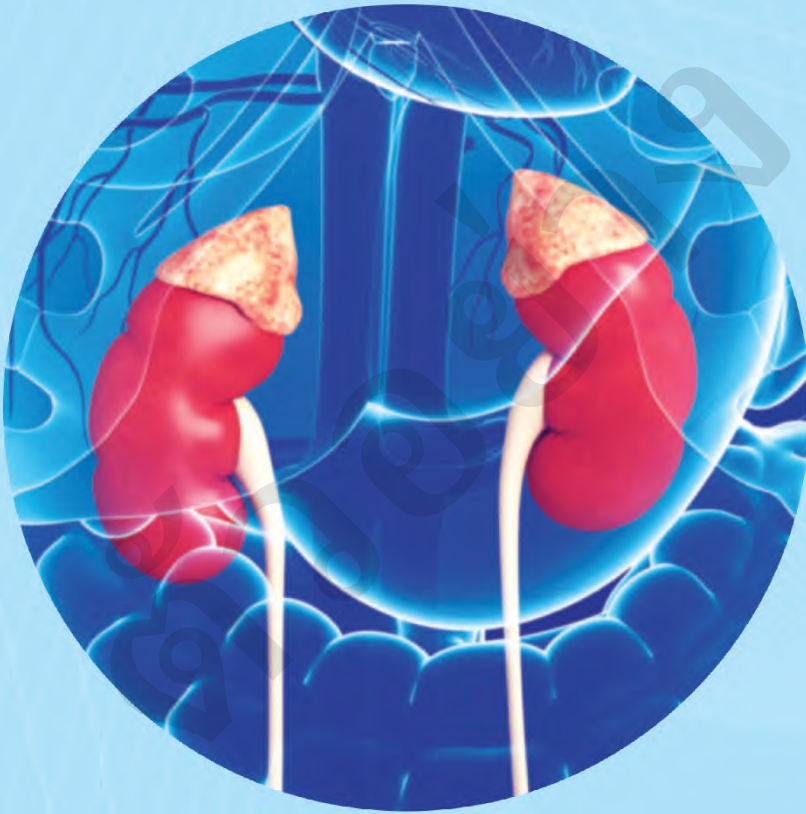


โรคของต่อมหมวกไต

Adrenal diseases

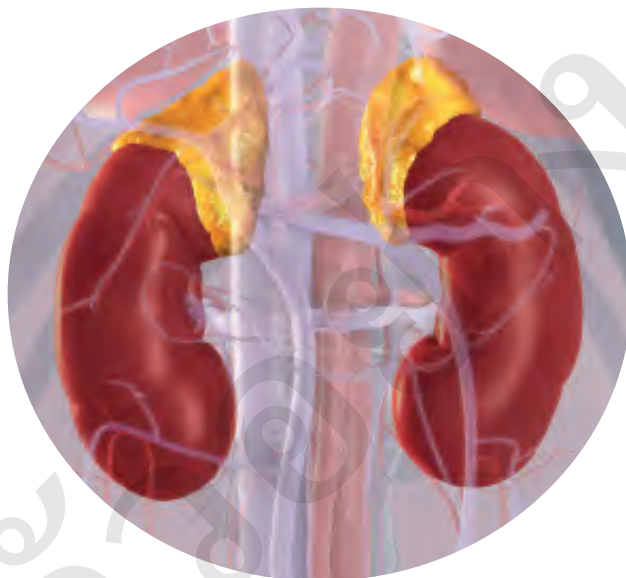


วรพกา มโนสร้อย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรคของต่อมหมวกไต

Adrenal diseases



วรพกา มโนสร้อย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คำนำ

โรคของต่อมหมวกไต (adrenal diseases) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ยกตัวอย่างเช่น ภาวะ adrenal insufficiency ภาวะ primary aldosteronism หรือภาวะ adrenal incidentaloma ซึ่งโรคเหล่านี้ส่งผลเสียหลายประการแก่ผู้ป่วย ทั้งทำให้คุณภาพชีวิตลดลง เพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงเพิ่มภาวะทุพพลภาพ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการตรวจคัดกรองโรคของต่อมหมวกไต การให้การวินิจฉัยอย่างถูกต้องและให้การรักษาอย่างเหมาะสมมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ได้กล่าวตั้งแต่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ขั้นพื้นฐาน (basic science) ของต่อมหมวกไต รายละเอียดเชิงลึกของโรคทางต่อมหมวกไตที่พบบ่อย ในแง่ระบาดวิทยา การวินิจฉัย การรักษาและแนวโน้มของการรักษาในอนาคต หนังสือเล่มนี้ยังได้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ รวมถึงงานวิจัยที่ผู้นิพนธ์ได้ทำขึ้นในผู้ป่วยประเทศไทยของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยตารางและรูปภาพทั้งหมดในหนังสือเล่มนี้ ผู้นิพนธ์ได้จัดทำขึ้นใหม่และรูปภาพผู้ป่วยทุกรูปได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยแล้ว

ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม นักศึกษาแพทย์ พยาบาล เภสัชกรที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโรคต่อมหมวกไต

รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงวรพกา มโนสร้อย
หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สารบัญ

	เลขหน้า
คำนิยาม	III
คำนำ	IV
กิตติกรรมประกาศ	V
สารบัญ	VI
สารบัญรูป	VII
สารบัญตาราง	XI
บทที่ 1 ชั้น adrenal cortex	1
บทที่ 2 ฮอร์โมน mineralocorticoids	9
บทที่ 3 ฮอร์โมน glucocorticoids	45
บทที่ 4 ชั้น adrenal medulla และฮอร์โมน catecholamines	73
บทที่ 5 ภาวะ primary aldosteronism	95
บทที่ 6 ภาวะ Cushing's syndrome	187
บทที่ 7 ภาวะ mild autonomous cortisol secretion	283
บทที่ 8 ภาวะ pheochromocytoma และ paraganglioma	305
บทที่ 9 ภาวะ adrenal insufficiency	375
บทที่ 10 ภาวะ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency	421
บทที่ 11 ภาวะ adrenal incidentaloma	455
บทที่ 12 โรคของต่อมหมวกไตในหญิงตั้งครรภ์	481
บทที่ 13 การเตรียมตัวระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยโรคต่อมหมวกไต	525
ผลงานวิจัยของผู้นิพนธ์ที่ใช้ประกอบการเขียนหนังสือ	569

สารบัญรูป

	เลขหน้า
ชั้น adrenal cortex	
• รูปที่ 1 องค์ประกอบชั้น adrenal cortex	2
• รูปที่ 2 ลักษณะโครงสร้าง cyclopentanoperhydrophenanthrene และฮอร์โมนสเตียรอยด์ชนิดต่าง ๆ	3
• รูปที่ 3 กระบวนการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน	6
ฮอร์โมน mineralocorticoids	
• รูปที่ 1 กระบวนการควบคุม renin-angiotensin-aldosterone system	11
• รูปที่ 2 เซลล์ zona glomerulosa ของต่อมหมวกไตขณะพัก ซึ่งอยู่ในภาวะ hyperpolarization	14
• รูปที่ 3 เซลล์ zona glomerulosa ของต่อมหมวกไตขณะที่ได้รับการกระตุ้นด้วย angiotensin II	15
• รูปที่ 4 การออกฤทธิ์แบบ genomic และ non-genomic effect ของ aldosterone	18
• รูปที่ 5 Genomic effect ของ aldosterone ที่จับกับ mineralocorticoid receptor	19
• รูปที่ 6 การออกฤทธิ์ของ aldosterone บริเวณหลอดไตส่วนปลาย และท่อไตส่วนปลายของท่อไต	21
• รูปที่ 7 ผลของ aldosterone ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด	25
ฮอร์โมน glucocorticoids	
• รูปที่ 1 ลักษณะการหลั่ง ACTH ตามจังหวะเซอร์คาเดียน	46
• รูปที่ 2 การหลั่ง cortisol ตามจังหวะเซอร์คาเดียนในร่างกายคนปกติ ภายใน 24 ชั่วโมง	47

- รูปที่ 3 การควบคุมแบบยับยั้งย้อนกลับของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ผ่านทาง genomic effect 48
- รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงไปมาของ glucocorticoids ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์และไม่ออกฤทธิ์ 50
- รูปที่ 5 การออกฤทธิ์ของ glucocorticoids ที่บริเวณ glucocorticoid receptor α และ glucocorticoid receptor β 51
- รูปที่ 6 การออกฤทธิ์แบบ genomic และ non-genomic effect ของ glucocorticoids 52
- รูปที่ 7 Genomic effect ของ glucocorticoids ที่จับกับ glucocorticoid receptor 54

ชั้น adrenal medulla และ ฮอร์โมน catecholamines

- รูปที่ 1 Organs of Zuckerkandl ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการรวมตัวกันของเซลล์ chromaffin 74
- รูปที่ 2 ลำดับการสร้าง catecholamines 76
- รูปที่ 3 กระบวนการสร้างและหลั่ง catecholamines ในเซลล์ chromaffin และยาที่มีผลในกระบวนการสร้าง หลั่งและ reuptake catecholamines 79
- รูปที่ 4 กระบวนการเมตาบอลิซึมของ catecholamines 80

ภาวะ primary aldosteronism

- รูปที่ 1 สเปกตรัมของภาวะ primary aldosteronism 98
- รูปที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาและวงจรอุบาทว์ (vicious cycle) ของการเกิด primary aldosteronism 100
- รูปที่ 3 การกลายพันธุ์ของยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับ primary aldosteronism 108
- รูปที่ 4 การเกิด chimeric gene ในภาวะ familial hyperaldosteronism type 1 111
- รูปที่ 5 แสดงกระบวนการวัด renin 118
- รูปที่ 6 ลักษณะพยาธิวิทยาของการเกิด primary aldosteronism 138
- รูปที่ 7 ผลของ adrenal venous sampling แบบต่าง ๆ 152
- รูปที่ 8 สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ apparent bilateral adrenal suppression 153

ภาวะ Cushing's syndrome

- รูปที่ 1 ผู้ป่วย ACTH-dependent Cushing's syndrome จากเนื้องอกต่อมใต้สมอง 193
- รูปที่ 2 สาเหตุของ Cushing's syndrome 201
- รูปที่ 3 การกลายพันธุ์ของยีนส์ USP8 ใน pituitary Cushing's syndrome 203
- รูปที่ 4 กระบวนการ G-protein coupled receptors pathway 210
- รูปที่ 5 ยาที่ใช้รักษา Cushing's syndrome แบ่งตามการออกฤทธิ์บริเวณต่าง ๆ 248

ภาวะ mild autonomous cortisol secretion

- รูปที่ 1 การเกิดภาวะ Mild autonomous cortisol secretion ซึ่งเป็นหนึ่งในสเปกตรัมของการเกิด Cushing's syndrome 285

ภาวะ pheochromocytoma และ paraganglioma

- รูปที่ 1 Organs of Zuckerkandl ซึ่งอยู่ใกล้กับบริเวณ inferior mesenteric artery 307
- รูปที่ 2 แสดงความเข้มข้นของ catecholamines และการจับกับตัวรับชนิดต่าง ๆ 309
- รูปที่ 3 ตัวอย่างยาที่มีผลต่อการหลั่ง catecholamines 328
- รูปที่ 4 การกลายพันธุ์ของยีนส์ทั้ง 3 cluster ที่เกี่ยวข้องกับ pheochromocytoma และ paraganglioma 335
- รูปที่ 5 ลักษณะของผู้ป่วย multiple endocrine neoplasia type 2A 337
- รูปที่ 6 ลักษณะของผู้ป่วย von Hippel-Lindau 339
- รูปที่ 7 ลักษณะของผู้ป่วย neurofibromatosis type 1 340
- รูปที่ 8 CT ช่องท้องแบบฉีด contrast พบ pheochromocytoma ด้านขวา 350
- รูปที่ 9 หลักการของ functional imaging ตามการจับของสาร tracer ของช่องทางและตัวรับต่าง ๆ 352
- รูปที่ 10 ความเสี่ยงการเกิด hypertensive crisis ของ pheochromocytoma และ paraganglioma 356

ภาวะ adrenal insufficiency

- รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาการเกิด adrenal insufficiency แบบต่าง ๆ 377
- รูปที่ 2 ลักษณะผิวลำขึ้นที่พบในผู้ป่วย primary adrenal insufficiency 383
- รูปที่ 3 ระดับ serum cortisol ตามจังหวะเซอร์คาเดียนในคนปกติ และระดับ serum cortisol ในผู้ป่วยที่ได้ hydrocortisone 401
- รูปที่ 4 ระดับ serum cortisol ในผู้ที่ใช้ Chronocort ที่เวลา 23 นาฬิกา และ 7 นาฬิกา 403
- รูปที่ 5 ตัวอย่างเอกสารให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย adrenal insufficiency ขณะมีอาการเจ็บป่วย 409

ภาวะ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency

- รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาการเกิด glucocorticoid-induced adrenal insufficiency 425
- รูปที่ 2 การกลับมาสู่ระดับปกติของ ACTH และ cortisol หลังการหยุดใช้ glucocorticoids 426
- รูปที่ 3 อุบัติการณ์การเกิดอาการของ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency ในช่วง 2 สัปดาห์หลังหยุด glucocorticoids 439
- รูปที่ 4 ผู้ป่วยที่ใช้ glucocorticoids แบบทาเพื่อรักษาภาวะสะเก็ดเงิน หลังจากผู้ป่วยหยุดยาพบภาวะ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency และภาวะ exogenous Cushing's syndrome 440

ภาวะ adrenal incidentaloma

- รูปที่ 1 Unenhanced-CT แสดง adrenal incidentaloma ด้านขวาในผู้ป่วยมะเร็งปอด 456
- รูปที่ 2 ยีนส์ที่สัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกของต่อมหมวกไต 459

โรคของต่อมหมวกไตในหญิงตั้งครรภ์

- รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum cortisol ในหญิงตั้งครรภ์ 483
- รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ในหญิงตั้งครรภ์ 485
- รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของ renin-angiotensin-aldosterone system ในหญิงตั้งครรภ์ 496

สารบัญตาราง

ชั้น adrenal cortex

- ตารางที่ 1 เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างฮอร์โมนสเตียรอยด์ 4

ฮอร์โมน mineralocorticoids

- ตารางที่ 1 ความแตกต่างของ mineralocorticoid receptor antagonists แบบต่าง ๆ 31

ฮอร์โมน glucocorticoids

- ตารางที่ 1 โรคที่มีการใช้ glucocorticoids ในเวชปฏิบัติ 56
- ตารางที่ 2 ลักษณะของ glucocorticoids ที่สังเคราะห์ขึ้นชนิดต่าง ๆ 59

ชั้น adrenal medulla และฮอร์โมน catecholamines

- ตารางที่ 1 สรุปรายละเอียดของ α - และ β -receptor (adrenergic receptors) ชนิดต่าง ๆ 82

ภาวะ primary aldosteronism

- ตารางที่ 1 ความชุกของ primary aldosteronism ในภาวะความดันโลหิตแบบต่าง ๆ 96
- ตารางที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมด้วยได้ในผู้ป่วย primary aldosteronism 105
- ตารางที่ 3 แนวทางเวชปฏิบัติในการคัดกรองและยืนยันภาวะ primary aldosteronism ของแต่ละสมาคม 120
- ตารางที่ 4 แสดงยาและภาวะที่รบกวนการแปลผล plasma aldosterone concentration, plasma renin activity หรือ direct renin concentration และ aldosterone-renin ratio 123
- ตารางที่ 5 เปรียบเทียบ plasma aldosterone concentration และปัสสาวะ 24 ชั่วโมงของ aldosterone 126

• ตารางที่ 6 เครื่องมือพยากรณ์การเกิด primary aldosteronism	129
• ตารางที่ 7 การตรวจยืนยันภาวะ primary aldosteronism	131
• ตารางที่ 8 คำจำกัดความของลักษณะทางพยาธิวิทยาของภาวะ primary aldosteronism จาก WHO ค.ศ. 2021	138
• ตารางที่ 9 หลักการแปลผล adrenal venous sampling	145
• ตารางที่ 10 ข้อดีและข้อเสียของเทคนิคการทำ adrenal venous sampling แบบต่าง ๆ	149
• ตารางที่ 11 Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) criteria	157
• ตารางที่ 12 Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) score	159

ภาวะ Cushing's syndrome

• ตารางที่ 1 ภาวะแทรกซ้อนใน Cushing's syndrome	189
• ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ Cushing's syndrome ทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ	194
• ตารางที่ 3 ความชุกของอาการและอาการแสดงของ Cushing's syndrome	195
• ตารางที่ 4 สาเหตุของ Cushing's syndrome	200
• ตารางที่ 5 สารและภาวะต่าง ๆ ที่สามารถกระตุ้น aberrant receptor ได้ในภาวะ primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia	209
• ตารางที่ 6 การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Cushing's syndrome	213
• ตารางที่ 7 ความไวและความจำเพาะของการตรวจคัดกรอง Cushing's syndrome แบบต่าง ๆ	217
• ตารางที่ 8 ยาและภาวะที่รบกวนการแปลผล dexamethasone suppression test	221
• ตารางที่ 9 สิ่งที่รบกวนการแปลผล urine free cortisol	223
• ตารางที่ 10 ภาวะที่รบกวนการแปลผล late night salivary cortisol	224
• ตารางที่ 11 วิธีการคัดกรองภาวะ Cushing's syndrome ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม	227
• ตารางที่ 12 สาเหตุของภาวะ pseudo-Cushing's syndrome	228
• ตารางที่ 13 วิธีการทดสอบ aberrant receptor test	239
• ตารางที่ 14 ยาที่ใช้รักษา Cushing's syndrome แบ่งตามการออกฤทธิ์บริเวณต่าง ๆ	249

• ตารางที่ 15 หลักการเลือกใช้ยารักษา Cushing's syndrome ตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย	259
ภาวะ mild autonomous cortisol secretion	
• ตารางที่ 1 การวินิจฉัยภาวะ mild autonomous cortisol secretion และจุดตัดในการทดสอบชนิดต่าง ๆ	288
• ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาและติดตามผู้ที่มีภาวะ mild autonomous cortisol secretion	297
ภาวะ pheochromocytoma และ paraganglioma	
• ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของ pheochromocytoma และ paraganglioma	311
• ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงจำแนกตามคะแนน เพื่อช่วยพยากรณ์การเกิด pheochromocytoma และ paraganglioma	314
• ตารางที่ 3 ยาที่สามารถกระตุ้นการหลั่ง catecholamines	314
• ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ pseudopheochromocytoma	317
• ตารางที่ 5 การวินิจฉัยแยกโรค pheochromocytoma และ paraganglioma	317
• ตารางที่ 6 แสดงความไวและความจำเพาะของแต่ละการทดสอบ	321
• ตารางที่ 7 แสดงยาและสารที่รบกวนการแปลผล metanephrines	325
• ตารางที่ 8 กลุ่มยีนส์ (cluster) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด pheochromocytoma และ paraganglioma	336
• ตารางที่ 9 สรุปการกลายพันธุ์ของยีนส์ที่สัมพันธ์กับ pheochromocytoma และ paraganglioma และยีนส์ที่สัมพันธ์กับกลุ่มอาการต่าง ๆ	343
• ตารางที่ 10 ชนิดของ functional imaging	353
• ตารางที่ 11 หลักการเลือก functional imaging	354
• ตารางที่ 12 การตรวจติดตามหลังการผ่าตัดตามการกลายพันธุ์ชนิดต่าง ๆ	358
ภาวะ adrenal insufficiency	
• ตารางที่ 1 สาเหตุการเกิด adrenal insufficiency	378
• ตารางที่ 2 เครื่องมือในการพยากรณ์การเกิด secondary และ tertiary adrenal insufficiency	386
• ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงของ adrenal insufficiency	387

- ตารางที่ 4 ความแตกต่างของ primary และ secondary/tertiary adrenal insufficiency 388
- ตารางที่ 5 การติดตามการให้ fludrocortisone ทดแทน 406
- ตารางที่ 6 คำแนะนำการปรับขนาดยา glucocorticoids ในผู้ป่วย adrenal insufficiency 407

ภาวะ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency

- ตารางที่ 1 ลักษณะของ glucocorticoids แต่ละชนิด 423
- ตารางที่ 2 ขั้นตอนการกลับมาเป็นปกติของฮอร์โมนต่าง ๆ ใน hypothalamic-pituitary-adrenal axis 427
- ตารางที่ 3 เครื่องมือพยากรณ์การเกิด glucocorticoid-induced adrenal insufficiency ในผู้ที่ใช้ glucocorticoids แบบทา 431
- ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด glucocorticoid-induced adrenal insufficiency 433
- ตารางที่ 5 ความเสี่ยงต่อการเกิด glucocorticoid-induced adrenal insufficiency แบ่งตามช่องทางการใช้ glucocorticoids 435
- ตารางที่ 6 อาการและอาการแสดงของ glucocorticoid-induced adrenal insufficiency และ exogenous Cushing's syndrome 441

โรคของต่อมหมวกไตในหญิงตั้งครรภ์

- ตารางที่ 1 ภาวะแทรกซ้อนของ Cushing's syndrome ในหญิงตั้งครรภ์และบุตร 486
- ตารางที่ 2 สรุปยารักษา Cushing's syndrome และผลข้างเคียงในช่วงตั้งครรภ์และการให้นมบุตร 493
- ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ช่วยแยกระหว่างภาวะความดันโลหิตสูงในช่วงตั้งครรภ์หรือภาวะครรภ์เป็นพิษกับ pheochromocytoma และ paraganglioma 503
- ตารางที่ 4 ยาลดความดันโลหิตและข้อควรระวังในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น pheochromocytoma และ paraganglioma 506

การเตรียมตัวระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยโรคต่อมหมวกไต

- ตารางที่ 1 ขนาดและระยะเวลาการให้ยาควบคุมความดันโลหิต ก่อนการผ่าตัด pheochromocytoma และ paraganglioma 530

- ตารางที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจพบได้หลังการผ่าตัด pheochromocytoma และ paraganglioma และคำแนะนำในการรักษาเบื้องต้น 537
- ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย Cushing's syndrome และปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ยาระหว่างยารักษาโรคร่วมและยารักษา Cushing's syndrome 548
- ตารางที่ 4 ความแตกต่างระหว่าง glucocorticoid withdrawal และ adrenal insufficiency 553
- ตารางที่ 5 ขนาด glucocorticoids ที่ให้ในช่วงก่อนและระหว่างการผ่าตัด โดยแบ่งตามระดับของการผ่าตัด 559

ตัวอย่าง



โรคของต่อมหมวกไต (adrenal diseases) เป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ได้กล่าวตั้งแต่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน (basic science) ของต่อมหมวกไต รายละเอียดเชิงลึกของโรคทางต่อมหมวกไตที่พบบ่อย ในแง่ระบาดวิทยา การวินิจฉัย การรักษา และแนวโน้มของการรักษาในอนาคต ซึ่งเหมาะกับแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ อายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม นักศึกษาแพทย์ พยาบาล เกสัชกร ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโรคต่อมหมวกไต



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN 978-616-398-994-9



9 786163 989949

ราคา 344 บาท

บทที่ 1

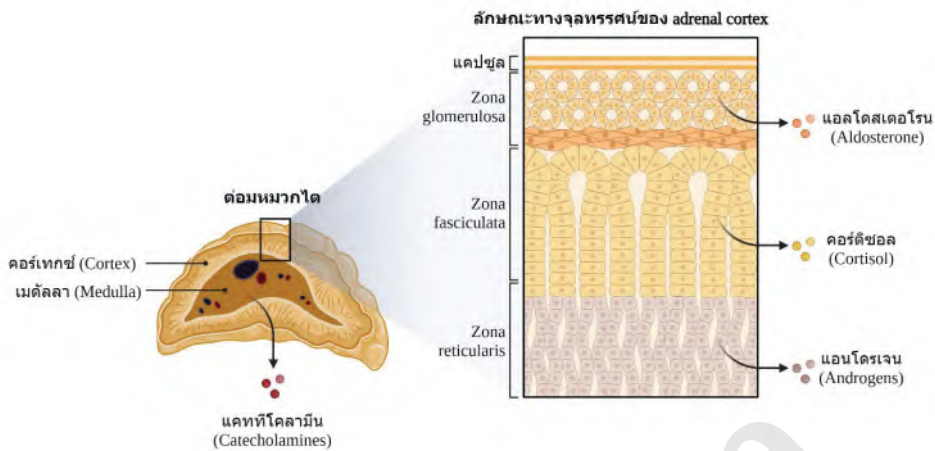
ชั้น adrenal cortex

บทนำ

ลักษณะต่อมหมวกไต (adrenal gland) ของผู้ใหญ่จะมีรูปร่างคล้ายพีระมิด หนักประมาณ 4 กรัม กว้าง 2 เซนติเมตร ยาว 5 เซนติเมตร และหนา 1 เซนติเมตร ตั้งอยู่เหนือไตทางด้านหลังและค่อนข้างตรงกลาง (posteromedial) โดยต่อมหมวกไตมีความสำคัญต่อร่างกายมนุษย์อย่างมาก เนื่องจากเป็นอวัยวะที่สร้างฮอร์โมนที่สำคัญ ต่อมหมวกไตประกอบด้วย 2 ชั้นหลัก คือ ชั้นคอร์เทกซ์ของต่อมหมวกไต (adrenal cortex) ซึ่งเป็นชั้นนอกและชั้นเมดัลลาของต่อมหมวกไต (adrenal medulla) ซึ่งเป็นชั้นใน โดยชั้น adrenal cortex จะสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ชั้น adrenal medulla จะสร้างแคทีโคลามีน (catecholamines) ในบทความนี้จะกล่าวถึงชั้น adrenal cortex เป็นหลัก

ชั้น adrenal cortex

ชั้น adrenal cortex ประกอบด้วย 3 ชั้นย่อย คือ zona glomerulosa (ZG) อยู่ถัดจากชั้นได้แคปซูลของต่อมหมวกไต ชั้นนี้เป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 15 ของ adrenal cortex เซลล์ในชั้นนี้จะอยู่เป็นกลุ่มก้อน (cluster) มีขนาดนิวเคลียสเล็กเมื่อเทียบกับชั้นอื่น ๆ ถัดมาคือชั้น zona fasciculata (ZF) เป็นส่วนประกอบประมาณร้อยละ 75 ของ adrenal cortex ลักษณะนิวเคลียสของเซลล์ในชั้นนี้จะมีขนาดใหญ่และมีส่วนประกอบของไขมันสูงและชั้นในสุดคือ zona reticularis (ZR) ซึ่งเซลล์จะมีขนาดและรูปร่างไม่สม่ำเสมอ (irregular) ประกอบด้วยไขมันปริมาณน้อยและแยกออกจากชั้น medulla ของต่อมหมวกไตอย่างชัดเจน ¹ (รูปที่ 1)



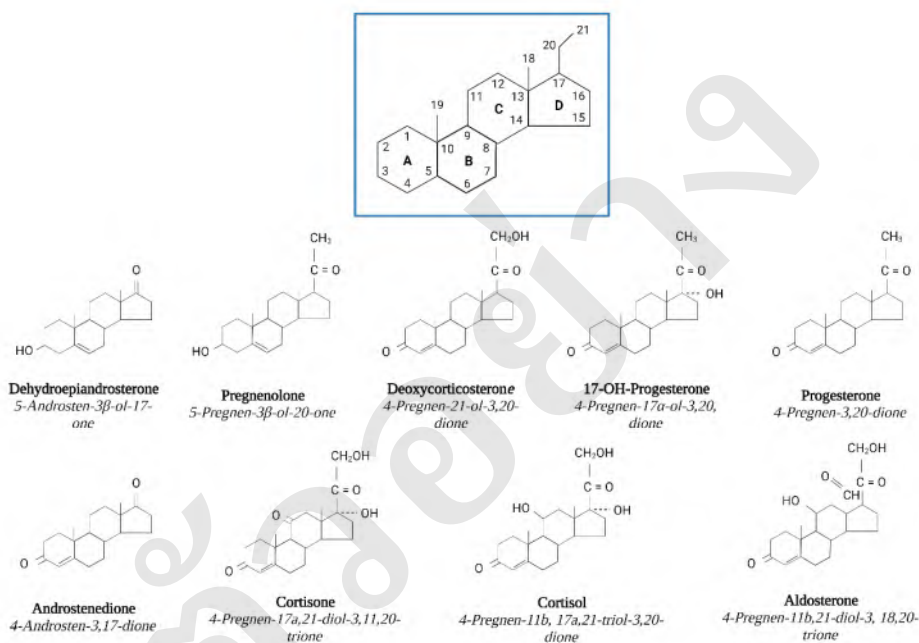
รูปที่ 1 องค์ประกอบชั้น adrenal cortex ประกอบด้วยชั้น ZG, ZF และ ZR (วาดโดยผู้นิพนธ์ด้วยโปรแกรม Biorender โดยดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

การสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนของต่อมหมวกไต (adrenal steroidogenesis)

สเตียรอยด์ฮอร์โมนที่สร้างมาจากชั้น adrenal cortex ประกอบด้วย

- กลุ่มมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) ประกอบด้วย แอลโดสเตอโรน (aldosterone) และดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน (deoxycorticosterone: DOC)
- กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) ประกอบด้วย คอร์ติซอล (cortisol) และคอร์ติโคสเตอโรน (corticosterone)
- สารตั้งต้นของฮอร์โมนเพศชายแอนโดรเจน (androgens precursor) ประกอบด้วย ดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรน (dehydroepiandrosterone: DHEA) ดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (dehydroepiandrosterone sulfate: DHEA-S) และแอนโดรสเตนไดโอน (androstenedione)
- กลุ่มฮอร์โมนเพศชายแอนโดรเจน (androgens) ซึ่งสร้างปริมาณเล็กน้อย ประกอบด้วย เทสโทสเตอโรน (testosterone) และ androgens ที่มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างโดยเติมหมู่ออกซิเจนเข้าไปที่ตำแหน่ง 11 (11-oxygenated 19-carbon androgens)

ฮอร์โมนสเตียรอยด์เหล่านี้พัฒนามาจากโครงสร้าง cyclopentanoperhydrophenanthrene ซึ่งประกอบไปด้วยวงของไซโคลเฮกเซน (cyclohexane) 3 วง และวงของไซโคลเพนเทน (cyclopentane) 1 วง โครงสร้างนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงหมู่คาร์บอน และหมู่ไฮโดรเจนทำให้เกิดเป็นฮอร์โมนชนิดต่าง ๆ เช่น เอสโตรเจน (estrogen) มี 18 คาร์บอน (C18 steroids) androgens มี 19 คาร์บอน (C19 steroids) สำหรับ glucocorticoids, mineralocorticoids และโปรเจสเตอโรน (progesterone) มี 21 คาร์บอน (C21 steroids) (รูปที่ 2) ²



รูปที่ 2 ลักษณะโครงสร้าง cyclopentanoperhydrophenanthrene และฮอร์โมนสเตียรอยด์ชนิดต่าง ๆ (วาดโดยผู้นิพนธ์ด้วยโปรแกรม Biorender โดยดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

สารตั้งต้นการสร้างฮอร์โมนจากชั้น adrenal cortex คือคอเลสเตอรอล (cholesterol) ขณะอยู่ในกระแสเลือดจะอยู่ในรูปของลิโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein: LDL) ³ โดยจะมีการนำเข้าสู่เซลล์ของต่อมหมวกไตผ่านทางตัวรับ LDL (LDL receptor) ด้วยกระบวนการเอนโดไซโทซิส (endocytosis) ของ LDL receptor ^{4, 5} การสร้างฮอร์โมนตำแหน่งที่เป็นขั้นที่กำหนดปฏิกิริยาว่าจะเกิดช้าหรือเร็ว

(rate-limiting step) คือกระบวนการขนส่ง cholesterol จากผนังเซลล์ด้านนอกมา ด้านในของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ด้วยโปรตีน steroidogenic acute regulatory protein (StAR) ⁶ เพื่อเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็นสารต่าง ๆ ด้วยเอนไซม์กลุ่มไซโทโครม P450 (cytochrome P450) โดยสามารถแบ่งเอนไซม์กลุ่มนี้เป็น 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1) คือ

1. Mitochondrial (type I) cytochrome P450 เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ต้องอาศัย adrenodoxin และ adrenodoxin reductase เป็นตัวช่วยในการส่งต่ออิเล็กตรอน (electron transfer) เอนไซม์กลุ่มนี้จะอยู่ที่ไมโทคอนเดรีย ตัวอย่างของเอนไซม์กลุ่มนี้ เช่น เอนไซม์ตัดแต่งคอเลสเตอรอล (cholesterol side-chain cleavage enzyme: CYP11A1), 11 β -hydroxylase (CYP11B1) และเอนไซม์สร้างแอลโดสเตอโรน (aldosterone synthase: CYP11B2) ^{7, 8}

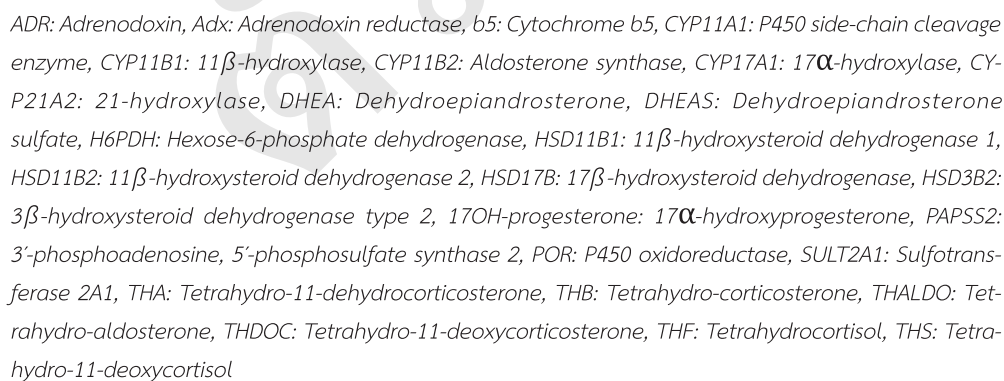
2. Microsomal (type II) cytochrome P450 เป็นเอนไซม์ที่ต้องอาศัย P450 oxidoreductase (POR) เป็นตัวช่วยในการทำ electron transfer เอนไซม์กลุ่มนี้อยู่บริเวณร่างแหเอนโดพลาสมิก (endoplasmic reticulum) ตัวอย่างเอนไซม์กลุ่มนี้ เช่น 17 α -hydroxylase (CYP17A1), 21-hydroxylase (CYP21A2) และอะโรมาเตส (aromatase: CYP19A1) สำหรับ CYP17A1 ส่วนการทำงานของ 17,20-lyase ต้องอาศัย hemoprotein cytochrome b5 ร่วมกับ POR เป็นตัวช่วยการออกฤทธิ์ ⁸⁻¹⁰

ตารางที่ 1 เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างฮอร์โมนสเตียรอยด์ ¹

เอนไซม์	กลุ่มเอนไซม์	ยีนส์
CYP11A1, Cholesterol side-chain cleavage (SCC) (desmolase)	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11A1</i>
3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) (type II isozyme)	Short-chain alcohol dehydrogenase reductase superfamily	<i>HSD3B2</i>
CYP17A1, 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase	Cytochrome P450 type II	<i>CYP17A1</i>
CYP21A2, 21-Hydroxylase	Cytochrome P450 type II	<i>CYP21A2</i>
CYP11B1, 11 β -Hydroxylase	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11B1</i>
CYP11B2, Aldosterone synthase	Cytochrome P450 type I	<i>CYP11B2</i>

หลังการขนส่งคอเลสเตอรอลจากผนังเซลล์ด้านนอกมาด้านในของไมโทคอนเดรียแล้วจะมีการเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็นเพรกนิโนโลน (pregnenolone) ด้วยเอนไซม์ CYP11A1 หลังจากนั้น pregnenolone จะถูกส่งกลับเข้าสู่ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) เพื่อเปลี่ยนเป็น progesterone ด้วยเอนไซม์ 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) จากนั้น progesterone จะผ่านปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชัน (hydroxylation) เป็น 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) ผ่านทางเอนไซม์ CYP17A1 ซึ่งเอนไซม์นี้มีความสำคัญในกระบวนการสร้าง cortisol เนื่องจากในชั้น ZG จะไม่มีเอนไซม์ดังกล่าว ดังนั้นในชั้น ZG จึงไม่สามารถสร้าง cortisol ได้ สำหรับ pregnenolone นอกจากสามารถเปลี่ยนเป็น progesterone แล้วยังสามารถเปลี่ยนเป็น 17-hydroxypregnenolone ได้ด้วยเอนไซม์ CYP17A1 เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ CYP17A1 ยังมีส่วนของ 17,20-lyase จึงสามารถเปลี่ยน 17-hydroxypregnenolone เป็น DHEA ได้และเปลี่ยน 17-OHP เป็น androstenedione ได้ อย่างไรก็ตามในมนุษย์พบว่าการเปลี่ยน 17-OHP เป็น androstenedione ทำได้ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการสร้าง androstenedione ส่วนใหญ่ในมนุษย์มักมาจากการเปลี่ยน DHEA เป็น androstenedione ด้วยเอนไซม์ 3β -HSD เป็นหลัก นอกจากนี้เอนไซม์ 3β -HSD ยังสามารถเปลี่ยน 17-hydroxypregnenolone เป็น 17-OHP ได้แต่มีผลน้อยเนื่องจาก 3β -HSD ออกฤทธิ์ได้ดีกับสารตั้งต้นที่เป็น pregnenolone มากกว่า^{1, 11}

ต่อมหมวกไตสามารถสร้าง testosterone ได้โดยเปลี่ยนจาก androstenedione ด้วยเอนไซม์ 17β -HSD type 5 (HSD17B) แต่ต่อมหมวกไตสามารถสร้างได้น้อยกว่าการสร้าง testosterone จากอัณฑะ (testis) สำหรับกระบวนการ 21-hydroxylation ของ progesterone (ในชั้น ZG) หรือ 17-OHP (ในชั้น ZF) จะอาศัยเอนไซม์ CYP21A2 ในการเปลี่ยนเป็น 11-ดีออกซีคอร์ติโคสเตอรอน (11-deoxycorticosterone: DOC) และ 11-ดีออกซีคอร์ติซอล (11-deoxycortisol) ตามลำดับ กระบวนการสุดท้ายในการสร้าง cortisol เกิดขึ้นที่ไมโทคอนเดรียในชั้น ZF ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยน 11-deoxycortisol เป็น cortisol ด้วยเอนไซม์ CYP11B1 สำหรับในชั้น ZG เอนไซม์ CYP11B1 ร่วมกับ CYP11B2 จะทำการเปลี่ยน DOC เป็น corticosterone หลังจากนั้น corticosterone จะถูกเปลี่ยนด้วยเอนไซม์ CYP11B2 เป็น aldosterone โดยผ่านสารตัวกลาง 18-hydroxycorticosterone^{1, 11} (รูปที่ 3)



6

กระบวนการควบคุมการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน

Glucocorticoids จะหลั่งจากชั้น ZF ในปริมาณที่สูงประมาณ 10-20 มิลลิกรัมต่อวันผ่านการควบคุมด้วยอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมน (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) ส่วน mineralocorticoids จะหลั่งออกมาจากชั้น ZG ในปริมาณที่น้อยกว่า ประมาณ 100-150 ไมโครกรัมต่อวันผ่านการควบคุมด้วยแองจิโอเทนซินทู (angiotensin II) สำหรับชั้น ZR จะหลั่งสารที่เป็นสารตั้งต้นของ androgens จากต่อมหมวกไต ประกอบด้วย DHEA, DHEA-S, androstenedione และ 11 β -hydroxyandrostenedione ซึ่งหลั่งในปริมาณมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวันผ่านการควบคุมด้วย ACTH

ชั้น ZG ไม่สามารถสร้าง cortisol ได้เนื่องจากไม่มีเอนไซม์ CYP17A1 ในทางตรงกันข้าม aldosterone สามารถสร้างจากชั้น ZG ได้เท่านั้นเนื่องจากเอนไซม์ CYP11B2 จะพบเฉพาะในชั้น ZG เท่านั้น สำหรับเอนไซม์ CYP11B2 นั้นจะมีความคล้ายกับเอนไซม์ CYP11B1 ประมาณร้อยละ 95 แต่ส่วนที่แตกต่างกันคือตำแหน่งยีนส์ส่งเสริม (promoter gene) ทำให้สารที่มากระตุ้นแตกต่างกัน คือ ACTH จะกระตุ้นตำแหน่ง promoter gene ของ CYP11B1 และ angiotensin II จะกระตุ้นตำแหน่ง promoter gene ของ CYP11B2 สำหรับในชั้น ZR จะมีการแสดงออกของ hemoprotein cytochrome b5 มากดังนั้นจึงสามารถกระตุ้นส่วนของ 17,20-lyase ในตำแหน่ง CYP17A1 ได้ ทำให้สร้างสารตั้งต้นของ androgens จากต่อมหมวกไตได้มากขึ้น นอกจากนี้ DHEA ยังสามารถผ่านปฏิกิริยาซัลโฟเนชัน (sulfonation) ในชั้น ZR ด้วยเอนไซม์ SULT2A1 เพื่อสร้าง DHEA-S ¹

สรุป

- Adrenal cortex ประกอบด้วย 3 ชั้นคือ ZG, ZF และ ZR ซึ่งสร้าง mineralocorticoids, glucocorticoids และ androgens จากต่อมหมวกไตตามลำดับ
- สารตั้งต้นในการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนเหล่านี้คือคอเลสเตอรอล
- กระบวนการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนเหล่านี้อาศัยเอนไซม์หลายชนิด ซึ่งในแต่ละชั้นของ adrenal cortex จะมีการแสดงออกของเอนไซม์แต่ละชนิดแตกต่างกันทำให้การสร้างฮอร์โมนบางชนิดสามารถเกิดขึ้นได้เฉพาะบางชั้นของ adrenal cortex เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Shlomo Melmed RJA, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig, Clifford J. Rosen. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Newell-Price JDC, editor. Philadelphia: Elsevier; 2019.
2. IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry (CNOC) and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN). The nomenclature of steroids. Revised tentative rules. Eur J Biochem. 1969;10(1):1-19.
3. Gwynne JT, Strauss JF, 3rd. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. Endocr Rev. 1982;3(3):299-329.
4. Faust JR, Goldstein JL, Brown MS. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. J Biol Chem. 1977;252(14):4861-71.
5. Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. Nature. 1979;279(5715):679-85.
6. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocr Rev. 1996;17(3):221-44.
7. Bernhardt R. The role of adrenodoxin in adrenal steroidogenesis. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2000;7(3).
8. Miller WL. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer. Endocrinology. 2005;146(6):2544-50.
9. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocr Rev. 2004;25(6):947-70.
10. Onoda M, Hall PF. Cytochrome b5 stimulates purified testicular microsomal cytochrome P-450 (C21 side-chain cleavage). Biochem Biophys Res Commun. 1982;108(2):454-60.
11. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocr Rev. 1988;9(3):295-318.

บทที่ 2

ฮอร์โมน mineralocorticoids

บทนำ

ฮอร์โมนกลุ่มมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่สร้างมาจากต่อมหมวกไต โดยฮอร์โมนกลุ่มนี้มีผลต่อการควบคุมเกลือและสารน้ำในร่างกาย ฮอร์โมนกลุ่มนี้ประกอบด้วยแอลโดสเตอโรน (aldosterone) และดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน (deoxycorticosterone: DOC) ¹ ฮอร์โมนที่สำคัญที่สุดของกลุ่ม mineralocorticoids คือ aldosterone ซึ่งมีการสกัดแยกครั้งแรกในปี ค.ศ. 1954 เริ่มแรกเรียกว่า “electrocortin” โดยพบว่ามียฤทธิ์เกี่ยวกับการควบคุมความดันโลหิต ² หลังการค้นพบสารนี้ประมาณ 50 ปี ได้มีการพัฒนายาที่เป็นยากลุ่มยับยั้งตัวรับ aldosterone แบบจำเพาะ (selective aldosterone receptor antagonist) คือ อีพลีรีโนน (eplerenone) ในปี ค.ศ. 2004 ขึ้นและมีการใช้อย่างแพร่หลายเพื่อลดความดันโลหิต ³ ในบทความนี้จะกล่าวถึง aldosterone เป็นหลัก

การสร้างและควบคุมการหลั่ง aldosterone

Aldosterone สร้างมาจากชั้นคอร์เทกซ์ (adrenal cortex) ของต่อมหมวกไต (adrenal gland) ในชั้นย่อย zona glomerulosa (ZG) ผ่านการควบคุมหลักด้วยแองจิโอเทนซินทู (angiotensin II) ซึ่งอยู่ในระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) นอกจากนี้ยังผ่านการควบคุมด้วยระดับโพแทสเซียมและอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมน (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) ซึ่งทั้งโพแทสเซียมและ ACTH มีผลน้อยกว่า angiotensin II ในการควบคุมการสร้าง aldosterone หากมีระดับโพแทสเซียมสูงขึ้นจะกระตุ้นการสร้างและหลั่ง aldosterone มากขึ้นและหากมีระดับ ACTH สูงขึ้นจะกระตุ้นการสร้างและหลั่ง aldosterone มากขึ้น กระบวนการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone มีทั้งแบบเร็ว (acute) และแบบช้า (chronic) การกระตุ้นแบบเร็วสามารถออกฤทธิ์ได้ภายใน

ระยะเวลาเป็นนาที่ซึ่งเป็นการกระตุ้นผ่านเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ (non-genomic effect) สำหรับการกระตุ้นแบบช้าจะใช้เวลาเป็นชั่วโมงถึงวันซึ่งผ่านการกระตุ้นทางการเปลี่ยนแปลงของยีนส์ (genomic effect) ⁴

RAAS ประกอบด้วย 4 อวัยวะที่เกี่ยวข้อง คือ ไต ตับ ปอด และต่อมหมวกไต โดยไตส่วนของจังก์ตาโกลเมอรูลาร์เซลล์ (juxtaglomerular cell) ทำหน้าที่หลั่งเรนิน (renin) ซึ่งชื่อเดิมคือ แองจิโอเทนซิโนจีเนส (angiotensinogenase) สารตั้งต้นของ renin คือ โปรเรนิน (prorenin) ซึ่ง prorenin จะถูกเปลี่ยนเป็น renin ที่ไตด้วยเอนไซม์โปรโปรตีนคอนเวอเตอร์สวัน (proprotein convertase 1) ⁵ ภาวะที่สามารถกระตุ้นการหลั่ง renin ได้แก่ ระดับความดันโลหิตต่ำ ระดับโซเดียมต่ำ การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) ⁶ สารและฮอร์โมนบางชนิด เช่น ยากลุ่มขับปัสสาวะ (diuretics) ยากลุ่มขยายหลอดเลือด (vasodilators) ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด ภาวะการตั้งครรภ์ ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ฮอร์โมนไทรอยด์และฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) เนื้องอกบางชนิด เช่น เนื้องอกที่สร้างเรนิน (reninoma) มะเร็งของไตกลุ่ม Wilms' tumor หรือ renal cell carcinoma ก็พบว่าการหลั่ง renin เพิ่มขึ้นได้ ⁷⁻⁹

จากนั้น renin จะทำหน้าที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิโนเจน (angiotensinogen) ที่สร้างมาจากตับเป็นแองจิโอเทนซินวัน (angiotensin I) ¹⁰ angiotensinogen กระตุ้นได้จากสารหลายชนิด เช่น กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids), estrogen, ไทรอยด์ และ angiotensin II ¹¹ จากนั้น angiotensin I จะถูกแองจิโอเทนซิน-คอนเวอร์ติง เอนไซม์ (angiotensin-converting enzyme: ACE) ที่สร้างจากปอด เยื่อหลอดเลือด (endothelium) ของไต และเยื่อผิวของไตเปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II โดยการตัดปลายซีของลำดับเปปไทด์ (C-terminal amino acid) ออกสองตำแหน่ง ¹² (รูปที่ 1)

Angiotensin II เป็นสารสำคัญที่มีผลกระตุ้นหลายอวัยวะ การออกฤทธิ์ที่สำคัญคือสามารถกระตุ้นต่อมหมวกไตชั้น ZG ให้หลั่ง aldosterone เพิ่มขึ้น ¹³ สามารถกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ทำให้เกิดการเพิ่มความดันโลหิตและกระตุ้นให้ชีพจรเต้นไวขึ้น มีผลกระตุ้นสารที่กระตุ้นพลาสมิโนเจน คือ plasminogen activator inhibitor protein 1 และ 2 (PAI-1 และ PAI-2) ทำให้มีโอกาสดังกล่าวอุดตันมากขึ้น (prothrombotic) ¹⁴ นอกจากนี้ angiotensin II มีฤทธิ์ต่อไฮโปทาลามัส (hypothalamus) กระตุ้นให้เกิดความรู้สึกกระหายน้ำมากขึ้น ¹⁵ มีฤทธิ์ต่อต่อมใต้สมอง (pituitary gland) กระตุ้นให้หลั่ง ACTH ออกมามากขึ้นจึงกระตุ้นการสร้าง cortisol ที่ต่อมหมวกไตได้มากขึ้น มีฤทธิ์ต่อต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior pituitary gland) กระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมน