

**EFFECTS OF HYPERPROLACTINEMIA ON BONE
REMODELING IN OVARIECTOMIZED RATS WITH OR
WITHOUT ESTROGEN SUPPLEMENT**

KANO GWUN THONGCHOTE

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2007

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

ผลของภาวะ โพรแลคตินในเลือดสูงต่อการสร้างและการสลายกระดูกในหนูแรทที่ถูกตัด
รังไข่ที่ได้และ/หรือไม่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเสริม

(EFFECTS OF HYPERPROLACTINEMIA ON BONE REMODELING IN OVARI-
ECTOMIZED RATS WITH OR WITHOUT ESTROGEN SUPPLEMENTATION)

กนกวรรณ ทองโชติ 4736825 SCPC/M

วท.ม. (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : นทีทิพย์ กฤษณามระ, ป.ด., ชุมพล ผลประมุข, Ph.D., วรชัย
ศิริกุลชยานนท์, พ.บ., สมนึก คำรงกิจชัยพร, พ.บ.

บทคัดย่อ

การลดลงของมวลกระดูกในภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงเชื่อว่าเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน อย่างไรก็ตามก็ยังพบภาวะกระดูกพรุนได้ในหญิงที่มีโพรแลคตินในเลือดสูงแต่มีประจำเดือนปกติ (ฮอร์โมนเอสโตรเจนปกติ) นำไปสู่สมมุติฐานว่าโพรแลคตินอาจมีผลโดยตรงต่อกระดูกโดยไม่อาศัยเอสโตรเจน ศึกษาโดยใช้หนูอายุ 10 สัปดาห์ 6 กลุ่มย่อยดังนี้ หนูกลุ่มควบคุม (Sham) หนูที่มีโพรแลคตินในเลือดสูงจากการปลูกถ่ายต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่ได้เบล็อกหุ้มไต (AP) หนูที่ขาดเอสโตรเจนจากการตัดรังไข่ (Ovx) หนูถูกตัดรังไข่และได้รับเอสโตรเจนเสริม (Ovx+E2) หนูถูกตัดรังไข่ที่มีโพรแลคตินในเลือดสูง (AP+Ovx) และได้รับเอสโตรเจนเสริม (AP+Ovx+E2) โดยใช้เทคนิค Dual Energy x-ray Absorptiometry (DEXA) วัดความหนาแน่นและปริมาณแคลเซียมในกระดูกต้นขาและกระดูกสันหลังส่วนเอวที่ 5 และ 6 และใช้เทคนิค Histomorphometry ในการศึกษาการสร้างและสลายกระดูก

การทดลองพบว่า Ovx เป็นกลุ่มเดียวที่มีความหนาแน่นและปริมาณแคลเซียมในกระดูกต้นขาทั้งชิ้นลดลงในสัปดาห์ที่ 5 และ 7 แต่ถ้าแยกวัดความหนาแน่นที่ส่วนกลางและส่วนปลายกระดูกพบว่าความหนาแน่นและปริมาณแคลเซียมในกระดูกต้นขาเฉพาะส่วนปลายที่เป็นกระดูก trabecular มีค่าลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ส่วนในกระดูกสันหลังส่วนเอวที่ 5 และ 6 ที่เป็นกระดูก trabecular ก็ลดลงในกลุ่ม Ovx และ AP+Ovx นอกจากนี้โพรแลคตินระดับสูง (AP) ยังลดความหนาแน่นและปริมาณแคลเซียมของกระดูกต้นขาส่วนปลายในสัปดาห์ที่ 7 ด้วยผลจาก histomorphometry แสดงปริมาณกระดูกลดลงในกลุ่ม Ovx และ AP เป็นที่น่าสนใจว่าหนูที่มีโพรแลคตินในระดับสูงทั้งที่ขาดเอสโตรเจน (AP+Ovx) และไม่ขาดเอสโตรเจน (AP) มีอัตราการสร้างและการสะสมแคลเซียมในกระดูกสูงขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม แสดงว่าการออกฤทธิ์ของโพรแลคตินไม่ต้องอาศัยเอสโตรเจน แต่ผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ออสติโอคลาสตดูเหมือนจะต้องอาศัยสารบางอย่างจากรังไข่ที่ไม่ใช่เอสโตรเจน สรุปได้ว่าผลของโพรแลคตินในระดับสูงต่อกระดูกนอกจากจะมีผลผ่านการลดการสร้างเอสโตรเจนแล้วยังมีผลกระตุ้นการสร้าง-สลายกระดูกได้โดยตรงโดยไม่ขึ้นกับเอสโตรเจนอีกด้วย

EFFECTS OF HYPERPROLACTINEMIA ON BONE REMODELING IN OVARIECTOMIZED RATS WITH OR WITHOUT ESTROGEN SUPPLEMENT.

KANO GWUN THONGCHOTE 4736825 SCPS/M
M.Sc. (PHYSIOLOGY)

THESIS ADVISORS: NATEETIP KRISHNAMRA, Ph.D., CHUMPOL PHOLPRAMOOL, Ph.D., VORACHAI SIRIKULCHAYANONTA, M.D., SOMNEUK DAMRONGKITCHAIYAPORN, M.D.

ABSTRACT

Association between hyperprolactinemia and reduced bone mass is generally explained in terms of estrogen deficiency secondary to hyperprolactinemia. However, some hyperprolactinemic women develop osteoporosis even with normal estrogen, suggesting a direct effect of hyperprolactinemia on the bone. The present study investigated the effect of high prolactin (PRL) levels on bone turnover in the presence and absence of estrogen. Estrogen deficiency was induced by ovariectomy (Ovx) and hyperprolactinemia was induced by pituitary transplantation. Ten-week old female Sprague Dawley rats were divided into 6 groups; sham-control (Sham), anterior pituitary-transplanted rats with high PRL levels (AP), ovariectomized rats (Ovx), Ovx rats with estrogen replacement (Ovx+E2), AP and Ovx rats without estrogen replacement (AP+Ovx), and with estrogen replacement (AP+Ovx+E2). Bone mineral density (BMD) of the femur and lumbar vertebrae 5, 6 (L5, 6) was measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry. Bone remodeling was evaluated by bone histomorphometry in the proximal tibial metaphysis.

Results showed that when the whole femur was evaluated, Ovx was the only group to show a significant decrease in BMD at 5 and 7 weeks post surgery. However, if femoral diaphysis and metaphysis were evaluated separately, a significant decrease in BMD of the distal femoral metaphysis (trabecular bone) was found as early as 2 weeks. Similar reduction in BMD of L5 and 6 were observed in the Ovx and AP+Ovx rats. Interestingly, AP also caused bone loss in the femoral metaphysis at 7 weeks.

Furthermore, bone histomorphometry showed that Ovx typically uncoupled bone formation and resorption by selectively enhancing bone resorption, whereas AP accelerated bone remodeling by enhancing both formation and resorption with a resultant 29% bone loss. Interestingly, the high PRL levels in the absence (AP+Ovx) or presence of estrogen (AP) led to a significant increase in the mineral apposition rate and bone formation rate, suggesting that PRL effect on these parameters was independent of estrogen. However, PRL action to increase the osteoblast number required the presence of ovarian factors other than estrogen.

In conclusion, high PRL levels, besides decreasing bone volume via inducing estrogen deficiency, appeared to have an estrogen-independent direct effect on bone i.e., stimulating bone turnover, especially bone resorption.

**KEY WORDS: BONE HISTOMORPHOMETRY/ BONE MINERAL DENSITY/
HYPERPROLACTINEMIA/ PITUITARY TRANSPLANTATION**