

17 - Ketosteroids and their Significances in Endocrine Disorders

* นายแพทย์ ประจวบ คุณะเกษม, พ.บ., M.S. (Western Reserve Un.)

ก่อนอนซอกลาวัททวณถึง Hormones ที่สร้างโดย adrenal cortex. Steroid hormones ที่ secrete โดย adrenal cortex ประกอบด้วย

1) Corticosteroids-ที่สำคัญและทพบชยใน Peripheral blood ของคนโตแก่ Cortisol (Hydrocortisone หรือ Compd. F), Corticosterone(Compd. B)และ aldosterone (electrocortin) ซึ่งควบคุม electrolyte ของร่างกาย

2) Androgens-Adrenal androgens ประกอบด้วย Androstenedione, androstenedione, 11-beta-hydroxyandrostenedione และ dehydroisoandrosterone. (DHA) Compounds เหล่านี้มี structure เหมือนกัน ที่ 17-C คือมี keto group ที่ 17-C ซึ่งเราเรียกว่า พวก 17-ketosteroids

3) Estrogens - ได้แก่ estrone

4) Progesterone

Adrenal androgens ซึ่งเป็น 17-KS นั้นอาจ excrete ออกมาใน urine ในรูปเต็ม หรือเป็น reduced metabolites ได้แก่ etiocholanolone, androsterone, 11-keto

etiocholanolone, 11-beta-OH etiocholanolone และ 11-beta-OH-androsterone

Adrenal androgens ที่กล่าวมานี้ มี weak androgenicity เมื่อเทียบ activity กับ testosterone แล้ว จะได้ ratio ดังนี้

	activity	microgram having 1 I.U.
testosterone	1	15 mi. gm.
Androsterone	$\frac{1}{6}$	100 ,,
DHA	$\frac{1}{15}$	200 ,,
Etiocholanolone	$\frac{1}{60}$	1,000 ,,

17-KS ในปัสสาวะนั้นนอกจากจะมาจาก adrenal androgens โดยตรงแล้ว บางส่วน อาจได้มาจาก degradation ของ corticosteroids ของ adrenal cortex ซึ่งเราพบว่าประมาณ 5 - 10% อาจเปลี่ยนไปเป็น 17-KS และออกมาในปัสสาวะ

Correlation of urinary 17-KS & signs of virilism

เนื่องจาก 17-KS มี weak androgenicity ดังนั้นเราอาจพบมีจำนวน 17-KS ในปัสสาวะมาก แต่มีอาการทางเพศชาย (virilism) น้อยมาก ยิ่งกว่านั้นบางรายของ Cushing's syndrome ซึ่งมี signs of virilism เพียง

* อาจารย์แผนกสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์

เล็กน้อย อาจพบจำนวน 17-KS ในปัสสาวะได้มากเท่า ๆ กับ วิทยามarked virilism เหตุผลยังไม่ทราบแน่ แต่วิทยาม virilism & 17-KS correlate กัน

จำนวนของ 17-KS ในปัสสาวะ อาจบอกระดับ activity ของ adrenal cortex ได้ ในขอบเขตจำกัดคือในวิทยาม hyperfunction ของ adrenal cortex เราอาจพบมีการเพิ่มของ 17-KS ในปัสสาวะได้แต่ปริมาณของ 17-KS นั้นมีความสำคัญน้อยกว่าปริมาณของ 17-OHCS ในปัสสาวะ ซึ่งจะบอกระดับ adrenocortical activity ความจริงข้อนี้ควรใช้เป็นหลักในการ interpret ผลในวิทยาม Cushing's syndrome without virilism (pure Cushing's syndrome)

Pattern or nature ของ 17-KS ในปัสสาวะ ก็มีความสำคัญในการวินิจฉัย adrenocortical tumors และ adrenocortical hyperplasia ตามปกติ 17-KS ในปัสสาวะ ในคนปกติเราพบมีจำนวนของ DHA น้อยมาก คือไม่เกิน 10% ของ total 17-KS ในปัสสาวะ (Talbot et al 1940); แต่ในวิทยาม tumor มันจะเพิ่มจำนวนจนถึง 69-77% ของ total 17-KS (Kepler & Mason)

Callow ได้ isolated DHA ได้มากถึง 110 mg/L ของปัสสาวะในเด็กซึ่งมี adre-

nogenital syndrome จาก tumors แต่เหตุผลที่เพิ่มใน excretion ของ DHA นั้นยังไม่ทราบแน่ การ Test โดย color reaction ซึ่งเกิดจาก DHA ตามวิธีของ Allen พบว่าได้ผลดีในการแยก adrenocortical tumor จาก hyperplasia

สำหรับการแยก tumor จาก hyperplasia ของ adrenal cortex เราอาจใช้วิธี suppression of ACTH โดยการให้ corticoid hormone เช่น cortisone หรือ Prednisone โดยอาศัยหลักของ feed back mechanism ในวิทยาม hyperplasia เราพบว่า 17-KS ในปัสสาวะ ซึ่งเคยมีมากจะลดลง ซึ่งแสดงว่า cortical tissue ยังอยู่ภายใต้การควบคุมของ ACTH; แต่ในวิทยาม tumor ซึ่งมักเป็น carcinoma, cells พวกนี้มี autonomous activity ไม่อยู่ในการควบคุมของ ACTH, ปริมาณของ 17-KS และ 17-OHCS ในปัสสาวะ จะไม่ลดลง

ในปี 1959, Liddle ที่ Vanderbilt Univ. ได้นำเอาวิธีนี้มาดัดแปลง แต่ดัดหลักเดียวกัน คือใช้ synthetic steroid ใหม่ ๆ ซึ่งมีฤทธิ์แรง คือพวก fluoro derivatives ของ prednisolone (Delta FF) ซึ่งเราอาจให้โดยใช้จำนวนเพียงเล็กน้อย แต่ให้ผลแรงในการ suppress ACTH และโดย

ที่ความสูงไม่มาเพิ่มปริมาณของ 17-OHCS ในยีสต์สภาวะ

วิธีการคือใช้กินขนาด 0.5 mg. ของ Delta FF ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 2 วัน ใน control 50 คน 17-OHCS ในยีสต์สภาวะจะลดลงไปต่ำกว่า 2 mg./24 ชม. (normal Av. female & male=5-8 mg/24 ชม.) ในวันที่ 2 ใน, Cushing's syndrome จำนวน 17-OHCS จะยังคงสูงอยู่ในจำนวนคนไข้ 100 คน ซึ่งอาการบ่งว่าเป็น Cushing's syndrome เมื่อนำมาทำ Delta FF test พบว่า 56 คน มี normal response และพวกที่เหลือ normal response ที่ standard ACTH I.V. test และมี normal level ของ 17-OHCS ที่เหลือ 49 คน มี 17-OHCS สูง แต่จำนวน 12 คน Delta FF test ได้ผลใกล้เคียง normal มาก พวก 12 คนนี้ เมื่อติดตามไปหลาย เดือน พบว่า อาการของตนเองหลายคน ทั้งทาง clinical & steroid levels อีก 33 คน ซึ่งมี abnormal Delta FF test ผลสุดท้ายวินิจฉัยว่าเป็น Cushing's syndrome.

ในรายที่มี hyperplasia จะคือคือ suppressive dose ของ Delta FF เมื่อใช้ขนาดน้อยแต่ เมื่อเพิ่มขนาด Delta FF เป็น 2 mg. พบว่าปริมาณ steroids ในยีสต์สภาวะจะลดลงอย่างน้อย 50%

ผลรายงานจากห้องทดลองอื่น ซึ่งใช้วิธี

พบว่า 46 รายซึ่งพิสูจน์ว่าเป็น hyperplasia, 44 ราย จะ respond ที่ขนาดมาก ของ Delta FF และใน 21 ราย ซึ่งมี tumors จะคือคือ suppression ที่ขนาดมากของ Delta FF

ในรายเหล่านี้ไม่ได้มีการทำ 17-KS ซึ่งเข้าใจว่าคงจะ respond แบบเดียวกัน แต่อาการการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า ซึ่งต่อไปเมื่อมีโอกาสจะได้ออกในคนไข้ของเราบ้าง

สำหรับค่าของ 17-KS ในยีสต์สภาวะ ในคนปกติมี variation มากเหมือนกัน ซึ่งแล้วแต่วิธีทำ แต่ที่ใช้หลักจาก Zimmermann reaction เช่นเดียวกัน สำหรับค่าของ 17-KS จาก various investigation นั้นมี range ตั้งแต่ 1.7 ถึง 18 mg. (Av. 8.8 mg) ในผู้หญิง, ในผู้ชาย ตั้งแต่ 3.5 ถึง 27.2 (av=13.4 mg.)

สำหรับใน lab. ของเราซึ่งใช้วิธีของ Archibald แห่ง Hospital of Rockefeller Institute of Med. Research, member ของ editorial board ของ J.C.E.M ให้ผลในคนปกติ ดังนี้ :-

Children 1-8 year	0.5-4 mg
Girls 13-15	3-6 ,,
Boys 13-15	6-12 ,,
Adult Males	10-20 ,, (av.=15)
Adult females	7-15 ,, (av.=11)

	17-Ketosteroids from various sources	Sources
	Androstenedione (4-androstene-3,17-dione)	Adrenal, testis (urine)
	11-beta-Hydroxyandrostenedione (11-beta-OH-4-androstene-3,17-dione)	Adrenal (urine)
	Adrenosterone (androstetriene)	Adrenal (urine)
	Dehydroisoandrosterone (DHA) (3-beta-OH-5-androstene-17-one)	Adrenal (urine)
	Etiocholanolone (3-alfa-OH,5-beta-androstane,17-one)	Urine (from adrenal & testis androgens)
	(11-Keto-etiocholanolone (3-alfa-OH,5-beta-androstane, 11,17-dione)	Urine (from Cortisol)
	11-beta-Hydroxyetiocholanolone (3-alfa,11-beta-dihydroxy,5-beta androstane,17-one)	Urine (from adrenal androgens)
	Androsterone (3-alfa-OH,5-alfa-androstane,17-one)	Urine (from adrenal & testis androgens)
	11-beta-Hydroxyandrosterone (-3alfa,11-beta-dihydroxy,5-alfa- androstane,17-one)	Urine (from adrenal androgens)

สรุป การหาปริมาณของ 17-KS ใน
 ยัสส์สภาวะ 24 ชม. สามารถช่วยในการวินิจฉัย
 ในรายที่มี Cushing's syndrome with
 virilism ซึ่งในรายเช่นนี้ส่วนมากจะพบมี
 การเพิ่ม ในปริมาณของ 17-KS ในยัสส์สภาวะ
 แต่ในรายที่เป็น Cushing's syndrome
 without virilism ปริมาณของ 17-KS มัก
 ไม่เพิ่มหรือเพิ่มเพียงเล็กน้อย แต่บางราย
 ก็อาจเพิ่มได้มากเท่าๆ กับรายที่มี virilism
 ชัดเจน

ในรายที่มี Cushing's syndrome with
 virilism ซึ่งเนื่องจาก tumor เราจะมี
 ปริมาณของ 17-KS เพิ่มมาก อย่างเช่น
 ในรายที่รายงาน นเราพบเพิ่ม จนถึง 50

mg./24 hr (ปกติมี 0.5-4 mg./24 hr.)
 และจะไม่ลดลงเมื่อ suppress ด้วย Cortisone
 หรือ Prednisolone แต่ในรายที่มี
 hyperplasia ปริมาณของ 17-KS จะเพิ่มขึ้น
 เพียงเล็กน้อย และจะลดลงเมื่อทำ ACTH
 suppression test

การหาปริมาณของ 17-hydroxycorticoids
 ในเลือดและในยัสส์สภาวะ จะช่วยให้การวินิจฉัย
 Cushing's Syndrome เป็นไปได้แน่นอน
 นอกจากการตรวจหา Dehydro-
 isoandrosterone (DHA) ในยัสส์สภาวะตาม
 วิธีของ Allen ก็จะช่วยในการวินิจฉัยรายที่
 มี Carcinoma ซึ่งพบว่าจะมีมากกว่าปกติ
 หลายเท่า

References:-

- 1) Williams, R.H. Text book of Endocrinology, 1956
- 2) White, Handler, Smith & Stetten, Principle of Biochemistry, 1959
- 3) M. Bodansky & O. Bodansky, Biochemistry of disease, 1957
- 4) Liddle, Vanderbilt Un., Report from Med. News. June 24, 1959
- 5) F.L. Engel., Div of Endocrinology, Duke Un. Med, Centre, Section in Wiggers Physiology in Health & Disease, New Edition.
- 6) Levinson & Mac Fate, Clinical Lab Diagnosis, 1956
- 7) W.M. Allen et al, A color test for Dehydroisoandrosterone and Closely related Steroids, of use in the diagnosis of adreno cortical tumors, J. Clin. Endocrinol. 10 : 54, 1950.