

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ

ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง อาจมีสาเหตุมาจากตัวต่อมหมวกไตเอง(ต่อมหมวกไตบกพร่องปฐมภูมิ) หรือจากโรคของต่อมใต้สมอง หรืออาจเป็นจากโรคของสมองส่วน ไฮโปธาลามัส ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ- สาเหตุใดๆก็ตามที่มีการรบกวนเกี่ยวกับการหลั่ง ACTH สามารถที่จะทำให้เกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ ได้แก่

Panhypopituitarism – บริเวณต่อมใต้สมอง อาจเกิดการถูกทำลายจากจากโรคต่างๆ ได้แก่ โรคเนื้องอกขนาดใหญ่,โรค craniopharyngiomas, โรคติดเชื้อเช่น tuberculosis หรือ histoplasmosis, โรคที่เป็น infiltrative diseases, lymphocytic hypophysitis, การได้รับอุบัติเหตุที่บริเวณศีรษะ และหลอดเลือดแดงโป่งพองขนาดใหญ่ นอกจากนี้ภาวะที่ต่อมใต้สมองขาดเลือดจากการที่มีการเสียเลือดมากในขณะที่มีการคลอดบุตรก็เป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะนี้ซึ่งเรียกว่า Sheehan's syndrome โรคเนื้องอกที่มีการกระจายมาที่ต่อมใต้สมองก็พบได้ประมาณ 5% แต่เนื้องอกที่กระจายมานี้มักจะไม่ทำให้มีการลดลงของฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมใต้สมอง<sup>3</sup>

ภาวะการขาด ACTH ที่เป็นจาก โรคทางพันธุกรรมพบได้น้อยมาก โดยมักจะพบมีอาการในระยะที่เป็นผู้ใหญ่แล้ว ซึ่งพบในกรณีที่มีการขาดฮอร์โมนต่อมใต้สมองร่วมกันหลายตัว เนื่องจากการที่มี mutations ของ PROP-1 gene<sup>4</sup>

Isolated ACTH deficiency – เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก<sup>5</sup> ซึ่งอาจเป็นปัญหาจากที่ระดับของต่อมใต้สมอง เองหรือเป็นที่ระดับของสมองส่วนไฮโปธาลามัส<sup>6-8</sup> ในผู้ป่วยบางรายอาจจะพบว่ามีความ hypothyroxinemia และ hyperprolactinemia ร่วมด้วยซึ่งสามารถที่จะแก้ไขด้วยการให้ glucocorticoid<sup>9-10</sup> สาเหตุในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นจากความผิดปกติแบบ autoimmune บางรายพบร่วมกับโรค autoimmune endocrine disorders อื่น<sup>10</sup> มีรายงานที่มีการตรวจพบ antipituitary antibodies ใน serum ของผู้ป่วย 10 รายจาก 21 รายในรายงานหนึ่ง<sup>11</sup> และพบมี anticorticotroph antibodies ใน serum ของผู้ป่วยได้<sup>12</sup>

Megestrol acetate –ปกติเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ metastatic breast cancer และเป็นยาที่ใช้กระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งหรือโรคเอดส์ โดยที่ยานี้มีฤทธิ์ของ glucocorticoid activity อยู่บางส่วน การถอนการใช้ยาก็อาจจะทำให้เกิดภาวะภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิได้<sup>13-14</sup> โดยที่กลไกในการเกิดภาวะดังกล่าวยังไม่ทราบชัดเจนในกรณีของยาตัวนี้

Chronic glucocorticoid therapy – การที่มีการ suppression ของ hypothalamic-pituitary- adrenal axis ด้วยการให้ยา glucocorticoid เป็นระยะเวลานานๆก็เป็นสาเหตุที่พบ

บ่อยของภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง ทำให้ไม่สามารถที่จะสร้าง cortisol ได้

### ลักษณะทางคลินิกของต่อมหมวกไตบกพร่อง

อาการ : อ่อนเพลีย, เบื่ออาหาร, อาการทางระบบทางเดินอาหาร(เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องผูก, ปวดท้อง, ท้องเสีย) อาการเวียนศีรษะ, ปวดตามกล้ามเนื้อและตามข้อ

อาการแสดง : น้ำหนักลด, ผิวหนังสีเข้มขึ้น, ความดันโลหิตต่ำ, อาจจะมีลักษณะต่างขาว (vitiligo) ในบางราย

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ : กลีโคเรนีดปกติ (ระดับโซเดียมต่ำ, โปตัสเซียมสูง, แคลเซียมสูง), มีภาวะ azotemia, มีภาวะเลือดจาง, อาจจะมี eosinophilia

ในภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ จะมีอาการคล้ายกับในปฐมภูมิ แต่จะมีข้อแตกต่างกันคือในกรณีของต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิจะมีดังนี้

-จะไม่พบ Hyperpigmentation เพราะระดับ ACTH ไม่สูง

-ไม่พบ dehydration และ hypotension เนื่องจากว่ามีการหลั่งของ aldosterone ปกติหรือเกือบปกติ<sup>3,13</sup> hyponatremia อาจพบได้ แต่ไม่พบ hyperkalemia บ่งถึงการที่มี mineralocorticoid activity และการที่ไม่มี glucocorticoid suppression ของ vasopressin secretion.

-Gastrointestinal symptoms พบไม่บ่อย<sup>15</sup> อาจจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ electrolyte

-Hypoglycemia พบได้บ่อยใน secondary adrenal insufficiency<sup>15</sup>

-ผู้ป่วยอาจจะมีอาการอื่นที่เป็นสาเหตุของโรคได้เช่นอาการของการที่มี เนื้องอกของต่อมใต้สมอง เป็นต้น

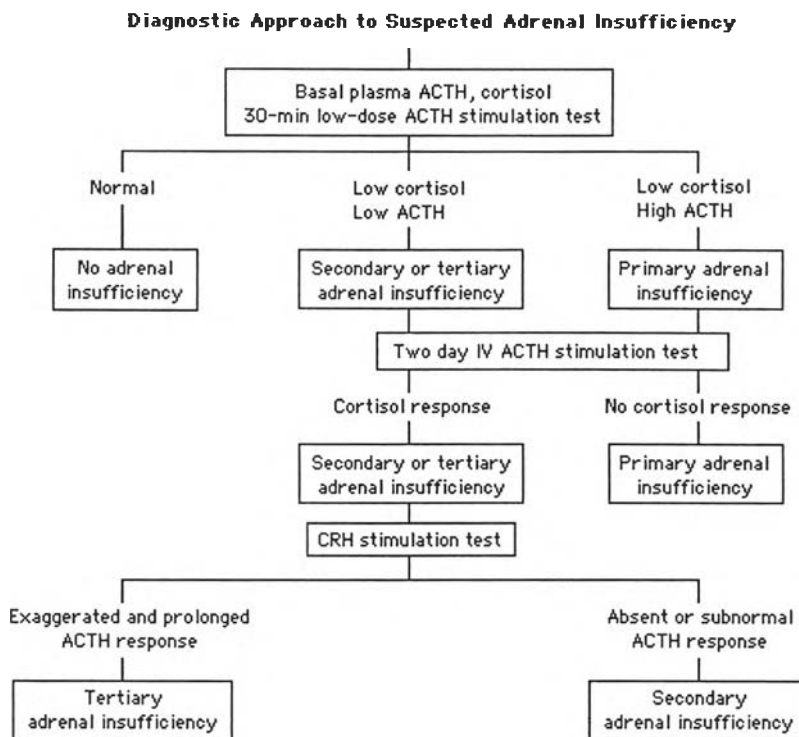
### การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องนั้นขึ้นกับระดับของความสงสัยต้องอาศัยลักษณะทางคลินิก ร่วมกับ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ-เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย adrenal insufficiency ควรจะต้องตรวจตาม 3 ขั้นตอนคือ<sup>16</sup>

- ตรวจสอบว่ามีระดับของการหลั่ง cortisol ที่ต่ำลง
- ตรวจสอบว่าระดับของ cortisol ที่ต่ำลงนั้นเป็นผลมาจาก ACTH deficiency หรือไม่
- มองหาสาเหตุที่สามารถที่จะรักษาได้

## แนวทางการตรวจวินิจฉัย



Subnormal cortisol secretion –ระดับของ serum cortisol โดยปกติจะมีค่าสูงในตอนเช้าและระดับจะสูงเมื่อมีภาวะ stress ถ้าระดับของ serum cortisol ต่ำ (น้อยกว่า 3  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) ก็จะมีบ่งถึงการที่มีภาวะ adrenal insufficiency<sup>17-18</sup> และถ้ามีค่าต่ำกว่า 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  ก็มีความน่าจะเป็นสูงในการที่จะมีภาวะนี้

มีการศึกษาการใช้ระดับของ basal morning serum cortisol เพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency<sup>19</sup> พบว่าถ้ามีค่าน้อยกว่า 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  จะมีค่า ความจำเพาะ 100 % แต่จะมีความไวเพียง 36% แต่ถ้าใช้ระดับของ serum cortisol ที่ 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  เป็นตัวกำหนดการวินิจฉัยพบว่า ความไวจะเพิ่มขึ้นเป็น 62% แต่ความจำเพาะจะลดลงเหลือเพียง 77% ดังนั้นการใช้ morning serum cortisol อย่างเดียวในการวินิจฉัยภาวะนี้ไม่สามารถที่จะให้ความแม่นยำได้

ในทำนองเดียวกันระดับของ morning serum cortisol ที่มากกว่า 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$  สามารถที่จะทำนายการตอบสนองที่ปกติต่อ insulin-induced hypoglycemia หรือ short ACTH test ในผู้ป่วยทุกราย<sup>17,19,20</sup> แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มี partial secondary adrenal insufficiency ซึ่งอาจจะมีการตอบสนองของ cortisol ที่ผิดปกติในกรณีที่มีภาวะ stress เกิดขึ้น อาจจะมีค่า

morning cortisol ที่สูงถึง 15  $\mu\text{g/dL}$ <sup>21</sup>

ในทำนองเดียวกันกับ morning serum cortisol การตรวจระดับของ basal urinary cortisol และ 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) excretion จะต่ำในผู้ป่วยที่เป็น adrenal insufficiency แต่อาจจะมีค่าต่ำเพียงเล็กน้อยได้ในกรณีที่ เป็น partial adrenal insufficiency

ระดับของ serum cortisol โดยปกติจะต่ำในตอนบ่ายและตอนเย็นซึ่งเป็นลักษณะ circadian rhythm ของ ACTH secretion<sup>22</sup> ดังนั้นการวัดระดับของ serum cortisol ที่เวลาดังกล่าวจึงไม่มีประโยชน์ในการนำมาวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency

Subnormal response to acute ACTH stimulation – ถ้าหากว่าเราสามารถที่จะตรวจวัดระดับของ serum cortisol และ plasma ACTH ได้อย่างรวดเร็ว การวินิจฉัยสาเหตุของ ก็คงจะสามารถที่จะได้คำตอบในผู้ป่วยเกือบทั้งหมด<sup>6</sup> แต่ในทางปฏิบัติการตรวจ plasma ACTH ไม่สามารถที่จะทำการตรวจได้อย่างรวดเร็วดังนั้นจึงต้องมีการใช้การตรวจการทำงานของต่อมหมวกไตทางอ้อม ด้วย exogenous ACTH

Short ACTH stimulation tests – เป็นวิธีการตรวจการทำงานของต่อมหมวกไต ในผู้ป่วยป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ adrenal insufficiency โดยใช้ synthetic ACTH(1-24) (cosyntropin) ซึ่งจะมี biologic potency ของ ACTH(1-39) ธรรมชาติ การตอบสนองของ cosyntropin จะให้ผลเหมือนกันทั้งตอนเช้าและตอนบ่ายดังนั้นสามารถทำได้ทั้งสองช่วงเวลา<sup>2</sup>

การตอบสนองของ high-dose (250  $\mu\text{g}$  iv bolus) ACTH stimulation test จะมีการเพิ่มขึ้นของ serum cortisol หลังจาก 30 หรือ 60 นาที ที่สูงขึ้นถึงระดับ 18 to 20  $\mu\text{g/dL}$  หรือมากกว่า<sup>24-27</sup> การตอบสนองที่น้อยกว่านี้หมายถึงการที่มีภาวะ adrenal insufficiency การที่มี การตอบสนองที่เป็นปกติของการทำ high-dose (250  $\mu\text{g}$ ) ACTH stimulation test จะสามารถที่จะแยกโรค adrenal insufficiency ได้<sup>28</sup> ประมาณ 90% ของผู้ป่วยที่มี impaired ACTH secretion โดยพิจารณาจากการที่มีการตอบสนองที่ผิดปกติของการตรวจด้วย insulin-induced hypoglycemia จะมีการลดลงของการตอบสนองต่อ standard short high-dose ACTH test<sup>29</sup>

แต่ในบางกรณีนั้นการทำการตรวจด้วย high-dose ACTH test อาจจะไม่สามารถแยกภาวะ secondary adrenal insufficiency ถ้าเป็นกรณีที่เกิดขึ้นไม่นาน เช่นกรณีหลังผ่าตัดต่อมได้สมองในระยะ 1-2 สัปดาห์ ในกรณีนี้ต่อมหมวกไตยังไม่ฝ่อเต็มที่ดังนั้นยังสามารถที่จะให้การตอบสนองได้ใกล้เคียงปกติอยู่ ซึ่งต่างกับการใช้การตรวจด้วย insulin-induced hypoglycemia หรือ metyrapone test ซึ่งจะให้ผลที่เชื่อถือได้มากกว่า<sup>30,31</sup>

ผลการใช้การตรวจด้วย the low-dose (1  $\mu\text{g}$  or 0.5  $\mu\text{g}/1.73$  m<sup>2</sup> surface area , iv bolus) ACTH stimulation test<sup>24,25,29,32</sup> พบว่าผลการตอบสนองจะให้ผลในทำนองเดียวกันกับ

การตรวจด้วย insulin-tolerance test ซึ่งสามารถที่จะวินิจฉัยภาวะ partial adrenal insufficiency ซึ่งอาจจะไม่สามารถที่จะตรวจพบจากการใช้ standard high-dose test, เนื่องจากการที่มีปริมาณฮอร์โมนที่ใช้นั้นสูงมากเป็นแบบ supraphysiologic stimulus ซึ่งจะสามารถกระตุ้นต่อมหมวกไตได้ในกรณีที่มีโรคอยู่บางส่วน<sup>21,33</sup> แนวโน้มอาจจะนำมาใช้ทดแทน standard high dose ACTH test

**การตรวจหาสาเหตุของภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง**

Basal plasma ACTH concentration –ระดับของ basal plasma ACTH สามารถที่จะใช้ตรวจหาสาเหตุของ adrenal insufficiency ได้

ใน primary adrenal insufficiency ระดับของ plasma ACTH ในตอนเช้าจะสูงซึ่งอาจจะสูงถึงมากกว่า 4000 pg/mL ตรงกันข้ามระดับจะต่ำใน secondary หรือ tertiary adrenal insufficiency ค่าปกติในตอนเช้าอยู่ระหว่าง 20 and 80 pg/mL (4.5 and 18 pmol/L).

Response to prolonged ACTH stimulation – การทำ prolonged stimulation ด้วย exogenous ACTH จะสามารถที่จะแยก primary และ secondary หรือ tertiary adrenal insufficiency ใน secondary หรือ tertiary adrenal insufficiency จะสามารถที่จะมีการตอบสนองด้วยการหลั่ง cortisol เป็นปกติได้ในกรณีนี้ ในขณะที่ primary adrenal insufficiency ต่อมหมวกไตจะไม่สามารถที่จะตอบสนองต่อ ACTH ได้

การทดสอบโดยใช้ ACTH ในลักษณะ continuous infusion เป็นเวลา 48 ชั่วโมง<sup>34</sup> แล้ววัดระดับของ urinary 17-OHCS หรือ cortisol excretion และ serum cortisol ทุกวัน. การให้ Glucocorticoid จะให้เป็น dexamethasone 0.5 to 1 mg วันละครั้งอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ก่อนและในระหว่างทำการทดสอบ ซึ่งการใช้ dexamethasone นั้นจะไม่มีผลต่อการตอบสนองของต่อมหมวกไตต่อ ACTH ซึ่งจะมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นใน การที่มีการหลั่ง cortisol เพิ่มขึ้นใน secondary หรือ tertiary adrenal insufficiency แต่จะไม่มี การตอบสนองใน primary adrenal insufficiency

ข้อจำกัดของการใช้ prolonged ACTH stimulation จะมีปัญหาในกรณีที่ มี pituitary หรือ hypothalamic disease ซึ่งมี partial ACTH deficiency ซึ่งผลก็คือจะมี partial cortisol insufficiency ซึ่งการตอบสนองต่อ ACTH stimulation อาจจะไม่สามารถที่จะใช้แยก secondary adrenal insufficiency และในกรณีที่ มี hypothalamic-pituitary-adrenal axis function ปกติ ซึ่งการใช้การตรวจด้วย metyrapone stimulation test จะช่วยในการวินิจฉัย

Metyrapone tests อาจจะมีประโยชน์ ในรายที่มี partial ACTH deficiency ซึ่ง metyrapone จะไปยับยั้งขั้นตอนสุดท้ายของการสร้าง cortisol ผลจะทำให้มีการหลั่งลดลงของ cortisol และจะกระตุ้น การหลั่ง ACTH เมื่อมีการลดลงของกลไก negative feedback

inhibition การทำ overnight metyrapone test เป็นการตรวจที่เชื่อถือได้ และรวดเร็ว ได้ผลใกล้เคียงกับ standard three day test<sup>35</sup>

เนื่องจากการที่มีภาวะ hypocortisolemia ไม่ใช่ตัวกระตุ้นที่แรงต่อ ACTH secretion ดังนั้นการทำ metyrapone test จะสามารถที่จะช่วยในการวินิจฉัย partial ACTH deficiency ซึ่งอาจจะไม่สามารถที่จะตรวจพบจาก standard ACTH stimulation test<sup>21</sup> หรือจากการทำ insulin-induced hypoglycemia test<sup>36</sup>

CRH stimulation test – การทำ CRH stimulation test ใช้แยกแยะระหว่าง secondary และ tertiary adrenal insufficiency<sup>37,38</sup>

- ในผู้ป่วยที่มี pituitary defect พบว่า ACTH secretory response ต่อ CRH จะต่ำ หรือไม่มีการตอบสนอง

- ในผู้ป่วยที่เป็น hypothalamic defect พบว่า ACTH response จะตอบสนองช้าลง

สรุป – ไม่มีการทดสอบใดที่เป็นการทดสอบที่สมบูรณ์สำหรับการตรวจวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ ผลของการทดสอบในแต่ละวิธีในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจจะให้ผลที่แตกต่างกัน การทำการทดสอบ Insulin induced-hypoglycemia เป็นที่ยอมรับว่าใกล้เคียงกับสภาพที่แท้จริงของต่อมหมวกไตในภาวะที่มีความเจ็บป่วยเกิดขึ้น แต่การที่น้ำตาลในเลือดต่ำนั้นอาจจะเป็นอันตรายได้ การทำการตรวจด้วยวิธี short ACTH test อาจจะเป็นสิ่งที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการตรวจการทำงานของต่อมหมวกไตในภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ<sup>39</sup>

## ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง(adrenal insufficiency) เป็นผลมาจากความผิดปกติ ณ ที่ใดที่หนึ่งหรือหลายที่ของ hypothalamic-pituitary –adrenal axis ลักษณะทางคลินิกค่อนข้างจะมีหลายระดับขึ้นกับความรุนแรงของโรคซึ่งการประเมินการทำงานของต่อมหมวกไตเป็นการทดสอบเพื่อใช้ในการวินิจฉัยในรายที่มีอาการสงสัยภาวะนี้และเพื่อที่จะใช้ประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะต่อมหมวกไตวิกฤต (adrenal crisis)<sup>40</sup> ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคทางต่อมได้สมองที่มีภาวะ stress เกิดขึ้น เช่นการได้รับการผ่าตัด

การที่มีภาวะความเจ็บป่วยเกิดขึ้นทั้งทางร่างกายและทางจิตใจซึ่งในภาวะดังกล่าวร่างกายจำเป็นต้องได้รับคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น<sup>41,42</sup>จึงต้องมีการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยดังกล่าว มิฉะนั้นอาจจะเกิดภาวะ adrenal crisis ขึ้นได้ การตรวจการทำงานของต่อมหมวกไตจึงมีความสำคัญซึ่งโดยทั่วไปได้มีการใช้การตรวจความทนต่ออินซูลิน(insulin tolerance test) ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐานตั้งแต่ในช่วงทศวรรษ1960<sup>43-45</sup> แต่การใช้วิธีนี้มีข้อเสียคือผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ต้องอดอาหารและมีข้อห้ามใช้ในกรณีที่มีอายุมาก มีโรคทางหลอดเลือดหัวใจ หรือมีโรคทางหลอดเลือดสมอง รวมทั้งโรคลมชัก<sup>46-48</sup> ซึ่งได้มีผู้ใช้วิธีการตรวจด้วยวิธีอื่นเช่น metyrapone test แต่ไม่เป็นที่นิยมเพราะว่าเสียเวลาตรวจถึง 3 วันและต้องให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำได้ยากในห้องปฏิบัติการทั่วไป<sup>49</sup>นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงกับทั้งมีการรบกวนผลการตรวจจากยาบางตัวเช่น ยาแก้นชักเป็นต้น<sup>2</sup> ทางเลือกในการตรวจด้วยวิธีอื่นคือการใช้ ACTH stimulation test ซึ่งได้มีการศึกษาในเรื่องของ cortisol response ต่อการฉีดสาร ACTH มาตั้งแต่ 1963<sup>50,51</sup> ซึ่งในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาผลการใช้วิธีนี้เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานเดิม(insulin tolerance test ) พบว่าให้ผลการตรวจใกล้เคียงกัน<sup>52-54</sup>

ต่อมามีผู้สังเกตว่าผลการตรวจด้วยวิธีนี้อาจเกิดความผิดพลาดได้<sup>55-57</sup>(ซึ่งอาจเนื่องมาจากปริมาณของ ACTH ที่ใช้นั้นมากเกินไป ระดับของ cortisol ที่วัดได้จึงสูงเสมือนคนปกติจึงได้มีการศึกษาผลการตอบสนองต่อ ACTH 250 ไมโครกรัม พบว่าให้ผลเหมือนคนปกติทั้งๆที่ผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบนั้นเป็นผู้ที่ได้รับยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ อยู่ซึ่งให้ผลตอบสนองต่อการทดสอบความทนต่ออินซูลินให้ผลบวก โดย Cunningham และคณะ<sup>56</sup>

นอกจากนี้ในผู้ที่ เป็น pituitary tumor บางรายก็ให้ผลการทดสอบด้วย ACTH 250 ไมโครกรัมเป็นปกติแต่ผลการทดสอบด้วยการทดสอบความทนต่ออินซูลินให้ผลผิดปกติซึ่งแสดงให้เห็นว่าการที่ใส่ปริมาณ ACTH 250 ไมโครกรัมนั้นทำให้เกิดภาวะ under diagnosis of HPA dysfunction ในผู้ป่วยเหล่านี้<sup>55-57</sup>

ในปี 1985 Graybeal และ Fang ได้ทำการศึกษา physiology ของ exogenous ACTH ซึ่งผลที่ได้บ่งชี้ว่าถ้าใช้ปริมาณที่ใกล้เคียงสรีรวิทยาในคนปกติ น่าจะให้ผลการตรวจที่แม่นยำกว่านี้

โดยพบว่าการใช้ที่ปริมาณ 0.2 ไมโครกรัม/กก.น้ำหนักตัว จะให้ผลการตอบสนองเหมือนกับ การทดสอบความทนต่ออินซูลิน ดังนั้นจึงควรใช้ปริมาณ ACTH ในขนาดที่ต่ำ<sup>58</sup>

ต่อมา S.Crowley ได้ทำการศึกษาในปี 1991 ซึ่งบ่งว่าการใช้ ACTH ที่ 500 นาโนกรัม/1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวของร่างกายในคนปกตินั้นให้การตอบสนองของระดับคอร์ติซอลถูกต้องตามข้อกำหนดของคนปกติ<sup>59</sup> Gabriel Dickstein ก็ได้ทำการศึกษา cortical response ต่อ ACTH ขนาด 5 ไมโครกรัมและ 1 ไมโครกรัม ซึ่งพบว่า 1 ไมโครกรัมนั้นสามารถใช้เป็น sensitive ACTH test ได้เมื่อเทียบกับขนาด 250 ไมโครกรัม ซึ่งในขนาด 250 ไมโครกรัมนั้นมากเกินไปที่จะใช้ประเมินภาวะ subclinical hypoadrenocortical state<sup>60</sup>

ในปี 1995 H. Daidoh ได้ทำการศึกษาพบว่า การใช้ ACTH ขนาด 0.5 ไมโครกรัม มีประโยชน์ในการตรวจหาภาวะ latent adrenocortical hypofunction ที่มีสาเหตุจากภาวะต่างๆ<sup>61</sup> จึงได้มีการศึกษาการใช้ ACTH ในปริมาณที่ต่ำลงเทียบกับ insulin tolerance test ผลที่ได้ค่อนข้างใกล้เคียงกัน<sup>59-62</sup> แต่ในบางการศึกษาก็พบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>63,64</sup> จึงยังไม่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในการใช้ประเมินการทำงานของต่อมหมวกไต จากข้อมูลที่มีอยู่จึงได้มีการทำการศึกษาเปรียบเทียบ การใช้ ACTH ในปริมาณที่ต่ำ (1 ไมโครกรัม) เทียบกับขนาดมาตรฐานที่ใช้กันอยู่ (250 ไมโครกรัม) โดยเทียบกับการทดสอบมาตรฐาน (การทดสอบความทนต่ออินซูลิน)

ในปี 1995 Karen Tordjman<sup>65</sup> ได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมใต้สมอง โดยที่ทำการศึกษาในกลุ่ม 3 กลุ่มซึ่งประกอบด้วยคนปกติ, ผู้ที่มีการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติและ ผู้ที่เป็นโรคต่อมใต้สมองแต่มีต่อมหมวกไตปกติ พบว่าการใช้ปริมาณ 1 ไมโครกรัมของ ACTH มีผลการทดสอบที่ดีกว่าการใช้ในปริมาณ 250 ไมโครกรัม โดยใช้ระดับของ คอร์ติซอลที่ 525 nmol/l เป็นจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง แต่การศึกษาในครั้งนี้มีข้อเสียคือการใช้ การทดสอบมาตรฐานนั้นใช้การทดสอบ 2 แบบ คือการใช้การทดสอบความทนต่ออินซูลิน และการทดสอบเมธัยราโพน ซึ่งเป็นข้อเสียคือเกณฑ์มาตรฐานไม่เท่ากัน

ปี 1996 S. Rasmussen<sup>66</sup> ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมใต้สมองและโรคอื่นที่ใช่ยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีปัญหา 3 รายที่ผลการทดสอบ 1 ไมโครกรัม ACTH ให้ผลถูกต้อง แต่ 250 ไมโครกรัม ให้ผลไม่ถูกต้องซึ่งได้สรุปว่าผลการใช้ ACTH 1 ไมโครกรัมให้ผลการทดสอบที่ดีกว่า

ในปี 1998 J. Mayenknecht<sup>63</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 40 รายที่มีโรคต่อมใต้สมอง เทียบกับกลุ่มคนปกติเพื่อหาระดับของคอร์ติซอลที่จะใช้เป็นค่าอ้างอิงเปรียบเทียบ ซึ่งผลการศึกษารูปว่า การใช้ ACTH ที่ 1 ไมโครกรัมไม่ดีกว่า การใช้ ACTH 250 ไมโครกรัม โดยที่ใช้ระดับคอร์ติซอลที่ต่างกันเป็นตัวเปรียบเทียบ จากการที่หาระดับการตอบสนองต่อ ACTH ในขนาดที่ต่างกันเป็นตัวอ้างอิง



Abdu<sup>67</sup> ได้ทำการศึกษาในปี 1999 ในผู้ป่วยที่มีโรคต่อมใต้สมอง 64 รายเปรียบเทียบการทดสอบการใช้ ACTH 1 ไมโครกรัมและ 250 ไมโครกรัม พบว่าการใช้ในปริมาณที่สูงกว่า มีความไวต่ำกว่า แต่ก็มีข้อเสียอยู่คือในจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา 64 รายนั้นได้ทำการทดสอบมาตรฐานร่วมด้วยเพียง 44 รายนอกจากนี้ระยะเวลาที่ทำการทดสอบในผู้ป่วยนั้นระยะเวลาไม่แน่นอนในการเก็บข้อมูล

Tordjman K.<sup>68</sup> ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2000 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมใต้สมองที่มีการทำงานของระบบควบคุมการทำงานของต่อมหมวกไตปกติ 43 รายเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมใต้สมองที่มีระบบควบคุมการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติ 19 รายกับคนปกติ 27 รายพบว่าการทดสอบ ACTH 1 ไมโครกรัมมีความไวสูงกว่า การใช้ ACTH 250 ไมโครกรัมในการทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไต โดยที่มีความไวถึง 94.7% ที่จุดตัดของคอร์ติซอลที่ 500 nmol/l และสนับสนุนให้ใช้ ACTH ขนาด 1 ไมโครกรัมเป็นการทดสอบเบื้องต้นแทนที่ขนาด 250 ไมโครกรัม

จากการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้การทดสอบที่เป็นมาตรฐานเป็นตัวสำหรับเปรียบเทียบ โดยนิยมใช้การทดสอบความทนต่ออินซูลินแม้ว่าจะให้ผลที่ค่อนข้างถูกต้องแต่ก็มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าการทดสอบนี้สามารถที่จะให้ผลผิดพลาดได้ดังมีรายงานในปี 1988 โดย Tsatsoulis และคณะซึ่งพบว่าผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการตรวจด้วยการทดสอบความทนต่ออินซูลินพบว่าปกติแต่ผู้ป่วยมีอาการของ adrenal insufficiency โดยที่อาการต่างๆหายไปเมื่อได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์<sup>57</sup> ในปี 1987 Lindholm ก็มีรายงานในทำนองเดียวกันคือผู้ป่วยที่ทำการทดสอบว่าปกติแต่เมื่อไปทำการผ่าตัดก็เกิดปัญหาต้องให้คอร์ติโคสเตอรอยด์ นอกจากนี้ก็มีรายงานโดย Abdu และคณะก็มีผู้ป่วย 1 รายที่มีปัญหาแบบเดียวกัน<sup>67</sup>

โดยสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมาแล้วยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน ร่วมกับการศึกษาที่ผ่านมาแล้วยังมีปัญหในเรื่องของการออกแบบการศึกษาคือระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบนั้นมีระยะเวลาที่แตกต่างกันมากในแต่ละการทดสอบซึ่งอาจจะมีผลต่อการฟื้นตัวของต่อมหมวกไต การที่มีกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหลากหลายเกินไปโดยเฉพาะในรายที่มีโรคต่อมใต้สมองที่เป็นมานานๆ อาจจะทำให้ผลการศึกษาที่ใช้วัดระหว่างการทดสอบนั้นแปลผลยากและไม่สามารถเชื่อถือได้