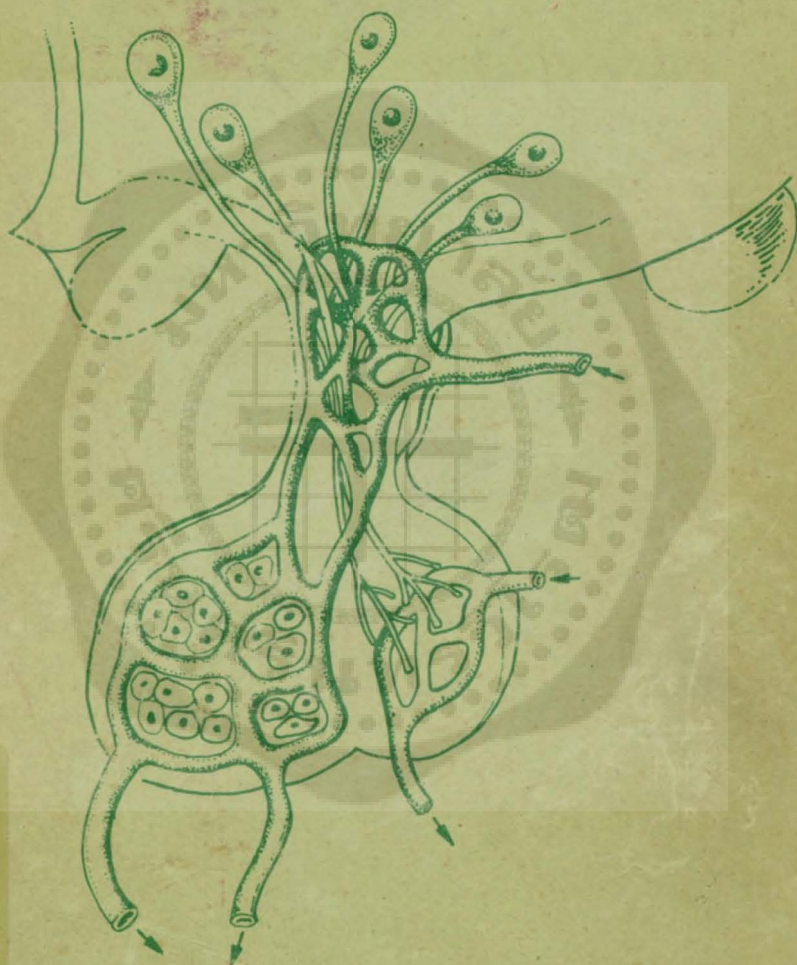




สรีรวิทยา ระบบต่อมไร้ท่อ



ภาควิชาสรีรวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

26 ต.ค. 2536

สรีรวิทยาระบบต่อมไร้ท่อ



ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

186565

ผู้เขียน

บรรณาธิการ

- บทที่ 1 ธรรมชาติของฮอว์โมน
บทที่ 2 ไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง
บทที่ 3 ต่อมหมวกไต

นักวิจัย

- บทที่ 4 ฮอว์โมนควบคุมแคลเซียมเมตาบอลิซึม
บทที่ 5 ฮอร์โมนฮอว์โมน
บทที่ 6 ฮอว์โมนควบคุมระดับกลูโคสในเลือด

คำนำ

หนังสือเรื่อง "สรีรวิทยาของต่อมไร้ท่อ" ได้เรียบเรียงขึ้นเพื่อใช้ประกอบการเรียนการสอนวิชาสรีรวิทยาการแพทย์ (Medical Physiology) แก่นิสิตชั้นปีที่ 2 ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ รวมทั้งเป็นการเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการแก่นิสิตในสาขาอื่นๆ และผู้สนใจทั่วไป

เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ แบ่งออกเป็นบทๆ รวมทั้งสิ้น 6 บท โดยเฉพาะบทแรก จะกล่าวถึงลักษณะทั่วไปของต่อมไร้ท่อและฮอร์โมน ในบทต่อไป จะแยกกล่าวถึงต่อมไร้ท่อ และผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมนแต่ละชนิด อันได้แก่ ฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต ฮอร์โมนที่ควบคุมแคลเซียม ฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ และฮอร์โมนที่ควบคุมกลูโคส ในแต่ละบทจะกล่าวถึงลักษณะการทำงาน ผลทางสรีรวิทยา การควบคุม การหลั่ง ตลอดจนความผิดปกติที่เกิดขึ้นของฮอร์โมนแต่ละชนิดอย่างละเอียดพอสมควร และมีรูปภาพประกอบการบรรยายอย่างชัดเจน นอกจากนี้ ยังมีฮอร์โมนอีกหลายชนิดที่ยังไม่ได้กล่าวในที่นี้ ทางคณะผู้เขียนจะได้เรียบเรียงขึ้นเพิ่มเติมในโอกาสต่อไป

ผู้เรียบเรียงหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะให้ประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่มากนัก ผู้ที่สนใจต้องการความรู้เพิ่มเติม สามารถค้นคว้าได้จากตำรา และเอกสารอ้างอิงที่อยู่ตอนท้ายของแต่ละบท

ผู้เรียบเรียง

กุมภาพันธ์ 2536

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 ธรรมชาติของฮอว์โมน	1
ประเภทของฮอว์โมน	3
ต่อมไร้ท่อและฮอว์โมนที่สำคัญ	5
การสังเคราะห์และการเก็บฮอว์โมน	6
การหลั่งฮอว์โมน	8
กลไกการควบคุมแบบป้อนกลับ	10
ความเข้มข้นของฮอว์โมนในเลือด	12
กลไกการออกฤทธิ์ของฮอว์โมน	13
หน้าที่ของฮอว์โมน	17
การทำลายและการกำจัดฮอว์โมน	17
ความผิดปกติของฮอว์โมน	17
การวัดปริมาณของฮอว์โมน	17
การวัดอัตราการหลั่งของฮอว์โมน	20
ตำราและเอกสารอ้างอิง	21
 บทที่ 2 ไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง	 22
ไฮโปทาลามัส	23
ฮอว์โมนจากไฮโปทาลามัส	24
ต่อมใต้สมอง	28
ต่อมใต้สมองส่วนหน้า	29
ต่อมใต้สมองส่วนหลัง	44
ตำราและเอกสารอ้างอิง	49
 บทที่ 3 ต่อมหมวกไต	 50
ต่อมหมวกไตส่วนนอก	53
ต่อมหมวกไตส่วนใน	67
ตำราและเอกสารอ้างอิง	72
 บทที่ 4 ฮอว์โมนควบคุมแคลเซียมเมตาบอลิซึม	 73
เมตาบอลิซึมของแคลเซียม	76

เมตาบอลิซึมของฟอสเฟต	78
สรีรวิทยาของกระดูก	78
พาราไธรอยด์ฮอร์โมน	82
แคลซิโทนิน	90
วิตามินดี	94
การทำงานร่วมกันของฮอร์โมนในการควบคุมแคลเซียม	100
ฮอร์โมนอื่นที่มีผลต่อแคลเซียมเมตาบอลิซึม	104
ตำราและเอกสารอ้างอิง	106
บทที่ 5 ไธรอยด์ฮอร์โมน	107
กายวิภาคศาสตร์และคัพภวิทยา	108
การสร้างและการหลั่งไธรอยด์ฮอร์โมน	110
การขนส่งไธรอยด์ฮอร์โมน	117
เมตาบอลิซึมของไธรอยด์ฮอร์โมน	119
การควบคุมการสร้างและการหลั่งไธรอยด์ฮอร์โมน	120
กลไกการออกฤทธิ์ของไธรอยด์ฮอร์โมน	122
ผลทางสรีรวิทยาของไธรอยด์ฮอร์โมน	123
ความผิดปกติของต่อมไธรอยด์	127
การทดสอบการทำงานของต่อมไธรอยด์	130
ตำราและเอกสารอ้างอิง	135
บทที่ 6 ฮอร์โมนควบคุมระดับกลูโคสในเลือด	136
ตับอ่อน	138
อินซูลิน	139
กลูคากอน	151
โซมาโตสแตติน	158
Pancreatic polypeptide	161
ฮอร์โมนอื่นที่มีผลต่อการควบคุมระดับกลูโคส	161
โรคเบาหวาน	162
ภาวะอินซูลินเกิน	169
ตำราและเอกสารอ้างอิง	171
บรรณานุกรม	172
INDEX	179

บทที่ 1

ธรรมชาติของฮอร์โมน (NATURE OF HORMONE)

วัตถุประสงค์ :

เมื่อได้ศึกษาเรื่องนี้แล้วสามารถ

บอกถึงประเภทของฮอร์โมน และต่อมไร้ท่อที่สำคัญในร่างกาย

อธิบายถึงกระบวนการสังเคราะห์ การเก็บ การหลั่ง และการทำลายฮอร์โมน

อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน

บอกถึงผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมน

บอกถึงปัจจัยที่ทำให้ความปกติของฮอร์โมน

อธิบายหลักการวัดปริมาณ และอัตราการหลั่งฮอร์โมน

เนื้อเรื่อง :

ประเภทของฮอร์โมน

แบ่งฮอร์โมนตามตำแหน่งที่สร้าง และการออกฤทธิ์

แบ่งฮอร์โมนตามโครงสร้างทางเคมี

ต่อมไร้ท่อและฮอร์โมนที่สำคัญ

การสังเคราะห์และการเก็บฮอร์โมน

การหลั่งฮอร์โมน

กลไกการควบคุมแบบป้อนกลับ

การควบคุมโดยระบบป้อนกลับแบบยับยั้ง

การควบคุมโดยระบบป้อนกลับแบบเสริม

ความเข้มข้นของฮอร์โมนในเลือด

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน

การออกฤทธิ์ผ่านผู้สื่อข่าที่สอง

การออกฤทธิ์โดยตรงที่อื่น

หน้าที่ของฮอร์โมน

การทำลายและการกำจัดฮอร์โมน

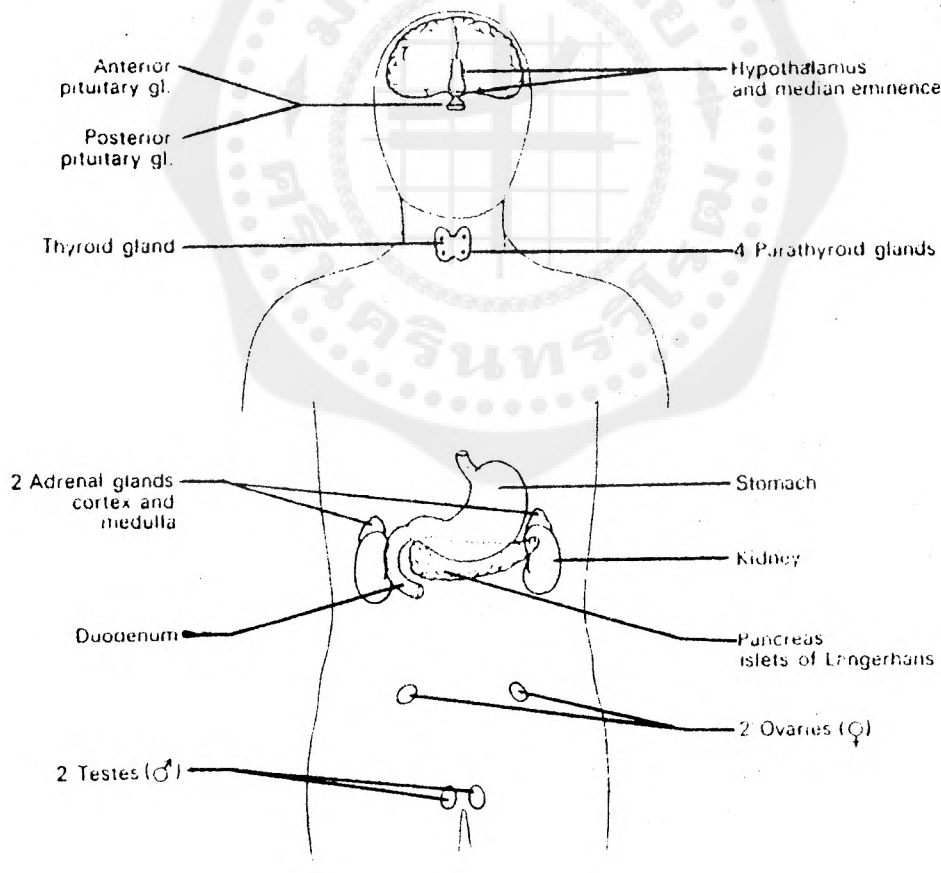
ความผิดปกติของฮอร์โมน

การวัดปริมาณของฮอร์โมน

การวัดอัตราการหลั่งของฮอร์โมน

การทำงานของอวัยวะต่างๆในร่างกาย จำต้องมีการประสานการทำงานร่วมกัน จึงจะสามารถรักษาสภาพสมดุล (homeostasis) ของร่างกายให้อยู่ในภาวะปกติได้ โดยมีระบบประสาท และระบบต่อมไร้ท่อ ทำหน้าที่ควบคุมการประสานงานของอวัยวะต่างๆเหล่านี้ ทั้งสองระบบจะทำงานร่วมกันอย่างใกล้ชิด แต่ในบางครั้งอาจจะแยกกันทำงาน ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะระบบต่อมไร้ท่อเท่านั้น

ระบบต่อมไร้ท่อประกอบด้วย เซลล์หรือกลุ่มเซลล์ที่สร้างสารเคมีที่เรียกว่าฮอร์โมน ทำหน้าที่เป็นผู้สื่อสารระหว่างเซลล์ที่สร้างกับเซลล์เป้าหมาย บริเวณต่อมจะมีเส้นเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก เพื่อทำหน้าที่รับและขนส่งฮอร์โมนไปยังเซลล์เป้าหมายที่ไกลออกไป



รูปที่ 1.1 ตำแหน่งของต่อมไร้ท่อที่สำคัญในร่างกาย

ประเภทของฮอร์โมน

1. แบ่งฮอร์โมนตามตำแหน่งที่สร้างและออกฤทธิ์

1.1 ฮอร์โมนเฉพาะที่ (local hormone) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาแล้วแพร่ไปออกฤทธิ์ที่เซลล์ในบริเวณใกล้เคียง เช่น

- อะซิติลโคลีน (acetylcholine, ACh) หลังจากเส้นประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) และปลายประสาทที่เลี้ยงตามโครงสร้างร่างกาย (skeletal nerve ending)

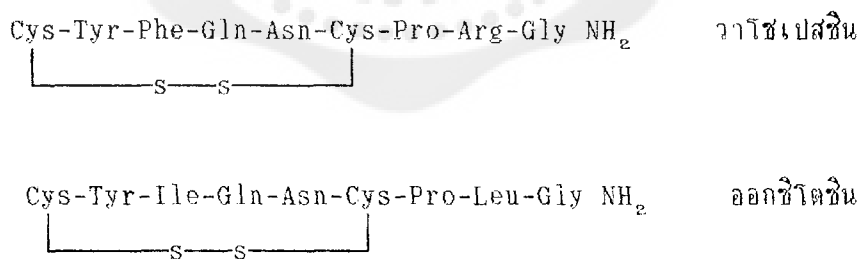
- ซีครีติน (secretin) หลังจากผนังของลำไส้เล็ก ส่วน duodenum มีผลกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งน้ำย่อยส่วนที่เป็นน้ำ

- โคลิสติซิน (cholecystikinin) หลังจากลำไส้เล็ก มีผลกระตุ้นให้ถุงน้ำดีบีบตัว และ กระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งน้ำย่อย

1.2 ฮอร์โมนทั่วไป (general hormone) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากต่อมไร้ท่อที่จำเพาะ แล้วถูกกระแสเลือดนำไปสู่ส่วนต่างๆของร่างกาย และมีฤทธิ์ทางสรีรวิทยาเกือบทั่วร่างกายหรือทั่วร่างกาย เช่น โกรทฮอร์โมน (growth hormone) และ ไธรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) เนื้อเยื่อที่ฮอร์โมนเหล่านี้แสดงฤทธิ์โดยตรง เรียกว่า เนื้อเยื่อเป้าหมาย (target tissue) ทั้งนี้เนื่องจากเนื้อเยื่อนั้นมีตัวรับ (receptor) ที่จำเพาะต่อฮอร์โมนนั้นๆ

2. แบ่งฮอร์โมนตามโครงสร้างทางเคมี

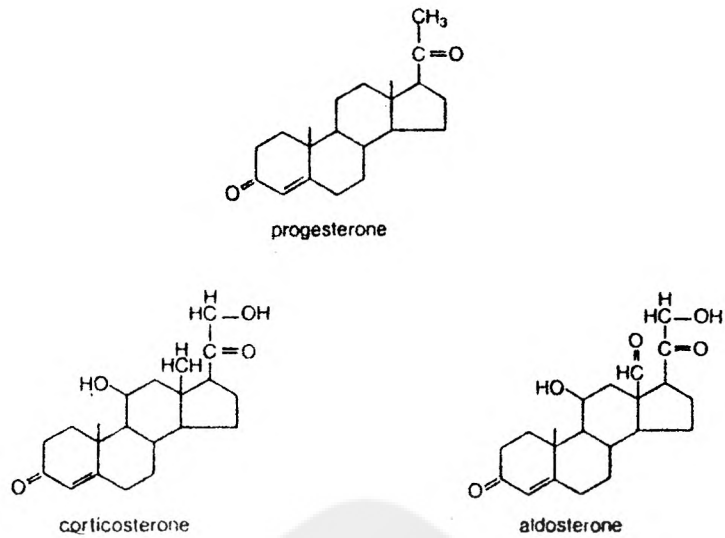
2.1 โปรตีนและเปปไทด์ฮอร์โมน (protein and peptide hormones) เป็นฮอร์โมนที่พบมากที่สุด ประกอบด้วยโปรตีน หรือกรดอะมิโน เช่น วาโซเพรสซิน (vasopressin), ออกซิโตซิน (oxytocin) และอินซูลิน (insulin)



รูปที่ 1.2 โครงสร้างของเปปไทด์ฮอร์โมนประกอบด้วยสายโซ่ของกรดอะมิโน

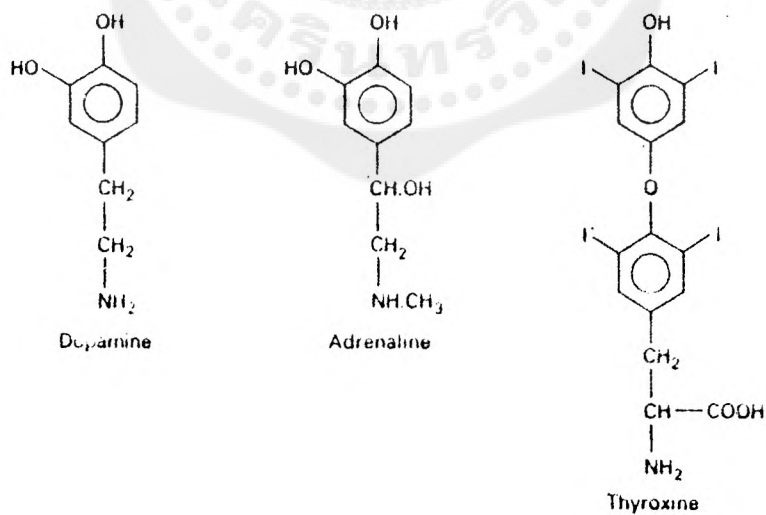
2.2 สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมหมวกไตชั้นนอก รังไข่ อัณฑะ และรก โดยมี โคเลสเตอรอล (cholesterol) เป็นสารตั้งต้น เช่น คอร์ติซอล (cortisol), เอสโตรเจน (estrogens), โปรเจสเตอโรน (progesterone) และ

เทสโทสเตอโรน (testosterone)



รูปที่ 1.3 โครงสร้างของสเตียรอยด์ฮอร์โมน

2.3 กลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโน (amino acid derivative) หรือ เอมีน (amines) ได้แก่ ฮอร์โมนไธรอยด์ (thyroid hormones) และ แคททีโคลามีน (catecholamines) ซึ่งสร้างมาจาก tyrosine และยังคงมี aliphatic α -amino group



รูปที่ 1.4 โครงสร้างของเอมีนฮอร์โมน ; โดปามีน, เอดรีนาลีน และไธรอกซีน

ต่อมไร้ท่อและฮอร์โมนที่สำคัญ

ต่อมไร้ท่อและฮอร์โมนที่สำคัญในร่างกายได้แก่

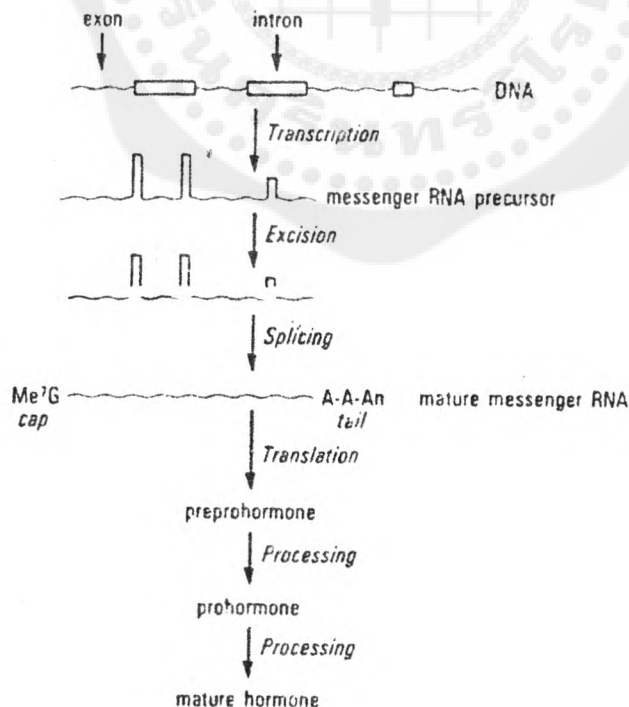
- ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) ต่อมใต้สมอง ถือเป็น master gland ของระบบต่อมไร้ท่อ เนื่องจากทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่ออื่น ฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ได้แก่ growth hormone (GH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), และ melanocyte stimulating hormone (MSH)
- ต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior pituitary gland) เป็นที่เก็บสะสม ฮอร์โมนที่สร้างจากไฮโปทาลามัส ได้แก่ antidiuretic hormone (ADH) หรือ วาโซเพรสซิน (vasopressin) และ ออกซิโตซิน (oxytocin)
- ต่อมหมวกไต (adrenal gland) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตหลายชนิด เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม และการเตรียมตัวตอบสนองต่อความเครียด ต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) ทำหน้าที่หลั่งกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids), มิเนอราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) และฮอร์โมนเพศ (sex hormones) ส่วนต่อมหมวกไตชั้นใน (adrenal medulla) หลั่งเอพิเนฟริน (epinephrine, E) และนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine, NE)
- ต่อมไทรอยด์ (thyroid gland) ทำหน้าที่สร้าง thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3) เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม และแคลซิโทนิน (calcitonin) ควบคุมระดับแคลเซียมในกระแสเลือด
- พาราไทรอยด์ (parathyroid) หลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathormone) ควบคุมระดับแคลเซียม
- ตับอ่อน (pancreas) ทำหน้าที่สร้างอินซูลิน (insulin) และกลูคาγον (glucagon) รักษาระดับน้ำตาลในกระแสเลือด
- ไต (kidney) ทำหน้าที่สร้างเรนิน (renin) และเอริโทรพอยเอติน (erythropoietin)
- รังไข่ (ovary) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนเพศหญิงเอสโตรเจน (estrogens) และโปรเจสเตอโรน (progesterone)
- อัณฑะ (testis) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนเพศชาย เทสโทสเตอโรน (testosterone)
- รก (placenta) ที่สร้างขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ รกสามารถสร้างฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ human chorionic gonadotrophin (HCG), เอสโตรเจน, โปรเจสเตอโรน

และ human placental lactogen (HPL)

- เซลล์ในทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) สามารถสร้างฮอร์โมนหลายชนิดได้แก่ กาสตริน (gastrin), ซีเครติน (secretin), cholecystokinin, pancreaticozym (CCK-PZ)
- ต่อมไทมัส (thymus gland) ทำหน้าที่สร้างไทมอสิน (thymosin)
- ต่อมไพเนียล (pineal gland) ทำหน้าที่สร้างเมลาโตนิน (melatonin)

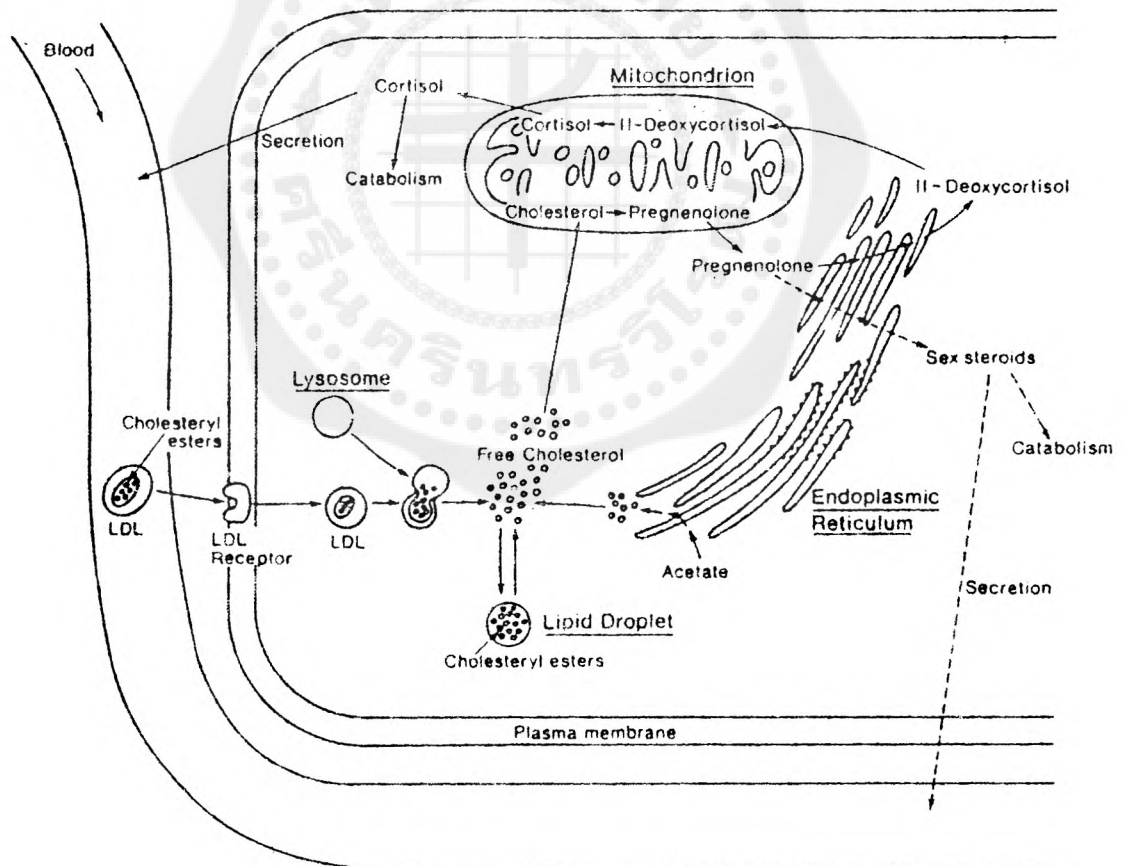
การสังเคราะห์และการเก็บสอร์โมน

การสังเคราะห์โปรตีนฮอร์โมน และเปปไทด์ฮอร์โมนเกิดขึ้นที่ rough endoplasmic reticulum (ER) โดยวิธีเดียวกันกับการสังเคราะห์โปรตีนชนิดอื่นๆ ลำดับของกรดอะมิโนในโครงสร้างถูกกำกับด้วย messenger RNA (mRNA) ที่กำเนิดมาจาก DNA ในนิวเคลียส การสังเคราะห์เริ่มแรกอยู่ในรูป preprohormone ที่มีขนาดใหญ่กว่าฮอร์โมนที่พบในกระแสเลือด โดยวิธี translation ของ mRNA ภายใน ER ต่อมาจะถูกตัด (cleavage) เป็น prohormone ให้มีขนาดเล็กลง ขณะที่อยู่ใน ER จากนั้นจะเคลื่อนไปที่ Golgi apparatus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่โครงสร้างจะถูกตัดต่อไปเป็นฮอร์โมน และ ถูกเก็บเป็นถุง (granule หรือ vesicle) ไว้ภายใน Golgi complex จนกว่าจะมีสัญญาณกระตุ้นให้ปล่อยออกสู่กระแสเลือด



รูปที่ 1.5 การสังเคราะห์โปรตีนฮอร์โมน

เซลล์จะเก็บโคเลสเตอรอล ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นสำหรับสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน ในรูปของโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) การสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนจะเริ่มต้นเมื่อโคเลสเตอรอลถูกเปลี่ยนเป็นเพกนีโนโลน (pregnenolone) ที่ไมโทคอนเดรีย และจะถูกส่งต่อไปยัง smooth endoplasmic reticulum แล้ว pregnenolone จะถูกเปลี่ยนเป็นโพรเจสเตอโรน ก่อนที่จะถูกเปลี่ยนโดยปฏิกิริยาของเอนไซม์ต่างๆเป็นฮอร์โมนชนิดอื่นต่อไป ฮอร์โมนที่สร้างขึ้นจะปล่อยออกไปทันทีโดยไม่มีการเก็บสะสม ส่วนพวกเอมีน จะถูกสังเคราะห์จากไทโรซีน (tyrosine) โดยผ่านลำดับปฏิกิริยาจากเอนไซม์ต่างๆ ภายในไซโตพลาสซึม catecholamines จะถูกเก็บสะสมไว้ในถุง เช่นเดียวกับโปรตีนฮอร์โมน ส่วนสเตียรอยด์ฮอร์โมน จะจับกับไทโรโกลบูลิน (thyroglobulin) ซึ่งเป็นโปรตีนในเซลล์ แล้วจะถูกเก็บสะสมไว้ในฟอลลิเคิล (follicle) ขนาดในภายหลังในต่อม เมื่อมีสัญญาณกระตุ้นให้หลั่ง สเตียรอยด์ฮอร์โมนจะถูกคัดออกจากไทโรโกลบูลิน โดยเอนไซม์ที่จำเพาะ ความผิดปกติในการสังเคราะห์อาจเกิดมาจากการขาดเอนไซม์เหล่านั้น

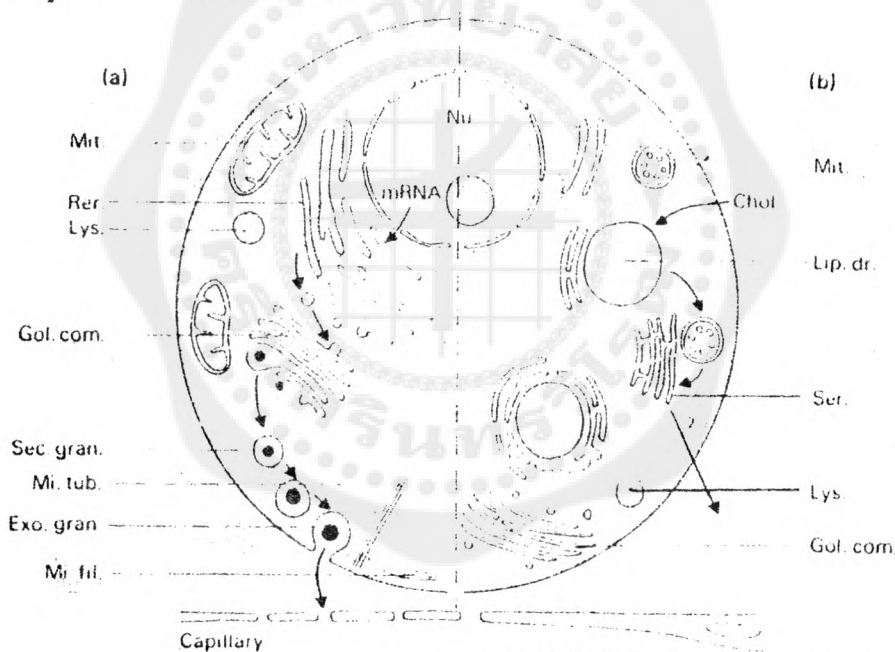


รูปที่ 1.6 การสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน

การหลั่งฮอร์โมน

มีปัจจัยหลายอย่างที่ควบคุมการหลั่งของฮอร์โมน เช่น ระบบประสาทและการหลั่งของฮอร์โมนเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม พวก catecholamines และโปรตีนฮอร์โมน ที่ถูกเก็บไว้ในถุงภายในเซลล์ (secretory granules) จะถูกปล่อยออกจากเซลล์โดยวิธีเอกไซโตซิส (exocytosis) โดยที่ถุงเก็บฮอร์โมนจะถูกผลักดันมาจนสัมผัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ เยื่อหุ้มถุงเก็บฮอร์โมนจะหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ และปล่อยฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือด การเคลื่อนที่ของถุงเก็บฮอร์โมนไปยังเยื่อหุ้มเซลล์อาจผ่านทาง microtubular และ microfilament elements ในไซโตพลาสซึม และการเข้าทำให้เกิดการปล่อยฮอร์โมน อาจใช้ cyclic AMP หรือโดยอาศัย Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ ภายในถุงเก็บฮอร์โมนมีทั้งเปปไทด์ส่วนเพิ่มเติมของ prohormone, เอ็นไซม์ที่ตัดโครงสร้างของ prohormone และฮอร์โมน จะถูกปล่อยออกมาพร้อมกัน

ส่วนการหลั่งของสเตียรอยด์ฮอร์โมน และฮัยดรอกซีสเตียรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งมีได้เก็บในถุง จะสามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกมาโดยวิธีการแพร่ธรรมดา (simple diffusion) อย่างไรก็ตามสเตียรอยด์ฮอร์โมนอาจจะถูกปล่อยโดยวิธี exocytosis ได้ด้วย



รูปที่ 1.7 การสร้าง การเก็บ และการหลั่งของเปปไทด์ (a) และสเตียรอยด์ฮอร์โมน (b)

: Nu. = nucleus, mRNA = messenger RNA, Rer. = rough endoplasmic reticulum, Mit. = mitochondria, Lys. = lysosome, Gol.com. = Golgi complex, Sec.gran. = secretory granule, Mi.tub. = microtubule, Exo.gran. = exocytotic granule, Mi.fil. = microfilament, chol. = cholesterol, Lip.dr. = lipid droplet, Ser. = smooth endoplasmic reticulum,

อัตราและลักษณะการหลั่งฮอร์โมน

การหลั่งของฮอร์โมนมีลักษณะดังนี้

1. อัตราการหลั่งขึ้นอยู่กับอัตราการสร้าง
2. ฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจะอยู่ในกระแสเลือดในรูปอิสระ (free form) หรือรวมกับสารอื่น (bound form) โดยที่จะเก็บสะสมไว้ในร่างกายเพียงเล็กน้อย
3. การหลั่งไม่จำเป็นต้องสม่ำเสมอหรือจำนวนคงที่ (not uniformed rate) อาจหลั่งออกมาเมื่อถูกกระตุ้น หรือตอบสนองต่อสารในเลือด หรืออาจจะหลั่งออกมาอย่างช้า (tonic)
4. หลั่งออกมามีลักษณะเป็นคลื่นหรือเป็นช่วงๆ (pulsatile หรือ episodic)
5. หลั่งเป็นวงจร (complicated cycle)
6. มีความผันแปรในรอบวัน (diurnal variation)

ความสมดุลของฮอร์โมนและการควบคุมการหลั่ง

ในสภาวะปกติ ร่างกายสามารถควบคุมปริมาณฮอร์โมน ให้อยู่ในภาวะสมดุล โดย

- การสร้าง และการหลั่งของฮอร์โมนขึ้นกับ สารต้นต่อ เอ็นไซม์ และฮอร์โมนอื่น
- การเปลี่ยนฮอร์โมนในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ เป็นฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ได้
- ควบคุมปริมาณโปรตีนที่เป็นตัวพาฮอร์โมน จากต่อมไร้ท่อไปยังเซลล์เป้าหมาย

- ควบคุมจำนวนตัวรับที่จำเพาะของฮอร์โมนที่เซลล์เป้าหมาย ซึ่งมักเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณฮอร์โมนลดต่ำกว่าปกติ (up regulation) และมักลดจำนวนลงเมื่อปริมาณฮอร์โมนเพิ่มสูงขึ้นกว่าระดับปกติ (down regulation)

- การทำลายฮอร์โมนที่เซลล์เป้าหมาย และอวัยวะอื่น
- การกำจัดฮอร์โมน

สาเหตุใดๆ ที่ทำให้ความสมดุลดังกล่าวเสียไป อาจนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของระบบต่อมไร้ท่อได้ อย่างไรก็ดี นอกจากการควบคุมปริมาณฮอร์โมนแล้ว การหลั่งของฮอร์โมนยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นอีกด้วย

ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่งฮอร์โมน ได้แก่

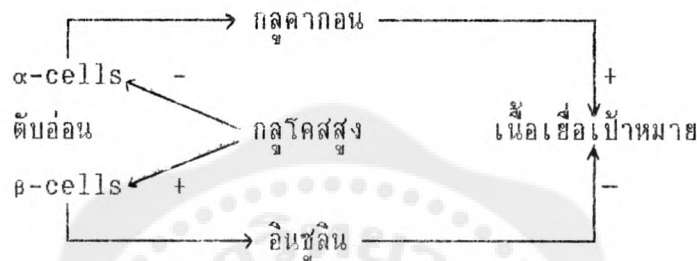
1. การเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมภายนอก ได้แก่ แสง, เสียง และความเครียด
2. การเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมภายใน ได้แก่ hypoglycemia, hypocalcemia และ bacterial endotoxin เป็นต้น
3. สิ่งกระตุ้นจากระบบประสาท
4. การควบคุมโดยระบบป้อนกลับ(feedback control) เป็นระบบการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพที่สุด มีทั้งการป้อนกลับแบบเสริม(positive feedback) และการป้อนกลับแบบยับยั้ง (negative feedback) ส่วนใหญ่เป็น negative feedback

กลไกการควบคุมแบบป้อนกลับ

ก. การควบคุมโดยระบบป้อนกลับแบบยับยั้ง (Negative Feedback Control)

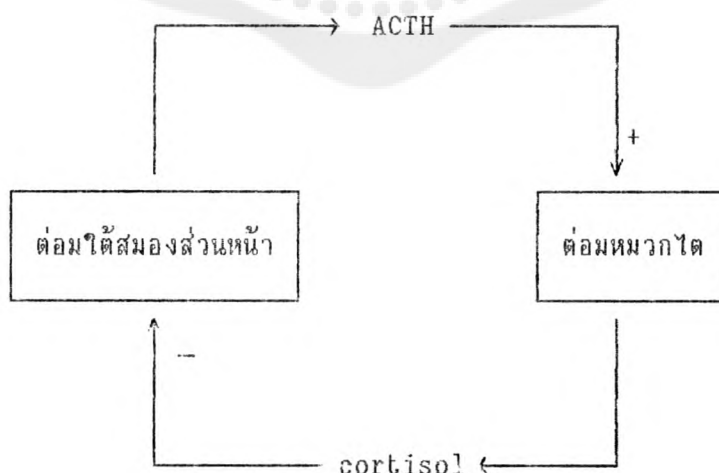
กลไกการควบคุมแบบยับยั้ง แบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ

1. แบบธรรมดา : ฮอร์โมนที่หลั่งออกมามีฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์ การตอบสนองของเซลล์จะมีผลกลับไปต่อมระงับการหลั่งฮอร์โมนนั้น เช่น ระดับกลูโคสในเลือดที่สูงขึ้นจะกระตุ้นตับอ่อนให้สร้างอินซูลิน อินซูลินทำให้น้ำตาลในเลือดเข้าเซลล์มากขึ้น ระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงจะกลับไปมีผลลดการหลั่งของอินซูลินต่อไป รูปที่ 1.8



รูปที่ 1.8 การควบคุมระบบป้อนกลับแบบธรรมดา

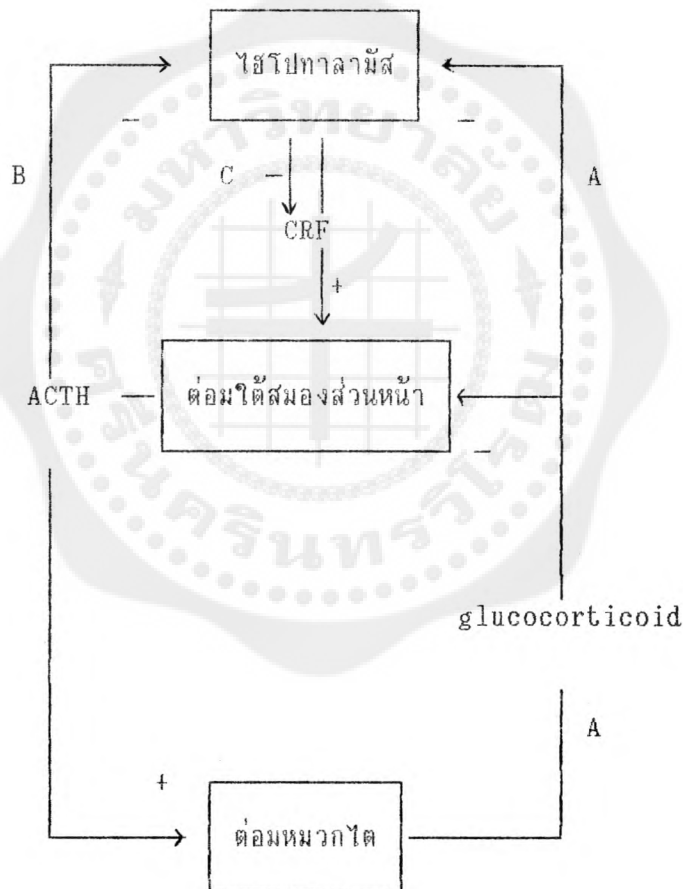
2. แบบต้องการต่อมสร้างฮอร์โมน : ฮอร์โมนส่วนมากต้องการต่อมไร้ท่ออื่นๆ เป็นตัวกลาง (intermediate) และต่อมไร้ท่อนั้นสร้างฮอร์โมนอีกชนิดหนึ่งขึ้นมา ซึ่งจะไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนต่อต่อมไร้ท่อเดิม เช่น ACTH ที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะไปออกฤทธิ์ที่ต่อมหมวกไต ส่วนนอกให้หลั่งคอร์ติซอลออกสู่กระแสเลือด คอร์ติซอลจะมีผลยับยั้งการหลั่งของ ACTH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า รูปที่ 1.9



รูปที่ 1.9 การควบคุมระบบป้อนกลับแบบต้องการต่อมสร้างฮอร์โมน

8. แบบซับซ้อน : การควบคุมแบบนี้จะเกี่ยวข้องกับไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ที่ประกอบด้วยกลไกควบคุมแบบยับยั้งนี้หลายช่วง เช่น การควบคุมการหลั่ง ACTH โดย CRF (รูปที่ 1.10)

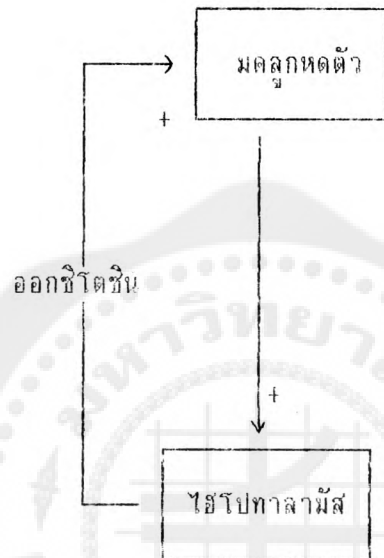
- long-loop negative feedback ได้แก่ ช่วงที่ glucocorticoid ไปมีผลยับยั้งที่ไฮโปทาลามัสโดยตรง
- short-loop negative feedback ได้แก่ ช่วงที่ glucocorticoid มีผลยับยั้งการหลั่ง ACTH ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า หรือ ACTH ไปมีผลโดยตรงยับยั้งที่ไฮโปทาลามัส
- ultrashort-loop negative feedback ได้แก่ ช่วงที่ CRF ที่สร้างขึ้นมาจากไฮโปทาลามัส อาจกลับไปยับยั้งสร้างตัวเอง



รูปที่ 1.10 การควบคุมระบบป้อนกลับแบบซับซ้อน A. long-loop feedback, B. short-loop feedback และ C. ultrashort-loop feedback

ข. การควบคุมโดยระบบป้อนกลับแบบเสริม (Positive Feedback Control)

ระบบการควบคุมชนิดนี้พบน้อย มีกลไกการควบคุมคือ เมื่อต่อมไร้ท่อหลั่งฮอร์โมนออกมา ฮอร์โมนนี้จะกลับไปเร่งให้ต่อมสร้างฮอร์โมนออกมาเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามการป้อนกลับแบบนี้จะคงอยู่ถึงระดับหนึ่งเท่านั้น เมื่อมีความเพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ฮอร์โมนนี้จะหยุดกระตุ้นต่อมนั้น ฮอร์โมนที่มีกลไกการควบคุมแบบนี้ได้แก่ เอสโตรเจน และ ออกซิโตซิน



รูปที่ 1.11 การควบคุมระบบป้อนกลับแบบเสริมของออกซิโตซินในระยะใกล้คลอด

ความเข้มข้นของฮอร์โมนในเลือด

ในกระแสเลือด สเตียรอยด์ฮอร์โมน และไทรอยด์ฮอร์โมนจะจับกับโปรตีนทันทีเมื่อออกจากเซลล์ จึงทำให้ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ (inactive) ฮอร์โมน ที่เกาะกับโปรตีนที่เป็นตัวพา (carrier protein) ทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บฮอร์โมน ชั่วคราวไม่ให้ถูกทำลายจากเอนไซม์ และถูกกำจัดออกเร็วเกินไป โปรตีนที่เป็นตัวพาที่สำคัญได้แก่อัลบูมิน (albumin) และ พรีอัลบูมิน (prealbumin) นอกจากนี้ ยังมีโปรตีนบางชนิดที่จะจับกับฮอร์โมนที่จำเพาะ เช่น thyroxine binding globulin, cortisol binding globulin และ sex hormone binding globulin เป็นต้น ส่วนโปรตีนฮอร์โมน และ catecholamines ในกระแสเลือดจะอยู่ในรูปอิสระ (free form) จึงถูกทำลายจากเอนไซม์ในเลือดได้อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไป โปรตีนฮอร์โมนในเลือด มีความเข้มข้นตั้งแต่ $1-100$ femtomole (10^{-15} mole) สเตียรอยด์ฮอร์โมน มีความเข้มข้นเป็น picomole (10^{-12} mole) ส่วน ฮอร์โมนไทรอยด์ มีความเข้มข้นเป็น micromole (10^{-6} mole)

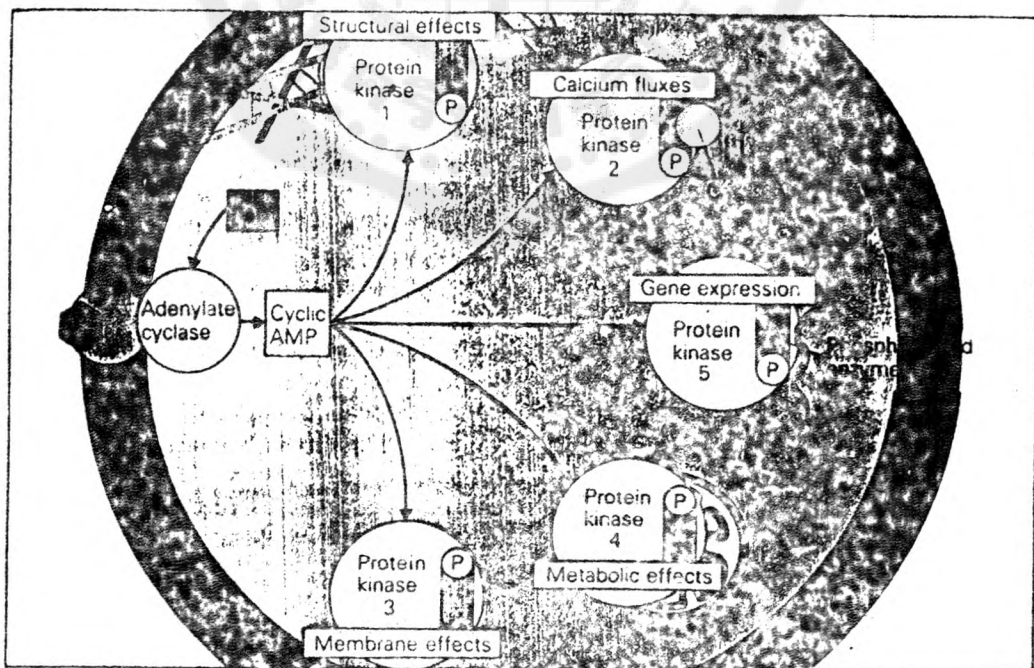
กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน

ผลของฮอร์โมน จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงความซึมอม (permeability) ของเยื่อหุ้มเซลล์, กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์, และกระตุ้นการทำงานของยีนภายในนิวเคลียส หรือเร่งกลไกพิเศษอื่นๆของเซลล์ โดยทั่วไปสรุปกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนได้เป็น 2 อย่างคือ อาศัยผู้สื่อข่าวกที่สอง (second messenger) เช่น cAMP, แคลเซียม (calcium) และ สารที่ได้จากการสลายฟอสโฟลิปิด (phospholipid) เป็นต้น พบได้ในฮอร์โมนพวกโปรตีน และ catecholamines ที่มีขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ พวกที่สองสามารถซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ไปมีผลที่โครโมโซม พบในสเตียรอยด์ฮอร์โมน และ thyroxine ฮอร์โมน

1. การออกฤทธิ์ผ่านผู้สื่อข่าวกที่สอง (second messenger)

1.1 cAMP

ฮอร์โมนหลายชนิดมีกลไกออกฤทธิ์โดยผ่าน cAMP เช่น ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, parathyroid hormone, glucagon, catecholamines, secretin และ ฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัส เป็นต้น เมื่อฮอร์โมนซึ่งเรียกว่าผู้สื่อข่าวกที่หนึ่ง (first messenger) จับกับตัวรับ (receptor) ที่จำเพาะบนเยื่อหุ้มเซลล์ จะเร่งให้เกิด adenylate cyclase (AC) ขึ้นภายในเยื่อหุ้มเซลล์ เอนไซม์นี้เมื่อก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ ATP เป็น cAMP (cyclic AMP หรือ 3',5' adenosine monophosphate) cAMP ซึ่งเป็น second messenger จะเป็นตัวเริ่มต้นให้เกิดการทำงานของเซลล์ต่อไปบางส่วนของ cAMP จะถูกทำลายโดย phosphodiesterase ที่เปลี่ยนเอนไซม์ภายในเซลล์ให้เป็น 5' AMP

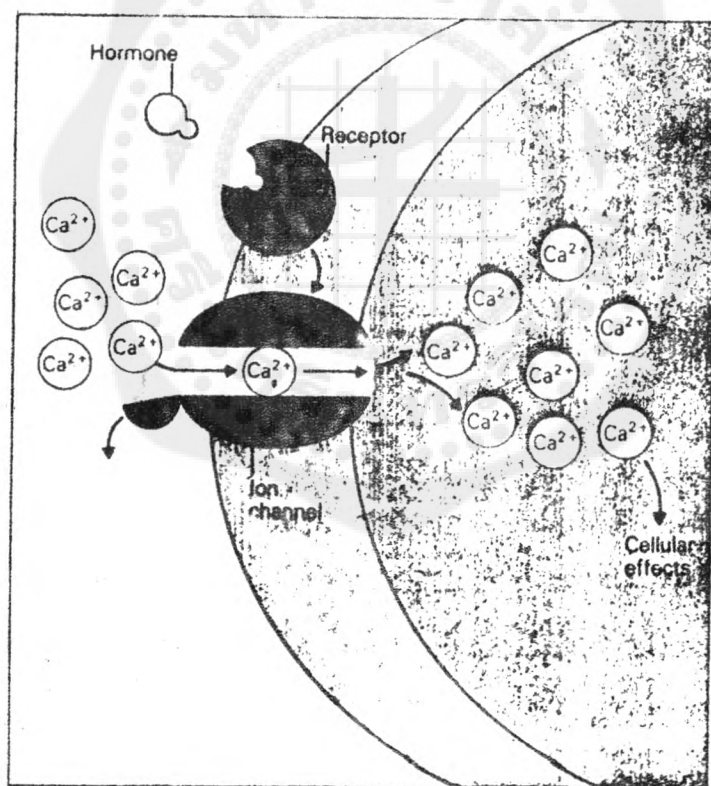


รูปที่ 1.12 กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนผ่าน cAMP

1.2 calcium ions และ calmodulin

การจับกันของฮอร์โมนกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ มีผลทำให้ calcium ions ผ่านเข้าเซลล์เพิ่มขึ้น การเปิดช่องทางผ่านของแคลเซียมอาจจะเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ หรือเป็นผลมาจากการจับกันของฮอร์โมนและตัวรับ ก็ได้

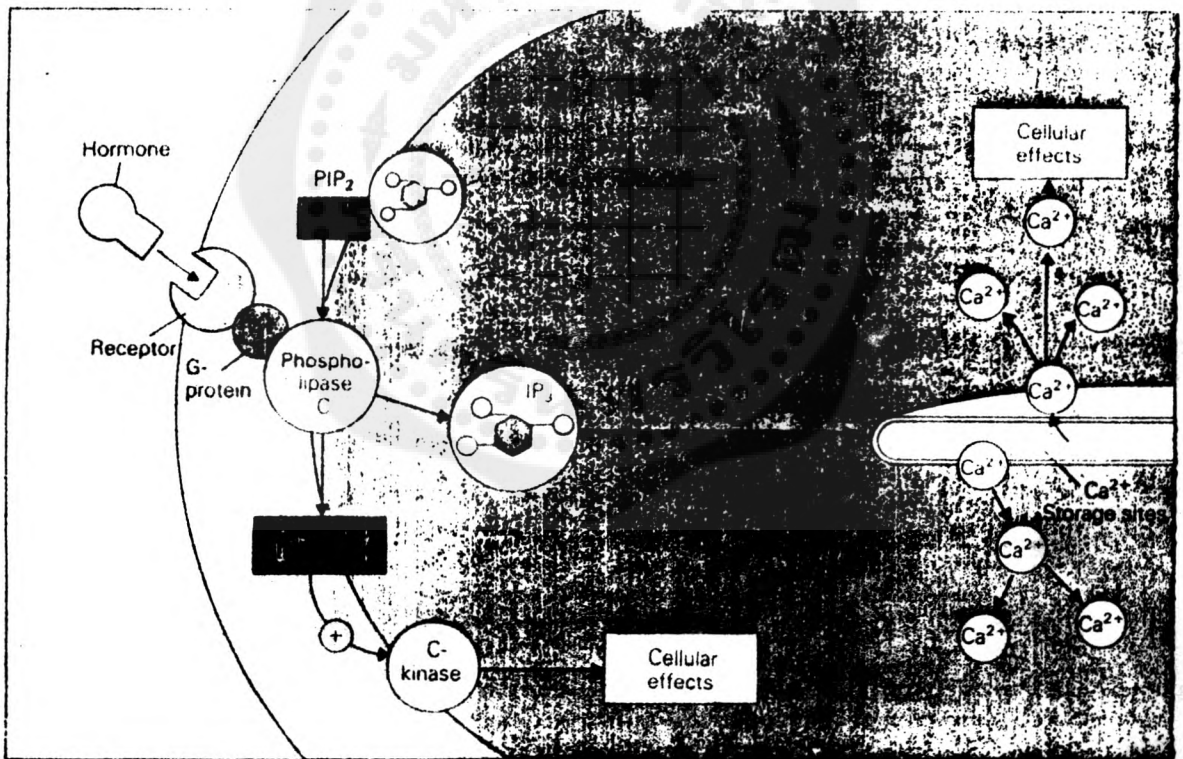
ภายในเซลล์ calcium ions จะจับกับ calmodulin ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีตำแหน่งจำเพาะสำหรับให้ calcium ions เข้าจับได้ 4 ตำแหน่ง การเข้าจับกันนี้จะทำให้รูปร่างของ calmodulin เปลี่ยนไป และเกิดการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในเซลล์เช่นเดียวกับผลของ cAMP แต่จะมีผลเร่งการทำงานของเอนไซม์ต่างชนิดกัน โดยเฉพาะกระตุ้น myosin kinase ซึ่งมีผลโดยตรงต่อไมโอซินทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ



รูปที่ 1.13 กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนผ่าน calcium

1.3 สารที่ได้รับการสลาย phospholipid

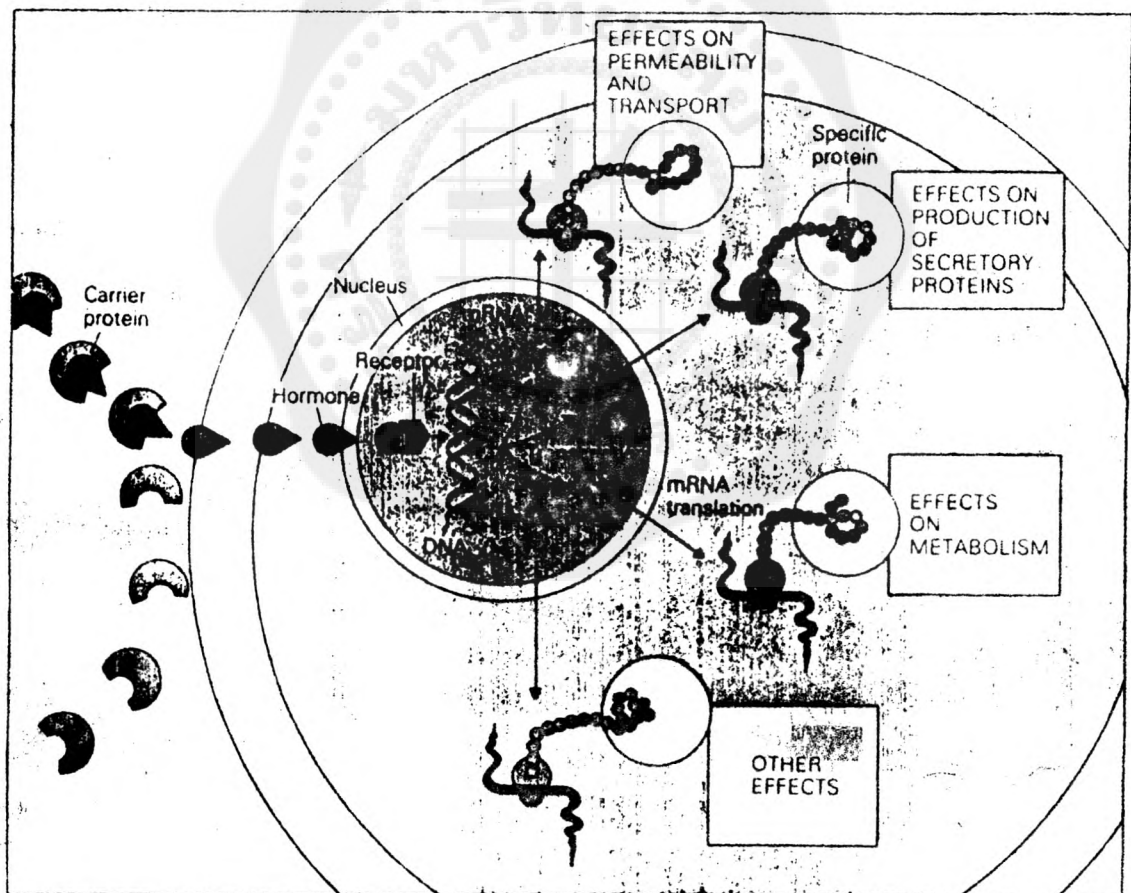
ฮอร์โมนบางชนิดเมื่อจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ จะมีผลกระตุ้น phospholipase C ให้ย่อย phospholipid ออกเป็นส่วนเล็กๆ ที่สำคัญได้แก่ inositol triphosphate และ diacylglycerol ที่ทำหน้าที่เป็นผู้สื่อสารที่สอง และมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่อไป เช่น inositol triphosphate ทำให้มีการเคลื่อนของ calcium ion ออกจาก mitochondria และ endoplasmic reticulum ในขณะเดียวกัน calcium ion มีผลต่อหดตัวของกล้ามเนื้อ และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ดังกล่าวยัง เกิดขึ้น diacylglycerol มีฤทธิ์กระตุ้น protein kinase C ซึ่งช่วยเพิ่มการตอบสนองของการปล่อย calcium ions ต่อการกระตุ้นของ inositol triphosphate นอกจากนี้ยังมีผลต่อการแบ่งเซลล์ และการเพิ่มจำนวนเซลล์ด้วย ฮอร์โมนที่มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นนี้พบในฮอร์โมนเพศและฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน และการเกิดปฏิกิริยาแพ้ นอกจากนี้กลไกความจำเพาะยังมีสารอื่นๆอีกหลายชนิด ที่ทำหน้าที่เป็นผู้สื่อสารที่สองในร่างกาย เช่น cGMP และ prostaglandins เป็นต้น



รูปที่ 1.14 กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนผ่าน inositol triphosphate (IP₃) และ diacylglycerol (DG)

2. การออกฤทธิ์โดยตรงที่อื่น

พาสเตอร์สเตียรอยด์ฮอร์โมนสามารถแพร่เข้าสู่เซลล์ จับกับตัวรับภายในไซโตพลาซึมเซลล์เป้าหมาย (cytosol receptor) การรวมกันนี้ทำให้เกิดการกระตุ้น (activated) หรือเปลี่ยนรูป (transformed) เป็น receptor-steroid complex ซึ่งมีความสามารถ (affinity) ในการจับกับตำแหน่งจำเพาะที่นิวเคลียส ภายในนิวเคลียส RS complex จะรวมตัวกับ acceptor protein ที่อยู่บน DNA และเป็นผลให้เกิดกระบวนการ transcription ซึ่งเคราะห์ mRNA, rRNA และ tRNA ในนิวเคลียส และเมื่อเข้าสู่ไซโตพลาซึม จะมีกระบวนการ translation เกิดขึ้น โดยเจ้า ribosome ให้สร้างโปรตีนเฉพาะขึ้นมาใหม่ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่แสดงฤทธิ์ของสเตียรอยด์ชนิดนั้นๆ



รูปที่ 1.15 กลไกการออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ฮอร์โมนโดยตรงที่อื่น

ส่วนการกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนชนิดต่างจากกลุ่มเอมีน และกลุ่มโปรตีนอื่นๆ ตรงที่ละลายในไขมันได้ ดังนั้นจึงมีลักษณะการออกฤทธิ์คล้ายกับสเตียรอยด์ โดยผ่านเข้าเซลล์ไปจับกับตัวรับ ซึ่งอาจอยู่บนโครโมโซมในนิวเคลียส แล้วทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของยีน

ผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมน

ฮอร์โมนทำหน้าที่หลักสำคัญ 4 ประการคือ

1. ควบคุมการเจริญเติบโตและพัฒนาของร่างกายและจิตใจ ควบคุมการสืบพันธุ์ และการพัฒนาพฤติกรรมทางเพศ
2. รักษาสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย โดยการควบคุมและรักษาความสมดุลของน้ำ และอิเล็กโทรไลต์, ความดันเลือด และ อัตราการเต้นของหัวใจ เป็นต้น
3. ควบคุมการใช้พลังงาน โดยทำหน้าที่ทั้งสร้างเสริม (anabolism) และการแยกสลาย (catabolism) พลังงานต่างๆ
4. ควบคุมปฏิกิริยาตอบสนองต่อความผันแปรอย่างรุนแรงของสภาพแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อร่างกาย

การทำลายและการกำจัดฮอร์โมน

ฮอร์โมนอาจจะถูกทำลายทันทีที่เซลล์เป้าหมายเมื่อออกฤทธิ์ หรือที่ไต และตับ การเป็นสารที่สามารถละลายในน้ำได้ แล้วจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะต่อไป ส่วนสเตียรอยด์ฮอร์โมนมักจะจับกับกลูโคโรไนด์ (glucoronide) หรือ ซัลเฟต (sulfate) โดยกระบวนการคอนจูเกชัน (conjugation) ได้ สารที่ละลายน้ำได้ และจะถูกขับออกมาพร้อมปัสสาวะ บางส่วนที่ไม่ละลายน้ำ จะถูกขับออกทางน้ำดีและทางอุจจาระ

ความผิดปกติของฮอร์โมน

แบ่งออกได้ 6 ลักษณะคือ

1. การสร้างน้อยกว่าปกติ หรือไม่มีเลย อาจมีสาเหตุมาจากไม่มีต่อมสร้างฮอร์โมน เช่น sublingual thyroid และ gonadal dysgenesis หรืออาจมีต่อมแต่ขาดเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์ฮอร์โมน เช่น congenital goiter, congenital adrenal hyperplasia
2. ฮอร์โมนมากเกินไป จากมีสาเหตุจากเนื้องอก เช่น Cushing's syndrome และ Graves' disease
3. การสร้างฮอร์โมนที่ผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดจากการกลายของยีน (mutation) หรือเกิดจากยีนที่กำกับโครงสร้างของฮอร์โมนอาจมีพยาธิสภาพ

4. การต้านทานต่อฤทธิ์ของฮอร์โมน เกิดจากความพิการทางพันธุกรรม (hereditary defects) เช่น การต้านทานแอนโดรเจนในกลุ่มอาการ testicular feminization และการต้านทานอินซูลินในคนอ้วน

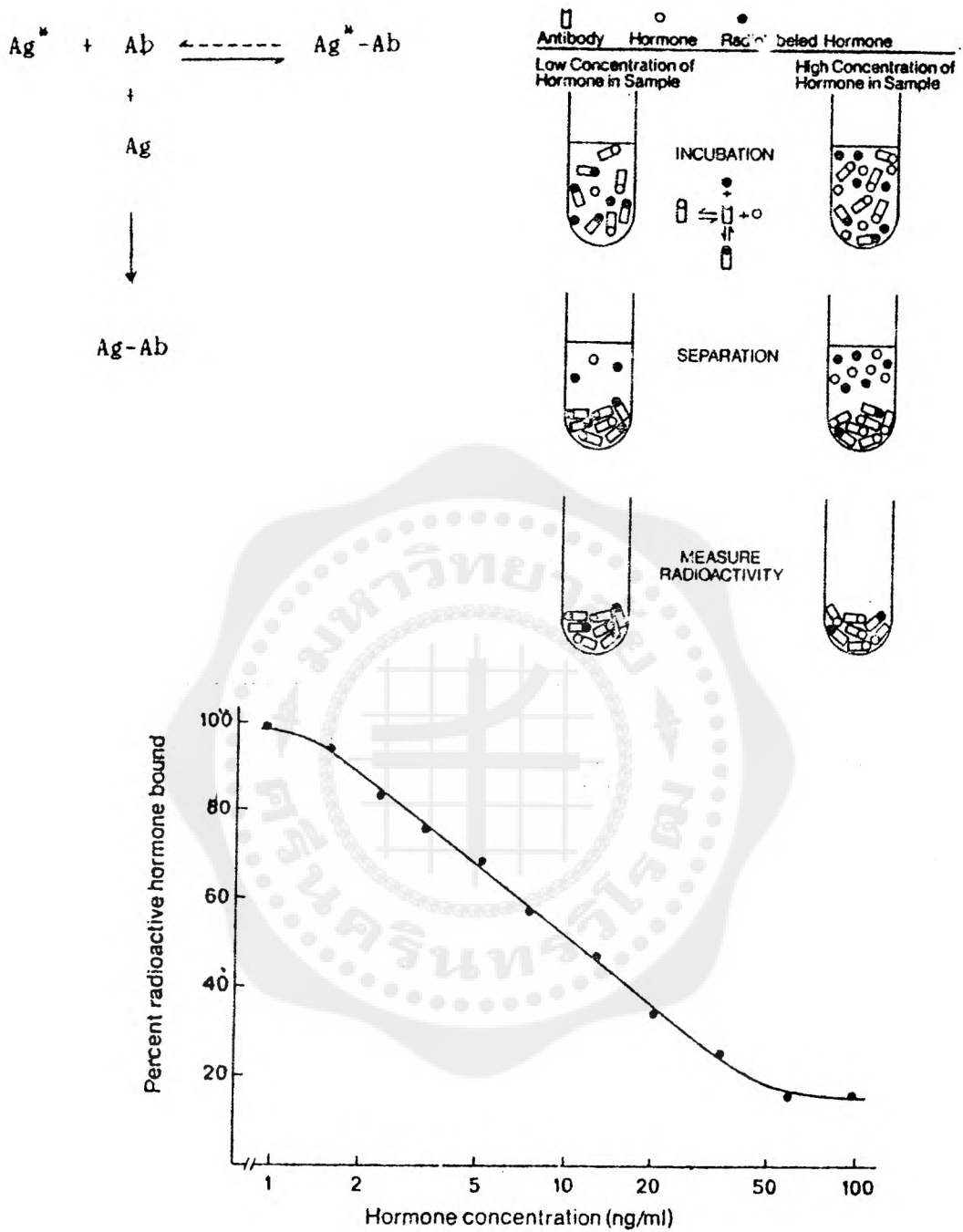
5. ความผิดปกติเกี่ยวกับการขนส่ง และเมตาบอลิซึมของฮอร์โมน โดยทั่วไปไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพ เพราะระบบป้อนกลับสามารถชดเชย

6. ความผิดปกติรวมๆกัน ได้แก่ ความผิดปกติเกี่ยวกับ hypo- hyperfunction ของต่อมหลายๆต่อม จนกลายเป็นกลุ่มอาการ (syndrome)

การวัดปริมาณของฮอร์โมน

เนื่องจากปริมาณของฮอร์โมนในเลือดมีปริมาณต่ำมาก ดังนั้นวิธีการวัดปริมาณฮอร์โมนจึงจำเป็นต้องมีความไว ความแม่นยำ และความถูกต้องสูง วิธีการวัดปริมาณฮอร์โมนที่นิยมนำมาใช้ได้แก่ วิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพ (bioassay) เป็นการวัดการตอบสนองของร่างกายต่อการได้รับฮอร์โมนนอกจากนี้ยังมีวิธีอื่นซึ่งเป็นการวัดทางอิมมูน (immune) ได้แก่ radioimmunoassay (RIA), immunoradiometric assay (IRMA) และ enzyme-linked immunosorbent assay การวัดปริมาณฮอร์โมนโดยวิธีนี้อาจจะไม่เท่ากับการวัดทางชีวภาพก็ได้

หลักการวัดฮอร์โมนโดยวิธี RIA คือการติดฉลากฮอร์โมนจำนวนหนึ่งด้วยสารรังสี (Ag^*) เช่น 3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{125}I และ ^{131}I เป็นต้น ใส Ag^* ในสารละลายที่ประกอบด้วยแอนติบอดี (Ab) และ ฮอร์โมนมาตรฐานที่ไม่ได้ติดฉลากด้วยสารรังสี (Ag) ที่ทราบจำนวนแน่นอนจะได้สารประกอบ Ag^*-Ab และ $Ag-Ab$ เกิดขึ้น เมื่อถึงภาวะสมดุล แยกฮอร์โมนอิสระออกบางส่วนที่ได้ไปตรวจวัดปริมาณรังสี เมื่อเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ Ag จะได้ความสัมพันธ์ระหว่างสารเชิงซ้อน $Ab-Ag$ ต่อ Ag อิสระ (B/F) กับความเข้มข้นของ Ag ซึ่งใช้เป็นกราฟมาตรฐานในการตรวจวัดหาปริมาณฮอร์โมนตัวอย่างต่อไป



รูปที่ 1.16 หลักการวัดปริมาณฮอร์โมนโดยวิธี radioimmunoassay (RIA)

การวัดปริมาณฮอร์โมนโดยวิธี IRMA ใช้หลักการเดียวกับ RIA ต่างกันที่ติดฉลากให้กับ Ab ส่วน ELISA จะใช้ปฏิกิริยาจำเพาะของเอนไซม์ทำให้เกิดสีเพื่อให้ง่ายต่อการวัดได้ง่ายขึ้น

การวัด metabolic clearance rate ของฮอร์โมน

ระดับความเข้มข้นของฮอร์โมนในกระแสเลือดจะขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างประการคือ อัตราการหลั่ง และอัตราการหายไปของฮอร์โมนจากกระแสเลือด อัตราการหายไปของฮอร์โมนจากกระแสเลือด หรือ metabolic clearance rate เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น ถูกทำลายโดยเนื้อเยื่อ, ฮอร์โมนจับกับเนื้อเยื่อ, ถูกกำจัดออกโดยตับแล้วออกทางน้ำดี และถูกกำจัดโดยไตแล้วขับออกทางปัสสาวะ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในบางกรณีอาจพบว่าค่า metabolic clearance rate ต่ำ แต่ปริมาณฮอร์โมนยังหมุนเวียนในร่างกายในขนาดสูง เช่น ปริมาณสเตียรอยด์ฮอร์โมนสูงในผู้ที่ปัสสาวะเป็นต้น เนื่องกระบวนการ conjugationบกพร่อง เป็นต้น การหายไปของฮอร์โมนจากพลาสมา เป็นจำนวนฮอร์โมนที่หายไปต่อมิลลิลิตรของพลาสมาต่อนาที หาได้จาก rate of disappearance ของฮอร์โมนจากพลาสมาต่อนาที และความเข้มข้นของฮอร์โมนต่อมิลลิลิตรของพลาสมา ดังสูตร

$$\text{Metabolic clearance rate} = \frac{\text{Rate of disappearance of hormone from the plasma}}{\text{Concentration of hormone in each milliliter of plasma}}$$

การวัด clearance rate หาได้จากการ infuse ฮอร์โมนบริสุทธิ์ที่ติดฉลากด้วยสารรังสีเข้ากระแสเลือดในอัตราที่คงที่ จนกระทั่งความเข้มข้นของสารรังสีในพลาสมาเข้าสู่ภาวะสมดุล (steady state) ณ จุดนี้ rate of disappearance ของฮอร์โมนที่ติดฉลากด้วยสารรังสีจากพลาสมา จะเท่ากับอัตรา infusion ในขณะเดียวกันจะสามารถวัดความเข้มข้นของฮอร์โมนในพลาสมา ณ จุดนี้ได้ด้วย ซึ่งนำมาคำนวณหาค่า clearance rate ได้จากการแทนค่าในสูตร

การวัดอัตราการหลั่งฮอร์โมน

การวัดอัตราการหลั่งฮอร์โมนสามารถวัดได้ง่าย จากการวัดความเข้มข้นของฮอร์โมนในพลาสมาโดยวิธี RIA ค่า metabolic clearance rate จะได้อัตราการสร้างฮอร์โมน ณ ภาวะสมดุลนั้นๆ อย่างไรก็ตามการสร้างฮอร์โมนจะเพิ่มขึ้นและลดลงเร็วมาก การวัดอัตราการเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมน สามารถทำได้จากการวัดปริมาณฮอร์โมนในเส้นเลือดแดง ที่เข้าต่อม เส้นเลือดดำที่ออกจากต่อม และอัตราการไหลของเลือดในต่อม จะได้อัตราการหลั่งฮอร์โมนเท่ากับ อัตราการไหลของเลือด % (ปริมาณฮอร์โมนในเส้นเลือดดำ - ปริมาณฮอร์โมนในเส้นเลือดแดง) การวัดอัตราการหลั่งนี้ค่อนข้างจะยุ่งยาก จึงมักใช้วัดในฮอร์โมนจำเพาะที่สร้างออกมาจากต่อมได้เสมอ และต่อมหมวกไต

ตำราและเอกสารอ้างอิง

- Ganong WF. Review of Medical Physiology. 13thed., U.S.A. :
Appleton & Lange, 1987 .
- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8thed.,
Philadelphia: W.B. Saunder Company, 1991 .
- Griffin JE and Ojeda SR. Textbook of Endocrine Physiology. New
York : Oxford University Press, 1988 .
- Hedge GA, Colby HD and Goodman RL. Clinical Endocrine Physiology.
Philadelphia : W.B. Saunder Company, 1987 .
- O'Riordan FLH, Malan PG and Gould RP. Essentials of Endocrinology.
Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1982 .
- Tepperman J and Tepperman HM. Metabolic and Endocrine Textbook. 5th
ed., U.S.A.: Year Book Medical Publishers Inc., 1987.

ไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง (HYPOTHALAMUS AND PITUITARY GLAND)

วัตถุประสงค์ :

เมื่อได้ศึกษาเรื่องนี้แล้วสามารถ

บอกตำแหน่งและความสำคัญของไฮโปทาลามัส

บอกชนิด releasing และ inhibiting hormones ที่สังเคราะห์จากไฮโปทาลามัส

อธิบายถึงหน้าที่และผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมน ที่สังเคราะห์จากไฮโปทาลามัส

บอกตำแหน่งของต่อมใต้สมอง และความแตกต่างระหว่างต่อมใต้สมองส่วนหน้าและส่วนหลัง

บอกชนิดของฮอร์โมนที่สังเคราะห์จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าและส่วนหลัง

อธิบายถึงผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมนที่สังเคราะห์จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าและส่วนหลัง

อธิบายถึงพยาธิสภาพที่เกิดจากความผิดปกติของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าและส่วนหลัง

เนื้อเรื่อง :

ไฮโปทาลามัส

ฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัส

Thyrotrophin Releasing Hormone

Gonadotrophin Releasing Hormone หรือ

Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Somatostatin

Prolactin Inhibiting Factor และ

Prolactin Releasing Factor

ต่อมใต้สมอง

ต่อมใต้สมองส่วนหน้า

- Growth Hormone

- Prolactin

- Thyroid Stimulating Hormone

Gonadotrophin

Adrenocorticotrophic Hormone

Melanocyte-Stimulating Hormone

ความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน

ต่อมใต้สมองส่วนหลัง

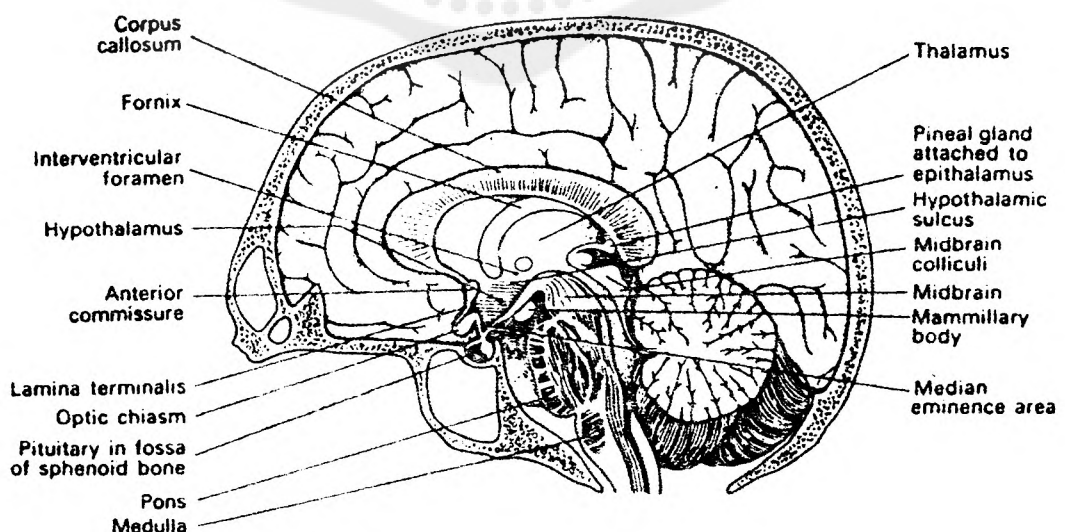
Antidiuretic Hormone

Oxytocin

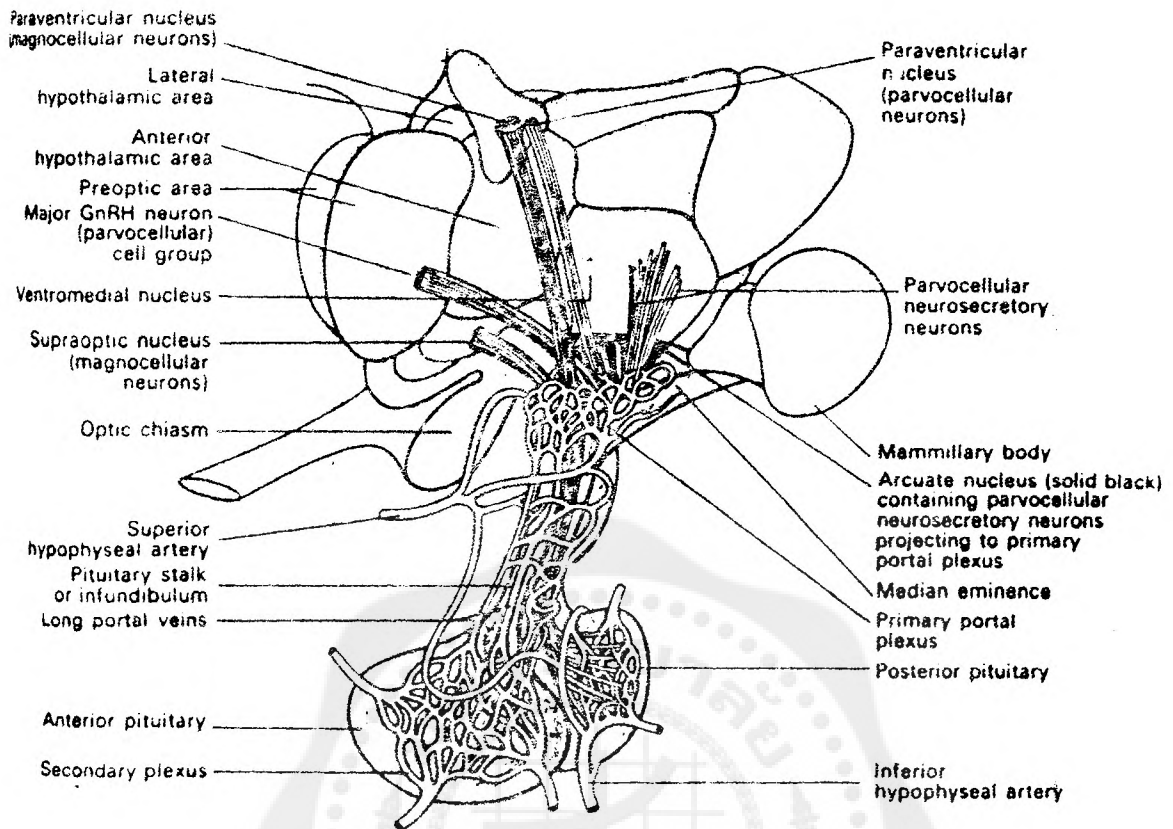
ความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน

ไฮโปทาลามัส

ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) เป็นส่วนเล็กๆ ของ diencephalon (ดูรูปที่ 2.1) ทำหน้าที่เป็นสื่อกลาง ประสานการทำงานระหว่างระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) กับต่อมไทรอยด์ และทำหน้าที่ติดต่อสัมพันธ์กับส่วนอื่นๆ ของสมอง ส่วนบนของไฮโปทาลามัส ติดกับ ต่อมไทมัส(thymus) ด้านหน้าติดกับ optic chiasma ด้านข้างติดกับ sulci และ temporal lobe ด้านหลังติดกับ mammillary body ด้านฐานมีลักษณะกลมเรียบ เรียกว่า tuber cinereum และมีก้าน (pituitary stalk หรือ infundibulum) ต่อดูออกมาจากส่วนกลาง เรียกว่า median eminence



รูปที่ 2.1 ภาพแสดงตำแหน่งของไฮโปทาลามัส (sagittal section)



รูปที่ 2.2 ไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมอง

ฮอร์โมนจากไฮโปทาลามัส

ไฮโปทาลามัสทำหน้าที่หลั่ง releasing factor และ inhibiting factor ออกมาสู่ median eminence ฮอร์โมนเหล่านี้จะถูกส่งผ่านโค่นเส้นเลือด hypophyseal portal vessel เข้าสู่ต่อมใต้สมอง เพื่อควบคุมการสร้าง และการหลั่งฮอร์โมน (trophic hormone) จากต่อมใต้สมอง การหลั่ง releasing factor และ inhibiting factor จากไฮโปทาลามัส ถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง และต่อมไร้ท่ออื่นๆ กลไกการควบคุมมีทั้งป้อนกลับแบบเสริม (positive feedback) และ ป้อนกลับแบบยับยั้ง (negative feedback) และ ครบทั้ง 3 ระดับ คือ long, short และ ultrashort loop feedback ดูรายละเอียดในบทที่ 1 นอกจากนี้ ไฮโปทาลามัสยังมีความสัมพันธ์อย่างซับซ้อนกับระบบประสาท สารสื่อประสาท (neurotransmitter) จากระบบประสาทส่วนกลาง ที่พบว่า มีผลควบคุมการทำงานของไฮโปทาลามัส ได้แก่ dopamine, norepinephrine, serotonin และ gamma aminobutyric acid (GABA) เป็นต้น สัญญาณต่างๆ ที่ไฮโปทาลามัสได้รับจากสมอง เช่น ความเจ็บปวด ความตื่นตัว ความร้อน-เย็น แสงสว่าง ปริมาณของฮอร์โมน และอิเลคโตรไลต์ ล้วนส่งผลกระทบต่อ หรือ ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองทั้งสิ้น

ตารางที่ 2.1 Releasing Hormone และ Inhibiting Hormone จากไฮโปทาลามัส
ที่ควบคุมต่อมใต้สมองส่วนหน้า

Hypothalamic Hormones	Effect on Anterior Pituitary
Corticotrophin-releasing hormone (CRH)	+ ACTH
Thyrotrophin-releasing hormone (TRH)	+ TSH
Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)	+ LH and FSH
Somatostatin	- GH
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	+ GH
Prolactin-releasing hormone (PRH)	+ Prolactin
Prolactin-inhibiting hormone (PIH)	- Prolactin

+ Stimulates hormone secretion, - Inhibits hormone secretion

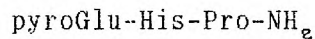
ฮอร์โมน ที่สำคัญหลังจากไฮโปทาลามัส (ฮอร์โมนที่ทราบโครงสร้างทางเคมีแล้ว จะเรียกว่า hormone ส่วน ฮอร์โมนที่ยังไม่ทราบ จะเรียกว่า factor) ได้แก่

Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH)

TRH เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 ตัว (tripeptide) ดังรูป 2.3 เนื่องจากมีโมเลกุลเล็ก จึงสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร ได้ในรูปของ biologically active form การสังเคราะห์ของ TRH ถูกควบคุมด้วยกลไกการป้อนกลับของฮัยรอกซ์ฮอร์โมน ฤทธิ์ของ TRH ต่อ TSH ที่ต่อมใต้สมอง สามารถถูกยับยั้งด้วยโดปามีน (dopamine) และ โซมาโตสแตติน (somatostatin)

หน้าที่สำคัญของ TRH มี ดังนี้

- กระตุ้นการหลั่ง thyroid stimulating hormone (TSH)
- กระตุ้นการหลั่ง prolactin (PRL)
- กระตุ้นการหลั่ง growth hormone (GH) ในผู้ป่วยที่เป็น acromegaly
- กำหนดหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท ควบคุมพฤติกรรม และการทำงานของระบบประสาท



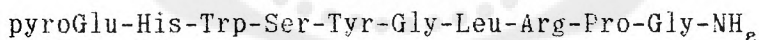
รูปที่ 2.3 โครงสร้างของ TRH

Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) หรือ

Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)

GnRH หรือ LHRH เป็นเปปไทด์ที่ถูกตัดหมู่ไฮดรอกซิลออก (decapeptide) มี pyroglutamic acid residue ตรงปลายเช่นเดียวกับ TRH ดังรูปที่ 2.4 สามารถตรวจวัดได้ในเลือดช่วง midcycle ระหว่างที่มี LH surge ในรอบเดือนของผู้หญิง GnRH หรือ LHRH มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง LH และ FSH จากต่อมใต้สมอง มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ estrus, menstrual cycle และมีอิทธิพลทำให้เกิดการตกไข่ (ovulation)

การหลั่งของ GnRH ถูกควบคุมจาก LH และ FSH จากต่อมใต้สมอง และสเต็มเซลล์ฮอร์โมนจากรังไข่ โดยเฉพาะ 17 β -estradiol จะมีผลยับยั้งการหลั่ง gonadotrophin (LH และ FSH) ที่ต่อมใต้สมอง ในระหว่างรอบประจำเดือน เว้นแต่ในช่วงก่อนตกไข่ การเพิ่มสูงขึ้นของทั้ง LH และ FSH จะถูกกระตุ้นด้วย positive feedback ซึ่งกลไกเหล่านี้มีผลต่อการตอบสนองของต่อมใต้สมองต่อการหลั่งของ GnRH ทั้งสิ้น นอกจากนี้ยังมีสารสื่อประสาทบางชนิด ที่มีผลต่อการหลั่งของ GnRH ด้วย เช่น noradrenaline และ acetylcholine มีผลกระตุ้น GnRH แต่ serotonin มีผลยับยั้ง เป็นต้น สำหรับในผู้ชาย เทสโทสเตอโรนสามารถยับยั้งการหลั่งของ GnRH ได้เช่นกัน



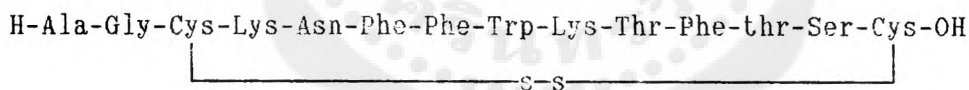
รูปที่ 2.4 โครงสร้างของ GnRH

Somatostatin

somatostatin ประกอบด้วยเปปไทด์ 14 ตัว มีสะพานไดซัลไฟด์ (disulfide bridge) เชื่อม cystine ตำแหน่งที่ 3 กับ 14 ในร่างกายสามารถพบ somatostatin ได้มากที่ไฮโปทาลามัส ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมอง เนื่องจากพบว่า somatostatin มีผลยับยั้งการหลั่ง growth hormone จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างว่า somatotrophin releasing-inhibiting factor (SRIF) นอกจากนี้ D-cells ของตับอ่อน, epithelium ของระบบทางเดินอาหาร และ parafollicular cells ของต่อมธัยรอยด์ ยังสามารถสร้าง และหลั่ง somatostatin และออกฤทธิ์ต่อเซลล์ข้างเคียง ได้ด้วย somatostatin ที่สร้างจากไฮโปทา

ลามีจะถูกนำจาก median eminence ไปสู่ ต่อมใต้สมอง โดยระบบเส้นเลือด hypothalamic-hypophyseal portal vessel ต่อไป somatostatin มีฤทธิ์ดังนี้

1. ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่
 - ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง : TSH และ GH
 - ฮอร์โมนจากทางเดินอาหาร: แกสตริน (gastrin), ซีครีติน (secretin), gastric inhibitory peptide (GIP), cholecystokinin, โมทีลิน (motilin), เอ็นเทอโรกลูคา곤 (enteroglucagon) และ vasoactive intestinal peptide (VIP)
 - ฮอร์โมนจากตับอ่อน : อินซูลิน (insulin), กลูคาгон (glucagon)
 - ฮอร์โมนจากไต : เรนิน (renin)
 2. ยับยั้งการทำงานของระบบย่อยอาหาร : ยับยั้งการหลั่งกรดเกลือ และเอนไซม์จากกระเพาะอาหาร, ยับยั้งการทำให้กระเพาะอาหารว่าง, ยับยั้งการหลั่งไบคาร์บอเนต และเอนไซม์จากตับอ่อน, ยับยั้งการดูดซึมกลูโคสและการบีบตัวของลำไส้ และลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกระเพาะอาหารและลำไส้
 3. มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง: ทำให้มีอาการสงบ (sedation) ลดการทำงานของสมอง สูญเสียการทำงานของระบบประสาทมอเตอร์ (motor coordination)
- somatostatin มีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการไปลดระดับ cAMP ของเซลล์ เป็นที่น่าสนใจที่ไม่พบตัวรับที่เชื่อมกับเซลล์เลย อย่างไรก็ตาม พบว่าในเซลล์จะมีโปรตีนที่สามารถจับกับฮอร์โมนนี้ได้



รูปที่ 2.5 โครงสร้างของ somatostatin

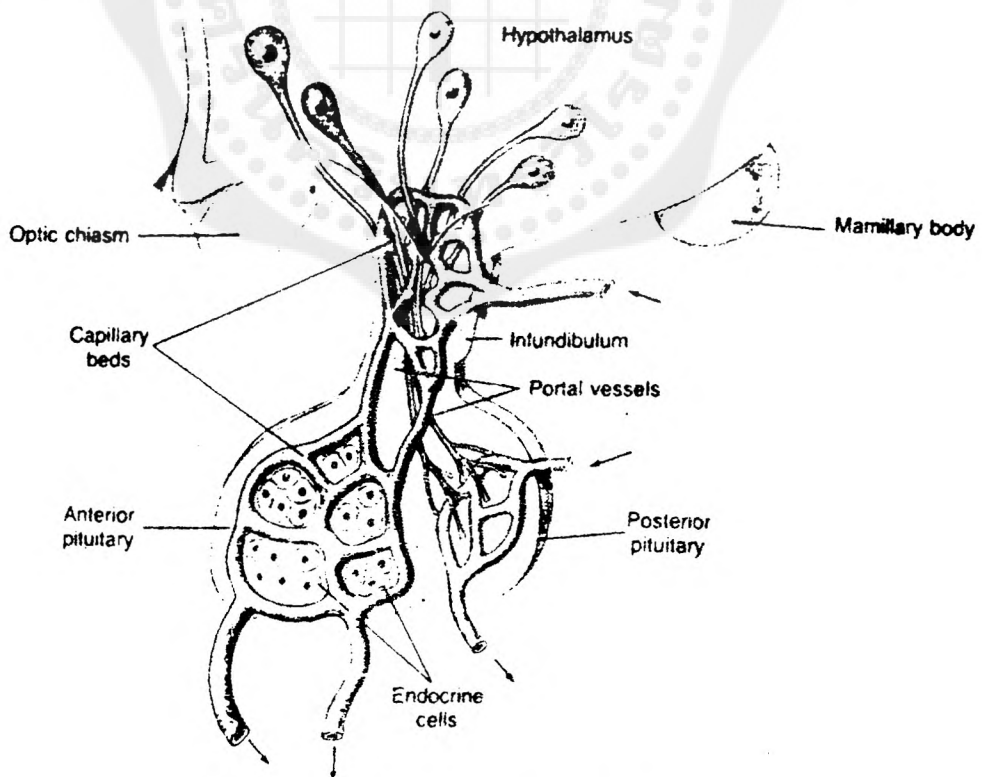
Prolactin Inhibiting Factor (PIF) และ Prolactin Releasing Factor (PRF)

ทั้ง PIF และ PRF ทำหน้าที่ปรับและควบคุมการหลั่งโปรแลคติน (prolactin, PRL) จากต่อมใต้สมอง โดยที่ PIF จะมีบทบาทที่เด่นชัดมากกว่า ในปัจจุบันเชื่อว่า PIF คือ dopamin นอกจากนี้ยังมีสารสื่อประสาทบางชนิดทำหน้าที่เป็น PIF เช่น gamma-aminobutyric acid (GABA) และ GnRH-associated peptide (GAP) เป็นต้น ส่วน PRF นั้นยังไม่ได้ระบุแน่ชัดว่าเป็นสารสื่อประสาทประเภทใด แต่มีฮอร์โมนหลายชนิดที่มีฤทธิ์เป็น PRF เช่น TRH, vasoactive intestinal peptide (VIP) และเอสโตรเจน เป็นต้น

ต่อมใต้สมอง

ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) มีชื่ออีกอย่างหนึ่งว่า hypophysis เป็นต่อมขนาดเล็ก มีรูปร่างกลมหรือไข่ กว้างประมาณ 1.5 ซม. ยาวประมาณ 1.0 ซม.หนักประมาณ 500 มก. ฝังอยู่ในแอ่งกระดูก sphenoid ในส่วนฐานของสมองที่เรียกว่า sella turcica (hypophysial fossa) เหนือ sphenoid sinus และมีก้านเชื่อมต่อด้วยไฮโปทาลามัสด้วย hypophyseal stalk

ต่อมใต้สมองเจริญมาจากเนื้อเยื่อบุผิว (epithelial tissue) ที่ต่างกัน ส่วนหน้าของต่อมใต้สมองเจริญมาจาก Rathke's pouch ที่เป็นส่วนหนึ่งของ pharyngeal epithelium ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อเอนโดเธลิยม (endothelial tissue) ดังนั้นเซลล์จึงมีลักษณะเป็น epithelial สำหรับส่วนหลัง เป็นส่วนที่ขึ้นออกมาจากไฮโปทาลามัส ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อเอ็กโตเดิร์ม (ectoderm tissue) เซลล์ส่วนใหญ่จึงมีลักษณะของ glial-type cell ต่อมใต้สมองมีเส้นเลือดมาเลี้ยง 2 ชุด ชุดแรกมาจาก inferior hypophyseal artery (เป็นสาขาของ internal carotid artery) แล้วก่อตัวเป็น capillary sinusoids เลี้ยงรอบๆ secretory cells อีกชุดหนึ่งรับเลือดจาก superior hypophyseal artery ไปเลี้ยง median eminence ทั้งสองชุดไปเชื่อมกับหลอดเลือด hypophyseal portal system ที่ผ่านมายัง hypophysial (pituitary) stalk ซึ่งเป็นทางติดต่อระหว่างไฮโปทาลามัสกับต่อมใต้สมองส่วนหน้า



รูปที่ 2.6 ต่อมใต้สมองและระบบเส้นเลือด

ต่อมใต้สมอง ทำหน้าที่สร้าง และหลั่ง trophic hormone ที่สำคัญ เพื่อควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่ออื่นๆของร่างกาย เพื่อประสานการทำงานของต่อมไร้ท่อต่างๆ และยังทำหน้าที่ติดต่อกับสัญญาณจากสมองส่วนกลาง (CNS) โดยผ่านจากไฮโปทาลามัสด้วย ดังนั้นจึงอาจเรียกต่อมใต้สมองว่าเป็น "concert master of endocrine orchestra" สามารถแบ่งต่อมใต้สมองออกเป็น 2 ส่วนอย่างชัดเจน คือ ต่อมส่วนหน้า (anterior) มีหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อทำหน้าที่สร้างและหลั่งฮอร์โมนหลายชนิด ออกมาควบคุมการทำงานของร่างกาย จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า adenohypophysis และ ต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior) ไม่ได้เป็นท่สร้างฮอร์โมน แต่ทำหน้าที่เก็บและหลั่งฮอร์โมนที่สร้างจากไฮโปทาลามัส โดยมีไฮโปทาลามัสเชื่อมติดต่อระหว่าง หลั่งที่สร้างจากไฮโปทาลามัส ถึงแหล่งเก็บ ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลัง เรียกต่อมส่วนนี้ อีกอย่างว่า neurohypophysis ระหว่างต่อมใต้สมองทั้งสองส่วน จะอีกส่วนหนึ่งที่เกือบจะไม่มีเส้นเลือดเลย เรียกว่า pars intermedia ซึ่งในคนมีขนาดเล็กมากและยังไม่ทราบหน้าที่ชัดเจน แต่พบว่าในสัตว์ชั้นต่ำมีขนาดใหญ่ ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนบางชนิดได้ เช่น ในสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำทำหน้าที่สร้าง melanocyte stimulating hormone

ต่อมใต้สมองส่วนหน้า

ฮอร์โมนเกือบทั้งหมดของต่อมใต้สมอง สร้างและหลั่งออกมาจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งถูกควบคุมด้วย hypothalamic releasing และ inhibiting hormones (factors) ที่สร้างในไฮโปทาลามัสแล้วหลั่งออกสู่ median eminence และถูกส่งต่อไปยังต่อมใต้สมองส่วนหน้าทางเส้นเลือด hypothalamic - hypophysial portal vessels (ส่วนต่อมใต้สมองส่วนหลังถูกควบคุมด้วยไฮโปทาลามัสโดยตรงจากไฮโปทาลามัส ซึ่งสัญญาณที่ถ่ายทอดมาจากไฮโปทาลามัสเป็นส่วนหนึ่งของ limbic system) ไฮโปทาลามัสจะรับทั้งข่าวสารที่เป็น neural และ hormonal และมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่อ และ ประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) ซึ่งมีความสำคัญต่อการควบคุม neuroendocrine

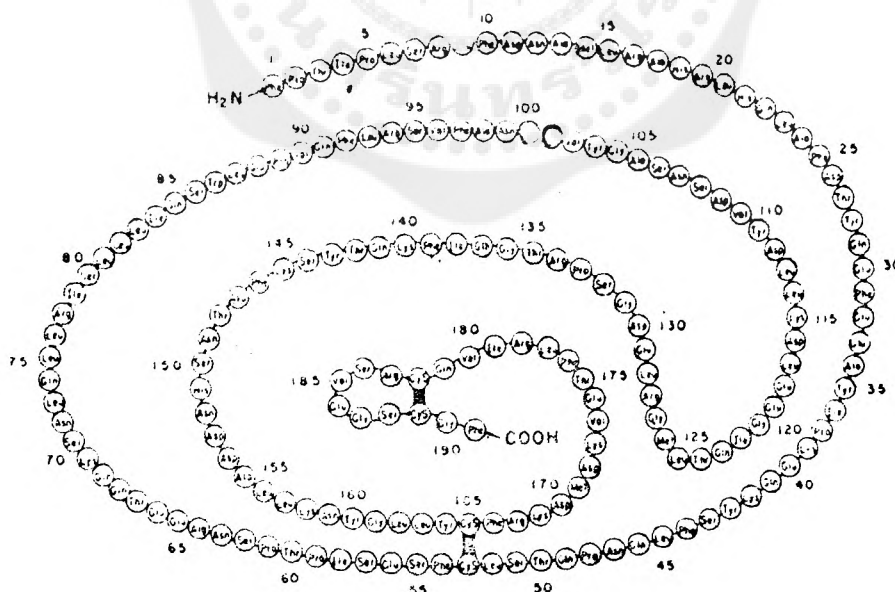
ต่อมใต้สมองส่วนหน้า ประกอบด้วยเซลล์ที่สำคัญ จำแนกตามการติดสีได้ 3 ชนิดคือ acidophil (A cell) เป็นเซลล์ที่ติดสีที่เป็นกรด, basophil (B cell) เป็นเซลล์ที่ติดสีที่เป็นเบส และ chromophobe เป็นกลุ่มเซลล์ที่ไม่ติดสีทั้งกรดและเบส โดยที่พบว่ากลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่หลั่งฮอร์โมนได้แก่เซลล์สองกลุ่มแรก

ตารางที่ 2.2 เซลล์ที่หลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

Cells Type	Staining Reaction	Hormone(s) Secreted
Somatotroph	Acidophil	Growth Hormone
Mammotroph	Acidophil	Prolactin
Thyrotroph	Basophil	TSH
Gonadotroph	Basophil	LH, FSH
Corticotroph	Basophil	ACTH, β -LPH

Growth Hormone (GH)

Growth hormone (GH) หรือ somatotrophic hormone (SH) เป็นเปปไทด์สายเดี่ยว ประกอบด้วยกรดอะมิโน 191 ตัว และมีสะพานไดซัลไฟด์ (disulfide bridge) อยู่ 2 ตำแหน่ง มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 22,000 ดาลตัน รูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 โครงสร้างของ growth hormone

เมื่อสังเคราะห์ขึ้นแล้วจะถูกไว้ใน secretory granule ที่จำเพาะภายใน somatotroph ซึ่งเป็น acidophilic cell ที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ประมาณ 30-40 % ของต่อม และจะหลั่งออกจาก somatotroph โดยวิธี exocytosis โดยที่ลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนมีลักษณะเหมือน (homologus) กับ โพรแลกติน (PRL) และ human placental lactogen (hPL) ในตำแหน่งที่ 161-191 ดังนั้นฮอร์โมนทั้ง 3 อาจจะมีต้นกำเนิดมาจากฮอร์โมนหลักอันเดียวกันก็ได้ อย่างไรก็ตามโครงสร้างและฤทธิ์ของ GH จะมีลักษณะจำเพาะของแต่ละสปีชีส์ ระดับของ GH ในเลือดจะสูงในวัยเด็กและวัยรุ่น มีค่าประมาณ 6.0 ng/ml และจะลดลงเป็น 1.5-3.0 ng/ml ในผู้ใหญ่

โดยทั่วไป GH ไม่ได้ทำหน้าที่โดยตรง แต่ทำหน้าที่เป็น permissive ให้กับฮอร์โมนชนิดอื่น ทำหน้าที่ยึดและเพิ่มความเข้มข้น มากกว่าจะเป็นตัวริเริ่มให้มีการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึม หน้าที่เหล่านี้ได้แก่ ส่งเสริมการใช้โปรตีนของเซลล์ เคลื่อนย้ายไขมันและใช้ไขมัน สร้างกลูโคสจากไกลโคเจนในตับ และจากไขมัน นอกจากนี้ GH ยังมีฤทธิ์เกี่ยวกับการหลั่งน้ำนม (lactogenic activity) ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า GH มีหน้าที่ในการเจริญเติบโตของร่างกาย และการตอบสนองต่อภาวะเครียดหลายชนิด

GH สามารถแสดงฤทธิ์ต่อเซลล์ทุกชนิดในร่างกาย แต่กลไกการออกฤทธิ์ไม่เหมือนโปรตีนฮอร์โมนทั่วไป คือ ไม่ได้เพิ่มการสร้าง cAMP แต่กลับพบว่าเมื่อ GH ออกฤทธิ์ cAMP ลดลง

GH มีฤทธิ์ต่อร่างกายดังนี้

1. การสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์ :

- เพิ่มการขนย้ายกรดอะมิโนเข้าไปในเซลล์
- เพิ่มจำนวนไรโบโซมในเซลล์
- เพิ่มสังเคราะห์ RNA (transcription) ในนิวเคลียส
- ลดการใช้โปรตีนและกรดอะมิโนเป็นแหล่งพลังงาน

2. เซลล์ไขมัน : GH ทำให้เพิ่มการสลายของไขมัน (lypolsis) จากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เพื่อใช้เป็นพลังงาน เพิ่มระดับกรดไขมันในพลาสมา (plasma fatty acid) กรดไขมันจะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl coenzyme A (acetyl-CoA) เพื่อสลายเป็นพลังงานต่อไป จากการสลายไขมันจากเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้นทำให้การสร้าง aceto-acetic acid ซึ่งเป็นคีโตน (ketone) ตัวหนึ่ง จากเซลล์ของตับเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย และการสะสมของสารดังกล่าวในร่างกายอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ ketosis ได้

3. คาร์โบไฮเดรต :

- ลดการใช้กลูโคสเป็นแหล่งพลังงาน
- เพิ่มการเก็บสะสมกลูโคสไว้ในรูปของไกลโคเจน
- GH มีฤทธิ์ต่อการใช้น้ำตาลในเซลล์เหมือนกับอินซูลิน เมื่อได้รับในระยะแรก ดังนั้น

ถ้ามี GH อยู่อาจทำให้เกิด insulin insensitive ได้ จึงจัดฤทธิ์ของ GH เป็น antagonist กับอินซูลิน

- ในระยะยาว GH จะลดการนำกลูโคสเข้าเซลล์ (อาจเกิดจากการนำกลูโคสเข้าเซลล์จำนวนมากในช่วงแรก) และลดการใช้กลูโคสเป็นแหล่งพลังงาน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น จึงจัด GH เป็นฮอร์โมนที่เป็น diabetogenic (ฮอร์โมนที่มีฤทธิ์เป็น diabetogenic ได้แก่ ACTH, TSH, PRL, GH และ cortisol) ซึ่งจะมีผลกระตุ้น β -cell ของตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น

4. การสร้างกระดูกและกระดูกอ่อน :

- เพิ่มจำนวน chondrocytic และ osteogenic cell สำหรับการเจริญของกระดูก

- เพิ่มการสะสมของโปรตีนสำหรับการสร้างกระดูก

- กระตุ้นการเปลี่ยน chondrocytes เป็น osteogenic cell ซึ่งเป็นการสร้างกระดูกขึ้นใหม่

นอกจากนี้ยังพบว่า GH ยังมีผลอื่นๆ ที่ช่วยเสริมสร้างการเจริญของกระดูก ได้แก่

- กระตุ้นการรวมตัวของ chondroitin sulfate ซึ่งเรียกว่า sulfation factor (SF, sulfomedin)

- กระตุ้นการรวมตัวของ thymidine ให้เป็น DNA ซึ่งเรียกว่า thymidine factor (TF)

- ส่งเสริมการรวมตัวของ leucine จนเป็น RNA และเร่งการเปลี่ยนให้เป็น collagen hydroxyproline

ฤทธิ์ของ GH ต่อการสร้างกระดูกมีกลไกที่สำคัญ 2 ประการคือ

4.1 กระดูกยาว (long bone) : GH ทำให้ส่วนอีพิไฟเซอัล (epiphyseal) ที่อยู่ตอนปลาย แยกออกจากส่วน shaft พร้อมกับสร้างกระดูกใหม่ขึ้นมาแทรก ทำให้กระดูกอ่อนในส่วนอีพิไฟเซอัล (epiphyseal cartilage) ยื่นยาวออก

4.2 กระดูกแบน (membranous bone) : osteoblast ใน periosteum และในโพรง (cavity) ของกระดูกจะถูกกระตุ้นมากกว่า osteoclast ทำให้มีการสร้างกระดูกเพิ่ม และกระดูกมีความหนาเพิ่มขึ้น

ผลของ GH ต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์พบว่าอาจต้องการเปปไทด์ ที่เรียกว่าโซมาโตมีดิน (somatomedins) เป็นสารสื่อ พบว่า somatomedins มีหลายชนิด สามารถพบได้ในน้ำเลือด, CSF, ตับ, ไต, กล้ามเนื้อ และน้ำเหลือง พบมากที่สุดในระดับ มีครึ่งชีวิตในเลือด (half-life) ประมาณ 4 ชั่วโมง เมื่ออยู่ในเลือด somatomedins จะรวมตัวกันเป็น somatomedin protein complex ที่เรียกว่า big somatomedins มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 50,000

ความเข้มข้นของ somatomedins ในเลือดจะขึ้นอยู่กับระดับของ GH ซึ่งฮอร์โมนทั้งสองทำหน้าที่สัมพันธ์ในการเสริมสร้างการเจริญของร่างกาย โดยเฉพาะการสร้างกระดูก นอกจากนี้ยังพบว่า somatomedins มีฤทธิ์คล้ายอินซูลินในเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อโครงสร้าง (nonskeletal tissue) ช่วยกระตุ้นการใช้กลูโคส และการส่งกลูโคสผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นจึงเรียก somatomedins อีกชื่อหนึ่งว่า insulin-like-growth factor (IGF)

somatomedin มีผลต่อการสร้างกระดูกอ่อน (cartilage) คือ

- กระตุ้นการรวมตัวของ $^{35}\text{SO}_4$ ใน proteoglycans
- กระตุ้น thymidine เพื่อใช้ในการสร้าง DNA
- กระตุ้นการสังเคราะห์ RNA
- กระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีน

การหลั่งของ IGF-I (somatomedin C) และ IGF-II (multiplication stimulating activity) จากตับ จะถูกกระตุ้นด้วย GH โดย IGF-I มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ chondrocyte และ collagen เพื่อสร้างกระดูกอ่อนในส่วน epiphyseal plates ส่วน IGF-II จะช่วยกระตุ้นการสังเคราะห์ RNA และ โปรตีน เพื่อช่วยในการสร้างกระดูก ดังในสรุปรูปที่ 2.8

ปัจจัยที่ควบคุมการสร้างและการหลั่ง GH คือ

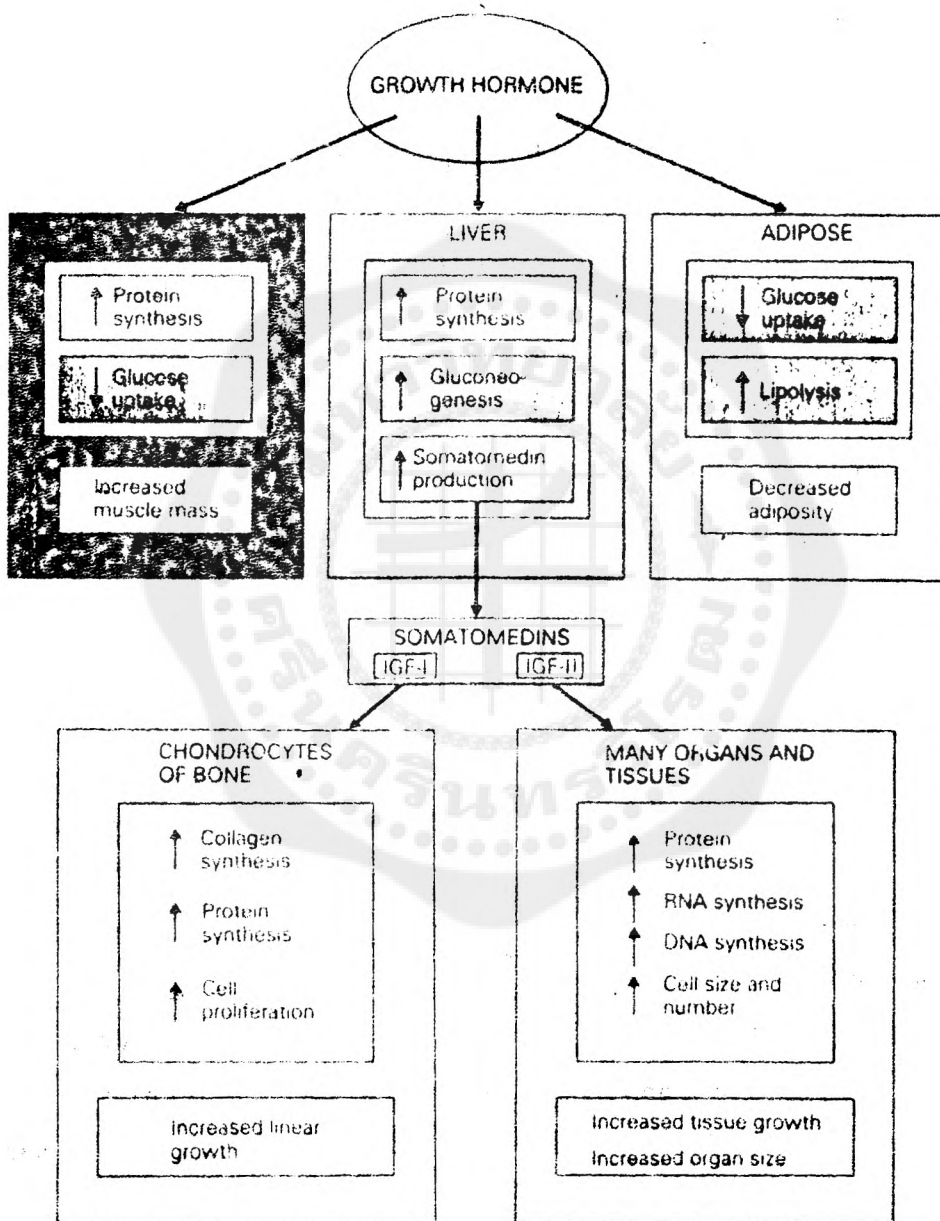
1. Growth hormone releasing hormone (GHRH) และ Growth hormone inhibiting hormone (GHIH) หรือ somatostatin

- พบ GHRH มากที่ ventromedial nucleus (VMN) ของไฮโปทาลามัส ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับที่ต่อต่อภาวะ hypoglycemia และทำให้เกิดอาการหิว GHRH มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง GH โดยผ่าน cAMP

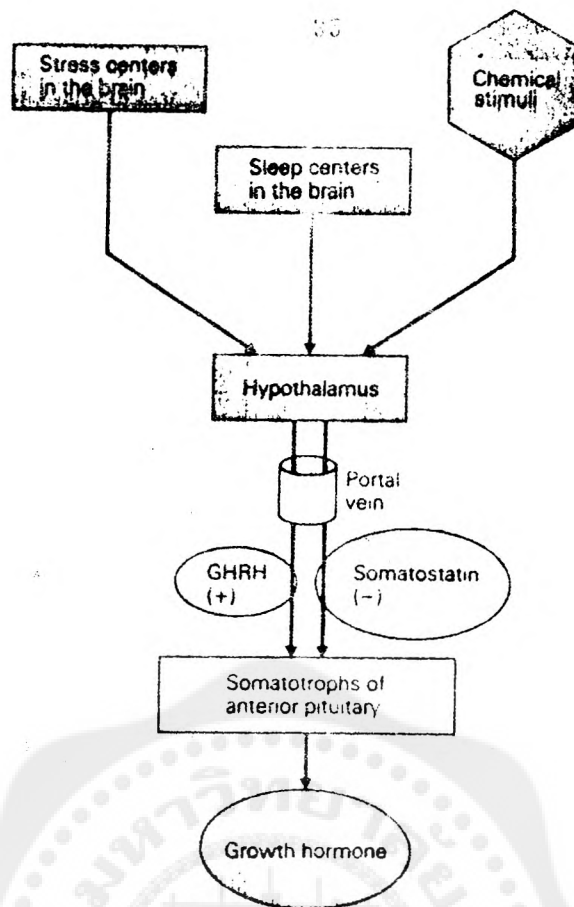
- GHIH ยับยั้งการหลั่ง GH โดยไปลดการสร้าง cAMP สกัดกั้นการตอบสนองของสารที่จะไปเพิ่ม cAMP เช่น prostaglandins และ theophylline นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านผลของ dibutyryl cAMP และทำให้ cGMP เพิ่มขึ้น

2. สารสื่อประสาท : norepinephrine, serotonin และ dopamin มีอิทธิพลต่อการหลั่ง GH เช่น α -adrenergic receptor มีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงกับการหลั่ง GH แต่ β -adrenergic receptor มีผลยับยั้ง

3. สภาพของร่างกาย เช่น อดอาหาร, ภาวะ hypoglycemia, ภาวะที่มีกรดไขมันในเลือดต่ำ, ออกกำลังกาย, ได้รับความบาดเจ็บ, มีความเครียด และตื่นเต้น เป็นต้น จะทำให้ GH หลั่งมากขึ้น และในภาวะปกติ GH จะหลั่งมากในช่วง deep sleep นอกจากนี้ยังพบว่าการตอบสนองต่อภาวะกลูโคสลดลงในตอนเช้าแรงกว่าตอนกลางคืนด้วย



รูปที่ 2.8 ผลของ GH ต่อกล้ามเนื้อ, ตับ และ เนื้อเยื่อไขมัน และ เนื้อเยื่อกระดูกโดยผ่าน somatomedins



รูปที่ 2.9 ปัจจัยจากสมองและสภาพการมีสที่ควบคุมการหลั่ง GH

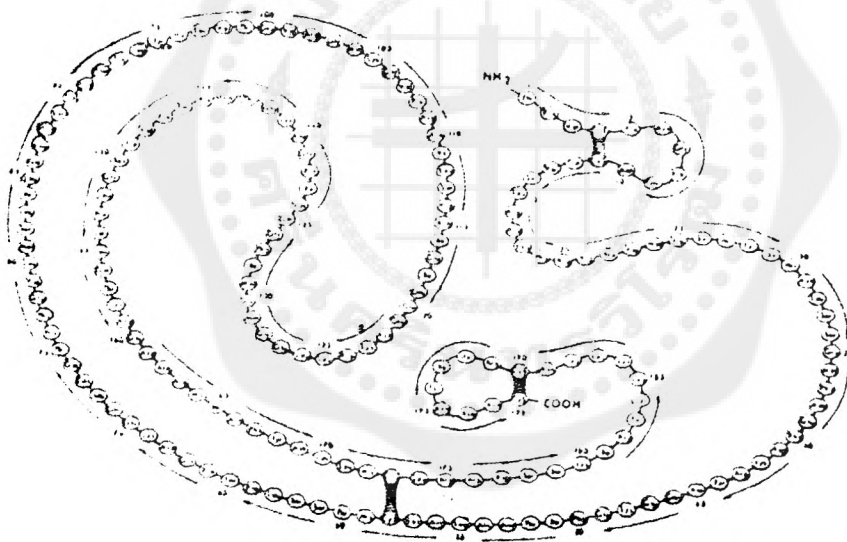
ตารางที่ 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการหลั่ง GH

		GH secretion	
Factors			
	Augmented	Inhibited	
Neurogenic	1. Stage III and IV sleep	1. REM sleep	
	2. Stress ; trauma, infection	2. Emotional deprivation	
	3. α -adrenergic agonists	3. β -adrenergic agonists	
	4. β -adrenergic antagonists	4. α -adrenergic antagonists	
	5. L-dopa		
Metabolic	1. Hypoglycemia (fasting)	1. Hyperglycemia	
	2. Falling fatty acid level	2. Raising fatty acid level	
	3. Amino acid	3. Obesity	
	4. Uremia		
	5. Hepatic cirrhosis		

Hormonal	1. Low somatomedin	1. Somatostatin
	2. Estrogens	2. Hypothyroidism
	3. Vasopressin	3. Medroxyprogesterone
	4. Glucagon	4. Large dose of corticosteroid

Prolactin (PRL)

โปรแลกตินเป็นโพลีเปปไทด์ ประกอบด้วยกรดอะมิโนสายเดี่ยว 198 ตัว มีสะพานไดซัลไฟด์ 3 ตำแหน่ง มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 25,000 ดาลตัน PRL มีโครงสร้างคล้ายกับ GH มาก อีกทั้ง GH มีฤทธิ์ของ PRL ด้วย



รูปที่ 2.10 โครงสร้างของโปรแลกติน

PRL มีฤทธิ์ดังนี้

1. กระตุ้นการเจริญเติบโตของเต้านม และการให้น้ำนม (lactation) สฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเต้านม และการให้น้ำนม ได้แก่ โปรแลกติน, เอสโตรเจน, โปรเจสเตอโรน และ GH โดยที่โปรแลกตินสำคัญที่สุด เมื่อต่อมน้ำนมเจริญเต็มที่แล้ว โปรแลกติน กับสฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenocortical hormones) เท่านั้นจะทำหน้าที่ให้เกิดการหลั่งน้ำนม

2. โพรแลกตินอย่างเดี่ยว หรือร่วมกับ LH หรือ FSH มีผลต่อการตกไข่ (luteotrophic action) แต่ถ้ามีโพรแลกตินมากเกินไปอาจเกิดการตกไข่

พบระดับโพรแลกตินในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายและเด็กก่อนวัยหนุ่มสาว ค่าเฉลี่ยในผู้หญิงประมาณ 10-20 ng/ml มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20-30 นาที มีการหลั่งแบบ diurnal rhythm มีระดับเพิ่มขึ้นในระหว่างนอนหลับ และสูงสุดหลังตื่นนอนตอนเช้า ใน 3 เดือนแรก (first trimester) ของการตั้งครรภ์จะพบระดับของโพรแลกตินเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งคลอดอาจจะมีค่าเพิ่มขึ้นถึง 200 ng/ml จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆ จนถึงค่าปกติภายใน 2-3 สัปดาห์ ถ้าหลังคลอดไม่ให้นมบุตร

ความเข้มข้นของโพรแลกตินสูงขึ้น ในระหว่างตั้งครรภ์ จะมี human chorionic somatomamotrophin (hCS) และ human placental lactogen (hPL) สูงตามขนานกันไป ด้วย ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งโพรแลกติน และเสริมฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญของต่อมน้ำนม ในขณะตั้งครรภ์ ภายหลังการคลอด ระดับของเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรนลดลงอย่างรวดเร็ว จะทำให้มีการหลั่งน้ำนมเกิดขึ้น หลังคลอดใหม่ๆ โพรแลกตินไม่เพิ่มสูงมากนัก แต่การดูดนมของลูกซึ่งเป็น neuroendocrine reflex จะกระตุ้นให้มีการหลั่งของโพรแลกตินเพิ่มขึ้นทันที เมื่อยังให้ลูกดูดนมต่อไป reflex ในการกระตุ้นโพรแลกตินจะค่อยๆ อ่อนลง โพรแลกตินที่เพิ่มสูงขึ้นในขณะตั้งครรภ์ อาจเป็นผลของเอสโตรเจนก็ได้ นอกจากนี้ epithelial cell ของ amnion ยังสามารถสร้างโพรแลกตินได้ด้วย

ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่งโพรแลกติน ได้แก่

1. PIF จากไฮโปทาลามัสจะยับยั้งการหลั่งโพรแลกตินจากต่อมใต้สมอง นอกจากนี้ โพรเจสเตอโรน และเทสโทสเตอโรนสามารถยับยั้งการหลั่งของโพรแลกตินได้ด้วย
2. PRF, TRH, thyroxine และเอสโตรเจน กระตุ้นการสร้างโพรแลกติน
3. การให้นมบุตรจะกระตุ้นการหลั่งโพรแลกตินได้ นอกจากนี้ยังทำให้ การหลั่งของ ACTH, GH และออกซิโตซิน ออกมาเพิ่มขึ้น ในขณะเดียวกันจะไปยับยั้งการหลั่งของ FSH และ LH

Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

TSH เป็นไกลโคโปรตีน ที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยสองหน่วยคือ α และ β หน่วยย่อยทั้งสองสร้างมาจาก mRNA ต่างชนิดกัน แล้วมารวมกันที่ endoplasmic reticulum เป็น α - β dimer ก่อนที่จะหลั่งออกจากต่อม TSH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 209 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 31,000 ดาลตัน มีความเข้มข้นในเลือดประมาณ 1-5 μ U/ml TSH ทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่ง thyroxine (T_4) และ triiodo- thyronine (T_3) จากต่อมธัยรอยด์ โดย

1. เพิ่มจำนวนเซลล์ของต่อมธัยรอยด์ รวมทั้งเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์จาก cuboidal ไปเป็น column
2. เพิ่มขนาดและเพิ่มการทำงานของเซลล์ต่อมธัยรอยด์

3. เพิ่ม iodide pump ซึ่งเป็นการเพิ่มอัตรา "iodide trapping"
4. เพิ่ม iodination ของ tyrosine และ coupling
5. เพิ่ม proteolysis ของ thyroglobulin (thyroglobulin) ในฟอลลิเคิล (follicle) ทำให้ thyroxine ถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดมากขึ้น

นอกจากผลทั้ง 5 ประการของ TSH ต่อการสังเคราะห์และการหลั่งของ thyroxine แล้ว TSH ยังมีผลต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงต่อม thyroxine และมีผลกระตุ้นการสลายไขมันที่เนื้อเยื่ออื่นด้วย TSH มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อต่อม thyroxine ด้วยการไปกระตุ้น adenylyl cyclase ที่เยื่อหุ้มเซลล์เพื่อสร้าง cAMP ขึ้นภายในเซลล์ cAMP จะทำหน้าที่เป็นตัวสื่อสารที่สอง (second messenger) ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ thyroxine ดังที่กล่าวมาแล้ว

ปัจจัยที่ควบคุมการหลั่ง TSH ได้แก่

1. TRH กระตุ้นการหลั่ง TSH , TRH อาจถูกกระตุ้นโดย norepinephrine จากสมองได้ด้วย
2. อุณหภูมิ เช่น ความหนาวสามารถเพิ่ม thyroxine thyroxine และ BMR
3. อารมณ์ต่างๆ เช่น ความตื่นเต้น กระวนกระวาย ที่กระตุ้นประสาท sympathetic จะเพิ่มการสร้าง TSH
4. thyroxine และ triiodothyronine จากต่อม thyroxine มีผลโดยตรงยับยั้งการหลั่ง TSH และ TRH
5. เอสโตรเจนในปริมาณมาก สามารถยับยั้งการสร้าง TSH ได้ แต่ในปริมาณน้อยจะมีผลกระตุ้น นอกจากนี้ somatostatin สามารถยับยั้งการหลั่ง TSH โดยตรงที่ต่อมใต้สมอง glucocorticoids และ GH ในจำนวนมากสามารถยับยั้งการตอบสนองของเซลล์ TSH ต่อการกระตุ้นด้วย TRH ได้

Gonadotrophin (Gn)

Gonadotrophin เป็นไกลโคโปรตีน โครงสร้างประกอบด้วย หน่วยย่อยสองหน่วยเหมือน TSH คือ หน่วย α และ β โดยที่ gonadotrophin ประกอบด้วยฮอร์โมนสองชนิดคือ follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ในเพศชายอาจเรียก LH ว่า interstitial cell stimulating hormone (ICSH) ระดับของฮอร์โมนทั้งสองต่ำในช่วงก่อนเข้าสู่วัยรุ่น (FSH ถูกหลั่งออกมามากกว่า LH) แต่พอถึงวัยรุ่น (โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงก่อนตกไข่) ปริมาณการหลั่ง LH จะสูงกว่า การหลั่งในหญิงจะมีลักษณะเป็นวงจร (cyclic) และ pulsatile ส่วนในผู้ชายมีลักษณะเป็นแบบ tonic (continuous) และ pulsatile โดยทั่วไป FSH และ LH จะมีผลต่อการเจริญเติบโตของอวัยวะเพศ, การตกไข่ และการสร้างฮอร์โมน

FSH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 236 ตัว มีคาร์โบไฮเดรตประมาณ 18% ความเข้มข้นในเลือดปกติในเด็กประมาณ 2-10 mU/ml ในผู้ใหญ่ประมาณ 4-5 mU/ml ช่วงกลางของรอบประจำเดือนประมาณ 15-25 mU/ml และสูงสุดในหญิงวัยหมดประจำเดือนประมาณ 30-200 mU/ml ค่าครึ่งชีวิตในเลือด (half-life) ประมาณ 180 นาที ส่วน LH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 275 ตัว มีคาร์โบไฮเดรตประมาณ 16% ความเข้มข้นในเลือดปกติในเด็กประมาณ 2-12 mU/ml ในผู้ใหญ่ประมาณ 5-30 mU/ml ช่วงกลางของรอบประจำเดือนประมาณ 70-90 mU/ml และสูงสุดในหญิงวัยหมดประจำเดือนประมาณ 200 mU/ml ค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 30 นาที

ในผู้หญิง FSH มีหน้าที่กระตุ้นเซลล์แกรนูโลซา (granulosa cell) ของรังไข่ ส่วน LH มีหน้าที่กระตุ้นเซลล์ธีคา (thecal cell) และเซลล์สโตรมา (stromal cell) ซึ่งเป็นผลทำให้เซลล์ของรังไข่มีการเจริญเติบโต (follicular growth และ maturation) สร้างและหลั่งเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน นอกจากนี้ LH ยังกระตุ้นให้มีการตกไข่ (ovulation) กระตุ้นให้เกิดคอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) และกระตุ้นให้สร้างโปรเจสเตอโรน ด้วย

ในผู้ชาย FSH กระตุ้นการเจริญของเซลล์ที่ท่อ seminiferous tubules ให้กลายเป็นเซลล์อสุจิและกระตุ้นการสร้างอสุจิ (spermatogenesis) ส่วน LH กระตุ้น Leydig's cell ให้สร้างเทสโทสเตอโรน

ในระหว่างตั้งครรภ์ รกสามารถสร้าง human chorionic gonadotrophin (hCG) ซึ่งเป็น gonadotrophin ชนิดหนึ่งออกมาได้ สามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะ และเลือด ในหญิงที่ตั้งครรภ์ และมีปริมาณมากที่สุดใน 2-3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ hCG มีโครงสร้างคล้าย LH แต่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 305 ตัว มีครึ่งชีวิตหลายชั่วโมง เนื่องจากมีโครงสร้างคล้าย LH จึงสามารถกระตุ้นและกระตุ้นประคองคอร์ปัสลูเทียม ไว้ในช่วงตั้งครรภ์

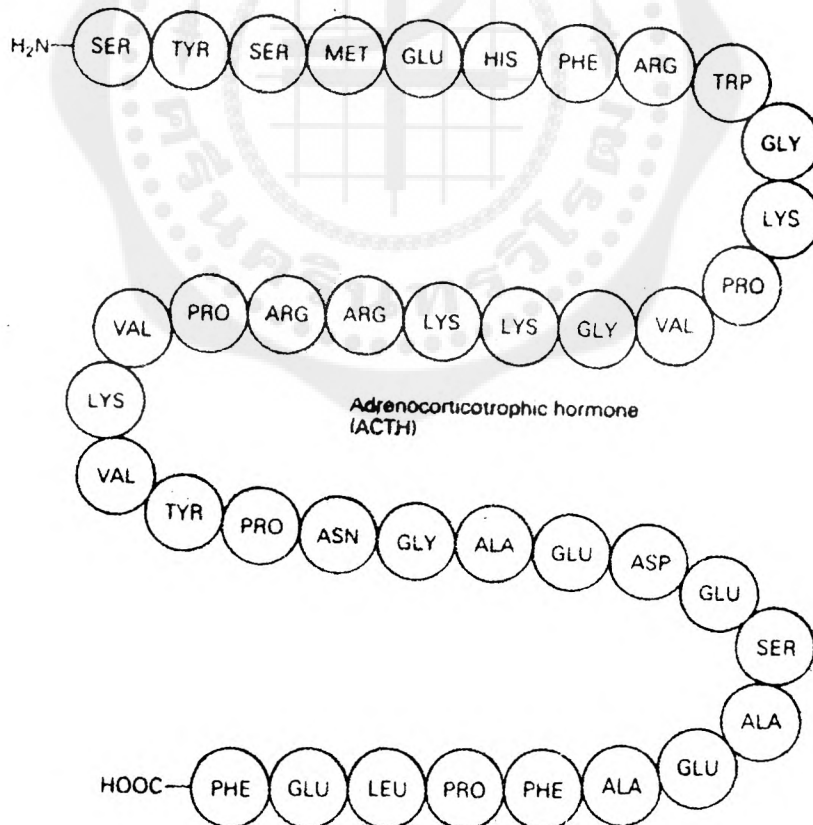
การหลั่งของ FSH และ LH ถูกควบคุมด้วย GnRH จากไฮโปทาลามัส ในชาย GnRH จะมีการหลั่งด้วย tonic stimulation การที่เพศผู้ ส่วนในหญิงมีทั้ง tonic stimulation และการกระตุ้นตามช่วงเวลา (cyclicality) จึงทำให้เกิดการหลั่งของ LH และ FSH ออกมามากในช่วงที่จะเริ่มตกไข่ นอกจากนี้การหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองทั้งสองจะถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนเพด เช่น ในหญิงที่หมดประจำเดือน (menopause) มีระดับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนจากรังไข่ลดลง หรือชายที่ตอน มีระดับเทสโทสเตอโรนลดลง จะพบระดับ FSH และ LH สูงขึ้น การยับยั้งของสเตียรอยด์ฮอร์โมนต่อ gonadotrophin นี้ อาจเกิดได้ทั้งที่ระดับต่อมใต้สมอง และระดับไฮโปทาลามัสก็ได้ (hypothalamic - pituitary axis) การควบคุมการหลั่ง FSH และ LH ในผู้หญิงนอกจากจะมีการกลไกการควบคุมป้อนกลับแบบยับยั้งแล้ว ฮอร์โมนจากรังไข่ยังสามารถควบคุมการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองได้สองระดับ คือ มีผลลดการควบคุมป้อนกลับแบบเสริม โดยเฉพาะในช่วงระยะที่มีเอสโตรเจนเพิ่มมากขึ้นก่อนการตกไข่ จะไปกระตุ้นให้ LH หลั่งเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน

และทำให้มีการตกไข่ตามมา กลไกการควบคุมป้อนกลับแบบยับยั้งของเอสโตรเจน โพรเจสเตอโรน และเทสโทสเตอโรน เชื่อว่าเกิดขึ้นที่ medial basal hypothalamus ส่วนการควบคุมป้อนกลับแบบเสริมของเอสโตรเจน พบว่าอาจเกิดขึ้นในต่อมใต้สมองเอง

นอกจากนี้ FSH ยังมีการควบคุมการหลั่งโดยอินฮิบิน (inhibin) ซึ่งสร้างมาจากเซลล์เซอร์โทไล (sertoli) ในอัณฑะ และเซลล์แกรนูโลซาในรังไข่ โพรเจสเตอโรน และสารเคมีที่มีโครงสร้างเหมือนเอสโตรเจน จะมีผลยับยั้งต่อการสร้าง FSH และ LH ได้เช่นกัน

Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)

ACTH เป็นโพลีเปปไทด์ (polypeptide) สร้างจากเซลล์ corticotroph ที่มีประมาณ 20 % ของต่อม ประกอบด้วยกรดอะมิโน 39 ตัว น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 4,500 ดาลตัน โดยมีกรดอะมิโน 13 ตัวแรกเหมือนกับโครงสร้างของ α -MSH สำหรับ β -MSH จะมีตำแหน่งของกรดอะมิโนที่ 4-10 ที่เหมือน ACTH β -MSH มีฤทธิ์น้อยกว่า α -MSH อย่างไรก็ตาม MSH ทั้งสองไม่มีฤทธิ์ของ ACTH เลย (แต่รายละเอียดใน MSH) ความเข้มข้นของ ACTH ในเลือดประมาณ 30-60 pg/ml มีลักษณะการหลั่งเป็นแบบ diurnal rhythm มีค่าสูงสุดก่อนตื่นนอนตอนเช้า อัตราการหลั่งประมาณวันละ 1-5 หน่วย (IU) และจะหลั่งเพิ่มขึ้นถ้ามีความเครียด มีครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 3 นาที



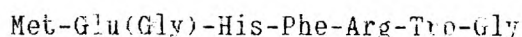
รูปที่ 2.11 โครงสร้างของ ACTH

ACTH มีหน้าที่หลัก ในการกระตุ้นการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน ที่ต่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenal cortex) มีผลกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนจำพวกกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) มากกว่า ฮอร์โมนจำพวกมีเนราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoid) ส่วนการหลั่งของแอลโดสเตอโรน (aldosterone) จะอยู่ภายใต้การควบคุมของ ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system) มากกว่า นอกจากนี้ ACTH ยังสามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ (β -cell) ของตับอ่อน กระตุ้นการนำกลูโคสและกรดอะมิโนเข้าเซลล์ตับ กระตุ้นการสลายไขมันที่เนื้อเยื่อไขมัน และเนื่องจากคุณสมบัติทางโครงสร้างของ MSH ที่คล้ายกับ ACTH (ปกติจะไม่มีมีความสำคัญ) ถ้า ACTH หลั่งออกเป็นจำนวนมาก เช่น ในรายที่เป็น Addison's disease หรือ รายที่ต่อมหมวกไตถูกตัดออก (Nelson's syndrome) อาจพบเม็ดสี (melanin pigment) ที่ผิวหนังเกือบทั้งร่างกาย และบริเวณเยื่อเมือก (mucus membrane)

การหลั่งของ ACTH ถูกควบคุมด้วย corticotrophin releasing hormone (CRH) จากไฮโปทาลามัส นอกจากนั้นการหลั่งของ ACTH ยังขึ้นอยู่กับระดับคอร์ติซอลที่หมุนในกระแสเลือดด้วย โดยที่คอร์ติซอลอาจจะไปยับยั้งการหลั่ง ACTH ที่ corticotrophin cells ในต่อมใต้สมองโดยตรง หรือ คอร์ติซอลไปมีผลต่อการหลั่ง CRH ที่ไฮโปทาลามัส การเปลี่ยนแปลงของคอร์ติซอลจะเกี่ยวข้องกับกระตุ้นระบบประสาท เช่น การเปลี่ยนแปลงในรอบวัน, ความเจ็บปวด และความกระวนกระวาย เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีฮอร์โมนบางชนิด สามารถกระตุ้นการหลั่ง ACTH ได้เช่นกัน เช่น เอสโตรเจน, อินซูลิน และ ทรอยด์ฮอร์โมน

Melanocyte-Stimulating Hormone (MSH)

MSH เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่มีหลายรูปแบบ ได้แก่ α -MSH, β -MSH และ γ -MSH โดยที่ α -MSH จะมีกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 1-13 เหมือนกับ ACTH มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและการกระจายตัวของเมลานิน (melanin), β -MSH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 18 ตัว กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 4-10 ก็เหมือนกับ α -MSH และ ACTH มีฤทธิ์กระตุ้นการสลายไขมัน ส่วน γ -MSH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 12 ตัว มีฤทธิ์ด้านสารจำพวกฝิ่น โดยที่ลำดับของกรดอะมิโน 7 ตัว (heptapeptide) ก็แสดง activity ของ MSH ดังรูปที่ 2.12



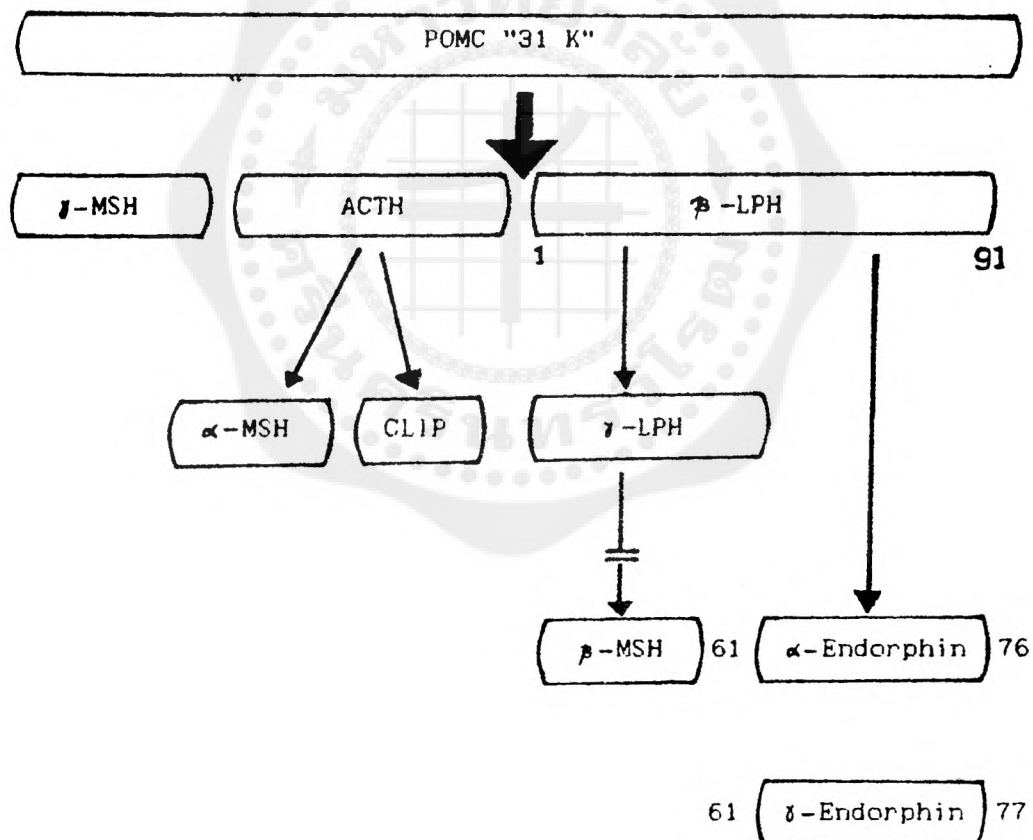
รูปที่ 2.12 Heptapeptide ที่แสดง activity ของ MSH

หน้าที่ของ MSH ในคนยังไม่ทราบแน่นอนนัก อย่างไรก็ตามการให้ MSH จึงเคยใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน จะทำให้สีผิวเข้มขึ้นได้ ในผู้ป่วยบางรายที่ ACTH หลั่งออกมากเกินไปสามารถ

พบว่าสีของผิวหนังเข้มมากขึ้นได้เช่นกัน

การหลั่ง MSH ถูกควบคุมด้วย MIF จากไฮโปทาลามัส ส่วน serotonin และ α -catecholamin จะมีผลยับยั้ง โดยผ่านไฮโปทาลามัส ได้เช่นกัน นอกจากนี้ฮอร์โมนเพศยังมีผลกระตุ้นการหลั่งของ MSH ด้วย โดยเอสโตรเจนอาจกระตุ้นการหลั่ง MSH โดยตรงที่ต่อมใต้สมองหรือทางอ้อมที่ไฮโปทาลามัส โพรเจสเตอโรนช่วยเสริมฤทธิ์ของเอสโตรเจนต่อการสังเคราะห์และการหลั่ง MSH และเชื่อว่าสีผิวที่เข้มขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ เป็นผลของเอสโตรเจน และโพรเจสเตอโรนต่อ MSH

ทั้ง ACTH และ MSH ต่างมีต้นกำเนิดมาจากต้นตอเดียวกัน คือจาก pro-opiomelanocortin (POMC) ที่เป็นโกลโคไทรคไทม์โมเลกุลขนาดใหญ่ ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 31,000 ดาลตัน ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายใน basophil cell เป็นสารต้นตอของฮอร์โมนหลายชนิด ในต่อมใต้สมองส่วนหน้า รวมทั้ง β - และ δ -lipotrophic hormone (LPH) ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการสลายไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน β -endorphin และ met-enkephalin เป็นสารที่มีฤทธิ์คล้ายฝิ่น ช่วยลดความเจ็บปวด



รูปที่ 2.13 POMC สารต้นตอของฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ ACTH, MSH, LPH, endorphin enkephalin และ CLIP (corticotrophin like intermediate peptide)

ความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน

การเกิดพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดการขาดฮอร์โมน หรือมีฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองมากเกินไป อาจมีสาเหตุมาจากหลายกรณี เช่น การที่ต่อมอกกล่าวส การเกิดเนื้องอกที่ต่อมเอง หรือในบริเวณใกล้เคียงแล้วส่งผลมากระทบการหลั่งฮอร์โมนที่ต่อมใต้สมอง พยาธิสภาพที่สำคัญได้แก่

1. การขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าทุกชนิด (Panhypopituitarism) เกิดจากต่อมใต้สมองทุกส่วนหลั่งฮอร์โมนออกมาน้อยลง อาจมีสาเหตุมาจาก เซลล์ของต่อมตายเนื่องจากเลือดไปเลี้ยง (Sheehan's syndrome) ผู้หะได้รับการกระทบกระเทือนอย่างรุนแรง เชื้อสมองอักเสบ หรือเกิดเนื้องอกมีเนื้องอกมากการทำงานของต่อม เป็นต้น ผู้ที่เป็นโรคนี้จะแสดงอาการขาดฮอร์โมนหลายอย่างรวมกัน เช่น ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ผิวซีด เบื่ออาหาร ไม่มีน้ำนมไหลหลังคลอด และขาดประจำเดือน เป็นต้น จะให้การรักษาด้วยฮอร์โมนที่ขาดไป

2. การขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าบางชนิด (Hypopituitarism) อาจมีสาเหตุมาจากเนื้องอกที่ต่อมใต้สมอง ขาด releasing factor จากไฮโปทาลามัส หรือขาดเอ็มไซม์ที่จำเป็นในการสังเคราะห์ฮอร์โมน เป็นต้น การขาด growth hormone ในตอนเด็กจะทำให้มีลักษณะรูปร่างเตี้ยแคระแกร็น (dwarfism) แต่ร่างกายสามารถเติบโตรูปร่างได้สัดส่วน แต่ถ้าขาด growth hormone เมื่อร่างกายเจริญเติบโตเต็มที่แล้ว ร่างกายจะพองแห้ง (pituitary cachexia หรือ Simmond's disease) ภาวะที่รูปร่างเตี้ยแต่การเจริญทางเพศปกติ ซึ่งก็เกิดจากการขาด growth hormone ตั้งแต่กำเนิด เรียกว่า sexual ateliotic dwarfs อย่างไรก็ตามแม้จะตรวจพบว่ามีปริมาณ growth hormone ในร่างกายอยู่ในช่วงปกติ แต่ถ้าเซลล์ต่างๆไม่ตอบสนอง ที่อาจเกิดจากการขาด somatomedin จะทำให้เกิดภาวะเช่นเดียวกับขาดฮอร์โมนได้ ที่เรียกว่า Laron's dwarfism

นอกจากนี้การขาด GnRH จากไฮโปทาลามัส จะมีผลทำให้การหลั่งของ gonadotrophin จากต่อมใต้สมองลดลง และมีผลกระทบต่อบริเวณสืบพันธุ์ด้วย ส่วนการขาด TSH และ ATCH มีรายงานการพบค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม การขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองเหล่านี้ย่อมมีผลกระทบต่อด่อมไร้ท่อเป้าหมาย และเซลล์เป้าหมาย

3. การมีฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้ามากเกินไป (Hyperpituitarism) พยาธิสภาพที่มักพบ ได้แก่

3.1 Growth hormone มากเกิน มักมีสาเหตุมาจากเนื้องอกที่ acidophil ในต่อมใต้สมองส่วนหน้า ถ้าก้อนเนื้องอกขยายใหญ่มาจนทำให้แรงดันในสมองเพิ่มขึ้น อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ และการที่เนื้องอกไปเบียดบริเวณ optic chiasma อาจทำให้การเห็นภาพผิดปกติไป ถ้ามีระดับ growth hormone สูงในเด็กที่ epiphyseal plate ยังไม่ปิดจะมีผลให้การเจริญของกระดูกขาเกิดขึ้นได้เร็วยๆ ทำให้มีรูปร่างสูงใหญ่ ที่เรียกว่า gigantism ซึ่งมักพบร่วม

กับการเสื่อมสภาพของ β -cell ที่ islets of Langerhans และการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ระดับ growth hormone สูงในผู้ใหญ่ที่ epiphyseal plate ปิดแล้วจะทำให้เกิดอาการที่เรียกว่า acromegaly โดยกระดูกแบนจะหนาตัวขึ้น และมีการเจริญของกระดูกออกทางด้านกว้าง ซึ่งมักพบที่กระดูกที่หน้าผาก ที่กราม ที่ข้อนิ้วมือ รวมทั้งมีการเพิ่มปริมาณของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) ที่เท้า แขน คีบหนึ่งหนาตัวขึ้น ต่อมเหงื่อและต่อมไขมันทำงานเพิ่มขึ้น เนื้อเยื่อประสานแบ่งตัวเพิ่มจำนวน และเพิ่มขนาดขึ้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ลิ้นมีขนาดใหญ่ (macroglossia) และเกิดการอุดตันทางเดินหายใจได้ การเปลี่ยนแปลงต่างๆในผู้ที่มีอาการ acromegaly มักค่อยๆเกิดขึ้นและมักจะสังเกตเห็นได้ในระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงมากแล้ว ซึ่งนอกจากการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อต่างๆแล้ว ยังพบการทำลายประสาทส่วนปลาย การเปลี่ยนแปลงของอวัยวะ และต่อมไร้ท่อต่างๆร่วมด้วย

3.2 ภาวะที่มีโปรแลกตินมากเกินไป (Hyperprolactinemia) พบว่ามักมีสาเหตุจากการเกิดเนื้องอกที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าหรือที่ปอด และเกิดจากการรบกวนของ PIF หรือสารที่ทำให้การหลั่งของ dopamin ผิดปกติ

ระดับโปรแลกตินในเลือดสูง จะมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับการทำงานของระบบสืบพันธุ์ โดยพบว่าผู้ที่มีระดับโปรแลกตินในเลือดสูงมักเกิดร่วมกับการมีน้ำนมไหลออกมาได้เอง (spontaneous galactorrhea) ขาดประจำเดือน ฮาร์โมนเพศลดลง รวมทั้งพบว่าการสร้างเชื้ออสุจิและสมรรถภาพทางเพศในชายจะลดลงด้วย

3.3 ภาวะที่มี ACTH มากเกินไป มักมีสาเหตุจากการเกิดเนื้องอกที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งจะส่งผลไปกระตุ้นการสร้างฮาร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนนอกให้เพิ่มปริมาณมากขึ้น ทำให้เกิดกลุ่มอาการ Cushing's syndrome

ต่อมใต้สมองส่วนหลัง

ต่อมใต้สมองส่วนหลังหรือ neurohypophysis ส่วนใหญ่ประกอบด้วย glial-like cell ซึ่งเรียกเซลล์เหล่านี้ว่า pituicytes ต่อมใต้สมองส่วนหลังนี้ไม่ได้ทำหน้าที่สังเคราะห์ฮาร์โมน แต่เป็นที่เก็บและทำหน้าที่หลั่งฮาร์โมนที่สังเคราะห์จากเซลล์ประสาทในไฮโปทาลามัส มีใยประสาทประมาณ 100,000 เส้นที่ทอดติดต่อระหว่างต่อมใต้สมองส่วนหลังกับไฮโปทาลามัส โดยบริเวณ supraoptic และ paraventricular nuclei ในไฮโปทาลามัสทำหน้าที่สร้างฮาร์โมนที่สำคัญสองชนิดคือ antidiuretic hormone (ADH) และ oxytocin โดยที่ ADH จะถูกสร้างที่ supraoptic nuclei เป็นส่วนใหญ่ และ oxytocin สร้างที่ paraventricular nuclei เมื่อสังเคราะห์แล้ว ฮาร์โมนทั้งสองจะจับโปรตีนที่เป็นตัวพา (carrier protein) ที่เรียกว่า neurophysin และจะถูกส่งไปตามแอกซอน (axon) ใน hypothalamic-hypophysial tract ไปเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลัง neurophysin มีสองชนิดโดยที่ neurophysin-1 เป็น

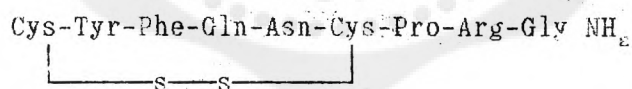
ตัวพา oxytocin และ neurophysin-2 เป็นตัวพา ADH ฮอร์โมนทั้งสองจะถูกนำไปเก็บที่ ส่วนปลายของ axon ที่ต่อมาได้สมองส่วนหลัง เพื่อการปล่อยสู่กระแสเลือดต่อไป ส่วนของ axon ที่เก็บฮอร์โมนทั้งสองส่วนคือ ส่วนโป่งด้านข้าง (nonterminal storage swelling) กับส่วนโป่ง ด้านปลาย (terminal swelling) ที่เรียกว่า Herring bodies

การหลั่งของฮอร์โมนเกิดขึ้นเมื่อไฮโปทาลามัสส่งกระแสประสาทตาม axon ไปยัง Herring bodies การหลั่งฮอร์โมนที่ปลาย axon เกิดโดยวิธี exocytosis และมี Ca^{2+} เกี่ยวข้องด้วย

Antidiuretic Hormone (ADH)

ADH หรือ vasopressin ประกอบด้วยกรดอะมิโน 9 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,102 ดาลตัน ทำหน้าที่เพิ่มการดูดซึม (permeability) ของน้ำที่ collecting ducts โดยเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านบน (apical membrane) ของเซลล์ที่เชื่อมผิวท่อ เร่งการดูดซึม Cl^- กลับที่ ascending loop of henle ของไต เพิ่ม permeability ให้กับยูเรียที่ collecting ducts และเพิ่มการไหลของเลือดใน renal medulla นอกจากนี้ ADH ในขนาดสูง จะทำให้เลือดบริเวณผิวหนังและในช่องท้องหดตัว ซึ่งมีผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นจึงเรียก ADH อีกชื่อหนึ่งว่า vasopressin

ADH จะถูกทำลายฤทธิ์ที่ตับและไต และมี biological half-life ในคนประมาณ 18 นาที ADH มีกลไกการออกฤทธิ์โดยผ่าน cAMP ในเซลล์ของท่อไตด้านใน (lumen) cAMP ทำให้ไต มี permeability ต่อน้ำ ยูเรีย และตัวละลายอื่นๆเพิ่มขึ้น ผลที่เกิดขึ้นอาจมี protein kinase เป็นสื่อกลาง หรือเพิ่มการก่อตัวของ microtubules และ microfilaments หรือทั้งสองอย่าง



รูปที่ 2.14 โครงสร้างของ ADH

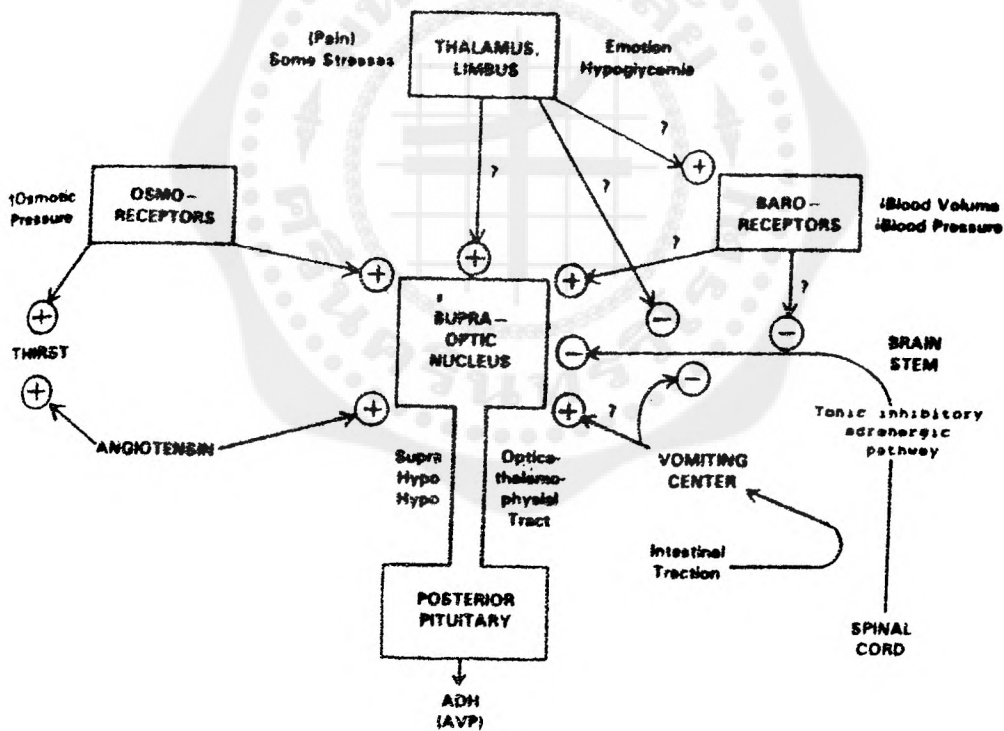
ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่ง ADH ได้แก่

1. Osmotic stimuli : เมื่อความดันออสโมติก (osmotic pressure) ในเลือดเพิ่มขึ้น จะไปกระตุ้นกลุ่มเซลล์จำเพาะที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงความดันในบริเวณ organum vasculosum ของ anterior hypothalamus ที่เรียกว่า osmoreceptor ซึ่งจะส่งกระแสประสาทไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง ADH เพิ่มขึ้น การควบคุมการหลั่ง ADH จะเกิดขึ้นตลอดเวลา โดยกลไกการควบคุมแบบป้อนกลับ เพื่อต่อต้านการเปลี่ยนแปลงออสโมลาลิตี (osmolality) ของเลือด เมื่อ

เลือดเข้มข้นขึ้น การหลั่ง ADH จะมากขึ้นเมื่อเลือดเจือจางลง การหลั่ง ADH จะลดลงด้วย

2. Volume effects : เมื่อปริมาณน้ำนอกเซลล์ (ECF) ลดลง (5-10% ของ circulating volume) จะมีผลต่อตัวรับที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงความดันต่ำ ที่พบได้ในหลอดเลือดใหญ่ หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงปอด และหัวใจห้องบน กระตุ้นให้มีการหลั่งของ ADH จะเพิ่มขึ้น โดยความดันเลือดไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามถ้าความดันเลือดเพิ่มขึ้นจนทำให้ความดันเลือดเปลี่ยนไป จะมีผลไปกระตุ้น stretch receptors ที่ไวต่อความดันสูง ซึ่งพบได้ที่เส้นเลือด carotic และ aortic ทำให้ลดการหลั่ง ADH ลง นอกจากนี้ยังพบว่า angiotensin II สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง ADH โดยตรงที่สมองด้วย

3. สิ่งกระตุ้นอื่นๆ เช่น ความเจ็บปวด ความเครียด อารมณ์บางชนิด และบางอย่าง (มอร์ฟิน นิโคติน ฮาสลับ) สามารถเพิ่มการหลั่ง ADH ได้ ส่วนแอลกอฮอล์ และยากระตุ้นบางอย่างสามารถลดการหลั่งได้

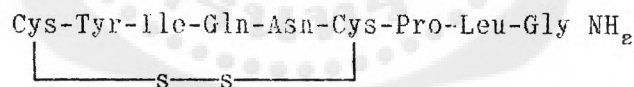


รูปที่ 2.15 ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่ง ADH (AVP),

+ = stimulation, - = inhibition

Oxytocin

ออกซิโทซิน (oxytocin) เป็นโพลีเปปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 9 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,007 ดาลตัน มีครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 10 นาที มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ ADH ส่วนที่ต่างกันคือ ออกซิโทซินมี isoleucine ที่ตำแหน่ง 3 และ leucine ที่ตำแหน่ง 8 ส่วน ADH มี phenylalanine ตำแหน่งที่ 3 และ arginine หรือ lysine ที่ตำแหน่งที่ 8 ออกซิโทซินมีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อ (myoepithelial cells) ที่บุรอบถุงเก็บน้ำนม (alveolar) ของต่อมน้ำนม ช่วยเสริมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบรอบต่อมน้ำนม ทำให้เซลล์ของต่อมน้ำนมหดตัวบีบน้ำนมออกจาก alveoli เข้าสู่โพรง (sinus) และขับปล่อยออก (milk ejection) ทางหัวนม (nipple) ฤทธิ์อีกอย่างหนึ่งของออกซิโทซิน คือกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูก ซึ่งแปรผันตามฮอร์โมนเพศ เอสโตรเจนจะเพิ่มฤทธิ์ของออกซิโทซิน แต่โปรเจสเตอโรนมีผลไปยับยั้ง ในระยะ 6 เดือนแรก ของการตั้งครรภ์ กล้ามเนื้อมดลูกจะไม่ตอบสนองต่อฤทธิ์ของออกซิโทซิน เนื่องจากรกและมดลูกมี oxytocinase ทำลายออกซิโทซิน ในช่วงหลังของการตั้งครรภ์ มดลูกจะมีการตอบสนองต่อออกซิโทซินเพิ่มขึ้น ในระยะเริ่มต้นของการคลอดออกซิโทซิน จะกระตุ้นให้มีการบีบรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกอย่างรุนแรง ทำให้มีการเปิดขยายของปากมดลูก ผลจากการยืดขยายของปากมดลูกจะไปกระตุ้น nuclei ที่ไฮโปทาลามัสให้หลั่งออกซิโทซินออกมาขึ้น ซึ่งกลไกการควบคุมการหลั่งออกซิโทซินในช่วงนี้เป็นการควบคุมป้อนกลับแบบเสริม เพื่อช่วยในการคลอด นอกจากนี้ ออกซิโทซินยังช่วยการนำสเปิร์มไปยังปากมดลูกด้วย ปัจจัยต่างๆที่มีผลยับยั้งการหลั่ง ADH จะมีผลระงับการหลั่งของออกซิโทซิน ด้วย เช่น แอลกอฮอล์ แต่การหลั่งออกซิโทซิน และ ADH จะเป็นอิสระจากกัน



รูปที่ 2.16 โครงสร้างของออกซิโทซิน

ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่ง oxytocin ได้แก่

1. Milk let-down reflex : การหลั่งน้ำนมเริ่มด้วย neuroendocrine reflex โดยที่บริเวณรอบๆหัวนม (nipple) มี touch receptor จำนวนมาก และเมื่อถูกกระตุ้นกระแสประสาทจะถูกส่งไปตาม bundle of Schultze และ mammillary peduncle ไปที่ supraoptic และ paraventricular nuclei กระตุ้นให้หลั่งออกซิโทซินออกมาจากต่อมใต้สมองส่วนหลัง ในบางครั้งการหลั่งของน้ำนมในหญิงที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรอาจขึ้นกับปัจจัยอื่น เช่น เสียงเด็กร้อง เป็นต้น

2. ระหว่างการคลอด ออกซิโตซินจะถูกหลั่งออกมาเป็นจำนวนมาก เป็นผลของ reflex ที่ควบคุมกลไกการป้อนกลับแบบเสริม ที่เกิดจากแรงดึงของบริเวณปากมดลูก และช่องคลอด จากการหดตัวของมดลูก และ การหลั่งออกซิโตซิน

3. การมีเพศสัมพันธ์ จะกระตุ้นการหลั่งออกซิโตซิน เพื่อช่วยเร่งการเคลื่อนที่ของอสุจิ และ เร่งการนำไข่ หรือทั้งสองอย่าง

4. สารบางชนิด เช่น acetylcholine และ endorphin มีผลกระตุ้นการหลั่งออกซิโตซิน ส่วน norepinephrine และ bromocriptin มีผลยับยั้ง

ความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมน

ความผิดปกติของการหลั่ง ADH มักเกิดที่เซลล์สร้างในไฮโปทาลามัส ที่ถูกทำลายหรือทำหน้าที่ผิดปกติ ในภาวะที่ร่างกายขาด ADH เป็นผลให้ร่างกายสูญเสียน้ำเป็นจำนวนมากจากปัสสาวะ ปัสสาวะที่ขับออกมาจะเจือจางมาก เรียกว่าภาวะนี้ว่า เบาจืด (diabetes insipidus, DI) ในภาวะปกติร่างกายสามารถจะขับปัสสาวะออกมาที่มีความเข้มข้นถึง 1,000-1,400 mOsm/kg แต่ถ้าขาด ADH ความเข้มข้นของปัสสาวะจะไม่เกิน 290 mOsm/kg และทำให้ต้องขับปัสสาวะออกมาถึงวันละ 10-12 ลิตร (ในคนปกติจะขับปัสสาวะออกมาวันละ 1-3 ลิตร เท่านั้น) การขาด ADH ที่เกิดจากความผิดปกติ ที่ไฮโปทาลามัสหรือ median eminence เรียกว่า hypothalamic DI แต่การเกิดอาการเบาจืดบางครั้งมีสาเหตุจากเซลล์ที่หลั่งได้ไม่สามารถตอบสนองต่อ ADH ได้ ซึ่งเรียกว่า nephrogenic DI อาการขาด ADH สามารถแก้ไขโดยให้ arginine vasopressin

ในกรณีที่มีการหลั่ง ADH ออกมากเกินไป (Syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH) อาจมีสาเหตุเกิดจากมีเนื้องอกสร้างฮอร์โมนที่ไฮโปทาลามัส หรือบริเวณอื่น มีผลทำให้มีปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่ม ทั้งน้ำในเซลล์และน้ำนอกเซลล์ ปัสสาวะเข้มข้นมากขึ้น เซลล์สมองบวม น้ำ ปริมาณโซเดียมในร่างกายต่ำ และเกิดภาวะ hyposmolality ในที่สุด การรักษาโดยการจำกัดปริมาณน้ำดื่ม และอาจให้น้ำเกลือที่เข้มข้น

ส่วนความผิดปกติของออกซิโตซิน ยังไม่ทราบอาการที่แน่ชัด ถ้ามีระดับต่ำในหญิงที่อยู่ในระหว่างการคลอดอาจทำให้เวลาในการคลอดยาวนานขึ้น และเกิดขึ้นในระหว่างให้นมบุตร อาจทำให้การหลั่งน้ำนมลดลงได้

ตำราและเอกสารอ้างอิง

- Crapo L. *Hormones*. New York : W.H. Freeman and Company, 1985.
- Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 13thed., U.S.A. : Appleton & Lange, 1987 .
- Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8thed., Philadelphia: W.B. Saunder Company, 1991 .
- Foster W. *William Textbook of Endocrinogy*. 7thed., Philadephia : W.B. Saunder Company, 1985 .
- Griffin JE and Ojeda SR. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York : Oxford University Press, 1988 .
- Hedge GA, Colby HD and Goodman RL. *Clinical Endocrine Physiology*. Philadelphia : W.B. Saunder Company, 1987 .
- Johnson MH and Everitt BJ. *Essential Reproduction*. 2nded., Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1984 .
- O'Riordan FLH, Malan PG and Gould RP. *Essentials of Endocrinology*. Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1982 .

บทที่ 3

ต่อมหมวกไต (ADRENAL GLAND)

วัตถุประสงค์ :

เมื่อศึกษาเรื่องนี้แล้วจะสามารถ

บอกตำแหน่ง และลักษณะของต่อมหมวกไต

บอกความแตกต่างของต่อมหมวกไตส่วนนอก และต่อมหมวกไตส่วนใน

อธิบายถึงฮอร์โมนสำคัญในต่อมหมวกไตส่วนนอก

การสังเคราะห์ การหลั่ง การควบคุม และผลทางสรีรวิทยา

ความแตกต่างของฤทธิ์มีเนอราโลคอร์ติคอยด์และกลูคโคคอร์ติคอยด์

พยาธิสภาพที่เกิดจากความผิดปกติของฮอร์โมน

อธิบายถึงฮอร์โมนสำคัญในต่อมหมวกไตส่วนใน

การสังเคราะห์ การหลั่ง การควบคุม และผลทางสรีรวิทยา

พยาธิสภาพที่เกิดจากความผิดปกติของฮอร์โมน

เนื้อเรื่อง :

ต่อมหมวกไตส่วนนอก

การสังเคราะห์ และการหลั่ง

การควบคุมการสังเคราะห์ และการหลั่ง

การขนส่ง

กลไกการออกฤทธิ์

การทำลายฤทธิ์และการกำจัด

ผลทางสรีรวิทยา

ความผิดปกติของฮอร์โมน

Addison's disease

Hyperaldosteronism

Cushing's syndrome

Adrenogenital syndrome

ต่อมหมวกไตส่วนใน

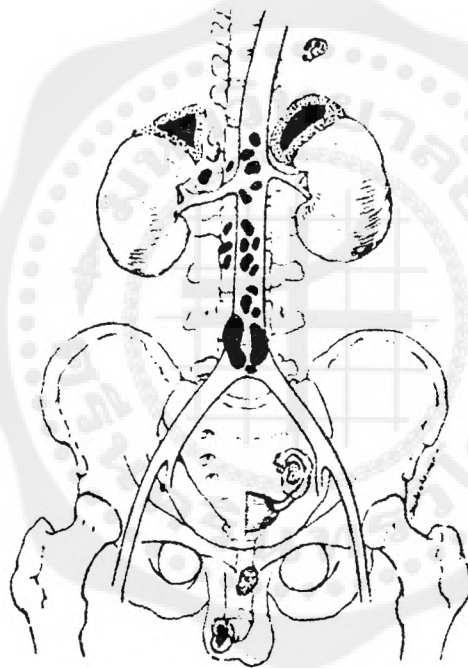
การสังเคราะห์ และการควบคุม

การเก็บ และการหลั่ง

การกำจัดยาพิษและการกำจัด

ผลทางสรีรวิทยา

ความผิดปกติของฮอร์โมน



รูปที่ 3.1 แสดงภาพของต่อมหมวกไต

ต่อมหมวกไต (adrenal gland) เป็นต่อมขนาดเล็ก มีลักษณะเป็นสามเหลี่ยม ตั้งอยู่บนไตทั้งสองข้าง ดังรูปที่ 3.1 มีน้ำหนักประมาณ 10 กรัม ตัวต่อมแบ่งออกเป็นสองส่วน ต่อมหมวกไตส่วนนอกมีประมาณ 75-80% ของต่อม มีลักษณะสีเหลือง และต่อมหมวกไตส่วนในมีลักษณะสีน้ำตาลแดง เป็นส่วนประกอบประมาณ 10-20% ของต่อม

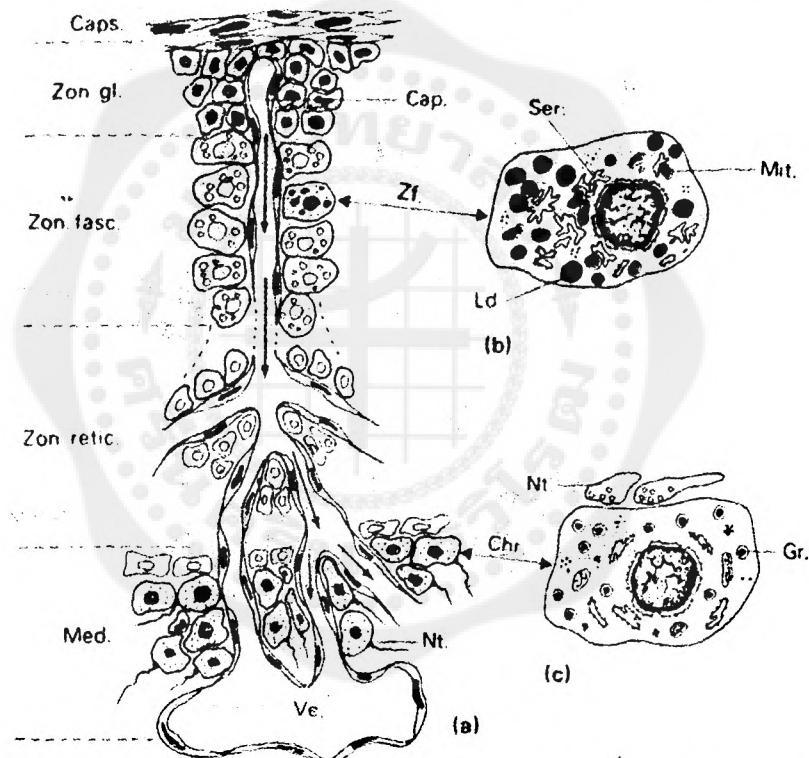
1. ต่อมหมวกไตส่วนนอก : ผลิตฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อมีโซเดิร์ม (mesoderm) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนเพศชายและฮอร์โมนที่ควบคุมการทำงานของไต (aldosterone) ดังรูปที่ 3.2 ได้แก่

- zona glomerulosa อยู่ติดกับเยื่อหุ้มต่อม เป็นส่วนประกอบประมาณ 5-10% ของต่อมหมวกไตส่วนนอก ประกอบด้วยเซลล์จำนวนมากเซลล์มีขนาดเล็ก ใช้สเตอรอยด์ชนิดต่าง ๆ เซลล์เรียงกันอยู่เป็นวงกลม ๆ ไม่มีการแบ่งชั้น การสร้างฮอร์โมนพวกสเตอรอยด์ (mineralocorticoid) โดยเฉพาะเซลล์ในชั้นนี้ (aldosterone) เป็นส่วนใหญ่

- zona fasciculata อยู่ติดกับชั้น zona glomerulosa เข้ามา เป็นส่วนประกอบประมาณ 75 % ของต่อมหมวกไตส่วนนอก ประกอบด้วยเซลล์รูปทรงยาวถึงขนาดใหญ่ บางครั้งมีไขมันอยู่เป็นจำนวนมาก ใช้สเตอรอยด์ชนิดเดียวกัน เซลล์ในชั้นนี้มีการเปลี่ยนแปลงหลายอย่าง เช่น การสร้าง

- zona reticularis ประกอบด้วยเซลล์ที่มีลักษณะคล้ายกับที่พบในชั้น zona fasciculata แต่การเรียงตัวของเซลล์เป็นแบบสลับกันเป็นเส้น ๆ

เซลล์ในชั้น zona fasciculata และ ชั้น zona reticularis ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนจำพวกกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) และสเตอรอยด์ (gonadal steroid) บางเล็กน้อย

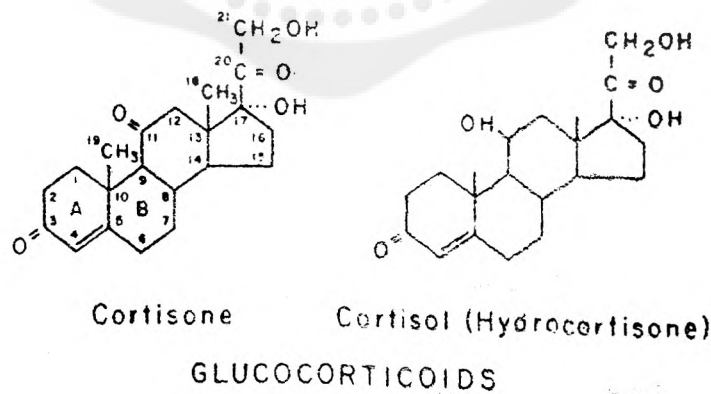
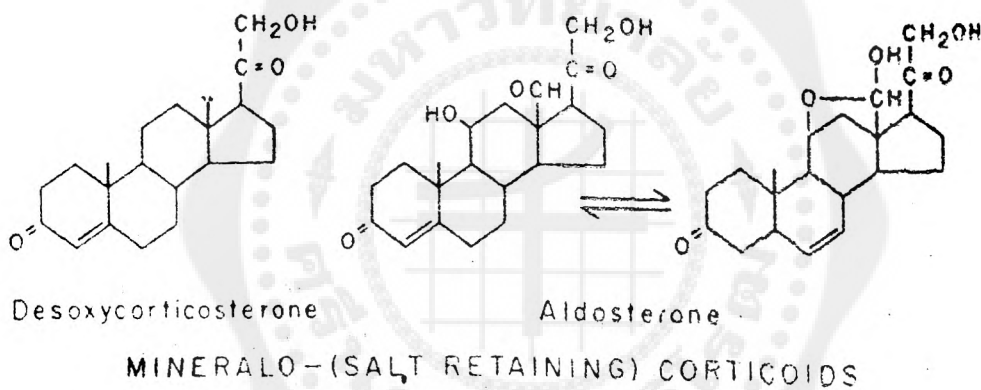


รูปที่ 3.2 แสดงลักษณะต่อมหมวกไตส่วนนอกและส่วนใน (a), ลักษณะเซลล์ในต่อมหมวกไตส่วนนอกที่ประกอบด้วยกลูโคคอร์ติคอยด์ (b) และลักษณะ chromaffin ในต่อมหมวกไตส่วนในประกอบด้วยกลูโคคอร์ติคอยด์; Caps. = capsule, Cap. = capillaries, Ve. = venule, Zon. gl. = zona glomerulosa, Zon. fasc. = zona fasciculata, Zon. retic. = zona reticularis, Med. = medulla, Chr. = chromaffin cell, Nt. = cholinergic nerve, Ld. = lipid droplets, Mit. = mitochondria, Ser. = smooth endoplasmic reticulum, Gr. = granule

2. ค่อมหมวกไตส่วนใน : เซลล์มาจากเนื้อเยื่อเอ็กโตเดิร์ม (ectoderm) เซลล์จะมีการเรียงตัวเป็นแถวประสานกันไปมา ระหว่างแถวเซลล์มีหลอดเลือดเล็กๆแทรกอยู่ทั่วไป ภายในเซลล์มีถุงเก็บฮอร์โมน (secretory granule) กระจายอยู่เป็นจำนวนมาก รูปที่ 3.2 และเนื่องจากเซลล์เหล่านี้กักตุนสีน้ำตาลของเกลือโครเมียม (potassium dichromate) จึงเรียกว่า เซลล์โครมอฟฟิน (chromaffin cell) นอกจากนี้ยังสามารถพบเซลล์ของปมประสาทซิมพาเทติกกระจายแทรกอยู่ทั่วไปภายในค่อมส่วนนี้ด้วย

ค่อมหมวกไตส่วนนอก

ค่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenal cortex) ทำหน้าที่สังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน (corticosteroids หรือ adrenocortical steroids) สามารถแบ่งชนิดของฮอร์โมนที่สร้าง ตามหน้าที่การทำงานได้ 3 กลุ่ม ได้แก่



รูปที่ 3.3 โครงสร้าง adrenal mineralocorticoids และ glucocorticoids

1. Mineralocorticoids : สร้างจากเซลล์ในชั้น zona glomerulosa ทำหน้าที่รักษาความสมดุลของน้ำและเกลือ โดยเฉพาะเกลือโซเดียม โดยออกฤทธิ์ที่หล่อดไว้ร่วมกับการทำงานของ renin-angiotensin system ฮอร์โมนที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ แอลโดสเตอโรน (aldosterone)

2. Glucocorticoids : สร้างจากเซลล์ในชั้น zona fasciculata และชั้น zona reticularis ทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของพลังงาน และสารอาหาร โดยเฉพาะคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน ฮอร์โมนที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ คอร์ติซอล (cortisol)

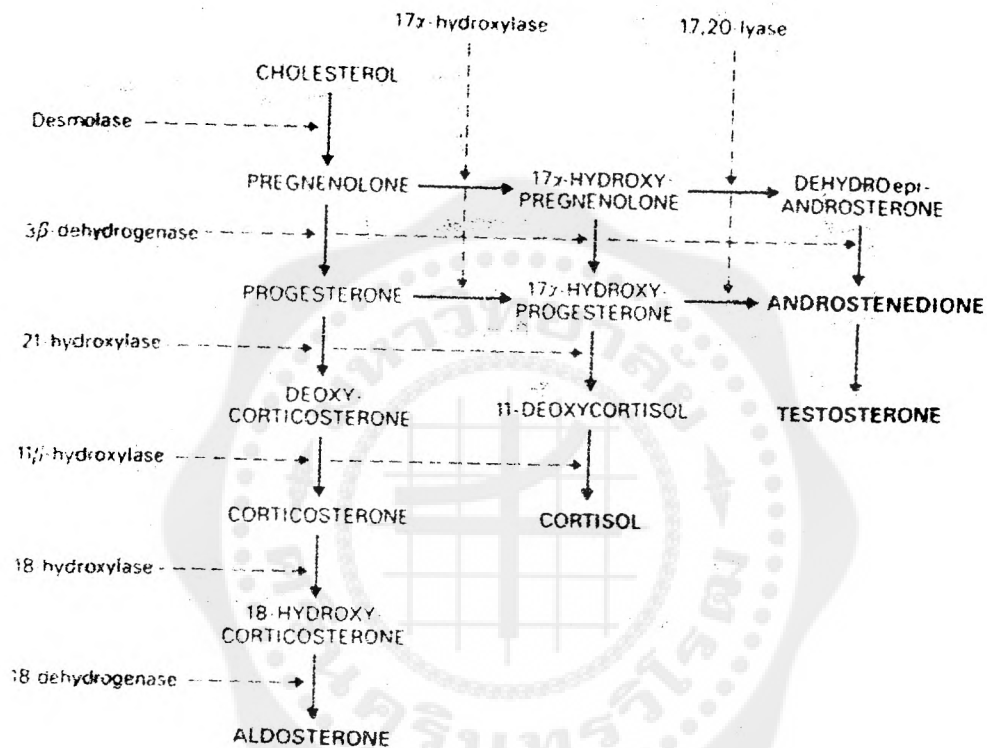
3. Adrenal sex steroids : ต่อมหมวกไตสามารถสร้างฮอร์โมนเพศได้บ้าง จากเซลล์ในชั้นเดียวกับที่สร้าง glucocorticoids ซึ่งมีปริมาณเพียงเล็กน้อย และไม่มีผลสำคัญมากนักในภาวะปกติ

การสังเคราะห์และการหลั่ง

การสังเคราะห์ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตชั้นนอก มีลักษณะเช่นเดียวกับ การสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมนทั่วไป โดยมีโคเลสเตอรอลเป็นสารต้นตอ ซึ่งจะถูกดัด side chain ที่ 20 ออกกลายเป็น Δ^5 -pregnenolone ภายในไมโทคอนเดรีย จากนั้นจะถูกนำออกสู่ไซโตพลาซึม และถูกเปลี่ยนเป็นโปรเจสเตอโรน (progesterone) ต่อไป

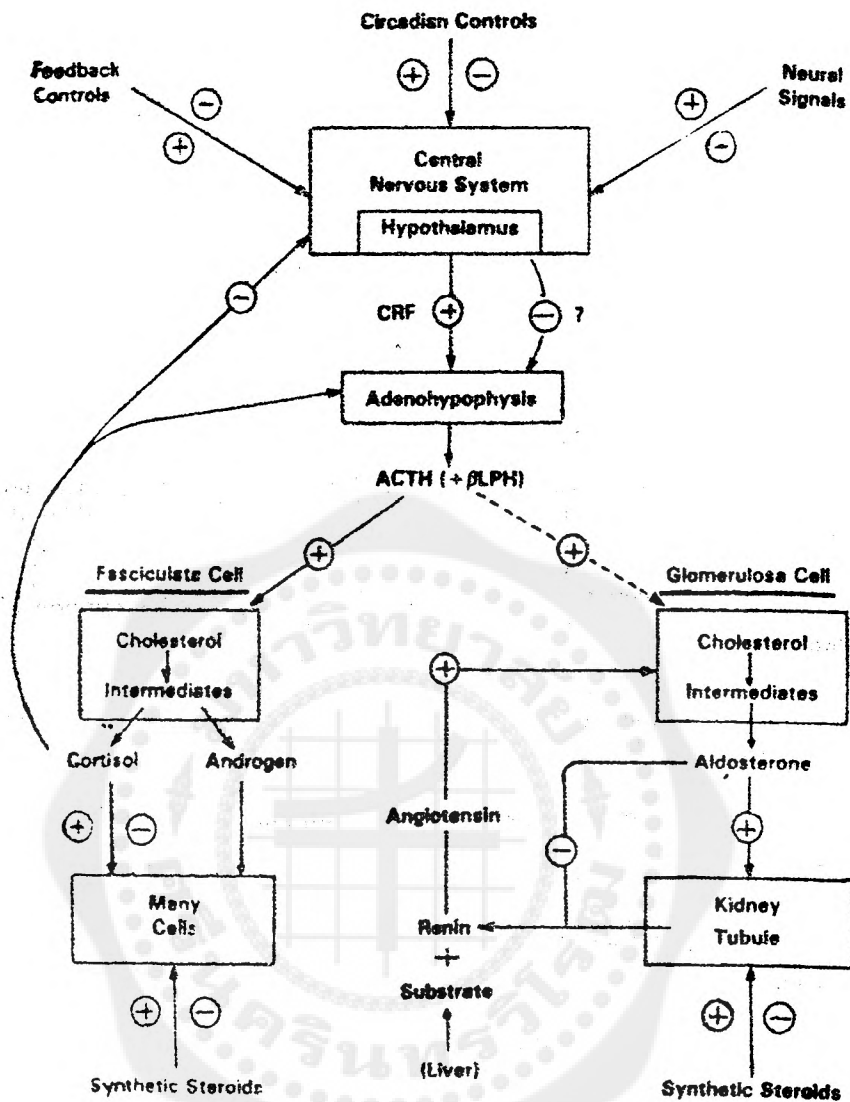
ที่ zona glomerulosa โปรเจสเตอโรน จะถูกเปลี่ยนเป็น deoxycorticosterone (DOC) โดยเอนไซม์ 21 β -hydroxylase จากนั้น 11 β -hydroxylase จะเปลี่ยน DOC ให้เป็น corticosterone และจะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็นแอลโดสเตอโรนโดย 18-hydroxycorticosteroid dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบเฉพาะในไมโทคอนเดรียของเซลล์ใน zona glomerulosa เท่านั้น

ที่ zona fasciculata และ zona reticularis โปรเจสเตอโรนจะถูกเปลี่ยนเป็น 17-hydroxyprogesterone โดย 17 α -hydroxylase ซึ่งไม่พบใน zona glomerulosa จากนั้นจะถูกเอนไซม์ 21-hydroxylase และ 11 β -hydroxylase เปลี่ยนเป็น 11-deoxycortisol และ cortisol ตามลำดับ progesterone ปริมาณอีกเล็กน้อยถูกเปลี่ยนเป็น dehydroepiandrosterone (DHA) โดยเอนไซม์ Δ^5, Δ^4 -isomerase วัฏจักรขั้นตอนการสังเคราะห์ในรูปที่ 3.4 สเตียรอยด์แต่ละชนิดจะมีฤทธิ์ของ glucocorticoid activity และ mineralocorticoid activity ต่างกัน โดยที่ cortisol จะมีฤทธิ์ของ glucocorticoid activity แรงที่สุด และ androsterone จะมีฤทธิ์ของ mineralocorticoid activity แรงที่สุด



รูปที่ 3.4 ขั้นตอนการสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมนในต่อมหมวกไตส่วนนอก

การหลั่งของ glucocorticoid ถูกควบคุมด้วย ACTH จากต่อมใต้สมอง มีลักษณะแบบ diurnal rhythm เช่นเดียวกัน ซึ่งจะมีความเข้มข้นในเลือดสูงสุดในตอนเช้าประมาณ 6-8 น. จากนั้นจะค่อยๆ ลดลง และมีระดับต่ำสุดในตอนเที่ยงวัน การหลั่งของ glucocorticoid เกิดจากการกระตุ้นของ ACTH ให้มีการสะสมของโคเลสเตอรอล เร่งการเปลี่ยนเป็น pregnenolone และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่จะเปลี่ยน pregnenolone เป็น glucocorticoid ต่อไป ฮอร์โมนที่สร้างออกมาแล้วจะถูกหลั่งออกสู่กระแสเลือดทันทีโดยไม่มีการเก็บสะสมในเซลล์



รูปที่ 3.5 การควบคุมการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตด้วย hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA)

การควบคุมการสังเคราะห์และการหลั่ง

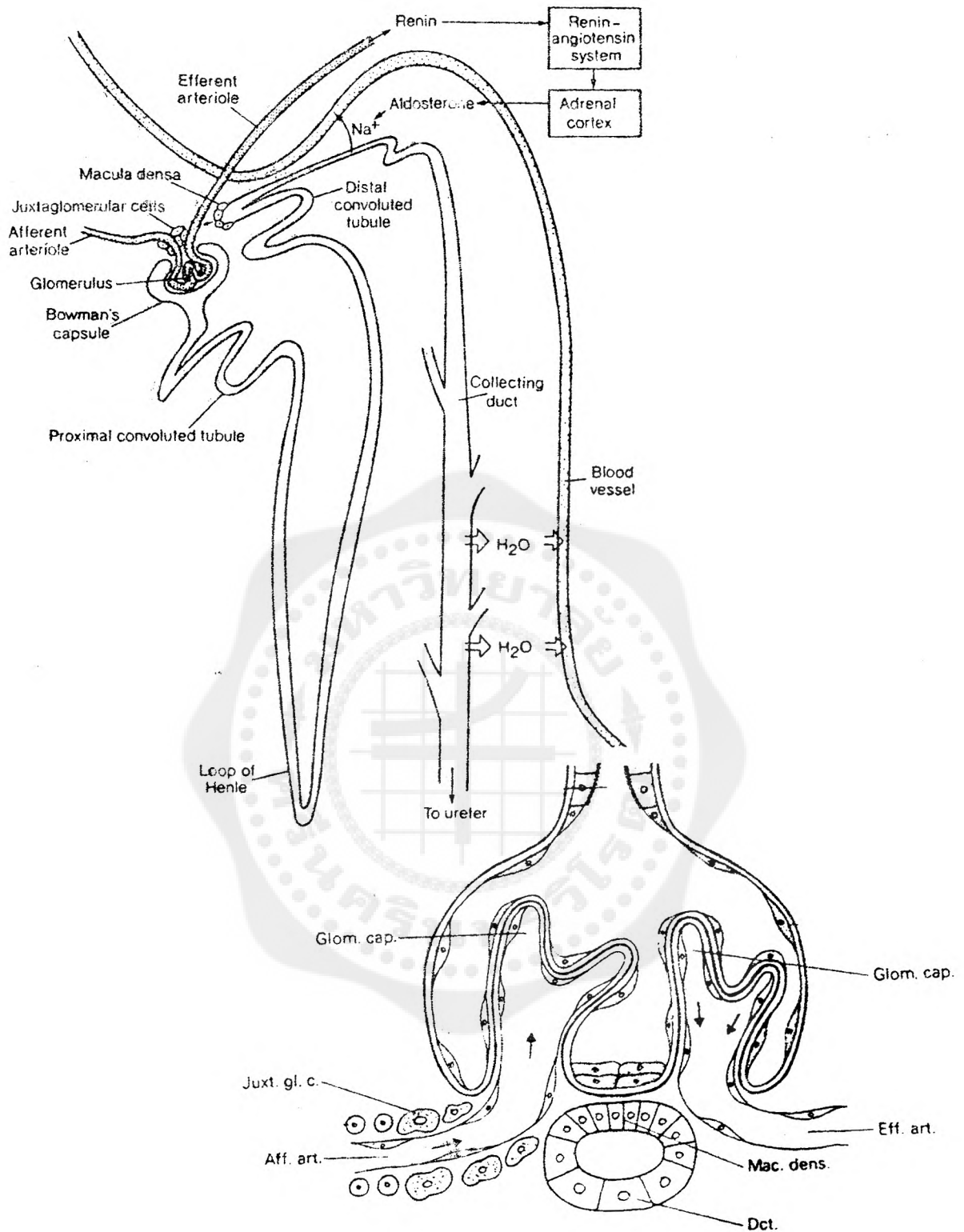
การสังเคราะห์และการหลั่งของฮอร์โมนที่สังเคราะห์จาก fasciculata zone และ reticularis zone โดยเฉพาะคอร์ติซอล ถูกกระตุ้นจาก ACTH โดยมีผลเพิ่มการทำงานของ (activity) ของเอนไซม์ cholesterol desmolase ที่เป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์คอร์ติซอล ACTH สามารถมีผลกระตุ้นเพิ่มการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนนอกได้ภายใน 5 นาที แต่ถ้ามีการกระตุ้นต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน พบว่ากลุ่มไขมัน (lipid droplet) ในไซโตพลาซึม และการออกสคอร์บิค (ascorbic acid) ในชั้น zona

fasciculata และ zona reticularis จะลดลง และทำให้ที่เนื้อเยื่อในเหล่านี้นาตัวขึ้น นอกจากนี้ สเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตส่วนนอก (corticosterone) ยังสามารถมีผลป้อนกลับยับยั้งการหลั่ง CRH ที่ไฮโปทาลามัส และ ACTH ที่ต่อมใต้สมองด้วย การควบคุมนี้เรียกว่า hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA) ดังรูปที่ 3.5 อย่างไรก็ตาม การสร้างและการหลั่งของฮอร์โมนนี้ยังขึ้นกับ ปัจจัยอื่น เช่น อารมณ์, ความเครียด, บาดเจ็บ, อัตราการทาลายฮอร์โมน และปริมาณตัวพาด้วย เช่น ในขณะที่ตั้งครรภ์ที่มีการสร้างตัวพาฮอร์โมนเพิ่มขึ้น รวมทั้ง CBG ด้วย จะทำให้การสังเคราะห์ corticosteroids เพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นนี้จะไม่ทำให้ฮอร์โมนอิสระเปลี่ยนแปลงมากนัก

ส่วนการสร้างและการหลั่งของแอลโดสเตอโรนในเซลล์ชั้น glomerulosa นั้น ไม่ได้ถูกควบคุมโดยตรงจาก ACTH ปัจจัยสำคัญที่ควบคุมคือ renin-angiotensin system โดยที่ระดับโซเดียมในเลือดเป็นตัวกระตุ้นการหลั่งเรนิน (renin) จาก Juxtaglomerular cell (JG cell) ซึ่งเซลล์กลุ่มหนึ่งที่อยู่ด้านนอก afferent arteriole ที่ใด ในตำแหน่งก่อนที่จะเข้า Malpighian corpuscle และแตกแขนงเป็น glomerular capillary โดยผ่านตัวรับรู้การเปลี่ยนแปลง (macula densa cell) ซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์ทำหน้าที่นี้อยู่ใน distal tubule ดูรูปที่ 3.6

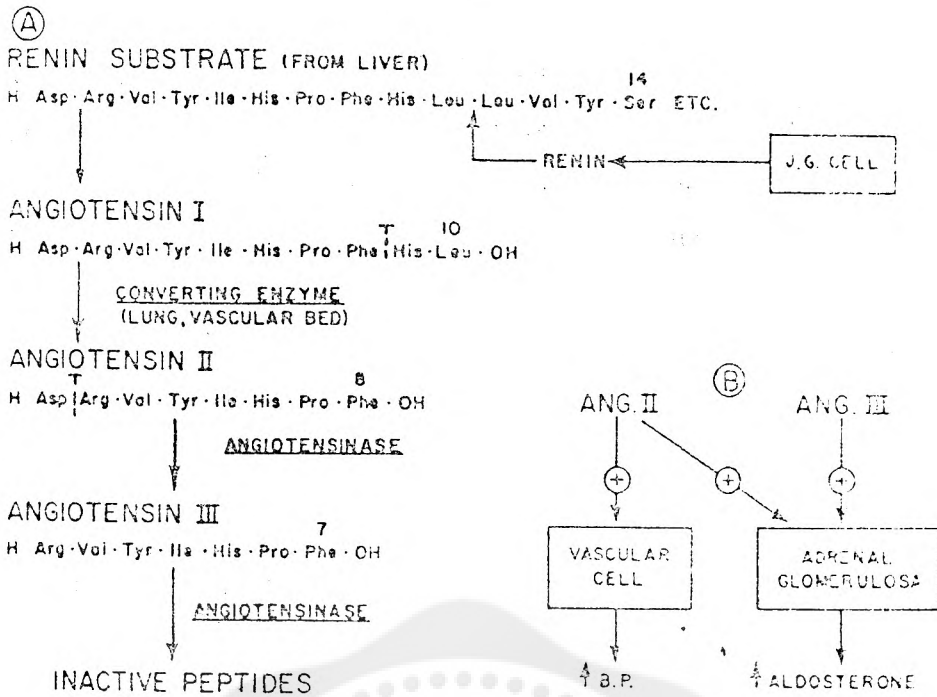
เรนินเป็นสารไกลโคโปรตีน มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 40,000 ดาลตัน สร้างจาก JG cells ที่อยู่โดยรอบเส้นเลือด afferent arteriole แล้วถูกเก็บเป็นถุงเก็บฮอร์โมนเหมือน secretory cell ทิ้งไว้ และจะถูกหลั่งออกมาเมื่อระดับโซเดียมในร่างกายลดลง (ผ่านตัวรับที่ macula densa cell), ได้รับการกระตุ้นจากเส้นประสาทซิมพาเทติก และปริมาณน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid volume) ลดลง

เรนิน จะทำหน้าที่เปลี่ยน renin substrate (เป็นโกลบูลินชนิดหนึ่ง ที่สร้างจากตับ) เป็น angiotensin I และจะถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin II และ angiotensin III โดย converting enzyme และ angiotensinase ตามลำดับ ดังรูปที่ 3.7 โดยที่ angiotensin II และ angiotensin III มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและการหลั่งแอลโดสเตอโรน นอกจากความเข้มข้นของโซเดียมแล้ว ความดันเลือด, ปริมาณเลือด, β -adrenergic nerve และ prostaglandin ก็สามารถกระตุ้น Juxtaglomerular apparatus (macula densa และ juxtaglomerular) ให้หลั่ง renin ก็ได้ด้วย



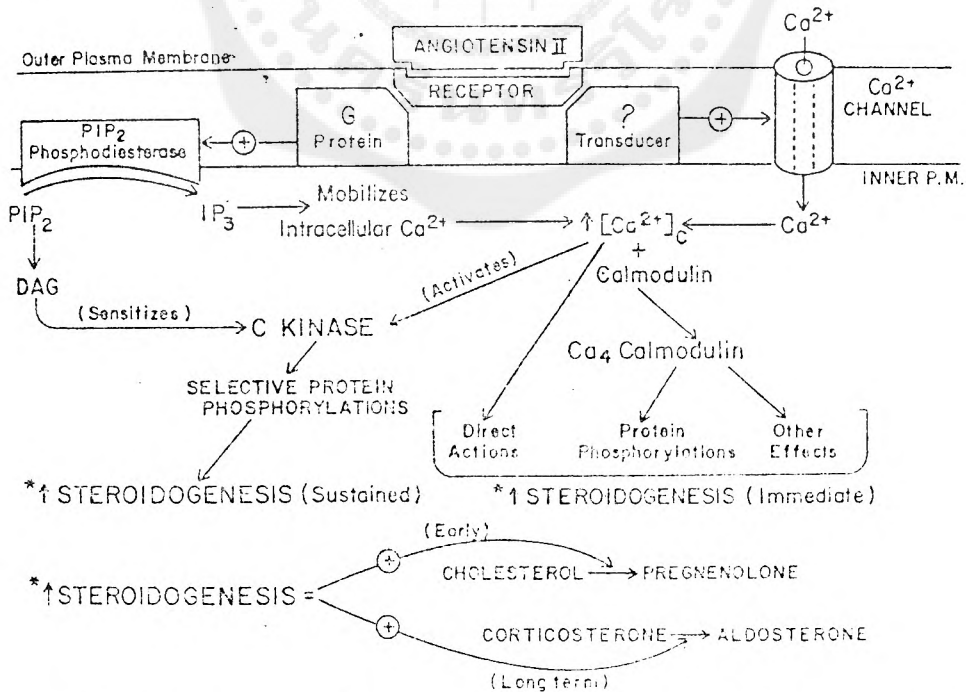
รูปที่ 3.6 แสดงตำแหน่งของเซลล์ juxtaglomerular และเซลล์ macula densa

Aff.art.= afferent arteriole, Eff.art.= efferent arteriole,
 Glom.cap.= glomerular capillary, Dct.= distal tubule, Juxt.
 gl.= juxtaglomerular cell, Mac.dens.= macula densa



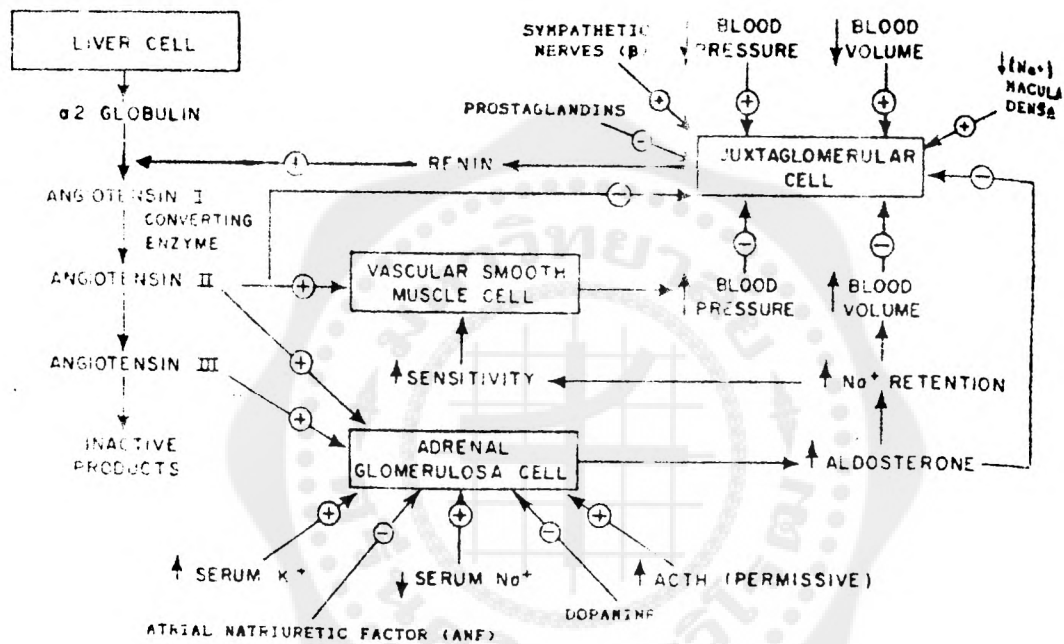
รูปที่ 3.7 การสังเคราะห์ angiotensin

Angiotensin มีผลต่อการสังเคราะห์ฮอร์โมนสเตียรอยด์ โดยกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ของต่อมหมวกไต ซึ่งมีผลกระตุ้นการเปลี่ยน polyphosphatidyl inositol (PIP_2) เป็น diacylglycerol (DAG) และเพิ่มการผลิต inositol triphosphate (IP_3) ซึ่งทั้งสองอย่างนี้เพิ่มขึ้น จะกระตุ้น C kinase ให้มีการสร้างแคลโคโดสเตอรอน เพิ่มขึ้น กลไกการกระตุ้นการสร้างแสดงในรูปที่ 3.8



รูปที่ 3.8 กลไกการออกฤทธิ์ของ angiotensin ต่อการสังเคราะห์ฮอร์โมนสเตียรอยด์

convert angiotensin แล้ว ปัจจัยอื่นที่มีผลเพิ่มการสังเคราะห์ และการหลั่ง angiotensin ได้แก่ ACTH, prostaglandin E. ความเข้มข้นของโพแทสเซียมสูง และความเข้มข้นของโซเดียมต่ำ โดยที่ ACTH มีกลไกเพิ่มการสร้างแองจิโอเทนซินผ่าน Ca^{2+} และ cAMP เช่นเดียวกับการเพิ่มการสร้างคลอโรฟิลล์ ส่วนระดับ K^+ ที่เพิ่มขึ้นจะมีผลต่อการ depolarize ที่เซลล์ของ glomerulosa zone และเพิ่มการขนส่ง Ca^{2+} เข้าเซลล์ รวมทั้งมีผลเพิ่ม cAMP เช่นเดียวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ ACTH ด้วย



รูปที่ 3.9 ปัจจัยที่มีผลควบคุม renin- angiotensin-aldosterone system

การขนส่ง

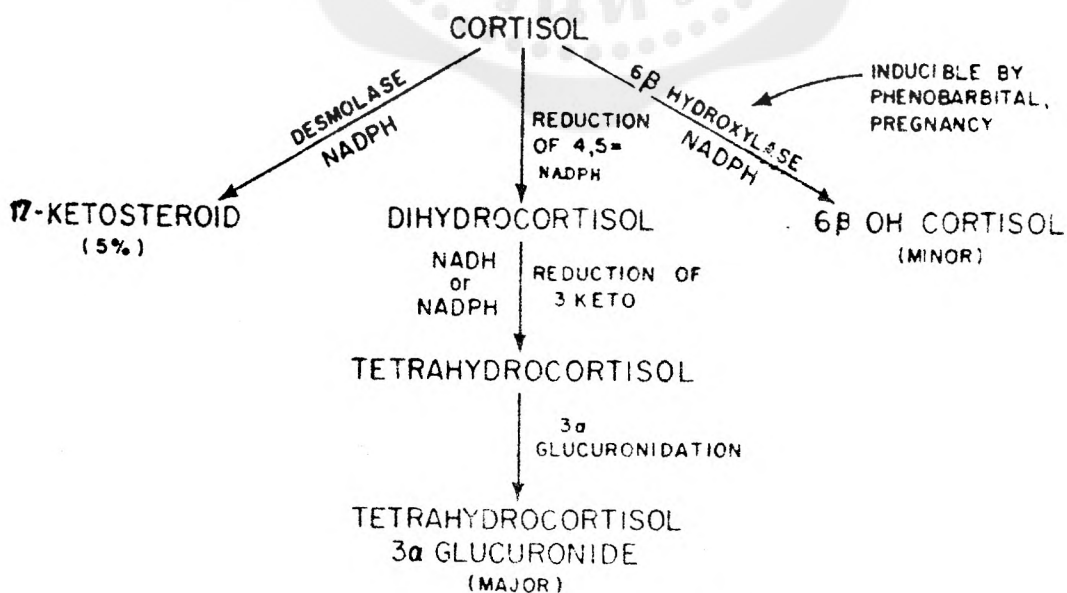
corticosteroids: โมเลกุลส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป bound form คือจับกับโปรตีนในพลาสมา โดยที่ร้อยละ 75-80 ของคอร์ติซอลจับกับ $\alpha 2$ -globulin ที่มีชื่อเฉพาะว่า corticosteroid binding globulin (CBG) หรือทรานส์คอรัล (transcortin) ความเข้มข้นของ CBG นี้จะขึ้นอยู่กับการรับประทานยา พบว่า CBG จะเพิ่มขึ้นเมื่อตั้งครรภ์ และเมื่อได้รับยาฮอร์โมน อย่างไรก็ดี ความจำเป็นที่จะพบเห็นหรือการวัดของฮอร์โมนในรูปอิสระ ไม่จำเป็นต้องแปลผลมากนัก ร้อยละ 10-15 ของคอร์ติซอล จับกับ albumin และร้อยละ 5-10 ของคอร์ติซอลในรูปอิสระ ส่วนของคอร์ติซอลในรูปอิสระจะจับกับโกลบูลิน (albumin) และสามารถจับกับ CBG ได้เช่นกัน แต่ความสามารถในการจับต่ำกว่าคอร์ติซอล

กลไกการออกฤทธิ์

ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนนอก สามารถออกฤทธิ์ได้ในเซลล์หลายชนิด และให้ผลตอบสนองที่แตกต่างกัน ทั้ง การสลายพลังงาน (catabolic effect) เช่น ยับยั้งการสร้างโปรตีนที่กล้ามเนื้อและผิวหนัง และการสะสมพลังงาน (anabolic effect) เช่น กระตุ้นการสร้างไกลโคเจนที่ตับ เป็นต้น กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการที่ฮอร์โมนเหล่านี้ ซึ่งสเตียรอยด์ฮอร์โมนมีโมเลกุลขนาดเล็ก และสามารถละลายได้ดีในไขมัน สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปจับกับตัวรับในไซโตพลาซึม แล้วผ่านเข้าไปจับกับตัวรับในนิวเคลียส ทำให้มีการสังเคราะห์ RNA และโปรตีน เกิดขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตามมา การตอบสนองที่เกิดขึ้น จะเป็นแบบ catabolic หรือ แบบ anabolic ขึ้นอยู่กับการถอดแบบของยีน (gene transcription) อย่างไรก็ดีตาม การออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ทุกชนิด ไม่จำเป็น ที่จะมีผลสร้างโปรตีนขึ้นมาใหม่เสมอไป บางกรณีอาจเพียงไปปลดปล่อยการกดการทำงานของสาร หรือปลดฤทธิ์ของสารก็ได้

การทำลายฤทธิ์และการกำจัด

ส่วนใหญ่แล้วร่างกายจะทำลาย corticosteroids โดยปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) หรือการดึงเอา side chain ออก และคอนจูเกชัน (conjugation) กับ กลูโคโรไนด์ (glucoronide) และซัลเฟต (sulfate) ที่ตับ เพื่อให้สามารถละลายน้ำได้ แล้วถูกขับออกทางไตต่อไป เช่น การสลายฤทธิ์ของคอร์ติซอลโดยถูกเปลี่ยนเป็น dihydrocortisol และ tetrahydrocortisol ตามลำดับ ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ และจะถูกขับออกพร้อมกับปัสสาวะ โดยไตต่อไป ดังรูปที่ 3.10



รูปที่ 3.10 การทำลายฤทธิ์คอร์ติซอล

ผลทางสรีรวิทยา

1. glucocorticoid activity : เกิดจากฮอร์โมนที่สังเคราะห์ใน zona fasciculata และ zona reticularis ในคน ร้อยละ 95 ของ glucocorticoid เป็นฤทธิ์มาจากคอร์ติซอล ที่มีผลต่อร่างกายดังนี้

- สารอาหาร : เมตาบอลิซึมของ คาร์โบไฮเดรต, โปรตีน และไขมัน
 - + สลายพลังงาน (catabolic) ในเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ, ไขมัน และต่อมน้ำเหลือง แต่สร้าง และสะสมไกลโคเจนในเซลล์ตับ
 - + กระตุ้นกระบวนการ gluconeogenesis ในตับ โดยเร่งการสร้างเอนไซม์ transaminase, pyruvate carboxylase และ glucose-6-phosphatase
 - + ลดการใช้กลูโคสในเซลล์ โดยลดความไวของเซลล์ในการตอบสนองต่ออินซูลิน
 - + นำสารต้นตอในการสร้างกรดอะมิโนเข้าสู่เซลล์ตับ
 - + ยับยั้งการสร้างโปรตีนจากการดอมิโนที่มีอยู่แล้วในกล้ามเนื้อ
 - + ออกฤทธิ์ผ่าน catecholamine ให้มีการสลายไขมัน ทำให้ระดับกรดไขมันอิสระในเลือดสูงขึ้น
 - + ป้องกันการสะสมของแลคเตท (lactate)
- การเจริญเติบโต : เนื่องจากคอร์ติซอล มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน จึงผลยับยั้งการสร้างการเจริญของกล้ามเนื้อ และกระดูกที่อพิฟิซิส (epiphysis) ซึ่งต้านกับการทำงานของ growth hormone
- อิเล็กโตรไลต์ :
 - + ทำให้เกิดการคั่งของโซเดียม
 - + เร่งการขับโพแทสเซียม
 - + เพิ่มอัตราการกรองที่ glomerulus
 - + เพิ่มการขับกรดยูริก และแคลเซียมออกที่หลอดไต
 - + ลดการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร (ต้านฤทธิ์ของวิตามินดี)
- ความเครียด : คอร์ติซอลมีฤทธิ์ด้านความเครียดในระยะยาวโดยเสริมฤทธิ์กับ mineralocorticoid, catecholamine และฮอร์โมนอื่น
- การอักเสบ : มีฤทธิ์ด้านการอักเสบโดย
 - + ลดการยอมให้สารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์
 - + ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบไม่ให้ออกจากหลอดเลือด โดยเพิ่มความต้านทานที่หลอดเลือดฝอย
 - + ลดการหลั่งไคนิน (kinin) และฮิสตามีน (histamine)
 - + ป้องกันการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์โดยไลโซไซม์ (lysozyme)

- + ลดจำนวนลิมโฟไซต์ (lymphocyte)
- + ลดการสร้างแอนติบอดี (antibody)
- + ทำให้ขนาดของต่อมน้ำเหลือง และต่อมไทมัสลดลง
- ระบบภูมิคุ้มกัน : ลดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน หรือด้านอาการแพ้โดย
 - + ลดการอักเสบที่เกิดจากปฏิกิริยา antigen-antibody complex
 - + ลดปริมาณเม็ดเลือดขาว (lymphocytopenia)
 - + ลดการสร้าง gamma-globulin ที่เป็น antibody
- อวัยวะอื่นๆ :
 - + พัฒนาและการเจริญของต่อมน้ำนม (mammary gland) เพื่อการเตรียมตัวสำหรับการสร้างและการหลั่งน้ำนม โดยที่คอร์ติซอลจะออกฤทธิ์ร่วมกับ PRL และ อินซูลิน
 - + เพิ่มการตอบสนองของ parietal cell ต่อตัวกระตุ้นการหลั่งกรด
 - + กระตุ้นการย่อยอาหาร
 - + ทำให้ร่างกายต้นตัวอยู่เสมอ

นอกจากนี้ ในระยะที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์ ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนนอก ยังมีบทบาทที่สำคัญ ได้แก่

- + สร้างสารลดแรงตึงผิว (surfactant) จากเซลล์ (type II cell) alveoli ของปอด
- + พัฒนาการทำหน้าที่ของ hypothalamic-pituitary-thyroidal axis
- + ในระหว่างการเจริญเติบโต ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของรก และส่วนประกอบของอวัยวะภายใน amniotic และ allantoic fluid
- + เป็นฮอร์โมนเริ่มแรกที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนของแม่และทารก เพื่อตอบสนองต่อการคลอด
- + กระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ภายในตับ
- + เร่งการสลายของต่อมไทมัส

2. mineralocorticoid หรือ salt-retaining activity : ร้อยละ 75 ของ mineralo-corticoid activity เกิดจากแอลโดสเตอโรน ซึ่งจะมีผลส่วนใหญ่ที่ distal tubule และ collecting duct ของไต โดยมีฤทธิ์สำคัญ 3 ประการ ได้แก่ เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมไอออน (Na^+) ที่หลอดไต เพิ่มการขับโพแทสเซียมไอออน (K^+) และไฮโดรเจนไอออน (H^+) ที่หลอดไต การดูดกลับโซเดียมทำให้เกิดความแตกต่างออสโมซิสระหว่างภายใน กับภายนอกหลอดไต น้ำจะเคลื่อนที่ตามโซเดียมเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้การลดต่ำของโซเดียมจะทำให้มีการหลั่ง ADH จากต่อมใต้สมองส่วนหลังกระตุ้นการดูดกลับของน้ำด้วย ทำให้ผลการเพิ่มปริมาณน้ำในร่างกายจากฤทธิ์ของแอลโดสเตอโรน เด่นชัดขึ้น ซึ่งมีผลเพิ่มปริมาตรพลาสมาในร่างกาย และทำให้

ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นด้วย การดูดซึ่มโซเดียมกลับโดยแอลโดสเตอโรน อาจเกิดที่ท่อน้ำลาย ท่อเหงื่อ และลำไส้ใหญ่ด้วย

3. ฮอว์โมนเพศส่วนใหญ่ที่สร้างจากต่อมหมวกไตเป็นแอนโดรเจน ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น เอสโตรเจน ที่อวัยวะอื่นโดยอาศัยเอ็นไซม์ในเซลล์นั้น ในภาวะปกติฮอว์โมนเพศที่สร้างจากต่อมหมวกไตไม่ค่อยมีความสำคัญมากนัก แต่ถ้ามีการหลั่งเพิ่มขึ้นผิดปกติเป็นจำนวนมากจะทำให้เข้าสู่วัยหนุ่มสาวเร็วกว่าปกติ (precocious puberty) ซึ่งเรียกกลุ่มอาการที่เรียกว่า genital syndrome

ความผิดปกติของฮอว์โมน

ความผิดปกติของต่อมหมวกไตส่วนนอก อาจเกิดจากการขาด glucocorticoid หรือ mineralocorticoid หรือขาดฮอว์โมนทั้งสองชนิดก็ได้ หรือความผิดปกติที่เกิดจากการหลั่ง mineralocorticoid มากเกินไปที่เรียกว่า hyperaldosteronism ภาวะที่มีการหลั่ง glucocorticoid มากเกินไปจะทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า Cushing's syndrome ส่วนภาวะที่การสร้างฮอว์โมนเพศมากเกินไปเรียกว่า adrenogenital syndrome ซึ่งมักจะเกิดจากการขาดเอ็นไซม์ ในกระบวนการสร้างฮอว์โมน ความผิดปกติของต่อมหมวกไตที่สำคัญ ได้แก่

1. Addison's disease

เป็นภาวะที่ขาด corticosteroid อาจมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อหรือเกิดเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตส่วนนอก ขาด ACTH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า เกิดจากการสร้าง antibody ต่อฮอว์โมน (autoimmunity) หรือเกิดเนื่องจากการใช้ยาพวก corticosteroid เป็นเวลานาน อาการที่ปรากฏ คือความดันเลือดแดงต่ำ ปริมาณโซเดียมต่ำ แต่โปตัสเซียมสูงรวมทั้งทำให้เกิดการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด เจ็บซำและอาจมีความผิดปกติทางจิตร่วมด้วย และถ้าความผิดปกติที่เกิดจากการขาด corticosteroid ที่ต่อมหมวกไตเอง จะมีผลต่อการหลั่ง ACTH เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำให้ผิวหนังของผู้ป่วยเข้มขึ้น

2. Hyperaldosteronism

เป็นภาวะที่มีการหลั่งแอลโดสเตอโรนมากเกินไป ทำให้เกิดกลุ่มอาการ Conn's syndrome (primary hyperaldosteronism) มักมีสาเหตุจากเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตส่วนนอกบริเวณ zona glomerulosa หรือเกิดจากเรณิน ที่ถูกหลั่งมาก (Bartter's syndrome) หรือสารกระตุ้นอื่นที่ทำให้มีการหลั่งแอลโดสเตอโรนออกมาจำนวนมาก ในผู้ป่วยนี้จะพบระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ, ร่างกายมีภาวะเป็นด่าง (alkalosis), โซเดียมคั่งในร่างกายมากขึ้น, ตัวบวม, ความดันโลหิตสูง, ปวดศีรษะ, กล้ามเนื้อเกร็ง และอ่อนเพลีย ซึ่งอาจจะทำให้ฤทธิ์ของเรณินถูกกดไปด้วย อย่างไรก็ตามในบางครั้งอาจพบผู้ป่วยที่มีอาการเหมือนมีปริมาณแอลโดสเตอโรนสูง ในขณะที่ปริมาณฮอว์โมนในเลือดมีระดับปกติ ซึ่งเรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Liddle's syndrome หรือ pseudohyperaldosteronism

ในการที่ร่างกายขาดเฉพาะคอร์ติซอล อาการแสดงการขาด glucocorticoid ที่พบมีดังนี้

- ความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น (insulin hypersensitivity)
- บกพร่องในการเก็บสะสมไกลโคเจนไว้ในเนื้อเยื่อ
- เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ได้ง่าย
- บกพร่องมีการเคลื่อนย้ายของโปรตีนในส่วนปลาย (peripheral protein) ที่เหมาะสม
- กระบวนการสร้างกลูโคสจากสารที่ไม่ใช่กลูโคส (gluconeogenesis) บกพร่อง
- การตอบสนองของเซลล์ไขมันต่อ lipolytic stimuli ลดลง
- กลไกการควบคุมแบบป้อนกลับของ ACTH และ β LPH บกพร่อง
- ความดันโลหิตลดลง
- การเจริญเติบโตของร่างกายช้าลง
- ความสามารถในการขับน้ำออกจากร่างกายลดลง
- กล้ามเนื้ออ่อนแรง และล้าง่าย
- มีความผิดปกติของจิตใจ และ อารมณ์, EEG ผิดปกติ และอาจเกิดอาการชักได้ง่าย

3. Cushing's syndrome

เป็นกลุ่มอาการที่มีระดับ glucocorticoid ในเลือดมากเกินไป มีสาเหตุจากเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตส่วนนอก ที่ต่อมใต้สมอง หรือที่ปอดที่ทำให้มีการผลิต ACTH ออกมา อาการทั่วไปที่พบคือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อ้วนบริเวณส่วนกลางของลำตัว (central obesity) ใบหน้ากลม (moon face) มีไขมันพอกเป็นหนอกบริเวณไหล่ด้านหลัง (buffalo hump) มีระดับไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) แขนขาเล็กไม่แข็งแรง เนื่องจาก antianabolic effect มีการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อและกระดูก กระดูกพรุน (osteoporosis) และแตกหักได้ง่าย ผิวหนังบางมีรอยแตกสีแดงที่บริเวณหน้าท้อง (red striae) มีการสร้างและหลั่งแอนโดรเจนจากต่อมหมวกไตจำนวนมาก ก่อให้เกิดสิวและขนขึ้นตามตัวจำนวนมาก (hirsutism) แอนโดรเจนบางส่วนจะเปลี่ยนเป็นเอสโตรเจน ที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย ซึ่งฮอร์โมนเพศเหล่านี้ จะมีผลย้อนกลับไปยังการหลั่ง gonadotrophin จากต่อมใต้สมอง ทำให้ไม่มีประจำเดือนและเป็นหมัน ระดับกลูโคสในเลือดสูง (ยับยั้งการใช้กลูโคสในเนื้อเยื่อส่วนปลาย กระตุ้นการสร้างกลูโคสจากตับ และเพิ่มการหลั่งกลูคาгон) แผลหายช้า (ผลจากยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการทำหน้าที่ของ fibroblast) นอกจากนี้ อาจพบร่วมกัน การเกิดแผลในทางเดินอาหาร (พบมากที่กระเพาะอาหารโดย glucocorticoid มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin) การคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำในร่างกายทำให้ปริมาตรน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้น (hypervolemia) และความดันโลหิตสูง (hypertension) มีการขับโพตัสเซียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเกิดภาวะต่างเกินจากการมีระดับโพตัสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemic alkalosis) อาจพบอาการทางจิต และเกิดอาการชัก (tetanus)

ตารางที่ 3.1 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการเพิ่มของ glucocorticoid activity

ฤทธิ์ของฮอร์โมน	อาการแสดง
1. Increased glucogenesis and hepatic glycogenesis and increased catabolism of protein	Diabetes mellitus Muscle wasting; easily bruised thin skin, thin (osteoporotic) bones that easily fracture
2. Increase and redistribution of body fat	Central obesity, "moon faces", "buffalo" hump, relatively thin limbs
3. Involution of lymphatic and thymic tissue and reduced inflammatory response	Susceptibility to infection
4. Increased secretion of acid by the stomach	Predisposition to gastric ulcer
5. Suppression of release of adrenocorticotrophin	Adrenal cortical insufficiency with hypertension, following removal of source of excess steroid

4. Adrenogenital syndrome

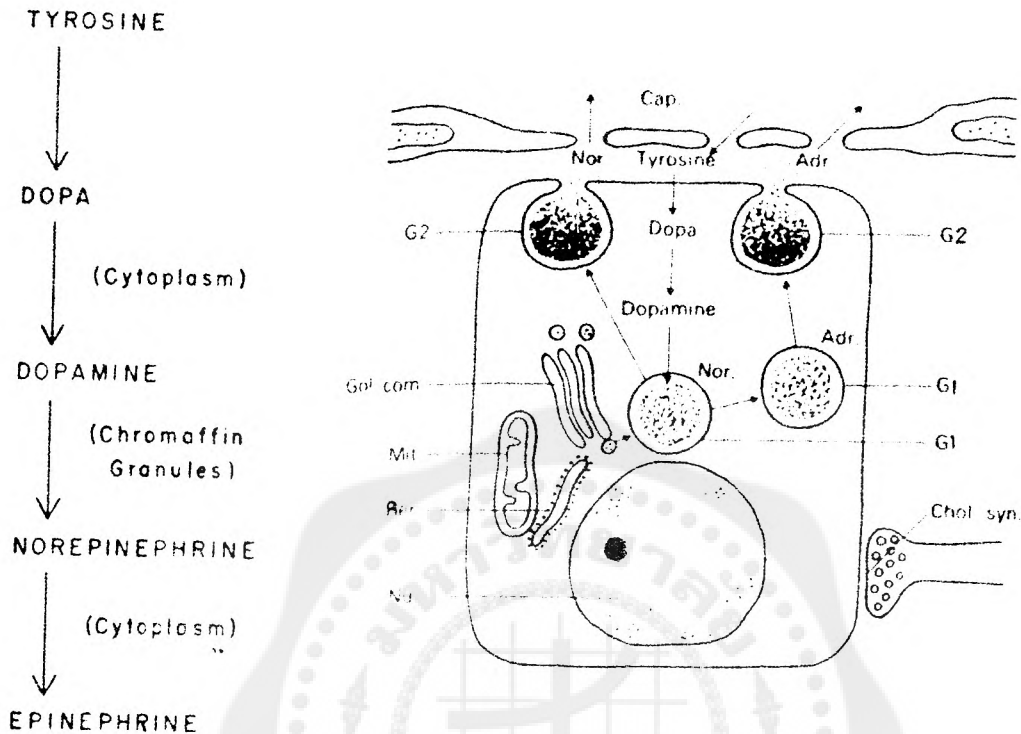
เป็นภาวะที่มีการหลั่งฮอร์โมนเพศจากต่อมหมวกไตมากเกินไป มักมีสาเหตุจากการขาดเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ corticosteroid ได้แก่ C_{20} -hydroxylase, $C_{17\beta}$ -dehydrogenase, $C_{17\alpha}$ -hydroxylase, C_{21} -hydroxylase (พบบ่อยที่สุด) และ C_{11} -hydroxylase เช่น การขาด C_{21} -hydroxylase ทำให้มีการสะสมของสารเริ่มต้นในกระบวนการสร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลให้น้ำสารที่สะสมดังกล่าวไปการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ (androgen) เพิ่มขึ้น ถ้าความผิดปกตินี้เกิดขึ้นแต่กำเนิดในเพศหญิงจะทำให้มีลักษณะกระเทยเทียม (pseudohermaphroditism) เมื่อเด็กหญิงย่างเข้าสู่วัยสาวจะไม่มีประจำเดือน และแสดงลักษณะเพศชาย ส่วนเด็กชายจะเข้าสู่วัยหนุ่มเร็วกว่าปกติ

ต่อมหมวกไตส่วนใน

ต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenal medulla) ทำหน้าที่คล้ายระบบประสาทเช่นในต่อมใต้สมองส่วนหลัง โดยมีเส้นประสาท preganglionic และ cholinergic neuron เชื่อมติดต่อกับ chromaffin cell ของต่อม เมื่อกระตุ้น preganglionic neuron กระแสประสาทจะถูกส่งไปยัง chromaffin cell ให้หลั่งฮอร์โมนออกสู่ระบบหมุนเวียน ฮอร์โมนที่สังเคราะห์จากต่อมหมวกไตส่วนในได้แก่ catecholamine ในคนส่วนใหญ่เป็น adrenaline หรือ epinephrine (ประมาณร้อยละ 80) ซึ่งต่างจาก postganglionic neuron ในระบบประสาทซิมพาเทติกที่หลั่ง noradrenaline หรือ norepinephrine เป็นส่วนใหญ่ ในภาวะปกติร่างกายจะมีการหลั่ง adrenaline และ noradrenaline ออกมาในปริมาณน้อยๆ ตลอดเวลา แต่เมื่อใดที่ร่างกายต้องเตรียมพร้อมเพื่อรับภาวะฉุกเฉิน การหลั่งของฮอร์โมนนี้จะเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก เพื่อเพิ่มการสลายกลูโคส และเปลี่ยนเป็นพลังงาน ปัจจัยที่มีผลกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนนี้ได้แก่ การออกกำลังกาย ความเครียด อากาศหนาว ความดันเลือดลดลง ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ เป็นต้น

การสังเคราะห์ และการควบคุม

การสังเคราะห์ catecholamines เริ่มต้นเมื่อถูกกระตุ้นจากกระแสประสาท กรดอมิโนไทโรซีน (tyrosine) จะเปลี่ยนเป็น 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) โดยใช้เอนไซม์ tyrosine hydroxylase และจะถูกเปลี่ยนต่อไปด้วย amino acid decarboxylase เป็น dopamine (D) จากนั้น D จะเคลื่อนเข้าสู่ chromaffin granule ที่ D จะถูกเปลี่ยนเป็น norepinephrine ด้วยเอนไซม์ dopamine β hydroxylase อย่างไรก็ตาม norepinephrine สามารถมีผลย้อนกลับไปยังเอนไซม์ tyrosine hydroxylase ในกระบวนการสังเคราะห์นี้ได้ด้วย จากนั้น norepinephrine จะเคลื่อนออกไปยังไซโตพลาซึมอีกครั้ง และถูกเปลี่ยนเป็น epinephrine ด้วยกระบวนการ methylation โดยเอนไซม์ phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) ซึ่งพบได้มากในต่อมหมวกไตส่วนใน ดังรูปที่ 3.11 epinephrine จะถูกนำกลับเข้าไปเก็บใน chromaffin granule อีกครั้งหนึ่งเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับที่จะหลั่งต่อไป



รูปที่ 3.11 การสังเคราะห์ การเก็บ และการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนใน

Cap. capillary, Gol.com. Golgi complex, Mit. mitochondria
Rer. rough endoplasmic reticulum, Nu. nucleus, G1 storage
granule, G2 = exocytotical granule, Chol. syn. = cholinergic
synapse, Adr. adrenaline, Nor. noradrenaline

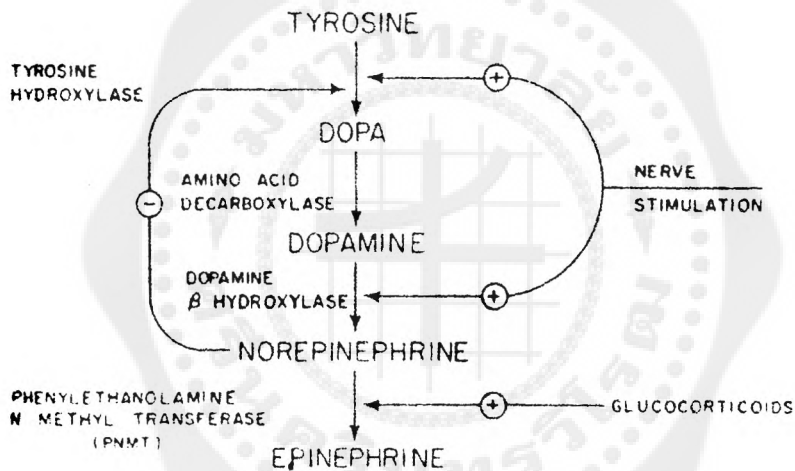
ปัจจัยที่มีผลควบคุมการสังเคราะห์ catecholamines ประกอบด้วย ต่อมหมวกไตส่วนในและเส้นประสาทกัมพัลพาทิก ที่มีการกระตุ้นแตกต่างกัน 2 ลักษณะหลัก

1. ภาวะกระตุ้นเฉียบพลัน (Acute Stimulation): จะไม่มีการเพิ่มปริมาณเอนไซม์การควบคุมส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่การควบคุม tyrosine hydroxylase ซึ่งเป็น rate-limiting step ของปฏิกิริยา และเมื่อเส้นประสาทถูกกระตุ้นจะมีผลให้

- เพิ่มการหลั่งฮอร์โมนแบบ exocytosis และ

- เพิ่มอัตราการสังเคราะห์สอร์โอมินจากธัยโรซีน : โดยที่ tyrosine hydroxylase (TH) มีอยู่ 2 รูปแบบ คือรูปที่ยังไม่พร้อมทำงาน (inactive) และในรูปที่สามารถทำงานได้ (active) การกระตุ้นประสาทจะทำให้สัดส่วนของ TH ในรูปที่สามารถทำงานได้เพิ่มขึ้น

2. ภาวะกระตุ้นที่เรื้อรัง (Chronic Stimulation) : เมื่อต่อมหมวกไตส่วนในถูกกระตุ้นนาน 12 ชั่วโมงหรือมากกว่า การสังเคราะห์ และจำนวนโมเลกุลของเอ็นไซม์จะเพิ่มขึ้น โดยกระตุ้นกระบวนการถอดแบบยีน (gene transcription) และการสร้างโปรตีน ให้มีการสังเคราะห์ TH เพิ่มขึ้น ในขณะที่พบว่า dopamine β hydroxylase เพิ่มขึ้นในปริมาณเล็กน้อยด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบว่า glucocorticoids จากต่อมหมวกไตส่วนในสามารถกระตุ้นการทำงานของ PNMT เพื่อเปลี่ยน norepinephrine เป็น epinephrine ได้ด้วย ดังรูปที่ 3.12



รูปที่ 3.12 การควบคุมการสังเคราะห์สอร์โอมินจากต่อมหมวกไตส่วนใน

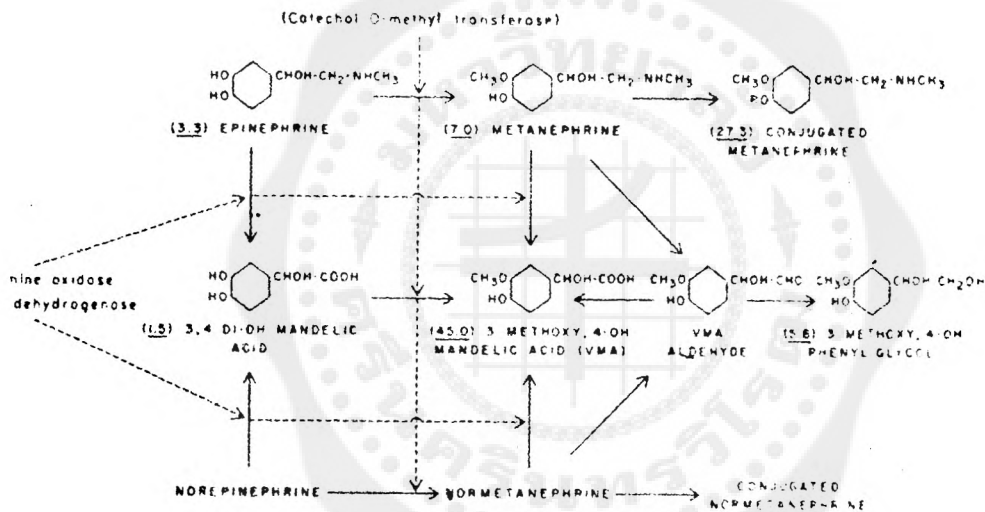
การเก็บและการหลั่ง

Catecholamine ที่สังเคราะห์ภายในเซลล์ของต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenomedullary chromaffin cell) ส่วนใหญ่จะเก็บไว้ใน chromaffin granules เหมือนถุงเก็บของต่อมไทรอยด์ และต่อมมีท่อทั่วไป การขนส่ง DA และ norepinephrine เข้าเก็บในถุงเหล่านี้ต้องอาศัยพลังงาน ATP โดยมี H^+ -ATPase เป็นตัวเร่ง ให้มีการเคลื่อนที่ของโปรตอน สอร์โอมินเหล่านี้จะถูกหลั่งออกจาก chromaffin granules โดยวิธี exocytosis เมื่อได้รับสัญญาณการกระตุ้นของ acetylcholine จากระบบประสาท เรียกวิธีการหลังนี้ว่า stimulus-secretion coupling

การทำลายฤทธิ์และการกำจัด

catecholamine มีครึ่งชีวิตในเลือดน้อยกว่า 20 วินาที โดยที่มีความเข้มข้นของ epinephrine และ norepinephrine ในพลาสมาเท่ากับ 0.05 และ 0.2 ng/ml ตามลำดับ แต่จะเพิ่มขึ้นเป็น 0.27 และ 4.1 ng/ml ตามลำดับ เมื่อมีความเครียดเกิดขึ้น

catecholamine สามารถหลังได้จากปลายประสาท และต่อมหมวกไตส่วนใน จะถูกทำลายฤทธิ์ และขับออกจากวงจรไหลเวียนได้อย่างรวดเร็ว โดยเอ็นไซม์ catechol o-methyl transferase (COMT) และ monoamine oxidase (MAO) ส่วนที่ถูกทำลายฤทธิ์บางส่วนจะถูกเก็บที่ปลายประสาทเพื่อนำกลับไปสร้างสารใหม่ต่อไป บางส่วนจะถูกทำลายที่ปลายประสาทที่อยู่ใกล้เคียง หรือที่ตับ และส่วนใหญ่ถูกขับออกมากับปัสสาวะในรูปของ vanillylmandelic acid (VMA) และ 3-methyl,4-OH phenyl glycol ดังรูปที่ 3.14



ผลทางสรีรวิทยา

ผลของฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตส่วนในต่อร่างกาย มีลักษณะเช่นเดียวกับการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเธติก อาจเรียกวมกันว่า sympathoadrenomedullary discharge เช่น มีผลต่อสมอง หัวใจและการไหลเวียนเลือด การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหาร มดลูก ตา และหลอดเลือด ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง กด้ามเนื้อลาย การแข็งตัวของเลือด ตับ การกระจายพลังงานในร่างกาย เป็นการเตรียมร่างกายให้พร้อม เมื่อเกิดภาวะฉุกเฉินขึ้น

Adrenaline ทำให้ความดันเลือด systolic เพิ่มขึ้น แต่ลดความดันเลือด diastolic จึงทำให้ค่า mean pressure เปลี่ยนแปลงบ้างเล็กน้อย, หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia),

การเคลื่อนที่ของลำไส้ลดลงและหดรัด (sphincter), ขยายหลอดลม (bronchodilation), ขนลุก (piloerection), รูม่านตาขยาย (mydriasis) ส่วนฤทธิ์ของ noradrenaline จะต่างกับฤทธิ์ของ adrenaline เล็กน้อย โดยพบว่า noradrenaline ทำให้ความดันเลือดทั้ง systolic และ diastolic เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงทำให้ค่า mean pressure เพิ่มขึ้นด้วย, หัวใจเต้นช้าลง (bradycardia), มีผลต่อการเคลื่อนที่ของลำไส้มีผลของ adrenaline และไม่มีผลต่อการขยายตัวของหลอดลมเลย อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมนทั้งสองมีผลต่อชน และรูม่านตาเหมือนกัน ผลต่อ metabolism ของร่างกาย adrenaline มีผลการสลายไกลโคเจนจากตับ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น เพิ่มระดับของกรดไขมันอิสระในเลือด ส่วนผลของ noradrenaline ต่อ metabolism นี้จะเกิดมีน้อย ทั้งนี้เพราะสารทั้งสองจับที่ตัวรับ (receptor) ที่อยู่บนผิวเซลล์ต่างกันได้แก่ α - และ β - adrenoreceptors โดยที่ β - adrenoreceptors ยังสามารถแบ่งออกเป็นย่อยได้อีกเป็น β_1 - และ β_2 -adrenoreceptors ซึ่งมีรายละเอียดในบทที่กล่าวถึงการทำงานของระบบประสาท

ตัวอย่างของการตอบสนองของร่างกายเมื่อกระตุ้นการหลั่งของ catecholamine จากปลายประสาท และต่อมหมวกไต ในขณะออกกำลังกาย พบว่า เลือดกลับเข้าสู่หัวใจเพิ่มขึ้น ชีพจรและความดันเลือดเพิ่มขึ้น ปริมาตรการหายใจต่อนาทีเพิ่มขึ้น เส้นเลือดที่ม้ามและไตหดตัว แต่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อโครงร่างกลับขยายตัว เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดกลับเข้าสู่หัวใจเพิ่มขึ้น สมองมีความตื่นตัวมีการตอบสนองรวดเร็วขึ้น ที่ตับมีการสลายไกลโคเจน เพิ่มระดับกลูโคสในเลือด เพิ่มการเคลื่อนที่และการใช้ไขมันในร่างกาย เป็นต้น

ความผิดปกติของฮอร์โมน

ความผิดปกติในการหลั่งของฮอร์โมน จากต่อมหมวกไตส่วนใน ส่วนใหญ่เกิดจากการหลั่ง adrenaline และ noradrenaline มากเกินไป มักเกิดจากการมีเนื้องอกที่ chromaffin cells (Pheochromocytoma) อาการที่พบขึ้นอยู่กับปริมาณฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ, ความดันโลหิตสูง, หัวใจเต้นเร็วและแรง, เหงื่อออกมาก, คลื่นไส้อาเจียน, หายใจเร็วและลึก, วิตกกังวล, อ่อนเพลีย, มึนงง, อุณหภูมิกายเพิ่มสูง และ metabolic rate เพิ่มขึ้นราว 10% จะพบโรคเบาหวานร่วมด้วย และอาการโรคภัยร่อยดเป็นพิษบ้างจำนวนเล็กน้อย

ตำราและเอกสารอ้างอิง

- Crapo L. **Hormones**. New York : W.H. Freeman and Company, 1985.
- Ganong WF. **Review of Medical Physiology**. 13thed., U.S.A. :
Appleton & Lange, 1987 .
- Guyton AC. **Textbook of Medical Physiology**. 8thed.,
Philadelphia: W.B. Saunder Company, 1991 .
- Foster W. **Willium Textbook of Endocrinogy**. 7thed., Philadephia :
W.B. Saunder Company, 1985 .
- Griffin JE and Ojeda SR. **Textbook of Endocrine Physiology**. New
York : Oxford University Press, 1988 .
- Hedge GA, Colby HD and Goodman RL. **Clinical Endocrine Physiology**.
Philadelphia : W.B. Saunder Company, 1987 .
- Johnson MH and Everitt BJ. **Essential Reproduction**. 2nded.,
Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1984 .
- O'Riordan FLH, Malan PG and Gould RP. **Essentials of Endocrinology**.
Oxford : Blackwell Scientific Publication, 1982 .
- Tepperman J and Tepperman HM. **Metabolic and Endocrine Textbook**. 5th
ed., U.S.A.: Year Book Medical Publishers Inc., 1987.

ฮอร์โมนควบคุมแคลเซียมเมตาบอลิซึม HORMONAL CONTROL OF CALCIUM METABOLISM

วัตถุประสงค์ :

เมื่อได้ศึกษาเรื่องนี้แล้วสามารถ

อธิบายการกระจายตัวของแคลเซียมในร่างกายและรูปของแคลเซียมที่อยู่ในพลาสมา
บอกถึงปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมา รวมทั้งอธิบายถึงกลไกที่ทำให้เกิด
ผลนั้น ๆ

อธิบายถึงการกระจายตัวของฟอสเฟตในร่างกายและรูปของฟอสเฟตที่อยู่ในพลาสมา
บอกชื่อและหน้าที่ของเซลล์ที่พบในกระดูก

บอกถึงขั้นตอนการเจริญเติบโตของกระดูก

อธิบายถึงการสังเคราะห์ เมตาบอลิซึม และการทำงานของพาราไธรอยด์ฮอร์โมน

อธิบายถึงการสร้างวิตามินดีที่ผิวหนัง และการเปลี่ยนแปลงจนกระทั่งได้วิตามินดีที่ active
รวมทั้งการทำงานของวิตามินดี

บอกถึงแหล่งที่มาโครงสร้างทางเคมี และการทำงานของแคลซิโทนิน

บอกชื่อและผลของฮอร์โมนตัวอื่น ๆ ที่มีต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียม

อธิบายถึงกลไกการควบคุมของฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียม และฟอสเฟตใน
พลาสมา

เนื้อเรื่อง :

เมตาบอลิซึมของแคลเซียม

เมตาบอลิซึมของฟอสเฟต

สรีรวิทยาของกระดูก

เซลล์กระดูก

โครงสร้างของกระดูก

การสร้างและการทำลายกระดูก

พาราไธรอยด์ฮอร์โมน

โครงสร้าง การสังเคราะห์ และการหลั่ง

ผลทางสรีรวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

การควบคุมการหลั่ง
ความผิดปกติ

แคลซิโทนิน

โครงสร้าง การสังเคราะห์ และการหลั่ง
ผลทางสรีรวิทยา
กลไกการออกฤทธิ์
การควบคุมการหลั่ง
ความผิดปกติ

วิตามินดี

โครงสร้าง การสังเคราะห์ และเมตาบอลิซึม
ผลทางสรีรวิทยา
กลไกการออกฤทธิ์
การควบคุมการหลั่ง
ความผิดปกติ

การทำงานร่วมกันของฮอร์โมนในการควบคุมแคลเซียม
ฮอร์โมนอื่นที่มีผลต่อแคลเซียมเมตาบอลิซึม

แคลเซียมเป็นแร่ธาตุที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิต นอกจากเกลือของแคลเซียมจะเป็นส่วนประกอบหลักที่สำคัญของกระดูกแล้ว แคลเซียมที่อยู่ภายในเซลล์และนํ้านอกเซลล์ยังมีความจำเป็นต่อการทำงานของกระบวนการต่าง ๆ ทางชีวเคมีมากมาย การที่ระบบต่าง ๆ ของร่างกายจะทำงานได้อย่างปกตินั้นจำเป็นต้องมีการควบคุมความเข้มข้นของแคลเซียมให้อยู่ในช่วงจำกัด ในสภาวะสมดุลย์ความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมาจะมีค่าค่อนข้างคงที่อยู่ที่เกือบตลอดเวลา คือ ประมาณ 10 mg% หรือ 2.5 mM ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การควบคุมของฮอร์โมนที่สำคัญ 3 ชนิด คือ พาราไธรอยด์-ฮอร์โมน (parathyroid hormone หรือ PTH) แคลซิโทนิน (calcitonin หรือ CT) และวิตามินดี (vitamin D)

แคลเซียมภายในเซลล์จะถูกควบคุมเช่นเดียวกับแคลเซียมในนํ้านอกเซลล์ ในสภาวะปกติเซลล์พยายามจะรักษาระดับแคลเซียมในไซโตพลาสซึมให้คงที่และต่ำอยู่เสมอ โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำกว่าแคลเซียมในนํ้านอกเซลล์ประมาณ 1000 เท่า แคลเซียมส่วนใหญ่ภายในเซลล์จะกระจายอยู่ตาม mitochondria, Golgi apparatus และ lysosomes ซึ่งสามารถจะซึมผ่านเซลล์เยื่อหุ้มออกมาอยู่ในไซโตพลาสซึมได้ แต่ในที่สุดแคลเซียมก็จะถูกขนส่งแบบใช้พลังงานออกไปจากไซโตพลาสซึม เพื่อรักษาระดับแคลเซียมให้ต่ำเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการทำงาน

การที่ต้องรักษาระดับแคลเซียมในพลาสมาให้มีค่าค่อนข้างคงที่ เนื่องจากว่าแคลเซียมมีความสำคัญในการควบคุม permeability และ excitability ของเยื่อหุ้มเซลล์ ความเข้มข้นของแคลเซียมที่เหมาะสมจะช่วยรักษาระดับ resting membrane potential ของเซลล์ประสาท หากความเข้มข้นของแคลเซียมต่ำกว่าปกติ จะทำให้ permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มมากขึ้น เซลล์ประสาทจึงถูกกระตุ้นได้ง่ายและส่งสัญญาณประสาท (impulse) ไปยังกล้ามเนื้อลายให้เกิดการหดเกร็งตัว เรียกว่า hypocalcemic tetany อาการที่ปรากฏให้เห็นในระยะแรก คือ มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่แขนและมือ ข้อมืองอมากเกินไป (hyperreflexia) นอกจากนี้แคลเซียมยังทำหน้าที่เป็น cofactor ช่วยให้เกิดแข็งตัวของเลือด (blood coagulation)

แคลเซียมภายในเซลล์ยังมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายมากมาย เป็นต้นว่าช่วยควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อโดยกระตุ้นกระบวนการ excitation-contraction coupling ในกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ กระตุ้นให้มีการหลั่งสารต่าง ๆ จาก secretory cell เช่น การหลั่งสารสื่อประสาท (เช่น acetylcholine) การหลั่งสารจากต่อมมีท่อ (เช่น amylase) และการหลั่งสารจากต่อมไร้ท่อ (เช่น insulin) ตลอดจนการเคลื่อนย้ายของของเหลวภายในเซลล์ซึ่งมีความสำคัญต่อกระบวนการ phagocytosis และการแบ่งเซลล์ แคลเซียมยังทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับกระบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ นอกจากนี้ การสร้างน้ำนม ตลอดจนการเจริญเติบโตของกระดูกและฟันจำเป็นต้องอาศัยแคลเซียมด้วย

ตารางที่ 4.1 แสดงการกระจายตัวของแคลเซียมในพลาสมาของคนปกติ

Diffusible	1.34
Ionized (Ca^{2+})	1.18
Complexed to HCO_3^-	0.16
citrate, etc.	
Nondiffusible (protein-bound)	1.16
Bound to albumin	0.92
Bound to globulin	0.24
Total plasma calcium	2.50

(จาก Ganong, 1987)

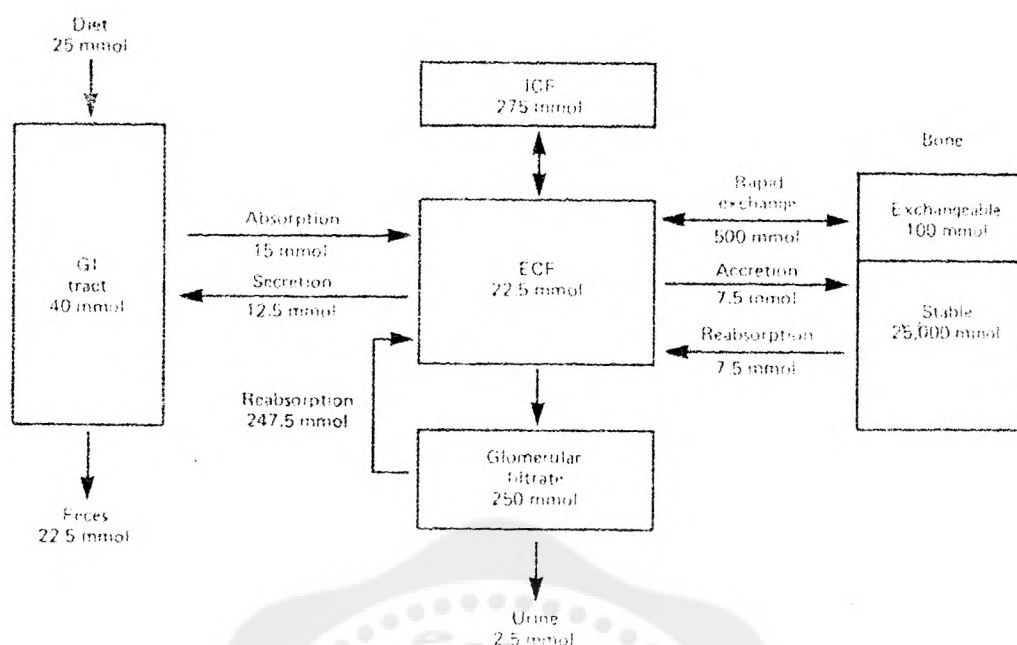
เมตาบอลิซึมของแคลเซียม

ร่างกายประกอบด้วยแคลเซียม 2% ของน้ำหนักตัว แคลเซียมส่วนใหญ่ (99%) อยู่ในกระดูกที่เหลืออยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ และในน้ำนอกเซลล์ ตารางที่ 4.1 แสดงการกระจายตัวของแคลเซียมทั้งหมดในพลาสมา ซึ่งแบ่งออกเป็นสองส่วน คือ ส่วนที่สามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอยได้ (diffusible) ได้แก่ แคลเซียมที่อยู่ในรูปไอออนอิสระ (ionized calcium หรือ Ca^{2+}) มีประมาณ 50% และแคลเซียมที่อยู่ในรูปสารเชิงซ้อนโดยรวมกับสารอื่นที่ไม่ใช่โปรตีน เช่น ซีเตรท ไบคาร์บอเนต ฟอสเฟต น้ำตาล และกรดอะมิโน เป็นต้น อีกส่วนหนึ่งเป็นส่วนของแคลเซียมที่ไม่สามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอยได้ (nondiffusible) มีประมาณ 35% ของแคลเซียมทั้งหมดในพลาสมา โดยจะเกาะติดกับ plasma protein ซึ่งส่วนใหญ่จะรวมกับ albumin และส่วนน้อยรวมกับ globulin

แคลเซียมที่อยู่ในรูปไอออนอิสระจะเป็นตัวที่ active และมีความสำคัญทางสรีรวิทยา การเปลี่ยนแปลงค่าแคลเซียมรวมในเลือดจะไม่กระทบกระเทือนต่อกระบวนการต่าง ๆ มาก ถ้าปริมาณแคลเซียมไอออนยังมีค่าคงที่ ระดับของแคลเซียมไอออนในพลาสมาจะขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของ plasma protein ถ้า plasma protein มีมากแคลเซียมไอออนในพลาสมาจะลดลง ในทางตรงกันข้ามหาก plasma protein มีน้อยแคลเซียมไอออนในพลาสมาจะเพิ่มขึ้น ดังนั้นถ้าระดับแคลเซียมทั้งหมดในพลาสมาลดลง คนจะมีชีวิตอยู่ได้อย่างปกติถ้ามีโปรตีนในพลาสมาน้อย นอกจาก plasma protein แล้ว electrolyte อื่น ๆ และความเป็นกรดต่างก็มีผลต่อระดับแคลเซียมไอออนด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่หายใจหอบเป็นเวลานาน ๆ มีผลทำให้เลือดมีความเป็นด่างมากขึ้น ในภาวะนี้ plasma protein จะแตกตัวให้อิออนที่มีประจุลบไปจับกับแคลเซียมไอออนได้มากขึ้น

แคลเซียมในพลาสมาถูกควบคุมให้อยู่ในช่วงระหว่าง 8.5-10.5 mg% โดยการส่งผ่านแคลเซียมแลกเปลี่ยนระหว่างเลือดและอวัยวะที่สำคัญ คือ ลำไส้ ไต และกระดูก ซึ่งอยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมน จากรูปที่ 4.1 จะพบว่าในวันหนึ่ง ๆ เราได้รับแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายถึง 25 mmol การส่งผ่านแคลเซียมทั้งนี้ทั้งลำไส้ มีทั้งการดูดซึมและการขับออกมาพร้อมกับสารหลังต่าง ๆ เช่น น้ำลาย น้ำดี และน้ำย่อย เป็นต้น ผลลัพธ์ของการส่งผ่านจะเป็นการดูดซึมเพียง 15 mmol แคลเซียมส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมที่ duodenum, jejunum และ ileum ตามลำดับ การดูดซึมของแคลเซียมจะเพิ่มขึ้นในสภาวะที่อาหารเป็นกรด อาหารที่มีน้ำตาลแลคโตสและโปรตีนสูง แต่จะลดลงในสภาวะที่อาหารเป็นด่าง อาหารที่มีไขมัน oxalate และ phosphate สูง รวมทั้งสภาวะที่มีโรคไตเสื่อมสูงในพลาสมา แคลเซียมส่วนที่ไม่ได้ดูดซึมและแคลเซียมส่วนที่ถูกขับออกมาจะถูกขับถ่ายออกไปกับอุจจาระ

แคลเซียมที่ถูกดูดซึมเข้าไปในกระแสเลือดจะกระจายไปอยู่ตามที่ต่าง ๆ กัน เช่น ภายในเซลล์ต่าง ๆ ไต และกระดูกซึ่งเป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนกันตลอดเวลา ที่ไตแคลเซียมที่ถูกกรองผ่าน glomerulus ประมาณ 99% จะถูกดูดกลับ ในจำนวนนี้ประมาณ 60% ถูกดูดกลับที่ proximal



รูปที่ 4.1 แสดงการกระจายตัวของแคลเซียมตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายในคนปกติที่ได้รับ แคลเซียม 25 mmol ต่อวัน

(จาก Ganong, 1987)

tubule ที่เหลือถูกดูดกลับที่ ascending limb of Henle's loop และ distal tubule เหลือแคลเซียมเพียง 1% เท่านั้นที่ถูกขับออกไปพร้อมปัสสาวะ

กระดูกเป็นแหล่งสะสมของแคลเซียมที่สำคัญ และสามารถจะรักษาระดับแคลเซียมในพลาสมา ให้ค่อนข้างคงที่เหมือนกับบัฟเฟอร์รักษาความเป็นกรด-ด่างของพลาสมา แคลเซียมในกระดูกมีอยู่ 2 แห่งคือ exchangeable reservoir (bone) ซึ่งมีผลกับแคลเซียมที่อยู่ในภาวะที่ติดต่อใกล้ชิดกับ ECF ทำให้มีการแลกเปลี่ยนประจุ 500 mmol/day ได้ตลอดเวลาเพื่อรักษาระดับแคลเซียมในพลาสมา อีกส่วนหนึ่งคือ non-exchangeable reservoir (bone) ซึ่งเป็นกระดูกส่วนที่คงตัว (stable) มีแคลเซียมอยู่ประมาณ 25,000 mmol การเปลี่ยนแปลงโดยเพิ่มการสร้างหรือการทำลายกระดูกจะต้องมีฮอร์โมนเข้ามาเกี่ยวข้อง อย่างไรก็ดีตามมีการแลกเปลี่ยนประจุของแคลเซียมส่วนนี้กับพลาสมาเพียง 7.5 mmol/day

ถึงแม้ว่าปริมาณแคลเซียมในอาหารที่รับประทานเข้าไปในแต่ละวันจะมีความแตกต่างกัน แต่ร่างกายก็พยายามจะรักษาสัมดุลย์ระหว่างการดูดซึมแคลเซียมจากระบบทางเดินอาหาร และการสูญเสียไปในการขับถ่ายและปัสสาวะ เพื่อให้มีระดับแคลเซียมในเลือดปกติ สำหรับเด็กที่กำลังเจริญเติบโต ร่างกายมีความต้องการแคลเซียมมากเพื่อนำไปใช้ในการสร้างกระดูก จึงต้องปรับสมดุลย์โดยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้และลดการขับแคลเซียมทิ้งที่ไต

เมตาบอลิซึมของฟอสเฟต

ฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของกระดูกเช่นเดียวกับแคลเซียม ประมาณ 85% ของปริมาณฟอสเฟตทั้งหมดในร่างกายอยู่ในกระดูก 1-2% อยู่ในน้ำนอกเซลล์ และที่เหลืออยู่ในเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของเกลืออนินทรีย์ (inorganic phosphate) ฟอสเฟตทำหน้าที่เป็นส่วนหนึ่งของระบบบัฟเฟอร์ที่สำคัญภายในเซลล์ และเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ macromolecules, nucleic acids, phospholipids, phosphoproteins และ metabolic intermediates ต่าง ๆ เป็นต้น

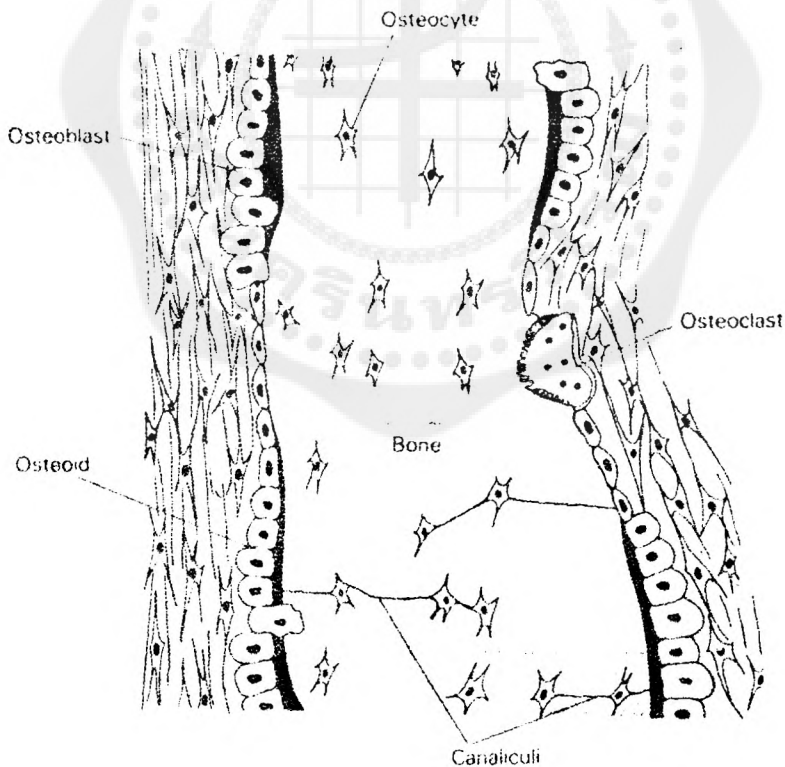
ฟอสเฟตเป็นรูปของฟอสฟอรัสส่วนใหญ่ที่อยู่ในร่างกาย ความเข้มข้นของฟอสเฟตในพลาสมา มีค่าอยู่ในช่วง 3.0-4.5 mg% ส่วนใหญ่จะปรากฏอยู่ในรูป inorganic orthophosphate ซึ่งสามารถกรองผ่านไตได้ โดยประมาณ 80 % อยู่ในรูป HPO_4^- และ 20 % อยู่ในรูป $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ มีจำนวนเล็กน้อยที่เกาะอยู่กับโปรตีน และส่วนที่เหลือจะอยู่ในรูปสารเชิงซ้อนโดยเกาะอยู่กับแคตไอออนอื่น ๆ ไม่เกิน 10 %

ความเข้มข้นของฟอสเฟตในพลาสมาจะถูกควบคุมให้อยู่ในช่วงที่กว้างกว่าแคลเซียม ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงในปริมาณฟอสเฟตที่ได้รับ การดูดซึมผ่านลำไส้ การที่เซลล์ต่าง ๆ นำไปใช้ และการขับออกทางไต ร่างกายได้รับฟอสเฟตจากอาหารวันหนึ่งประมาณ 700-1000 mg ประมาณ 70-90% ของจำนวนนี้จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กส่วนต้นโดยกระบวนการขนส่งแบบ active และ passive ซึ่งการขนส่งแบบแรกจะถูกกระตุ้นโดยวิตามินดี ในทางตรงกันข้ามกับแคลเซียม การดูดซึมฟอสเฟตจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับการดูดซึมฟอสเฟตในอาหารที่ได้รับ ถ้าปริมาณฟอสเฟตในอาหารมีมากการดูดซึมฟอสเฟตก็จะเพิ่มขึ้นตามไปด้วย นอกจากนี้สภาวะที่มีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม จะมีผลเพิ่มการดูดซึมฟอสเฟตเช่นกัน กล่าวคือการดูดซึมฟอสเฟตจะเกิดขึ้นได้เร็วในสภาวะที่อาหารเป็นกรด ส่วนอาหารที่มีไขมัน มีแคลเซียมหรือแคตไอออนตัวอื่นอยู่มาก หรือมีสภาวะเป็นด่างจะดูดซึมได้ยากเพราะฟอสเฟตจะจับกับไอออนตัวอื่นทำให้ตกตะกอนได้ ฟอสเฟตที่ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย นอกเหนือจากจะไปสะสมตามที่ต่าง ๆ แล้ว ยังแปรเปลี่ยนเป็นสารประกอบอื่น ๆ เพื่อทำหน้าที่ต่าง ๆ กัน เช่น เป็นส่วนประกอบของสาร nucleic acid และเป็นโครงสร้างที่สำคัญของผนังเซลล์ เป็นต้น ฟอสเฟตส่วนที่ไม่ได้ถูกดูดซึมจะถูกขับออกจากร่างกายพร้อมอุจจาระ ส่วนที่ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายในที่สุดจะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ซึ่งคิดเป็นประมาณ 15 % ของฟอสเฟตที่ถูกกรองผ่านไต ที่เหลือจะถูกดูดกลับทาง proximal tubule เป็นส่วนใหญ่ การขับฟอสเฟตออกทางไตยังช่วยควบคุมความเป็นกรดและด่างให้กับร่างกายด้วย

สรีรวิทยาของกระดูก

โครงสร้างของกระดูก

กระดูกประกอบกันเป็นโครงสร้างของร่างกาย มีหน้าที่รองรับร่างกายให้ทรงตัวอยู่ได้ เป็นที่ยึดเกาะของกล้ามเนื้อ และป้องกันอันตรายให้แก่อวัยวะภายใน นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์ ช่วยรักษาสัมดุลย์ของแร่ธาตุบางชนิดในร่างกายอีกด้วย กระดูกเป็นเนื้อเยื่อที่มีชีวิตซึ่งประกอบไปด้วยแกนสารอินทรีย์ (organic matrix) ซึ่งถูกเกาะล้อมรอบโดยแร่ธาตุ ส่วนที่เป็น organic matrix เรียกว่า osteoid มีอยู่ประมาณ 1 ใน 3 ซึ่งส่วนใหญ่ (90-95%) เป็น collagen fiber ส่วนที่เหลือเป็น ground substance ซึ่งประกอบไปด้วยน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid หรือ ECF) และ proteoglycans โดยเฉพาะ chondroitin sulfate และ hyaluronic acid อีกส่วนหนึ่งเป็นแร่ธาตุ (mineral fraction) มีอยู่ประมาณ 2 ใน 3 ส่วนของกระดูกทั้งหมด มีแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบที่สำคัญโดยจะรวมตัวกันอยู่ในรูปของ hydroxyapatite ซึ่งมีสูตรทางเคมีทั่ว ๆ ไป คือ $\text{Ca}^{2+}_{10}(\text{PO}_4^{3-})_6(\text{OH}^-)_2$ นอกจากนี้ยังมีคาร์บอนเนต แมกนีเซียม และโซเดียม รวมอยู่ด้วย



รูปที่ 4.2 แสดงความสัมพันธ์ของเซลล์กระดูกชนิดต่าง ๆ

(จาก Rhoades and Pflanger, 1989)

เซลล์กระดูก

กระดูกมีเซลล์อยู่ 3 ชนิด ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและทำลายกระดูกคือ

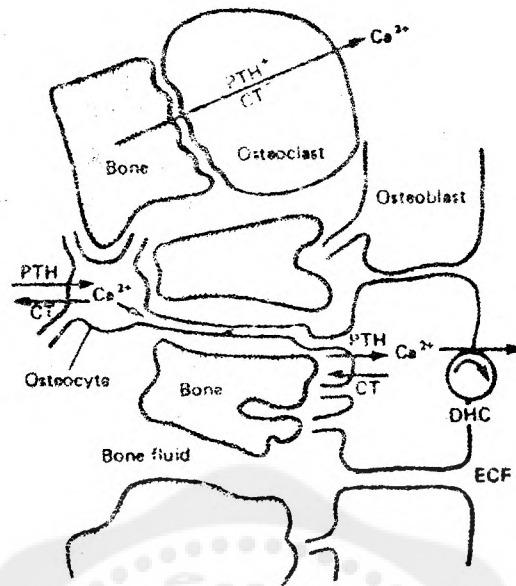
1. osteoblast พบอยู่ตามผิวชั้นนอกของกระดูกดังรูปที่ 4.2 มีต้นกำเนิดมาจาก osteo-progenitor cell ซึ่งต่อมาจะแบ่งเซลล์แล้วเจริญเป็น osteoblast ทำหน้าที่สร้างกระดูกโดยการสร้าง collagen เพื่อเป็นแกนให้แคลเซียมและแร่ธาตุอื่น ๆ มาเกาะตัวกันเป็นผลึก จนในที่สุดเกิดเป็นแท่งกระดูก

2. osteocyte เป็น osteoblast ที่แก่ตัวมีบทบาททั้งสร้างกระดูกและขับแคลเซียมออกจากกระดูก

3. osteoclast เป็นเซลล์ที่มีหลายนิวเคลียส มีต้นกำเนิดมาจาก circulating monocyte ซึ่งจะเกาะติดอยู่บนผิวของกระดูก มีหน้าที่ทำลายกระดูกโดยปล่อยแคลเซียมออกมา และมีการเรียงตัวของแคลเซียมใหม่ให้มีลักษณะอย่างกระดูกปกติ

การสร้างและการทำลายกระดูก

การสร้างกระดูกและการทำลายกระดูกเกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา ถึงแม้ว่าการเจริญเติบโตของร่างกายได้สิ้นสุดลงแล้ว ดังจะเห็นได้จากร่างกายเราจะมีการแลกเปลี่ยนแคลเซียมและฟอสเฟตระหว่างนํ้านอกเซลล์กับกระดูกอยู่ทุกวันดังแสดงในรูปที่ 4.1 ทั้งนี้เพื่อปรับรูปร่างของกระดูกให้เหมาะสมกับหน้าที่ที่กระทำอยู่ เรียกกระบวนการนี้ว่า bone remodeling osteoblast ซึ่งพบอยู่บริเวณผิวชั้นนอกของกระดูกและในช่องว่างของกระดูก (bone cavity) จะทำหน้าที่สร้างกระดูกตลอดเวลาจากส่วนผสมของ collagen และ ground substance ซึ่งเป็นตัวกำหนดรูปร่างของกระดูกและเป็นแกนให้พวกแร่ธาตุซึ่งส่วนใหญ่ได้แก่ แคลเซียมและฟอสเฟตมาเกาะ นอกจากนี้ osteoblast ยังมีแขนซึ่งเป็นส่วนของไซโตพลาสซึมที่ยื่นไปติดต่อกับเซลล์ข้างเคียงเรียกว่า cytoplasmic process บริเวณผิวชั้นนอกของกระดูก osteoblast จะเรียงตัวกันทำหน้าที่เหมือนเยื่อเซลล์มากั้นระหว่าง bone fluid และนํ้านอกเซลล์ (ECF) ดังรูปที่ 4.3 ซึ่งทำให้สามารถควบคุมความเข้มข้นของแร่ธาตุต่าง ๆ ใน bone fluid ที่มาจาก ECF ได้ เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ก็จะทำให้เกิดการตกตะกอนโดยที่แคลเซียมและฟอสเฟตรวมกันในตอนแรกในรูปของ amorphous ซึ่งสลายตัวได้ง่าย อาจแตกตัวกลับไปอยู่ในพลาสมาได้อีก จึงเรียกว่าเป็น exchangeable bone เมื่อทิ้งไว้ประมาณ 6-12 ชั่วโมง จะเปลี่ยนรูปไปเป็น hydroxyapatite ซึ่งเป็นรูปผลึกที่แข็งแรงจัดเป็น non-exchangeable bone ซึ่งจะสลายตัวได้ง่ายก็ต่อเมื่อมีฮอร์โมนมากระทำ เมื่อผลึกแคลเซียมมาเกาะอยู่รอบ ๆ osteoblast มากขึ้นทำให้ osteoblast ถูกล้อมอยู่ในช่องว่าง (lacuna) และแก่ขึ้นกลายเป็น osteocyte ซึ่งหน้าที่ก็เปลี่ยนไปด้วย แต่ยังสามารถติดต่อกับเซลล์ข้างเคียงโดยผ่านทาง cytoplasmic process ซึ่งจะเป็นช่องเล็ก ๆ เรียกว่า canaliculi ช่องทางนี้ยังเป็นทางสำหรับลำเลียงสารอาหารและ



รูปที่ 4.3 แสดงการจัดเรียงตัวของเซลล์กระดูกชนิดต่าง ๆ และการขนส่งแคลเซียมที่กระดูก พาราไธรอยด์ฮอร์โมนกระตุ้น osteoclast ให้สลายกระดูกแล้วปลดปล่อยแคลเซียม ออกสู่ภายนอก ส่วนแคลิโทนิมีถูกกระตุ้นด้วยพาราไธรอยด์ฮอร์โมน

(จาก Ganong, 1987)

ไอออน คลอเจนไฮดรอกไซด์ต่าง ๆ ไปยังเซลล์ที่อยู่ลึกเข้าไปในกระดูกอีกด้วย

osteoclast ทำหน้าที่ทำลายกระดูกโดยเชื่อว่า osteoclast จะยื่นแขนที่มีลักษณะคล้าย villus (villus-like projection) ไปยังกระดูกและหลั่ง proteolytic enzyme และ กรดหลายชนิด เช่น citric acid และ lactic acid ออกมาในน้ำนอกเซลล์ proteolytic enzyme ซึ่งหลังจาก lysosome จะย่อยสลายสารอินทรีย์ (organic matrix) ในขณะที่กรดจะ ช่วยละลายแคลเซียม ทั้งสองกระบวนการจะทำให้แคลเซียม ฟอสเฟต กรดอะมิโน และ small polypeptides ถูกปล่อยออกสู่กระแสโลหิต กรดอะมิโนที่ชื่อว่า hydroxyproline ซึ่ง ได้จากการย่อยสลาย collagen แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะ สามารถใช้เป็นเครื่องหมายบอกถึงการ ทำลายกระดูกได้

ในภาวะปกติกระดูกของคนจะมีการสร้างและทำลายตลอดเวลาในอัตราส่วนที่เท่ากัน นอกจากในเด็กที่อัตราการสร้างมากกว่าการทำลายจึงได้ผลเป็นการเจริญเติบโตของกระดูก ทำให้ทั้ง โหนกและขาวยื่น

พาราไธรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid hormone หรือ PTH)

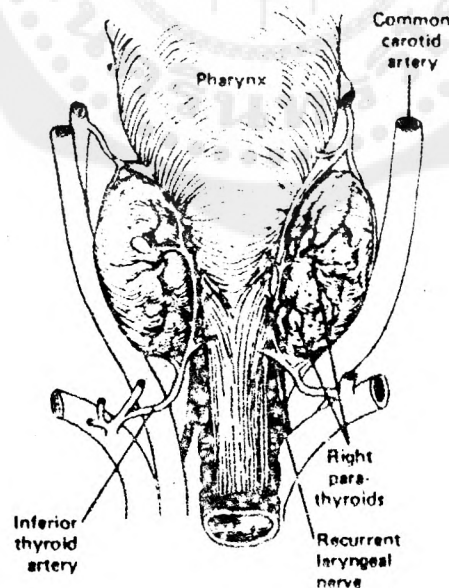
ต่อมพาราไธรอยด์ของคนจัดเป็นต่อมไร้ท่อที่เล็กที่สุด แต่ละต่อมหนักประมาณ 25-40 mg มีลักษณะเป็นก้อนกลมเล็ก ๆ สองคู่เกาะอยู่หลังต่อมธัยรอยด์อยู่หน้าหลอดลม ตัวต่อมแต่ละต่อมมีก้านที่ประกอบไปด้วยหลอดเลือดและเส้นประสาทที่ยื่นออกมาต่อมจะก้านแยกจากกัน ดังแสดงในรูปที่ 4.4 เนื้อเยื่อของต่อมพาราไธรอยด์อาจพบได้ที่ mediastinum เซลล์ของต่อมพาราไธรอยด์มี 2 ชนิด (รูปที่ 4.4) คือ

1. Chief cell มีรูปร่างแบบลูกเต๋ายาวขนาด 6-12 μ เซลล์มักอยู่รวมกันเป็นกลุ่มมีเส้นเลือดฝอยล้อมรอบเป็นจำนวนมาก ทำหน้าที่สังเคราะห์และหลั่งพาราไธรอยด์ฮอร์โมน

2. Oxyphile cell มีขนาดใหญ่กว่า คือ 11-16 μ มี granules ใน cytoplasm มาก จึงไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด

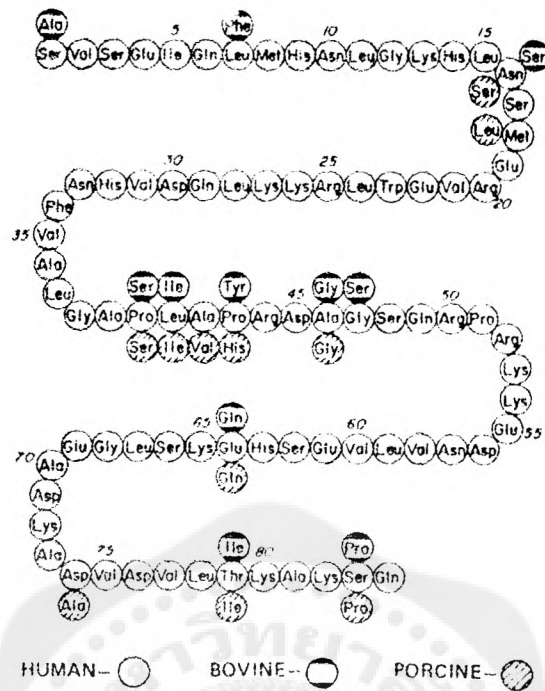
โครงสร้าง การสังเคราะห์ และการหลั่ง

PTH เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 9500 ดาลตัน (รูปที่ 4.5) ถูกสังเคราะห์จาก chief cell ในรูปของ pre-ProPTH ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนอย่างน้อย 115 ตัว ต่อมากรดอะมิโน 25 ตัวทางด้าน N-terminal จะถูกตัดออกทำให้เปลี่ยนเป็น proPTH เก็บสะสมภายใน granule ของเซลล์แล้วจึงเปลี่ยนเป็น PTH

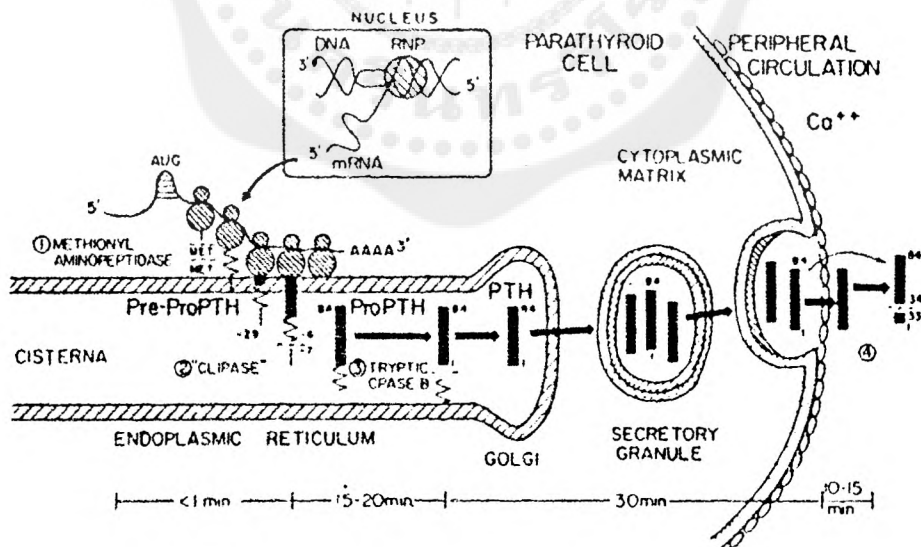


รูปที่ 4.4 แสดงตำแหน่งที่ตั้งของต่อมพาราไธรอยด์สองคู่ ติดอยู่ด้านหลังของต่อมธัยรอยด์ของคน

(จาก Ganong, 1987)



รูปที่ 4.5 แสดงโครงสร้างโมเลกุลพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในคน วัว และหมู
(จาก Ganong, 1987)



รูปที่ 4.6 แสดงกระบวนการสร้าง การเก็บสะสม และการหลั่งพาราไธรอยด์ฮอร์โมน
(จาก Foster, 1985)

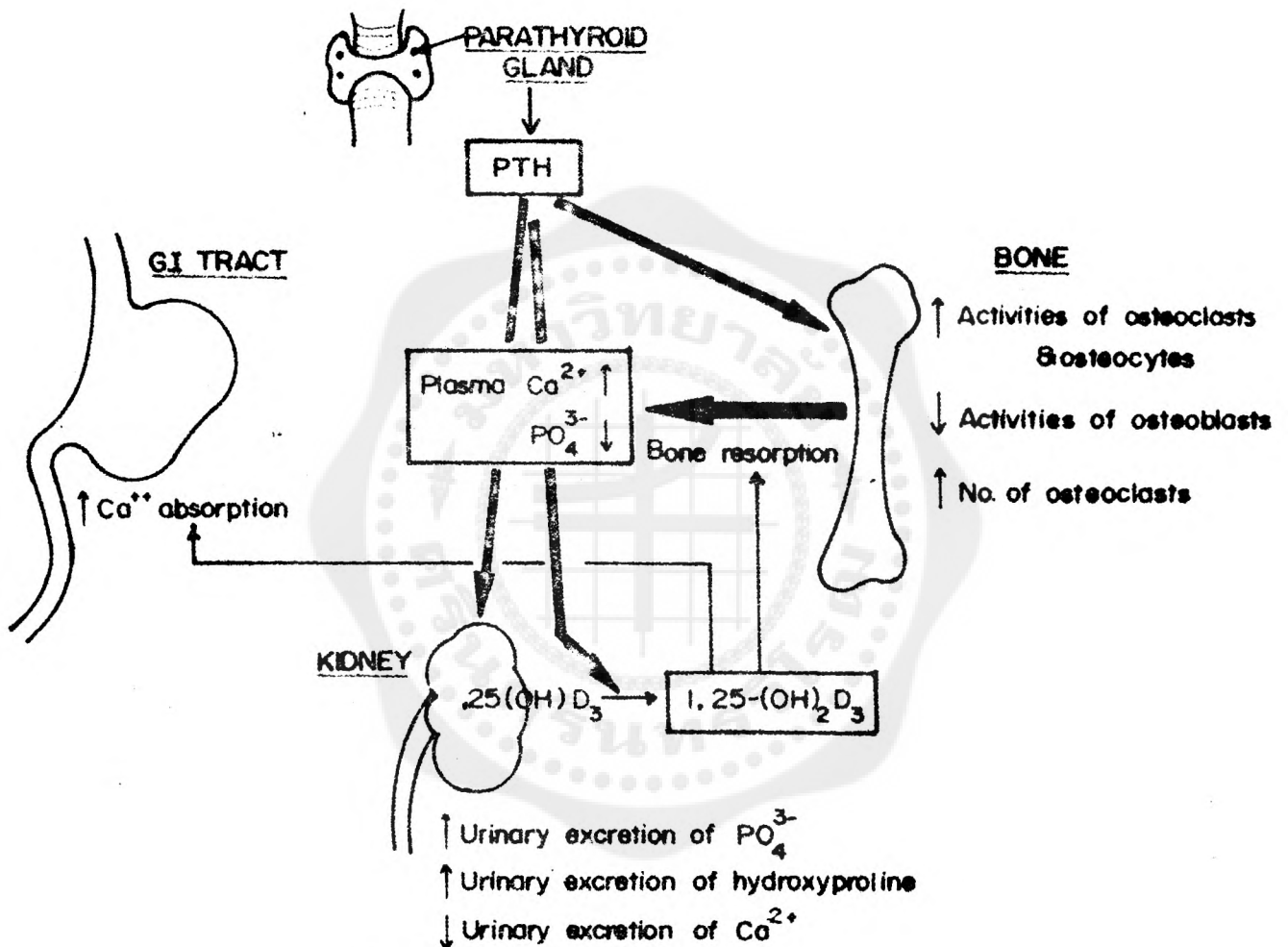
เมื่อมีสัญญาณมากระตุ้น หลังจากนั้นจึงปล่อยออกสู่กระแสเลือด (รูปที่ 4.6) ในภาวะปกติมี proPTH หลั่งออกมากับ PTH บ้างเล็กน้อย ถ้ามีก้อนเนื้องอกที่ต่อมพาราไทรอยด์ proPTH จะถูกหลั่งออกมา มากขึ้น PTH ที่ถูกหลั่งออกมาจะถูกตัดออกเป็น 2 สาย (fragment) ระหว่างกรดอะมิโนลำดับที่ 33 และ 34 ในตัว โดย Kupffer cell เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังเกิดในไต พลาสมา และ เซลล์เป้าหมายอื่น สายที่สั้นกว่าเป็น N-terminal มีน้ำหนักโมเลกุล 2500 ดาลตันเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ต่อ target organ มีครึ่งชีวิต (half-life) เพียง 10 นาที ส่วนสายที่ยาวกว่าเป็น C-terminal ไม่มีฤทธิ์ มีครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง จึงนิยมใช้เป็นเครื่องหมายในการวัดการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ การทำลายฤทธิ์ฮอร์โมนส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ

ผลทางสรีรวิทยา

PTH ควบคุมแคลเซียมและฟอสเฟตเมตามอลิซึมโดยการเพิ่มระดับแคลเซียม และลดระดับฟอสเฟตในพลาสมา โดยมีผลดังนี้

1. **ผลต่อกระดูก** PTH กระตุ้นการทำลายกระดูก ทำให้แร่ธาตุในกระดูกถูกปลดปล่อยออกมา เป็นผลให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในพลาสมาสูงขึ้นโดยฮอร์โมนจะไปเพิ่ม permeability ของเซลล์กระดูกต่อแคลเซียม มีผลทำให้แคลเซียมถูกปล่อยออกมาในน้ำนอกเซลล์มากขึ้น ในระยะสั้น PTH จะกระตุ้น osteocyte ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายแร่ธาตุในกระดูกอย่างรวดเร็วก่อนที่จะมีการทำลายกระดูก เรียกกระบวนการนี้ว่า osteocytic osteolysis การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและมีความสำคัญในการควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมาแบบนาทีต่อนาที นอกจากนี้ PTH ยังกระตุ้น osteoclast ให้มีขนาดใหญ่ขึ้นและหลั่ง proteolytic enzyme และกรดออกมาละลายกระดูกทั้งส่วน matrix และ bone mineral เรียกกระบวนการนี้ว่า bone resorption การทดสอบนี้จะใช้เวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน โดยมักจะพบที่ trabecular และ harversian bone บริเวณกระดูกที่ถูกทำลายมักจะมีเซลล์กระดูกใหม่มาแทนที่ การทำลายส่วน matrix ของกระดูก จะทำให้มีการขับถ่ายกรดอะมิโน hydroxyproline ซึ่งปกติมีมากใน collagen ออกมาในปัสสาวะมากขึ้น ในระยะยาว PTH จะมีผลยับยั้งการทำงานของ osteoblast และเพิ่มจำนวน osteoclast มากขึ้น

2. **ผลต่อไต** PTH มีผลเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไตส่วน thick ascending และ distal tubule อย่างไรก็ตามเมื่อมีการหลั่ง PTH มากแคลเซียมในปัสสาวะก็จะเพิ่มขึ้น ด้วย ซึ่งเป็นผลทางอ้อมจากการที่ PTH ไปเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดจึงมีผลให้แคลเซียมที่กรองได้เพิ่มขึ้น แต่เมื่อพิจารณาถึงอัตราส่วนของปริมาณแคลเซียมที่ถูกดูดกลับต่อปริมาณแคลเซียมที่กรองได้ (fractional reabsorption) พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น นอกจากผลต่อแคลเซียมแล้ว PTH ยังมีผลโดยตรงยับยั้งการดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไตส่วน proximal โดยที่อัตราการกรองไม่เปลี่ยนแปลง ฟอสเฟตจึงถูกขับทิ้งออกไปในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (phosphaturia) ผลของ PTH ในการขับ



ACTIONS OF PARATHYROID HORMONE

รูปที่ 4.7 แสดงผลการทำงานของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ออวัยวะเป้าหมาย
(ดัดแปลงจาก Bern and Levy, 1988)

พอสเฟตทั้งนี้มีความสำคัญ เนื่องจากผลทางด้านอื่น ๆ ของ PTH จะทำให้มีการเพิ่มทั้งระดับแคลเซียมและพอสเฟตในกระแสเลือด และถ้ามีปริมาณมากก็สามารถจะรวมตัวเป็นผลึกได้อีกครั้งหนึ่งแล้วไปเกาะอยู่ตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดังนั้นการขับพอสเฟตออกจากร่างกายจึงเป็นการป้องกันผลดังกล่าว และยังช่วยเพิ่มระดับแคลเซียมในพลาสมาอีกด้วย PTH ยังมีผลเพิ่มการดูดกลับแมกนีเซียมและไฮโดรเจนไอออน และยังยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและไบคาร์บอเนตไอออน ซึ่งผลดังกล่าวอาจทำให้เกิดภาวะ mild hyperchloremic acidosis นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากให้ PTH ไม่นานก็จะมีการขับ cAMP ออกทางปัสสาวะ ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นเอ็นไซม์ adenylate cyclase ในเซลล์ท่อไต

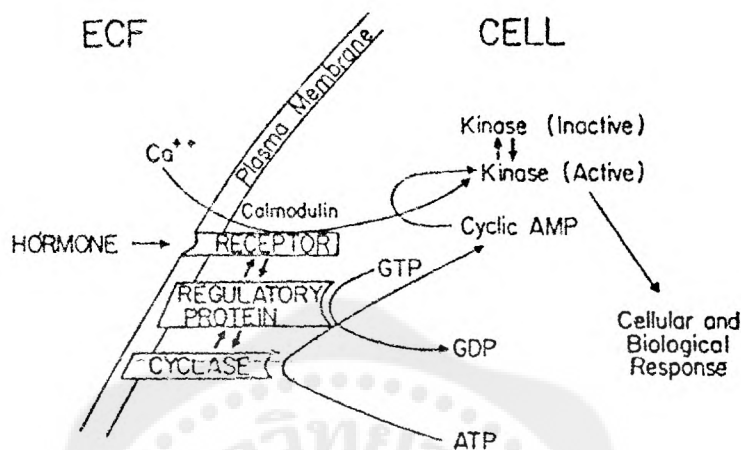
3. ผลต่อลำไส้ PTH มีผลทางอ้อมในการเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมและพอสเฟตจากลำไส้ โดยไปกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ 1α hydroxylase ให้เปลี่ยนวิตามินดีที่ไตจาก 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD) ไปเป็น 1,25-dihydroxycholecalciferol ($1,25-(OH)_2D$) ซึ่งเป็น active metabolite ที่ให้ผลรวดเร็วและแรงกว่า 25-OHD ในการกระตุ้นการดูดซึมของแคลเซียมและพอสเฟตในกระบวนการ active transport ที่ลำไส้ นอกจากนี้ยังพบว่าประสิทธิภาพในการดูดซึมแคลเซียมจะเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำหรือในสภาวะที่ต้องการแคลเซียมมากกว่าปกติ เช่น ในระหว่างตั้งครรภ์ ให้นมบุตร และในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต ในทางตรงข้ามประสิทธิภาพในการดูดซึมแคลเซียมจะลดลง เมื่อได้รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง

กลไกการออกฤทธิ์

PTH มีผลต่อกระดูกและไตโดยออกฤทธิ์ผ่าน c-AMP เมื่อฮอร์โมนจับกับตัวรับของมันที่เชื่อมหุ้มเซลล์แล้วจะมีผลกระตุ้นเอ็นไซม์ adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP เป็น c-AMP ดังแสดงในรูปที่ 4.8 c-AMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น intracellular messenger จะไปกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ตัวอื่น ๆ ต่อไปทำให้มีผลต่อการทำงานของเซลล์มากมาย นอกจาก cAMP แล้วยังพบว่าการเคลื่อนของแคลเซียมจากภายนอกเข้าไปภายในเซลล์ของไตและกระดูกด้วย ที่กระดูก PTH จะมีผลเพิ่ม permeability ของ osteoclasts, osteocytes และ osteoblasts ต่อแคลเซียมทำให้แคลเซียมใน bone fluid ไหลเข้าสู่ภายในเซลล์ osteoblast จะทำหน้าที่ pump แคลเซียมออกไปสู่น้ำนอกเซลล์ดังแสดงในรูปที่ 4.3 ซึ่ง pump นี้ถูกกระตุ้นโดย $1, 25-(OH)_2D$

การควบคุมการหลั่ง

เนื่องจาก PTH มีความสำคัญในการควบคุมเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและพอสเฟต ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของไอออนทั้งสองตัวจึงย่อมมีผลกระทบกระเทือนต่อการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ โดยการหลั่ง PTH ถูกควบคุมโดยระดับแคลเซียมในเลือดเป็นปัจจัยสำคัญ เมื่อระดับแคลเซียมต่ำลง



รูปที่ 4.8 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของพาราไธรอยด์ฮอร์โมน
(จาก Habener *et al*, 1984)

แม้เพียง 0.3 ng % ก็สามารถกระตุ้นต่อมพาราไธรอยด์ให้หลั่งฮอร์โมนออกมาได้ ฮอร์โมนที่หลั่งออกมามีผลต่ออวัยวะทั้งสามดังได้กล่าวมาแล้วทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ในทางตรงข้ามระดับแคลเซียมที่สูงขึ้นก็จะมีผลเป็น negative feedback ไปยับยั้งการหลั่ง PTH ได้ สำหรับการเปลี่ยนแปลงระดับฟอสเฟตในเลือด ยังไม่ทราบแน่ชัดว่ามีผลโดยตรงต่อการทำงานของต่อมพาราไธรอยด์หรือไม่ จากการทดลองฉีดฟอสเฟตเข้าไปในกระแสเลือดพบว่า การหลั่ง PTH เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นผลจาก hypocalcemia อีอนที่มีบทบาทสำคัญอีกตัวหนึ่งคือ แมกนีเซียม ซึ่งให้ผลการกระตุ้นเหมือนกับแคลเซียมแต่รุนแรงน้อยกว่า อย่างไรก็ตามในสภาวะที่มีแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (severe hypomagnesaemia) การลดลงของแคลเซียมในเลือดก็ไม่สามารถกระตุ้นการหลั่ง PTH ได้และยังทำให้เซลล์เป้าหมายไม่ตอบสนองต่อ PTH ทั้งนี้เนื่องจากว่ากระบวนการหลั่ง PTH และการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase จำเป็นต้องอาศัยแมกนีเซียม

สารที่กระตุ้น β -adrenergic receptor และแคลซิโทน รวมทั้งคอร์ติซอล จะกระตุ้นการหลั่ง PTH ส่วน $1,25-(OH)_2D$ มีผลยับยั้งการหลั่ง PTH นอกจากนี้ยังพบว่า growth hormone, prostaglandin, dopamine และอีออนลบบางชนิดมีผลต่อการหลั่ง PTH ในหลอดทดลอง ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงความสำคัญของสารต่าง ๆ เหล่านี้ต่อการสร้างและการหลั่ง PTH ในร่างกาย

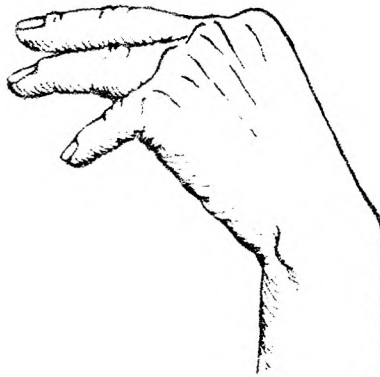
ความผิดปกติ

Hypoparathyroidism เป็นสภาวะที่ PTH ทำงานได้น้อยกว่าปกติ อันเนื่องมาจากความผิดปกติในการหลั่งฮอร์โมน ฮอร์โมนไม่สามารถจะออกฤทธิ์ได้ หรือวิยะเป้าหมายไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน ส่งผลทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) อาการแสดงที่สำคัญคือเกิด hyperexcitability ของ neuromuscular tissue ทำให้เซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อถูกกระตุ้นได้ง่าย กล้ามเนื้อจะหดเกร็งตัวหรือกระตุก (tetany) มือขดกเป็นดอกบัวและมักแข็งอยู่ในท่าเดิม บางรายกล้ามเนื้อที่หน้ากระตุก กล้องเสียงหดเกร็งหายใจไม่ออก ถ้าเป็นรุนแรงจะทำให้ชักได้ การรักษาทำได้โดยการให้แคลเซียมรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ vitamin D derivatives โดยวิตามินดีจะช่วยให้การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ดียิ่งขึ้น

อาการแสดงที่สำคัญของ tetany ซึ่งสามารถจะตรวจพบ ได้แก่ Chvostek's sign ซึ่งเป็นการกระตุกของ facial muscle ซึ่งเกิดจากการเคาะ facial nerve ที่บริเวณหน้าหู (angle of jaw) และ Trousseau's sign เป็นการหดเกร็งของกล้ามเนื้อแขนทำให้เกิดการงอของข้อมือและนิ้วหัวแม่มือพร้อม ๆ กับการยืดออกของนิ้วอื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 4.9

ในสภาวะที่มีการหลั่ง PTH น้อยกว่าปกตินี้ ส่วนใหญ่เกิดจากการตัดต่อมธัยรอยด์แล้วตัดเอาต่อมพาราธัยรอยด์ออกไปด้วย จึงพบระดับ PTH ในเลือดต่ำหรือตรวจไม่พบ ระดับ $1,25-(OH)_2D$ ในเลือดและ cAMP ในปัสสาวะต่ำไปด้วย หลังจากให้ PTH จะมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็วจากผลรวมในการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนและมีการสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ ขึ้นมาใหม่

ความผิดปกติในการทำงานของฮอร์โมนอันเนื่องมาจากวิยะเป้าหมายไม่ตอบสนองต่อ PTH เรียกว่า Pseudohypoparathyroidism หรือ Albright's hereditary osteodystrophy ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของ hypoparathyroidism, hypocalcemia และ hyperphosphatemia มักจะพบต่อมพาราธัยรอยด์โตกว่าปกติและมีระดับ PTH ในเลือดสูงขึ้น หลังจากให้ PTH เข้าไปพบว่าระดับ cAMP ในปัสสาวะไม่สูงขึ้น ซึ่งจะบ่งชี้ถึงความผิดปกติที่ hormonal receptor-adenylate cyclase complex จากการศึกษาพบว่าความผิดปกติดังกล่าวเกิดขึ้นจาก guanine nucleotide-binding proteins (G-proteins) ซึ่งเป็น regulatory protein เชื่อมการทำงานระหว่าง receptor และ adenylyate cyclase ทำงานได้น้อยลง (ดูรูปที่ 4.8) จากความผิดปกติดังกล่าวผู้ป่วยไม่เพียงแต่จะไม่ตอบสนองต่อ PTH เท่านั้น แต่ยังไม่มีตอบสนองต่อ peptide hormone อื่น ๆ ด้วย เช่น TSH, glucagon และ gonadotrophin เป็นต้น ผู้ป่วยประเภทนี้จะมีลักษณะที่เป็นแบบอย่างเฉพาะ คือ หน้ากลม รูปร่างแคระเล็กเตี้ย คอสั้น นิ้วมือนิ้วเท้าสั้น (โดยเฉพาะ metacarpals และ metatarsals อันที่ 4) อ้วน ปัญญาอ่อน



รูปที่ 4.9 แสดงลักษณะของมือใน hypocalcemic tetany (Trousseau's sign)

(จาก Ganong, 1987)

Hyperparathyroidism เป็นสภาวะที่มีการหลั่ง PTH มากผิดปกติ มักมีสาเหตุจากเนื้องอกหรือมะเร็งของต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งเรียกสภาวะนี้ว่า **primary hyperparathyroidism** ระดับ PTH ในเลือดที่สูงขึ้นจะส่งผลทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) จากการที่ PTH ส่งเสริมการทำลายกระดูก เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้และการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไต อย่างไรก็ตามพบว่าระดับแคลเซียมในปัสสาวะยังสูงอยู่ (hypercalciuria) เนื่องจากเพิ่มอัตราการกรองแคลเซียม ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ อาการแสดงที่สำคัญของผู้ป่วยเป็นผลมาจาก hypercalcemia, hypercalciuria และ bone resorption ภาวะ hypercalcemia จะทำให้ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด กล้ามเนื้ออ่อนแรง เบื่ออาหาร ท้องผูก น้ำหนักลด เป็นผลในกระเพาะอาหารเนื่องจากการหลั่ง gastrin และ hydrochloric acid มาก ภาวะ hypercalciuria ทำให้เกิดการสร้างนิ่วระหว่างแคลเซียมกับฟอสเฟตและยูเรตเกิดเป็นนิ่วที่ไต (nephrolithiasis) นอกจากนี้ยังมีการทำลายกระดูกทั้งส่วน mineral และ organic matrix ทำให้กระดูกพรุน (osteoporosis) ในรายที่มีการหลั่ง PTH อย่างมากจะเกิดโรคกระดูกที่เรียกว่า osteitis fibrosa cystica ซึ่งเพิ่มการทำลายกระดูกอย่างมาก และมี fibrous tissue เข้ามาแทนที่ ทำให้กระดูกอ่อนและเสียรูปไป

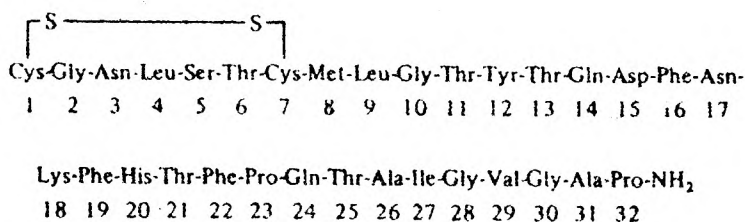
การขาดวิตามินดีเป็นเวลานาน ภาวะ chronic hypocalcemia และ chronic renal insufficiency ซึ่งแคลเซียมในพลาสมาลดต่ำลงตลอดเวลา ทำให้เกิดผลย้อนกลับ (negative feed back) ไปกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้หลั่ง PTH ออกมาชดเชย เมื่อกระตุ้นอยู่เป็นเวลานาน ต่อมพาราไทรอยด์จะมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy) หลั่ง PTH ได้มากขึ้น เกิดภาวะ **secondary hyperparathyroidism**

แคลซิโทนิน (Calcitonin หรือ CT)

CT ถูกสร้างจาก parafollicular cell หรือ C cell ของต่อมธัยรอยด์ จากการศึกษาวិวัฒนาการของต่อมธัยรอยด์พบว่า กลุ่มเซลล์ที่สร้าง CT เจริญมาจาก ultimobranchial body ซึ่งคือ ๗ เคลื่อนที่มายังต่อมธัยรอยด์และไปเกาะแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ของต่อมธัยรอยด์ (follicle cell) parafollicular cell มีขนาดใหญ่กว่า follicular cell และมี nucleus ขนาดใหญ่ เมื่อย้อมสีด้วยกลีโกลจุลกรรมพบว่าคิดสีจางกว่า ดังนั้นจึงอาจเรียกว่า light cell หรือ C cell ได้ เมื่อตัดต่อมธัยรอยด์ออกไปหมด พบว่าระดับ CT ไม่ลดลงเหลือศูนย์ทั้งนี้เนื่องจากยังพบสารที่คล้าย CT อยู่ตามเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปอด ตับ ลำไส้ น้ำไขสันหลัง pituitary และ hypothalamus เป็นต้น บทบาทและความสำคัญทางสรีรวิทยาของ CT จากแหล่งอื่นที่ไม่ใช่ต่อมธัยรอยด์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

โครงสร้าง การสังเคราะห์ และการหลั่ง

CT ของคนเป็นโพลีเปปไทด์ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 32 ตัว (รูปที่ 4.10) มีน้ำหนักโมเลกุล 3500 ดาลตัน และหากกรดอะมิโนในตำแหน่งจำเพาะขาดหายไปจะทำให้ CT ออกฤทธิ์ไม่ได้ CT ถูกสร้างในรูป prohormone ซึ่งคือหาเปปไทด์ทางด้าน C-terminal และ N-terminal จะถูกตัดออกให้เป็น CT แล้วทั้งหมดจะหลั่งออกมาจากเซลล์พร้อมกัน จากการตรวจด้วยวิธี radioimmunoassay พบว่าค่าปกติของ CT ในเลือดมีค่าอยู่ระหว่าง 5-100 pg/ml มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10 นาที CT และเปปไทด์ทางด้าน C-terminal ซึ่งประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 21 ตัว เรียกว่า katalcacin จะทำงานร่วมกันในการลดระดับแคลเซียมในเลือด CT ที่ได้จากปลาแซลมอนจะออกฤทธิ์ได้แรงกว่า CT ของคนประมาณ 10 เท่าในการลดระดับแคลเซียมในเลือดเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่าและจับกับตัวรับได้ดีกว่าและนานกว่า



รูปที่ 4.10 แสดงโครงสร้างโมเลกุลแคลซิโทนินของคน.

(จาก Ganong, 1987)

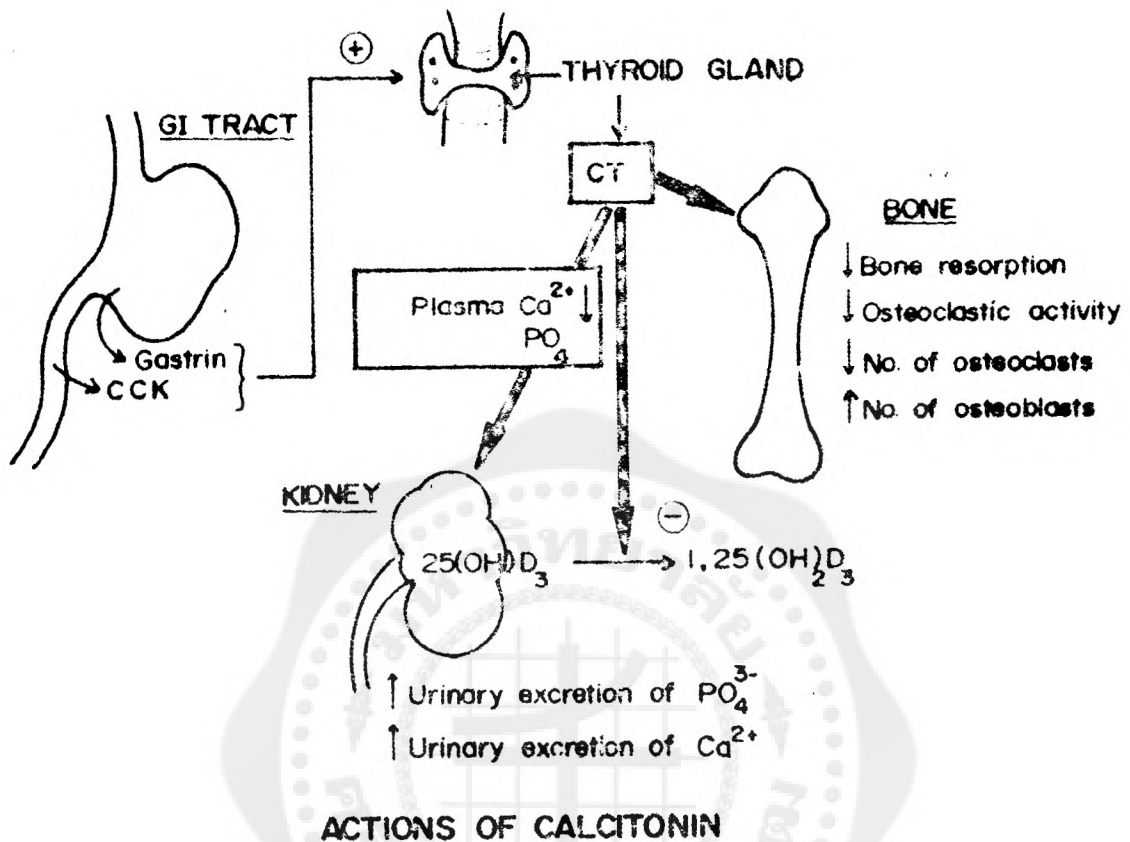
ผลทางสรีรวิทยา

1. **ผลต่อกระดูก** CT มีผลลดระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในพลาสมาโดยออกฤทธิ์ที่สำคัญคือยับยั้งการทำลายกระดูก (bone resorption) จากการทดลองพบว่า หลังจากให้ CT เข้าไปในร่างกายเพียงไม่กี่นาทีจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ osteoclast รวมทั้งยับยั้งการทำงานของ proteolytic enzyme ที่ถูกกระตุ้นโดย PTH นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะพื้นปลากที่พบในส่วนของ osteoclast บริเวณที่สัมผัสกับกระดูกจะหายไป มีการลดลงของแคลเซียมในเลือดและการขับถ่าย hydroxyproline ในปัสสาวะ ซึ่งบ่งชี้ถึงการยับยั้งการทำลายกระดูกทั้งส่วน organic matrix และ mineral ผลในการลดระดับแคลเซียมของ CT จะเห็นเด่นชัดในผู้ป่วยโรค Paget's disease และในสัตว์อายุสั้นเนื่องจากมี bone turnover rate สูง การให้ CT ติดต่อกันนานจะมีผลลด bone turnover rate อย่างมาก และยังลดจำนวนและการทำงานของ osteoclast นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างแน่ชัดถึงผลโดยตรงของ CT ต่อการสร้างกระดูก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า CT ช่วยเสริมสร้างกระดูกซึ่งเห็นได้ชัดจากมวลสารของกระดูกที่เพิ่มขึ้นในบริเวณที่เชื่อมต่อของกระดูกหัก

2. **ผลต่อไต** หลังจากให้ CT เข้าไปในร่างกาย พบว่ามีผลโดยตรงยับยั้งการดูดกลับแคลเซียมและฟอสเฟตที่ท่อไต ทำให้ทั้งแคลเซียมและฟอสเฟตถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดยิ่งลดต่ำลง นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการขับโซเดียม โปตัสเซียม และแมกนีเซียมออกทางปัสสาวะอีกด้วย มีบางหลักฐานที่เชื่อว่า CT มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ ในไตแม้ในสัตว์ที่ตัดต่อมพาราไทรอยด์ออกไป

3. **ผลต่อลำไส้** ผลทางสรีรวิทยาของ CT ต่อลำไส้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากการทดลองฉีด CT เข้าไปในคนปกติ พบว่ามีผลเพิ่มการหลั่งโซเดียม โปตัสเซียม คลอไรด์และน้ำจากลำไส้ส่วน jejunum แต่ไม่มีผลต่อการดูดซึมแคลเซียม นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการหลั่ง gastric acid และ gastrin

จากผลของ CT ที่มีต่ออวัยวะทั้งสามข้างต้นส่วนใหญ่จะเห็นได้ชัดในกรณีที่ให้ CT เข้าไปในร่างกาย แต่ผลทางสรีรวิทยาของ CT ที่มีต่อร่างกายยังไม่ทราบแน่ชัด ร่างกายเราสามารถรักษาระดับแคลเซียมให้อยู่ในช่วงปกติได้ถึงแม้จะตัดต่อมไทรอยด์ออกไปหรือแม้กระทั่งมีการหลั่ง CT มากในกรณีที่เป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์ที่เรียกว่า medullary carcinoma ก็ยังไม่มีผลต่อ mineral homeostasis มากนัก อย่างไรก็ตาม CT ใช้ได้ผลดีในการรักษา Paget's disease ซึ่งมีการสร้างและการทำงานของกระดูกอย่างมาก ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและมีการสร้างกระดูกผิดปกติ



รูปที่ 4.11 แสดงผลการทำงานของแคลซิโทนินต่ออวัยวะเป้าหมาย

กลไกการออกฤทธิ์

CT ออกฤทธิ์ที่ไตและกระดูกโดยผ่าน cAMP จากการที่ CT จับกับตัวรับของมันที่เชื่อมกับเซลล์ แล้วกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP เป็น cAMP แต่ยังไม่ทราบกลไกอย่างแน่ชัดของ cAMP ที่มีผลต่อการขนส่งอิออนต่าง ๆ ในกระดูกพบว่า ปริมาณ cAMP เพิ่มขึ้นใน osteoblast และเชื่อมกับเซลล์ของกระดูกต่าง ๆ และยังลด permeability ค่อนข้างเชื่อมอีกด้วย สำหรับที่ใดถึงแม้ว่าทั้ง PTH และ CT จะออกฤทธิ์ผ่าน cAMP แต่เชื่อว่าเซลล์เป้าหมายจะแตกต่างกัน เพราะหลังจากให้ CT การขับ cAMP ออกทางปัสสาวะจะไม่เพิ่มขึ้นเหมือนกับการให้ PTH

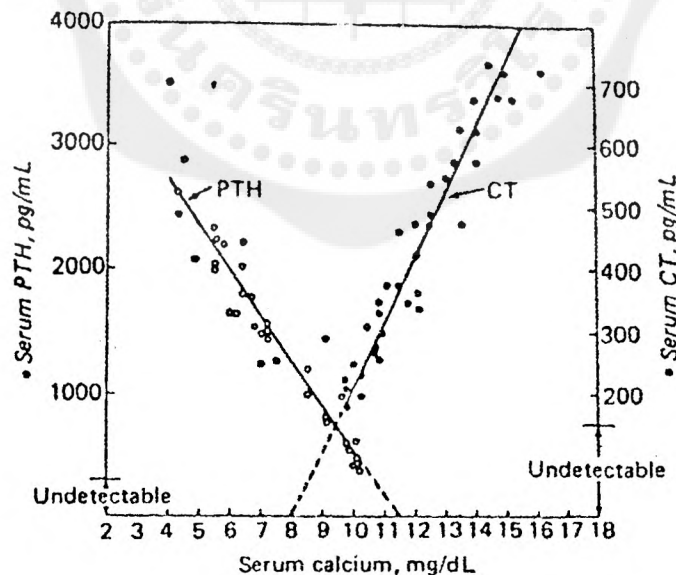
การควบคุมการหลั่ง

ปริมาณแคลเซียมในเลือดเป็นปัจจัยสำคัญที่ควบคุมการสร้างและการหลั่ง CT parafollicular cell จะเริ่มหลั่ง CT เมื่อระดับแคลเซียมในพลาสมาเพิ่มขึ้นถึง $9 \text{ mg\%}$ และอัตราการหลั่งจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับแคลเซียมที่สูงขึ้นดังรูปที่ 4.12 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$, epinephrine, glucagon และสารที่กระตุ้น β -adrenergic receptor สามารถกระตุ้นการหลั่ง CT ได้ นอกจากนี้หลังจากรับประทานอาหาร CT จะหลั่งเพิ่มขึ้นจากการกระตุ้นของฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหารเช่น gastrin, cholecystokinin และ pancreaticozymine ซึ่งเป็นกลไกป้องกันภาวะแคลเซียมสูงภายหลังรับประทานอาหาร (postprandial hypercalcemia)

ความผิดปกติ

Hypocalcitoninaemia พบในคนที่ตัดต่อมธัยรอกซ์ออกทั้งหมด ทำให้มีการหลั่ง CT น้อยกว่าปกติ รักษาด้วยการให้ธัยรอกซินอย่างเฉื่อยชื่อยาไม่ต้องให้ CT ถึงแม้ว่า CT จะมีบทบาทต่อระดับแคลเซียมในเลือดก็ตาม แต่เชื่อว่ากรณีที่ร่างกายมีระดับแคลเซียมในเลือดปกติอยู่แล้วมีการหลั่ง CT ออกมาในปริมาณน้อยมาก

Hypercalcitoninaemia เกิดที่พบเกิดจาก medullary carcinoma ทำให้มีการหลั่ง CT ในปริมาณที่มากผิดปกติ ซึ่งจะมีผลลด bone remodeling อย่างมากและมีอาการทั่วไปของ



รูปที่ 4.12 แสดงผลของแคลเซียมต่อความเข้มข้นของพาราธัยรอกซ์ฮอร์โมนและแคลซิโทนินในซีรัม

(จาก Ganong, 1987)

hypocalcemia ในทางคลินิกนิยมวัด CT ในเลือดเพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยเป็น medullary carcinoma หรือไม่โดยการให้แคลเซียมหรือ pentagastrin เพื่อกระตุ้นการหลั่ง CT นอกจากนี้ยังใช้ในการติดตามและประเมินผลการรักษาได้ด้วย

วิตามินดี (Vitamin D)

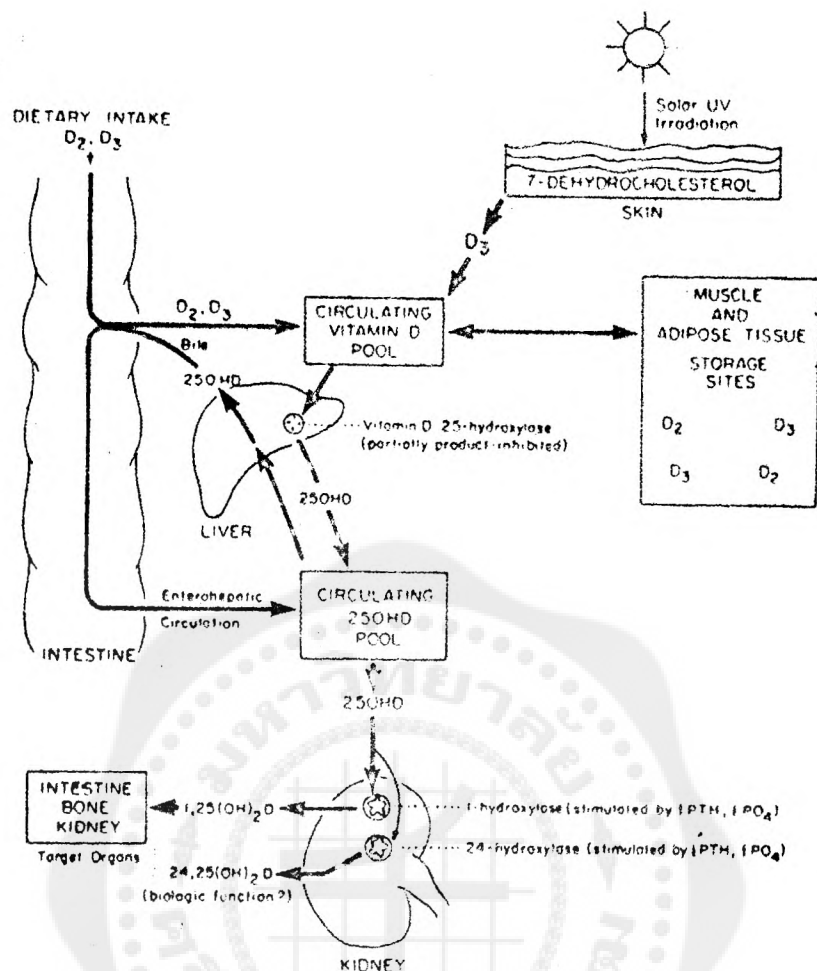
เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า ถ้าขาดวิตามินดีจะทำให้เกิดโรคกระดูกอ่อนทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในวันหนึ่ง ๆ ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ต้องการวิตามินดีประมาณ 400 ยูนิตต่อวัน จึงจะเพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตและรักษาสสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในพลาสมา โดยทั่วไปคนที่ได้รับแสงแดดเป็นครั้งคราวและรับประทานอาหารอย่างเพียงพอจะได้รับวิตามินเพียงพออยู่แล้ว เพราะวิตามินดีพบอยู่ในอาหารทั่ว ๆ ไป และพบมากในอาหารประเภทเนื้อสัตว์ น้ำมันตับปลา นม และผลิตภัณฑ์นม นอกจากนี้แสงแดดก็ช่วยให้ผิวหนังสร้างวิตามินดี ถ้าร่างกายได้รับแสงแดดเต็มที่ตลอดทั้งตัว จะสร้างวิตามินดีประมาณ 8,000-10,000 ยูนิตเข้าสู่กระแสเลือด

โครงสร้าง การสังเคราะห์ และเมตาบอลิซึม

วิตามินดี เป็นกลุ่มของสารจำพวก steroid ซึ่ง metabolite ของมันมีผลต่อร่างกาย โดยออกฤทธิ์ที่ลำไส้ กระดูก และไตเป็นสำคัญ แหล่งของวิตามินดีได้มาจาก ergocalciferol (vitamin D₂) ซึ่งเกิดจากการ radiation ของ ergosterol ในพืช และ cholecalciferol (vitamin D₃) ซึ่งอาจได้มาจากอาหารที่รับประทานหรือสังเคราะห์ขึ้นเองภายในร่างกาย vitamin D₂ และ D₃ ที่อยู่ในอาหารจะถูกดูดซึมส่วนใหญ่ที่ duodenum และ jejunum โดยขึ้นอยู่กับอาหารไขมันและเมตาบอลิซึมของเกลือน้ำดี วิตามินดีจะถูกขนส่งในรูปของ chylomicrons ผ่าน lymphatic system เข้าสู่กระแสเลือด

vitamin D₃ ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงมาจาก 7-dehydrocholesterol หรือ provitamin D ในชั้นใต้ผิวหนัง โดยแสงอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดดซึ่งจะเปลี่ยน provitamin D ให้เป็น previtamin D₃ หลังจากนั้นเป็นเวลาหลายวัน previtamin D₃ จะเกิด isomerization กลายเป็น vitamin D₃ และถูกขนส่งเข้าสู่กระแสเลือด ในคน vitamin D₂ และ D₃ จะมีการสะสมในร่างกาย การขนส่ง เมตาบอลิซึม และความแรงในการออกฤทธิ์เหมือนกัน ๆ กัน ดังนั้นผลที่เกิดขึ้นกับร่างกายจึงเป็นผลรวมของ metabolite ของวิตามินดีทั้งสองชนิด

วิตามินดีที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดจะถูกขนส่งโดยจับกับพลาสมาโปรตีน ซึ่งส่วนใหญ่เป็น globulin แล้วเดินทางไปตับเพื่อรับหมู่ OH⁻ เข้ามากลายเป็น 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD) ซึ่งให้ปฏิกิริยาแรงกว่า vitamin D ความเข้มข้นของ 25-OHD มีค่าประมาณ



รูปที่ 4.13 แสดงเมตาบอลิซึมของวิตามินดี

(จาก Hahn, 1988)

7-42 ng/ml และมีค่าครึ่งชีวิต 15 วัน 25-OH-D จะไปสะสมอยู่ตามกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งจะอยู่ในภาวะสมดุลกับ 25-OH-D ในกระแสเลือด จากนั้น 25-OH-D จะเดินทางต่อไปยังไตเพื่อรับหมู่ OH^- ที่ตำแหน่ง carbon ที่ 1 กลายเป็น 1, 25-dihydroxy cholecalciferol ($1,25-(\text{OH})_2\text{D}$) โดยอาศัยเอนไซม์ 1α hydroxylase หรืออาจจะถูก hydroxylation ที่ตำแหน่ง Carbon ที่ 24 เปลี่ยนเป็น 24,25-dihydroxy cholecalciferol ($24,25-(\text{OH})_2\text{D}$) โดยเอนไซม์ 24α hydroxylase ดังแสดงในรูปที่ 4.14 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ มีความแรงมากกว่า 25-OH-D 4-5 เท่า และแรงกว่า vitamin D 7-10 เท่า มีความเข้มข้นในเลือดประมาณ 20-50 pg/ml และค่าครึ่งชีวิต 3 ชั่วโมง

ทั้ง $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ และ $24,25-(\text{OH})_2\text{D}$ สามารถจะเกิด hydroxylation ต่อไปได้ $1,24,25-(\text{OH})_3\text{D}$ ซึ่งจะมีความแรงในการออกฤทธิ์ที่ต่ำได้เพียง 1/3 ของ $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ และ

ผลทางสรีรวิทยา

วิตามินดีในรูปแบบ $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ เป็น metabolite ที่สำคัญที่จะช่วยรักษาระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดโดยออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่าง ๆ ดังนี้

1. **ผลต่อลำไส้** วิตามินดีเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือน steroid hormone กล่าวคือ วิตามินดีจะซึมผ่านเซลล์ผนังลำไส้ (intestinal epithelial cell) ไปจับกับ cytosolic receptor ของมันเกิดเป็น $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ receptor complex ซึ่ง complex นี้ได้จะถูกส่งเข้าไปในนิวเคลียส (รูปที่ 4.16) ไปกระตุ้น gene ให้สร้าง mRNA และกระบวนการ translation ของโปรตีน โปรตีนที่ถูกกระตุ้นให้สร้างแล้วมีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม ได้แก่ calcium binding protein ซึ่งจะจับกับแคลเซียมภายในเซลล์ในกระบวนการส่งผ่าน และ Ca ATPase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้สำหรับขนส่งแคลเซียมแบบ active นอกจากนี้ยังกระตุ้นการสร้าง alkaline phosphatase ที่ brush border membrane $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของ phosphatidylcholine และ phosphatidylethanolamine ซึ่งเป็นโครงสร้างของผนังเซลล์ให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างยอมให้แคลเซียมซึมผ่านได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังวิตามินดียังช่วยกระตุ้นการดูดซึมของฟอสเฟตและแมกนีเซียมอีกด้วย

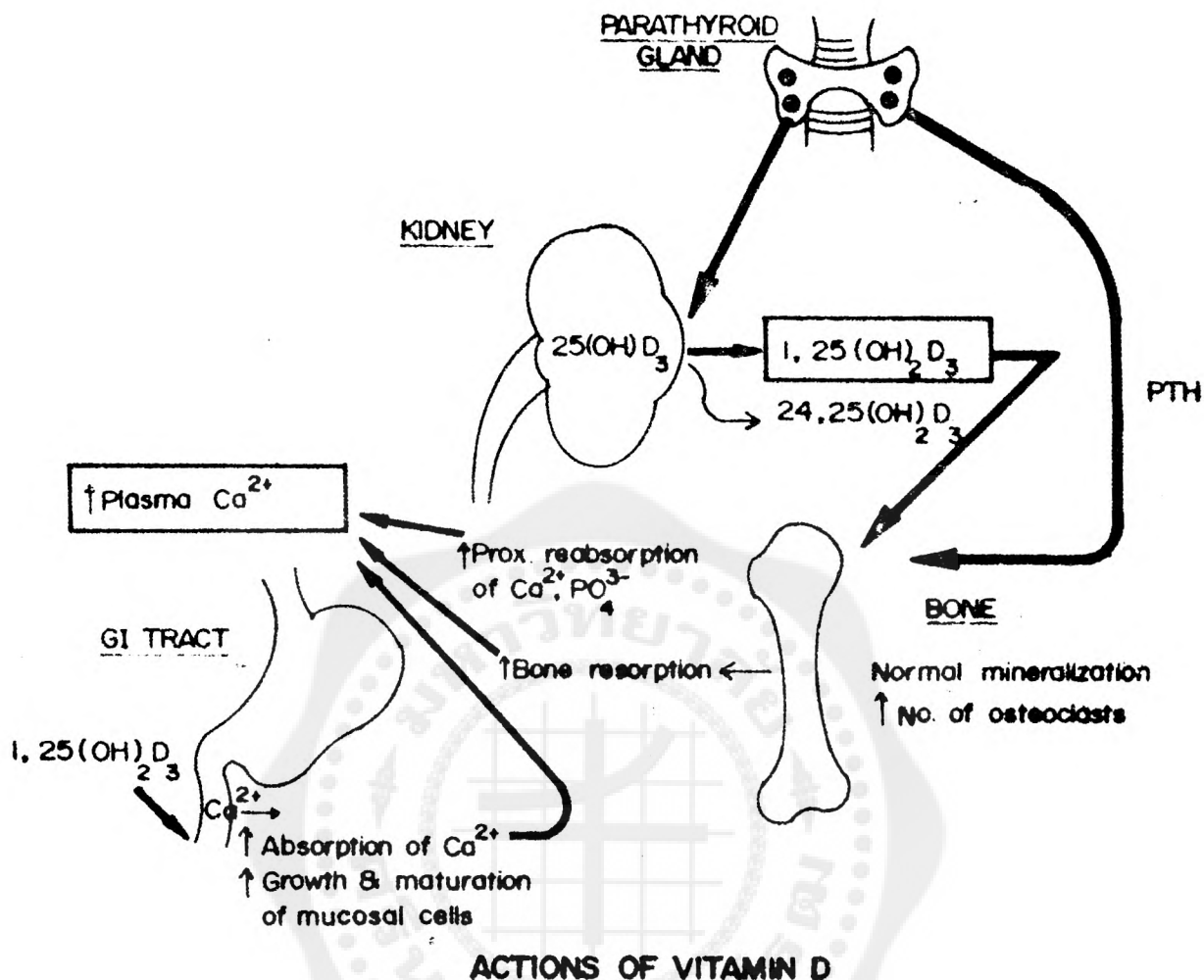
2. **ผลต่อกระดูก** วิตามินดีจะทำงานร่วมกับ PTH ในการทำลายกระดูกโดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานว่าภายใต้สภาวะที่มี $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ circulating monocyte จะมาเกาะอยู่ที่ผิวของกระดูกซึ่งจะเจริญต่อไปเป็น osteoclast ทำหน้าที่ก่อกินกระดูก ดังนั้นทั้ง PTH และวิตามินดีจะช่วยส่งเสริมกันทำลายกระดูก (permissive action) จากผลดังกล่าวร่วมกับผลของวิตามินดีที่ต่อลำไส้ทำให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลทางอ้อมทำให้มีการเกาะตัวของแร่ธาตุที่กระดูก (mineralization)

ถึงแม้ว่ายังไม่มียุทธศาสตร์แน่ชัดถึงบทบาทของวิตามินดีต่อการสร้างกระดูก แต่ในภาวะขาดวิตามินดีนอกจากจะมีความบกพร่องใน mineralization เป็นส่วนสำคัญแล้ว ยังพบว่าการทำงานของ osteoblast จะลดน้อยลงทำให้การสร้างกระดูกเป็นไปได้น้อย และหลังจากให้วิตามินดีเข้าจะไปกระตุ้นการทำงานของ osteoblast และการเจริญเติบโตของกระดูก จากผลที่มีต่อกระดูกดังกล่าวจะเห็นว่าวิตามินดีจะมีบทบาทช่วยส่งเสริม bone remodeling

3. **ผลต่อไต** ผลของวิตามินดีต่อไตยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าวิตามินดีมีผลเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมและฟอสเฟตที่ proximal tubule ของไต

กลไกการออกฤทธิ์

วิตามินดีจะต้องถูก metabolize เสียก่อนจึงจะมีผลทางชีววิทยา จากการตรวจพบ receptor protein ของวิตามินดี และ calcium binding protein ในเซลล์ทั่ว ๆ ไป นอก

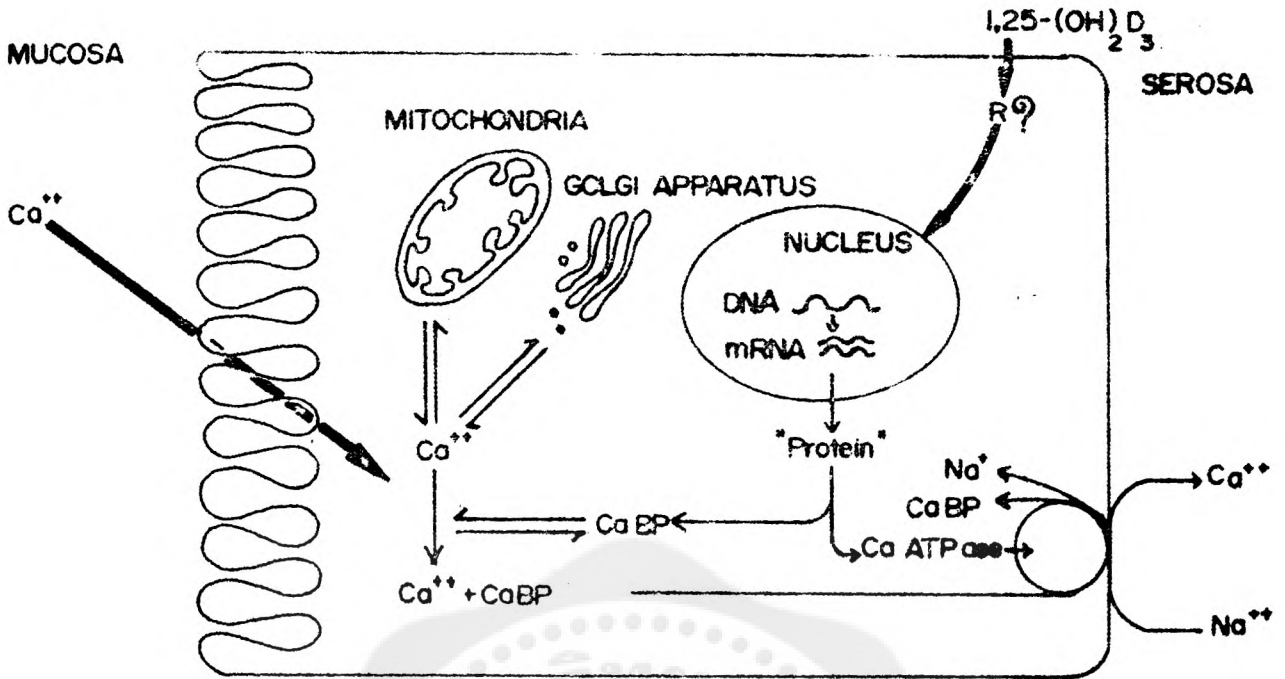


รูปที่ 4.15 แสดงผลการทำงานของ 1, 25(OH)₂D₃ ต่ออวัยวะเป้าหมาย

เนื่องจากอวัยวะเป้าหมาย จึงเชื่อว่าจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้าย ๆ กัน ที่กระดุกพบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับที่พบในลำไส้ ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบแน่ชัดถึงชนิดของเซลล์เป้าหมายและโปรตีนที่ถูกสร้างขึ้น นอกจากยังเชื่อว่าวิตามินดียังมีผลต่อร่างกายด้านอื่น ๆ นอกเหนือจากผลที่เกี่ยวข้องกับ mineral metabolism เช่น ควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์

การควบคุมการผลิต

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าอะไรเป็นตัวควบคุมการสร้าง vitamin D₃ ที่ผิวหนัง เท่าที่



รูปที่ 4.16 ผลของ $1,25-(OH)_2D_3$ ต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้

ทราบก็คือแสงแดดช่วยให้ผิวหนังสร้าง vitamin D_3 ถ้าถูกแสงแดดมากก็สร้างมาก ในขณะที่ผิวหนังถ้าได้รับแสงแดดมาก ร่างกายจะเพิ่มการสร้าง melanin ซึ่งจะลดความยาวคลื่นช่วงเดียวกับที่ใช้ในการสร้างวิตามินดี จึงเป็นการรบกวนการสังเคราะห์วิตามินดี ฉะนั้นการที่ผิวคนคล้ำลงเนื่องจาก melanin จึงเป็นการป้องกันตามธรรมชาติทางหนึ่งที่จะไม่ให้มีการสร้างวิตามินดีมากเกินไปจนอาจเป็นพิษต่อร่างกาย

$1,25-(OH)_2D$ จัดว่าเป็นฮอร์โมนตัวหนึ่งซึ่งถูกสังเคราะห์ที่ไตโดยเอนไซม์ 1α hydroxylase เอนไซม์ตัวนี้ถูกควบคุมโดย PTH และระดับฟอสเฟตในพลาสมาเป็นสำคัญ เมื่อมี PTH สูงขึ้นหรือฟอสเฟตในพลาสมาต่ำลงจะกระตุ้นการทำงานของ 1α hydroxylase ทำให้ $1,25-(OH)_2D$ ถูกสร้างมากขึ้น ในทางตรงข้ามเมื่อมี PTH ต่ำหรือฟอสเฟตในพลาสมาสูงขึ้นจะยับยั้งการสร้าง $1,25-(OH)_2D$ ดังนั้นจะเห็นว่าการทำงานของ 1α hydroxylase จะขึ้นอยู่กับระดับแคลเซียมในพลาสมาโดยทางอ้อม เมื่อระดับแคลเซียมในพลาสมาลดลงกว่าปกติ PTH จะถูกหลั่งออกมากกระตุ้นการทำงานของ 1α hydroxylase ส่วนระดับฟอสเฟตที่ลดลงจะมีผลโดยตรงกระตุ้นเอนไซม์ 1α hydroxylase โดยไม่ผ่านการทำงานของ PTH นอกจากนี้ $1,25-(OH)_2D$ สามารถควบคุมการสังเคราะห์ตัวมันเองทั้งในภาวะปกติและภาวะที่ถูกกระตุ้น ทั้งนี้เนื่องจากเอนไซม์ 1α hydro-

xylose ถูกควบคุมโดย negative feedback ของ $1,25-(OH)_2D$ และ positive feedback ของ $24,25-(OH)_2D$ ฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น prolactin, growth hormone, estrogen และ insulin สามารถเร่งการทำงานของเอนไซม์ 1α hydroxylase ได้เช่นกัน

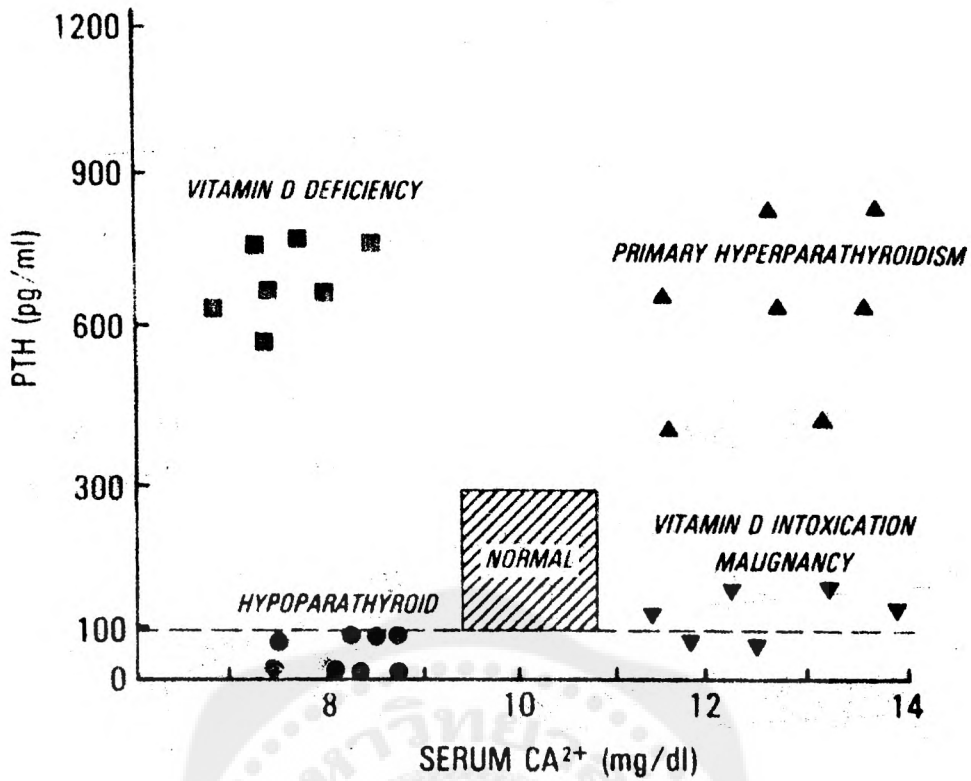
ความผิดปกติ

Vitamin D deficiency การขาดวิตามินดีทำให้เกิดโรคกระดูกอ่อน ที่เรียกว่า rickets ในเด็กและ osteomalacia ในผู้ใหญ่ อันมีสาเหตุมาจากอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีแสงแดดน้อยร่วมกับภาวะขาดอาหาร มีความผิดปกติในการดูดซึมของทางเดินอาหาร มีความผิดปกติในการเปลี่ยนวิตามินดีไปเป็น active metabolites อันเนื่องมาจากโรคตับและไต หรือความผิดปกติของ metabolites ที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้ ซึ่งสาเหตุดังกล่าวมีผลทำให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดลดลง กระดูกมีแคลเซียมและฟอสเฟตลดลงจากความบกพร่องในกระบวนการ mineralization ในขณะที่การสร้าง organic matrix ยังปกติหรืออาจช้าลงบ้าง ทำให้อัตราส่วนระหว่าง mineral และ organic matrix ลดลง มีผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง งอได้ง่ายหรือผิดรูปไปโดยเฉพาะกระดูกแขนขา ในผู้ใหญ่จะมีอาการปวดในกระดูก นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการเฉื่อยชา (apathy) กล้ามเนื้ออ่อนแรง การรักษาทำได้โดยการให้วิตามินดีร่วมกับแคลเซียม

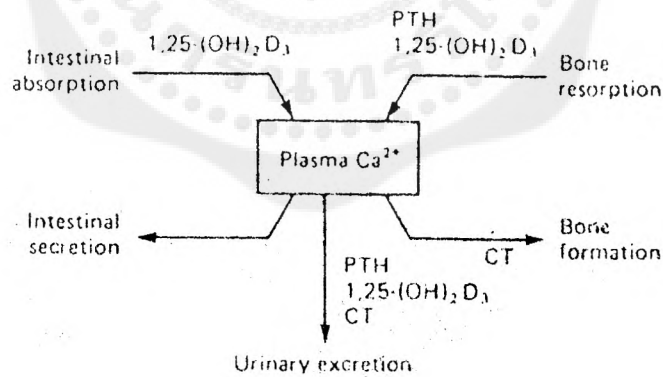
Vitamin D intoxication การได้รับวิตามินดีจำนวนมาก (มากกว่า 50,000 หน่วยต่อวัน) ติดต่อกันเป็นเดือน หรือได้รับจำนวนไม่มากแต่มีปัจจัยส่งเสริมเช่น sarcoidosis, hyperparathyroidism เป็นต้น จะทำให้เกิดพิษของวิตามินดีต่อร่างกายได้ ผู้ป่วยจะมีภาวะ hypercalcemia, hypercalciuria และ hyperphosphatemia รวมทั้งมีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ถ้าเป็นรุนแรง ไตอาจถูกทำลายเนื่องจากการสร้างผลึกของแคลเซียมและฟอสเฟตแล้วตกตะกอนตามเซลล์ของไตทั่วไป การรักษาทำได้โดยการให้ CT และ cortisol

การทำงานร่วมกันของฮอร์โมนในการควบคุมแคลเซียม

ในภาวะปกติระดับแคลเซียมในเลือดจะถูกควบคุมอยู่ในช่วงที่จำกัด ภายใต้การทำงานร่วมกันของฮอร์โมนทั้ง 3 ชนิดดังกล่าว การลดลงของแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติจากสาเหตุใดก็ตาม จะกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้สร้าง PTH ออกมา PTH จะช่วยละลายแคลเซียมออกจากกระดูกและเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไต และขับฟอสเฟตทิ้งในปัสสาวะทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดลดลงทั้งภาวะที่ PTH เพิ่มขึ้น และฟอสเฟตในเลือดต่ำ จะกระตุ้นการสร้าง $1,25-(OH)_2D$ ที่ไตเพื่อเพิ่มอำนาจการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ $1,25-(OH)_2D$ ยังทำงานร่วมกับ PTH กระตุ้นการทำงานของ osteocyte และ osteoclast ให้ทำลายกระดูกมากขึ้นและปล่อยแคลเซียมออกสู่น้ำนอกเซลล์

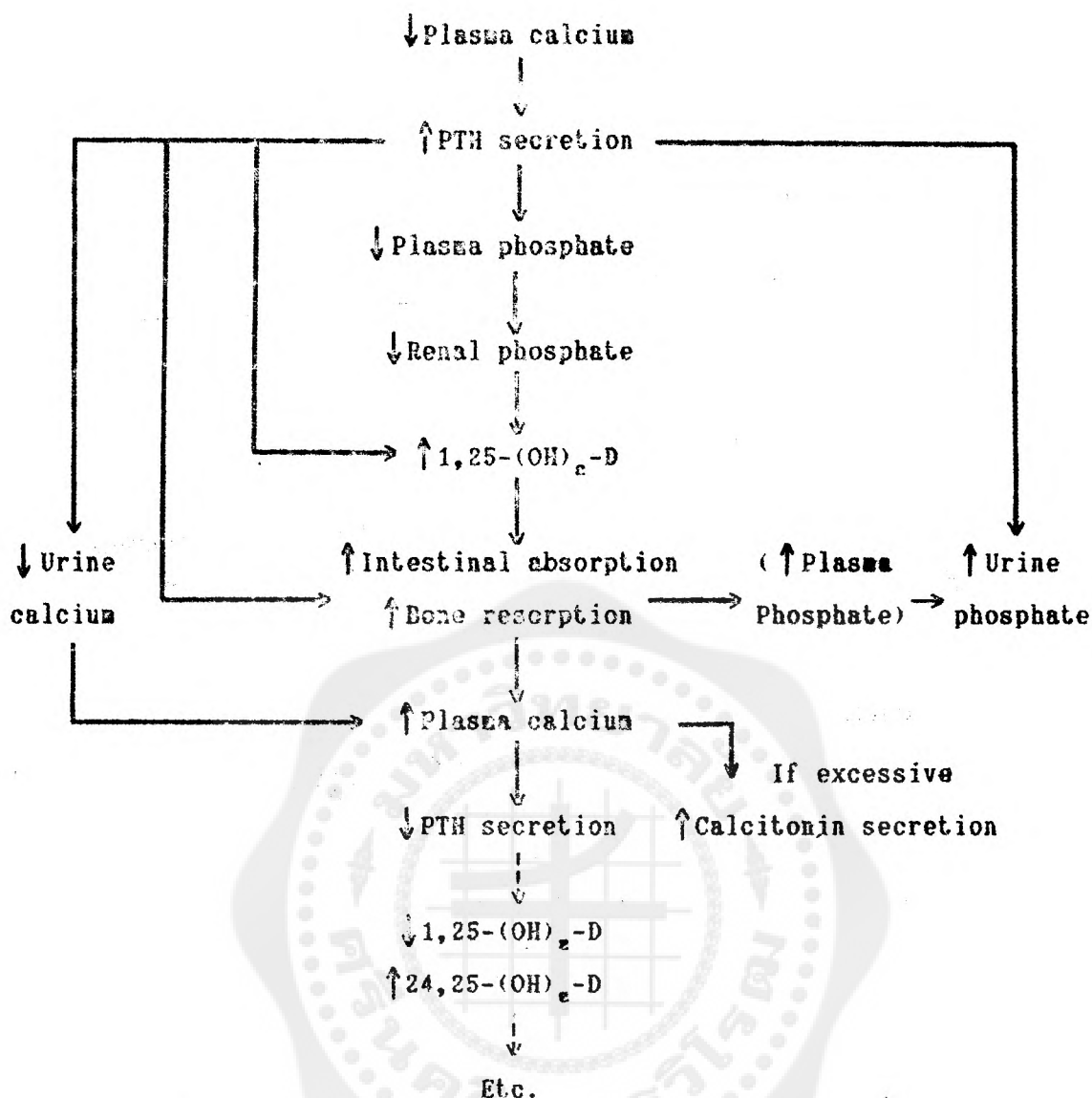


รูปที่ 4.17 แสดงระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนและแคลเซียมในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงและต่ำ จากความผิดปกติชนิดต่าง ๆ โดยมีการทำงานที่ผิดปกติ (จาก West, 1985)



รูปที่ 4.18 แสดงผลการทำงานของ parathyroid hormone, calcitonin และ 1,25-dihydroxy cholecalciferol ($1,25-(OH)_2D_3$) ในการควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมา

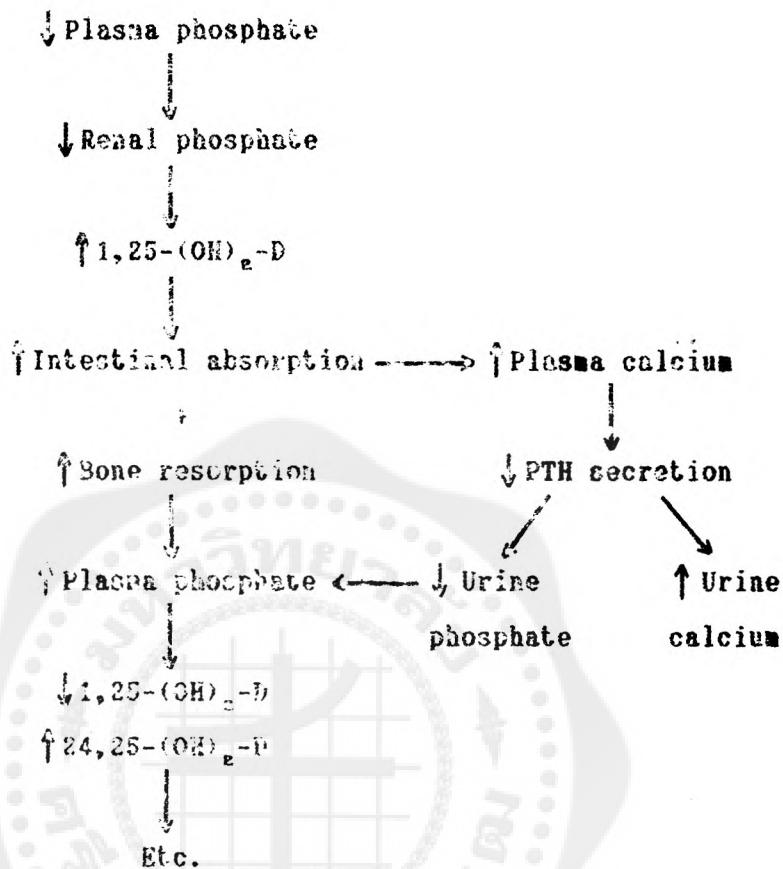
(จาก Ganong, 1987)



รูปที่ 4.19 โคเลแกรมแสดงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากระดับแคลเซียมในพลาสมาลดลง
(จาก Bern and Levy, 1988)

จากผลร่วมกันดังกล่าวทำให้เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดจนเป็นปกติจึงลดการผลิต PTH และ $1,25-(OH)_2D$ ลง (รูปที่ 4.19) การลดลงของแคลเซียมในเลือดยังยับยั้งการหลั่ง CT และ $24,25-(OH)_2D$ ด้วยถึงแม้ว่าฮอร์โมนทั้ง 2 ตัวจะไม่ค่อยมีผลทางสรีรวิทยามากนัก ในทางตรงข้ามหากระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น จะมีผลยับยั้งการหลั่ง PTH และการสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ เพิ่มการหลั่ง CT และการสังเคราะห์ $24,25-(OH)_2D$ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดต่ำลงจนเป็นปกติ

การลดลงของฮอร์โมนในเลือดจะมีผลโดยตรงกระตุ้นการสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ ออก



รูปที่ 4.20 โลหะการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากการลดระดับฟอสเฟตในพลาสมาลดลง
(จาก Born and Levy, 1988)

มาช่วยเพิ่มการดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้และการทำลายกระดูกทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น ในขณะที่เนื้อเยื่อไขมันในเลือดก็เพิ่มขึ้นด้วยซึ่งจะนำไปยับยั้งการหลั่ง PTH ต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 4.20 จากกลไกการตอบสนองต่อระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ จะสามารถเพิ่มระดับฟอสเฟตได้ค่อนข้างสมบูรณ์ แต่ระดับแคลเซียมยังคงสูงอยู่เล็กน้อย

จากลักษณะการตอบสนองของระบบฮอร์โมน ในการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดพบว่าการตอบสนองของไทรอยด์ PTH จะเกิดขึ้นเร็วที่สุด (เป็นนาที) และสามารถแก้ไขระดับแคลเซียมและฟอสเฟตที่เปลี่ยนแปลงไปให้กลับคืนสู่ระดับปกติภายใน 24 ชั่วโมง การตอบสนองโดยผ่านทางระบบทางเดินอาหารจะค่อนข้างช้าและอยู่ในช่วงที่เรียกว่า การปรับอัตราการผลิตแคลเซียมโดยผ่านทางระบบ calcitonin-PTH-1,25-(OH)₂D ต้องใช้เวลา 24-48 ชั่วโมงจึงจะทำงานได้เต็มที่ ส่วนการดูดซึมฟอสเฟตนั้นจะขึ้นอยู่อาหารที่รับประทานเป็นสำคัญ สำหรับกระดูกจะตอบสนองต่อ PTH และ 1,25-(OH)₂D อย่างรวดเร็วเพื่อผ่านกระบวนการ osteolytic osteolysis และค่อนข้างช้าเมื่อผ่านกระบวนการ osteoclastic resorption แต่ความสามารถในการแก้ไขระดับแคลเซียมและฟอสเฟตนั้นมากกว่า

ฮอร์โมนอื่น ๆ ที่มีผลต่อแคลเซียมเมตาบอลิซึม

ยังมีฮอร์โมนอีกหลายชนิดเข้ามาเกี่ยวข้องในการสร้างและทำลายกระดูก และเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและฟอสเฟต ทำให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดเปลี่ยนแปลงไปได้

1. **Glucocorticoids** จากต่อมหมวกไตส่วนนอก ได้แก่ cortisol และ corticosterone มีความจำเป็นต่อการเจริญเติบโตของกระดูกแต่ถ้ามีมากเกินไป เช่น โรค Cushing's syndrome จะลดการสร้างกระดูกโดยยับยั้งการทำงานของ osteoblast และการสังเคราะห์ collagen รวมทั้งมีผลโดยตรงกระตุ้นการหลั่ง PTH เพิ่มการทำลายกระดูกทำให้กระดูกพรุน (osteoporosis) ได้ นอกจากนี้ glucocorticoids ยังมีผลลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้และเพิ่มการขับแคลเซียมและฟอสเฟตทั้งในปัสสาวะ

2. **Growth hormone** จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าจะกระตุ้นการสร้างและหลั่ง somatomedin C (หรือ insulin-like growth factor I) ในตับเพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโตของกระดูกในวัยเด็ก ในผู้ใหญ่ที่มี growth hormone มากจะทำให้กระดูกผิดปกติ (acromegaly) เนื่องจากการเร่งทั้งการสร้างกระดูกและทำลายกระดูกแต่ผลอย่างแรกจะเด่นกว่า การให้ growth hormone ในเด็กที่ขาดฮอร์โมนตัวนี้ จะมีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้เหนือกว่ายับยั้งการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไต และยังมีผลเพิ่มการดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไต

3. **Thyroid hormones** จากต่อมธัยรอยด์จำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการพัฒนาและการเจริญเติบโตของกระดูกในทารกและวัยรุ่นรวมทั้งการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่สภาวะที่เจริญเต็มที่ ถ้ามีธัยรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป เช่น โรค thyrotoxicosis จะเร่งการทำลายกระดูกทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ซึ่งจะลดการหลั่ง PTH และเพิ่มการขับแคลเซียมทั้งในปัสสาวะ เนื่องจากการลดลงของ PTH และการเพิ่มฟอสเฟตในเลือด ทำให้การสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ และการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง

4. **Estrogens และ androgens** จะเร่งการเจริญเติบโตของกระดูก และกระตุ้นให้มีการปิดกระดูกยาวเพื่อหยุดการเจริญเติบโตทางยาวในวัยรุ่น ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ estrogen จะยับยั้งการทำลายกระดูกจากการกระตุ้นของ PTH ด้วยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด จึงช่วยรักษาระดับปกติของแคลเซียมและฟอสเฟต ป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน และการลดลงของเนื้อกระดูก (bone mass) ในหญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause) พบว่า อัตราการทำลายกระดูกจะเพิ่มขึ้นและมีโอกาสที่จะเกิดโรคกระดูกพรุนได้ง่าย ซึ่งมีหลายสมมุติฐานที่อธิบายไว้ว่าเป็นผลมาจาก 1) การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลงเนื่องจากการออกฤทธิ์ของวิตามินดีต้องการ estrogen ด้วย 2) การลดลงของ estrogen จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1α hydroxylase ส่งผลให้การสร้าง $1,25-(OH)_2D$ ลดลง และ 3) พบว่าการหลั่ง CT จะลดลงเมื่อมีระดับ estrogen ต่ำ ซึ่งปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งหรือรวมกันจะส่งเสริมให้มีการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกมากขึ้น ดังนั้นการ

ให้ estrogen จึงช่วยลดและชะลอการเกิด postmenopause osteoporosis และที่น่าสนใจก็คือ estrogen จะส่งเสริมการออกฤทธิ์ของ PTH ที่ไต ทำให้มีการขับ cAMP และฟอสเฟต รวมทั้งกระตุ้นการสังเคราะห์ $1,25-(OH)_2D$ ส่วน testosterone จะป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย

5. Insulin จากตับอ่อนกระตุ้นการสร้างกระดูก



ตำราและเอกสารอ้างอิง

- Baker, P.F. and J.C. Metcalfe. Calcium, Drugs and Hormones, *British Medical Bulletin*. Vol 42, No.4, 1986.
- Bern, R.M. and M.N. Levy. Physiology. 2nd edi., U.S.A. : The C.V. Mosby Co., 1988.
- Foster, W. Williams Textbook of Endocrinology. 7th edi., U.S.A. : W.B. Saunders Co., 1985.
- Ganong, W.F. Review of Medical Physiology, 13th edi., U.S.A. : Lange Medical Publications, 1987.
- Griffin, J.E. and S.R. Ojeda. Textbook of Endocrine Physiology. New York : Oxford University Press, Inc., 1988.
- Habener, J.F., M. Rosenblatt and J.T. Potts, Jr. Parathyroid Hormone : Biochemical Aspects of Biosynthesis, Secretion, Action, and Metabolism. *Physiol. Rev.* 64(3) : 985 - 1053, 1984.
- West, J.B. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. 11th edi., U.S.A. : Williams & Wilkins, 1985.

ไธรอยด์ฮอร์โมน THYROID HORMONE

วัตถุประสงค์ :

เมื่อได้ศึกษาเรื่องนี้แล้วสามารถ

อธิบายลักษณะโครงสร้างภายนอกและระดับเซลล์ของต่อมไธรอยด์ รวมทั้งผลของ thyroid stimulating hormone ต่อรูปร่างของเซลล์

เปรียบเทียบลักษณะโครงสร้างของ thyroxine (T_4) triiodothyronine (T_3) และ reverse triiodothyronine (rT_3)

อธิบายเมตาบอลิซึมของไอโอดีนในร่างกาย

บอกถึงขั้นตอนการสังเคราะห์ การเก็บสะสม และการหลั่งไธรอยด์ฮอร์โมน

บอกถึงกลไกการควบคุมการหลั่งไธรอยด์ฮอร์โมน

อธิบายเมตาบอลิซึมของไธรอยด์ฮอร์โมนในร่างกาย

บอกชนิดของ thyroid binding protein ในพลาสมาและความสัมพันธ์ระหว่าง bound และ free hormone

อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และการทำงานของไธรอยด์ฮอร์โมน

ยกตัวอย่างสารหรือยาบางชนิดที่มีต่อการทำงานของต่อมไธรอยด์ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของมัน

บอกถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะขาดไธรอยด์ฮอร์โมนหรือมีไธรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป ตลอดจน
 จนวนผลที่เกิดขึ้นจากภาวะดังกล่าว

เนื้อเรื่อง :

กายวิภาคศาสตร์และคัพภะวิทยา

การสร้างและการหลั่งไธรอยด์ฮอร์โมน

เมตาบอลิซึมของไอโอดีน

Thyroglobulin

การสังเคราะห์ไธรอยด์ฮอร์โมน

การขนส่งไธรอยด์ฮอร์โมน

เมตาบอลิซึมของไธรอยด์ฮอร์โมน

การควบคุมการสร้างและการหลั่งฮัยรอยด์ฮอร์โมน

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis

Autoregulation

กลไกการออกฤทธิ์ของฮัยรอยด์ฮอร์โมน

ผลทางสรีรวิทยาของฮัยรอยด์ฮอร์โมน

ความผิดปกติของต่อมฮัยรอยด์

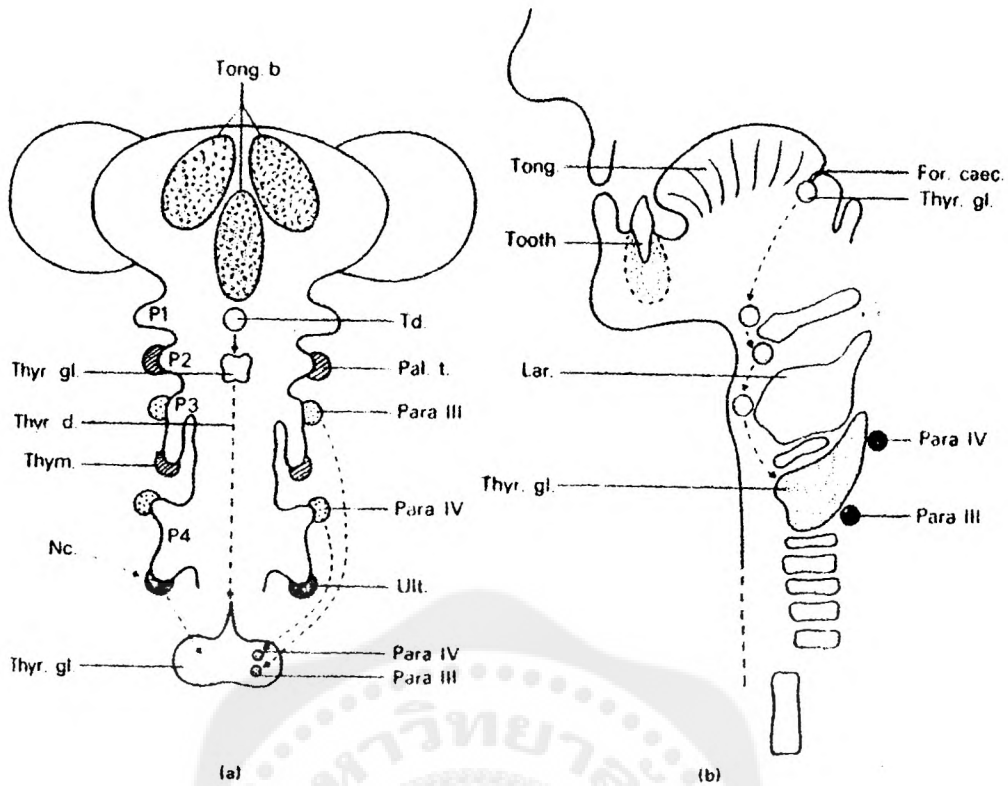
การทดสอบการทำงานของต่อมฮัยรอยด์

ต่อมฮัยรอยด์เป็นต่อมไร้ท่อที่ใหญ่ที่สุด มีหน้าที่รักษาและคงไว้ซึ่งเมตาบอลิซึมในร่างกายให้ทำงานได้เป็นปกติมากที่สุด โดยฮัยรอยด์ฮอร์โมนจะควบคุมการใช้ออกซิเจนของเซลล์ส่วนใหญ่ในร่างกาย ช่วยควบคุมเมตาบอลิซึมของไขมันและคาร์โบไฮเดรต และจำเป็นสำหรับการเจริญเติบโต ถึงแม้ว่าฮัยรอยด์ฮอร์โมนจะไม่ใช้ฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับชีวิตก็ตาม แต่ถ้าขาดไปจะกระทบกระเทือนต่อความเจริญทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ ในเด็กจะทำให้เกิดโรคปัญญาอ่อน (mental retardation) และตัวแคระแกรน ในทางตรงข้าม หากมีการหลั่งฮอร์โมนมากเกินไปจะทำให้เกิดอาการหงุดหงิด (nervousness) หัวใจเต้นเร็ว มือสั่น (tremor) และมีอัตราการผลิตความร้อนสูง การทำงานของต่อมฮัยรอยด์อยู่ภายใต้การควบคุมของ Thyroid Stimulating Hormone (TSH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) และการหลั่งของ TSH ถูกควบคุมแบบ negative feedback จากระดับของฮัยรอยด์ฮอร์โมนในกระแสเลือด หรือบางส่วนอาจผ่าน neural mechanism ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกในร่างกายจึงมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมน

กายวิภาคศาสตร์และคัพภวิทยา (Anatomy and Embryology)

ต่อมฮัยรอยด์เริ่มปรากฏใน embryo เมื่อมีอายุได้ 4 อาทิตย์ โดยเจริญมาจาก endodermal diverticulum (pouch) ที่อยู่บริเวณกึ่งกลางของ floor of pharynx (ventral aspect of pharynx) ในระดับเดียวกับ pharyngeal pouch อันแรกดังรูปที่ 5.1 จากนั้นจะค่อย ๆ เคลื่อนไปทางด้านหางพร้อม ๆ กับแยกออกเป็น 2 พู ประมาณสัปดาห์ที่ 6-7 ต่อมฮัยรอยด์จะแยกออกเป็น 2 พู อย่างชัดเจน และเคลื่อนลงมาอยู่ระดับคอบริเวณ trachea ต่อมฮัยรอยด์ยังคงเชื่อมอยู่กับแหล่งกำเนิดด้วย thyroglossal duct ซึ่งจะฝ่อหายไปเมื่อ embryo ได้รับการพัฒนาต่อไป ส่วนบริเวณที่ต่อมฮัยรอยด์โผล่ออกมาจะเหลือเป็นเพียงรอยบุ๋มที่โคนลิ้น เรียกว่า foramen caecum

ในระหว่างสัปดาห์ที่ 5-6 ของการเจริญเติบโตของ embryo กลุ่มเซลล์จากบริเวณ



รูปที่ 5.1 (a) แสดงแหล่งกำเนิดของต่อมธัยรอยด์และพาราธัยรอยด์บริเวณคอหอยของคนในระยะฟัคัส ซึ่งตัดผ่านในแนวระนาบ (horizontal section) ต่อมธัยรอยด์เจริญมาจาก endodermal diverticulum (Td.) ซึ่งตรงกับระดับ pharyngeal pouch ที่ 1 (P₁) จากนั้นจะค่อย ๆ เคลื่อนตัวลงมาพร้อมกับแบ่งออกเป็น 2 พู (lobe) จนกระทั่งมาอยู่ใต้กล่องเสียง (larynx) ในระยะที่เจริญเต็มที่แล้ว (b) ส่วนจุดกำเนิดที่บริเวณโคนลิ้น (tongue) จะกลายเป็น foramen caecum (For. caec.)

(Tong. B. = tongue buds, Thyr. gl. = thyroid gland, Thyr. d. = thyroglossal duct, Thym. = thymus, Nc. = neural crest cell, Pal. t. = palatine tonsils, Para. = parathyroid gland, Ult. = ultimobranchial bodies, Lar. = larynx)

(จาก O' Fiordan *et al*, 1982)

distal end ของ paired pharyngeal pouches ที่ 3 และ 4 จะค่อย ๆ แยกตัวจากกลุ่มของมันมาอยู่บริเวณ posterolateral ของต่อมธัยรอยด์ แล้วเจริญต่อไปเป็นต่อมพาราธัยรอยด์ (parathyroid gland) ส่วน neural crest cell ซึ่งแทรกเข้าไปอยู่บริเวณ lower

ventral portion ของ pharyngeal pouch ที่ 4 ซึ่งจะเจริญต่อไปเป็น ultimobranchial bodies จะค่อย ๆ เคลื่อนมาชิดแล้วแทรกเข้าไปปนอยู่กับ thyroid cell และในที่สุดจะเจริญเป็น parafollicular cell หรือ C - cell ทำหน้าที่สร้าง calcitonin

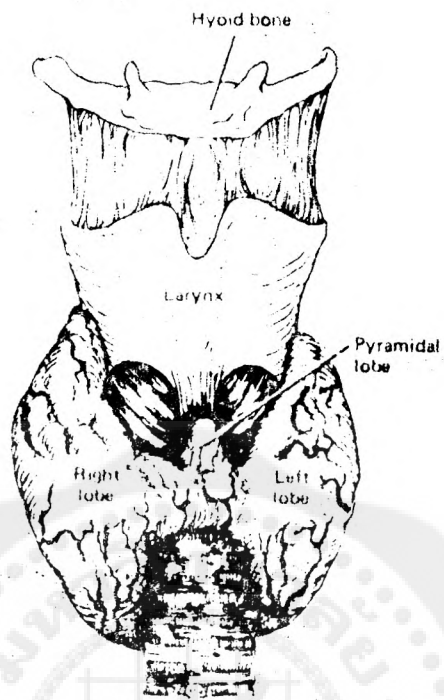
ต่อมธัยรอยด์ที่เจริญเต็มที่แล้วจะมีลักษณะเป็นพู 2 พู (lobe) ที่เชื่อมต่อกันโดยเนื้อเยื่อของต่อมธัยรอยด์ที่เรียกว่า isthmus ตั้งอยู่ใต้ larynx บริเวณด้านข้าง trachea ข้างละ lobe ส่วน isthmus จะพบติดอยู่บริเวณตามรอยระหว่าง cricoid cartilage และกระดูกอ่อน trachea ขั้วแรก ในผู้ใหญ่ต่อมหนักประมาณ 15-25 กรัม เป็นอวัยวะที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากเป็นอันดับ 3 (ประมาณ 5 ml/min/gm tissue) เลือดที่นำเลี้ยงต่อมธัยรอยด์ ได้แก่ superior และ inferior thyroid artery ซึ่งเป็นแขนงที่แยกมาจาก external carotid และ subclavian artery ตามลำดับ ส่วนเส้นประสาทที่นำเลี้ยงต่อมธัยรอยด์ ได้แก่ laryngeal nerve ซึ่งเป็นแขนงของ vagus nerve และ pharyngeal nerve จากปมประสาท sympathetic

ภายในต่อมธัยรอยด์ประกอบด้วย functional unit เล็ก ๆ มากมายเรียกว่า thyroid follicle หรือ acinus แต่ละ follicle ประกอบด้วยเซลล์บุผิว (follicular cell) ซึ่งเป็นเซลล์ชั้นเดียวเรียงตัวกันเป็นทรงกลม ภายในบรรจุด้วยสารคล้ายวุ้นที่มีโปรตีนสูง (proteinous colloid) เรียกว่า thyroglobulin ในแต่ละ follicle จะถูกล้อมรอบด้วย basement membrane และระหว่าง follicular cell จะพบ parafollicular cells หรือ C-cells ซึ่งมีลักษณะเป็นเซลล์รูปไข่ขนาดใหญ่กว่า แต่มีจำนวนน้อยกว่าแทรกอยู่หรือบางครั้งอาจจะพบว่าแทรกอยู่ใน basement membrane ของ follicle ก็ได้ นอกจาก C-cell แล้วยังพบว่าเส้นเลือดฝอย ก้อนน้ำเหลือง และเส้นประสาทที่นำเลี้ยงแทรกอยู่ระหว่าง follicle ด้วย

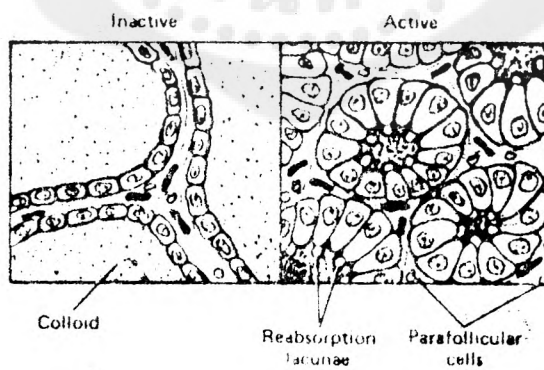
follicular cell จะมีรูปร่างลักษณะที่เปลี่ยนไปเรื่อย ๆ ขึ้นอยู่กับภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ ในภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ยังไม่ทำงาน (inactive หรือ underactive) พบว่าปริมาณ colloid จะสะสมอยู่ในต่อมมากจนเบียด follicular cell ทำให้เซลล์ขาวและแบนไป คือมีลักษณะเป็น simple cuboidal แต่เมื่อต่อมทำงาน (active หรือ overactive) ภายใน follicle จะมีปริมาณ colloid ลดลงเพราะถูกดึงกลับไปใช้ในเซลล์ ทำให้เซลล์มีทรงสูงเป็นแบบ simple columnar cell และบริเวณใกล้ ๆ apical membrane จะพบถุงเล็ก ๆ จำนวนมากใน colloid เรียกว่า reabsorption lacunae ดังแสดงในรูปที่ 5.3

การสร้างและการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมน (Formation and Secretion of Thyroid Hormone)

follicular cells ทำหน้าที่สร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ต่อเนตาบอลิซึม 2 ชนิด คือ T_4 (tetraiodothyronine or thyroxine) และ T_3 (3, 5, 3' triiodothyronine) T_4 ประกอบด้วย thyronine nucleus ที่ได้มาจากโมเลกุลของ tyrosine 2 ตัว และมีไอโอดีน



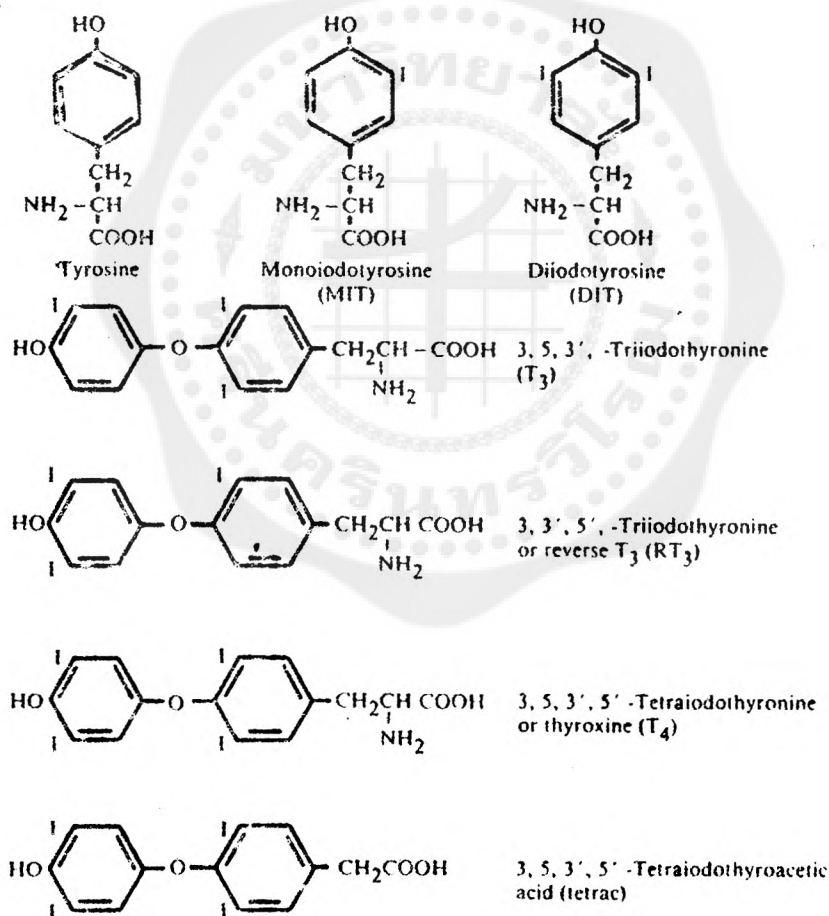
รูปที่ 5.2 แสดงตำแหน่งที่ตั้งและลักษณะภายนอกของต่อมธัยรอยด์
(จาก Ganong, 1987)



รูปที่ 5.3 แสดง follicular cells และ colloid ในภาวะที่ follicle ทำงาน (active) และไม่ทำงาน (inactive)

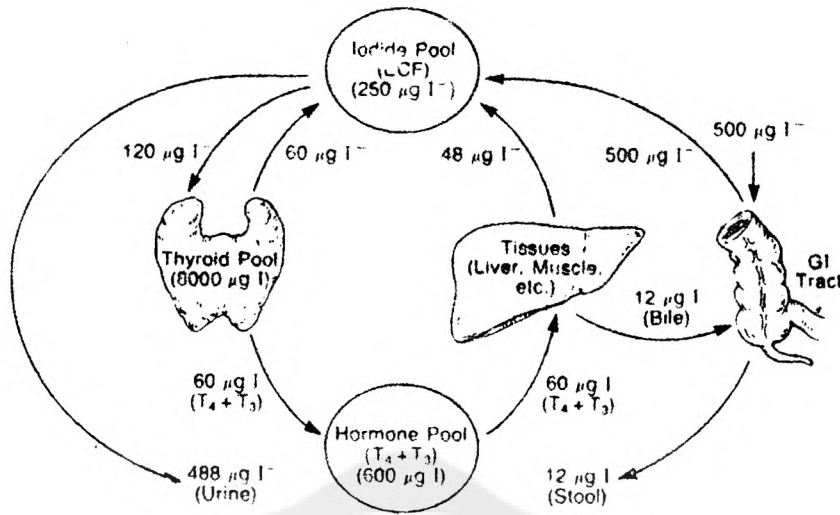
(จาก Ganong, 1987)

เกาะอยู่ 4 อะตอมที่ตำแหน่ง 3, 5 และ 3', 5' ดังรูปที่ 5.4 ส่วน T_3 ประกอบด้วย thyro-
nine nucleus ซึ่งมีไอโอดีนเกาะอยู่ที่ตำแหน่ง 3, 5 และ 3' (มี I อยู่ outer ring 1
อะตอม) ถ้าไอโอดีน 3 ตัวเกาะอยู่ที่ตำแหน่ง 3, 3', 5' (มี I อยู่ outer ring 2 อะตอม)
โมเลกุลที่ได้คือ reverse T_3 (rT_3) และถ้าไอโอดีน 2 ตัวเกาะอยู่ที่ตำแหน่ง 3, 3' จะได้
โมเลกุลที่เรียกว่า 3, 3' diiodothyronine (T_2) ทั้ง rT_3 และ T_2 จะไม่มีฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึม
ของร่างกาย T_4 ในกระแสเลือดได้มาจากการสร้างของต่อมธัยรอยด์ทั้งต้น ส่วน T_3 และ
 rT_3 ได้มาจากการสร้างของต่อมธัยรอยด์เป็นจำนวนน้อย (20 %) ที่เหลือได้มาจากการตัดไอโอดีน
ออกจาก T_4 1 อะตอม (monodeiodination) ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ นอกต่อมธัยรอยด์ ผลจากการ
deiodination จะได้ T_3 และ rT_3 ในปริมาณพอ ๆ กัน แต่ metabolic clearance ของ



รูปที่ 5.4 โครงสร้างโมเลกุลของ tyrosine, iodinated tyrosines และ iodinated thyronines

(จาก Selkurt, 1984)



รูปที่ 5.5 การกระจายของไอโอดีนและไอโอดีนในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย
(จาก Griffin and Ojeda, 1988)

rt_3 สูงมาก T_3 มาก จึงทำให้ระดับ T_3 ในเลือดสูงมากกว่า rt_3 หลายเท่าตัว

เมตาบอลิซึมของไอโอดีน (Iodine Metabolism)

เนื่องจากฮอร์โมนไทรอยด์มีไอโอดีนเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในโมเลกุล ดังนั้นไอโอดีนจึงเป็นสารที่จำเป็นสำหรับการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ในวันหนึ่ง ๆ ร่างกายคนเราต้องการไอโอดีนอย่างน้อย (minimum requirement) ประมาณ 75 ไมโครกรัมต่อวัน แต่โดยทั่วไปแล้วร่างกายจะได้รับไอโอดีน (I_{23}) จากอาหารที่รับประทานเข้าไปประมาณ 500 ไมโครกรัมต่อวัน ไอโอดีนที่ได้รับอาจจะอยู่ในรูป inorganic และ organic แต่ส่วนใหญ่อยู่ในรูป organic ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็น inorganic iodide (I^-) ก่อนที่จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กเข้าสู่กระแสเลือดและกระจายอยู่ใน extracellular fluid (ECF) ด้วยความเข้มข้นประมาณ 1 ไมโครกรัมต่อ 100 มิลลิเมตร หรือคิดเป็นปริมาณไอโอดีนทั้งหมดใน ECF ประมาณ 250 ไมโครกรัม อวัยวะสำคัญที่ดึงเอาไอโอดีนมาจาก ECF ได้แก่ ไต และต่อมไทรอยด์ ไอโอดีนส่วนใหญ่ใน ECF จะถูกกรองที่ไตและสูญเสียไปในปัสสาวะในรูป inorganic เกือบทั้งหมดดังรูปที่ 5.5 renal clearance ของไอโอดีนมีค่าประมาณ 30-40 มิลลิเมตรต่อนาที และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของไอโอดีนในพลาสมา ไอโอดีนใน ECF ประมาณ 120 ไมโครกรัมต่อวัน จะถูกจับโดยต่อมไทรอยด์ด้วยกลไกที่เรียกว่า trapping และถูกขับออกจากต่อมไทรอยด์เข้าสู่ระบบไหลเวียนในรูปของ iodothyronines (thyroid hormone) และอีกส่วนหนึ่งเกิดจาก iodide leak iodothyronines

จะถูก metabolize โดยตับและเนื้อเยื่ออื่น ๆ แล้วปล่อยไอโอดีนออกมาสู่ ECF ซึ่งในที่สุดก็จะถูกขับออกทางไต ไอโอดีนเพียงส่วนน้อยจะถูกขับออกทางอุจจาระโดยผ่านทางน้ำดี

Thyroglobulin

T_3 และ T_4 จะถูกสังเคราะห์ขึ้นบน tyrosine residual ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ thyroglobulin thyroglobulin เป็น glycoprotein ประกอบด้วย 2 subunits มีน้ำหนักโมเลกุล 670,000 ดาลตัน ภายในโมเลกุลมีคาร์โบไฮเดรต (galactose, mannose, N-acetylglucosamine, sialic acid และ fucose) คิดเป็น 10% ของน้ำหนัก ที่เหลือเป็นกรดอะมิโน โดยมี tyrosine ประมาณ 123 residues tyrosine จำนวนนี้มีเพียง 4-8 % เท่านั้นที่จะถูกนำไปสังเคราะห์ฮอร์โมน การสังเคราะห์ thyroglobulin เกิดขึ้นที่ endoplasmic reticulum และ Golgi apparatus ของ follicular cell แล้วถูกปล่อยออกจาก Golgi apparatus ในรูป vesicle จากนั้น vesicle จะเคลื่อนไปทางด้าน apical membrane แล้วถูกหลั่งเข้าไปใน colloid ด้วยกระบวนการ exocytosis ภายใน colloid ใกล้เคียง ๆ กับ apical membrane จะเป็นบริเวณที่ไอโอดีนเข้าไปเกาะกับ tyrosine residual (iodination) และมีการสร้าง iodothyronines (T_3 และ T_4) เกิดขึ้น เมื่อต่อมธัยรอยด์ถูกกระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมน follicular cell จะดึง colloid เข้ามาไว้ในเซลล์ จากนั้น peptide bond ในโมเลกุลของ thyroglobulin จะถูกย่อยให้ฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือด thyroglobulin จะถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณเล็กน้อย แต่จะเพิ่มขึ้นในภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ถูกกระตุ้นมาก ๆ

การสังเคราะห์ฮอร์โมน (Synthesis of Thyroid Hormone)

กลไกการสังเคราะห์ฮอร์โมน แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน คือ

1. Iodide trapping
2. Organification of iodine
3. Coupling
4. Release

Iodide Trapping

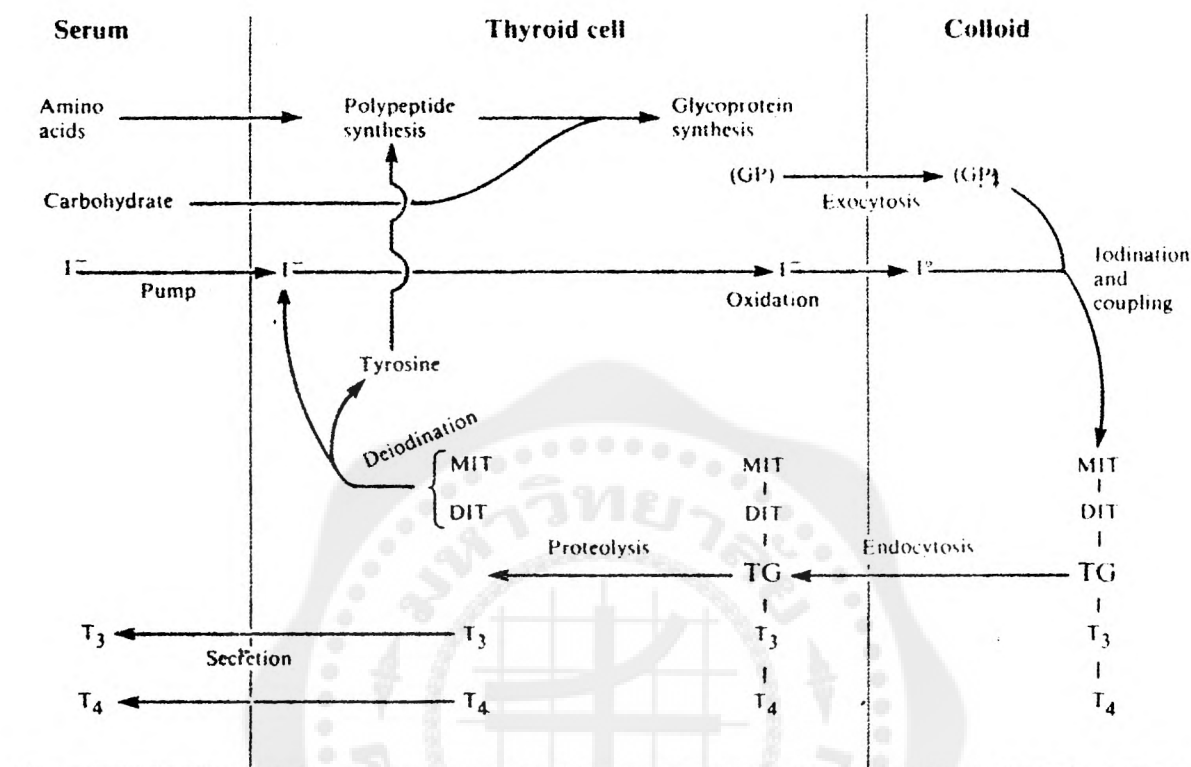
เมื่อรับประทานอาหารเข้าไป iodine (I_2) ในอาหารจะถูกเปลี่ยนเป็น iodine (I^-) แล้วถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (ECF) เซลล์ของต่อมธัยรอยด์ (follicular cell) สามารถจะ trap iodide จาก ECF เข้าสู่ภายในเซลล์โดยอาศัย iodide pump ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ทำหน้าที่ในการขนส่งไอโอดีนจาก ECF เข้าสู่ follicular cell โดยด้านทั้ง electrical และ

chemical gradient โดยปกติแล้วความเข้มข้นของไอโอดีนภายในเซลล์มีมากกว่าภายนอกเซลล์ถึง 25 เท่า (อาจเรียกว่า thyroid/serum (T/S) ratio = 25) แต่อาจเพิ่มขึ้นอีก 10 เท่าเมื่อได้รับการกระตุ้นหรือเกิดภาวะขาดไอโอดีน กระบวนการ iodide trapping ถูกกระตุ้นด้วย TSH และประสิทธิภาพของ iodide trapping ก็ยังขึ้นอยู่กับปริมาณไอโอดีนในเซลล์ด้วย ถ้ามีไอโอดีนในเซลล์น้อย (เช่น ในคนที่ขาดไอโอดีน) ประสิทธิภาพของ iodide trapping จะมีสูงมาก นอกจากต่อมธัยรอยด์แล้วเนื้อเยื่ออื่น ๆ ก็สามารถ trap ไอโอดีนได้ เช่น salivary gland, gastric mucosa, mammary gland, placenta, choroid plexus และ ciliary body เป็นต้น อย่างไรก็ตามเนื้อเยื่อเหล่านี้ trap ไอโอดีนได้เป็นปริมาณน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับต่อมธัยรอยด์ซึ่งเป็นแหล่งที่เก็บธาตุไอโอดีนที่ใหญ่ที่สุดของร่างกาย (ประมาณ 8,000 ไมโครกรัม)

กระบวนการ iodide trapping ซึ่งเป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยพลังงานนั้นสามารถถูกยับยั้งโดย anions ซึ่งทำหน้าที่เป็น competitive inhibitor หลายชนิด เช่น perchlorate (ClO_4^-), thiocyanate (SCN^-), bromide (Br^-) และ nitrite (NO_2^-) เป็นต้น ไอโอดีนจำนวนมากก็สามารถยับยั้งกระบวนการนี้ได้ นอกจากนี้ metabolic inhibitor ทั่วไป เช่น ouabain ก็สามารถยับยั้ง iodide trapping ได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่าการทำงานของ iodide pump นั้น น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการขนส่งโซเดียมโดยอาศัย Na^+ , K^+ -ATPase และการ uptake iodide อาจจะใช้โซเดียมร่วมด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบหน้าที่และการทำงานของ iodide pump มากนัก

Organification of iodine

ไอโอดีนที่เข้าไปอยู่ใน follicular cell จะถูกส่งผ่านไปยัง colloid และถูกออกซิไดซ์ทันทีด้วย enzyme peroxidase (อยู่ที่เซลล์เมมเบรนของ follicular cell) ให้เป็น iodine (I_2) แล้วจึงไปเกาะกับ tyrosine residual ที่อยู่ภายในโมเลกุลของ thyroglobulin กระบวนการที่ I_2 ไปเกาะติดกับ tyrosine นี้เรียกว่า organification ซึ่งเชื่อว่าจะเกิดขึ้นที่ cell - colloid interface ถ้าไอโอดีน 1 อะตอม เกาะกับ 1 โมเลกุลของ tyrosine ผลผลิตที่ได้คือ moniodotyrosine (MIT) ถ้ามีไอโอดีน 2 อะตอม เกาะกับ 1 โมเลกุลของ tyrosine ผลผลิตที่ได้คือ diiodotyrosine (DIT) ทั้งกระบวนการ oxidation และ organification ถูกยับยั้งได้ด้วย antithyroid drug ได้แก่ propylthiouracil (PTU), thiourea และ carbinazole เชื่อว่ายาในกลุ่มนี้จะ sensitive ต่อการยับยั้ง enzyme peroxidase ทำให้สามารถยับยั้ง iodination of thyroglobulin และการสังเคราะห์ thyroid hormone



รูปที่ 5.6 กระบวนการสร้าง การเก็บสะสม และการปลดปล่อยฮอร์โมน

: (จาก Selkurt, 1984)

Coupling

ขั้นตอนนี้เป็นกระบวนการรวมโมเลกุลของ iodotyrosine เข้าเป็น thyronine derivatives กล่าวคือ T_4 (tetraiodothyronine) ได้มาจากการรวมตัวของ DIT 2 โมเลกุล ส่วน T_3 (triiodothyronine) ได้มาจากการรวมตัวของ DIT 1 โมเลกุล และ MIT 1 โมเลกุล กระบวนการ coupling นี้ต้องใช้ enzyme peroxidase ซึ่งอาจจะเป็น peroxidase ที่ใช้ในการกระบวนการ oxidation ด้วยเหตุนี้ antithyroid drug จึงสามารถยับยั้งกระบวนการนี้ด้วย

T_3 และ T_4 ที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่นี้ยังคงเกาะอยู่กับโมเลกุลของ thyroglobulin ภายใน colloid ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บของฮอร์โมน ภายในแหล่งเก็บจะมี MIT = 23 % DIT = 33 %, T_3 = 7 % และ T_4 = 35 % ฮอร์โมน T_3 , T_4 นี้อาจจะถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดโดยกระบวนการ releasing step ต่อไป

Release

กระบวนการปล่อย T_3 และ T_4 ออกจากต่อมธัยรอยด์ ถูกกระตุ้นได้ด้วย TSH เช่นเดียวกับ iodide trapping จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่า หลังจากการกระตุ้นด้วย TSH จะเริ่มมี pseudopods เกิดขึ้นใน 2-3 นาที pseudopods เหล่านี้จะดึงเอา colloid เข้าไปในเซลล์โดยกระบวนการที่เรียกว่า endocytosis เมื่อ colloid vesicle เข้าไปภายในเซลล์แล้วจะค่อย ๆ เคลื่อนไปติดกับ lysosome หลังจากนั้น thyroglobulin จะถูกย่อยโดยเอนไซม์ใน lysosome (proteolysis) แล้วปล่อย T_3 และ T_4 ออกนอกเซลล์ ฮอร์โมนที่ถูกปล่อยออกมาจะเป็น T_4 เป็นส่วนใหญ่ และ T_3 เป็นส่วนน้อย MIT และ DIT จาก thyroglobulin จะถูกปล่อยออกมาในเลือดน้อยมาก ส่วนใหญ่จะถูก deiodinate โดย enzyme iodo-tyrosine dehalogenase ทำให้ได้ tyrosine และ iodide ไอโอดีนจะถูกส่งกลับไปใน colloid เพื่อนำไปใช้สร้างฮอร์โมนใหม่ แต่มีบางส่วนเล็ดลอดออกมานอกเซลล์เรียกว่า iodide leak ไอโอดีนจำนวนมากสามารถยับยั้งกระบวนการปล่อย T_4 และ T_3 ออกมาจากแหล่งเก็บใน colloid ของต่อมธัยรอยด์ได้

เนื่องจากไอโอดีนสามารถยับยั้งกระบวนการ releasing step ได้ จึงใช้ไอโอดีนในการรักษา thyrotoxicosis ได้เร็วกว่า antithyroid drug ซึ่งไปยับยั้งการสังเคราะห์แต่ไม่ได้ระงับการปล่อยฮอร์โมนจากแหล่งเก็บ ไอโอดีนออกฤทธิ์ไม่สม่ำเสมอ เพราะมี escape mechanism ไอโอดีนจึงถูกใช้ในกรณีที่เป็น thyroid crisis และใช้ในการเตรียมผู้ป่วยโรคธัยรอยด์เป็นพิษเพื่อลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงต่อมธัยรอยด์เท่านั้น

มีสารที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติหลายชนิดซึ่งเมื่อรับประทานเข้าไปจำนวนมากและนานแล้วจะทำให้เกิดโรคคอหอยพอก (goitre) สารที่ทำให้เกิด goitre นี้เรียกว่า goitrogens เช่น thiocyanide ที่พบในกะหล่ำปลี (cabbage) หัวผักกาดขาว (turnips) mustard oil และ perchlorate พวก goitrogens เหล่านี้จะไปยับยั้งการขนส่งไอโอดีนซึ่งมีผลต่อเนื่องไปยับยั้ง iodination of thyroglobulin ทำให้การสังเคราะห์ฮอร์โมนลดลง ระดับฮอร์โมนในเลือดที่ลดลงจะกระตุ้นการหลั่ง TSH เพื่อที่จะรักษาระดับของฮอร์โมนในเลือดให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติ เมื่อต่อมธัยรอยด์ถูกกระตุ้นจาก TSH มาก ๆ ก็จะทำให้เกิดภาวะ hyperplasia และเป็น goitre ในที่สุด

การขนส่งธัยรอยด์ฮอร์โมน (Transportation of Thyroid Hormone)

ในภาวะปกติต่อมธัยรอยด์จะหลั่ง T_4 ประมาณ 80 ไมโครกรัมต่อวัน T_3 และ rT_3 ประมาณ 4 และ 2 ไมโครกรัมต่อวัน ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม T_4 จะถูกเปลี่ยนเป็น T_3 และ rT_3 ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่สำคัญคือ ตับและไต ดังนั้นอัตราการหลั่ง T_3 ทั้งหมดประมาณ 30 ไมโครกรัมต่อวันและ rT_3 ประมาณ 40 ไมโครกรัมต่อวัน

ในพลาสมา T_3 และ T_4 จะจับกับโปรตีนที่เป็นตัวพา (thyroid-binding protein) 3 ชนิดคือ thyroxine-binding globulin (TBG) thyroxine-binding prealbumin (TBPA) และ albumin ฮอร์โมนส่วนใหญ่จะจับกับ TBG ประมาณ 70 % ของ T_4 จับกับ TBG, 25 % จับกับ TBPA และ 10 % จับกับ albumin ส่วน T_3 จะจับกับ TBPA ได้น้อยมากและประมาณ 65 % และ 35 % ของ T_3 จับกับ TBG และ albumin ตามลำดับ เหลือ T_4 และ T_3 เพียง 0.03 % และ 0.3 % เท่านั้นที่อยู่ในรูปฮอร์โมนอิสระ (free hormone) ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ต่ออวัยวะเป้าหมาย T_4 มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้ดีกว่า T_3 ทำให้ครึ่งชีวิต (half life) ในเลือดนานกว่า T_3 (T_4 มี half life ประมาณ 7 วัน ส่วน T_3 มี half life ประมาณ 1-2 วัน)

การเพิ่มหรือลดปริมาณของโปรตีนที่เป็นตัวพา (thyroid-binding protein) จะส่งผลกระทบต่อการใช้ T_3 และ T_4 ของเซลล์ต่าง ๆ ในระยะแรกเท่านั้น กล่าวคือ เมื่อมีการเพิ่มปริมาณของ thyroid-binding protein จากสาเหตุใดก็ตามจะส่งผลทำให้ฮัยรอกซ์ฮอร์โมนในรูป free form ถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูป bound form มากขึ้น ปริมาณ free hormone จึงลดลง renal clearance ของฮอร์โมนก็ลดลงด้วย เนื้อเยื่อต่าง ๆ จึงนำฮัยรอกซ์ไปใช้ได้น้อยลง การลดลงของปริมาณ free hormone จะส่งผลไปกระตุ้นเซลล์ต่อมใต้สมองให้หลั่ง TSH มากขึ้นเพื่อเพิ่มปริมาณ free hormone ให้อยู่ในระดับปกติ ดังนั้นในสภาวะสมดุลย์ใหม่จึงมีปริมาณฮัยรอกซ์ฮอร์โมนในรูป bound form และ total thyroid hormone เพิ่มขึ้น ในขณะที่ปริมาณ free hormone อัตราเมตาบอลิซึมของฮอร์โมน และการหลั่ง TSH อยู่ในภาวะปกติ การเปลี่ยนแปลงในลักษณะตรงกันข้ามจะพบได้ในการที่มีการลดลงของ thyroid-binding protein ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อมีการเพิ่มหรือลดปริมาณ thyroid-binding protein โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TBG จะไม่พบว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypothyroid หรือ hyperthyroid

มีสภาวะบางอย่างทำให้การสร้าง TBG จากตับเพิ่มขึ้นได้ เช่น การตั้งครรภ์ การได้รับ estrogen จากภายนอก และยาบางชนิดดังแสดงในตารางที่ 5.1 ในทางตรงข้ามการได้รับ androgen และ cortisol ผู้ป่วย acromegaly และผู้ป่วยโรคตับทำให้การสร้าง TBG ลดลงได้ นอกจากนี้ยาบางชนิด เช่น salicylates, penicillin, heparin และซาลิไซลิกแอซิดในเลือดบางชนิดจะขัดขวางการจับของ T_3 และ T_4 กับ TBG และ TBPA ทำให้มีปริมาณ free T_3 และ free T_4 เพิ่มขึ้นได้

ในภาวะปกติ ความเข้มข้นของ T_3 ในพลาสมาของคนมีค่าประมาณ 120 ไมโครกรัม/100 มิลลิลิตร (ช่วงปกติ 90-200 ไมโครกรัม/100 มิลลิลิตร) และความเข้มข้นของ T_4 มีค่าประมาณ 8.5 ไมโครกรัม/100 มิลลิลิตร (ช่วงปกติ 5-13 ไมโครกรัม/100 มิลลิลิตร) ส่วนความเข้มข้นของ free T_3 และ free T_4 ตรวจพบน้อยกว่ามาก คือประมาณ 2.0 และ 0.4 นาโนกรัม/100 มิลลิลิตร

ตารางที่ 5.1 แสดงผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ thyroid-binding protein ต่อค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่บ่งชี้การทำงานของต่อมธัยรอยด์หลังจากเข้าสู่สภาวะสมดุลใหม่

	Concentrations of Binding Proteins	Total Plasma T_4 , T_3 , RT_3	Free Plasma T_4 , T_3 , RT_3	Plasma TSH	Clinical State
Hyperthyroidism	Normal	High	High	Low	Hyperthyroid
Hypothyroidism	Normal	Low	Low	High	Hypothyroid
Estrogens, methadone, heroin, major tranquilizers, clofibrate	High	High	Normal	Normal	Euthyroid
Glucocorticoids, androgens, danazol, L-asparaginase	Low	Low	Normal	Normal	Euthyroid

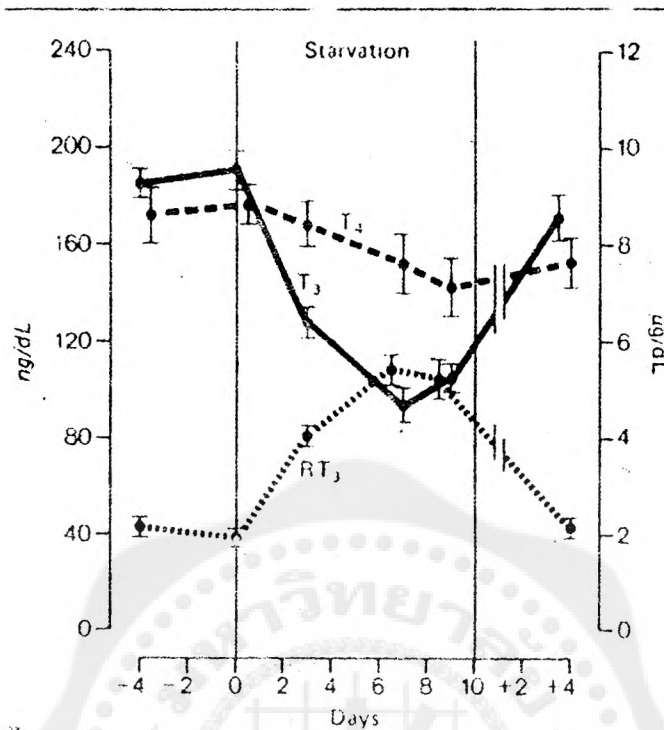
(จาก Ganong, 1987)

เมตาบอลิซึมของธัยรอยด์ฮอร์โมน (Metabolism of Thyroid Hormone)

ประมาณ 80 % ของ T_4 ที่หลังจากต่อมธัยรอยด์จะถูกดึงเอาไอโอดีนออก (deiodination) ที่ตับและไตที่เป็นส่วนใหญ่ ประมาณหนึ่งในสามของจำนวนนี้จะถูกดึงไอโอดีนออกที่ตำแหน่ง 5' ด้วย 5'-diodinase ได้เป็น T_3 ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีกว่า T_4 ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นจึงเหมือนกับว่า T_4 ทำหน้าที่เป็น prohormone ประมาณ 45 % ถูกดึงไอโอดีนออกที่ตำแหน่ง 5 ด้วย 5'-deiodinase ได้เป็น reverse T_3 (rT_3) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางสรีรวิทยา ทั้ง T_3 และ rT_3 จะถูกเปลี่ยนให้เป็น inactive metabolite โดยดึงไอโอดีนออกไปเรื่อย ๆ ไอโอดีนส่วนหนึ่งจะถูกนำไปใช้สร้างฮอร์โมน ที่เหลือจะถูกขับออกจากร่างกายในรูปไอโอดีนเป็นส่วนใหญ่ และอยู่ในรูป T_3 , T_4 และ metabolite ของมันเป็นส่วนน้อย

ในตับ T_3 และ T_4 จะถูกทำลายโดยการ conjugation กับ glucuronic acid และ sulfuric acid หลังจากนั้นจะถูกขับออกจากรับพร้อมกับน้ำดีสู่ลำไส้เล็ก ธัยรอยด์ฮอร์โมนบางส่วนจะถูกดูดซึมกลับและเลือกกลับมาใช้ได้อีก (enterohepatic circulation) ที่เหลือจะถูกขับออกมากับอุจจาระซึ่งคิดเป็นประมาณ 4 % ของปริมาณไอโอดีนทั้งหมดที่ถูกขับออกจากร่างกาย

ฮอร์โมนและยาบางชนิด เช่น glucocorticoids และ propylthiouracil มีผลไปยับยั้ง 5'-diodinase ทำให้การเปลี่ยน T_4 เป็น T_3 ลดลง ผลที่ตามมาคือระดับ T_3 ในพลาสมาลดลงแต่ระดับ rT_3 ในพลาสมาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม พบว่าผลในการกระตุ้นการหลั่ง TSH เล็กน้อยมากกว่าโรคที่ยังมีระดับ T_4 ในพลาสมาคงที่อยู่นอกจากนี้ความเจ็บป่วยและการอดอาหารก็มีผลยับยั้ง 5'-deiodinase เช่นกัน การอดอาหารนาน 24 ชั่วโมงจะลด plasma T_3 10-20 % และจะลดลงถึง 50 % ใน 3-7 วัน ในขณะเดียวกันระดับ plasma rT_3 จะเพิ่มขึ้น ดังรูปที่ 5.7 ในทางกลับกันการกินอาหารมาก ๆ จะเพิ่ม T_3 และลด rT_3



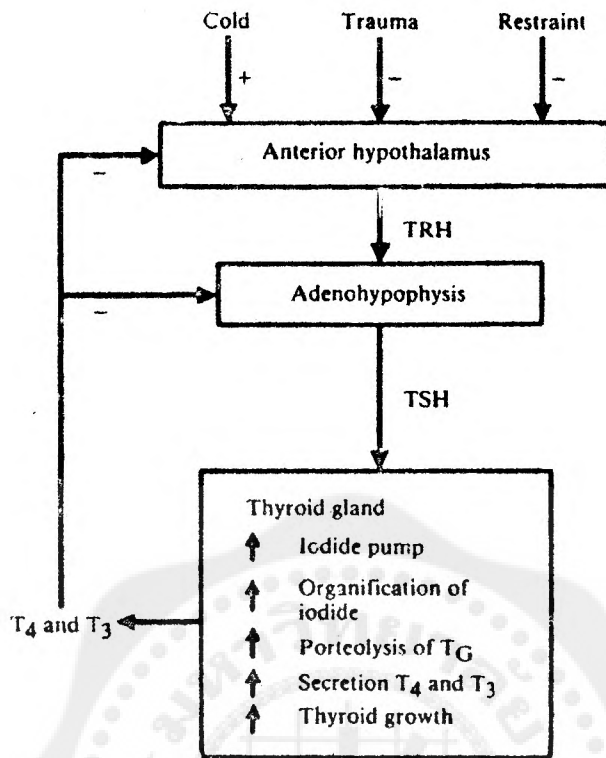
รูปที่ 5.7 ผลของการอดอาหาร (starvation) ต่อระดับ T_4 , T_3 และ rT_3 ในพลาสมาของคน (จาก Ganong, 1987)

การควบคุมการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ (Regulation of Thyroid Hormone)

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis

การทำงานของต่อมไทรอยด์อยู่ภายใต้การควบคุมของ thyroid stimulating hormone (TSH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า การหลั่งและการสังเคราะห์ TSH อยู่ภายใต้การควบคุมของ thyrotropin releasing hormone (TRH) อีกคือหนึ่ง TRH เป็น tripeptide hormone ที่สร้างจาก supraoptic และ paraventricular nuclei ของ hypothalamus และหลั่งมาตามเส้นเลือดฝอยของ hypophyseal portal system มากระตุ้นเซลล์ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่ง TSH TSH จะกระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ซึ่งมีผล negative feedback ไปที่ระดับต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้ยับยั้งและหลั่ง TSH ได้ดังรูปที่ 5.8

นอกเหนือจาก TRH แล้ว ยังมีสารและฮอร์โมนบางตัวที่สร้างและหลั่งจากเซลล์ใน hypothalamus แล้วไปมีผลต่อการหลั่ง TSH จากการทดลองในคนและสัตว์ทดลองพบว่า dopamine ยับยั้งการหลั่ง TSH แต่ยังไม่มีทราบผลแน่ชัดในทางสรีรวิทยา นอกจากนี้ somatostatin ซึ่ง



รูปที่ 5.8 การควบคุมการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์โดยผ่านทาง hypothalamic-pituitary-thyroid axis

(จาก Selkurt, 1984)

เป็น neurohormone ตัวหนึ่งที่มีผลยับยั้งการหลั่ง TSH ด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามก็เชื่อว่าการหลั่งของฮอร์โมนซึ่งอาจจะมีผลยับยั้งหรือกระตุ้นการหลั่ง TSH นั้นมีส่วนเกี่ยวข้องกับสภาวะแวดล้อม เช่น เมื่ออยู่ในภาวะเครียด (stress) พบว่าการหลั่ง TSH ลดลง ซึ่งอาจจะเป็นผลจากการยับยั้งการหลั่ง TRH กระตุ้นการหลั่ง somatostatin หรืออาจผ่านกลไกอื่น ส่วนความเย็นให้ผลกระตุ้นการหลั่ง TRH

TSH ออกฤทธิ์ที่คอมเพล็กซ์โดยจับกับ receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ แล้วมีผลเพิ่มระดับ cAMP และแคลเซียมภายในเซลล์ มีการเปลี่ยนแปลง membrane permeability เพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ TSH ยังเพิ่มการย่อย thyroglobulin ทำให้ T_3 และ T_4 ที่เกาะอยู่ด้วยถูกขับออกสู่กระแสเลือด กระตุ้นกระบวนการ trapping และ organization ของไอโอดีน ถ้า follicular cell ถูกกระตุ้นเป็นเวลานานจะทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น และในที่สุดจะแบ่งตัวเพิ่มขึ้น

ส่วนผลยับยั้งของ T_3 และ T_4 ต่อการหลั่ง TSH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ในปัจจุบันเชื่อ

ว่า T_3 และ T_4 จะกระตุ้นเซลล์ของต่อมใต้สมองให้สร้าง inhibitory protein ซึ่งมีผลทำให้จำนวนและความไวของ receptor ต่อ TRH ลดลง การสร้าง TSH จึงน้อยลง

Autoregulation

เป็นระบบควบคุมการทำงานภายในต่อมธัยรอยด์เอง การควบคุมการทำงานภายในต่อมเองนี้ไม่พบในต่อมไร้ท่ออื่น ๆ และเป็นเอกลักษณ์หนึ่งของต่อมธัยรอยด์

จากผลของ hypothalamic-pituitary-thyroid axis ทำให้ระดับ T_3 และ T_4 ในเลือดอยู่ในระดับปกติ แต่ผลของ autoregulation ทำให้ T_3 และ T_4 ซึ่งเก็บสะสมในต่อมธัยรอยด์คงที่ การทำงานของต่อมธัยรอยด์แบบ autoregulation นี้จะเห็นได้จากการเปลี่ยนแปลงอัตราการขนส่งไอโอไดด์จากเลือดเมื่อมีระดับไอโอไดด์ในเลือดเปลี่ยนแปลง ในภาวะที่มีไอโอไดด์ในเลือดสูง (iodide excess) การทำงานของต่อมธัยรอยด์จะลดลงประสิทธิภาพในการขนส่งไอโอไดด์ลดลง มีการยับยั้งกระบวนการ organization ของไอโอไดด์ และกระบวนการ coupling อัตราการปล่อยฮอร์โมนจาก thyroglobulin ลดลง ส่งผลให้การสังเคราะห์และการหลั่ง T_3 และ T_4 ลดลง ซึ่งผลของการเพิ่มปริมาณไอโอไดด์แล้วทำให้การสร้าง organic iodide, T_3 และ T_4 ลดลงนี้ เรียกว่า Wolff-Chaikoff effect นอกจากนี้ระดับไอโอไดด์ในเลือดสูงยังทำให้เลือดที่มาเลี้ยงต่อมธัยรอยด์ลดลงอีกด้วย เนื่องจากผลที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะตรงกันข้ามกับผลของ TSH ดังนั้นจึงเชื่อว่าความเข้มข้นของไอโอไดด์ที่สูงขึ้นจะส่งผลทำให้ต่อมธัยรอยด์ลดการตอบสนองต่อ TSH อาจจะโดยการลด cAMP หรืออาจเป็นไปได้ว่าไอโอไดด์ไม่มีผลยับยั้ง peroxidase enzyme activity โดยตรง ในทางตรงกันข้ามเมื่อมีระดับไอโอไดด์ในเลือดต่ำ (iodide deficiency) การทำงานของต่อมธัยรอยด์จะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้แล้วต่อมธัยรอยด์ยังมีการสร้าง MIT มากกว่า DIT ซึ่งมีประโยชน์ทำให้โอกาสที่จะได้ T_3 ออกมามากขึ้นและออกฤทธิ์ได้เร็ว การเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมธัยรอยด์นี้เกิดขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับของ TSH ในเลือดหรือในสัตว์ทดลองที่มีการตัด pituitary gland ออกไป และถือเป็นด่านแรกของการปรับตัวในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ให้เข้ากับภาวะที่อาจมีไอโอไดด์มากหรือน้อยเกินไป

กลไกการออกฤทธิ์ของธัยรอยด์ฮอร์โมน (Mechanism of Action of Thyroid Hormone)

ธัยรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor ที่เชื่อมเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย แล้วสามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปใน cytoplasm ซึ่งแตกต่างจากโปรตีนฮอร์โมนทั่ว ๆ ไป T_4 ที่ผ่านเข้าไปในเซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็น T_3 โดยอาศัยเอนไซม์ deiodinase โดยเฉพาะที่เซลล์ตับและไต หลังจากนั้น T_3 จะผ่าน nuclear membrane เข้าไปจับกับ nuclear receptor อย่างไรก็ตามทั้ง T_3 และ T_4 สามารถจับกับ nuclear receptor ได้ แต่ nuclear receptor มี affinity ต่อ T_3 มากกว่า T_4 ประมาณ 10 เท่า การเกาะของ T_3 กับ nonhistone

protein ใน chromatin จะกระตุ้น DNA ให้เกิดการสร้าง mRNA และ rRNA เพื่อใช้สังเคราะห์โปรตีนต่าง ๆ ไปมีผลต่อการทำงานของเซลล์ เช่น Na^+ , K^+ -ATPase ซึ่งเชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการใช้ออกซิเจนในเซลล์

นอกจาก nuclear receptor แล้ว ฮอร์โมนไทรอยด์ยังสามารถจับกับ receptor ที่ไมโทคอนเดรียและที่เยื่อหุ้มเซลล์ แต่ผลของฮอร์โมนเมื่อจับกับ receptor อื่น ๆ นอกเหนือจาก nuclear receptor ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ผลทางสรีรวิทยาของฮอร์โมนไทรอยด์ (Actions of Thyroid Hormone)

1. ผลต่อการใช้พลังงาน (Calorigenic action)

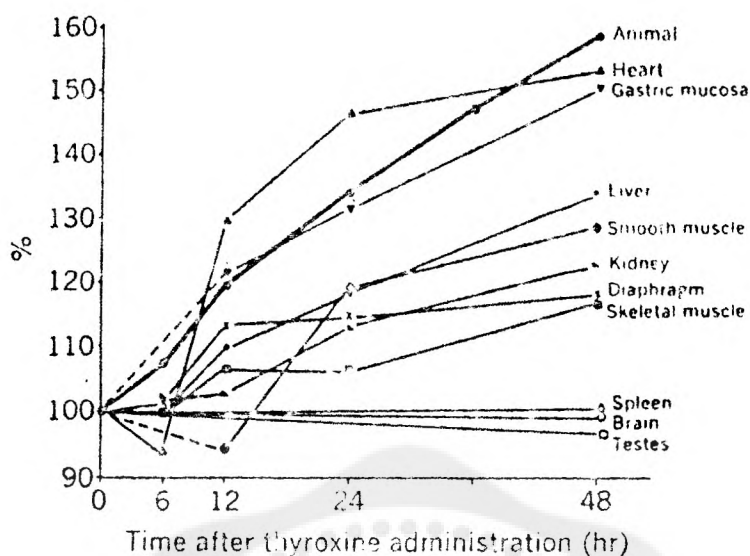
ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลเพิ่มอัตราการใช้ออกซิเจน (O_2 consumption) ของเนื้อเยื่อทำงานเกือบทุกชนิด ยกเว้นสมองในวัยผู้ใหญ่ (adult brain) อัณฑะ (testis) มดลูก (uterus) ต่อมน้ำเหลือง (lymph node) ม้าม (spleen) และต่อมใต้สมอง (anterior pituitary) ดังรูปที่ 5.9 กลไกที่ฮอร์โมนไทรอยด์ไปมีผลต่อการใช้พลังงานของเซลล์ต่าง ๆ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าฮอร์โมนไทรอยด์มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของไมโทคอนเดรียโดยไปเพิ่มปริมาณเอ็นไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ catabolism ต่าง ๆ เช่น glycolysis, Kreb's cycle และ oxidative phosphorylation ทำให้ได้พลังงานไปใช้ในการขนส่งโพแทสเซียมและโปรตีนเชื่อมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยอาศัยเอ็นไซม์ Na^+ , K^+ -ATPase ผลที่ตามมาคือการผลิตความร้อนเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงใช้ค่า basal metabolic rate (BMR) เป็นตัววัดหนึ่งซึ่งการทำงานของต่อมไทรอยด์

การตอบสนองของร่างกายต่อฮอร์โมนไทรอยด์นั้นจะใช้เวลานานกว่าจะเห็นผล แต่ผลคงอยู่นาน หลังจากฉีด T_4 เข้าไปในคนร่างกายจะเพิ่มการใช้ออกซิเจนภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงและเห็นผลสูงสุดในเวลา 9 วันหลังจากฉีด ในทำนองเดียวกันการให้ยาเพื่อยับยั้งการสร้างฮอร์โมนนั้นจะไม่เห็นผลทันทีแต่อาจใช้เวลาเป็นอาทิตย์ถึงเดือน เนื่องจากต่อมไทรอยด์สร้างฮอร์โมนและเก็บสะสมไว้ใน colloid ซึ่งเป็นแหล่งสะสมที่อยู่ภายนอกเซลล์จึงเก็บไว้ได้นาน

2. ผลต่อเมตาบอลิซึม

ฮอร์โมนไทรอยด์ออกฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โดยเพิ่มอัตราการดูดซึมกลูโคสและกาแลคโตสจากทางเดินอาหาร อัตราการขนส่งกลูโคสไปใช้ภายในเซลล์ เร่งกระบวนการ glycolysis และการสลายตัวของไกลโคเจน (glycogenolysis) นอกจากนี้ยังเสริมฤทธิ์ของอินซูลินในการสังเคราะห์และเก็บสะสมไกลโคเจน (glycogen synthesis) ร่วมกับการใช้กลูโคสภายในเซลล์ (glucose utilization) และยังช่วยเพิ่มฤทธิ์ของ epinephrine ในการสังเคราะห์กลูโคส (gluconeogenesis) และ glycogenolysis

ฮอร์โมนไทรอยด์ออกฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึมของไขมันทุกกระบวนการ โดยเฉพาะการสลายตัวของไขมัน (lipolysis) และยังช่วยให้เนื้อเยื่อมีความไวต่อฮอร์โมนที่มีคุณสมบัติเป็น



รูปที่ 5.9 การเปลี่ยนแปลงอัตราการให้ผลเจริญของเนื้อเยื่อต่าง ๆ หลังจากให้ไทรอยด์ฮอร์โมน ปริมาณสูงในหนูที่ตัดต่อไทรอยด์ (thyroidectomized rat)
(จาก Houm-castle, 1930)

lipolytic agent หลายชนิด เช่น growth hormone, catecholamines, glucocorticoids และ glucagon เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีผลต่อการสังเคราะห์ triglyceride ที่ตับ และลดระดับ triglyceride รวมทั้ง cholesterol และ phospholipid ในพลาสมา

ไทรอยด์ฮอร์โมนกระตุ้นทั้งการสร้างและการสลายตัวของโปรตีน ในภาวะปกติไทรอยด์ฮอร์โมนกระตุ้นการสร้างโปรตีน แต่ถ้าไทรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไปจะเร่งการสลายตัวของโปรตีน (proteolysis) ทำให้เกิดสมดุลไนโตรเจนเชิงลบ (negative nitrogen balance) เมื่อให้ไทรอยด์ฮอร์โมนขนาดต่ำ ๆ ในเด็กที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroid) จะมีผลกระตุ้นการสร้างกล้ามเนื้อและการเจริญเติบโต ทำให้เกิดสมดุลไนโตรเจนเชิงบวก (positive nitrogen balance) อย่างไรก็ตามการให้ไทรอยด์ฮอร์โมนในขนาดสูงก็ทำให้เกิด proteolysis เช่นเดียวกับผู้ใหญ่

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ไทรอยด์ฮอร์โมนยังมีความสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของวิตามิน ไทรอยด์ฮอร์โมนช่วยการสังเคราะห์ coenzyme จากวิตามิน และยังมีความจำเป็นในการสังเคราะห์ vitamin A จาก carotene ที่ตับ และการเปลี่ยน vitamin A เป็น retinene ซึ่งเป็นเม็ดสีที่ใช้สำหรับปรับสายตาในที่มืด ดังนั้นในผู้ป่วยที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมนจะมีการสะสมของ carotene ในเลือด ทำให้ผิวหนังมีสีเหลือง

3. ผลต่อการเจริญเติบโต (Growth and development)

ไทรอยด์ฮอร์โมนจำเป็นสำหรับการเจริญเติบโต ในเด็กที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมนจะมีรูปร่างเตี้ยแคระ จากการทดลองตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) ในหนูขาวพบว่าหนูหยุดการเจริญเติบโต และเมื่อให้ไทรอยด์ฮอร์โมนปริมาณเล็กน้อย การเจริญเติบโตจะเริ่มเป็นไปตามปกติ หากได้รับในปริมาณสูงจะมีผลยับยั้งการเจริญเติบโต

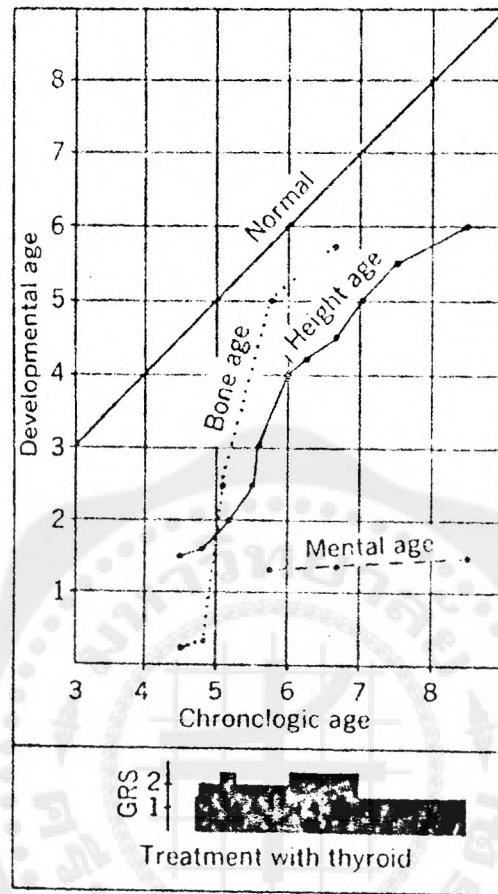
ไทรอยด์ฮอร์โมนยังจำเป็นสำหรับการเจริญของกระดูก โดยทำงานร่วมกับ growth hormone ในเด็กที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมนการเจริญของกระดูกและการปิดของ epiphysis จะช้า ในกระบวนการสร้างกระดูกของคนปกติจะมีการสร้าง ossification center บริเวณกระดูกอ่อนเพื่อให้เจริญต่อไปเป็นกระดูก ดังนั้นจึงใช้ ossification center ที่กระดูกบริเวณต่าง ๆ ของร่างกายเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงอายุกระดูก (bone age) ซึ่งจะเจริญควบคู่ไปกับอายุจริง (chronological age) ในเด็กที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมนอายุกระดูกจะช้ากว่าอายุจริง ทำให้ epiphysis ของกระดูกปิดช้า ในทางตรงข้ามเด็กที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนมากอายุกระดูกจะเร็วกว่าอายุจริง ทำให้ epiphysis ของกระดูกปิดเร็ว และหยุดการเจริญร่างกายจึงเตี้ยแคระ อย่างไรก็ตามกระดูกแต่ละชิ้นจะมีความไวต่อฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนไม่เท่ากัน ส่วนผู้ใหญ่ที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป จะเกิดการสลายกระดูก (demineralization) ทำให้สูญเสียแคลเซียมและฟอสเฟตออกมากับปัสสาวะและอุจจาระ นอกจากนั้นไทรอยด์ฮอร์โมนยังควบคุมการเจริญและการงอกของฟัน การเพิ่มปริมาณฮอร์โมนในสัตว์ที่เกิดใหม่ฟันจะงอกและเจริญเร็วกว่าปกติ และจะให้ผลตรงกันข้ามเมื่อตัดต่อมไทรอยด์ออก

4. ผลต่อระบบประสาท

ไทรอยด์ฮอร์โมนจำเป็นสำหรับการเจริญของสมองใหญ่ (cerebrum) ด้วยปริมาณและเวลาที่เหมาะสม เด็กที่ขาดฮอร์โมนในช่วง 1 ขวบแรกซึ่งถือเป็นช่วงวิกฤต (critical period) ของชีวิตจะทำให้ปัญญาอ่อน (mental retardation) หลังจากผ่านพ้น critical period ไปแล้ว การให้ฮอร์โมนทดแทนในปริมาณมากเท่าไรก็ตามก็ไม่สามารถทำให้สมองเจริญได้เท่าเด็กปกติ ดังแสดงในรูปที่ 5.10 ไทรอยด์ฮอร์โมนยังช่วยพัฒนาสมองในด้านการเรียนรู้ความคิดอ่านและ reflex ในผู้ใหญ่ไทรอยด์ฮอร์โมนจะมีอิทธิพลต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ถ้ามีฮอร์โมนมากจะทำให้ตื่นเต้น หงุดหงิด ฉุนเฉียว กระวนกระวาย ไวต่อการตอบสนองต่อสิ่งเร้า อารมณ์เปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ซึ่งเป็นเหตุนำไปสู่อาการทางจิต (psychosis) การขาดฮอร์โมนในวัยผู้ใหญ่จะพุดช้า ความจำเสื่อม ง่วงนอนอยู่เสมอ (somnolence) และอาจแสดงอาการโรคจิต (myxedematous madness)

5. ผลต่อระบบไหลเวียน

ไทรอยด์ฮอร์โมนให้ผลเหมือนการกระตุ้น sympathetic nervous system ซึ่งเชื่อว่า T_3 มีผลเพิ่มจำนวนและ affinity ของ β -adrenergic receptor ที่กล้ามเนื้อหัวใจส่งผลให้หัวใจตอบสนองต่อ catecholamines ได้ดีขึ้น



รูปที่ 5.10 ผลของ T_4 ในการรักษาเด็กที่ขาดฮอร์โมนไทรอยด์ในเวลาที่เลวช่วงวิกฤตมาแล้ว เมื่อให้ฮอร์โมนไทรอยด์พบว่าร่างกายเจริญเติบโตในแง่ความสูง (height age) และอายุกระดูก (bone age) เพิ่มขึ้น แต่อารมณ์ (mental age) ไม่เพิ่มตาม (จาก Mountcastle, 1980)

6. ผลอื่น ๆ

ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อการปรับควบคุมอุณหภูมิร่างกายเมื่ออยู่ในสิ่งแวดล้อมอุณหภูมิต่ำ โดย T_4 จะเปลี่ยนเป็น T_3 มากขึ้น ฮอร์โมนไทรอยด์จะช่วยให้ร่างกายขับน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกมาพร้อมกับเหงื่อ ดังนั้นผู้ป่วยที่ขาดฮอร์โมนไทรอยด์จะมีการสะสมของน้ำในอวัยวะต่าง ๆ น้ำ และอิเล็กโทรไลต์ ตามขึ้นได้ ผิวหนัง นอกจากนี้ฮอร์โมนไทรอยด์ยังมีผลเพิ่มปริมาณเอ็นไซม์หลายชนิดในตับอ่อน

ความผิดปกติของธัยรอยด์สรีรวิทยา (Disorders)

1. Hypothyroidism

เป็นภาวะขาดหรือมีการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมนน้อยกว่าปกติ มีสาเหตุมาจากโรคหรือความผิดปกติของตัวต่อมธัยรอยด์เอง (primary hypothyroidism) หรือต่อมใต้สมองส่วนหน้า (pituitary or secondary hypothyroidism) หรือไฮโปธาลามัส (hypothalamic or tertiary hypothyroidism) ประมาณ 95 % ของผู้ป่วยขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนเป็นชนิด primary ซึ่งอาจจะพบต่อมธัยรอยด์โตหรือไม่ก็ได้ มีสาเหตุมาจากการขาดไอโอดีน ได้รับยาหรือสารที่ขัดขวางการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน เช่น perchlorate (ClO_4^-), thiocyanate (SCN^-) และ thio-urea เป็นต้น หรือมี thyroid antibody จากโรค autoimmune

การตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดผู้ป่วยขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนจะพบ T_3 และ T_4 ต่ำ TSH สูงขึ้นใน 1° hypothyroidism จาก feedback mechanism ในขณะที่ 2° และ 3° hypothyroidism จะพบ TSH ต่ำ

การขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดทำให้ร่างกายแคระ (cretinism) เด็กจะตัวแคระ ขนหยาบสีน้ำตาล ผิวหนังหยาบแห้ง ผอมบาง ลิ้นยื่น หน้าท้องกลม (pot bellies) เติบโตช้ากว่าเด็กปกติ และปัญญาอ่อน โดยเฉพาะปัญญาอ่อนซึ่งเป็นความผิดปกติแบบ irreversible สามารถป้องกันได้โดยให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนทดแทนตั้งแต่แรกเกิด ในผู้ใหญ่การขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนทำให้เกิด myxedema ตรวจพบค่า BMR ต่ำ ผมหยาบและบาง ผิวหนังแห้งและเหลือง (carotenemia) มีอาการเหนื่อยง่าย น้ำหนักเพิ่ม ทนอากาศหนาวไม่ได้ พุดช้า และความจำไม่ดี

Hashimoto's thyroiditis หรือ Hashimoto's disease เป็นโรค autoimmune เกิดขึ้นเนื่องจากมี antibody ต่อ thyroglobulin สารเชิงซ้อนของ antibody และ thyroglobulin จะสะสมอยู่ในต่อมธัยรอยด์และเป็นสาเหตุนำไปสู่การทำลายต่อมธัยรอยด์ ผู้ป่วยจะมีอาการของการขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน ร่วมกับต่อมธัยรอยด์โต และมี lymphatic infiltration

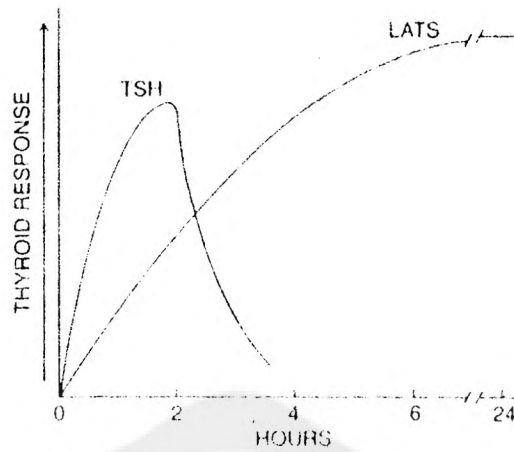
2. Hyperparathyroidism

Hyperthyroidism หรือ thyrotoxicosis เป็นภาวะที่มีการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป อาการและอาการแสดงเป็นผลมาจากการเพิ่ม BMR และ β -adrenergic activity ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย กระสับกระส่าย มือสั่น หัวบอบบวม กินจุแต่น้ำหนักลด ทนความร้อนไม่ได้ และอาจมีความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย เช่น tachycardia, arrhythmia และ hypertension เป็นต้น สาเหตุอาจมาจากมีเนื้องอกที่ต่อมธัยรอยด์หรือต่อมใต้สมอง ชนิดที่พบบ่อยคือ Graves' disease (exophthalmic goitre) มีสาเหตุมาจากการผิดปกติของ autoimmune กล่าวคือ มี antibody (IgG immunoglobulin) ที่สามารถจับกับ TSH receptor แล้วกระตุ้น follicular cell ให้สร้างและหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมนมากขึ้น

ตารางที่ 5.2 สรุปผลของภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์และที่มีฮอร์โมนไทรอยด์มากเกินไป

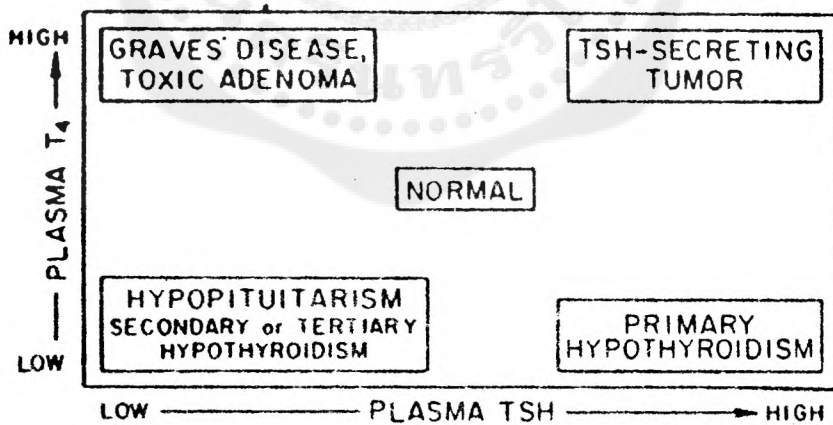
Activities of the thyroid.

Observed	Hypothyroid	Hyperthyroid
Behavior	Metabolism low, causes retardation	Metabolism high, nervousness
Growth	Decreased because metabolic material not available	Decreased because materials are burned up
Cardiovascular system	Decreased function because of low metabolism	Increased because of stimulation
Muscle	Weak because metabolic products not available	Weak because metabolic products are exhausted
Enzymes	Decreased activity	Increased activity
Carbohydrate metabolism	Slightly low blood sugar Slow synthesis	Decreased blood sugar because of utilization
Fat metabolism	Increased fat in blood, liver, because metabolism is decrease. Weight increase	T ₄ stimulator FFA formation from fat to provide energy
Protein metabolism	Slightly negative nitrogen balance permissive action	Nitrogen excretion, protein catabolism



รูปที่ 5.11 เวลาที่ใช้ในการออกฤทธิ์ของ TSH และ LATS ในการกระตุ้นการทำงานของต่อมธัยรอยด์

(จาก Vick, 1984)



รูปที่ 5.12 ระดับของ TSH และ T₄ ในพลาสมาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ชนิดต่าง ๆ เปรียบเทียบกับคนปกติ

(จาก Vick, 1984)

antibody เหล่านี้เรียกว่า thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) TSI ประกอบไปด้วยสารที่ออกฤทธิ์ในการกระตุ้นการทำงานของต่อมธัยรอยด์ได้นานกว่า TSH ถึง 12 เท่า ดังแสดงในรูปที่ 5.11 สารนี้มีชื่อว่า long acting thyroid stimulator (LATS) ผู้ป่วย Graves's disease ส่วนมากจะมีต่อมธัยรอยด์โต ตาโปน (exophthalmos) ซึ่งเกิดจากการบวมของ extraocular muscle เนื่องจากการสะสมของ mucopolysaccharide ในเบ้าตา ทำให้ลูกตา (eyeball) ถูกดันและยื่นออกมาข้างหน้า การตรวจหาระดับฮอร์โมนในเลือดพบ T_3 และ T_4 สูงแต่ TSH ต่ำ

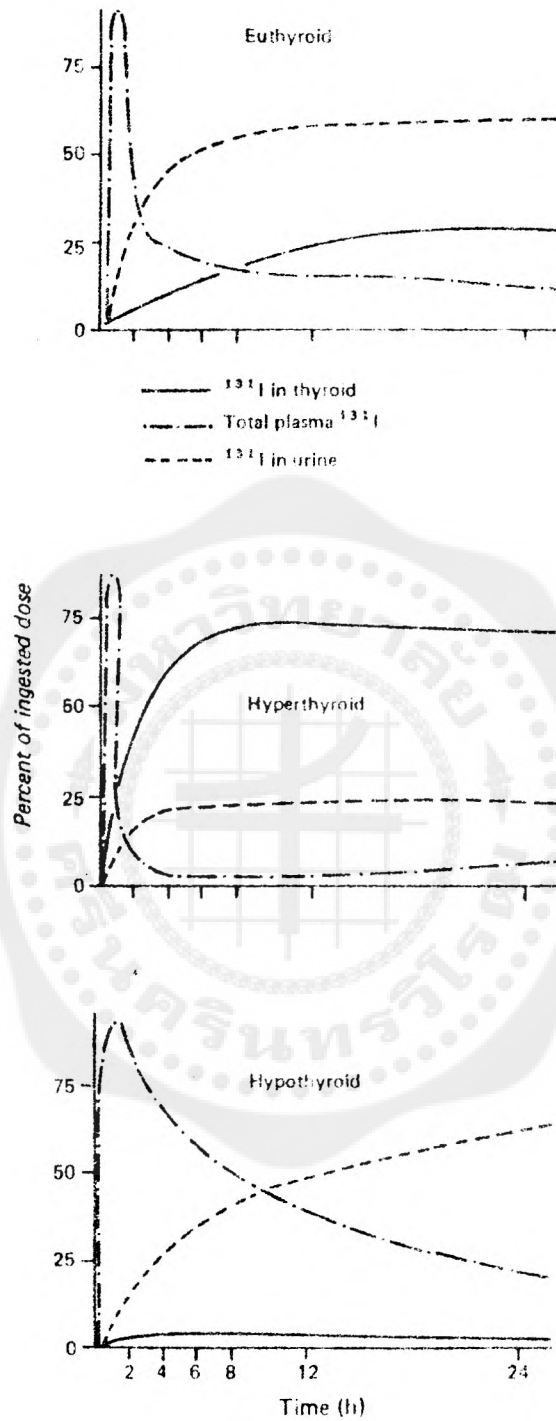
3. Iodine deficiency goitre

เป็นภาวะที่ต่อมธัยรอยด์มีขนาดใหญ่ขึ้น เกิดจากการขาดไอโอดีนซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน เมื่อไอโอดีนในอาหารที่รับประทานเข้าไปมีค่าน้อยกว่า 10 ug ต่อวัน จะไม่เพียงพอสำหรับการนำไปใช้สร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน ทำให้การหลั่งธัยรอยด์ลดลง ร่างกายจึงปรับตัวโดยการเพิ่มการหลั่ง TSH ไปกระตุ้นการทำงานของต่อมธัยรอยด์มากขึ้นจนมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy) ในขณะเดียวกันต่อมธัยรอยด์จะเพิ่มการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง T_3 เพื่อสามารถนำไปใช้ได้ทันที ในปัจจุบันคอฟอกที่เกิดจากไอโอดีนสามารถแก้ไขและป้องกันได้ โดยการเติมไอโอดีนในอาหารและน้ำดื่ม นอกจากการขาดไอโอดีนแล้ว คอฟอกยังอาจพบได้ในหญิงมีครรภ์ที่ได้รับ goitrogen หรือยาต้านธัยรอยด์เกินขนาด ความผิดปกติทางพันธุกรรม และโรค autoimmune ดังได้กล่าวมาแล้ว

การทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์ (Thyroid Function Test)

Radioactive iodine uptake (RAIU)

RAIU เป็นวิธีการทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์โดยใช้ radioactive isotope ของไอโอดีน ที่ใช้มากที่สุดคือ I^{131} มีค่าครึ่งชีวิต 8 วัน ทำได้โดยให้รับประทาน I^{131} ปริมาณเล็กน้อย I^{131} ที่ให้เข้าไปจะถูกดูดซึมได้ดีและถูกจับโดยต่อมธัยรอยด์อย่างรวดเร็วซึ่งสามารถตรวจวัด radioactivity ได้โดยใช้ gamma ray counter การจับ radioactive iodine ของต่อมธัยรอยด์ (radioactive iodine uptake) ของคนปกติ ผู้ป่วย hyperthyroid และ hypothyroid แสดงในรูปที่ 5.13 ในผู้ป่วย hyperthyroid radioactive iodide ในพลาสมาจะถูกจับโดย follicular cell เพื่อนำไปใช้ในการสร้าง T_3 และ T_4 อย่างรวดเร็ว ดังนั้นปริมาณ radioactivity ในต่อมธัยรอยด์จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ตรงกันข้ามกับผู้ป่วย hypothyroid ซึ่งการจับ radioactive iodine จะต่ำและเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ อย่างที่ทำการ RAIU ต้องคำนึงถึงเมตาบอลิซึมของไอโอดีนด้วย เช่น ถ้าอาหารที่รับประทานมีปริมาณไอโอดีนสูง การจับ radioactive iodine จะต่ำถึงแม้ว่าต่อมธัยรอยด์ยังทำงานเป็นปกติ



รูปที่ 5.13 ปริมาณ radioactivity ในต่อมไทรอยด์ พลาสมา และปัสสาวะของคนที่มีต่อมไทรอยด์ปกติ (euthyroid) ผู้ป่วย hyperthyroid และ hypothyroid (จาก Ganong, 1987)

การให้ radioactive iodine จำนวนมากจะทำลายเนื้อเยื่อต่อมธัยรอยด์จากรังสีเบต้าที่ปล่อยออกมา ดังนั้นจึงนำคุณสมบัติข้อนี้ไปใช้ในการรักษามะเร็งและเนื้องอกของต่อมธัยรอยด์

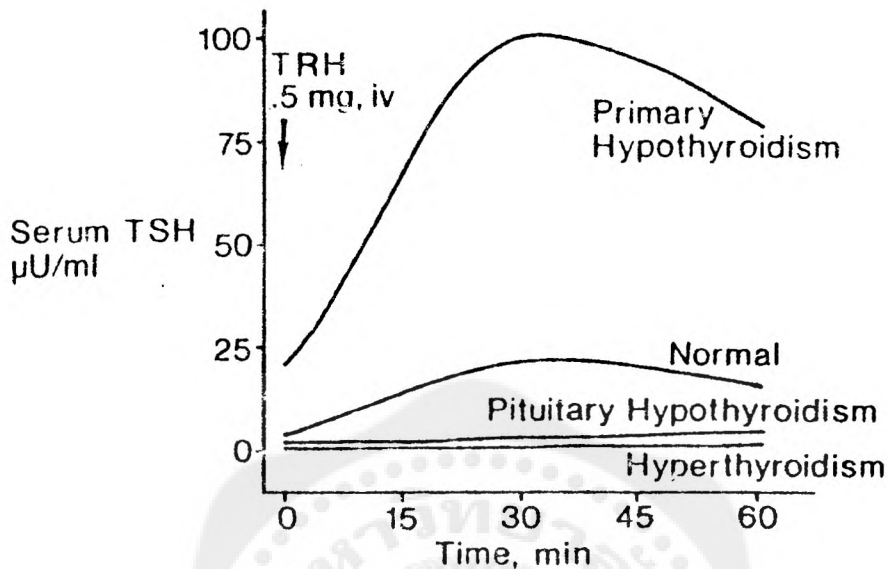
ในปัจจุบันการทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์โดยการตรวจหาระดับฮอร์โมนต่าง ๆ ในเลือดกระทำได้ง่ายและสะดวกกว่า การทำ RAIU จึงไม่ค่อยได้รับความนิยม อย่างไรก็ตามก็ยังมีการทำ RAIU ร่วมกับ thyroid scan มีประโยชน์ในการตรวจหาและแยกบริเวณเนื้อเยื่อที่ active และ inactive

Serum TSH concentration

การตรวจหาความเข้มข้นของ TSH ในเลือด มีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรคและแยกชนิดของความผิดปกติในการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมนที่มีสาเหตุมาจากบริเวณต่าง ๆ กัน ค่าปกติของ TSH ในเลือดอยู่ในช่วงระหว่าง 0.5 - 4.5 ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิธีการและเทคนิคในการวัด ตลอดจน circadian variation ของฮอร์โมน โดยทั่วไปจะวัดค่า TSH ได้สูงขึ้นในผู้ป่วย 1° hypothyroidism นอกจากนั้นยังพบค่า TSH สูงขึ้นในผู้ป่วย Hashimoto's disease และผู้ป่วยที่รักษา hyperthyroidism ด้วยการฉายรังสีและการผ่าตัดบางคน แต่จะมีค่า TSH ต่ำลงในผู้ป่วย hyperthyroidism และค่อนข้างปกติหรืออาจจะวัดไม่ได้ (undetectable) ในผู้ป่วย 2° และ 3° hypothyroidism ต้องอาศัยการประเมินอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น การทำงานของต่อมไธม์สมอง การทดสอบเพื่อผลการตอบสนองต่อ TRH (TRH stimulation test) เป็นต้น

TRH stimulation test

เป็นวิธีการทดสอบที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค thyrotoxicosis และแยกชนิดของ hypothyroidism ที่มีสาเหตุมาจากต่อมธัยรอยด์ ต่อมไธม์สมอง หรือไฮโปซารามัส วิธีการทดสอบนิยมให้ TRH เข้าทางเส้นเลือดดำแล้ววัดการตอบสนองโดยการวัดระดับ TSH ในเลือด ในคนปกติการให้ TRH จะกระตุ้นให้ TSH ถูกหลั่งออกมาอย่างรวดเร็วจนถึงจุดสูงสุด (peak) ใน 20-30 นาที หลังจากนั้นจะกลับคืนสู่สภาวะปกติใน 2-3 ชั่วโมง การตอบสนองของ TSH ต่อ TRH ขึ้นอยู่กับ basal serum TSH การให้ TRH ในผู้ป่วย 1° hypothyroidism มีผลเพิ่มระดับ TSH อย่างมากดังแสดงในรูปที่ 14 ผู้ป่วยที่มีอาการของการขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนและความเข้มข้นของ TSH ในเลือดปกติหรือค่อนข้างต่ำ การทำ TRH stimulation test จะช่วยบอกถึงชนิดของการขาดฮอร์โมนว่าเป็น 2° หรือ 3° hypothyroidism โดยที่ผู้ป่วย 2° hypothyroidism จะไม่ตอบสนองต่อ TRH ขณะที่ผู้ป่วย 3° hypothyroidism ค่า TSH จะปกติแต่การตอบสนองค่อนข้างช้า อาจใช้เวลาจนถึง 1 ชั่วโมงหลังจากให้ TRH



รูปที่ 5.14 ผลของ TRH ต่อการหลั่ง TSH ในคนปกติ และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ชนิดต่าง ๆ

(จาก Vick, 1984)

Thyroid suppression test

เป็นวิธีการทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์ โดยถือหลักที่ว่าถ้าต่อมทำงานปกติ การให้ T_3 และ T_4 ในจำนวนที่เพียงพอจะมีผลยับยั้งการทำงานของต่อมธัยรอยด์ ซึ่งเป็นผลจากการยับยั้งการหลั่ง TSH ส่งผลให้ plasma T_4 และ RAIU มีค่าต่ำลง แต่ถ้าการทำงานของต่อมธัยรอยด์ไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของ TSH การให้ exogenous hormone จะไม่มีผลยับยั้งการทำงานของต่อมธัยรอยด์ เช่น ผู้ป่วย Graves's disease ส่วนวิธีการทดสอบจะแตกต่างกันออกไป แต่นิยมใช้ Liothyronine 75-100 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 วัน - 2 อาทิตย์ แล้วตรวจวัดหาระดับ T_4 ในพลาสมาหรือ RAIU อย่างไรก็ตามการทดสอบนี้ไม่ค่อยมีความจำเป็นนักเพราะมีวิธีอื่นที่ทดสอบได้สะดวกกว่า การให้ T_3 ก็ยังเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism อยู่แล้ว

TSH stimulation test

เป็นวิธีการทดสอบที่ช่วยวินิจฉัยสภาวะการขาดธัยรอยด์สารโธนาว่าอยู่ที่ระดับต่อมใต้สมองหรือ

ระดับต่อมธัยรอยด์เอง ทำได้โดยการให้ TSH แล้วดูการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์ ถ้าความผิดปกติอยู่ที่ระดับต่อมได้สมอง จะพบการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์โดยการเพิ่มอัตราการสะสมไอโอดีน และเพิ่มการหลั่ง T_3 และ T_4 แต่จะไม่พบการตอบสนองของต่อมธัยรอยด์ต่อทั้ง exogenous และ endogenous TSH ถ้าความผิดปกติอยู่ที่ระดับต่อมธัยรอยด์ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการตรวจหาระดับฮอร์โมนในเลือดเป็นวิธีทางที่ง่ายและสะดวกกว่า การทำ TSH stimulation test จึงไม่ค่อยได้รับความนิยม อีกทั้งการให้ exogenous TSH อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงและอาการแพ้ได้ง่าย

จากที่กล่าวมาแล้ว เป็นการทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์โดยยึดหลักการควบคุมแบบ hypothalamic-pituitary-thyroid axis นอกเหนือจากนี้ยังสามารถทดสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์ได้โดยการประเมินผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ ของอวัยวะเป้าหมาย เช่น วัด BMR วัดระยะเวลาของ relaxation time ใน Achilles tendon reflex เป็นต้น รวมทั้งการวัดระดับสารอื่น ๆ และสารที่พบในโรคที่มีสาเหตุเกี่ยวข้องกับ autoimmune เช่น organic binding iodide, antithyroid antibody และ LATS เป็นต้น

ตำราและเอกสารอ้างอิง

- เทพ หิมะทองคำ โรคของต่อมไร้ท่อครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์กราฟิคอาร์ต, 2527.
- Ganong, W.F. Review of Medical Physiology. 13th edi., Singapore : Muntsmen Offset Printing Pte, Ltd., 1987.
- Griffin, J.E. and S.R. Ojeda. Textbook of Endocrine Physiology. New York : Oxford University press, Inc., 1988.
- Hedge, G.A., H.D. Colby and R.L. Goodman. Clinical Endocrine Physiology. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1987.
- Mountcastle, V.B. Medical Physiology. 14th edi., St. Louis : The C.V. Mosby Company, 1980.
- O' Riordan, J.L.H., P.G. Malan and R.P. Gould. Essentials of Endocrinology. Singapore : P.G. Publishing Pte Ltd., 1982.
- Selkurt, E.E. Physiology. 5th edi., U.S.A. : Little, Brown and Company, 1984.
- Vick, R.L. Contemporary Medical Physiology. California : Addison Westey Publishing Company, 1984.

ฮอร์โมนควบคุมระดับกลูโคสในเลือด HORMONAL REGULATING BLOOD GLUCOSE

วัตถุประสงค์ :

เมื่อได้ศึกษาเรื่องนี้แล้วสามารถ

บอกชื่อและการทำงานของฮอร์โมนที่มีผลต่อความเข้มข้นของกลูโคสในเลือด

อธิบายโครงสร้างของตับอ่อน และมีฮอร์โมนอะไรบ้างที่ถูกสร้างจากตับอ่อน

อธิบายโครงสร้างของอินซูลิน ขั้นตอนของการสร้างจนกระทั่งถูกหลั่งออกมาในกระแสเลือด

อธิบายกลไกการทำงานของอินซูลินรวมทั้งการควบคุมและผลของอินซูลิน

บอกถึงปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการหลั่งอินซูลิน

บอกผลของการขาดอินซูลิน และผลดังกล่าวเกิดขึ้นได้อย่างไร

บอกถึงสาเหตุและกลไกที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

บอกชนิดต่าง ๆ ของเบาหวานรวมทั้งอธิบายสาเหตุและลักษณะที่สำคัญของเบาหวานชนิดนั้นๆ

อธิบายผลจากการที่มีอินซูลินมากเกินไป และกลไกของร่างกายในการปรับตัวเพื่อต่อต้าน

hypoglycemia

อธิบายถึงโครงสร้างและความสำคัญทางสรีรวิทยาของกลูคาγον

บอกถึงปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการหลั่งกลูคาγον

อธิบายผลทางสรีรวิทยาของ somatostatin และ pancreatic polypeptide

อธิบายความสัมพันธ์ของอินซูลิน กลูคาγονและฮอร์โมนตัวอื่น ๆ ในการควบคุมระดับกลูโคส

ในเลือดในภาวะต่าง ๆ รวมทั้งในผู้ป่วยเบาหวาน

บอกชื่อและกลไกการทำงานของฮอร์โมนอื่น ๆ ที่มีต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

เนื้อเรื่อง :

ตับอ่อน

อินซูลิน

โครงสร้าง

การสังเคราะห์ การเก็บ และการหลั่งอินซูลิน

การขนส่งและการทำลายฤทธิ์อินซูลิน

ผลทางสรีรวิทยาของอินซูลิน

กลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

การควบคุมการหลั่งอินซูลิน

กลูคาگون

โครงสร้าง

ผลทางสรีรวิทยาของกลูคาгон

การทำลายฤทธิ์กลูคาгон

การควบคุมการหลั่งกลูคาгон

กลไกการออกฤทธิ์

ความสัมพันธ์ระหว่างอินซูลินกับกลูคาгон

โซมาโตสแตติน

โครงสร้าง

ผลทางสรีรวิทยาของโซมาโตสแตติน

การควบคุมการหลั่งโซมาโตสแตติน

Pancreatic polypeptide

ฮอร์โมนอื่นที่มีผลต่อระดับกลูโคสในเลือด

โรคเบาหวาน

ชนิดของโรคเบาหวาน

การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

ภาวะแทรกซ้อน

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและกลูคาгон

ภาวะอินซูลินเกิน

ระดับกลูโคสในเลือดของคนปกติจะถูกควบคุมให้ค่อนข้างคงที่ คือ ประมาณ 100 มิลลิกรัม % ทั้ง ๆ ที่มีปริมาณกลูโคสจำนวนมากที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายหลังรับประทานอาหารหรือถูกใช้ไปจำนวนมากในระหว่างอดอาหารหรือออกกำลังกาย ซึ่งจะทำให้ระดับกลูโคสในเลือดเปลี่ยนแปลงไปได้มาก ดังนั้นร่างกายจึงต้องมีระบบที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับกลูโคสในเลือดให้เกือบคงที่อยู่ตลอดเวลา ถ้าระบบควบคุมเสียไปหรือทำงานมากไปก็จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) หรือ น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ซึ่งอาจเกิดความผิดปกติถึงตายได้

Hyperglycemia เป็นภาวะที่มีระดับกลูโคสในเลือดสูงกว่าปกติ เมื่อสูงถึง 200 - 300 มิลลิกรัม % จะมีอาการปรากฏให้เห็น คือ มีน้ำตาลออกมาในปัสสาวะ (glucouria) ปัสสาวะมาก (polyuria) หิวน้ำบ่อย (polydipsia) กินมาก (polyphagia) แต่น้ำหนักลด ถ้าไม่ได้รับ

การแก้ไขจะมีอาการอื่น ๆ ตามมา คือ ขาดน้ำ (dehydration) เลือดมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้น หายใจหอบ ความดันเลือดต่ำ สมองขาดเลือดม. เลี้ยง โคมาและตายในที่สุด

Hypoglycemia เป็นภาวะที่มีระดับกลูโคสในเลือดต่ำกว่าระดับปกติ เนื่องจากกลูโคสเป็นสารสำคัญที่สุดสำหรับระบบประสาทส่วนกลางจะนำไปใช้ในการให้พลังงาน สมองไม่สามารถสังเคราะห์กลูโคสได้เองและไม่สามารถเก็บน้ำตาลไว้ได้นาน จึงต้องให้กลูโคสจากกระแสโลหิต ดังนั้นถ้าระดับกลูโคสในเลือดต่ำก็จะกระทบกระเทือนการทำงานของระบบประสาท และถ้าต่ำกว่า 50 มิลลิกรัม % จะให้อาการทางระบบประสาทให้เห็น เช่น วิงเวียน งง ต้อ ชักจนถึงโคมาได้ ถ้าน้ำตาลในเลือดต่ำอยู่เป็นเวลานาน จะทำให้เนื้อเยื่อสมองบางส่วนเสียหายกลับคืนไม่ได้และอาจถึงตายในที่สุด

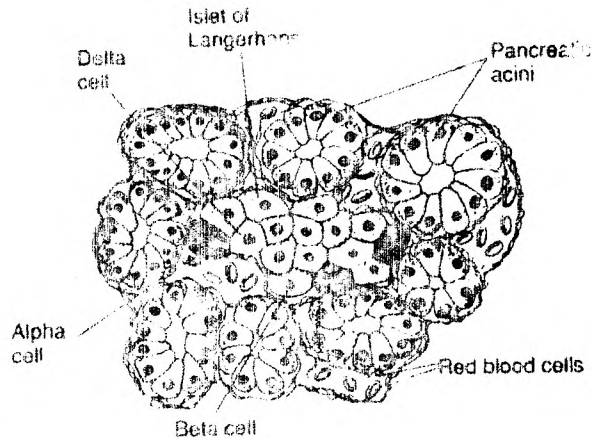
จะเห็นได้ว่าการรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้เป็นปกติมีความสำคัญต่อการดำรงชีวิต ระบบฮอร์โมนเป็นระบบที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด มีฮอร์โมนจำนวนมากที่เกี่ยวข้องและควบคุมเมตาบอลิซึมของการโบไฮเดรต แต่ฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดโดยตรงคือ ฮอร์โมนจากตับอ่อน (pancreas)

ตับอ่อน

ตับอ่อนประกอบไปด้วย acinar cell เป็นส่วนใหญ่ซึ่งเป็นเซลล์ของต่อมมีท่อ (exocrine gland) ทำหน้าที่หลั่งน้ำย่อยออกสู่ทางเดินอาหารส่วนต้น นอกจากนี้ยังพบกลุ่มเซลล์กระจกระจายอยู่ทั่วไประหว่าง acinar cell เรียกว่า islets of Langerhans ซึ่งเป็นเซลล์ของต่อมไร้ท่อ (endocrine gland) ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน มีจำนวนประมาณ 1-2 ล้านกลุ่ม คิดเป็นน้ำหนักรวมกันเท่ากับ 1-2 % ของน้ำหนักตับอ่อนทั้งหมด แต่ละ islet มี connective tissue หุ้มรอบแยกจากตับอ่อนส่วนมีท่อ (รูปที่ 6.1) มีเส้นเลือดฝอยจำนวนมากมาเลี้ยง ซึ่งเส้นเลือดฝอยเหล่านี้จะนำฮอร์โมนไปยัง portal vein และมีแขนงของเส้นประสาท sympathetic และ parasympathetic มาควบคุมการทำงานด้วย islets of Langerhans ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิดแตกต่างกันตามลักษณะ รูปร่าง คุณสมบัติการติดสี และหน้าที่การทำงาน จากการศึกษาด้วยวิธีย้อมด้วย immunofluorescent antibody สามารถแบ่งเซลล์ออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. A cells หรือ α cells มีอยู่ประมาณ 20 % ทำหน้าที่สร้างกลูคาγον
2. B cells หรือ β cells มีอยู่ประมาณ 75 % ทำหน้าที่สร้างอินซูลิน
3. D cells หรือ α_1 cells มีอยู่ประมาณ 1-8 % ทำหน้าที่สร้าง somatostatin
4. F cells หรือ PP cells ทำหน้าที่สร้าง pancreatic polypeptide

ในแต่ละ islet จะมีการจัดเรียงเซลล์ชนิดต่าง ๆ อย่างเป็นระเบียบ ในคนและหนูจะพบ B cell เป็นจำนวนมากอยู่บริเวณส่วนกลางของ islet และพบ A cell ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าจัด



รูปที่ 6.1 แสดงกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อ คือ islets of Langerhans ภายในประกอบไปด้วยเซลล์หลั่งฮอร์โมน กลุ่มเซลล์ขนาดใหญ่ที่เห็นล้อมรอบ คือ pancreatic acini (จาก Guyton, 1991)

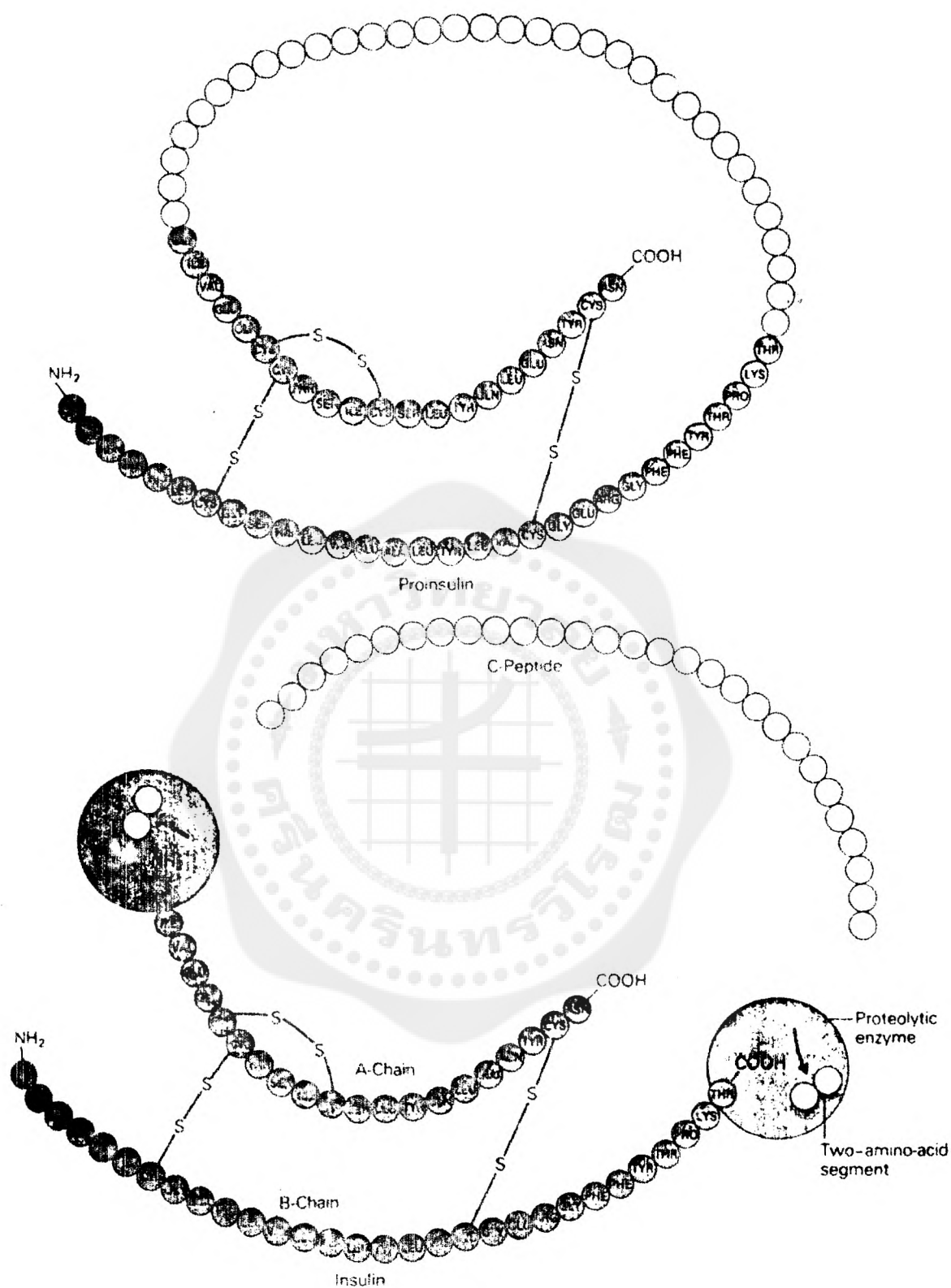
เรียงอยู่บริเวณขอบรอบนอก ระหว่าง A cell และ B cell จะมี D cell และ F₁ cell ในทรวงกระจัดกระจายอยู่ การจัดเรียงเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในลักษณะนี้ เชื่อว่ามีความสำคัญในการควบคุมการทำงานทั้งกันและกัน

อินซูลิน (Insulin)

โครงสร้าง

เป็นโพลีเปปไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 6000 ดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 2 สาย (chains) คือ สายเอ (A chain) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 21 ตัว และสายบี (B chain) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 30 ตัว ระหว่าง 2 สายเชื่อมด้วย disulfide bridge 2 แห่ง แห่งแรกเชื่อมระหว่างกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) ตำแหน่งที่ 7 ของทั้งสองสาย แห่งที่สองเชื่อมระหว่าง cysteine ตำแหน่งที่ 20 ของสายเอและตำแหน่งที่ 19 ของสายบี (รูปที่ 6.2) นอกจากนี้ภายในสายเอยังมี disulfide bridge เชื่อมระหว่าง cysteine ตำแหน่งที่ 6 และที่ 11 อีกแห่งหนึ่งด้วย ลักษณะโครงสร้างของอินซูลินที่ได้จากคนคล้ายกับที่ได้จากสัตว์อื่น เช่น วัว และม้า มีแตกต่างกันเฉพาะที่กรดอะมิโนตัวที่ 8, 9 และ 10 ของสายเอ กับตัวที่ 30 ของสายบีเท่านั้น แต่อินซูลินของหนูมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายอินซูลินของคนมาก ต่างแค่เพียงอินซูลินของหนูมีกรดอะมิโนอะลานีน (alanine) แทนที่กรดอะมิโนไธรีโอนีน (threonine) ตรงตำแหน่งที่ 30 ของสายบีเท่านั้น

อินซูลินมีต้นกำเนิดมาจากโปรอินซูลิน (proinsulin) ซึ่งเป็นโพลีเปปไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุล



รูปที่ 6.2 แสดงโครงสร้างโปรอินซูลินของวัว (รูปบน) ประกอบด้วยเปปไทด์สั้น 3 ส่วน คือ สายเอ สายบี และซีเปปไทด์ ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็นอินซูลินและซีเปปไทด์ (รูปล่าง) โดยอาศัย proteolytic enzyme ซึ่งจะตัดกรดอะมิโนด้านละ 2 ตัวออกไป

(Rhoades and Pflanzner, 1989).

9000 ดาลตัน ประกอบด้วยอินซูลินและซีเปปไทด์ (C peptide หรือ connecting peptide) ซีเปปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 35 ตัว อยู่ระหว่าง N terminal ของสายเอ และ C terminal ของสายบีเป็นไปอย่างถูกต้อง โปรอินซูลินจะเปลี่ยนเป็นอินซูลินโดยถูก hydrolyze ครั้งแรกด้วยเอนไซม์ที่มีโครงสร้างคล้าย Trypsin (Trypsin-like enzyme) และครั้งที่สองด้วย decarboxypeptidase B ซึ่งจะตัด arginine ที่ตำแหน่ง 31 ปัจจุบันเชื่อว่าโปรอินซูลินไม่มีบทบาทสำคัญในการเกิดเบาหวานและโดยปกติมีไหลเวียนอยู่ในเลือดจำนวนเล็กน้อย

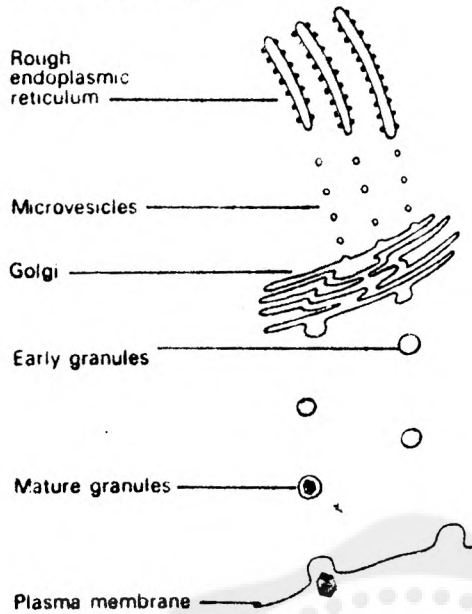
การสังเคราะห์ การเก็บ และการหลั่งอินซูลิน

การสังเคราะห์อินซูลินก็เหมือนกับการสังเคราะห์ฮอร์โมนและโปรตีนอื่น ๆ กล่าวคือถูกสังเคราะห์ที่ ribosome ในรูป pre-proinsulin ในขณะที่ผ่านตามเยื่อหุ้มเซลล์ของ rough endoplasmic reticulum กรดอะมิโน 24 ตัวจะถูกตัดออกจาก N terminal เปลี่ยนเป็นโปรอินซูลิน จากนั้นจะถูกส่งไปที่ Golgi apparatus เพื่อรวมเป็นแกรนูล (granule) ซึ่งถูกห้อมล้อมด้วยเมมเบรน (ประมาณ 20 นาทีหลังจากเริ่มสังเคราะห์โปรตีน) ภายในแกรนูลจะมี proteolytic enzyme ที่ยังไม่ถูกกระตุ้นรวมอยู่ด้วย เรียกระยะนี้ว่า early granule (รูปที่ 6.3) ต่อมาภายในเวลา 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมง เอนไซม์ในแกรนูลจะถูกกระตุ้นเปลี่ยนโปรอินซูลินเป็นอินซูลินโดยการตัดซีเปปไทด์ออก ภายในแกรนูลจะพบทั้งอินซูลินและซีเปปไทด์ในจำนวนที่เท่ากัน โดยมีโปรอินซูลินอยู่ประมาณ 2-5 % ของฮอร์โมนทั้งหมด อินซูลินซึ่งเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์จะจับอยู่กับสังกะสี (Zinc) โดย 1 โมเลกุลของอินซูลินจะจับกับสังกะสี 6 อะตอมในรูป hexamine ซึ่งจะรวมกันเป็นผลึกอยู่ตรงกลางล้อมรอบด้วยซีเปปไทด์ ระยะนี้เป็น mature granules พร้อมทั้งจะหลั่งได้ทันทีเมื่อเซลล์ได้รับการกระตุ้น และเมื่อมีการกระตุ้นที่เหมาะสมแกรนูลจะเคลื่อนที่ออกมาใกล้กับผนังเซลล์ เมมเบรนของแกรนูลจะเข้าไปติดกับเมมเบรนของเซลล์ จากนั้นอินซูลินจะถูกส่งออกนอกเซลล์เข้าสู่กระแสเลือดโดยกระบวนการ exocytosis หรือ emiocytosis

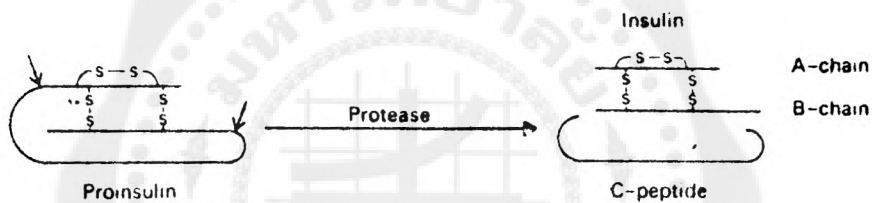
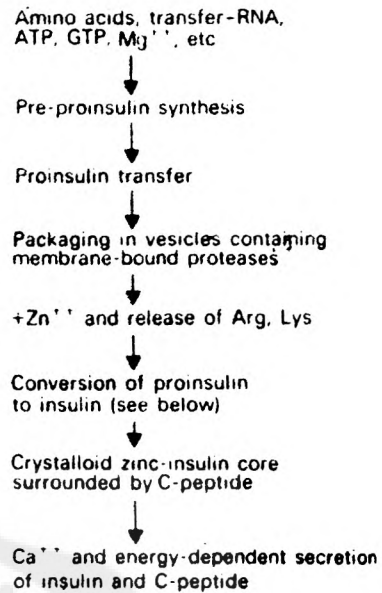
ในปัจจุบันเชื่อว่าการหลั่งอินซูลินเป็นผลมาจากการเกิด glucose oxidation ใน B cell ซึ่งมีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ adenylylate cyclase ให้สร้าง cAMP และเพิ่มปริมาณแคลเซียมไอออนในไซโตพลาสซึม นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น phosphatidyl inositol turnover ทำให้ได้ inositol triphosphate และ diacylglycerol รวมทั้งการพบ calmodulin อีกด้วย เชื่อว่าผลดังกล่าวที่เกิดขึ้นจะช่วยกระตุ้นการทำงานของ microtubule-microfilament system ทำให้แกรนูลที่อยู่ภายในเซลล์เคลื่อนตัวออกสู่ผิวเซลล์ก่อนที่จะแตกและหลั่งอินซูลินออกมา

อินซูลินถูกหลั่งออกมาประมาณวันละ 50 หน่วย ค่าปกติของอินซูลินในพลาสมาอยู่ระหว่าง 0.3 -2.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่อินซูลินถูกปล่อยออกมาจะมีซีเปปไทด์ถูกหลั่งออกมาในปริมาณ

SUBCELLULAR SITE



SEQUENCE OF REACTIONS



รูปที่ 6.3 แสดงการสังเคราะห์และการหลั่งอินซูลินจากเซลล์เบต้า
(จาก O'Riordan *et al.*, 1982)

เท่า ๆ กัน ซึ่งสามารถตรวจสอบโดยวิธี radioimmunoassay และใช้เป็นเครื่องมือที่จะบ่งบอกถึงการทำงานของเซลล์ได้ เพราะที่เปปไทด์มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่าอินซูลิน ส่วนโปรอินซูลินอาจหลั่งออกมาพร้อมกับอินซูลินได้บ้างเล็กน้อย แต่จะถูกหลั่งออกมามากในกรณีที่มีการกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินเป็นเวลานานหรือมีเนื้ออกที่ islet cells

การขนส่งและการทำลายฤทธิ์อินซูลิน

อินซูลินที่หลั่งจากเซลล์จะเข้าสู่กระแสโลหิต อินซูลินบางส่วนอาจจับกับ lipoprotein แต่ส่วนใหญ่ขนส่งในรูปอิสระ อินซูลินมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5 นาที 80 % ถูกทำลายที่ตับและไตที่เหลือถูกทำลายที่กล้ามเนื้อ ตับอ่อน และไขมัน ในตับอินซูลินถูกทำลายโดยเอนไซม์ glutathione insulin transhydrogenase ซึ่งจะทำลาย disulfide bridge ทำให้สายเอและบีหลุดออกจากกัน ส่วนอินซูลินในกล้ามเนื้อและไขมันถูกทำลายโดย proteolytic enzyme ซึ่งสลาย

โพลีเปปไทด์ให้เป็นกรดอะมิโน

ผลทางสรีรวิทยาของอินซูลิน

อินซูลินเป็นทั้ง anabolic และ anticatabolic hormone ที่ทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน anabolic activity ของอินซูลิน คือการนำสารอาหารต่าง ๆ ไปสังเคราะห์เป็นโมเลกุลใหญ่เก็บไว้ในเซลล์ เช่น กลูโคสถูกเก็บในรูป glycogen กรดอะมิโนถูกเก็บในรูปโปรตีน และกรดไขมันในรูป triglyceride เป็นต้น ส่วน anticatabolic activity เป็นการยับยั้งการทำลาย glycogen triglyceride และโปรตีน โดยอินซูลินจะออกฤทธิ์ต่ออวัยวะเป้าหมายที่สำคัญคือ ตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน

ตารางที่ 6.1 ผลของอินซูลินต่อการส่งผ่านกลูโคสของเซลล์ชนิดต่าง ๆ

Tissues in which insulin facilitates glucose uptake

Skeletal muscle
Cardiac muscle
Smooth muscle
Adipose tissue
Leukocytes
Crystalline lens of the eye
Pituitary
Fibroblasts
Mammary gland
Aorta
A cells of pancreatic islets

Tissues in which insulin does not facilitate glucose uptake

Brain (except probable part of hypothalamus)
Kidney tubules
Intestinal mucosa
Red blood cells

(จาก Ganong, 1987)

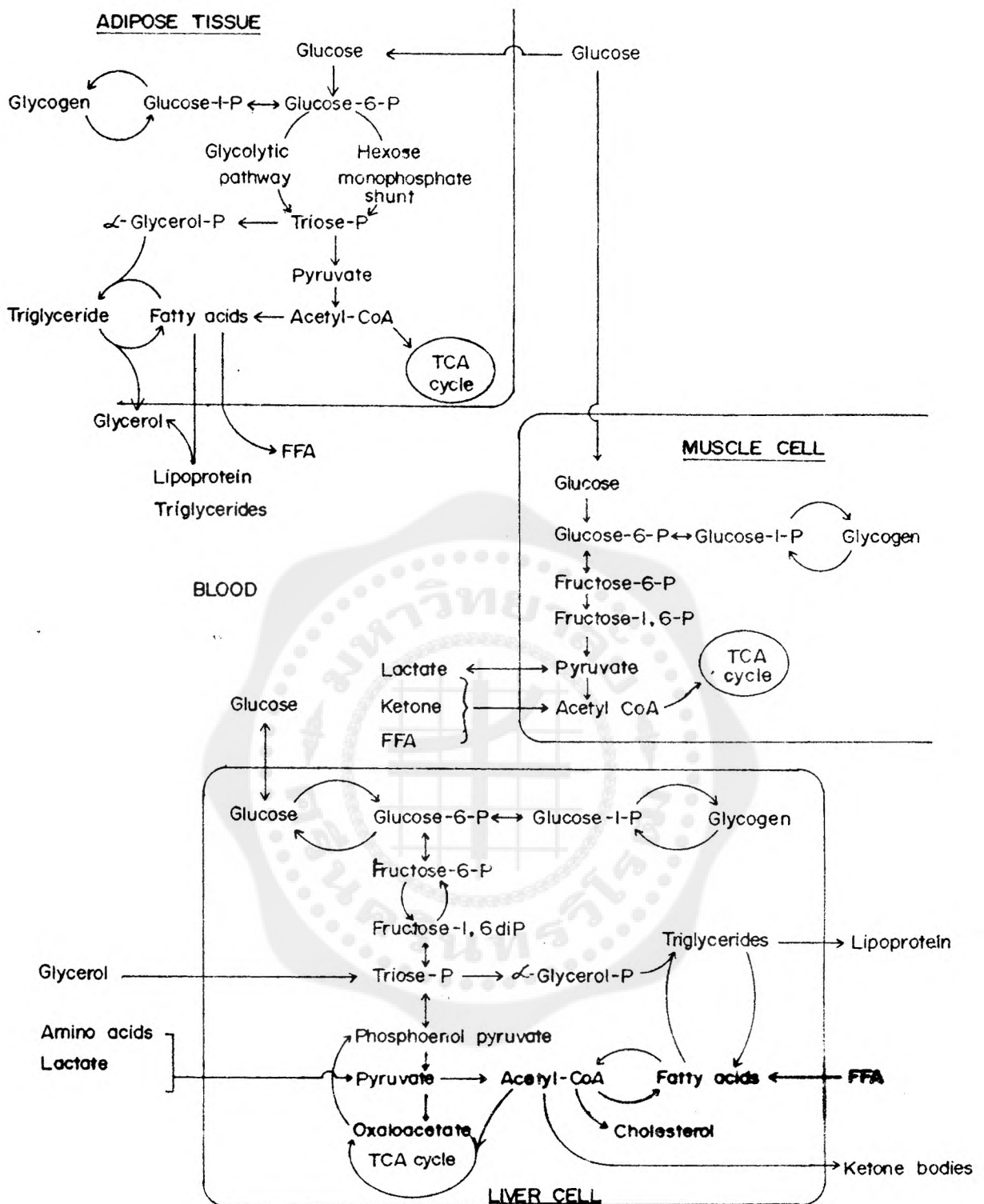
ผลของอินซูลินต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

อินซูลินทำหน้าที่ลดระดับกลูโคสในกระแสโลหิต เซลล์เกือบทุกชนิดในร่างกายอาศัยอินซูลินในการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์ไปใช้สร้างพลังงาน (ตารางที่ 6.1) การขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ต้องอาศัยตัวพา (carrier-mediated transport) ซึ่งถูกกระตุ้นโดยตรงจากอินซูลิน ส่วนการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับนั้นไม่ต้องอาศัยตัวพา แต่อินซูลินจะมีผลไปกระตุ้น glucokinase ให้เปลี่ยนกลูโคสเป็น glucose-6-phosphate เพื่อลดการปล่อยกลูโคสกลับออกจากตับ นอกจากช่วยขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์แล้ว อินซูลินยังกระตุ้นเมตาบอลิซึมและการใช้กลูโคสภายในเซลล์อีกด้วย ในเซลล์ตับและกล้ามเนื้ออินซูลินจะกระตุ้นการทำงานของ glycogen synthetase ทำให้มีการสังเคราะห์ glycogen (glycogenesis) และยับยั้งการทำงานของ glycogen phosphorylase เพื่อลดการทำลาย glycogen (glycogenolysis) อินซูลินยังส่งเสริมกระบวนการ glycolysis โดยช่วยเปลี่ยน glucose เป็น glucose-6-phosphate, fructose 6-phosphate เป็น fructose diphosphate, phosphoenolpyruvate เป็น pyruvate และ pyruvate เป็น acetyl CoA (รูปที่ 6.4) โดยไปส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเหล่านี้ทั้งทางตรงและทางอ้อม ต่อจากนั้น acetyl CoA จะเข้าสู่ Krebs cycle หรือถูกเปลี่ยนต่อไปเป็นกรดไขมัน นอกจากนี้ อินซูลินยังยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์กลูโคสจากสารอื่นด้วย (gluconeogenesis) ซึ่งช่วยลดการปล่อยกลูโคสออกสู่กระแสโลหิต

เมื่อร่างกายขาดอินซูลิน การใช้และการเก็บกลูโคสของเซลล์ต่าง ๆ ลดลง ในตับจะมีการกระตุ้น phosphorylase และ glucose phosphatase ทำให้มีการสลาย glycogen ให้เป็นกลูโคส นอกจากนี้ยังกระตุ้นกระบวนการ gluconeogenesis จากกรดไขมันและกรดอะมิโนบางตัวซึ่งมีผลทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้น

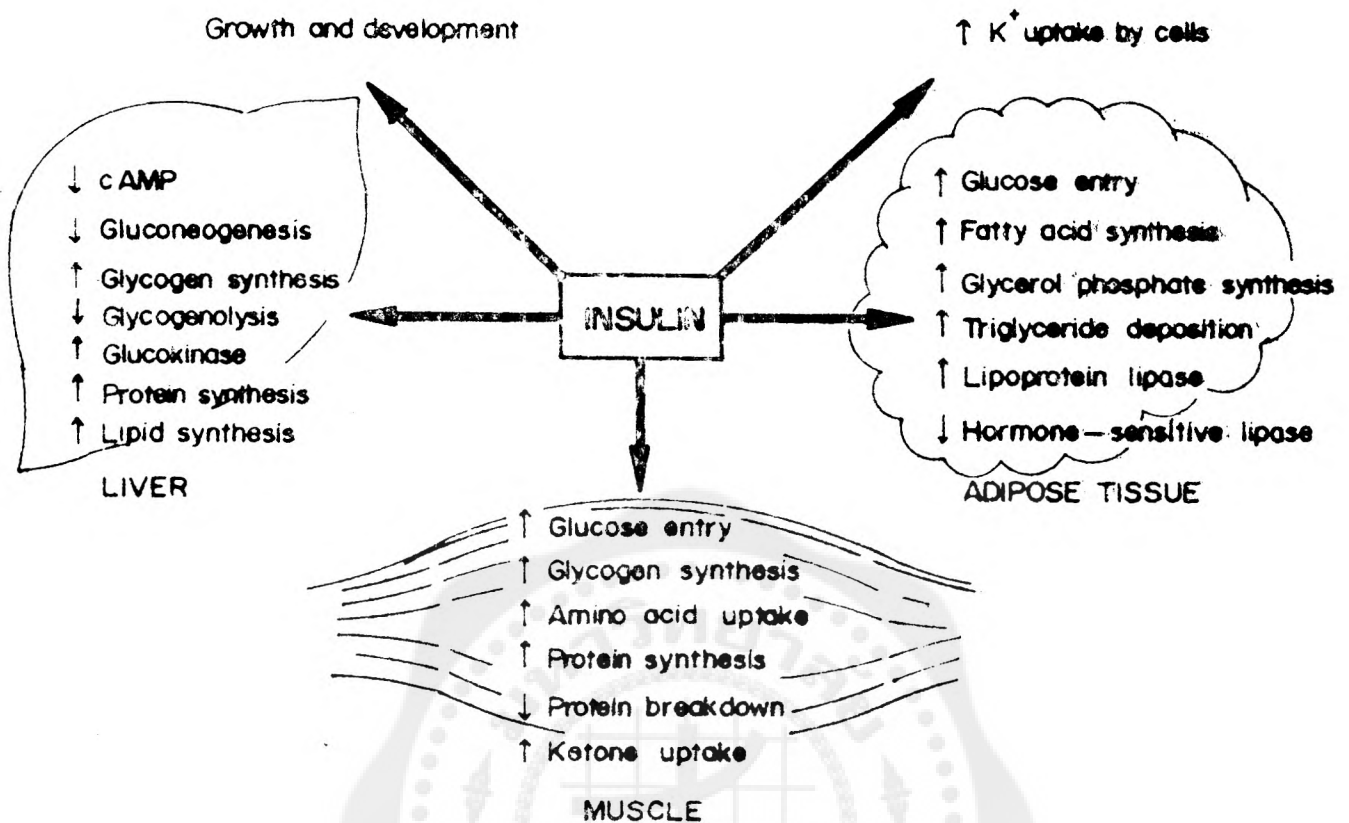
ผลของอินซูลินต่อเมตาบอลิซึมของไขมัน

อินซูลินส่งเสริมการสังเคราะห์กรดไขมัน (fatty acid) และ triglyceride ในตับและเนื้อเยื่อไขมัน โดยกระตุ้น fat synthetase และยับยั้ง hormone-sensitive lipase เพื่อป้องกันการสลายไขมัน (lipolysis) นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการเคลื่อนย้ายกรดไขมันที่เซลล์ไขมันด้วย การสังเคราะห์กรดไขมันส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ โดยที่อินซูลินจะช่วยให้มีกลูโคสเพียงพอสำหรับการให้พลังงานภายในเซลล์และการสังเคราะห์ glycogen แล้ว ส่วนที่เหลือจะถูกนำมาสังเคราะห์กรดไขมัน โดยการเปลี่ยนจาก pyruvate ที่ได้จากกระบวนการ glycolysis ให้เป็น acetyl CoA ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสร้างกรดไขมัน กรดไขมันที่ถูกสร้างขึ้นส่วนน้อยจะถูกใช้ภายในเซลล์ตับเพื่อนำไปสังเคราะห์ triglyceride ส่วนใหญ่จะถูกปล่อยออกสู่กระแสเลือดในรูปของ lipoprotein และ chylomicron ที่เนื้อเยื่อไขมันอินซูลินจะกระตุ้น lipoprotein



รูปที่ 6.4 แผนภาพแสดงเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ตับ

(ดัดแปลงจาก Mountcastle, 1980)



รูปที่ 6.5 สรุปผลทางสรีรวิทยาของอินซูลินต่อเซลล์เป้าหมาย

lipase เพื่อสลาย triglycerides ให้เป็นกรดไขมันแล้วซึมผ่านผนังเซลล์เข้าไปเปลี่ยนเป็น triglycerides อีกทีหนึ่ง นอกจากนี้อินซูลินยังกระตุ้นการสังเคราะห์กรดไขมันและ glycerol phosphate จากกลูโคส ซึ่งจะเกาะรวมตัวกันเป็น triglyceride สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน

เมื่อร่างกายขาดอินซูลินจะทำให้เกิดสลาย triglyceride ที่สะสมไว้และยับยั้งกระบวนการสร้าง triglyceride ทำให้ acetyl CoA รวมกันเป็น acetoacetic acid ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นสาร ketone ทำให้เกิดภาวะกรดเกินเนื่องจากสาร ketone ใด (ketoacidosis)

ผลของอินซูลินต่อเมตาบอลิซึมของโปรตีน

อินซูลินมีผลโดยตรงในการขนส่งกรดอะมิโนหลายชนิด เช่น valine, leucine, isoleucine, tyrosine และ phenylalanine ผ่านผนังเซลล์เข้าสู่เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ โดยไม่เกี่ยวข้องกับการขนส่งกลูโคส กรดอะมิโนที่เข้ามาในเซลล์จะถูกนำไปสังเคราะห์โปรตีน โดยอินซูลินจะกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนโดยเร่งกระบวนการสร้าง mRNA และกระบวนการ translation จาก mRNA ไปเป็นโปรตีน เป็นต้น และยังมีผลยับยั้งการสลายโปรตีน (pro-

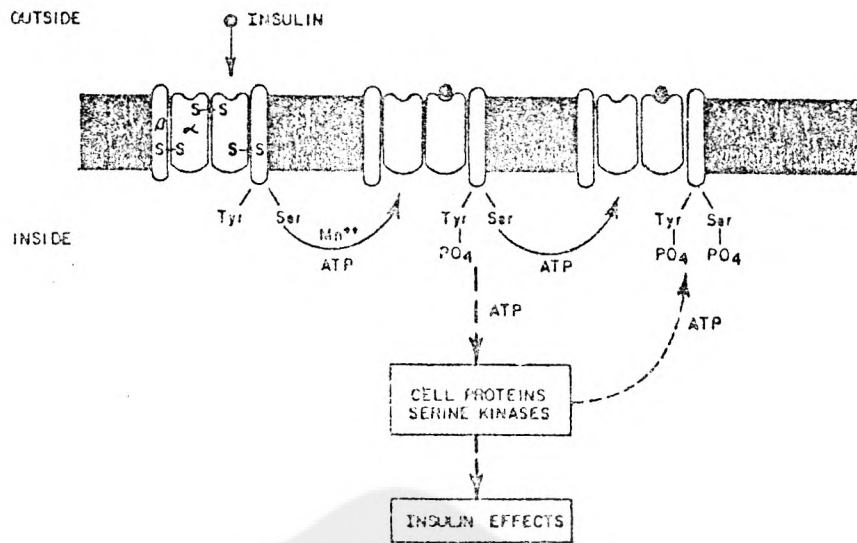
teolysis) ให้เป็นกรดอะมิโนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์กล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นผลทางอ้อมในการลดกระบวนการ gluconeogenesis ที่เกิดขึ้นในตับ นอกจากนี้ยังทำงานร่วมกับ growth hormone ในการกระตุ้นการสังเคราะห์ DNA และ RNA

โดยสรุปแล้วอินซูลินทำหน้าที่ลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน อินซูลินมีผลเร่งกระบวนการเจริญเติบโตโดยสามารถจับกับตัวรับของ insulin-like growth factor (IGF) ได้ นอกจากนี้อินซูลินยังมีผลเพิ่ม activity ของ Na,K-ATPase เพิ่มการขนส่งโพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ (เป็นเหตุให้เซลล์อยู่ในสภาวะ hyperpolarization) ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยการฉีดอินซูลินเป็นประจำจะทำให้เกิดภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

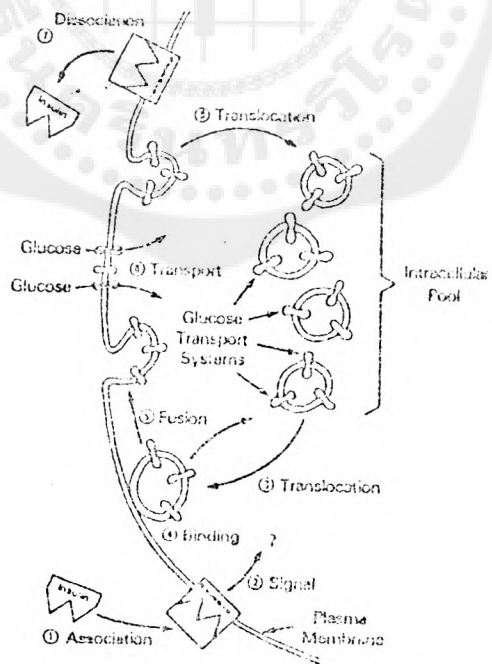
ในปัจจุบันมีหลักฐานที่เชื่อถือได้ว่า อินซูลินมีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับ (insulin receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เกือบทั่วร่างกาย ตัวรับอินซูลินเป็น glycoprotein ที่ประกอบไปด้วย α และ β subunit อย่างละ 2 หน่วยเชื่อมกันด้วย disulfide bond ดังแสดงในรูปที่ 6.6 อินซูลินจะจับกับ α subunit แล้วกระตุ้น tyrosine kinase ที่อยู่บน β subunit ให้เติมฟอสเฟตที่กรดอะมิโน tyrosine ในหน่วยย่อยของเบต้าโดยการทำงานของตัวมันเอง (auto-phosphorylation) และยังเติมฟอสเฟตให้กับ serine kinase และโปรตีนตัวอื่น ๆ ด้วย ซึ่งจะมีผลกระตุ้นกระบวนการอื่นอันเป็นผลการทำงานของอินซูลินต่อไป สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งคือนอกจากการเติมฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโน tyrosine แล้ว กรดอะมิโนอื่น ๆ ในหน่วยย่อยของเบต้าได้แก่ serine และ threonine สามารถถูกเติมฟอสเฟตโดย protein kinase ตัวอื่น ๆ ด้วยโดยอาศัย cAMP หลังจากการเติมฟอสเฟตที่ serine แล้วจะมีผลลดความชอบ (affinity) ของ α subunit ที่จะจับกับอินซูลิน ดังนั้นจึงเชื่อว่าอินซูลินจะมีผลลด cAMP โดยยับยั้งการทำงานของ phosphodiesterase

หลังจากที่อินซูลินจับกับตัวรับของมันที่ผนังเซลล์แล้ว จะออกฤทธิ์กระตุ้นการขนส่งกลูโคส กรดอะมิโน และไขมันต่าง ๆ เช่น โพแทสเซียม ฟอสเฟต และแมกนีเซียมผ่านเข้าออกผนังเซลล์ได้ดียิ่งขึ้น ส่งเสริมและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีผลต่อกระบวนการ anabolism แต่กลไกการกระตุ้นยังไม่ทราบแน่ชัด การออกฤทธิ์ของอินซูลินที่เซลล์ตับเชื่อว่าไปยับยั้งการทำงานของ adenylate cyclase ทำให้ปริมาณ cAMP ลดลง ซึ่งจะกระตุ้นและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ภายในเซลล์อันเป็นผลให้มีการกระตุ้นกระบวนการ glycogenesis และยับยั้งกระบวนการ glycolysis นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอินซูลินอาจออกฤทธิ์ส่งเสริมการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ และเพิ่มการปลดปล่อยแคลเซียมจากภายในเซลล์ เป็นเหตุให้มีความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์มากขึ้น แล้วไปเร่งเอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการอื่นต่อไป



รูปที่ 6.6 แผนจำลองของตัวรับอินซูลินซึ่งประกอบด้วย α และ β subunit เชื่อมกันด้วย disulfide bond อินซูลินจะจับกับ α subunit แล้วกระตุ้นการทำงานของ protein kinase ไปมีผลกระตุ้นกระบวนการอื่น ๆ ต่อไป

(จาก Kahn, 1985)



รูปที่ 6.7 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของอินซูลินต่อการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย

(จาก Kahn, 1985)

ผลของอินซูลินต่อการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์เชื่อว่า การจับอินซูลินกับตัวรับจะกระตุ้นการเคลื่อนย้าย glucose transporter จากภายในเซลล์มายังเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อให้กลูโคสผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ หลังจากเสร็จสิ้นการกระตุ้น glucose transporter จะถูกนำไปสำรองเก็บไว้ภายในเซลล์ใหม่ต่อไปดังรูปที่ 6.7

การควบคุมการหลั่งอินซูลิน

ในวันหนึ่ง ๆ จะมีการหลั่งอินซูลินในภาวะปกติ (basal insulin secretion) ประมาณ 0.5-1.0 หน่วยต่อชั่วโมง อัตราการหลั่งอินซูลินจะเพิ่มขึ้นหลังจากรับประทานอาหารใหม่ ๆ มีรายงานการทดลองให้อาหารเพื่อกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินจากเซลล์ ผลปรากฏว่าอินซูลินถูกปล่อยออกมา 2 เฟส (phase) ในเฟสแรกการหลั่งอินซูลินจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วจนได้ระดับสูงสุด (peak) ภายในเวลา 2-3 นาที หลังจากให้อาหารแล้วลดลงภายในเวลา 5 นาทีต่อมา ปริมาณอินซูลินที่ถูกหลั่งออกมาคิดเป็น 3-5 % ของปริมาณอินซูลินทั้งหมดที่ถูกกระตุ้นโดยอาหาร หลังจากนั้นจะเข้าสู่เฟสที่สอง ซึ่งพบว่าการหลั่งของอินซูลินจะเพิ่มขึ้นมากหลังจากให้อาหารไปแล้วอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เฟสนี้ถูกยับยั้งโดยสารที่ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยที่เฟสแรกไม่เปลี่ยนแปลง แสดงให้เห็นว่าอินซูลินที่หลั่งออกมาในเฟสแรกนั้น ได้สังเคราะห์ขึ้นและเก็บไว้ใน storage granule เรียบร้อยแล้วพร้อมที่จะหลั่งออกมาเมื่อมีตัวกระตุ้น ส่วนเฟสที่สองเกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์สังเคราะห์อินซูลินขึ้นมาใหม่ อินซูลินที่ถูกหลั่งออกมาจะเข้าสู่ portal circulation แล้วไปตับเป็นแห่งแรก ซึ่งตับสามารถจะจับอินซูลินไว้ได้มากกว่าอวัยวะอื่นหลายเท่า

การหลั่งอินซูลินถูกควบคุมโดยปัจจัยหลายอย่างทั้งทางตรงและทางอ้อม (ตารางที่ 6.2) คือ

1. ผลิตภัณฑ์อาหาร (food products) กลูโคสเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่สุดในการหลั่งอินซูลิน โดยไปจับกับตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์เบต้าแล้วกระตุ้นการหลั่งอินซูลินทั้งที่ส่วนหนึ่ง และอาจจะมี metabolites ของกลูโคสไปกระตุ้นให้มีการสร้างและการหลั่งอินซูลินอีกส่วนหนึ่งดังกล่าวมาแล้ว นอกจากนี้กรดอะมิโนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง lysine และ arginine สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนกรดไขมันและ ketone bodies ออกฤทธิ์น้อยในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินในคน

2. ฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal hormone) กลูโคสและกรดอะมิโนสามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร เช่น secretin, gastrin และ pancreaticozymine ฮอร์โมนเหล่านี้มีผลเพิ่มการหลั่งอินซูลินโดยตรง นอกจากนี้พบว่า gastric inhibitory polypeptide (GIP) ซึ่งถูกกระตุ้นได้ทั้งกลูโคส กรดอะมิโน และกรดไขมันมีฤทธิ์แรงในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน

3. ฮอร์โมนจากต่อมไร้ท่ออื่น ๆ ได้แก่ glucagon, growth hormone, thyroid

ตารางที่ 6.2 ปัจจัยควบคุมการสร้างและการหลั่งอินซูลิน

Stimulation	Inhibition
Physiologic	
Glucose	
Amino acids	
Gastrointestinal peptide hormones (esp. GIP)	
Ketone bodies (esp. in starvation)	
Glucagon	Somatostatin
Parasympathetic stimulation	Sympathetic stimulation (splanchnic nerve)
α -Adrenergic stimulation	β -Adrenergic stimulation
Pharmacologic and experimental	
Cyclic AMP	α -Deoxyglucose
Theophylline	Mannoheptulose
Sulfonylureas	Diazoxide
Salicylates	Prostaglandins
	Diphenylhydantoin
	β cell poisons:
	Alloxan, streptozotocin

(จาก West, 1985)

hormone, epinephrine และ norepinephrine กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ส่วน prostaglandin และ somatostatin ยับยั้งการหลั่งอินซูลิน

4. ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ปัจจุบันเชื่อว่าระบบประสาท parasympathetic เพิ่มการหลั่งอินซูลินโดยผ่านทางเส้นประสาท vagus หรือให้

acetylcholine ส่วนการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic โดยผ่านทางเส้นประสาท splanchnic หรือการให้ catecholamines (epinephrine และ norepinephrine) จะยับยั้งการหลั่งอินซูลินถ้ากระตุ้น β -adrenergic receptor และจะเพิ่มการหลั่งอินซูลินถ้ากระตุ้น α -adrenergic receptor แต่ผลรวมเมื่อมี catecholamines ในร่างกายพบว่าเป็นการยับยั้งการหลั่งอินซูลิน กลไกที่ catecholamines กระทำต่อ receptor ยังไม่ค่อยทราบดี แต่ β -adrenergic agonist รวมทั้ง theophylline ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง phosphodiesterase เป็นสารที่ทำให้ปริมาณ cAMP ในเซลล์เพิ่มขึ้น จึงเป็นไปได้ว่า cAMP กระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยไปเพิ่มปริมาณของแคลเซียมภายในเซลล์

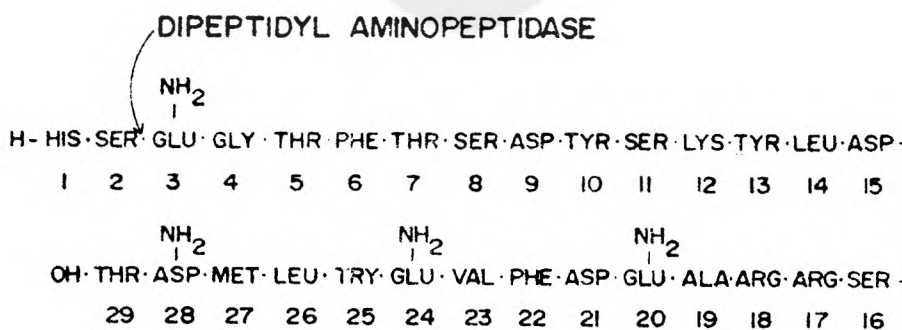
ความเครียด (stress) จะยับยั้งการหลั่งอินซูลิน ทั้งนี้เนื่องจากไปกระตุ้นการทำงานของระบบประสาท sympathetic

กลูคาγον (Glucagon)

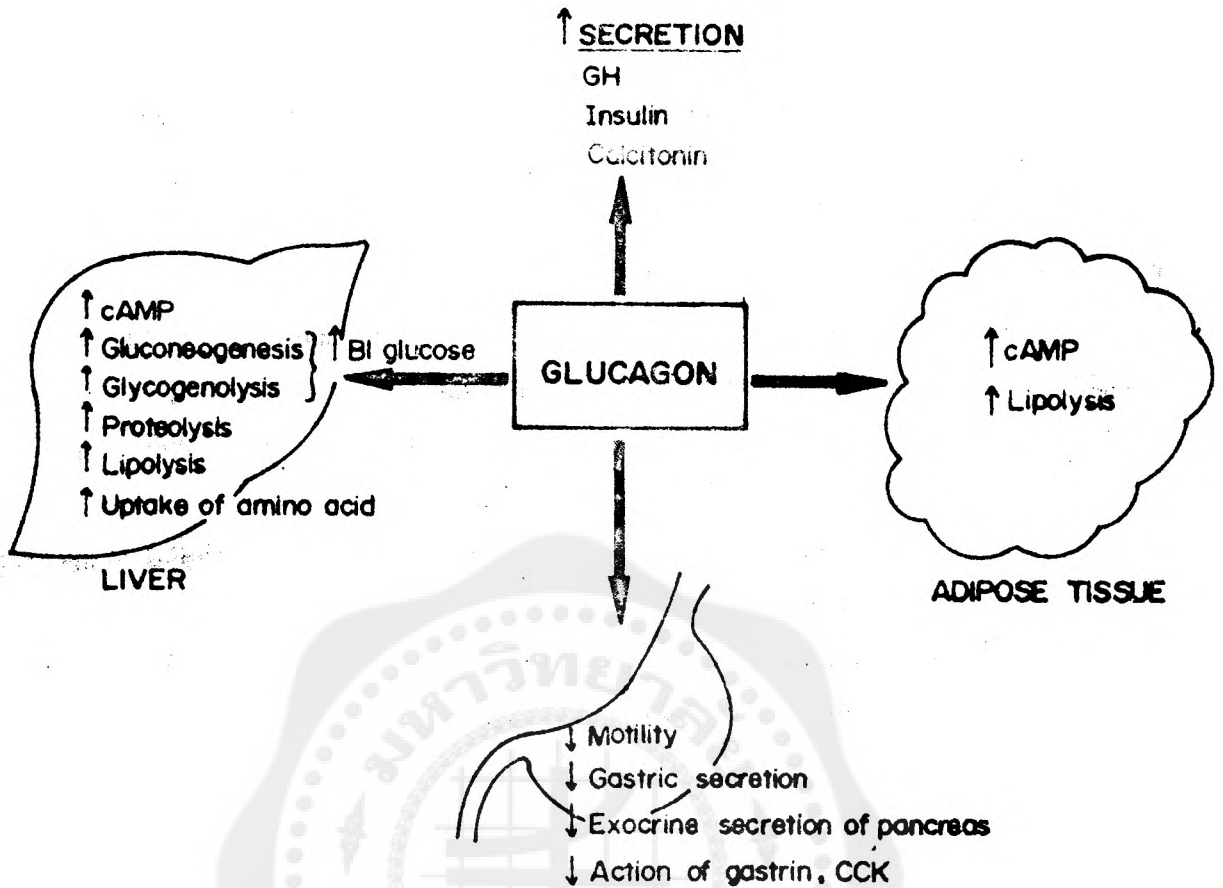
เป็น catabolic hormone ที่หลั่งจากเซลล์ของ Islets of Langerhans เป็นฮอร์โมนตัวสำคัญอีกตัวหนึ่งที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต และเป็นสารที่พบว่ามีฤทธิ์มากที่สุดในการทำให้เกิด glycogenolysis ที่ตับ

โครงสร้าง

เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยว ประกอบด้วยกรดอะมิโน 29 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 3500 ดาลตัน ภายใต้อิทธิพลของปฏิกิริยาโมเลกุลส่วนใหญ่จะม้วนตัวโดยอิสระ (random coil) และถูก



รูปที่ 6.8 โครงสร้างโมเลกุลของกลูคาγονประกอบด้วยกรดอะมิโน 29 ตัว เอ็นไซม์ dipeptidyl aminopeptidase สามารถตัดเปปไทด์ระหว่าง serine และ glutamine



รูปที่ 6.9 สรุปผลทางสรีรวิทยาของกลูคากอนต่อเซลล์เป้าหมาย

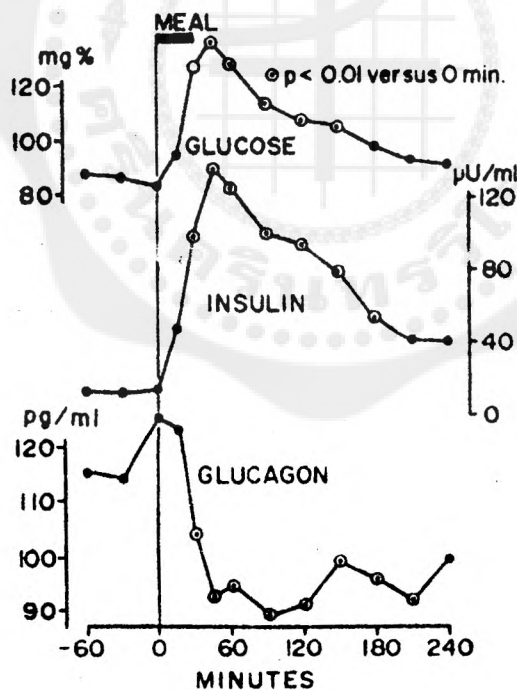
คัดลอกเป็นสายย่อย ๆ ได้ง่ายโดย proteolytic enzyme หลายชนิด โมเลกุลที่ถูกตัดกรดอะมิโนออกไปจะสูญเสียหน้าที่การทำงาน จากรูปที่ 6.8 dipeptidyl aminopeptidase สามารถยับยั้งการทำงานของกลูคากอนโดยการตัดกรดอะมิโนเพียงสองตัวออก

การตรวจหากลูคากอนในพลาสมาค่อนข้างจะยุ่งยาก เนื่องจากมีเอนไซม์ protease ที่มีความไวต่อปฏิกิริยาในการลด activity ของกลูคากอน และการตรวจทาง radioimmunoassay พบว่า enteroglucagon ซึ่งเป็นโพลีเปปไทด์ที่มีโมเลกุลใหญ่กว่าและถูกสร้างจากตับ จะให้ immunological activity ได้เช่นเดียวกับกลูคากอน enteroglucagon มีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกับกลูคากอนและถูกกระตุ้นให้หลังโดยภาวะ hypoglycemia แต่ให้ผลทางชีวภาพที่แตกต่างกันคือ enteroglucagon ไม่มีผล หรือมีผลน้อยมากต่อ hepatic glycogenolysis ภาวะ hyperglycemia และการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน นอกจากนี้กรดอะมิโนบางชนิด pancreozymin และภาวะอดอาหารไม่มีผลต่อการหลั่ง enteroglucagon ดังนั้นการตรวจหา กลูคากอนจะต้องใช้ antisera ที่เฉพาะ จากการวิเคราะห์พบว่าค่าของกลูคากอนในพลาสมาตอนเช้าหลังอดอาหาร 1 คืนมีค่าอยู่ระหว่าง 50-65 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ผลทางสรีรวิทยาของกลูคากอน

กลูคากอนมีฤทธิ์ส่วนใหญ่ตรงข้ามกับอินซูลิน โดยทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นจากการกระตุ้นการทำงานของ phosphorylase ทำให้ glycogen แตกตัวให้กลูโคสออกมา (glycogenolysis) พร้อมกันนั้นยังยับยั้งการทำงานของ glycogen synthetase ทำให้การสังเคราะห์ glycogen ที่ตับลดลง กลูคากอนยังเพิ่มการสังเคราะห์กลูโคสจากกรดอะมิโน (gluconeogenesis) โดยส่งเสริมการทำลายโปรตีนและเพิ่มการส่งผ่านกรดอะมิโนที่ตับ แต่จะไปลดการส่งผ่านกรดอะมิโนที่กล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังส่งเสริมการทำงานของ lipase ทำให้ไขมันแตกตัวได้กรดไขมันออกมาจากเนื้อเยื่อไขมัน (lipolysis) รวมทั้งกระตุ้นการส่งผ่านกรดไขมันเข้าสู่ตับและกล้ามเนื้อเพื่อช่วยให้มีการออกซิไดส์กรดไขมัน ดังนั้นจึงนับว่ากลูคากอนเป็นทั้งตัวทำลายไขมันและโปรตีนเพื่อให้ได้กรดไขมันและกรดอะมิโนเพิ่มขึ้น สำหรับเปลี่ยนเป็นพลังงานในตับ (hepatic gluconeogenesis) แทนที่จะใช้แต่กลูโคส

การให้กลูคากอนในขนาดสูง ๆ จะกระตุ้นแรงบีบของหัวใจซึ่งเป็นประโยชน์ในการรักษา heart failure แต่ไม่มีหลักฐานว่าระดับกลูคากอนที่อยู่ในร่างกายจะมีผลควบคุมการทำงานของ



รูปที่ 6.10 การเปลี่ยนแปลงระดับกลูโคส อินซูลิน และกลูคากอนในเลือด หลังจากให้อาหารคาร์โบไฮเดรต

(จาก Tepperman, 1987)

ตารางที่ 6.3 ปัจจัยที่ควบคุมการสร้างและการหลั่งกลูคาگون

Stimulators	Inhibitors
Amino acids (particularly the glucogenic amino acids: alanine, serine, glycine, cysteine, and threonine)	Glucose
CCK, gastrin	Somatostatin
Cortisol	Secretin
Exercise	FFA
Infections	Ketones
Other stresses	Insulin
β -Adrenergic stimulators	Phenyltoin
Theophylline	α -Adrenergic stimulators
Acetylcholine	

(จาก Ganong, 1987)

หัวใจ นอกจากนั้นกลูคาگونยังกระตุ้นการหลั่ง growth hormone, insulin และ somatostatin

การทำลายฤทธิ์กลูคาгон

กลูคาгонมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10 นาที มากกว่าอินซูลิน 2-3 เท่า ถูกทำลายที่ตับและไต โดยกระบวนการ proteolysis

การควบคุมการหลั่งกลูคาгон

การหลั่งกลูคาгонถูกควบคุมด้วยปัจจัยหลายอย่าง (ตารางที่ 6.3) คือ

1. ผลิตผลของอาหาร ได้แก่ กลูโคส กรดอะมิโน ระดับกลูโคสในเลือดมีผลโดยตรงต่อการหลั่งกลูคาгон เมื่อระดับกลูโคสสูงขึ้นจะมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคาгон ตรงกันข้ามถ้าระดับกลูโคสในเลือดต่ำจะกระตุ้นการหลั่งกลูคาгон ระดับกลูโคสในเลือดที่สูงขึ้นยังมีผลทางอ้อมยับยั้ง

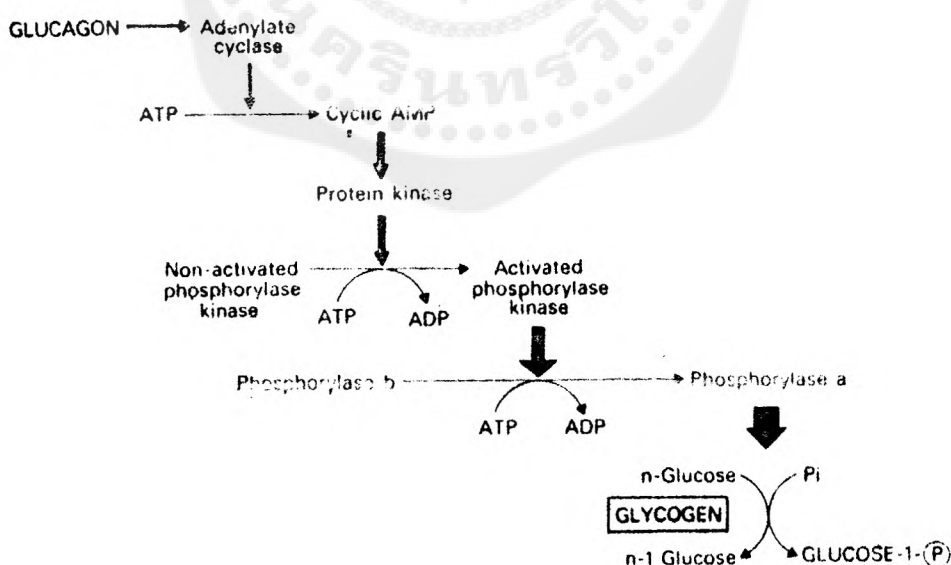
การหลั่งกลูคาгонโดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน แล้วอินซูลินจะมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคาгонอีกทีหนึ่ง ส่วนการคอมมิโนกระตุ้นการหลั่งกลูคาгонอย่างทันทีเช่นเดียวกับอินซูลิน ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นการป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกรณีได้รับอาหารโปรตีน

2. ฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร สามารถกระตุ้นการหลั่งของกลูคาгонเช่นเดียวกับอินซูลิน

3. ฮอร์โมนอื่น ๆ ที่กระตุ้นการหลั่งของอินซูลินจะยับยั้งการหลั่งของกลูคาгон ได้แก่ catecholamines, growth hormone และ glucocorticoids เป็นต้น

กลไกการออกฤทธิ์

เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ากลูคาгонจะจับกับตัวรับ (glucagon receptor) แล้วกระตุ้นการทำงานของ adenylate cyclase ทำให้ปริมาณ cAMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messenger ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ตับและเนื้อเยื่อไขมัน กลไกการออกฤทธิ์ต่อเมตาบอลิซึมในตับและเนื้อเยื่อไขมันเหมือนกับกลไกของ epinephrine คือออกฤทธิ์ผ่าน cAMP cAMP จะไปกระตุ้น protein kinase ซึ่งจะมีผลต่อกระบวนการ glycogenolysis ในตับ ดังรูปที่ 6.11



รูปที่ 6.11 โดอะเนกรมแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของกลูคาгонต่อกระบวนการ glycogenolysis ในตับ

(จาก O'Riordan *et al*, 1982)

ความสัมพันธ์ระหว่างอินซูลินและกลูคากอน

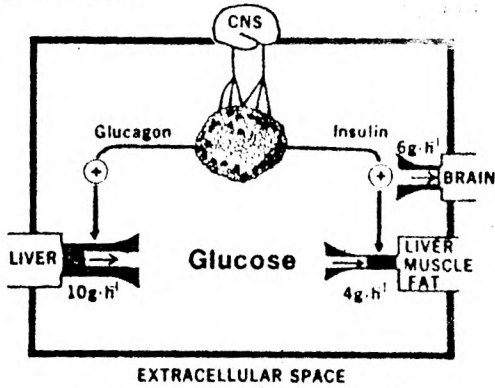
อินซูลินและกลูคากอนจะให้ผลตรงกันข้ามในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือด ถ้าระดับอินซูลินในเลือดสูงเมื่อเปรียบเทียบกับระดับกลูคากอนก็จะให้ผลเป็น anabolic action มีการสะสมสารอาหารในรูป glycogen, triglycerides เป็นต้น หากระดับกลูคากอนสูงกว่าก็จะให้ผลเป็น catabolic action ดังนั้นจึงนิยามค่า Insulin-glucagon ratio (I/G ratio) ขึ้นมาเพื่อบ่งชี้ถึงสภาวะทางเมตาบอลิซึมของร่างกายมากกว่าค่าใดค่าหนึ่ง หลังจากรับประทานอาหารเสร็จใหม่ ๆ จะพบค่า I/G ratio สูงขึ้นถึง 30 แต่เมื่ออดอาหารหนึ่งคืน I/G ratio จะลดลงเหลือ 2 และจะลดลงเรื่อย ๆ เมื่ออดอาหารหลายวัน สำหรับผู้ป่วยเบาหวานนอกจากร่างกายจะขาดอินซูลินแล้ว ระดับกลูคากอนยังสูงขึ้นอีกด้วยทำให้ I/G ratio มีค่าต่ำมาก

ในสภาวะที่ร่างกายทำงานตามปกติ จะมีกลไกทางสรีรวิทยาควบคุมระดับกลูโคสในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติทั้งในสภาวะพัก (basal state) สภาวะที่ต้องต่อสู้เพื่อความอยู่รอด (survival crisis) และในระหว่างอาหาร ดังแสดงในรูปที่ 6.12 ระดับกลูโคสในน้ำนอกเซลล์จะถูกควบคุมโดยความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการสร้างกลูโคสจากตับและอัตราการใช้กลูโคสของสมอง ตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน การสร้างกลูโคสและการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ถูกกระตุ้นโดยกลูคากอนและอินซูลินตามลำดับ ซึ่งการหลั่งฮอร์โมนทั้งสองตัวนี้ถูกควบคุมจากสมองโดยผ่านทาง adrenergic, cholinergic หรืออาจเป็น peptidergic pathway ในสภาวะพัก อัตราการสร้างกลูโคสจะเท่ากับอัตราการใช้กลูโคส โดยประมาณ 75 % ของกลูโคสที่ถูกสร้างจากตับถูกกระตุ้นโดยกลูคากอน ในสภาวะตื่นตัวพร้อมที่จะสู้หรือถอยหนี กล้ามเนื้อจะเพิ่มการใช้กลูโคสอย่างมาก ซึ่งอาจทำให้ระดับกลูโคสในเลือดต่ำได้ถ้าไม่มีการชดเชยอย่างทันทั่วทั้งที่ ดังนั้นสมองซึ่งตอบสนองต่อสภาวะดังกล่าวจะส่งผลผ่านทาง adrenergic pathway กระตุ้นการหลั่งกลูคากอนเพื่อเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดและยับยั้งการหลั่งอินซูลินเพื่อลดการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่ไม่มีความจำเป็นในขณะนั้น

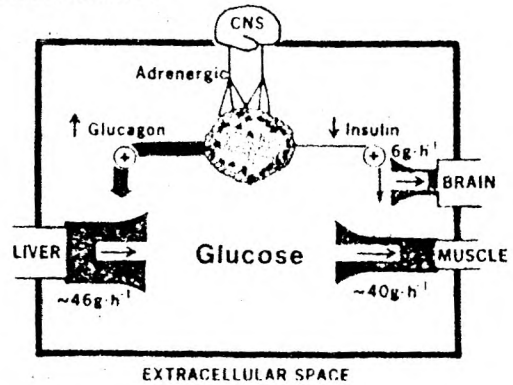
เมื่อได้รับบาดเจ็บมีการเสียเลือดเป็นจำนวนมากหรือเกิด hypovolemic shock เลือดจะไหลเวียนไปยังสมองลดน้อยลง ในสภาวะนี้สมองจะกระตุ้นการหลั่งกลูคากอนและยับยั้งการหลั่งอินซูลินเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีการหลั่ง stress hormones เช่น growth hormone, β -endorphin, cortisol เพื่อช่วยเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดให้ไปเลี้ยงสมองอย่างเพียงพอ และเมื่อผ่านพ้นภาวะวิกฤตแล้ว ระดับกลูโคสในเลือดจะถูกปรับเข้าสู่สภาวะปกติ

ในสภาวะอดอาหาร (fast state) ระดับ I/G ratio ที่ต่ำลงจะกระตุ้นกระบวนการ glycogenolysis และ gluconeogenesis เพื่อรักษาระดับกลูโคสให้ใกล้เคียงปกติ มีการเคลื่อนย้ายกรดไขมันออกจากตับและเนื้อเยื่อไขมัน เพื่อนำมาเป็นสารอาหารสำหรับสมองและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั้งยังช่วยสงวนการใช้โปรตีน ในทางตรงข้ามหลังจากรับประทานอาหารเสร็จ

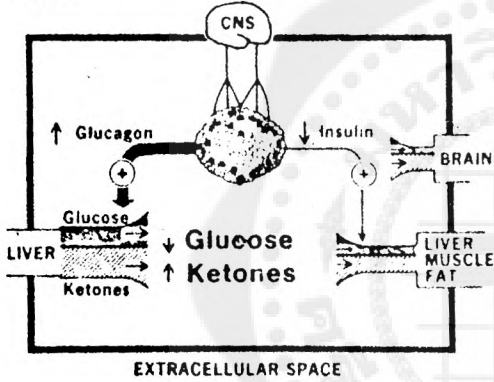
A. RESTING STATE



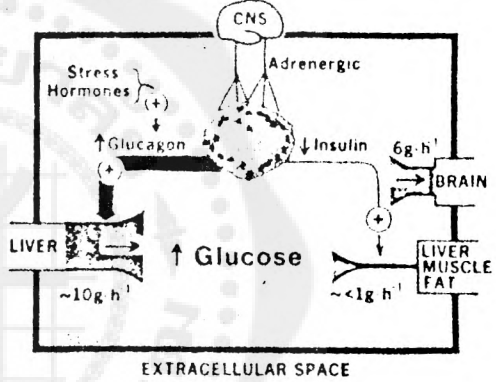
B. FIGHT OR FLIGHT



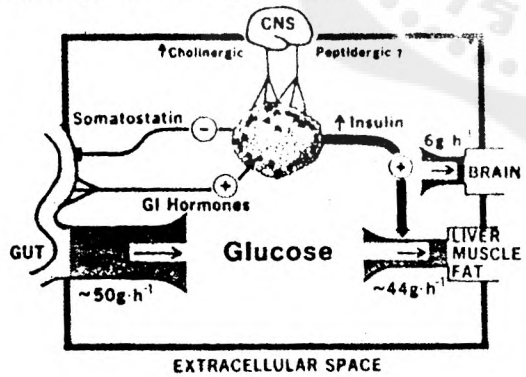
C. FAMINE



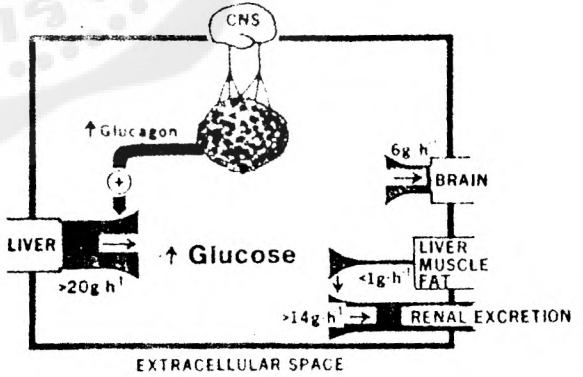
D. SEVERE INJURY



E. ALIMENTARY GLUCOREGULATION



F. DIABETES (TYPE I)



รูปที่ 6.12 การควบคุมระดับกลูโคสในร่างกายนโดยอินซูลินและกลูคากอนในสภาวะต่าง ๆ กัน
 (A) สภาวะปกติ (B) สภาวะตื่นตัวพร้อมที่จะสู้หรือหนี (C) สภาวะอดอาหาร
 (D) เมื่อได้รับบาดเจ็บหรือเผชิญกับความเครียด (E) หลังจากรับประทานอาหาร
 ใหม่ ๆ (F) เมื่อเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ขึ้นกับอินซูลิน (IDDM)

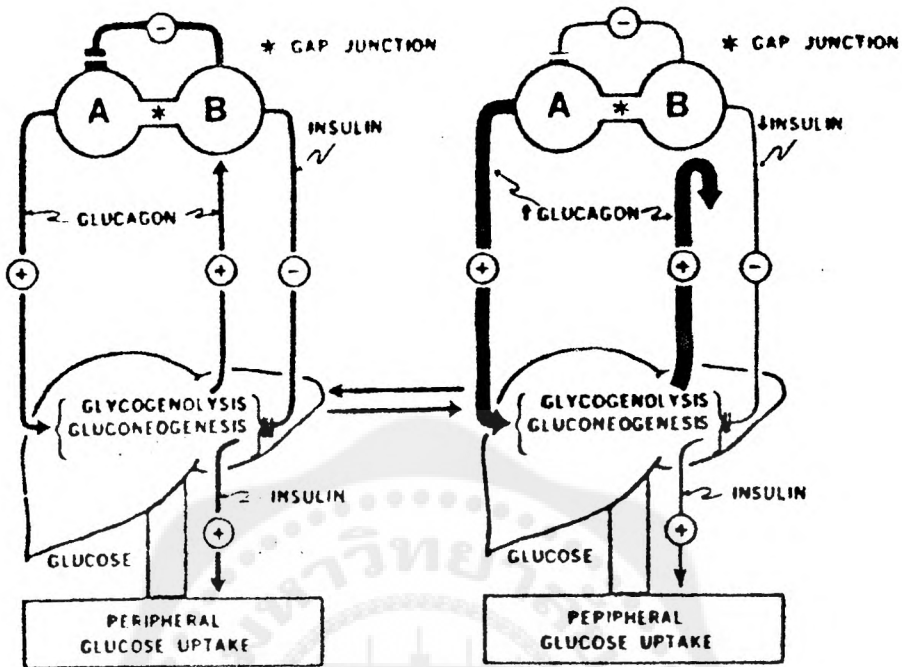
(จาก Foster, 1985)

ใหม่ ๆ (fed state) ระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นจะมีผลโดยตรงต่อการหลั่งอินซูลิน และเพื่อป้องกันการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูงหลังรับประทานอาหาร (postprandial hyperglycemia) อินซูลินจะต้องถูกหลั่งออกมาในปริมาณและเวลาที่พอเหมาะ ดังนั้นในระหว่างรับประทานอาหาร ฮอว์โมนจากระบบทางเดินอาหารจะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมาด้วยโดยเฉพาะอย่างยิ่ง GIP ซึ่งจะออกฤทธิ์แรงกระตุ้นเซลล์เบต้าให้หลั่งอินซูลินเตรียมพร้อมไว้อีก่อน ฮอว์โมนอื่น ๆ เช่น gastrin, secretin, cholecystokinin ก็ถูกหลั่งออกมาเพิ่มระดับอินซูลินเพื่อเตรียมพร้อมในการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ก่อนที่ระดับน้ำตาลในเลือดจะสูงขึ้น การหลั่งอินซูลินออกมาม่วงหน้านี้เชื่อว่าเป็นผลมาจากฮอว์โมนและระบบประสาท parasympathetic จึงเรียกว่า enteroinsular axis นอกจากนี้ฮอว์โมนจากระบบทางเดินอาหารยังกระตุ้นการหลั่งโซมาโตสแตตินออกมาด้วย เพื่อช่วยควบคุมระดับสารอาหารในเลือดร่วมกัน โดยโซมาโตสแตตินจะยับยั้งการหลั่งฮอว์โมนและการทำงานของระบบทางเดินอาหารเพื่อช่วยลดการดูดซึมสารอาหาร

การศึกษาความสัมพันธ์ของอินซูลินและกลูคากอน ในการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดจากระบบไหลเวียนของเลือดในเซลล์ของ Islets of Langerhans พบว่า afferent arterioles จะไปเลี้ยงบริเวณกลุ่ม β cells ก่อนที่จะไปเลี้ยงกลุ่ม α และ δ cells แล้วจึงรวมเป็น collecting venules ซึ่งแสดงให้เห็นถึงระบบการควบคุมของอินซูลินและกลูคากอน โดยที่อินซูลินมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ซึ่งต่อมาได้มีผู้เสนอรูปแบบการควบคุมภายใต้สมมติฐานว่า β cells จะทำหน้าที่เป็นตัวรับรู้กลูโคส (glucose sensor) และเป็นตัวยับยั้งการหลั่งกลูคากอนในสภาวะพักดังแสดงในรูปที่ 6.13 การทำงานของ α และ β cells จะควบคุมซึ่งกันและกันโดยผ่านระบบ positive-negative feeding system และมี gap junction ช่วยควบคุมส่วนประกอบของฮอว์โมนทั้งสองตัวที่ถูกหลั่งออกมาในสภาวะต่าง ๆ เมื่อมีระดับกลูโคสในเลือดสูง β cells จะหลั่งอินซูลินออกมาไหลเวียนไปยัง α cells ยับยั้งการหลั่งกลูคากอนและการสร้างกลูโคส ในทางตรงข้ามเมื่อระดับกลูโคสในเลือดต่ำ จะมีผลยับยั้งการหลั่งอินซูลินส่งผลให้ระดับกลูคากอนในเลือดสูงขึ้น กระตุ้นกระบวนการ glycogenolysis และ gluconeogenesis ทำให้เพิ่มระดับกลูโคสในเลือดจนกระทั่งเข้าสู่ระดับปกติ หลังจากนั้นการทำงานของ α และ β cells จึงกลับเข้าสู่สภาวะพักตามเดิม ในขณะที่การลดลงของกลูโคสในเลือดกลูคากอนที่เพิ่มขึ้นจะมีผลเล็กน้อยหรือไม่ มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เนื่องจากสภาวะดังกล่าว β cells จะไม่ตอบสนองต่อสารกระตุ้นทุกชนิดที่ไม่ใช่กลูโคสรวมทั้งกลูคากอนด้วย

โซมาโตสแตติน (Somatostatin)

โซมาโตสแตตินถูกพบครั้งแรกในสมองส่วน hypothalamus และพบว่าสามารถยับยั้งการหลั่ง growth hormone จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ต่อมาพบว่าสามารถยับยั้งการหลั่งอินซูลินและกลู



รูปที่ 6.13 รูปแบบจำลองสมมุติฐานการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดของอินซูลินและกลูคาگونในสภาวะทรงตัว การควบคุมการทำงานซึ่งกันและกันระหว่างอินซูลินและกลูคาگونสามารถเปลี่ยนไปมาระหว่างรูปทางซ้ายมือ (ระดับกลูโคสในเลือดสูง) และรูปทางขวามือ (ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ)

(Unger, 1983)

คาทอนจากตับอ่อน โชมาโตสแตตินยังพบได้ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น midbrain, cortex, ไขสันหลังและทางเดินอาหาร เป็นต้น

โครงสร้าง

เป็นโพลีเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 14 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 1,640 ดาลตัน และเมื่อไม่นานมานี้พบโพลีเปปไทด์อีกสายหนึ่ง มีคุณสมบัติเหมือนกันแต่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 28 ตัว ทั้งสองตัวเป็นฮอร์โมนที่ถูกสร้างและหลั่งออกมาจาก D cell ของ Islets of Langerhans

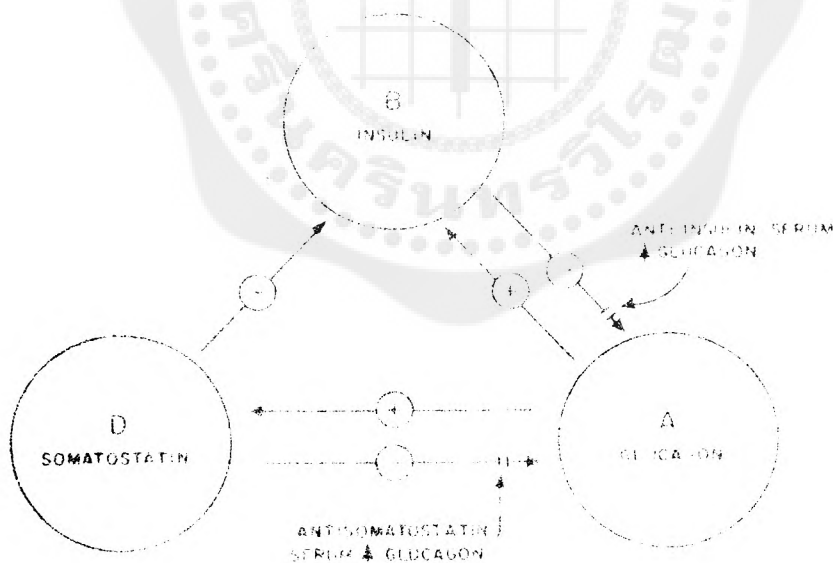
ผลทางสรีรวิทยาของโชมาโตสแตติน

โชมาโตสแตตินไม่ได้มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต แต่มีผลส่วนใหญ่นในการยับยั้งการหลั่งอินซูลิน กลูคาгон และ pancreatic polypeptide ภายใน Islet cell ลักษณะการควบคุมเช่นนี้เรียกว่า paracrine control กล่าวคือฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากเซลล์

หนึ่งจะขึ้นผ่าน gap junction ระหว่างเซลล์ไปออกฤทธิ์ต่อเซลล์ข้างเคียงได้ โซมาโตสแตตินจะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนในทุกระบบในตับอ่อน ดังรูปที่ 6.14 และยังพบด้วยว่าความเข้มข้นของโซมาโตสแตติน ภายใน Islet cell มีมากกว่าในกระเพาะอาหาร นอกจากผลดังกล่าวแล้วโซมาโตสแตตินยังมีผลยับยั้งการหลั่งกรด และการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร รวมทั้งการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อนด้วย การบีบตัวของถุงน้ำดีลดลง ลดการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตจากลำไส้ และยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร เช่น gastrin, cholecystokinin (CCK), vasoactive intestinal polypeptide (VIP) และ secretin เป็นต้น

การควบคุมการหลั่งโซมาโตสแตติน

การหลั่งโซมาโตสแตตินถูกกระตุ้นโดยกลูโคส กรดอะมิโนโดยเฉพาะ arginine และ leucine ฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร กลูคาγον การกระตุ้นผ่านทาง β -adrenergic receptor และ cAMP ส่วน acetylcholine และการกระตุ้นผ่านทาง α -adrenergic receptor จะเป็นการยับยั้ง



รูปที่ 6.14 โคอะนตรัมแสดงการควบคุมซึ่งกันและกันของฮอร์โมนที่หลั่งจากใน islet cells ของตับอ่อน

(from Tepperman, 1987)

Pancreatic polypeptide

เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 36 ตัว ถูกสร้างและหลั่งมาจาก F cell ของ Islet of Langerhans ซึ่งไม่ทราบหน้าที่มากนัก เท่าที่ทราบสามารถยับยั้งการหลั่งเอ็นไซม์จากตับอ่อน และการหดตัวของถุงน้ำดี การหลั่ง pancreatic polypeptide ถูกกระตุ้นโดยการรับประทานโปรตีน ซึ่งเป็นผลทางอ้อมมาจากการกระตุ้นฮอโมนในระบบทางเดินอาหาร การอดอาหาร การออกกำลังกาย และการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส แต่ถูกยับยั้งโดยโซมาโตสแตติน และกลูโคสที่ใหทางหลอดเลือดดำ

ฮอโมนอื่นที่มีผลต่อระดับกลูโคสในเลือด

มีฮอโมนหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านอินซูลินมีผลให้ระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้น เรียกว่า diabetogenic hormone โดยมีผลทางตรงต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตหรือทางอ้อมโดยลดการหลั่งอินซูลินหรือทั้งสองอย่างร่วมกันดังต่อไปนี้

1. Catecholamines จากต่อมหมวกไต ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้นด้วยการกระตุ้นเอ็นไซม์ phosphorylase ในตับและกล้ามเนื้อ เร่งการสลาย glycogen ให้เป็น glucose-6-phosphate ในตับ glucose-6-phosphate จะถูกเปลี่ยนเป็น glucose แล้วออกจากเซลล์ตับเข้าสู่ระบบไหลเวียน แต่ในกล้ามเนื้อ glucose-6-phosphate จะถูกเปลี่ยนเป็น pyruvate เนื่องจากขาดเอ็นไซม์ glucose-6-phosphatase pyruvate จะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น lactate แล้วออกจากเซลล์กล้ามเนื้อเข้าสู่ระบบไหลเวียน และในที่สุด lactate จะถูกออกซิไดซ์โดยตับเพื่อเปลี่ยนเป็น pyruvate และ glycogen ตามลำดับ ดังนั้นจะได้ว่าการให้ epinephrine เข้าไปในร่างกายจะมีผล glycogenolysis แล้วตามด้วยการเพิ่ม glycogen ที่ตับ ผลดังกล่าวนี้จะเกิดขึ้นเมื่อกระตุ้นผ่าน β -adrenergic receptor epinephrine จะให้ผลตรงกันข้ามเมื่อกระตุ้นผ่าน α -adrenergic receptor แต่อย่างไรก็ตามในร่างกายคนเราพบว่าผลของ β -adrenergic receptor มีมากกว่าจึงทำให้ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ epinephrine ยังเร่งกระบวนการ gluconeogenesis จากกรดอะมิโน และเพิ่มระดับกรดไขมันในกระแสโลหิตเพื่อนำมาใช้เป็นพลังงาน

นอกเหนือจากผลต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตแล้ว epinephrine ยังมีผลลดการหลั่งอินซูลิน และทำให้ตับและเนื้อเยื่ออื่น ๆ ลดการตอบสนองต่ออินซูลินอีกด้วย ในสภาวะที่ระดับกลูโคสในเลือดต่ำ นอกจากกลูคาγονแล้ว epinephrine จะออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วในการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดให้กลับสู่ภาวะปกติ

2. Growth hormone จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้ผลตรงข้ามกับอินซูลิน (anti-insulin

action) ผู้ป่วยที่มีระดับ growth hormone สูง (acromegaly) จะพบระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้นและมีความบกพร่องในการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ต่ออินซูลิน จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ growth hormone พบว่ากลไกที่ลดการนำกลูโคสเข้าสู่ตับ เพิ่มการนำกลูโคสออกจากตับ และลดการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการยับยั้งกระบวนการ glucose phosphorylation (post-receptor defect) growth hormone จะออกฤทธิ์ช้าและเห็นผลด้านอินซูลินภายหลังภาวะระดับกลูโคสในเลือดต่ำ

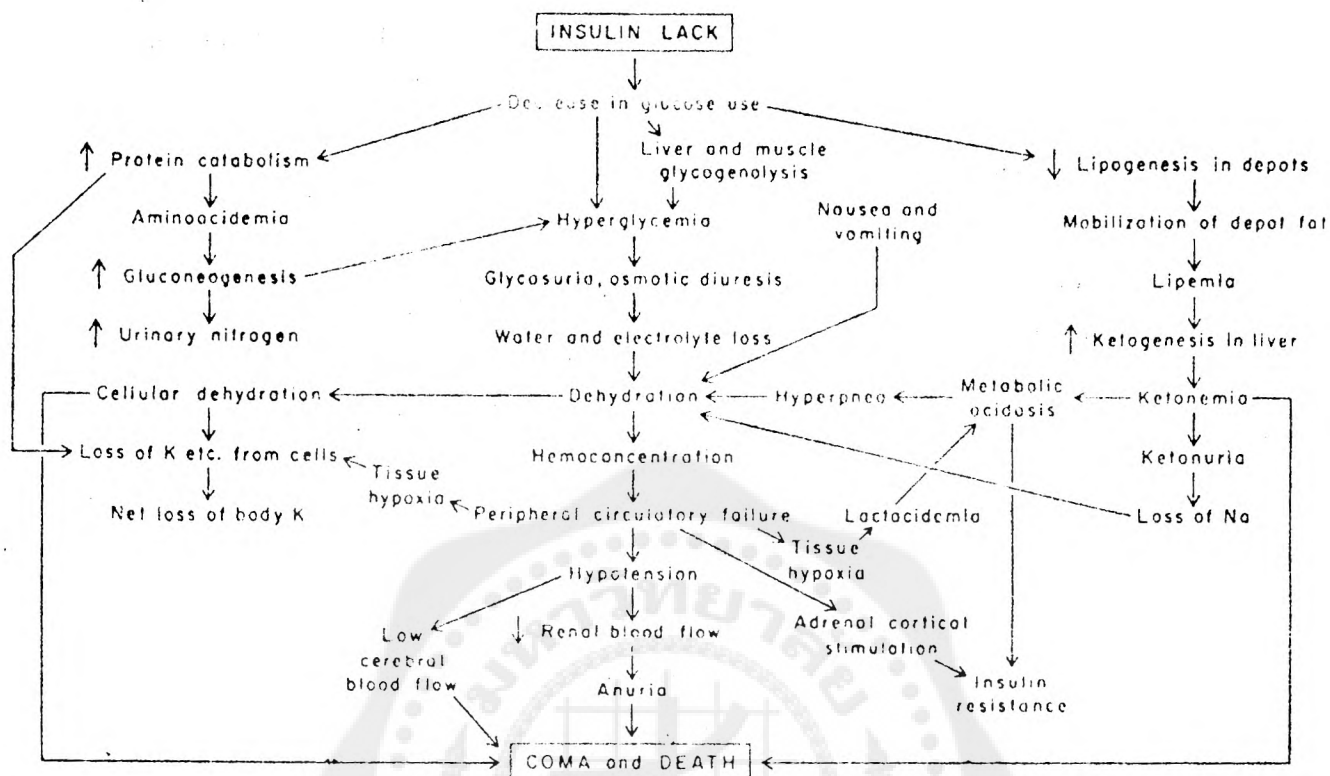
3. Adrenal glucocorticoids จากต่อมหมวกไตส่วนนอกโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cortisol มีผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ในระหว่างอดอาหารการเพิ่มระดับ cortisol ไม่มีบทบาทสำคัญในการดึงระดับกลูโคสให้กลับสู่ภาวะปกติ แต่จะมีส่วนช่วยกลูคาγονในการเร่งกระบวนการ gluconeogenesis ในคนที่ต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง (adrenal insufficiency) ระดับกลูโคสยังคงเป็นปกติราบเรียบที่ได้รับประทานอาหารอย่างเพียงพอ แต่เมื่อไรก็ตามที่อดอาหารจะทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดลงอย่างมากจนหมดสติได้ ในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่มีระดับ glucocorticoids สูง (Cushing's syndrome) ระดับกลูโคสในเลือดยังสูงอยู่แม้ในระหว่างอดอาหาร glucocorticoids มีผลลดการใช้กลูโคสตามกล้ามเนื้อและขาโดยการยับยั้งกระบวนการ glucose phosphorylation และยังลดการจับอินซูลินกับตัวรับของมัน นอกจากนี้ยังเพิ่มการใช้โปรตีนในเซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน เพื่อเพิ่มการคั่งไขมันในเลือดซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการสร้างกลูโคส ส่งเสริมการเปลี่ยนกลูโคสให้เป็น glycogen สะสมไว้ในตับ

4. Thyroid hormone จากต่อมธัยรอยด์ ทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมทั่วไปของร่างกาย มีผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดโดยเพิ่มการสลายตัวของกลูโคสจากกล้ามเนื้อ และมีผลลด glycogen ในตับด้วย กลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด

5. Prolactin และ Calcitonin มีรายงานว่า การเพิ่มระดับฮอร์โมนทั้งสองตัวนี้สามารถเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดได้แต่ไม่มีหลักฐานอย่างแน่ชัดในการควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus, DM)

โรคเบาหวานเป็นผลจากการที่ร่างกายขาดอินซูลินหรืออินซูลินทำงานได้น้อยลง อันเนื่องมาจากความผิดปกติของ insulin receptor ทำให้มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน ดังสรุปไว้ในรูปที่ 6.15 ผู้ป่วยจะมีระดับกลูโคสในเลือดสูง (hyperglycemia) เนื่องจากการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ตับ และเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้น้อยลง ประกอบกับเพิ่มการปล่อยกลูโคสออกสู่กระแสโลหิตซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้นกระบวนการ glycogenolysis และ gluconeogenesis เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นมากจนเกินความสามารถของท่อไตที่จะดูดกลับได้หมดก็จะออกมาทางปัสสาวะ (glycosuria) ร่วมกับสารในไตรเจน



รูปที่ 6.15 สรุปผลการขาดอินซูลินที่มีต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน
(จาก Tepperman, 1987)

และอิเล็กโตรไลต์ต่าง ๆ ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม เป็นต้น ทำให้ปัสสาวะมี osmotic pressure สูงจึงดึงน้ำออกมาในปัสสาวะมากทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะมากและบ่อย (polyuria) เมื่อปริมาณน้ำในร่างกายลดลงจึงรู้สึกกระหายน้ำและดื่มน้ำมากขึ้น (polydipsia) เพื่อทดแทนกับส่วนที่เสียไป การที่เซลล์ต่าง ๆ นำเอากลูโคสไปใช้ไม่ได้ก็เท่ากับเกิดการขาดอาหารจึงรู้สึกหิวบ่อยและรับประทานอาหาร (polyphagia) แต่น้ำหนักลด

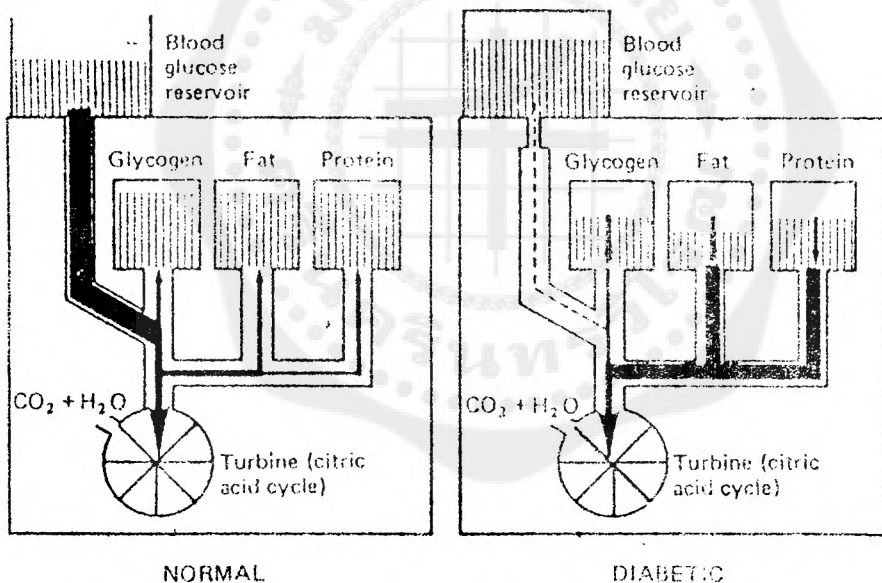
เมื่อเซลล์ต่าง ๆ ใช้พลังงานจากกลูโคสไม่ได้ ทำให้มีการสลายตัวจากไขมันและโปรตีน โปรตีนจะแตกตัวให้กรดอะมิโนเข้าสู่ TCA cycle เพื่อให้พลังงานตามกระบวนการ gluconeogenesis ส่วนการเผาผลาญไขมันจำนวนมากจะได้ acetyl CoA ซึ่งมากเกินไปจะเข้าสู่ TCA cycle ไม่ได้หมด เซลล์จึงเปลี่ยน acetyl CoA เป็น ketone bodies ทำให้สารคีโตนในเลือดสูงกว่าปกติ (ketonemia) เหลือออกมาในปัสสาวะ (ketonuria) ketone bodies ประกอบด้วย acetoacetate และ β -hydroxybutyrate มีสภาพเป็นกรด ถ้ามีปริมาณมากทำให้โลหิตมีภาวะเป็นกรด (diabetic ketoacidosis) ซึ่งเป็นพิษต่อสมอง ทำให้หมดความรู้สึก (coma) และเสียชีวิตได้

ชนิดของโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ

1. Juvenile-onset diabetes หรือ insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) หรือ type I diabetes เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน โดยพบประมาณร้อยละ 10 ของผู้ที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานทั้งหมด และมักพบในวัยเด็ก เกิดจากมีพยาธิสภาพหรือมีการทำลายตัวเซลล์ทำให้ไม่มีการหลั่งอินซูลินหรือหลั่งน้อยมาก อาจมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม การติดเชื้อไวรัสที่ Islets of Langerhans และ autoimmune disease ผู้ป่วยประเภทนี้มักจะมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีระดับกลูโคสในเลือดสูงมากกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ยังพบภาวะ ketoacidosis ร่วมด้วย การรักษาทำได้โดยการฉีดอินซูลิน

2. Maturity-onset diabetes หรือ non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) หรือ type II diabetes เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่งอินซูลิน พบได้ประมาณร้อยละ 90 และมักพบในผู้ใหญ่หลังอายุ 40 ปี เชื่อว่ามีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติ



รูปที่ 6.16 ผลของอินซูลินต่อการนำกลูโคสไปใช้ในการให้พลังงานของเซลล์กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่ออื่น ๆ ในภาวะปกติ (รูปซ้ายมือ) อินซูลินจะช่วยให้เซลล์นำกลูโคสในเลือดไปใช้ให้พลังงานได้ ส่วนที่เหลือจะถูกเก็บไว้ในเซลล์ในรูปของกลีโคเจน ไขมัน และโปรตีน เมื่อขาดอินซูลิน (รูปขวามือ) เซลล์ไม่สามารถจะนำกลูโคสในเลือดมาใช้ได้ จึงต้องใช้พลังงานจาก กลีโคเจน ไขมัน และโปรตีนแทน

(จาก Ganong, 1987)

ทองตัวรับอินซูลิน ซึ่งอาจผิดปกติทางปริมาณและคุณภาพ มีแอนติบอดีต่อตัวรับอินซูลิน หรืออาจจะมี การหลั่งอินซูลินที่มีลำดับของกรดอะมิโนผิดปกติทำให้การออกฤทธิ์ทางชีววิทยา (biological activity) ต่ำ ดังนั้นในบางกรณีผู้ป่วยอาจจะมีระดับอินซูลินในเลือดมากกว่าปกติ แต่ร่างกายเกิดการต่อต้านอินซูลินทำให้อินซูลินจำนวนมากไม่สามารถทำหน้าที่ลดระดับกลูโคสในเลือดให้เป็นปกติได้ ผู้ป่วยเบาหวาน type II นี้ส่วนใหญ่จะเป็นคนอ้วนหรือมีประวัติอ้วนมาก่อน Olefsky พบว่าจำนวน ตัวรับอินซูลินจะลดลงในคนอ้วนทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่ได้เป็นเบาหวาน อย่างไรก็ตามคนผอมที่เป็น เบาหวานจะมีจำนวนตัวรับอินซูลินน้อยกว่าคนผอมที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการลดน้ำหนักเชื่อว่าจะช่วยเพิ่มจำนวนตัวรับอินซูลินได้ นอกจากนี้การเปลี่ยนให้กลูโคส สูงอยู่เป็นเวลานานจะทำให้เซลล์เบต้าถูกกระตุ้นจนหมดสมรรถภาพ (exhaustion) ได้ ทำให้มี ระดับอินซูลินน้อยลง เบาหวานชนิดนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ จากการพบว่าคู่แฝดที่เกิด จากไข่ใบเดียวกันเมื่อคนหนึ่งเป็นเบาหวานหลังอายุ 45 ปี อีกคนหนึ่งจะมีโอกาสเป็นเบาหวานชนิด เดียวกันได้ถึง 90 % ในเวลา 4 ปี

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ส่วนใหญ่ไม่ต้องพึ่งพาอินซูลินเพื่อค่าจุนชีพ จึงรักษาโดยการให้กินยาที่มี ฤทธิ์ในการลดระดับกลูโคสในเลือด (hypoglycemic agent) เช่น sulfonylureas ในรายที่ ให้ยาแล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ จึงมักให้ฉีดอินซูลินร่วมด้วย

การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

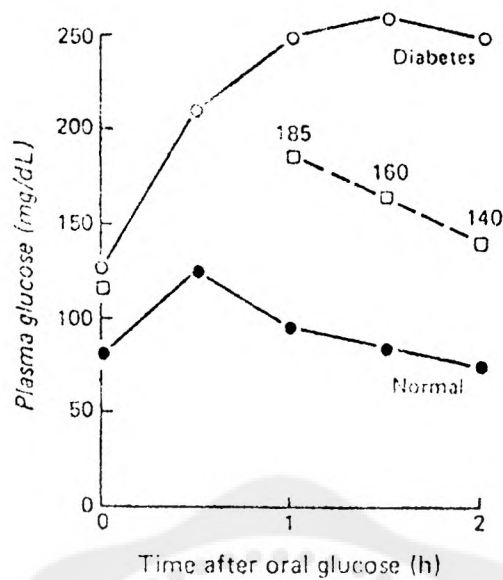
การวินิจฉัยโรคเบาหวาน ทำได้โดยการซักประวัติ สอบถามอาการผู้ป่วยร่วมกับผลตรวจจาก ห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจระดับกลูโคสในเลือดและปัสสาวะ การตรวจหาสารคีโตนในปัสสาวะ และการทดสอบความทนทานต่อกลูโคส เป็นต้น ซึ่งการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีนี้ยังช่วยในการติดตามและควบคุมโรคเบาหวานด้วย ซึ่งมีรายการตรวจดังต่อไปนี้

1. การตรวจกลูโคสในเลือด ผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับกลูโคสในเลือดสูงกว่าปกติมาก (hyperglycemia) คือมีค่าประมาณ 180 - 200 มิลลิกรัม % มักพบร่วมกับกลูโคสในปัสสาวะ (glycosuria) การตรวจกลูโคสในเลือดมีหลายแบบ เช่น

- Fasting blood glucose (FBS) เป็นการตรวจกลูโคสในเลือดหลังจากงดอาหาร เป็นเวลาอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง ถ้าตรวจพบระดับกลูโคสในเลือดสูงกว่า 140 มิลลิกรัม % จะบ่งชี้ถึงโรคเบาหวาน

- Two-hour postprandial glucose (2 hr pp) เป็นการตรวจกลูโคสในเลือด หลังรับประทานอาหารแล้ว 2 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคเบาหวานได้มากกว่าการ ตรวจ FBS หากพบระดับกลูโคสในเลือด 200 มิลลิกรัม % หรือมากกว่า บ่งชี้ว่าเป็นโรคเบาหวานค่อนข้างแน่นอน

- Oral glucose tolerance test (GTT) เป็นกระบวนการตรวจกลูโคสในเลือด



รูปที่ 6.17 การทดสอบความทนทานต่อกลูโคส (Glucose Tolerance Test, GTT) ในผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับคนปกติ หลังจากให้กลูโคส 40 กรัมต่อพื้นที่ผิวหนังตารางเมตร ในคนปกติค่ากลูโคสในเลือดจะลดลงสู่ระดับปกติภายในเวลา 2 ชั่วโมง ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานระดับกลูโคสในเลือดจะสูงกว่า 115, 185, 160 และ 140 มิลลิกรัม % ที่เวลา 0, 1, 1.5 และ 2 ชั่วโมงหลังจากให้กลูโคสดตามลำดับ (เป็นค่ามาตรฐานของ American Diabetes Association Standards)

(จาก Ganong, 1987)

ก่อนและหลังจากให้ผู้ป่วยดื่มสารละลายกลูโคสตามขนาดที่มาตรฐานกำหนด (รูปที่ 6.17) มีปัจจัยหลายอย่างที่รบกวนการตรวจ GTT ได้ เช่น ท่าทาง การสูบบุหรี่ การดื่มกาแฟ เวลาที่ทำการตรวจ และการทำกิจกรรม เป็นต้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องควบคุมปัจจัยเหล่านี้ให้ดี มิฉะนั้นจะทำให้ผลการตรวจผิดพลาดได้ เช่น ให้งดยาประเภทที่รบกวนการทดสอบ ควบคุมอาหาร และกิจกรรมก่อนมาทำการทดสอบเป็นเวลา 3 วัน ให้งดอาหารก่อนมาทดสอบนาน 10-16 ชั่วโมง เป็นต้น ถึงแม้ว่าการตรวจโดยวิธีนี้จะวินิจฉัยโรคเบาหวานได้อย่างแม่นยำก็ตาม แต่กระบวนการตรวจค่อนข้างยุ่งยาก ดังนั้นหากผู้ป่วยมีระดับกลูโคสในเลือดผิดปกติเห็นได้ชัดเจนจากการตรวจโดยวิธี 2 วิธีแรก ร่วมกับอาการทางคลินิกก็ไม่ต้องทำการทดสอบ GTT

การตรวจระดับกลูโคสในเลือด มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและติดตามผลการควบคุมระดับกลูโคสในเลือดเป็นระยะ ๆ แต่ไม่สามารถบ่งบอกภาวะการควบคุมโรคเบาหวานระหว่างวัน หลาย ๆ วัน หรือระหว่างสัปดาห์ จึงมีผู้นำการตรวจ protein glycation มาใช้ติดตามการควบคุมโรคเบาหวานระยะยาว

2. Protein glycation เป็นการตรวจหาระดับ glycated protein จากการที่ aldose สามารถทำปฏิกิริยากับ free amine group ของโปรตีน แล้วนำไปสู่การสร้าง glycated protein เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมีระดับกลูโคสในเลือดสูงกว่าปกติ กลูโคสจึงจับตัวกับโปรตีนทำให้ระดับ glycated protein สูงขึ้น glycated protein ที่นิยมตรวจวัดกันคือ glycated hemoglobin ซึ่งจะให้ความสัมพันธ์กับระดับกลูโคสตลอดช่วงเวลา 2-3 เดือนก่อนมาทดสอบ และ glycated protein ที่เรียกว่า fructosamine ซึ่งจะติดตามการควบคุมโรคเบาหวานในช่วง 2-3 สัปดาห์

3. อินซูลิน ผู้ป่วยเบาหวานจะมีการหลั่งอินซูลินน้อยกว่าปกติ

4. ไลปิด ผู้ป่วยเบาหวานจะมีไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) โดยมีระดับ cholesterol, VLDL, triglyceride ในเลือดสูงกว่าปกติ

5. Ketones ผู้ป่วยเบาหวานจะมี ketone bodies สูง ซึ่งเป็นผลมาจากการที่นำไขมันมาใช้สร้างพลังงานแทนกลูโคส ketone bodies ที่เกิดขึ้นจะมีมากเกินไปร่างกายสามารถจะนำไป metabolized ได้ จึงตรวจพบ ketone bodies ในเลือด (ketonemia) และในปัสสาวะ (ketouria) การพบ ketone bodies ในเลือดสูงจะบ่งชี้ถึงสภาวะ ketoacidosis

6. การตรวจอื่น ๆ เช่น pH, HCO_3^- , BUN, โซเดียม และโพแทสเซียม เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่ต้องได้รับการดูแลรักษา และติดตามผลการรักษาโดยแพทย์อย่างสม่ำเสมอ มิฉะนั้นจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจถึงตายได้ ภาวะแทรกซ้อนอาจจะเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันจากการที่มีระดับกลูโคสในเลือดและปัสสาวะสูง เมื่อปัสสาวะมาก มีอาการขาดน้ำ มีการสร้าง ketone มาก ทำให้เกิดภาวะกรดเกิน (ketoacidosis) หายใจเหนื่อยหอบลึก มีการสูญเสีย ketone ออกมาในปัสสาวะซึ่งจะดึงโซเดียมและโพแทสเซียมออกนอกมาด้วย เกิดภาวะ electrolyte imbalance หากไม่ได้รับการรักษา ภาวะ ketoacidosis อย่างรุนแรงร่วมกับการขาดน้ำ อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ภาวะแทรกซ้อนแบบเรื้อรัง จะมีการเปลี่ยนแปลงแบบค่อยเป็นค่อยไปอาจใช้เวลานานเป็นปี และทำให้ผู้ป่วยมีอาการลดลง การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเชื่อว่าเป็นผลมาจากการใช้กลูโคสมากเกินไปของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ไม่ต้องพึ่งพาอินซูลินในการขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์ การเพิ่มระดับกลูโคสภายในเซลล์เป็นเวลานาน จะทำให้เซลล์มีการใช้กลูโคสมากเกินไปจนพาสัยสภาพได้ ตัวอย่างเช่น มีการเกิด glycosylation ของโปรตีนจำนวนมากรวมทั้ง hemoglobin และ α -crystallin มองเลนส์ตา การเกิด glycosylation ของ hemoglobin จะทำให้จับ O_2 ได้น้อยลง การเกิด glycosylation ของ α -crystallin จะทำให้เกิดต้อ (cataract) ได้ นอกจากนี้การสร้างสารเชิงซ้อนระหว่างโปรตีนกับกลูโคส (glucosamine-protein complex) ทำให้มีการ

เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของระบบหลอดเลือด โดยมักจะพบหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) ทำให้เลือดไปหล่อเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญได้น้อยลง เช่น สมอง หัวใจ ไต และตา เป็นต้น สำหรับที่ retina ของตาจะทำให้เกิด diabetic retinopathy ซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายหลอดเลือดที่มาเลี้ยง retina จนในที่สุดอาจทำให้ตาบอดได้ ที่ไตจะทำให้เกิด diabetic nephropathy ซึ่งมีหลักฐานว่าเกิดจาก glycosylation ของ collagen เพิ่มมากขึ้นจนเกิดการหนาตัวของ basement membrane ซึ่งทำให้ไตสูญเสียหน้าที่ในการกรอง

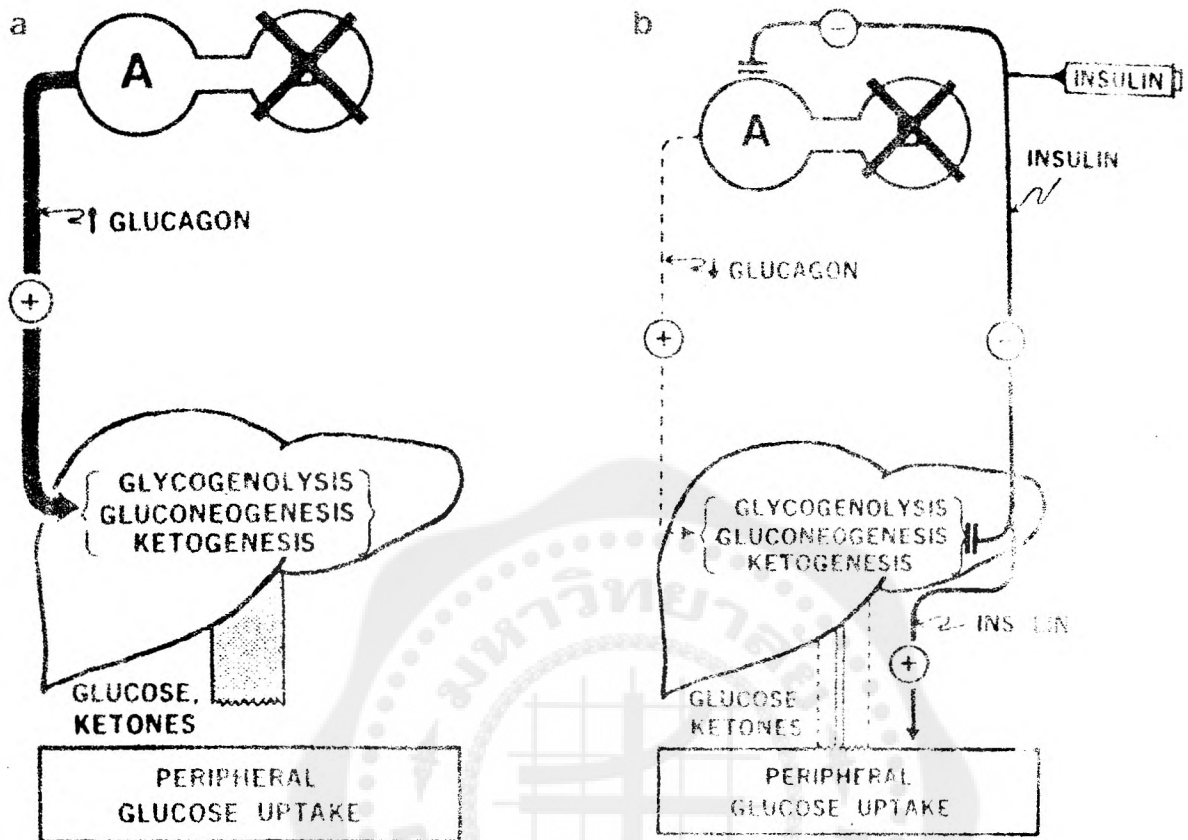
การมีระดับกลูโคสในเซลล์สูงจะทำให้กลูโคสถูกเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ sorbitol pathway เพื่อนำไปสร้าง fructose การสะสมของ sorbitol และ fructose ซึ่งเป็นสารบวมน้ำจะทำให้เกิด osmotic damage ส่งผลให้ตาช้ำและบวม และมีการทำลายเส้นประสาท (peripheral neuropathy) ทำให้สูญเสียความรู้สึกตามปลายมือปลายเท้า

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและกลูคากรอน

เป็นที่ยอมรับกันว่าโรคเบาหวานชนิด IDDM (type I diabetes) เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของฮอร์โมนสองตัว (bihormonal abnormality) กล่าวคือมีการขาดอินซูลินร่วมกับภาวะระดับกลูคากรอนในเลือดสูง (hyperglucagonemia) การเพิ่มระดับกลูคากรอนเป็นผลมาจากการขาดอินซูลินเนื่องจากอินซูลินมีผลยับยั้งการหลั่งกลูคากรอน โดยการควบคุมผ่านทาง paracrine และ gap junction ดังกล่าวมาแล้ว (รูปที่ 6.13) การขาดอินซูลินจะกระทบกระเทือนต่อการใช้อินซูลินของเนื้อเยื่อที่พึ่งพาอินซูลิน (insulin sensitive tissues) และส่งเสริมกระบวนการ proteolysis และ lipolysis จากกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน การเพิ่มระดับกลูคากรอนจะมีผลโดยตรงต่อตับกระตุ้นกระบวนการ glycogenolysis, gluconeogenesis และ ketogenesis ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้น เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดอินซูลินชนิดเชษจะทำให้ระดับกลูคากรอนลดต่ำลง พร้อม ๆ กับระดับกลูโคสในเลือด ซึ่งเป็นผลจากการสร้างกลูโคสในตับและเพิ่มการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อและเซลล์ต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 6.18 เมื่อระดับกลูโคสลดลงอยู่ในช่วงปกติการหลั่งกลูคากรอนจะน้อยมากหรือไม่สามารถจะตรวจได้

อย่างไรก็ตามการฉีดอินซูลินเข้าไปในร่างกายมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะระดับกลูโคสในเลือดต่ำ (hypoglycemia) เนื่องจากระดับอินซูลินในร่างกายไม่ได้ถูกควบคุมเหมือนในคนปกติ ในระหว่างที่มีการยับยั้งการหลั่งกลูคากรอน การสร้างกลูโคสจะลดลงอย่างมาก รวมทั้งอินซูลินยังมีผลยับยั้งกระบวนการ lipolysis ทำให้ลดกรดไขมันที่สามารถนำไปใช้เป็นพลังงานแก่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายและเป็นสารที่ใช้ในกระบวนการ ketogenesis ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานจึงมีแนวโน้มที่จะเกิดอาการแสดงทางระบบประสาทอันเนื่องมาจากระดับกลูโคสในเลือดต่ำได้

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ยังมีรายงานเกี่ยวกับระดับกลูคากรอนในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของกลูโคส กล่าวคือในภาวะ ketoacidosis ระดับกลูโคสที่สูงขึ้นอย่างผิดปกติ



รูปที่ 6.18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอินซูลินและกลูคากอนในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 1DDM ในสภาวะพัก (a) เมื่อเซลล์เบต้าไม่ทำงานจะขาดตัวช่วยกลูโคสและกลูคากอนไปยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ทำให้เพิ่มระดับกลูคากอนในเลือดไปกระตุ้นการสร้างกลูโคสและคีโตนในตับ (b) การมีอินซูลินจะช่วยลดการหลั่งกลูคากอนและมีผลยับยั้งการสร้างกลูโคสและคีโตนในตับด้วย ำ กับเพิ่มการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์และเนื้อเยื่อต่าง ๆ (จาก Unger, 1980)

ไม่สามารถจะยับยั้งการหลั่งกลูคากอนได้ และกลูโคสที่ได้นี้ผู้ป่วยเบาหวานสามารถยับยั้งการหลั่งกลูคากอนได้ช้ากว่าปกติ นอกจากนี้จากการฉีดกรดอะมิโน arginine พบว่าระดับกลูคากอนในผู้ป่วยเบาหวานสูงกว่าปกติ

ภาวะอินซูลินเกิน (Hyperinsulinism)

เป็นภาวะที่มีการหลั่งอินซูลินออกมามากกว่าปกติ มีสาเหตุมาจากเนื้องอกของ β cell (insulinoma) มีผลทำให้เนื้อเยื่อต่าง ๆ ใช้และเก็บกลูโคสได้มากขึ้นจนเกิดภาวะ hypo-

glycemia การที่ระดับกลูโคสในเลือดต่ำทำให้สมองซึ่งใช้กลูโคสเพียงอย่างเดียวในการให้พลังงานด้วยอัตราค่อนข้างสูง (ยกเว้นเมื่ออดอาหารเป็นเวลานาน) ได้รับความกระทบกระเทือนโดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองส่วน cortex ซึ่งเป็นส่วนที่มีเมตาบอลิซึมสูง ผู้ป่วยจะมีอาการสับสน (confuse) อ่อนเพลีย มึนงง (dizziness) และหิว ถ้าระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำมากจะตามมาด้วยอาการชักและโคม่าในที่สุด และถ้าไม่ได้รับการช่วยเหลือจะไม่สามารถแก้ไขอาการดังกล่าวให้กลับคืนสภาพปกติได้ (irreversible changes) ผู้ป่วยจะเสียชีวิตได้เนื่องจากระบบควบคุมการหายใจถูกกด นอกจากภาวะ hypoglycemia ยังมีผลมากในการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ให้หลั่ง catecholamines โดยเฉพาะ epinephrine จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการมือสั่น (tremor) หัวใจเต้นเร็วและแรงจนรู้สึกได้ชัด (palpitations) เหงื่อออก วิตกกังวล และตกใจง่าย



ตำราและเอกสารอ้างอิง

- Ganong, W.F. Review of Medical Physiology. 13th edi., U.S.A. : Lange Medical Publications, 1987.
- Guyton, A.C. Textbook of Medical Physiology. 8th edi., U.S.A. : W.B. Saunders Co., 1991.
- Foster, W. Williams Textbook of Endocrinology. 7th edi., U.S.A. : W.B. Saunders Co., 1985.
- Kahn, C.R. The Molecular Mechanism of Insulin Action. *Ann Rev Med.* Vol 36, 429-51, 1985.
- Lolekha, P. Clinical Chemistry Analyses for Diagnoses, Monitoring, Control and Treatment of Diabetes Mellitus. *J Med Tech Assoc. Thailand.* Vol 18, No. 2, June 1990.
- Mazzaferri, E.L. Textbook of Endocrinology. 3rd edi., U.S.A. : Medical Examination Publishing Co., 1985.
- Mountcastle, V.B. Medical Physiology. vol 2, 14th edi., U.S.A. : The C.V. Mosby Co., 1980.
- O'Riordan, J.L.H., Malan P.G. and Gould R.P. Essentials of Endocrinology. Singapore : Blackwell Scientific Publications, 1982.
- Rhoades, R and Pflanzer, R. Human Physiology. U.S.A. : Saunders College Publishing, 1989.
- Tepperman, J. and Tepperman, H.M. Metabolic and Endocrine Physiology. 5th edi., U.S.A. : Year Book Medical Publishers Inc., 1987.
- Unger, R.H. Insulin-Glucagon Relationships in the Defence Against Hypoglycemia. *Diabetes*, Vol 32, No 6, 1983.
- Unger, R.H. The Milieu Interieur and the Islets of Langerhans. *Diabetologia.* Vol 20, 1981.
- West, J.B. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. 11th edi., U.S.A. : Williams & Wilkins, 1985.

ดรรชนี

ก	ผลทางสรีรวิทยา 153
กรดไขมัน 143-144, 146, 149, 153, 161, 168	กลูคาگونในเลือดสูง 168
กรดซัลฟิวริก 62	กลูโคส 123, 137, 149, 154, 160-161
กรดอะมิโน คู สอร์โมน	การขนส่ง 144, 146-147, 149, 158, 162, 167
การขนส่ง 146-147	การใช้ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ 156, 161-162, 167-169
กระดูก 76-77, 86	การดูดซึมจากลำไส้ 162
การเจริญเติบโต 104, 125, 147	กลูโคสในปัสสาวะ 137, 167
การทำลาย 77, 80-81, 84, 89, 91, 97, 103-104	กลูโคสในเลือดต่ำ 137-138, 154-156, 158, 162, 168, 170
การสร้าง 80-81, 91, 97, 104-105, 125	กลูโคสในเลือดสูง 137, 144, 153, 156, 161-162, 164, 167-168
แกนสารอินทรีย์ 79, 81	กลูโคโรไซด์ 17, 61
โครงสร้าง 79	กาแลคโตส 123
เซลล์กระดูก 80, 84	การขับน้ำนม 47
แร่ธาตุ 79, 84, 97	การขาดประจำเดือน 44
ส่วนประกอบ 79	การเจริญเติบโต 124-125
หน้าที่ 79	การคลอด 47, 48, 63
กระดูกพู่ 65, 89, 104	การควบคุมโดยระบบป้อนกลับ 9, 45
กระดูกหัก 91	แบบยับยั้ง 9, 10, 24, 39, 40
กระดูกอ่อน 89, 94, 100, 125	แบบเสริม 9, 12, 24, 39, 47, 48
กล้ามเนื้อหดเกร็ง 75, 88	การดูดนม 37
กล้ามเนื้ออ่อนแรง 91, 100	การตกไข่ 26, 37, 39, 40
กลูคโคคอร์ติคอยด์ 5, 20, 52	การตรวจกลูโคสในเลือด 165-166
กลูคาگون 27, 65, 138, 151-152, 160, 168	การตั้งครรภ์ 118
กลไกการออกฤทธิ์ 155	การเติมฟอสเฟต 147
การควบคุมการหลั่ง 154-155	การทดสอบความทนทานต่อกลูโคส 165-166
การทำลายฤทธิ์ 154	การมีน้ำนมไหล 44
ความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน 168	การวัดปริมาณของฮอร์โมน 18
ความสัมพันธ์กับอินซูลิน 156-158	ชีวภาพและอิมมูน
โครงสร้าง 151-152	
ตัวรับ 155	

การสลายกระดูก 125
 การสลายไกลโคเจน 123
 การสลายไขมัน 31, 123, 144
 การสลายโปรตีน 124, 146
 การสลายพลังงาน 61, 62
 การสะสมพลังงาน 61
 การสังเคราะห์กรดไขมัน 144, 146
 การสังเคราะห์กลูโคส 123, 144, 153
 การสังเคราะห์ไกลโคเจน 123
 การสังเคราะห์โปรตีน 124, 146, 149
 การสร้างอสุจิ 39, 44
 การหลั่งน้ำนม 31, 36, 47, 63
 การให้นม 36
 กาสตริน 6, 27
 กินจ 137
 แกรนูโลซา 39
 โกรทฮอร์โมน 3
 ไกลโคเจน 31, 61, 71

ข

ขาดน้ำ 138, 167
 ขาดอาหาร 100, 163
 ข้อมือองออกมาเกินไป 75
 ไขมันในเลือดสูง 167

ค

คลอไรด์ 91
 ความดันเลือดต่ำ 138
 ความยินยอม 13
 ความพิการทางพันธุกรรม 18

คอนจูเกชัน 17, 61
 คอร์ติซอล 3, 41, 54, 60, 62, 65, 87
 คอร์ปัสลูเตียม 39
 คอหอยพอก 117, 130
 เครียด 121, 151, 157
 แคททีโคลามีน 4
 แคลซิโทนิน 5, 74, 87, 90, 100
 กลไกการออกฤทธิ์ 92
 การควบคุมการหลั่ง 93
 ความผิดปกติ 93
 โครงสร้าง การสังเคราะห์ และการหลั่ง 90
 ผลทางสรีรวิทยา 91
 แคลเซียม 13, 62, 74, 79, 81, 84, 86, 88, 100, 147
 การกระจายตัว 74-76
 การควบคุม 100
 การดูดกลับที่ท่อไต 76-77, 89, 91, 97, 100
 การดูดซึมที่ลำไส้ 76, 84, 86, 88-89, 97, 104
 ความเข้มข้น 74
 ความสำคัญ 75
 เมตาบอลิซึม 76, 86
 แคลเซียมในปัสสาวะสูง 89
 แคลเซียมในเลือดต่ำ 75, 86, 89, 99-100, 102
 แคลเซียมในเลือดสูง 87-89, 93, 102
 แคลเซียมอิสระ 141
 ความเป็นกรดต่าง 76
 พลาสมาโปรตีน 76
 โครแมฟฟินเซลล์ 53
 โคลิซิสโตคินิน 3
 โคลเลสเตอรอล 3, 7, 54
 ไคนิน 62

- ซ
- ซิลเฟต 17,61
- ซีลิติน 3,6,27
- ซีเปปไทด์ 141
- เซลล์เบต้า 41,149,158,164
- โซมาโตสแตติน 158-159,161
- การควบคุมการหลั่ง 160
- โครงสร้าง 159
- ผลทางสรีรวิทยา 159-160
- เซอร์โคไลเซลล์ 40
- โซเลียม 79,36,91,115,123,163,167
- โซมาโตมีด 32
- ค
- โคปามิน 4,25
- ค
- คาโปน 130
- คอมมิชชั่น 88,90-91,93,104,108-109, 114-115,117,120-123,127,130,132-134,162
- กายวิภาคศาสตร์และสัตววิทยา 108-110
- การทำงาน 120
- การทดสอบการทำงาน 130-134
- วิวัฒนาการ 90
- มะเร็ง 91,132
- คอมมิชชั่นเป็นพิษ 117
- คอมมิชชั่น 63
- คอมมิชชั่น 82,84,87,89,100,109
- ความผิดปกติในการหลั่ง 88
- เนื้องอกหรือมะเร็ง 89
- คอมมิชชั่น 2,5,23,29
- คอมมิชชั่น 3,5,138,126,138
- คอมมิชชั่น 5,51,64
- คอมมิชชั่น 3,5,41,51,53,64,104
- คอมมิชชั่น 5,53,67
- คอมมิชชั่น 6,23,63
- คอมมิชชั่น 6
- คอมมิชชั่น 24,26,28,29,118,132,158
- ส่วนหน้า 5,28,29,104,120,127
- ส่วนหลัง 5,29,44
- ทางเดินอาหาร 6
- คอมมิชชั่น 5,37
- คอมมิชชั่น 5
- ไต 5
- รก 3,5,39,47,63
- รังไข่ 3,5
- อวัยวะ 3,5
- คอ 168
- ตัดคอมมิชชั่น 125
- ตัวพา 9,12,44,45,144,147
- ตัวรับ 3,9,17,71,147
- ก
- ถุงเก็บน้ำนม 47
- ถุงเก็บฮอร์โมน 8,31,53
- ถุงน้ำดี 3

ก

ทรานซ์คอร์ดิน 60
 เทสโทสเตอโรน 4, 26, 39, 40
 ไทโมซิน 6
 ไทโรซีน 7, 67, 69

ข

ขั้วรอกซิน 37, 38, 93
 ขั้วรอยด์ฮอร์โมน 3, 4, 7, 8, 12, 17, 25, 38,
 104, 108, 113-114, 118, 125
 กลไกการออกฤทธิ์ 122
 การเก็บสะสม 116
 การขนส่ง 117
 การควบคุมการสร้างและการหลั่ง 120
 การสร้างและการหลั่ง 110, 116, 128,
 130, 132
 การสังเคราะห์ 114-117
 ความเข้มข้น 118
 เมตาบอลิซึม 119
 ผลทางสรีรวิทยา 123
 ภาวะเกิน 125, 127
 ภาวะขาด 124-125, 126-127, 132-133
 ขั้วโรโกลบูลิน 7, 38
 กีคาเซลล์ 69

ค

คอร์ติโคสเตียรอยด์ 5
 เนื้อเยื่อเป้าหมาย 3

บ

เบาจัด 48
 เบาหวาน 71, 147, 156, 162
 การวินิจฉัย 165-167
 ความสัมพันธ์กับกลูคากอน 168
 ชนิดของเบาหวาน 164-165
 ภาวะแทรกซ้อน 167-168
 ไบคาร์บอเนตไอออน 86

ป

ปัญญาอ่อน 108, 125, 127
 ปัสสาวะมาก 137, 163, 167
 เปนินโนโลน 7
 เปปไทด์และโปรตีนฮอร์โมน ดู ฮอร์โมน
 โปตัสเซียม 91, 123, 147, 163, 167
 โปตัสเซียมในเลือดต่ำ 147
 โพรเจสเตอโรน 3, 5, 7, 39, 40, 42, 54
 โพรแลกติน 27, 31, 44
 โพรอินซูลิน 139-141

ผ

ผู้สูงอายุ 2
 ผู้สูงอายุที่หนึ่ง 13
 ผู้สูงอายุที่สอง 13, 15

พ

พรีอัลบูมิน 12
 พาราไทรโมน 5

พาราไธรอสต์อีอาร์โมน 82,74,100

กลไกการออกฤทธิ์ 86

การควบคุมการหลั่ง 86

ความผิดปกติ 88

โครงสร้าง การสังเคราะห์ การหลั่ง 82-84

ชนิดของเซลล์ 82

ผลทางสรีรวิทยา 84-86

พันธุกรรม 88,130,164-165

ฟ

ฟอสโฟลิเปด 7,38

ฟอสโฟลิปิด 13

ฟอสฟอรัส 78

ฟอสเฟต 76,78-79,81,84,147

การดูดกลับที่ท่อไต 78,84,91,97

การดูดซึมที่ลำไส้ 78,86,97,103-104

เกลืออนินทรีย์ 78

ความเข้มข้น 78

เมตาบอลิซึม 78,86

ฟอสเฟตในเลือดต่ำ 89,99-100,103

ฟอสเฟตในเลือดสูง 88,99,103

ภ

ภาวะกรดเกิน 167

ภาวะอินซูลินเกิน 169-170

ม

มดลูก 47,48

เม็ดสี 41

มิเนอราโลคอร์ติคอยด์ 5,41,52

เมตาบอลิซึม 110,124

ไขมัน 108,123,143-144,147,162

คาร์โบไฮเดรต 108,123,138,143-144,

147,151,159,161-162

โปรตีน 143,147,162

วิตามิน 124

เมลาโตนิน 6

เมลานิน 41

แมกนีเซียม 79,86-87,91,97,147

โมทีลิตี 27

ย

ยาค้านไธรอสต์ 127,130

ร

รก ดู ต่อมไร้ท่อ

รอบประจำเดือน 26,39

ระบบต่อมไร้ท่อ 2

ระบบประสาท 2,8,25

ส่วนกลาง 23-25,27

อัตโนมิติ 9

ซิมพาเทติก 38,53,57,68,70

พาราซิมพาเทติก

ระบบย่อยอาหาร 27

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน 41

ร่างกายเตี้ยแคระ 108,127

เรนิน 5,27,64

ล

เลือดเป็นกรด 138,146,163

แลคเตท 62

ลำไส้ 76

ลำไส้เล็ก 3

ว

วัยหมดประจำเดือน 39

วาโซเพรสซิน 3,5

วิตามินดี 74,78,86,88-89,94,100

กลไกการออกฤทธิ์ 97-98

การขนส่งในเลือด 94

การควบคุมการหลั่ง 98

การดูดซึมที่ลำไส้ 94

ความเข้มข้น 94-95

ความต้องการ 94

ความผิดปกติ 100

โครงสร้าง การสังเคราะห์ 94

ภาวะขาด 97,100

เมตาบอลิซึม 94

ผลทางสรีรวิทยา 97-98

ส

สเตียรอยด์ฮอร์โมน ดู ฮอร์โมน

สมดุลไนโตรเจน 124

สมรรถภาพทางเพศ 44

สมองขาดเลือด 138

สมองใหญ่ 125

สารคีโตน 163,165

สารลดแรงตึงผิว 63

สารสื่อประสาท 24,25,33,75

ห

หายใจหอบ 138

หลอดเลือดแข็งตัว 168

หิวน้ำบ่อ 137

อ

อดอาหาร 119,152,156-157,161-162,

170

ออกกำลังกาย 161,165

ออกซิโตซิน 3,5,47,48

ออสโมซิส 63

ออสโมลาลิตี 45

อะซิติลโคลีน 3

อินซูลิน 3,5,27,32,,33,41,63,123,138-

139,153,155,161,167-168

กลไกการออกฤทธิ์ 147-149

การขนส่ง 142

การควบคุมการหลั่ง 149-151

การสังเคราะห์ การเก็บ และการหลั่งอินซูลิน

142-149

การทำลายฤทธิ์ 141

ความสัมพันธ์กับกลูคาгон 156

โครงสร้าง 139

ตัวรับ 147,149,165

ผลทางสรีรวิทยา 143-147

ภาวะขาด 144,146

อินซูลินเกิน 169

- อินซูลิน 40
 อีพินเฟริน 5
 เอกซ์ไซไซโตซิส 8
 เอดรีนาลีน 4
 เอ็นเตอโรนกลูคาگون 27
 เอมีนฮอร์โมน ^{ดู} ฮอร์โมน
 เอริโทรพอยเอติน 5
 เอสโตรเจน 3, 5, 27, 38-40, 42, 64, 65
 แอนโดรเจน 18, 64
 แอลโดสเตอรอน 41, 52, 54, 57, 59, 60, 63, 64
 อัตราการใช้ออกซิเจน 123
 อัตราการผลิตความร้อน 108, 123
 อัณฑะ ^{ดู} ฮอร์โมน
 อัลบูมิน 12, 60
 ไอโอดีน 110-114
 ความต้องการ 113
 ภาวะขาด 115, 127, 130
 เมตาบอลิซึม 113, 130
 ไอโอโดล 113, 117
 การเก็บสะสม 115
 การขนส่ง 114, 117, 122
 ความเข้มข้น 115
 สารยับยั้ง 115
 ไอโอโดลในเลือดต่ำ 115, 130
 ไอโอโดลในเลือดสูง 137, 162
- ทั่วไป 3
 โปรตีนและเปปไทด์ 3, 12, 13
 สเตียรอยด์ 3, 12, 13, 17, 20, 51, 53
 องค์ประกอบของกรดอะมิโนหรือเอมีน 4, 17
 การสังเคราะห์และการเก็บ 6
 การหลั่ง 8
 การแพร่ 8
 เอกซ์ไซไซโตซิส 8
 ความผิดปกติ 7, 17
 ฮอร์โมนเพศ 5, 65
 ฮอร์โมนระบบทางเดินอาหาร 93, 149, 155, 158, 160-161
 ฮีสตามีน 62
 ไฮโดรเจนไอออน 86
 ไฮโปทาลามัส 23-25, 28, 29, 35, 48, 127, 132

ฮ

ฮอร์โมน 2, 25

ประเภท 3

เฉพาะที่ 3

INDEX

A

A cells *See* Alpha cells
 Acetylcholine 3,26,48,69,151,160
 Acetyl CoA 144,146,163
 Acidophil 29-31,43
 Acidosis
 hyperchloremic 86
 Acromegaly 25,44,104,118
 Adenohypophysis
 See Pituitary gland
 Addison's disease 41,64
 Adenylate cyclase 13,38,86-88,92,
 141,147,155
 Adipose tissue 144
 Adrenal *See* Endocrine gland
 Adrenal medulla
 See Endocrine gland
 Adrenaline *See* Epinephrine
 Adrenergic 33,156
 α -Adrenergic receptor 160-161
 β -Adrenergic receptor 87,93,125,
 151,160-161
 Adrenocortical hormone
 See Corticosteroid
 Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
 5,30,40,41,60,64
 Adrenogenital syndrome 64,66
 Albright's hereditary osteodys-
 trophy 88
 Albumin 12,60,76

Aldosterone 41,52,54
 Aliphatic α -amino group 4
 Alkaline phosphatase 97
 Alpha cells (α cells) 138,158
 Alveolar 47
 Amine hormone *See* Hormone
 Anabolic effect 17,61
 Androgens 66,104,118
 Angiotensin 46,57,59,60
 Anterior pituitary gland 108
 Antidiuretic hormone (ADH) 5,44-
 46,48,56,63
 Antithyroid drug 115-117
 Atherosclerosis 168
 Autoimmune disease 127,130,164
 Autoimmunity 64
 Autophosphorylation 147
 Autoregulation
 of thyroid gland 122

B

B cells *See* Beta cells
 Bartter's syndrome 64
 Basal metabolic rate (BMR) 123,134
 Basophil 29,30,42
 Beta-cell (β -cell) 41,44,138,141,
 158
 Beta-endorphin 156
 Bioassay 18
 Bone

- cells 80,86
 demineralization 125
 exchangeable reservoir 77,80
 fluid 80,86
 ground substance 79-80
 mass 104
 mineral 84,79,89,91,100
 mineralization 97,100
 non-exchangeable reservoir 77,80
 organic matrix 79,81,84,89,91,
 100
 remodeling 80,93,97
 resorption 89,91,96
 turnover rate 91
 BMR *See* Basal metabolic rate
 Bromide 115
 Bromocriptin 48

 C

 C cells *See* Parafollicular cells
 CaATPase 97
 Calcitonin (CT) 5,74,90-94,100,102,
 104,110,162
 Calcium (Ca^{2+}) 8,13-15,45,59,76-77
 Calcium binding protein 91,97
 Calmodulin 14,141
 cAMP *See* Cyclic AMP
 Canaliculi 80
 Carotene 124
 Carrier protein 12,44
 Catabolic effect 17,61,62
 Catabolism 123
 Catecholamines 4,7,8,12,42,62,67-
 71,124-125,151,155,161,170
 Catechol-o-methyl transferase
 (COMT) 70
 CCK *See* Cholecystokinin
 Chief cell 82
 Cholecalciferol 94,99
 Cholecystokinin 3,6,27,93,158,160
 Cholesterol 3,124,167
 Cholinergic neuron 67
 Cholinergic pathway 156
 Chondrocyte 33
 Choroid plexus 115
 Chromaffin cell 53,67,69,71
 Chromaffin granule 67,69
 Chromophobe 29
 Chvostek's sign 88
 Chylomicrons 94,144
 Ciliary body 115
 Collagen 33,79-80,104
 Colloid 110,114,117,123
 Congenital adrenal hyperplasia 17
 Congenital goiter 17,61
 Conjugation 17,20
 Conn's syndrome 64
 Connecting peptide (C peptide) 141
 Corpus luteum 39
 Corticosteroid 36,53,54,57,60,61,
 64
 Corticosteroid binding globulin
 (CBG) 60

Corticosterone 104
 Corticotroph 30,40
 Corticotrophin releasing hormone
 (CRH) *See* Hypothalamic hormone
 Cortisol 3,54,100,118,156,162
 Cretinism 127
 CT *See* Calcitonin
 Cushing's syndrome 44,64,65,104,
 162
 Cyclic AMP (cAMP) 8,13,14,27,31,
 38,86,88,92,105,122,141,147,150-
 151,155
 Cyclic GMP (CGMP) 33
 Cytoplasmic process 80
 Cytosolic receptor 16,97

D

D cells 138-139,158
 7-Dehydrocholesterol 94
 Deiodinase 119,122
 Deiodination 112
 Diabetes insipidus (DI) 48
 hypothalamic DI 48
 nephrogenic DI 48
 Diabetes mellitus (DM) 162-169
 IDDM 164,168
 NIDDM 164
 Diabetic
 ketoacidosis 163
 nephropathy 168
 retinopathy 168

Diabetogenic 32
 hormone 161
 Diencephalon 23
 1,25-Dihydroxycholecalciferol 86-
 88,91,93,95-97,99-100,102-105
 24,25-Dihydroxycholecalciferol 95,
 100,102
 Diiodothyronine (T_2) 112,115
 Diiodotyrosine (DIT) 115-117,122
 Dipeptidyl aminopeptidase 152
 Diurnal rhythm 40,54
 Dopamine 24,25,27,33,44,67,87,120
 Down regulation 9
 Dwarfism 43

E

Endocrine gland
 adrenal 5,51
 cortex 5,41,51,53
 medulla 5,53,67
 gastrointestinal tract 6
 kidney 5
 ovary 5
 pancreas 5
 parathyroid 5
 pineal 6
 pituitary 28
 anterior 5,26,28,29,
 posterior 5,29,44
 placenta 5
 testis 5

- thymus 6,23
 thyroid 5
 Endocytosis 117
 Endodermal diverticulum 108
 Endoplasmic reticulum 114,141
 Endorphin 42,48
 Enkephalin 42
 Enteroglucagon 27,152
 Enterohepatic circulation
 thyroid hormone 119
 vitamin D 96
 Enteroinsular axis 158
 Enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) 18,19
 Epinephrine (E) 5,67,69,70,71,93, 155,161,170
 Episodic 9
 Epiphyseal plate 43,44
 Epiphysis 125
 Ergocalciferol 94
 Ergosterol 94
 Erythropoietin 5
 17 β -Estradiol 26
 Estrogens 3,5,100,104-105,118
 Estrus 26
 Excitability 75
 Exocytosis 8,31,45,68,114,141
 Exophthalmic goitre 127
 Exophthalmos 130
- F**
- F cells 138-139
 Fast state 156
 Fasting blood glucose 165
 Fatty acid 144
 Feedback control
 negative 9,12,24,26,87,100,108, 120
 long-loop 11,24
 short-loop 11,24
 ultrashort-loop 11,24
 positive 9,10,24,100
 Fed state 158
 First messenger *See* Messenger
 Follicle 7,38
 Follicle stimulating hormone (FSH) 5,26,30,38,39
 Follicular cell 90,110,114-115, 121,127,130
 Foramen caecum 108
 Fructosamine 167
- G**
- G protein 88
 Gamma aminobutyric acid (GABA) 24, 27
 Gastric 6,27
 Gastric acid 91
 Gastric inhibitory peptide (GIP) 27,149,158
 Gastric mucosa 115
 Gastrin 89,91,93,149,158,160

- Gastrointestinal hormone 149-150
 Gastrointestinal tract
 See Endocrine gland
 General hormone *See* Hormone
 Genital syndrome 64
 Gigantism 43
 Globulin 60,94
 Glucagon 27,88,93,124,149-151
 receptor 155
 Glucocorticoid 5,38,52-55,64,65,69,
 104,119,124,155,162
 Glucocorticoid activity 54,62,66
 Glucokinase 144
 Gluconeogenesis 62,65,66,123,144,
 147,153,156,158,161-162,168
 Glucuronic acid 119
 Glucuronide 17,40,61
 Glucose 150
 Glucose phosphatase 144
 Glucose phosphorylation 162
 Glucose tolerance test (GTT) 165-
 166
 Glucose utilization 123
 Glutathione transhydrogenase 142
 Glycated protein 167
 Glycogen 143-144,153,156,161
 Glycogen phosphorylase 144,153,161
 Glycogen synthesis 123,144,147
 Glucogen synthetase 144
 Glycogenolysis 123,147,151-153,
 155-156,158,161-162,168
 Glycolysis 123,144
 Glycosuria 137,162,165
 Glycosylation 167-168
 GnRH-associated peptide (GAP) 27
 Goitre 117,130
 Goitrogen 117,130
 Golgi apparatus 74,114,141
 Gonadal dysgenesis 17
 Gonadal steroid *See* Sex hormone
 Gonadotroph 30,38
 Gonadotrophin 26,39,43,65,88
 Gonadotrophin-releasing hormone
 (GnRH) *See* Hypothalamic hormone
 Granulosa 39
 Graves' disease 127,130,138
 Growth hormone 3,5,25,30-32,43-44,
 87,100,104,124-125,147,149,154-
 156,161-162
 Growth hormone-inhibiting hormone
 (GHIH) *See* Somatostatin
 Growth hormone-releasing hormone
 (GHRH) *See* Hypothalamic hormone
- ## H
- Hashimoto's thyroiditis 127
 Hereditary 18
 Herring body 45
 Histamine 62
 Hirsutism 65
 Hormone 2,25
 amino acid derivative 4
 general 3

- local 3
 protein and peptide 3
 steroid 3
 Hormone-sensitive lipase 144
 Human chorionic gonadotrophin (HCG) 5, 37, 39
 Human placental lactogen (HPL) 6, 31, 37
 Hydrochloric acid 89
 Hydroxyapatite 79-80
 25-Hydroxycholecalciferol 86, 94-95
 1 α -Hydroxylase 86, 95, 99-100, 104
 24 α -Hydroxylase 95-96, 99
 Hydroxyproline 81, 84, 91
 Hyperaldosteronism 64
 Hypercalcemia 89, 100
 Hypercalcitoninaemia 93
 Hypercalciuria 89, 100
 Hypcrexcitability
 neuromuscular tissue 88
 Hyperglucagonemia 168
 Hyperglycemia 137, 152, 162, 165
 Hyperinsulinism 169
 Hyperlipidemia 167
 Hyperparathyroidism 89, 100
 Hyperphosphatemia 88, 100
 Hyperpituitarism 43
 Hyperprolactinemia 44
 Hyperreflexia 75
 Hyperthyroidism 118, 127, 130-133
 Hypocalcemia 87-88, 94
 Hypocalcemic tetany 75, 88-89
 Hypocalcitoninaemia 93
 Hypoglycemia 33, 35, 137-138, 152, 168, 170
 Hypokalemia 147
 Hypomagnesemia 87
 Hypoosmolality 48
 Hypoparathyroidism 88
 Hypophosphatemia 89
 Hypophyseal portal system 120
 Hypophyseal portal vessel 24, 27-29
 Hypophyseal stalk 28
 Hypophysis 28
 Hypopituitarism 43
 Hypothalamic hormone 25
 corticotrophin-releasing hormone (CRH) 25, 41
 gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) 25, 39, 43
 growth hormone-releasing hormone (GHRH) 25, 26, 33
 prolactin-inhibiting factor (PIF) 25, 27
 prolactin-releasing factor (PRF) 25, 27
 somatostatin 25-27, 33, 38
 thyrotrophin-releasing hormone (TRH) 25-27, 36
 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) 56, 57
 Hypothalamic-pituitary-thyroidal axis 63, 120, 122
 Hypothalamic-pituitary axis 39

- Hypothalamus 23,90,120,158
- Hypothyroidism 118,124,127,130-132
- I
- IGF *See* Insulin-like growth factor
- Immunoradiometric assay (IRMA) 18, 19
- Inhibin 40
- Inhibiting factor 24,25,29
- Inorganic orthophosphate 78
- Insulin 3,5,27,100,105,139,154
receptor 147,162
- Insulin-glucagon ratio 156
- Insulin hypersensitivity 65
- Insulin insensitive 32
- Insulin-like-growth factor (IGF)
33,104,147
- Insulinoma 169
- Interstitial cell stimulating
hormone (ICSH) *See* LH
- Iodide 113-114,117
coupling 114,116,122
deficiency 122
excess 122
inorganic 113
leak 113,117
organic 113,122
organification of 114-115,121-122
oxidation 115-116
pump 114
renal clearance 113
trapping 113,114-115,117,121
- Iodine 113-114
metabolism 113
- Iodothyronines 113-114
- Iodotyrosine 116
- Iodotyrosine dehalogenase 117
- Islets of langerhans 44,138,151,
158,161,164
- J
- Jaxaglomerular cell JG cell) 57,58
- K
- Katacalcin 90
- Ketoacidosis 146,164,167-168
- Ketogenesis 168
- Ketone bodies 149-150,163,167
- Ketonemia 163,167
- Ketosis 31
- Ketouria 163,167
- Kidney *See* Endocrine gland
- Kinin 62
- Kupffer cell 84
- L
- Lactate 62
- Lactation 36
- Lactogenic activity 31
- Laron's dwarfism 43

- Leydig's cell 39
 Liddle's syndrome 64
 Limbic system 29
 Lipolysis 31,123,144,153,168
 Lipoprotein 142,144
 Lipoprotein lipase
 Lipotropic hormone (LPH) 30,42,65
 Local hormone *See* Hormone
 Long acting thyroid stimulator
 (LATS) 130
 Luteinizing hormone (LH) 5,26,30,
 38,39
 Lysosomes 74
- M**
- Macroglossia 44
 Macula densa cell 57,58
 Mammary gland 63,115
 Mammothroph 30
 Master gland 5
 Median eminence 23,24,27-29,48
 Medullary carcinoma 91,93-94
 Melanin 41
 Melanin pigment 41
 Melanocyte stimulating hormone (MSH)
 5,40-42
 Melatonin 6
 Menopause 39,104
 Menstrual cycle 26
 Mental retardation 108,125
 Messenger 13
- first 13
 second 13
 Metabolic clearance rate 20
 Metabolic inhibitor 115
 Microtubule-microfilament system 141
 Midcycle 26
 Milk ejection 47
 Milk let-down reflex 47
 Mineralocorticoid 5,41,52-54,62-64
 Mitochondria 74
 Monoamine oxidase (MAO) 60
 Monoiodotyrosine (MIT) 115-117,122
 Motilin 27
 Mutation 17
 Myoepithelial cell 47
 Myxedema 127
- N**
- Na⁺,K⁺-ATPase 115,123,147
 Negative nitrogen balance 124
 Nelson's syndrome 41
 Nephrolithiasis 89
 Neural crest cell 109
 Neuroendocrine 29
 Neuroendocrine reflex 37,47
 Neurohypophysis
 See Pituitary gland
 Neurophysis 44,45
 Neurotransmitter 24
 Nitrite 115
 Noradrenaline *See* Norepinephrine

Norepinephrine (NE) 5,24,26,33,38, oxytocinase 47
48,67,69-71

Nuclear receptor 122-123

P

Nucleic acids 78

O

Paget's disease 91

Pancreas 138

See also Endocrine gland

25-OHD *See* 25-Hydroxycholecalciferol Pancreatic polypeptide 138,159,161

1,25-(OH)₂D *See* 1,25-Dihydroxy-
cholecalciferol

Pancreozymin 93,149,152

Panhypopituitarism 43

1,24,25-(OH)₃D *See* 1,24,25-Tri-
hydroxycholecalciferol

Parathormone 5

Paracrine control 159

Osmolality 45

Parafollicular cell 90,93,110

Osmoreceptor 45

Parathyroid *See* Endocrine gland

Osmotic pressure 45

Parathyroid gland 109

Ossification center 125

hypertrophy 89

Osteitis fibrosa cystica 89

Parathyroid hormone (PTH) 74,82,

Osteoblast 32,80,86,97,104

84,86-89,91-92,97,99-100,102-105

Osteoclast 32,80-81,84,86,91,97,100

Paraventricular nuclei 44,47

Osteocyte 80,84,86,100

Pentagastrin 94

Osteocytic resorption 103

Perchlorate 115,117,127

Osteoid *See* Organic matrix

Permeability 13,75,84,86,92,121

Osteolytic osteolysis 84,103

Permissive action 97

Osteomalacia 100

Peroxidase enzyme 122,115-116

Osteoporosis 65,89,104

Pharyngeal pouch 108-110

postmenopause 104-105

Pheochromocytoma 71

Ovary *See* Endocrine gland

Phosphate 76,78

Ovulation 26,39

Phosphatidylcholine 97

Oxalate 76

Phosphatidylethanolamine 97

Oxygen consumption 123

Phosphaturia 84

Oxyphile cell 82

Phosphodiesterase 13,15,147,151

Oxytocin 3,5,44,47

Phospholipase C 15

- Phospholipid 13,15,78,124
 diacylglycerol 15,141
 inositol triphosphate 15,141
 Phosphoprotein 78
 Pineal *See* Endocrine gland
 Pituicyte 44
 Pituitary gland 90,122
 See also Endocrine gland
 Pituitary cachexia 43
 Placenta 115
 See also Endocrine gland
 Polydipsia 137,163
 Polyphagia 137,163
 Polyuria 137,163
 Postprandial
 hypercalcemia 93
 hypercalcemia 158
 Postreceptor defect 162
 Prealbumin 12
 Precocious puberty 64
 Preganglionic neuron 67
 Pregnenolone 7
 Preprohormone 6
 Previtamin D₃ 94
 Progesterone 3,5
 Prohormone 6,8
 Proinsulin 139
 Prolactin (PRL) 5,25,27,30,31,36,
 63,100,162
 Prolactin inhibiting factor (PIF)
 See Hypothalamic hormone
 Prolactin releasing factor (PRF)
- See* Hypothalamic hormone
 Proopiomelanocortin (POMC) 42
 Propylthiouracil 115,119
 Prostaglandin 15,33,60,65,87,150
 Protein glycation 167
 Protein hormone *See* Hormone
 Proteoglycans 79,147
 proteolysis 124,147,154,168
 Provitamin D
 See 7-Dehydrocholesterol
 Pseudohermaphroditism 66
 Pseudohyperaldosteronism 64
 Pseudohypoparathyroidism 88
 PTH *See* Parathyroid hormone
 Pulsatile 9,38
- R
- Radioactive iodine uptake (RAIU)
 130,132-133
 Radioimmunoassay (RIA) 18,19
 Reabsorption lacunae 110
 Receptor 3,71,97
 Releasing factor 24,25,29
 Renin 5,27,57
 Renin-angiotensin system 41,54,57
 Renin substrate 57
 Reverse triiodothyronine (rT₃) 112,
 117,119
 Rickets 100
- S

- Salivary gland 115
- Sarcoidosis 100
- Secondary messenger *See* Messenger
- Secretin 3,6,27,149,158,160
- Secretory granule 8,31,53
- Seminiferous tubule 39
- Sertoli cell 40
- Serotonin 24,26,33,42
- Sex hormone (Sex steroid) 5,52,54
- Sexual ateliotic dwarf 43
- Sheehan's syndrome 43
- Simmond's disease 43
- Somatomedin 32-34,43,104
- Somatostatin 120-121,138,150,154,
158 *See also* Hypothalamic hormone
- Somatotroph 30,31
- Somatotrophic hormone (SH) 30
- Somatotrophin releasing inhibiting
factor (SRIF) 26
- Spermatogenesis 39
- Spontaneous galactorrhea 44
- Steady state 20
- Steroid hormone *See* Hormone
- Stimulus-secretion-coupling 69
- Stress 121,151
- Stretch receptor 46
- Stromal cell 39
- Sublingual thyroid 17
- Sulfate 17,61
- Sulfomedin 32
- Sulfuric acid 119
- Supraoptic nuclei 44,47
- Surfactant 63
- Sympathoadrenomedullary discharge 7
- T
- T_3 *See* Triiodothyronine
- T_4 *See* Thyroxine
- Target tissue 3
- TBG *See* Thyroid-binding globulin
- Testicular feminization 18
- Testis *See* Endocrine gland
- Testosterone 4,105
- Tetraiodothyronine *See* Thyroxine
- Thecal cell 39
- Thiocyanate 115,117,127
- Thymidine 32,33
- Thymosin 6
- Thymus *See* Endocrine gland
- Thyroglobulin 7,38,110,114-117,121-
122,127
- iodination of 115,117
- Thyroglossal duct 108
- Thyroid-binding protein 118
- Thyroid follicle 110
- Thyroid function test 130
- Thyroid gland *See* Endocrine gland
hypertrophy 130
- Thyroid hormones 3,4,104,115,149,
162
- actions of 123
- mechanism of action 122
- metabolism of 119

- regulation of 120
 release 117
 synthesis of 114
 transportation of 117
 Thyroid serum ratio 115
 Thyroid stimulating hormone (TSH)
 5, 25, 30, 38, 88, 108, 117-122, 127,
 129-130, 132-134
 Thyroid stimulating immunoglobulin
 130
 Thyroid suppression test 133
 Thyroidectomy 125
 Thyrotoxicosis 104, 117, 127, 132
 Thyrotroph 30
 Thyrotrophin-releasing hormone
 (TRH) 120-122, 132-133
 See also Hypothalamic hormone
 Thyroxine (T_4) 5, 37, 110, 116-119,
 121-123, 126-127, 129-130, 133-134
 Touch receptor 47
 Transcortin 60
 Triglyceride 124, 143-144, 146, 156,
 167
 TRH stimulation test 132
 1, 24, 25-Trihydroxycholecalciferol
 95-96
 Triiodothyronine (T_3) 5, 37, 38,
 110-113, 116-119, 121-122, 125-127,
 130, 133-134
 Trophic hormone 24, 29
 Trousseau's sign 88
 TSH *See* Thyroid stimulating hormone
 TSH stimulation test 133
 Tuber cinereum 23
 Two-hour postprandial glucose 165
 Tyrosine 4, 7, 67, 110-112, 114-115,
 117, 147
 Tyrosine kinase 147
- U
- Up regulation 9
- V
- Vitamin D 94-95
 deficiency 100
 derivatives 88
 intoxication 100
 Vitamin D₂ *See* Ergocalciferol
 Vitamin D₃ *See* Cholecalciferol
 Vasoactive intestinal peptide (VIP)
 27, 160
 Vasopressin 3, 5, 48
- W
- Wolff-Chaikoff effect 122
- Z
- Zona glomerulosa 52, 54, 64
 Zona fasciculata 52, 54, 57, 62
 Zona reticularis 52, 54, 57

