבון. הירידה ברמת הגמא גלובולינים (Gamma globulins) מדכאת את רמת הנוגדנים, מחלישה את מערכת החיסון של החולים וכך מגבירה את הסיכון שלהם להידבק בזיהומים.
- האפקט הקטבולי מתבטא בירידה ברמת החלבונים, במסת השריר וברקמת החיבור התת-עורית. שינויים אלה כרוכים בעלייה ברקמת השומן ואחראים להצטברות שומן בצוואר ובגב (Buffalo hump), וכן בפנים, עד כדי מראה של "פני ירח" (Moon face).
- יתר לחץ דם, מלווה בכאבי ראש, נובע בעיקר מהצטברות נוזלים במדור החוץ-תאי, הכרוכה ברמת אשלגן נמוכה בדם ובבססת מטאבולית.
- הפרעות במחזור החודשי, אל-וסת (Amenorrhea), אקנה ושיעור יתר בקרב נשים נובעים מהאפקט האנדרוגני של הסטרואידים.

|א| השפעת הקורטיזול

|ב| סימנים ותסמינים של תסמונת קושינג



Designua /shutterstock.com

דיאגנוזה

1. **ממצאים קליניים:** האבחנה הראשונית תיעשה על פי הסימנים והתסמינים, כפי שתוארו לעיל. ממצאים אלה ייתכנו בעקבות נטילת סטרואידים. הפרשת ההורמונים הסטרואידיים אינה קבועה, אלא משתנה במשך היום, ולכן מדידה ישירה של ההורמון בדם אינה אבחנתית.
2. **מבחן דיכוי-דקסמתזון:** בבדיקה זו מזריקים לנבדק מינון גבוה של דקסמתזון (סטרואיד סינתטי). המשוב השלילי בהיפופיזה אמור לגרום לדיכוי של ייצור ACTH באדנוהיפופיזה, וכך אמורה להתקבל ירידה ברמת הסטרואידים המופרשים מבלוטת האדרנל, ובייחוד קורטיזול. אם רמת הקורטיזול אינה יורדת בעקבות הזרקת הדקסמתזון, יש חשד לתסמונת קושינג.
3. **בדיקת שתן על פני יממה:** מעקב אחר רמות האלדוסטרון והקורטיזול לאורך 24 שעות. לאחר מבחן דיכוי-דקסמתזון צפויות רמות נמוכות של אלדוסטרון וקורטיזול בשתן.
4. **בדיקת רוק:** בדיקה של רמת הקורטיזול ברוק.
5. **בדיקות הדמיה:** טומוגרפיה ממוחשבת (CT) ותהודה מגנטית (MRI) של בלוטת האדרנל ובלוטת ההיפופיזה, לגילוי גידולים.

טיפול

מטרות הטיפול הן:

1. **להפחית את ערכי הקורטיזול בדם:** גידולים הם המקור להפרשת הקורטיזול או ה-ACTH. לכן חשוב לנטרל גידולים אלה:

א. אם המקור הוא גידול בהיפופיזה (אדנומה) שמפריש ACTH בעודף, יש צורך בכריתת האדנומה על ידי ניתוח;

ב. אם הפרשת ACTH היא אקטופית (הפרשה שמקורה אינו בבלוטת ההיפופיזה), הטיפול יכוון כנגד הגידול. בדרך כלל מדובר בגידול ממאיר ביותר, שמעבר להפרשתו האנדוקרינית הוא מסכן את חיי המטופל;

ג. קרצינומה של יותרת הכליה היא גידול בעל דרגת ממאירות גבוהה. לרוב, ובניגוד לאדנומה, הפרשת האנדורגנים של יותרת הכליה תהיה גבוהה יחסית, והסימנים הקליניים בהתאם. הטיפול המועדף הוא כריתה ניתוחית;

ד. במקרים שהגידול הוא שפיר, ומדובר באדנומה של אחת מבלוטות יותרת הכליה – הטיפול הוא ניתוחי. כריתה של יותרת הכליה, ועמה האדנומה, היא הדרך להחלמה מלאה, בתום תקופת התאוששות של יותרת הכליה התקינה שהתנוונה עקב הפרשת היתר של יותרת הכליה הנגועה.

2. **למנוע היווצרות חסר הורמונלי:** בעקבות כריתת הגידול באדרנל או בהיפופיזה חסר זה עלול להיות הגורם למחלת אדיסון. לכן, חשוב להקפיד על מתן סטרואידים במינון מדויק על סמך בדיקות הדם.

3. **למנוע את הצורך לטיפול תרופות:** בתסמונת קושינג על רקע נטילת סטרואידים יש לנסות ולצמצם ככל האפשר את המינון הניתן כטיפול.

סיבוכים

1. **תסמונת אדיסון:** מחלה הנפוצה כתופעת לוואי לכריתה של בלוטת יותרת הכליה או לדיכוי הבלוטה. תסמונת אדיסון (ר' להלן) יוצרת מצב הפוך מאשר תסמונת קושינג, ומתאפיינת בין השאר בחסר של קורטיזול.

2. **אטרופיה של הבלוטה הבריאה:** מתרחשת בעקבות מתן סטרואידים במשך שבועות עד חודשים.

3. **הפרעה בבקרה ובתפקוד של הורמונים אחרים:**

א. עודף סטרואידים גורם להורמון זה לפעול בדרך דומה לזו של אלדוסטרון, הורמון מקבוצת המינרל-קורטיקואידים, שכן תכונותיהם דומות בכל הנוגע להיקשרותם לקולטן הספציפי. התוצאה היא הפרשת יתר של אשלגן מהדם ואגירת נזלים ונתרן. בעקבות הפרעות אלה יופיעו יתר לחץ דם, בצקות והיפוקלמיה;

ב. עודף סטרואידים משבש גם תהליכי בקרה אחרים, ומביא לידי עיכוב של גונדוטרופינים (הורמונים האחראים על מערכת המין). התוצאה היא אל-וסת (אמנוריה) וסימנים של היפוגונדיזם – ירידה בתפקוד בלוטות המין: באשכים בקרב גברים, ובשחלות בקרב נשים.

מניעה

כדי למנוע תסמונת קושינג אקסוגנית (ממקור חיצוני), הנגרמת מעודף סטרואידים שמקורו מתרופות – יש לנקוט טיפול בסטרואידים בתבונה, מתוך העדפה לטיפול חלופי, שאינו סטרואידי כלל.

4.2 | מחלת אדיסון – Addison's disease

הגדרה

מחלת אדיסון נובעת ממחסור קיצוני בהפרשת ההורמונים הקורטיקוסטרואידים מקליפת בלוטת יותרת הכליה. המחלה מתבטאת בפגיעה קשה בכושרו של הגוף להתמודד עם מצבי לחץ עקב מחסור חריף בסטרואידים, ובייחוד קורטיזול.

אפידמיולוגיה

המחלה נדירה יחסית – 1:100,000 בכלל האוכלוסייה – אך עלולה לפגוע בבני כל הגילים, בכל הקבוצות האתניות ובגברים ובנשים במידה שווה.

אטיולוגיה

מחלת אדיסון עלולה להופיע כמחלה ראשונית או שניונית:

1. **מחלה ראשונית** – נגרמת מפגיעה בפעילות בלוטת יותרת הכליה עצמה. פגיעה כזו תיתכן על רקע ארבעה סוגים של מחלות: (א) מחלות אוטואימוניות: הגורם השכיח ביותר; (ב) מחלות זיהומיות: כגון שחפת; (ג) מחלות וסקולריות (של כלי הדם): לרוב בהקשר של זיהום כללי, פציעה או אירוע של חסימת כלי דם; (ד) מחלות הנובעות מטיפול רפואי: כגון כריתת שתי בלוטות יותרת הכליה בשל תסמונת קושינג או פעילות מדוכאת של בלוטת יותרת הכליה עקב טיפול ממושך בסטרואידים.
 2. **מחלה שניונית** – נגרמת מפגיעה בפעילות בלוטת ההיפופיזה, שבעקבותיה מדוכאת פעילות בלוטת יותרת הכליה עקב מיעוט הפרשה של ACTH.
- ככלל, גורמים אטיולוגיים הפוגעים בהיפופיזה עלולים לפגוע גם בבלוטת האדרנל (ר' האטיולוגיה של מחלות בלוטת ההיפופיזה).

סימנים ותסמינים

הסימנים והתסמינים של המחלה קשורים בחוסר סטרואידים:

1. היפרפיגמנטציה – הופעת כתמים כהים בעור, ובייחוד בחניכיים, כסימן אופייני למחלה.
2. רמות נמוכות של גלוקוז בדם (Hypoglycemia).
3. לחץ דם נמוך (Hypotension).
4. תסמיני מערכת העצבים – בלבול, חולשה, עייפות.
5. תסמיני מערכת העיכול – חוסר תיאבון, בחילות והקאות, ירידה במשקל.
6. בבדיקות דם – רמות נמוכות של קורטיזול ושל גלוקוז. בצורה הראשונית של המחלה: רמות נמוכות של אלדוסטרון ונתרן; רמות גבוהות של אשלגן ושל ACTH.

פתופיזיולוגיה

קורטיזול הוא הורמון מקבוצת הגלוקו-קורטיקואידים. תפקידו הוא לסייע בתגובת הגוף במצבי דחק (Stress), הן על ידי העלאת לחץ הדם והן בהגברת זמינותו של הגלוקוז בגוף.

ביטויי מחלת אדיסון הקשורים במחסור בקורטיזול כוללים:

- **היפרפיגמנטציה** – חסר בקורטיזול מעורר הפרשת ACTH, ובתגובה מגבירה בלוטת יותרת הכליה את הפרשת הקורטיזול. הפרשת ACTH מוגברת מעודדת פעילות יתר של ההורמון מעורר המלנוציטים

בעור (MSH). בעקבות פעילות זו נעשה גוון העור כהה יותר, תופעה הבולטת במיוחד בחניכיים, ברירות, בפטמות, באזורים חשופים, בקפלים ובצלוקות.

- **לחץ דם נמוך** (Hypotension) – (א) מחסור בקורטיזול מביא לידי ירידה בתפוקת הלב, ובעקבות זאת נגרמת ירידה בלחץ הדם. ככל שתפוקת הלב קטנה, כך פוחתת כמות הדם המופנית לכליות; (ב) עקב מחסור באלדוסטרון נגרמת תת-ספיגה של נתרן לדם (היפונתרמיה). התוצאה היא ירידה במעבר נוזלים לדם, ובעקבותיה ירידה בנפח הדם ובלחץ הדם. באופן תקין, אלדוסטרון מגביר הפרשת אשלגן מהדם לשתן, ומכאן שמחסור באלדוסטרון מביא לידי הצטברות אשלגן בדם (היפרקלמיה), מצב שעלול להתבטא בהפרעות בקצב הלב.
- **רמה נמוכה של גלוקוז בדם (היפוגליקמיה)** – מחסור בקורטיזול מוביל לירידה בתהליכי הגליקונאוגנזה והגליקוגנוליזה בכבד. התוצאה היא ירידה ברמת הגלוקוז בדם.
- **ניתוח להסרת בלוטת האדרנל** – עקב הסרת הבלוטה, על רקע תסמונת קושינג או גידול סרטני, ייגרם מחסור בהורמונים הקורטיקואידים, והתוצאה היא מחלת אדיסון.
- **זיהום בחיידק מנינגוקוק** – חיידק זה, המכונה "החיידק האלים", עלול לחולל דלקת קרום המוח או שחפת, מחלות הכרוכות בהרס בלוטת האדרנל, ובעקבות זאת תיגרם מחלת אדיסון.
- **משבר אדיסוני חריף** (אי-ספיקה חריפה של יותרת הכליה, Acute Addisonian crisis) – נגרם מירידה חדה ופתאומית ברמות הסטרואידים בגוף בקרב מטופלים הנוטלים סטרואידים תקופה ארוכה לטיפול במחלה כלשהי. נטילת הסטרואידים גורמת לדיכוי היווצרותם של סטרואידים באופן טבעי בגוף. בהפסקה פתאומית של הטיפול הסטרואידי יפתח המטופל משבר אדיסוני חריף. מדובר במצב קיצוני הכרוך בסכנת חיים.

דיאגנוזה

1. **סימנים ותסמינים** – האבחנה הראשונית של מחלת אדיסון נעשית על פי הסימנים והתסמינים הקליניים, כפי שתוארו לעיל.
2. **מבחן ACTH** – בבני אדם בריאים, מתן ACTH יעורר עלייה ברמות הקורטיזול בדם. בחולים במחלת אדיסון, רמת הקורטיזול לא תעלה.
3. **בדיקות הדמיה (CT ו-MRI)** – לגילוי גידולים של בלוטת האדרנל ובלוטת ההיפופיזה.

טיפול

הטיפול התרופתי היעיל ביותר במחלת אדיסון הוא מתן סטרואידים כדי להשלים את החסר בייצור ההורמונים על ידי האדרנל. טיפול זה מאפשר למטופל לשוב לחיים סדירים, אם כי בזמנים של לחץ ומצוקה, לדוגמה לפני ניתוח או בתקופות של התרגשות גדולה, על הרופא להגדיל את מינון הסטרואידים של המטופל כדי לאפשר לו לתפקד גם בשעת דחק.

יש מטופלים בסטרואידים עקב מחלת אדיסון העונדים צמיד לשעת חירום של הידרדרות במצבם לכדי משבר אדיסוני חריף. הצמיד נועד ליידע את צוותי ההצלה והטיפול הנמרץ בדבר המחלה כדי שיוכלו להעניק להם את הטיפול הדחוף הנכון – כמות גדולה של סטרואידים.

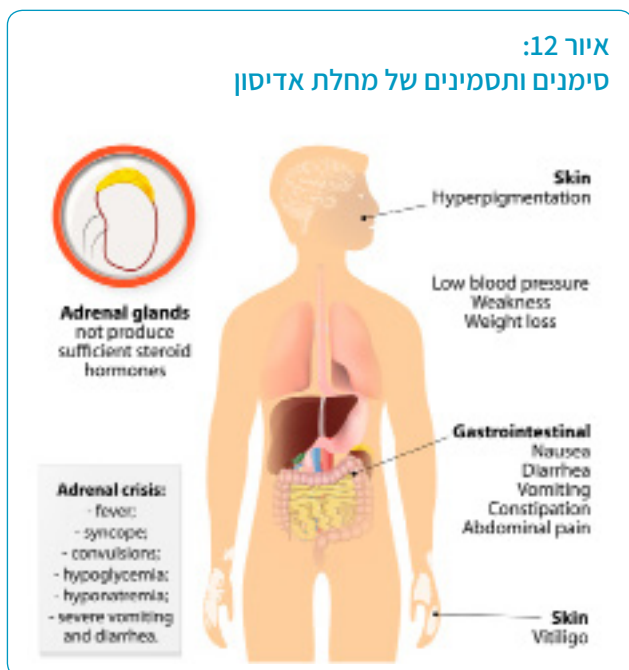
סיבוכים

משבר אדיסוני (אי-ספיקה חריפה של יותרת הכליה, Addisonian crisis) הוא מצב רפואי מסכן חיים הנובע ממחסור חמור בקורטיזול ובאלדוסטרון. עם המאפיינים הקליניים של משבר אדיסוני נמנים: חום, הקאות, כאבי בטן, שינויים במצב ההכרה, ובהיעדר טיפול – קריסת מערכת הדם. הטיפול במשבר אדיסוני הוא מתן דחוף של קורטיזול ותחליף אלדוסטרון לצורך תיקון לחץ הדם.

מניעה

1. הקפדה על נטילת סטרואידים, והגדלת המינון, במעקב ובפיקוח הרופא, בתקופות של מחלה, ניתוח או מצב של לחץ גופני או נפשי.
2. הקפדה על הפסקה הדרגתית ומבוקרת של הטיפול בסטרואידים, בייחוד אם הטיפול נמשך על פני תקופה ארוכה.

Designua / shutterstock.com



מילון מונחי מפתח



- **אדנומה** | Adenoma
גידול שפיר.
- **אוסטאופורוזיס** | Osteoporosis
ירידה בצפיפות עצם, הגורמת לעצמות להיות דקות יותר, פריכות ושבריות.
- **אטרופיה של הבלוטה**
דלדול של הבלוטה או של רקמה עקב התנוונות של התאים.
- **גידול אקטופי** | Ectopic tumor
גידול שמתפתח במקום לא-תקין מבחינה תפקודית. לדוגמה, גידול מחוץ לבלוטת האדרנל המפריש ACTH.
- **הופעת פסים ("סימני מתיחה") על פני העור בגוף** | Striae
האפקט הקטבולי בתסמונת קושינג מתבטא בירידה בחלבונים, וכן בירידה במסת השריר וברקמת החיבור התת-עורית, המוחלפת ברקמת שומן. זו יוצרת עור עבה, נטול אלסטיות ובלי תמיכה לכלי הדם. המצב גורם להופעת פסים על פני העור (Striae) וכן לשבריריות יתר של כלי הדם.
- **היפרפלזיה (שגשוג)** | Hyperplasia
יצירה וגדילה מוגברת של תאים תקינים ברקמה או באיבר. האיבר גדל אך שומר על צורתו התקינה.
- **"פני ירח"** | Moon face
עלייה ברקמת השומן עקב האפקט הקטבולי, המתבטא בירידה בחלבונים, וכן בירידה במסת השריר וברקמת החיבור התת-עורית. האפקט הקטבולי גורם להצטברות שומן בפנים, בצוואר ובגב ויוצר מראה של "פני ירח" ו-Buffalo hump בגב ובצוואר.
- **פקקת ורידים עמוקה** | Deep Vein Thrombosis, DVT
קריש דם בוורידים הגפיים התחתונות, המפריע לניקוז הדם דרכו. קריש הדם יוצר סכנה לתסחיף לריאות.
- **קרצינומה** | Carcinoma
גידול סרטני ממאיר שמוצאו בתאי האפיתל, הרקמה המרפדת את העור ואת איברי הגוף הפנימיים.

- 65

פעילויות

1. השוואה

ערכו השוואה בטבלה בין תסמונת קושינג למחלת אדיסון.

המדדים להשוואה	תסמונת קושינג	מחלת אדיסון
הגדרה		
סימנים עיקריים	1. 2. 3.	1. 2. 3.
בדיקות דם		
טיפול		

2. השוואה

ציינו מהי רמת הקורטיזול ורמת ה-ACTH בדם בכל אחד מארבעת הגורמים לתסמונת קושינג.

גורמים	רמת הקורטיזול	רמת ACTH
מתן סטרואידים בכמויות גדולות		
אדנומה או קרצינומה בקליפת אחת מבלוטות יותרת הכליה		
מיקרואדנומה באדנוהיפופיזה		
מקור של גידול שמפריש ACTH מאיבר כלשהו בגוף שאינו היפופיזה		

3. סיפור מקרה

איילה, אישה כבת 35, נוטלת זה שנים אחדות תרופות סטרואידיות לטיפול במחלה אוטואימונית שחלתה בה. בעקבות נטילת התרופות לתקופה ארוכה, איילה סובלת מתופעות לוואי רבות: עצמותיה שבירות, רמת הגלוקוז בדמה גבוהה, היא השמינה מאוד בפנים ובמרכז הגוף, וסובלת גם מיתר לחץ דם. בביקורה במרפאה הסביר לה הרופא שתופעות הלוואי שלה נובעות מנטילה ממושכת של סטרואידים.

- שערו מהי מחלתה של איילה. נמקו את השערתכם.
- ערכו רשימה של סימנים אובייקטיביים (סימנים) ושל סמנים סובייקטיביים (תסמינים, סימפטומים) למחלה.
- מהו תפקידם של הסטרואידים בגוף האדם?
- האם יש קשר בין נטילת הסטרואידים לבין התופעות שסבלה מהן איילה, ובהן: אוסטאופורוזיס, היפרגליקמיה, יתר לחץ דם, השמנה בפנים והשמנה בטנית. הסבירו את הקשר בין נטילת הסטרואידים לבין כל אחת מהתופעות.

4. סיפור מקרה

יוסי, נער בן 17, הובהל לבית החולים במצב קשה. לחץ הדם שנמדד בקבלתו בחדר המיון היה 80/50 מ"מ כספית (לחץ דם תקין נע סביב 120/80 מ"מ כספית). רמת הגלוקוז בדמו הייתה נמוכה ביותר, ומצב הכרתו מעורפל. בבדיקות דם התברר שיוסי סובל מזיהום חריף שנגרם מהחידק האלים מנינגוקוק. הזיהום גרם להרס בלוטות האדרנל בגופו. יוסי טופל בדחיפות בסטרואידים לווריד, בתוספת אנטיביוטיקה מתאימה. כעבור ימים אחדים התאושש ושב לאיתנו, אבל מכיוון שבלוטות האדרנל בגופו נהרסו, הובהר לו שייאלץ ליטול טיפול תרופתי בסטרואידים לכל חייו. יוסי תוודרך בפרוטרוט והוסבר לו כי בתקופות שהוא חולה במחלה כלשהי, עומד לעבור ניתוח, או מצוי בתקופת מתח או ריגוש מיוחדת אחרת, עליו להכפיל את מינון התרופה שהוא נוטל.

1. מהן הבעיות הרפואיות העיקריות שיוסי סובל מהן?
2. פרטו בשתי עמודות נפרדות: סימנים אובייקטיביים (סימנים) לעומת סמנים סובייקטיביים (תסמינים, סימפטומים).
3. מדוע על יוסי להכפיל את מינון התרופה שהוא נוטל לפני ניתוח או בתקופות של מחלה.

5. סיפור מקרה

דפנה, בת 29, פנתה לרופא המשפחה עקב תחושת חולשה ועייפות, ירידה בתיאבון, בחילות והקאות. הממצאים בבדיקת הרופא: לחץ דם 80/60 וכתמים כהים בעור, ובייחוד בחניכים. הרופא הפנה את דפנה לבדיקות דם, ובממצאים התגלו רמות נמוכות של נתרן ורמות גבוהות של אשלגן.

1. העריכו מהי מחלתה של דפנה. מהו האיבר שנפגע בגופה? מה צריך להיות הטיפול במחלה? נמקו.
2. ציינו גורם זיהומי אפשרי למחלתה של דפנה, ומנו שני גורמים אטיולוגיים נוספים אפשריים למחלה.
3. מהי הסיבה ללחץ הדם הנמוך (80/60 מ"מ כספית)? מהי רמת הגלוקוז בדם הצפויה במקרה של דפנה – תקינה, גבוהה או נמוכה? נמקו.
4. כיצד ישתנה הטיפול במחלתה של דפנה במצב של סטרס קשה, כגון בעיצומה של מחלת חום גבוה או באירוע של תאונת דרכים?

6. סיפור מקרה

תהילה, בת 38, התלוננה בפני הרופא על עלייה במשקל והגדלה של הבטן (השמנה מרכזית). היא סיפרה כי במשך החודשים שקדמו לביקורה הנוכחי סבלה מהפרעות במחזור החודשי, מעצבנות ומקשיי שינה. בבדיקתה מצא הרופא לחץ דם גבוה וכן פנים עגולות (המכונות "פני ירח"). בבדיקת הדם נמצאה רמת גלוקוז גבוהה, ובבדיקת צפיפות העצם נמצאה ירידה בצפיפות העצמות (אוסטאופורוזיס).

1. שערו מהי מחלתה של תהילה, ונמקו. ציינו שלושה סימנים התומכים בהשערתכם, ואינם מוזכרים בסיפור המקרה.
2. הסבירו מדוע הופיעו סימנים אלה: רמה גבוהה של גלוקוז בדם, יתר לחץ דם ואוסטאופורוזיס.
3. ציינו שני גורמים אפשריים מבחינה אטיולוגית למחלה זו.
4. ציינו שתי בדיקות דם לאבחון הגורם למחלה, ופרטו מה יהיו תוצאות הבדיקות במחלה זו.

7. סיפור מקרה

עומר, בן 50, נטל מינונים גבוהים של סטרואידים במשך כחודשיים, כטיפול במחלה אוטואימונית שלקה בה. בחייו של עומר אירע משבר משפחתי, ובעיתוי זה הפסיק בבת אחת ליטול את הסטרואידים. הוא החל להתלונן על תופעות, ובהן בחילות והקאות, חולשה ועייפות. בבדיקת דם נמצאה רמה נמוכה של גלוקוז.

1. שערו מהי האבחנה הנכונה ביחס למצבו הרפואי של עומר, ונמקו מדוע הופיעו בחילות והקאות, חולשה ועייפות.

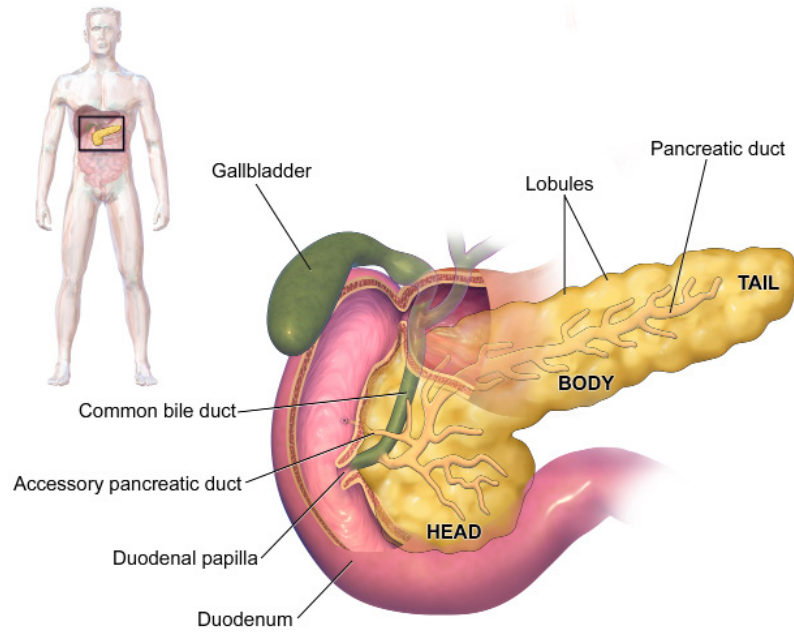
2. אילו בדיקות דם נוספות הייתם ממליצים לעומר לבצע? נמקו את המלצתכם.

3. ציינו שלוש תופעות לוואי העלולות להיגרם עקב הפסקת הטיפול בסטרואידים בבת אחת. הסבירו את הקשר בין תופעות הלוואי שציינתם לבין הפסקת הטיפול.

4. נוסף על מחלתו של עומר, ציינו סיבה אחרת לרמה נמוכה של גלוקוז בדם. נמקו.

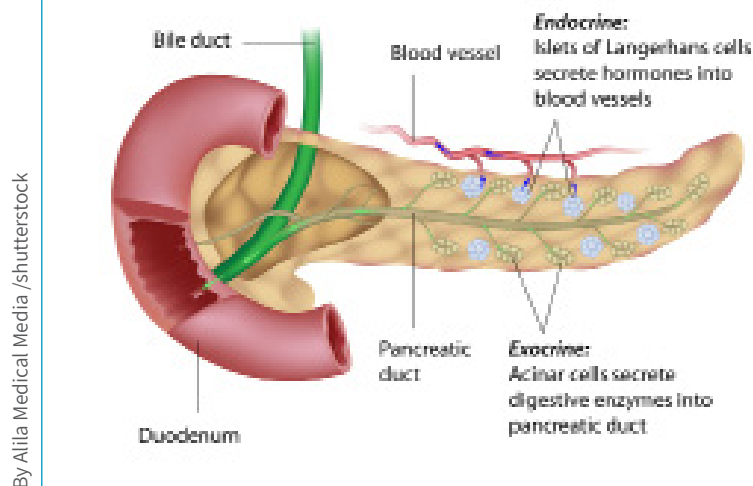
5 | בלוטת הלבלב (Pancreas)

איור 13:
מבנה בלוטת הלבלב



מאת BruceBlas. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. - נוצר על ידי מעלה - .
נוצר על ידי מעלה - .
היצורה
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28909219

איור 14:
תאי בלוטת הבלב



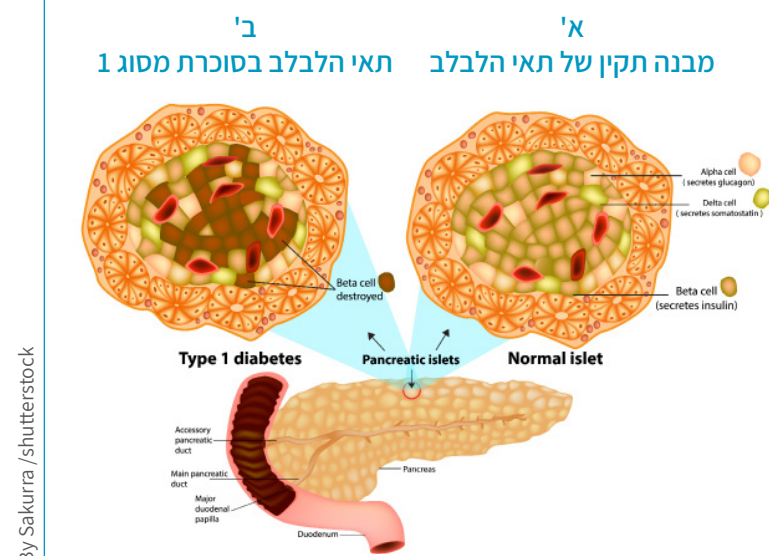
מבוא

הבלב הוא איבר מאורך הנמצא בחלל הבטן. אורכו כ-12-15 ס"מ, ומשקלו 70-100 גרם. הוא ממוקם מאחורי הצפק (רטרופריטונאלי), לרוחבה של דופן הבטן האחורית העליונה, בין התריסריון מימין לבין הטחול משמאל, בגובה החוליה המותנית הראשונה (L1) והשנייה (L2). קדמית לו ממוקמת הקיבה.

מבחינה אנטומית נחלק הבלב לשלושה חלקים:

1. ראש – ממוקם ליד התריסריון
2. גוף – ממוקם מאחורי הקיבה
3. זנב – ממוקם בסמוך לטחול

איור 15:
תאי הבלב



הבלבל בנוי משני סוגי תאים בלוטיים:

1. **תאים אקסוקריניים:** מפרישים אנזימי עיכול דרך צינור הבלבל למערכת העיכול (לתריסריון). תפקידם לפרק פחמימות, חלבונים ושומנים. תאים אלה הם כ-98% מסך התאים בבלבל.

2. **תאים אנדוקריניים:** מפרישים הורמונים לדם. 1%-2% מהתאים בבלבל הם תאים אנדוקריניים.

איי לנגרהנס (Islets of Langerhans) הם המרכיב האנדוקריני בבלבל המכיל קבוצות קטנות של תאים הפזורות בתוך הבלבל. תאים אלו מייצרים הורמונים ומפרישים אותם לדם. סוגי התאים האנדוקריניים העיקריים הם:

א. תאי אלפא – מפרישים גלוקגון

ב. תאי ביתא – מפרישים אינסולין

ג. תאי דלתא – מפרישים סומטוסטטין

האינסולין והגלוקגון מאזנים את רמת הגלוקוז בדם לטווח ערכים קבוע:

- **גלוקגון** מעלה את רמת הגלוקוז בדם – משפיע על פירוק הגליקוגן לגלוקוז בתאי הכבד ושחרור הגלוקוז לדם (גליקוגנוליזה).
- **אינסולין** מפחית את רמת הגלוקוז בדם – משפיע על החדרת הגלוקוז מהדם לתאים, ומעודד יצירת גליקוגן בתאי הכבד (גליקוגנזה).
- **סומטוסטטין** מעכב את הפרשתם של הגלוקגון והאינסולין.

[הפיזיולוגיה של הבלבל](#)



אינסולין – Insulin

האינסולין הוא הורמון חלבוני המורכב מ-51 חומצות אמיניות.

השפעת האינסולין על ויסות רמת הגלוקוז בדם:

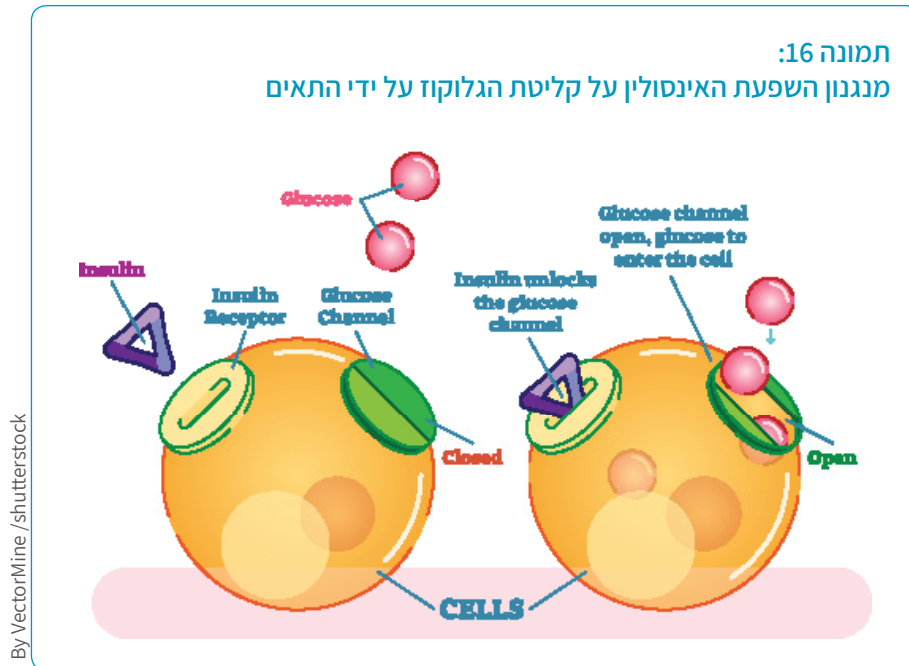
1. הגלוקוז המסיס בדם מתקשר לקולטנים (רצפטורים) על פני תאי ביתא שבלבל. בתגובה, משחררים תאי ביתא לדם את ההורמון אינסולין, המתקשר לקולטנים ספציפיים על פני קרום תאי השריר והשומן, וגורם להתבטאות נשאי גלוקוז נוספים על קרומי התאים, המזרזים כניסת גלוקוז לתאים.
2. כשרמת הגלוקוז בדם עולה, תאי ביתא הרגישים כאמור לשינויי ברמות הגלוקוז בדם מגיבים בייצור ובהפרשה נוספת של ההורמון האינסולין. בלי פעולת האינסולין, הגלוקוז מצטבר בנוזל הדם.
3. האינסולין המופרש מתאי ביתא משפיע על: כניסת הגלוקוז מהדם לתאי הגוף, השימוש בגלוקוז על ידי תאי הגוף להפקת אנרגיה, יצירת גליקוגן מגלוקוז בתאי הכבד.
4. תאי המטרה של האינסולין הם בעיקר תאי שריר (שלד, לב), תאי כבד, תאי שומן.
5. האינסולין מעכב תהליכי גלוקונאוגנזה, ומונע פירוק של חלבונים, שומנים וגליקוגן (גליקוגנוליזה) בתאי הכבד.

6. תאי המוח אינם תלויים באינסולין לקליטת גלוקוז.

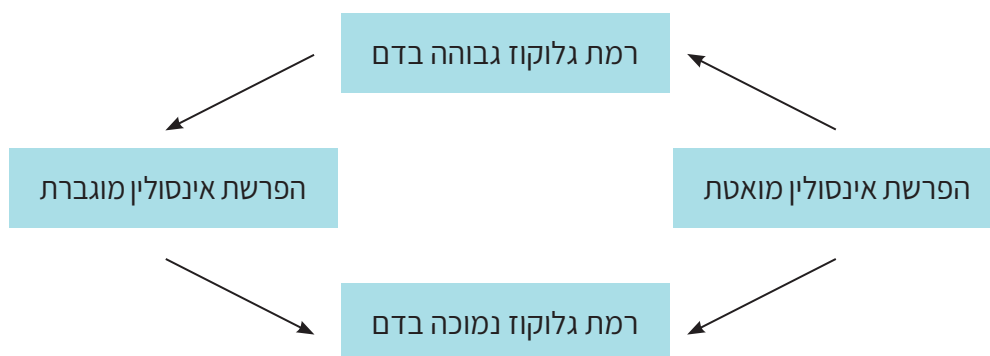
7. רמת הגלוקוז התקינה בדם היא 70~100 מ"ג/ד"ל. רמות הגלוקוז בדם משתנות במשך היום, עולות לאחר כל ארוחה ושבות לנורמה בתוך שעות.

סיכום השפעות האינסולין:

1. החדרת גלוקוז מהדם לתאים.
2. הגברת הבנייה של גליקוגן מגלוקוז בתאי הכבד.
3. האצת המטאבוליזם, עידוד בניית חלבונים והגברת הגדילה של תאי הגוף.



משוב שלילי – ויסות הפרשת האינסולין בהשפעת רמת הגלוקוז בדם



גלוקגון – Glucagon

הורמון הגלוקגון מופרש מתאי אלפא בבלב. בעקבות הפרשתו משתחרר גלוקוז מתאי הכבד לדם. קצב הפרשת הגלוקגון גדל כשריכוז הגלוקוז בדם יורד בין הארוחות, או לאחר פעילות גופנית נמרצת. השרירים מפיקים אנרגיה מגלוקוז, ולכן רמות הגלוקוז בדם יורדות גם במהלך אימון גופני. רמת הגלוקוז בדם משפיעה ישירות על הפרשת גלוקגון באמצעות מנגנון של משוב שלילי.

תאי המטרה של הגלוקגון הם תאי הכבד והשרירים.

השפעת הגלוקגון:

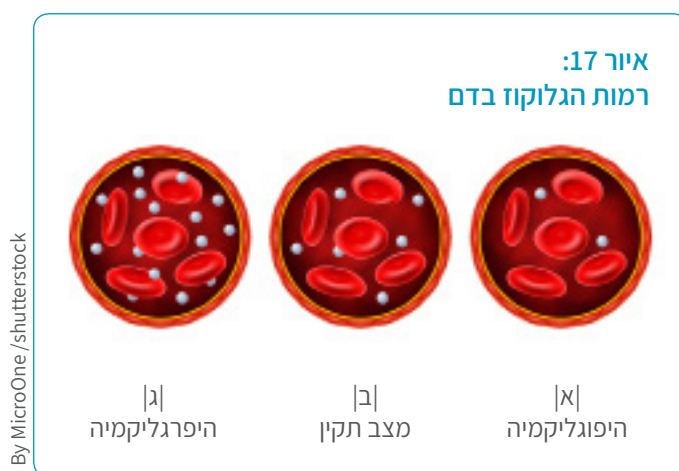
1. פירוק גליקוגן לגלוקוז (גליקוגנוליזה): כאשר רמת הגלוקוז בדם יורדת מתחת לתחום הנורמה, מופרש הגלוקגון מתאי אלפא שבלבלב. הגלוקגון משפיע על פירוק הגליקוגן שנאגר בתאי הכבד ובשרירים, ושחרור הגלוקוז לדם.
2. בניית גלוקוז מחומרים אחרים: תהליכי גלוקונאוגנזה בכבד מחומצות שומן ומחומצות אמיניות.

ההשפעה של רמת גלוקוז נמוכה בדם:

1. גירוי תאי אלפא (תאים אנדוקריניים המצויים אף הם באיי לנגרהנס) להפריש גלוקגון הפועל על תאי הכבד ומעודד יצירת גליקוגנוליזה (פירוק גליקוגן לקלוקוז) ויצירה מחדש של גלוקוז (גלוקונאוגנזה). התוצאה היא עלייה ברמת הגלוקוז בדם.
2. עיכוב בהפרשת האינסולין ועידוד הפרשתם של הורמונים נוספים: הורמון הגדילה, אדרנלין, קורטיזול, המעלים את רמת הגלוקוז בדם, במנגנון של משוב שלילי.
3. גם למערכת העצבים האוטונומית יש השפעה על רמת גלוקוז נמוכה בדם בתיווך נוירורנסמיטורים; המערכת הסימפתטית – מגבירה הפרשת גלוקגון. התוצאה היא עלייה ברמת הגלוקוז בדם.

ההשפעה של רמה גבוהה בדם:

1. עלייה בהפרשת האינסולין ובעקבות זאת כניסה של גלוקוז מהדם לתאי הגוף.
2. הגברת תהליכי אגירה מטאבוליים, ובכלל זה ייצור גליקוגן בכבד וייצור מולקולות שומן בתאי שומן.
3. הפחתה בתהליכי ייצור הגלוקוז בכבד (גליקוגנוליזה וגלוקונאוגנזה).
4. למערכת העצבים האוטונומית יש השפעה על רמת גלוקוז גבוהה בדם בתיווך נוירורנסמיטורים; המערכת הפאראסימפתטית מגבירה הפרשת אינסולין.



5.1 | מחלת הסוכרת – Diabetes Mellitus

הגדרה

מחלת הסוכרת היא מחלה מטאבולית המאופיינת ברמת גלוקוז גבוהה בדם. שני הגורמים היסודיים למחלה הם:

1. פגיעה בייצור הורמון האינסולין (אופיינית לסוכרת סוג 1, ולשלב מתקדם בסוכרת סוג 2).
 2. בעיה בקולטנים לאינסולין על פני תאי המטרה (אופיינית לסוכרת סוג 2).
- Diabetes mellitus הוא מושג שמקורו ביוונית ופירושו "שתן מתוק" – סימן האופייני לסוכרת עקב הימצאות גלוקוז בשתן.

סוגי סוכרת

המחלה מופיעה בשתי צורות עיקריות:

1. סוכרת מסוג 1 (Type 1) – שכיחה בעיקר בקרב ילדים וצעירים.
 2. סוכרת מסוג 2 (Type 2) – שכיחה בעיקר בקרב מבוגרים, אבל עלולה להתפתח גם בקרב ילדים בעלי עודף משקל ובקרב נשים הרות. סוכרת בנשים הרות מוגדרת "סוכרת הריון".
- בקרב חולי סוכרת, רמת הגלוקוז בדם לאחר 12 שעות צום גבוהה מ-126 מ"ג%. רמות גלוקוז גבוליות (-120-100 מ"ג%) בדם לאחר 12 שעות צום מגדירות מצבי טרום-סוכרת.

5.1.1 | סוכרת מסוג 1 – Diabetes Mellitus Type 1

הגדרה

מחלה כרונית הנגרמת עקב הרס תאי ביתא בבלבל. בעקבות הרס התאים ייגרמו מיעוט או חוסר באינסולין ותלות מוחלטת בטיפול בהזרקת אינסולין.

אפידמיולוגיה

סוכרת מסוג 1 היא מחלה כרונית שעלולה להתפתח בכל גיל, אך רוב מקרי הסוכרת מסוג 1 מופיעים בגיל הילדות והנעורים. 10% מכלל מקרי הסוכרת הם מסוג 1. היארעות הסוכרת מסוג 1 משתנה לפי אזורים שונים בעולם. במדינות מזרח אסיה, כגון סין ויפן, ההיארעות נמוכה (0.57 מקרים חדשים ל-100,000 לשנה), ואילו בפינלנד או באי סרדיניה ההיארעות גבוהה פי 100 – 49 מקרים ל-100,000 נפש בשנה. היארעות מחלת הסוכרת מסוג 1 במדינת ישראל היא כ-12 מקרים חדשים בשנה לכל 100,000 ילדים ומתבגרים עד גיל 18. בעשור האחרון של המאה ה-20 נרשמה עלייה עולמית בהיארעות הסוכרת מסוג 1, בשיעורים שנתיים שנעים בין 2%-5%. העלייה בשכיחות בולטת ביותר בקרב קבוצת הגיל הצעירה – עד גיל חמש. נתונים אלה מרמזים על גורם סביבתי חדש, וייתכן שהם משקפים גם את מגמת ההשמנה שניכרת בקרב כלל האוכלוסייה.

אטיולוגיה

1. גורם אוטואימוני – ייצור נוגדנים כנגד מרכיבים עצמיים של הגוף הגורמים הרס של תאי ביתא (β) בבלבל. תאים אנדוקריניים אלה ממוקמים, כאמור, באיי לנגרהנס שבלבל, המייצרים את ההורמון אינסולין.
 2. גורם נגיפי או תהליך ניווני של הבלבל הפוגעים בתאי ביתא.
- התוצאה: הפרשה מועטה או חוסר מוחלט של אינסולין לדם, ותלות מלאה במתן אינסולין חיצוני באמצעות זריקות תת-עוריות או משאבת אינסולין.

סוכרת מסוג 1 היא מחלה כרונית חשוכת מרפא. הטיפול בה דורש מעקב יומיומי רציף של המטופל אחר רמת הגלוקוז בדמו.

סימנים ותסמינים

מהלך המחלה הוא חד (acute) ומסתמן בממצאים ובתופעות שלהלן:

1. היפרגליקמיה (Hyperglycemia) – רמת גלוקוז גבוהה בדם: יותר מ-126 מ"ג% לאחר צום של 12 שעות
2. גליקוזוריה (Glycosuria) – רמת גלוקוז גבוהה בשתן
3. פוליאוריה (Polyuria) – השתנה מרובה
4. פולידיפסיה (Polydipsia) – צימאון ושתיה מרובה בעקבות ההשתנה המרובה.
5. אכילה מרובה (Polyphagia)
6. ירידה במשקל
7. עייפות ועצבנות
8. בחילה והקאה
9. זיהומים של פצעים בעור וריפוי איטי שלהם
10. חמצת קטוטית סוכרתית (DKA – Diabetic Ketoacidosis) – אחד הביטויים הראשונים של המחלה ב-20%-40% מהמקרים.

פתופיזיולוגיה

1. **עלייה בריכוז הגלוקוז בדם:** עקב הרס תאי ביתא בבלבל נגרם חוסר בהפרשת אינסולין. התוצאה היא עלייה בריכוז הגלוקוז בדם.
2. **עלייה בלחץ האוסמוטי של מערכת הדם:** עקב עלייה בריכוז הגלוקוז בדם חודרים מים מתוך התאים לדם, ונגרמת עלייה בלחץ האוסמוטי של מערכת הדם.
3. **הפרשת גלוקוז בשתן (Glycosuria):** עקב העלייה ברמת הגלוקוז בדם (יותר מ-180 מ"ג/ג%), מעבר לסף הכליתי, חלק מהגלוקוז שהסתנן בגלומרולוס נותר בתסנין הנפרון, לא נספג חזרה באבובית המקורבת של הנפרון לדם, ומופרש בשתן.
4. **השתנה מרובה (Polyuria):** רמת הגלוקוז הגבוהה בתסנין הנפרון (באבובית המרוחקת והמאספת) יוצרת בו תמיסה היפרטונית ביחס לדם, דבר הגורם מעבר מים מהדם לנפרון והפרשה מוגברת מאוד של שתן המכיל גם רמות גבוהות של גלוקוז.
5. **התייבשות ותחושת צימאון (Polydipsia):** עקב ההשתנה המרובה נגרם אובדן נוזלים, מתפתחת תחושת צמא, ועלולה להיגרם התייבשות חמורה שתגרום ירידה חדה בלחץ הדם והלם היפואלמי.
6. **תחושת רעב ואכילה מרובה (Polyphagia):** תופעות הנובעות מחוסר קליטת הגלוקוז על ידי התאים, ומאי-יכולת של התאים להפיק אנרגיה מפירוק הגלוקוז. עקב כך ייגרמו תחושת רעב ועייפות, וכן אכילה מרובה למרות ירידה במשקל הנובעת מפירוק שומנים להפקת אנרגיה.
7. **פגיעה בכלי דם גדולים וקטנים בגוף:**

א. **פגיעה בכלי דם גדולים –** רמות הגלוקוז הגבוהות בדם בקרב חולי סוכרת גורמות פירוק שומנים ועלייה ברמת הטריגליצרידים בדמם. שומנים אלה יוצרים משקעים בדופן כלי הדם ורמות גבוהות של כולסטרול. תאי מערכת החיסון מופעלים בתהליך דלקתי ותוקפים את משקעי השומן, וכך תאי

הדם הלבנים שוקעים גם הם בדופן העורקים. הרובד שנוצר הולך ומתעבה עד כדי טרשת עורקים המצרה את קוטר כלי הדם. תהליך זה מתרחש בכלי הדם הכליליים, בכלי הדם המזרימים דם למוח ובכלי הדם בגפיים. בעקבות זאת גובר הסיכון לאוטם שריר הלב, לאירועים מוחיים ולהפרעה באספקת הדם לגפיים.

ב. **פגיעה בכלי דם קטנים** – עקב הפגיעה בכלי הדם הקטנים יתפתחו: נזק לרשתית העין שמתבטא בירידה בחדות הראייה עד כדי עיוורון (רטינופתיה), פגיעה בגלומרולוס בכליה (נפרופתיה), ובעקבותיה פגיעה בתפקוד הכליה עד כדי חוסר תפקוד המחייב דיאליזה, פגיעה בסיבי העצב התחושתיים (נוירופתיה), הגורמת רגישות מוגברת, כאב ותחושת צריבה או חום בכפות הרגליים או בכפות הידיים עד כדי אובדן תחושה. תופעות אלה כרוכות גם בהשפעות מערכתיות ובהן: אספקת הדם הלקויה, פגיעה בעור, זיהומים, וריפוי איטי של פצעים.

8. **חמצת קטוטית סוכרתית ועלייה בחומציות הדם** – עקב המחסור באינסולין בדם והמחסור בגלוקוז בתאים, מופקת אנרגיה מפירוק חומצות שומן מסוג טריגליצרידים, וזו מעודדת יצירת **גופי קטו**. גופי קטו גורמים עלייה בחומציות הדם, כלומר ירידה חדה ב-pH של הדם. הסימנים לחמצת קטוטית סוכרתית הם בחילה, הקאות ונשימת קוסמאל – נשימות עמוקות ומהירות שעלולות לגרום שינוי במצב ההכרה, עד כדי איבוד הכרה ומוות.

דיאגנוזה

1. **בדיקת רמת הגלוקוז בדם** – טווח הערכים התקין של גלוקוז בדם לאחר צום של 12 שעות הוא פחות מ-100 מ"ג/ד"ל. בקרב חולי סוכרת צפויים ערכים הגבוהים מ-126 מ"ג/ד"ל.

2. **בדיקת נוכחות רמת הנוגדנים בדם כנגד תאי הבלבל.**

3. **בדיקת המוגלובין מסוכרר (Hb A1c)** – הגלוקוז נקשר בקשר בלתי הפיך לגלובין שבהמוגלובין. תוצאות הבדיקה מבטאות את אחוז מולקולות ההמוגלובין המסוכרר מתוך סך כל מולקולות ההמוגלובין בדם. משך החיים הממוצע של תא דם אדום הוא כ-120 יום, מכאן שבדיקה זו משמשת מדד לרמת הגלוקוז הממוצעת בדם, בתקופה של כשלושה חודשים שקדמו לביצוע הבדיקה. טווח הערכים התקין נע בין 4%-5.5%.

4. **בדיקת גלוקוז בשתן** – עקב העלייה ברמת הגלוקוז בדם מעבר לסף הכלייתי – יותר מ-180 מ"ג% גלוקוז בדם – חלק מהגלוקוז נותר בתסנין הנפרון, נספג חזרה לדם ומופרש בשתן.

טיפול

מטרת הטיפול היא לשמור על רמות הגלוקוז בדם בטווח התקין: מעקב שוטף אחר רמות הגלוקוז בדם וקבלת אינסולין בהתאם לרמות הגלוקוז, תזונה מאוזנת ודלת פחמימות ופעילות גופנית קבועה.

1. מתן אינסולין בזריקות תת-עוריות/משאבת אינסולין, בהתאם לתזונה ולרמת הפעילות הגופנית.

2. דיאטה דלת-פחמימות המותאמת לצורכי הגדילה וההתפתחות של הילד או המתבגר. ארוחות מתוכננות, אכילה לאחר הזרקת אינסולין, הגבלה בצריכת שומנים ופירות, והמלצה לאכילת ירקות.

3. הקפדה על משקל תקין.

4. פעילות גופנית וחישוב כמות האינסולין התואמת את הפעילות.

5. הקפדה על הגיינה של כפות הרגליים, למניעת זיהומים.

6. בדיקה שנתית על ידי רופא עיניים, נפרולוג ומומחה לכלי-דם.

7. נשיאת סימן זיהוי לחולי סוכרת – למקרי פגיעה או היפוגליקמיה.

רוב חולי הסוכרת מטופלים בשלוש-ארבע זריקות אינסולין ביום לפחות, או במשאבת אינסולין תוך התאמת סוג האינסולין, המינון ותזמון זריקות האינסולין לגיל המטופל, לסדר יומו, לארוחותיו ולפעילותו הגופנית.

הטיפול בזריקות אינסולין

- **זריקות אינסולין** – אינסולין אינו ניתן בגלולות אלא בזריקה תת-עורית, מאחר שאינסולין הוא חלבון הנהרס בקיבה.
- **משאבת אינסולין** – הזרמת אינסולין באופן רציף באמצעות מחט תת-עורית קבועה, בהתאם לרמת הגלוקוז בדם הנמדדת בצורה שוטפת.

סוגי האינסולין – חלוקה לפי טווח השפעה:

1. **טווח קצר** – פועל מהר ולטווח זמן קצר. מתחיל לפעול כעבור 20 דקות, ושיא פעולתו מתקבל כעבור 2~4 שעות. טווח ההשפעה: 8 שעות.
 2. **טווח בינוני** – מתחיל לפעול כעבור 1~3 שעות, ושיא פעולתו מתקבל כעבור 10 שעות. טווח ההשפעה: 24 שעות.
 3. **טווח ארוך** – משפיע כעבור 6 שעות מהזרקתו, למשך 24 שעות.
- נהוג לשלב אינסולין קצר טווח עם אינסולין לטווח בינוני שעל המטופל להזריק לפני הארוחה.

טכנולוגיות מתקדמות במתן סוגי אינסולין שונים ומדידת רמת הגלוקוז בדם:

1. שימוש במזרקים עדינים ומשוכללים בצורת עטים.
2. משאבות אינסולין קטנות המזליפות אינסולין במינונים משתנים לפי תכנית הניתנת לשינוי.
3. מכשירים כגון FreeStyle Libre, המודד רמת הגלוקוז בדם באופן רציף לאורך היממה כולה, בעזרת חיישנים (סנסורים) ומתריע כשרמת הגלוקוז עולה או יורדת.

סיבוכים שעלולים להופיע בעקבות הזרקת אינסולין:

1. תגובה אלרגית לזריקות אינסולין – הופעת אודם ונפיחות במקום ההזרקה.
2. פגיעה בעור ובתת-עור עקב ההזרקות החוזרות ונשנות באותו מקום – הופעת נפיחות ומשקעי שומן.

סיבוכים

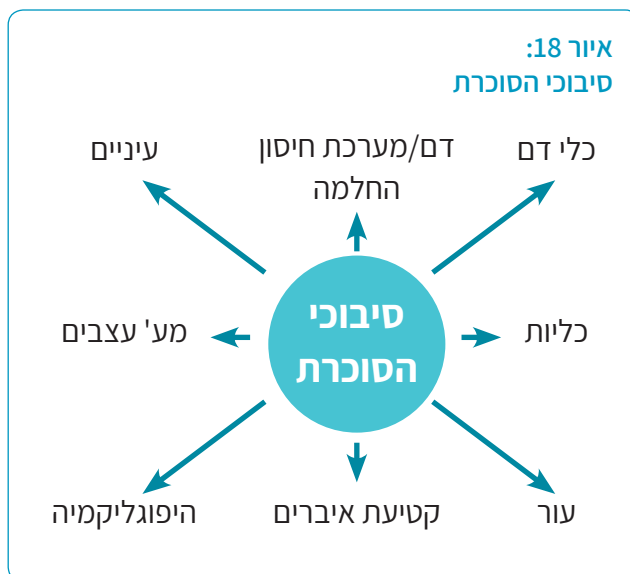
א. סיבוכים מידיים:

1. **היפוגליקמיה (Hypoglycemia)** – ירידה ניכרת ברמת הגלוקוז בדם, שעלולה לנבוע ממנת יתר של אינסולין, מאי-אכילה לאחר מתן אינסולין או מפעילות גופנית מוגברת. היפוגליקמיה מתבטאת בתופעות כגון רעב, חולשה, דופק לב מהיר, סחרחורת, הזעה, רעד, בלבול, אובדן ההכרה ונזק מוחי.
2. **חמצת מטבולית/קטוטית (קטואצידוזיס)** – נגרמת עקב רמת חומציות גבוהה בדם בשל השימוש של הגוף בשומן להפקת אנרגיה, במקום בגלוקוז שאינו זמין בתאים בנסיבות אלה. החמצת גורמת בחילה והקאות, והיא מלווה בנשימת קוסמאול – נשימות עמוקות ומהירות שעלולות לגרום שינוי במצב ההכרה, עד כדי איבוד הכרה ומוות.

ב. סיבוכים מאוחרים:

1. **פגיעה בכלי הדם הקטנים (Micro-angiopathy)** – פגיעה כזו גורמת נזק בעצבים, בעיקר פגיעה בעצבי הגפיים – **נוירופתיה**; ברשתית העין, בראייה – **רטינופתיה**; פגיעה בכליות – **נפרופתיה**.
2. **פגיעה בכלי הדם הגדולים (Macro-angiopathy)** – סיכון גבוה למחלות לב כגון אנגינה פקטוריס ואוטם בשריר הלב, אירוע מוחי, וכן סיבוכים בכלי הדם ברגליים העלולים להסתיים בקטיעות גפיים.

אין עדיין דרך למנוע לחלוטין את הופעת המחלה, אך יש דרכים למנוע את סיבוכיה, על ידי שמירת רמות הגלוקוז בדם בטווח התקין.



5.1.2 | סוכרת מסוג 2 – Diabetes Mellitus Type 2

הגדרה

רמה עודפת של גלוקוז בדם עקב בעיה במבנה או בכמות הקולטנים (רצפטורים) לאינסולין על פני קרומי תאי המטרה. בתנאים אלה מתקבלת תגובה מופחתת של תאי שריר, תאי שומן והכבד לאינסולין. מצב זה מוגדר חוסר רגישות לאינסולין של תאי המטרה, ולמרות הפרשה מוגברת של אינסולין – רמת הגלוקוז בדם נותרת גבוהה. מצב זה קרוי **תנגודת לאינסולין (Insulin resistance)**. עם התקדמות המחלה, עלול להופיע גם הרס של תאי בטא בבלבל, שנגרם ככל הנראה מפעילות יתר של הבלבל לאורך זמן או מנזק ישיר לתאי בטא בבלבל עקב רמות הגלוקוז הגבוהות בדם. כך יכולה סוכרת מסוג 2 להפוך בשלבים מאוחרים לבעלת מאפיינים דומים לאלה של סוכרת מסוג 1.

אפידמיולוגיה

ארגון הבריאות העולמי הכריז על סוכרת מסוג 2 מגפה עולמית; כ-3% מאוכלוסיית העולם חולים בסוכרת מסוג 2. המחלה נפוצה הרבה יותר במדינות המערב, בשל התזונה העשירה בסוכרים ובשומנים, ובהתאמה – שיעורי ההשמנה בקרב האוכלוסייה גבוהים יותר. בארצות הברית, כ-24 מיליון בני אדם חולים בסוכרת, בישראל כ-435,000 חולי סוכרת, והיא רעות המחלה הולכת וגוברת בכל שנה. העלייה בהיארעות סוכרת מסוג 2 קשורה גם בהגירה: המהגרים מסגלים לעצמם את אורח החיים שנהוג בסביבתם החדשה, וכך שיעור היארעות הסוכרת בקרב מהגרים משתווה עד מהרה לשיעור בקרב האוכלוסייה המקומית במקום שהיגרו אליו. לדוגמה, מהגרים מדרום-מזרח אסיה – שם שיעור הסוכרת נמוך במיוחד – שהיגרו לבריטניה. תופעה זו מחזקת את הסברה בדבר השפעתם המרכזית של גורמים סביבתיים על התפתחות סוכרת.

אטיולוגיה

סוכרת מסוג 2 פוגעת בעיקר במבוגרים לאחר גיל 30, אך לעתים גם בצעירים, בעיקר אלה הסובלים מהשמנת יתר. המחלה מתפתחת באיטיות ומתגלה לעתים קרובות בבדיקת דם מקרית, והמטופלים נדרשים ליותר ויותר טיפולים במשך השנים.

גורמי סיכון:

1. מרכיב גנטי, אם כי לאורח החיים יש השפעה מכרעת על מהלך המחלה והתפתחותה.
 2. השמנה – בקרב בעלי BMI הגבוה מ-27 נוצרת עמידות לאינסולין. לפיכך, השמנת יתר היא גורם הסיכון העיקרי לסוכרת מסוג 2. בקרב בעלי עודף משקל הסיכון לפתח סוכרת גובר בקבוצת הגיל של בני יותר מ-45 שנה, ובייחוד אם מעורב גם סיפור משפחתי של תחלואה בסוכרת. גם בקרב ילדים בעלי עודף משקל עלולה להתפתח סוכרת מסוג 2.
 3. היסטוריה של סוכרת היריון או לידת תינוק גדול.
- התסמונת המטאבולית** – קשורה קשר הדוק לתנגודת לאינסולין. תסמונת זו כוללת השמנה בטנית (באזור הבטן וסביב איברים פנימיים), יתר לחץ דם, רמות שומנים גבוהות בדם, מחלות לב וכלי דם, נטייה ליתר קרישיות של הדם. הגורם העיקרי לתסמונת המטאבולית הוא השמנת יתר, הידועה כבעלת קשר הדוק ביותר להתפתחות סוכרת מסוג 2.

סימנים ותסמינים

בסוכרת מסוג 2 הסימנים והתסמינים מתפתחים באיטיות, תוך שבועות עד חודשים, ולעתים – עד שנים. התבטאות הסימנים היא ברמה נמוכה בהשוואה לסוכרת מסוג 1, ולרוב האבחון יהיה בבדיקת דם שבוצעה באקראי.

סימנים ותסמינים משותפים לסוכרת מסוג 1 ומסוג 2:

1. רמת גלוקוז גבוהה בדם (Hyperglycemia) – יותר מ-120 מ"ג% בבדיקה לאחר צום של 12 שעות.
2. רמת גלוקוז גבוהה בשתן (Glycosuria).
3. השתנה מרובה (Polyuria).
4. צימאון ושתייה מרובה (Polydipsia) בעקבות ההשתנה המרובה.
5. זיהומים וריפוי איטי של פצעים בעור.

סימנים ותסמינים האופייניים רק לסוכרת מסוג 2:

6. השמנת יתר.
7. רמת אינסולין גבוהה בדם עקב תנגודת לאינסולין.

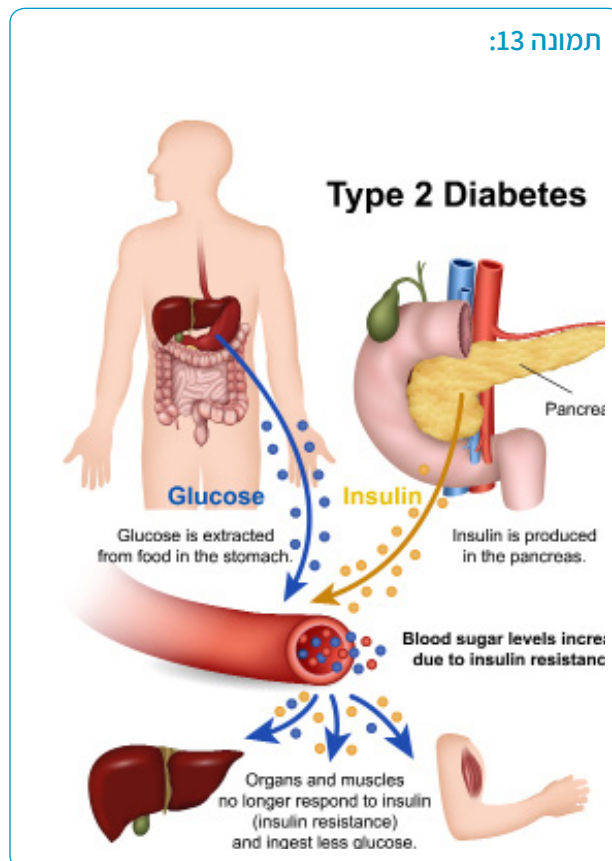
פתופיזיולוגיה

1. בתנגודת לאינסולין, קיימת הפרעה בפעילות הקולטנים לאינסולין על קרום תאי איברי המטרה – הכבד, תאי השריר ותאי השומן. לכן, התאים בגוף אינם מגיבים באופן תקין לאינסולין. תאי בטא בבלבל אמנם משחררים כמויות הולכות וגדלות של הורמון האינסולין, אך רמות הגלוקוז בדם נותרות גבוהות. חוסר התגובה לאינסולין, הנקרא כאמור **תנגודת לאינסולין**, הוא מצב שבו למרות כמות האינסולין התקינה שהבלבל מייצר האינסולין אינו נקשר לקולטנים שעל פני קרומי התאים. התוצאה: הגלוקוז אינו יכול לחדור לתאים, ורמתו בדם עולה. בשלב מסוים תאי בטא בבלבל אינם מצליחים עוד לייצר אינסולין, והסוכרת מחמירה. השמנת יתר וחוסר בפעילות גופנית מגבירים את התנגודת לאינסולין, שהיא הגורם העיקרי להתפתחות מצב טרום-סוכרתי, ולבסוף לסוכרת מסוג 2.
2. הימצאות גלוקוז בשתן (Glycosuria) – סף הכליה לגלוקוז הוא 180 מ"ג%. כשרמת הגלוקוז בדם עולה, עולה גם רמתו בתסנין, והוא מופרש בשתן.

3. מתן שתן רב (Polyuria) – רמה עודפת של גלוקוז בדם גורמת אוסמולריות גבוהה גם של השתן, בעקבות חוסר ספיגה חוזרת מספקת, דבר הגורם לכליה להפריש כמות גדולה של גלוקוז, ובעקבותיו עוברים המים, וכמות השתן גדולה יותר, ומכאן נובעים גם:
4. תחושת צימאון (Polydipsia) ובעקבותיה שתייה מרובה.
5. רעב ועייפות עקב חוסר גלוקוז בתאים לשם יצירת אנרגיה.

דיאגנוזה

1. **בדיקה של רמת הגלוקוז בדם** – טווח הערכים התקין של הגלוקוז בדם לאחר צום של 12 שעות נמוך מ-100 מ"ג/ד"ל. רמת הגלוקוז בקרב סוכרתיים בבדיקה זו תהיה גבוהה מ-120 מ"ג/ד"ל
1. **העמסת גלוקוז בדם (מבחן סבילות לגלוקוז)** – בדיקה זו נעשית בנוכחות חשד לסוכרת. הנבדק שותה תמיסת גלוקוז, וכעבור שעתיים נבדקת רמת הגלוקוז בדמו. באופן תקין עולה רמת הגלוקוז בדם מיד לאחר שתייה או אכילה של מוצרים המכילים סוכר, ובטווח של כשעתיים חוזרת רמת הגלוקוז בדם לערכיה התקינים. חולי סוכרת אינם מסוגלים להתמודד באופן תקין עם העמסת סוכר, היות שפעילות האינסולין בגופם חסרה או לקויה. רמת הגלוקוז בדמו של חולה סוכרת תישאר גבוהה גם כעבור שעתיים מעת העמסת הסוכר.
2. **המוגלובין מסוכרר (HbA1c)** – הגלוקוז נקשר בקשר בלתי הפיך לגלובין שבהמוגלובין. תוצאות הבדיקה מבטאות את אחוז מולקולות ההמוגלובין המסוכרר מתוך סך כל מולקולות ההמוגלובין בדם, כשערכים תקינים הם 4%-5.5% המוגלובין מסוכרר. משך החיים הממוצע של תא דם אדום הוא כ-120 יום, מכאן שבדיקה זו משמשת מדד לרמת הגלוקוז הממוצעת בדם בשלושת החודשים שקדמו לביצוע הבדיקה.
3. **רמת האינסולין בדם (בדיקת C peptide)** – בדיקה המשמשת מדד להערכה של רמת ייצור האינסולין בבלבל. בדיקה זו מתבצעת בשלבים הראשונים של אבחון הסוכרת במטופל חדש. באמצעות בדיקה זו אפשר לאבחן את סוג הסוכרת. בסוכרת סוג 1, רמת ה-C peptide נמוכה מאוד.



4. **בדיקת גלוקוז בשתן** – עקב העלייה ברמת הגלוקוז בדם, אל מעבר לסף הכלייתי, מעל 180 מ"ג% גלוקוז בדם, חלק מהגלוקוז נשאר בתסנין הנפרון, לא נספג חזרה לדם ומופרש בשתן.
5. **בדיקה של רמת האלבומין בשתן (מיקרואלבומין)** – חלבון בשתן אופייני בקרב חולי סוכרת עקב פגיעה כלייתית (נפרופתיה).

טיפול

1. תזונה מאוזנת והרזיה – דיאטה דלת-פחמימות ודלת-שומנים. מומלץ לאמץ תזונה מגוונת מכל קבוצות המזון, ובכלל זה ירקות ומעט פירות, בכמויות התואמות שמירה על משקל תקין.
2. פעילות גופנית קבועה – גורמת לגלוקוז בדם להיכנס אל תוך התאים ולהגביר את רגישותם לאינסולין.
3. טיפול תרופתי לאיזון רמת הגלוקוז בדם:
 - א. מתן תרופות, כגון מטפורמין (גלוקופאגל, גלוקומין), הפועלת על ידי דיכוי יצירת הגלוקוז על ידי הכבד. התרופה מונעת סיבוכים של כלי הדם והלב, ומסייעת להפחתת ברמת הכולסטרול LDL וברמות הטריגליצרידים בדם. היא אינה גורמת עלייה במשקל, ותופעות הלוואי שלה מעטות יחסית – השכיחה ביותר היא בחילה.
 - ב. בהמשך התפתחות סוכרת מסוג 2, כאשר תאי בטא נהרסים, ניתנת זריקת אינסולין, בדומה לסוכרת מסוג 1.

סיבוכים

1. רמת גלוקוז נמוכה מאוד בדם – היפוגליקמיה (Hypoglycemia). מצב זה עלול לקרות:
 - א. אם חולה סוכרתי מדלג על ארוחה, אך בכל זאת נוטל את התרופות לטיפול במחלה.
 - ב. במהלך פעילות גופנית, אם החולה הסוכרתי לא צרך כמויות נוספות של פחמימות לפני הפעילות.
 - ג. אם המטופל נטל מינון יתר של התרופה לטיפול בסוכרת.היפוגליקמיה מלווה בתסמינים אלה: עצבנות, טשטוש ראייה, הזעת יתר, חולשה ודפיקות לב מוגברות. אך ייתכן שלא יופיעו תסמינים כלל. ניתן לטפל בהיפוגליקמיה על ידי אכילת ממתק או שתיית משקה ממותק. אם רמת הגלוקוז בדם יורדת מאוד, על החולה לשתות גלוקוז. היפוגליקמיה בלתי מטופלת מסכנת חיים. אם החולה התעלף בגלל ירידה ברמת הגלוקוז בדם יש להפנותו לטיפול רפואי. על מטופל סוכרתי לשאת סימן זיהוי המעיד שהוא סוכרתי, וכן ממתק לשעת הצורך.
2. רמת גלוקוז גבוהה מאוד בדם – היפרגליקמיה (Hyperglycemia). מצב זה עלול לקרות אם המטופל לא נטל את התרופה, אכל יותר מדי או שרמת הפעילות הגופנית שלו הייתה נמוכה מדי. פעמים רבות אין להיפרגליקמיה כל תסמינים. פעמים אחרות החולה ירגיש בצורך תכוף בהטלת שתן או בעייפות רבה.
3. קטואצידוזיס (Ketoacidosis) – סיבוך זה מופיע כאשר אין כלל אינסולין בדם, ולכן הגוף אינו יכול להשתמש בגלוקוז לייצור אנרגיה. קטואצידוזיס שכיחה בעיקר בקרב חולי **סוכרת מסוג 1**. במקרה כזה תאי הכבד עוברים למטאבוליזם של פירוק שומנים לצורכי אספקת אנרגיה לתאים. תוצר הלוואי של השומנים הוא גופי קטו המצטברים בדם. אחד הגופים הללו הוא האצטון (מכאן ריח האצטון בנשיפה והימצאות אצטון בשתן). רמות גבוהות של גופי קטו עלולות לגרום קטוזיס וחמצת (Acidosis) חמורה, ולפגיעה במאזן חומצה-בסיס בדם. במצב כזה הגוף מגיב בהפחתה של רמת החומציות על ידי הגברת קצב הנשימה ועומק הנשימה. כך יותר פחמן דו-חמצני מופרש מהגוף בנשיפה, ומושג תיקון זמני של החמצת. אלא שתיקון החמצת על ידי צורת הנשימה אינו מועיל לאורך זמן. תסמיני הקטואצידוזיס כוללים צמא ניכר, אובדן תיאבון, כאבי בטן, בחילה, הקאות, חום, הטלת שתן תכופה ונשימה מהירה. קטואצידוזיס עלולה לגרום התייבשות. אם החולה אינו מטופל בנוזלים ובאינסולין, מצבו עלול להידרדר לתרדמת ואפילו למוות. חמצת כזו עלולה להתרחש, לדוגמה, במצבים שהחולה הסוכרתי לוקה בזיהום מעיים, ולכן הוא אוכל פחות ומקיא. סביר כי במצב כזה הוא זקוק לפחות אינסולין, ואז רמת הגלוקוז בדם עולה מאוד ומתרחש כל התהליך שתואר לעיל.

4. סיבוכים ארוכי טווח הנובעים מפגיעה בכל כלי הדם בגוף: אלו מתרחשים לאחר שנים של רמות גלוקוז גבוהות בדם. ככל שמשך הזמן בו רמת הגלוקוז בדם אינה מאוזנת, גדול יותר הסיכוי ללקות באחד הסיבוכים. אם נמנעים מהסיבוכים לטווח הקצר, מרב הסיבוכים שהסיבוכים הכרוניים לא יופיעו. פגיעה בכלי הדם הקטנים (Micro-angiopathy) הגורמים לנזק:

- **רטינופתיה** Diabetic retinopathy – פגיעה ברשתית העין ובעיות בראייה. ראייה מטושטשת עד כדי עיוורון כתוצאה מפגיעה בכלי הדם של העין: חסימת כלי הדם, ושגשוג של תאים וצמיחת כלי דם חדשים ברשתית העין ועל פני השטח האחורי של זגוגית העין. לכן, חשוב מאוד שמטופל סוכרתי ייבדק אצל רופא עיניים באופן שגרתי.
- **נפרופתיה** Diabetic nephropathy – כאשר כלי הדם הקטנים בגלומרולוס בכליות ניזוקים, הכליות אינן מסוגלות לבצע את הסינון ונגרם נזק כלייתי עד לאי-ספיקת כליות כרונית. לעתים מטופלים הלקוים בנפרופתיה סוכרתית נאלצים לעבור דיאליזה.
- **נוירופתיה** Diabetic neuropathy – ירידה בתחושה בגפיים התחתונות עקב פגיעה עצבית ואספקת דם לקויה אליהם. סדקים, חתכים ופצעים הם ממצא נפוץ אצל סוכרתיים, ואלו משמשים פתח כניסה שדרכו חוזרים לתוך הרקמות הבריאות חידקים המצויים על פני העור ובסביבתו. נוסף על כך, מרכיבים רבים של המערכת החיסונית מתפקדים אצל הסוכרתי באופן לקוי, בעיקר כאשר הסוכרת אינה מאוזנת. כל אלה יכולים לגרום להפרעה בריפוי פצעים, לכיבים ולחוסר תחושה, תופעה המכונה "רגל סוכרתית". סוכרת היא הסיבה הנפוצה ביותר (מלבד תאונות) לכריתת רגליים.

פגיעה בכלי הדם הגדולים (Macro-angiopathy) – שבה נפגעים בעיקר המוח, הלב והרגליים. סיבוכים מסוג זה הם מחלות לב וכלי דם – מחלות שיכולות להתפתח עקב חסימות וסתימות בכלי הדם המספקים דם לשריר הלב ולמוח. מצב איסכמי שגורם להפרעה בזרימת הדם ועליית הסיכון לאוטם בשריר הלב או אירוע מוחי. התמותה מאוטם שריר הלב בסוכרתיים גבוהה פי 2-4 מאשר בקרב הלא סוכרתיים באותו הגיל. איזון טוב וקפדני של הסוכרת יביא להפחתה במספר הנפגעים בכלי הדם בלב.

מניעה ראשונית

1. **אדם לא סוכרתי עם רקע תורשתי של סוכרת במשפחה** – מומלץ לבדוק את רמת הגלוקוז בדם, רמת כולסטרול והטריגליצרידים בדם אחת לשנה. אם רמת הגלוקוז בדם היא מעל 100 mg% יש להתחיל לשמור על דיאטה דלת-פחמימות. בשלב זה יש לטפל בקפדנות יתרה בתופעות קליניות (אם ישנן) של השמנת יתר, יתר לחץ דם ושומנים בדם. הימנעות מעישון ופעילות גופנית.
2. **אצל ילדים בעלי עודף משקל אצלם קיים סיכון להופעת סוכרת Type 2** – מומלץ לרדת במשקל, לאכול תזונה מאוזנת, דלת פחמימות פשוטות, ואכילת פחמימות מורכבות, כולל העלאת צריכת הסיבים, הפחתה בשומנים רוויים ופעילות גופנית. אלה מונעים התפתחות תנגודת לאינסולין בעקבות עלייה ברקמת השומן (חזרה מפרקים קודמים).

מניעה שניונית

1. **אדם עם סוכרת מסוג 2** – הקפדה על טיפול בגורמי הסיכון הגורמים להחמרת סוכרת: השמנה, יתר לחץ דם, הורדת רמה גבוהה של שומנים בדם (LDL וטריגליצרידים), מניעת עישון, ביצוע פעילות גופנית. טיפול בפצעים מיד אם וכאשר הם מופיעים.
2. **טיפול למניעת היפוגליקמיה** – הכרת הסימפטומים של היפוגליקמיה ומתן טיפול מיידי (מתן גלוקוז). כדי להימנע ממצב מסוכן זה אצל המטופל הסוכרתי, ישנה חשיבות להקפיד על הטיפול: לאחר מתן אינסולין/ כדורים חשוב לאכול תזונה דלת פחמימות וכך גם לאחר פעילות גופנית או לחץ נפשי.

5.1.3 | סוכרת היריון

סוכרת היריון נחלקת לשני סוגים:

1. סוכרת שאובחנה בפעם הראשונה בהיריון ומסווגת כסוכרת היריון. סוכרת זו מתגלה בבדיקות הנעשות לנשים הרות בין השבוע ה-24 לשבוע ה-28 להיריון.

2. סוכרת שאובחנה לפני ההיריון (סוכרת טרום-היריון).

נתמקד בסוכרת היריון:

אפידמיולוגיה

ההיארעות של סוכרת היריון נמצאת במגמת עלייה בשנים האחרונות. כ-3% מהנשים ההרות יפתחו סוכרת, 40-60% מהן יפתחו סוכרת סוג 2 בהמשך חייהן.

אטיולוגיה

המחלה מתפתחת משילוב של השפעת גורמים גנטיים וגורמים סביבתיים.

במהלך ההיריון מתחוללים שינויים קיצוניים בפעילות ההורמונלית בגוף האישה. תצורת גלוקוז מוגברת ועלייה במשקל, ובעקבותיהן - הפרשת הורמונים רבים לדם האישה, הורמונים בעלי השפעה המנוגדת לאינסולין, כגון קורטיזול, המעלים את רמת הגלוקוז בדם.

לכן אם עד ההיריון הייתה לאשה תנגודת קלה, תת-קלינית, לאינסולין – התנגודת הקלה תהפוך לסוכרת עקב העומס הנוסף שמוטל על תאי בטא שבלבל. רוב הנשים מתמודדות בהצלחה עם הבעיה, אבל בקרב 3% מהן המצב החדש ישבש את מאזן הפחמימות בגוף. סוכרת היריון שאינה מטופלת תגרום לפגיעה בעובר.

סימנים ותסמינים

במרבית המקרים תאובחן סוכרת היריון בבדיקת סקר שגרתית הנעשית בין השבוע ה-24 לשבוע ה-28 להיריון, לפני הופעתם של התסמינים האופייניים למחלה, אם כי ייתכן שלמרות נוכחות המחלה האישה ההרה לא תחוש בתסמינים כלל.

רמת גלוקוז גבוהה בדם עלולה להיות כרוכה בתסמינים אלה:

- צימאון
- יובש בפה
- תכיפות במתן שתן
- עייפות
- זיהומים חוזרים לרבות פטרת
- טשטוש ראייה
- בבדיקות דם:

א. רמת גלוקוז בדם בצום גבוהה מ-120 מ"ג/ד"ל

ב. רמת גלוקוז נותרת גבוהה בדם לאחר העמסת סוכר. דיקה זו נעשית לכל הנשים ההרות, ובמקרים שבעבור שעה רמת הגלוקוז בדם נותרת גבוהה – יש חשד לסוכרת.

ג. בבדיקת HbA1c אחוז מולקולות ההמוגלובין המסוכרר גבוה מ-4%-5.5% ממולקולות ההמוגלובין בדם. בדיקה זו משקפת את איזון הגלוקוז בשלושת החודשים שקדמו לבדיקה ומספקת אינדיקציה לגבי הסיכונים להפלות, מומים מולדים ורעלת היריון.

המטאבוליזם של האשה ההרה משתנה בהתאם לצורכי הגדילה של העובר המתפתח וההיריון עצמו. מתפתחת תנגודת לאינסולין הנובעת מהפרשה של יתית של הורמונים נוגדי אינסולין, כגון: הורמון הגדילה, קורטיזול ופרוגסטרון. יתרה מכך, יש עלייה בנפח רקמת השומן בגוף, ירידה בפעילות הגופנית ועלייה בצריכה הקלורית. כל אלה ושינויים מטאבוליים אחרים, נועדו לספק תוצרי מזון חיוניים רבים לעובר המתפתח ומצב של שובע. סוכרת היריון מתפתחת במקרים שהלבלב אינו יכול לבצע את תפקודו אל מול התנגודת לאינסולין שנוצרה בהיריון. מתפתחת היפרגליקמיה, רמת גלוקוז גבוהה בדם, ועודף של גלוקוז עובר לעובר. על מנת להתמודד עם רמות הגלוקוז הגבוהות, העובר מייצר עודף של אינסולין. ייצור עודף זה עלול להביא לידי גדילת יתר ולשינויים מטאבוליים נוספים:

היפרגליקמיה באם, ובעקבותיה היפרגליקמיה עוברית, מביאה לידי הבשלה מוקדמת של תאי בטא בלבלב העוברי ולהפרשה מוגברת של אינסולין, הגורמים גדילה מואצת של העובר.

דיאגנוזה

כל אישה הרה נדבקת בבדיקות סקר בין השבועות 24 ל-28 להיריון. אחת הבדיקות היא העמסת סוכר: אם התוצאות מראות כי רמת הסוכר בדם גבוהה מ-140 מיליגרם לדציליטר (מ"ג/ד"ל), נעשית בדיקה אבחנתית הכוללת בדיקת גלוקוז בדם בצום, ולאחריה העמסת סוכר נוספת. אם יש לפחות שני ערכים חריגים, האישה תאובחן כלוקה בסוכרת היריון. במקרה של ערך אחד חריג ייתכן שיהיה צורך במעקב נוסף כדי לשלול סוכרת היריון.

טיפול – איזון סוכרת במהלך ההיריון

1. בדיקת HbA1c היא מדד מהימן לאיזון הסוכרת לאורך זמן, ולכן בדיקת זו מבוצעת בכל חודש מחדש לנשים הרות שאובחנו כלוקות בסוכרת היריון.
2. מדידה עצמית של רמות הגלוקוז בדם תיעשה לפני כל ארוחה, שעה לאחר הארוחה ולפני השינה.
3. בדיקת גלוקוז ואצטון בשתן.
4. דיאטה דלת-פחמימות, ובכלל זה הפחתה ניכרת בצריכת מאכלים ומשקאות עתירי סוכר. הפניה לתזונאי לבניית תפריט מותאם אישית.
5. פעילות גופנית בהתאם ליכולת של האישה ומהלך ההיריון.
6. אם הסוכרת אינה ניתנת לאיזון באמצעות תזונה דלת-פחמימות, יש צורך בזריקות אינסולין.
7. הערכת תחלואה נלווית:
 - א. תפקודי כליה והערכת כמות החלבון בדם ובשתן.
 - ב. תפקודי בלוטת התריס.
 - ג. אק"ג, בייחוד בקרב נשים בעלות תחלואת כלי דם (וסקולרית) ידועה.
 - ד. בדיקת עיניים.
 - ה. אולטרסאונד להערכת גיל ההיריון.
8. סקר מומים – עקב הסיכון המוגבר למומים מולדים, בדגש על מומי לב, יש צורך לבצע באופן שגרתי אקו לב עובר לאותן נשים שרמות הגלוקוז בדם גבוהות, ובהתאם לתוצאות סקירת האולטרסאונד.
9. נחוץ מעקב גדילה אחר העובר.

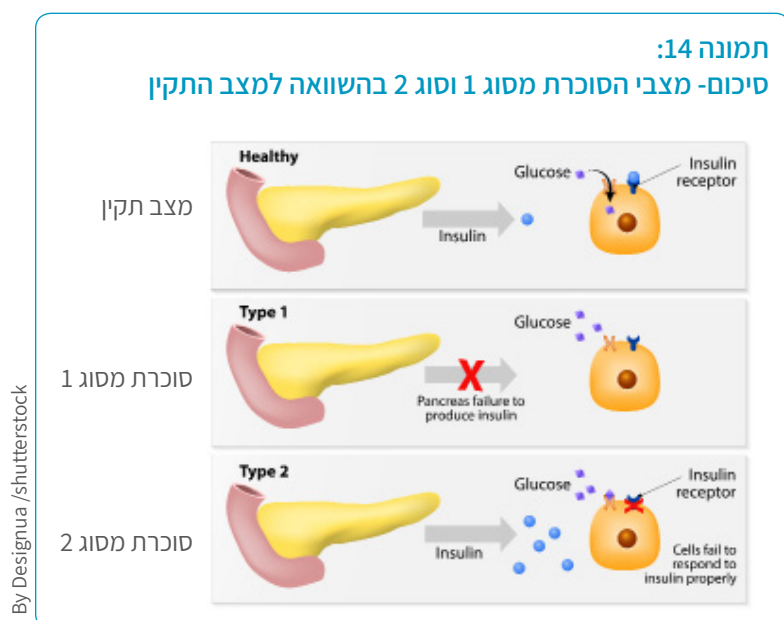
סיבוכים

1. מאחר שאינסולין דומה בדרך פעולתו להורמון הגדילה, ניכרת נטייה ללידת תינוקות גדולים ביחס ליילודים שלא נחשפו לסוכרת היריון: האינסולין פועל כמו הורמון הגדילה וגורם לתופעת העוברים הגדולים הנקראת מאקרזומיה, משקל הלידה מוערך ביותר מ-4 ק"ג.
2. במהלך לידה של תינוקות גדולים יש שכיחות גבוהה יותר של סיבוכים, כגון קרעים בתעלת הלידה, לידות מכשירניות וניתוחים קיסריים.
3. סיבוך נדיר יחסית, בעל השלכות ארוכות טווח על היילוד, עלול להיגרם עקב היתקעות כתפי היילוד בתעלת הלידה לאחר יציאת הראש. לכן, במקרים שהעובר מוערך במשקל גבוה, בייחוד בנשים שאובחנו כלוקות בסוכרת היריון, ממליצים הרופאים על ניתוח קיסרי.

מניעה

1. מניעת השמנה במהלך ההיריון – תוצאותיו של מחקר שהתפרסם בשנת 2010 בכתב העת "מיילדות וגינקולוגיה" מראות כי עלייה מוגזמת במשקל בשלבי ההיריון המוקדמים מגבירה את הסיכון להתפתחות סוכרת היריון מאוחר יותר. נשים שהוסיפו למשקלן יותר מ-0.4 ק"ג במוצע בשבוע הגבירו את הסיכון שלהן ללקות בסוכרת היריון ב-74%.
2. תזונה מאוזנת, עשירה בירקות, בקטניות ובדגנים מלאים, בשומנים בריאים (שמן זית, אגוזים, אבוקדו, דגים), הפחתת סוכרים ומזונות מעובדים.
3. פעילות גופנית תסייע במניעת עלייה במשקל.

5.1.4 | טרום-סוכרת – Prediabetes



בהגדרה של טרום סוכרת נכללים כלל האנשים עם רמת סוכר בצום בין 101-120 או ערכי גלוקוז בדם בין 140 ל-200 מ"ג/ד"ל שתיים לאחר העמסת סוכר. זהו גורם סיכון משמעותי הן לתחלואה בסוכרת והן למחלות לב וכלי דם. במצב זה, קיים חוסר יחסי באינסולין במקביל לעמידות לאינסולין ברקמות, כך שערכי הגלוקוז בדם גבוהים מהטווח התקין וקיימת היפראינסולינמיה.

השמנה וחוסר בפעילות גופנית, שהם הגורמים העיקריים להתפתחות של מצב טרום-סוכרתי, משפיעים על עלייה בתנגודת לאינסולין ולבסוף לסוכרת מסוג 2. בכל המחקרים שפורסמו עד כה, נמצא כי לשינוי תזונה, ירידה במשקל ו/או פעילות גופנית השפעה מגנה בפני התפתחות סוכרת.

- **הימצאות גלוקוז בשתן** (Glycosuria) סף הכליה לגלוקוז הינו עד 180 mg%, כאשר עולה רמת הגלוקוז בדם, עולה רמתו בתסנין והוא מופרש בשתן.
- **מתן שתן רב** (Polyuria) רמה גבוהה של גלוקוז בדם גורמת לאוסמולריות גבוהה, דבר הגורם לכליה להפריש כמות שתן גדולה יותר, ומכאן גם:
- **תחושת צימאון** (Polydipsia) המוליכה לשתייה מרובה. רעב ועייפות – עקב חוסר גלוקוז בתאים לשם יצירת אנרגיה.
- **חמצת מטבולית** (Metabolic Acidosis) רמת חומציות מאוזנת בדם מצויה בטווח של pH בין 7.35-7.45 – מדד המבטא את ריכוז יוני המימן בתמיסה. רמת החומציות תלויה ביחס בין ריכוז הבסיס לריכוז החומצה בדם. במצב של חמצת מטבולית, ריכוז חומצות בדם גבוה, וה-pH יהיה נמוך מ-7.35. בסוכרת עקב חוסר גלוקוז בתאים, הדם הופך חומצי בגלל גופי קטו (תוצר לוואי של פירוק שומנים כמקור לאנרגיה), והגוף מתחיל לאגור נתרן ולאבד אשלגן כתגובת נגד לחומציות. תהליך זה מסכן את המטופל, מאחר שנוזל הדם הופך לסביבה רעילה עבור תאי הגוף. המטופל מתלונן על בחילה, על הקאות ועל נשימת קוסמאול – נשימות עמוקות ומהירות שעלולות להיות מלוות בשינוי במצב ההכרה עד כדי איבוד הכרה ומוות. חוסר האיזון של רמת האשלגן בדם עלול לגרום הפרעה בקצב הלב וכן בתפקוד תאי המוח הזקוקים לאלקטרוליטים, ואף לגלוקוז, החיוניים לתפקודם.
- **עמידות לאינסולין** (Insulin resistance) הפרעה בפעילות הקולטנים לאינסולין שעל גבי קרום תאי איברי המטרה – כבד, שריר ושומן. עקב כך, תאים אלה אינם מגיבים באופן תקין לאינסולין, אף שתאי בטא בבלב משחררים כמויות הולכות וגדלות של אינסולין, ורמות הגלוקוז בדם נשארות גבוהות.
- **קטואצידוזיס** המצב שהגלוקוז אינו נכנס לתאים, התאים יפרקו שומנים לחומצות שומן כמקור חלופי לאנרגיה הנחוצה לפעילות התא. תוצר לוואי של פירוק שומנים אלה הוא חומצות הקטו (המופרשות בשתן כאצטון). מופיע בדרך כלל בסוכרת מסוג 1 ולעתים, בשלב מאוחר, גם בסוכרת מסוג 2.
- **תסמונת מטבולית** התנגודת לאינסולין קשורה קשר הדוק למצב הנקרא תסמונת מטבולית. תסמונת זו כוללת: השמנה בטנית (באזור הבטן וסביב איברים פנימיים), יתר לחץ דם, רמות שומנים עודפות בדם, מחלות לב ומחלות כלי דם. הגורם העיקרי הוא השמנת יתר, הידועה כגורם מובהק להתפתחות סוכרת מסוג 2.

1. זוסמן, ד.א. (2018) אנטומיה ופיזיולוגיה של גוף האדם ע' 428-429 הוצאת ידע.
2. מיטס, ד.י. ואנגל, א. (2011) תרופות המדריך השלם החדש. הוצאת ידיעות אחרונות.
3. טברקוב, ר. (2002) מרק, המדריך הרפואי השלם, ע' 717-726 הוצאת כנרת.
4. דגן, א. דגן, ב. וסגל ג' (2015) מעכבי: SGLT2 קבוצת תרופות חדשה לטיפול בסוכרת מסוג 2. הרפואה, כרך 154, חוב' 3.
5. Harrison's principles of internal medicine' 17th edition
6. https://wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%A1%D7%95%D7%9B%D7%A8%D7%AA_%D7%9E%D7%A1%D7%95%D7%92_2_-_Type_2_diabetes
7. https://wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%98%D7%A8%D7%95%D7%9D_%D7%A1%D7%95%D7%9B%D7%A8%D7%AA_-_Prediabetes
8. https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%A1%D7%99%D7%95%D7%95%D7%92_%D7%A1%D7%95%D7%92%D7%99_%D7%94%D7%A1%D7%95%D7%9B%D7%A8%D7%AA_%D7%95%D7%94%D7%9E%D7%A9%D7%9E%D7%A2%D7%95%D7%AA_%D7%94%D7%98%D7%99%D7%A4%D7%95%D7%9C%D7%99%D7%AA_-_Classification_of_diabetes_and_its_therapeutic_significance
9. https://wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%A1%D7%95%D7%9B%D7%A8%D7%AA_%D7%9E%D7%A1%D7%95%D7%92_2_%D7%91%D7%99%D7%9C%D7%93%D7%99%D7%9D_%D7%95%D7%9E%D7%91%D7%95%D7%92%D7%A8%D7%99%D7%9D_%D7%A6%D7%A2%D7%99%D7%A8%D7%99%D7%9D_-_Type_2_Diabetes_in_children_and_young_adults
10. <http://www.themedical.co.il/Article.aspx?f=5&s=2&id=796>

פעילויות

1. ערכו השוואה בין סוכרת מסוג 1 לסוכרת מסוג 2

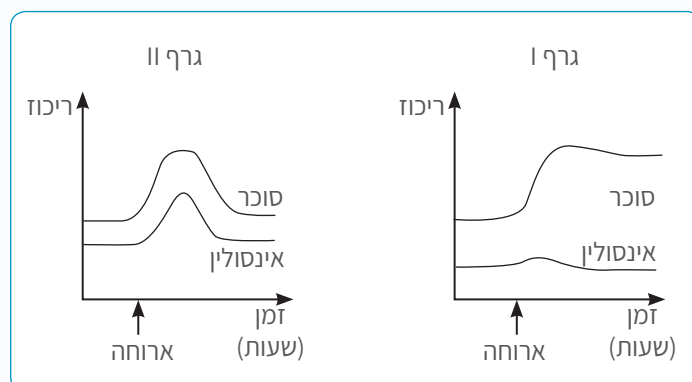
סוכרת מסוג 2	סוכרת מסוג 1	גורמים
		צורת הופעת התסמינים
		מבנה גוף
		ייצור אינסולין
		צורך באינסולין
		תזונה דלת פחמימות
		קטואצידוזיס
		מניעה ראשונית
		מניעה שניונית
		טיפול תרופתי

2. ערכו השוואה בין היפוגליקמיה והיפרגליקמיה

היפרגליקמיה	היפוגליקמיה	גורמים
		הגדרה
		גורם
		סימנים
		טיפול

3. פעילות

בבדיקה של שני אנשים, אחד חולה סוכרת ואחד בריא, קיבלו הנבדקים ארוחה עשירה בפחמימות. לפני הארוחה ושעה לאחר הארוחה נערכו להם בדיקות דם, שבהן נבדקו ריכוז הגלוקוז והאינסולין בדם. תוצאות הבדיקות מוצגות בגרפים I-II.



- א. איזה מהגרפים I-II מתאים לאדם חולה בסוכרת, ואיזה מתאים לאדם בריא?
- ב. נמקו את תשובתכם על סמך האיורים.

4. חידון סוכרת



5. היכנסו לאתר



בנו תכנית מפורטת:

- א. לתזונה לחולה סוכרת
- ב. לפעילות גופנית.

6. סיפור מקרה

ש'ר' בת 60, עם BMI=32 הגיעה לבדיקה אצל הרופא. לדבריה, מזה מספר שבועות היא הולכת לשירותים לעיתים תכופות ביותר ושותה כמויות גדולות של מים. רופא המשפחה בדק ומצא שמשקלה גבוה בהרבה מהמשקל הרצוי. ש'ר' סיפרה לרופא שהיא איננה עוסקת בפעילות גופנית באופן סדיר, ושאימא שלה חולת סוכרת. בבדיקת גלוקוז בדם נמצאה רמת גלוקוז של 205 מ"ג לדציליטר. הרופא שוחח עם ש'ר', ומסר לה שהיא חולה בסוכרת. הוא רשם לה תרופה הנקראת מטפורמין, ונתן לה הנחיות: עליה להימנע ממאכלים עתירי פחמימות, לרדת במשקל ולהתחיל לעסוק בפעילות גופנית. שאלות

1. ציינו מהן הבעיות העיקריות של ש'ר'?
2. ציינו אילו סימנים אובייקטיביים (סימנים) ואילו סימנים סובייקטיביים (תסמינים) יש בסיפורה של ש'ר'?
3. מהי רמת הגלוקוז התקינה בדם של אצל אדם בריא?
4. הסבירו מדוע הופיעו אצל ש'ר' התופעות הבאות: שתייה מרובה ומתן שתן בכמות גדולה,
5. מה ההשפעה של תרופת מטפורמין?

7. סיפור מקרה

ביום אביבי החליטה שרה בת ה-22 ש' ללכת להנאתה בטיילת בתל-אביב מהלך של כ-3 קילומטר.

שרה שמה לב כי הייתה מאד צמאה ונעצרה לשתות בכל חנות בדרך. בחנות האחרונה אמר לה המוכר כי כדאי לה ללכת להיבדק בחדר המיון. בחדר המיון סיפרה שרה כי מזה מספר שבועות היא מרבה לשתות ומטילה הרבה שתן, כמו כן, אמר לה בעלה כי בנשיפה יוצא אצלה ריח של אצטון. נלקח משרה דם לבדיקות מעבדה שונות.

1. שערו מהי מחלתה של שרה? כיצד ניתן להסביר את הפרשת השתן המוגברת?
2. ציינו שתי בדיקות דם שיכולות לאשר את אבחנתכם. רישמו מהם הערכים התקינים של בדיקות אלו?
3. הסבירו מדוע בנשיפה יוצא ריח של אצטון?
4. ציינו שלוש דרכים שיכולות לעכב את הופעת סיבוכי המחלה ברמת מנע שניונית?

8. סיפור מקרה

ג'ד', בן 65, נשוי, אב לשתי בנות. עובד כרואה חשבון, ומנהל אורח חיים עמוס ביותר הכולל שעות רבות של עבודה ופגישות. לג'ד' סוכרת מסוג 2 מזה 20 שנים, BMI=29 מטופל באינסולין, ברקע יתר לחץ דם, LDL=190, HDL=45. לפני כ-10 חודשים עבר אוטם בשריר הלב, שלאחריו צונתר והוכנסו 5 סטנטים. לאחר האירוע החל פעילות גופנית במסגרת מכון הלב, והיה אצל דיאטנית. לפני מספר חודשים הפסיק את הפעילות במכון הלב, ומעולם לא שינה את הרגלי אכילתו. תזונתו מורכבת ממזונות עתירי שומן ומלח, אך הפחית בצריכת אלכוהול. לפני כחודש שוב חש ברע ועבר צינתור לב נוסף. ג'ד' טוען שמרגיש טוב ובדיקות הדם שלו טובות, ולכן הכל בסדר והוא אינו מעוניין לעשות שינוי בהרגלי אכילתו. אשתו, אשר אחראית לבישולים ולחלק מתזונתו, מצד אחד מאוד מודאגת ממצבו, ומצד שני ממשיכה להכין מזונות עתירי שומן כגון בורקסים וקבבים. למרות שהוסבר לו הקשר בין האוטם בשריר הלב לבין אורח החיים, לא נראה שג'ד' מפנים את מצבו, או מרגיש צורך לשנות את אורחות חייו.

1. מנו ארבע בעיות בריאותיות שיש לג'ד'? האם יש קשר בניהם?
2. מנו ארבע דרכי טיפול בג'ד' כדי לסגל לעצמו אורח חיים בריא יותר?
3. כיצד משפחתו של ג'ד' יכולה לסייע לו בשינוי הרגלי החיים?

9. סיבוכי הסוכרת

הסבירו בטבלה כל אחד מסיבוכי הסוכרת: הסיכון, הגורם, בדיקות, טיפול.

