

**CHANGES IN CALCIUM BALANCE AND INTESTINAL
CALCIUM TRANSPORTER GENE EXPRESSION IN
CECECTOMIZED FEMALE RATS**

The image features a large, faint watermark of the Mahidol University logo in the background. The logo is circular and contains a central emblem with a crown and floral motifs. The Thai text 'มหาวิทยาลัยมหิดล' (Mahidol University) is written around the perimeter of the circle.

PRAPAPORN JONGWATTANAPISAN

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2012**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

CHANGES IN CALCIUM BALANCE AND INTESTINAL CALCIUM TRANSPORTER GENE EXPRESSION IN CECECTOMIZED FEMALE RATS

PRAPAPORN JONGWATTANAPISAN 4938022 SCPS/D

Ph.D. (PHYSIOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: NATEETIP KRISHNAMRA, Ph.D.,
NARATTAPHOL CHAROENPHANDHU, M.D., Ph.D., TUANGPORN
SUTHIPHONGCHAI, Ph.D.**ABSTRACT**

Intestinal calcium absorption is the sole pathway for providing exogenous calcium to meet a body's demands. The role of the large intestine, especially the cecum, in calcium absorption is controversial; despite the findings from *in vitro* studies that the cecum has the highest rates of active calcium transport. Moreover, *in vivo* studies of the significance of the cecum in calcium absorption have never been done before. The aims of this study were (i) to investigate changes in calcium homeostasis after cecectomy by performing a 4-week balance and measuring the blood profile, and (ii) to demonstrate changes in the expression of calcium transporter genes in the remaining intestinal segments. The ligation and excision of cecum was the surgical procedure used to produce the cecectomized model. Cecectomized rats exhibited a negative calcium balance with a decrease in fractional calcium absorption and an increase in fecal calcium loss compared to sham rats in the early phase of the paired-feeding calcium balance study. Impairment of calcium homeostasis also included a decrease in urinary calcium excretion. However, in the fourth week of the balance study, all balance study parameters reverted to normal. There were no difference in the plasma total and free ionized calcium between the 2 experimental groups suggesting that a compensatory mechanism had occurred to restore the normal calcium balance. The mRNA expressions study of the intestinal calcium transporter genes in the remaining intestinal segments showed that TRPV6 and calbindin-D_{9k} mRNA expressions were increased in the colon of cecectomized rats, possibly as a compensatory mechanism to minimize intestinal calcium loss. Since serum PTH and plasma phosphate levels were elevated in cecectomized rats, without an increase in the expression of intestinal NaPi-IIb, bone resorption was probably involved in this compensatory mechanism.

In conclusion, cecum was shown to play a significant role in intestinal calcium absorption. An absence of the cecum resulted in a negative calcium balance. To maintain calcium homeostasis after the removal of the cecum, the body enhanced colonic active calcium transport and bone resorption to reverse the negative calcium balance back to normal.

**KEY WORDS: ACTIVE CALCIUM TRANSPORT/ BALANCE STUDY/ CECUM/
FRACTIONAL CALCIUM ABSORPTION/ LARGE INTESTINE**

77 pages

การเปลี่ยนแปลงของสมดุลแคลเซียมและการแสดงออกของยีน โปรตีนขนส่งแคลเซียมในลำไส้ของหนูเพศเมียที่ไม่มี
กระพุ้งไส้ใหญ่

CHANGES IN CALCIUM BALANCE AND INTESTINAL CALCIUM TRANSPORTER GENE EXPRESSION IN CECECTOMIZED
FEMALE RATS

ประกาศนียบัตร วิทยาศาสตรบัณฑิต 4938022 SCPS/D

ปร.ด. (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: นทีทิพย์ กฤษณามระ, ปร.ด., นรัตพล เจริญพันธุ์, พ.บ., ปร.ด.,
ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย, ปร.ด.

บทคัดย่อ

การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เป็นกระบวนการดูดซึมแคลเซียมจากภายนอกเพื่อตอบสนองความต้องการของร่างกาย ถึงแม้ว่าการทดลองในหลอดทดลองจะพบว่ากระพุ้งไส้ใหญ่มีอัตราการดูดซึมแคลเซียมแบบแอคทีฟสูงกว่าลำไส้ส่วนอื่นๆ แต่หน้าที่ของลำไส้ใหญ่ในการดูดซึมแคลเซียมยังไม่ชัดเจนนัก รวมทั้งการศึกษาคำคัญของซีคัมต่อการดูดซึมแคลเซียมในสัตว์ทดลองยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการทดลองนี้เพื่อศึกษาสมดุลแคลเซียมในร่างกายหลังการผ่าตัดเอาซีคัมออก (ซีเคโตมี้) โดยใช้บาลานซ์ตัดดี (วัดปริมาณแคลเซียมที่เข้าและออกร่างกาย) และวัดค่าเคมีในเลือด รวมทั้งแสดงการเปลี่ยนแปลงของยีน โปรตีนที่ใช้ในการขนส่งแคลเซียมในลำไส้ส่วนอื่นที่เหลือ 4 สัปดาห์หลังผ่าตัด การซีเคโตมี้ใช้วิธีการมัดและตัดกระพุ้งซีคัมออก ผลการทดลองพบว่าหนูซีเคโตมี้มีความผิดปกติของสมดุลแคลเซียม โดยเปอร์เซ็นต์สัดส่วนของการดูดซึมแคลเซียมลดลงและมีแคลเซียมจับทิ้งในอุจจาระมากกว่าหนูแฮมในช่วงแรกของบาลานซ์ตัดดี นอกจากนั้นหนูซีเคโตมียังจับแคลเซียมทิ้งทางปัสสาวะน้อยกว่าหนูแฮม แต่เมื่อสิ้นสุด 4 สัปดาห์ของบาลานซ์ตัดดีไม่พบความแตกต่างของการจับทิ้งแคลเซียมและเปอร์เซ็นต์สัดส่วนการดูดซึมแคลเซียมระหว่างหนูทั้ง 2 กลุ่ม ระดับแคลเซียมทั้งหมดและแคลเซียมไอออนของหนูซีเคโตมี้ไม่แตกต่างจากหนูแฮมในวันที่ 35 หลังผ่าตัด แสดงให้เห็นว่ามีกระบวนการชดเชยการสูญเสียแคลเซียมเกิดขึ้น นอกจากนั้นยังพบว่าหลังซีเคโตมี้ 35 วันการแสดงออกของยีนแคลเซียมแชนแนลทีอาร์พีวีซิก และแคลบิน 2 เพิ่มขึ้นในลำไส้ใหญ่ของหนูซีเคโตมี้ ซึ่งแสดงถึงกระบวนการชดเชยของร่างกายเพื่อลดการสูญเสียแคลเซียมในอุจจาระ นอกจากนี้พาราไทรอยด์ฮอร์โมนและฟอสเฟตในเลือดของหนูซีเคโตมี้ก็มีระดับสูงกว่าหนูแฮม โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของยีนที่ใช้ในการขนส่งฟอสเฟตจากลำไส้ ซึ่งแสดงว่าฟอสเฟตที่เพิ่มขึ้นในเลือดมาจากการสลายกระดูก ดังนั้นนอกจากมีการเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ใหญ่แล้ว การสลายกระดูกก็เป็นกระบวนการชดเชยอีกกระบวนการหนึ่งที่เกิดขึ้นเพื่อรักษาสมดุลแคลเซียมหลังซีเคโตมี้

โดยสรุป กระพุ้งไส้ใหญ่มีความสำคัญต่อกระบวนการดูดซึมแคลเซียมผ่านลำไส้ เนื่องจากเมื่อขาดลำไส้ส่วนนี้ร่างกายต้องเผชิญกับภาวะผิดปกติของสมดุลแคลเซียม เพื่อรักษาสมดุลแคลเซียมในร่างกายจึงเกิดกระบวนการชดเชยด้วยการเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมแบบแอคทีฟที่ลำไส้ใหญ่ ร่วมกับการสลายกระดูกเพื่อปล่อยแคลเซียมออกมาในเลือดทำให้ร่างกายกลับสู่ภาวะปกติ