LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY
b101 ?1 521

POSSIBLE ROLE OF PROLACTIN IN CALCIUM HOMEOSTASIS AND BONE METABOLISM DURING THE REPRODUCTIVE CYCLE

SUTADA LOTINUN

With compliments
of
Faculty of Graduate Studies
MAHIDOL UNIVERSITY

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT

OF THE REQUIREMENTS FOR

THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHYSIOLOGY)

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1998

ISBN 974-589-672-1

Copyright by Mahidol University

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

3636860 SCPS/D : สาขาวิชา : สรีรวิทยา; ปร.ด. (สรีรวิทยา)
ศัพท์สำคัญ : โพรแลคติน / แคลเซียม / กระดูก / หนูท้อง / หนูให้นมลูก

สุธาดา ลอตินันทน์ : บทบาทของโพรแลคตินต่อสมดุลแคลเซียมและเมตาบอลิซึมของกระดูกในหนูช่วงอายุต่างๆ (POSSIBLE ROLE OF PROLACTIN IN CALCIUM HOMEOSTASIS AND BONE METABOLISM DURING THE REPRODUCTIVE CYCLE) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : นทีทิพย์ กฤษณามระ ปร.ด., เลียงชัย ลิ้มล้อมวงศ์ Ph.D., ชุมพล ผลประมูล Ph.D., วรชัย ศิริกุลชยานนท์ พ.บ. 187 หน้า. ISBN 974-589-672-1

งานวิจัยนี้มุ่งศึกษาบทบาทของโพรแลคตินต่อสมดุลแคลเซียมและเมตาบอลิซึมของกระดูกในหนูวัยเจริญพันธุ์, ขณะตั้งท้องแรก, ท้องที่ 4 และระยะให้นมลูกโดยแบ่งการศึกษาทดลองออกเป็น 3 ส่วนคือ calcium balance, calcium kinetics and bone histomorphometry เมื่อฉีดโพรแลคตินในขนาดสูง (2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) เข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 3 วันในหนูวัยเจริญพันธุ์มีผลเพิ่มการสะสมแคลเซียมในร่างกายโดยลดการขับแคลเซียมทางอุจจาระ เพื่อศึกษาถึงความสำคัญของโพรแลคตินที่หลั่งในร่างกายในระยะท้องและให้นมใช้วิธียับยั้งการหลั่งฮอร์โมนดังกล่าวด้วยโบรโมคริบทีน พบว่าโบรโมคริบทีนมีผลเพิ่มการขับถ่ายแคลเซียมในหนูท้องซึ่งแสดงว่าโพรแลคตินที่หลั่งในร่างกายช่วงนี้เพิ่มการสะสมแคลเซียม แต่เมื่อฉีดโพรแลคตินในขนาดสูงควบคู่กับโบรโมคริบทีนกลับมีผลลดการสะสมแคลเซียมเฉพาะในหนูท้องที่ 4 เท่านั้น ในทางตรงกันข้ามโพรแลคตินในร่างกายของหนูให้นมลูกไม่มีผลต่อสมดุลแคลเซียมแต่สามารถเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำนม เมื่อพิจารณาถึงการเปลี่ยนแปลงแคลเซียมในกระดูกพบว่า การตอบสนองของกระดูกในหนูท้องและหนูให้นมลูกแบ่งเป็น 2 ลักษณะคือ โพรแลคตินในร่างกายปกติจะเพิ่มอัตราการหมุนเวียนของแคลเซียมในกระดูก ขณะที่โพรแลคตินที่ฉีดในขนาดสูง ลดอัตราการหมุนเวียนดังกล่าว

เนื่องจากโพรแลคตินที่หลั่งในร่างกายของหนูทดลองมีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการหมุนเวียนแคลเซียมในกระดูกมากที่สุดในช่วงให้นมลูก การศึกษาต่อไปจึงฉีดสารรังสีแคลเซียมเข้าทางช่องท้องของหนูให้นมลูกเพื่อดูอัตราการสะสมและสลายแคลเซียมออกจากกระดูกในช่วงเวลา 7 วันพบว่า โดยรวมแล้วมีอัตราการสลายแคลเซียมมากกว่าการสะสมแคลเซียมในกระดูกซึ่งมีผลให้ปริมาณสุทธิเป็นลบ โบรโมคริบทีนยับยั้งการสะสมและปล่อยแคลเซียมจากกระดูกทั้งใน cortical (femur และ tibia) และ cancellous bone (vertebrae และ sternum) บ่งชี้ว่า โพรแลคตินในร่างกายของหนูให้นมลูกเพิ่มอัตราการหมุนเวียนแคลเซียม ส่วนโพรแลคตินในขนาดสูงจากภายนอกเพิ่มการปล่อยแคลเซียมเฉพาะจากกระดูก cancellous เมื่อศึกษาต่อไปถึงกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนดังกล่าวต่อการทำงานของเซลล์กระดูกพบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างหนูวัยเจริญพันธุ์และหนูให้นมลูกนั้นอัตราการสร้างและสลายกระดูกในหนูให้นมลูกสูงกว่าหนูวัยเจริญพันธุ์ โบรโมคริบทีนลดการเพิ่มจำนวนและการทำงานของออสติโอบลาสท์ ทำให้อัตราการสร้างกระดูกลดลงและยับยั้งการทำงานของออสติโอคลาสท์ ทำให้ปริมาตรกระดูกเพิ่มขึ้น นอกจากนี้โบรโมคริบทีนยังมีผลลดการขยายตัวตามยาวของกระดูกด้วย แต่เมื่อฉีดโพรแลคตินในขนาดสูงควบคู่กับการฉีดโบรโมคริบทีนเป็นเวลา 7 วัน พบว่า โพรแลคตินเพิ่มอัตราการสร้างกระดูก cancellous โดยที่ไม่มีผลต่อเซลล์กระดูก

จากงานวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่า ในระหว่างท้องและให้นมลูกนั้นโพรแลคตินที่มีระดับสูงในเลือดเพิ่มปริมาณแคลเซียมในร่างกายโดยเพิ่มปริมาณอาหารที่กิน การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้และอัตราการหมุนเวียนแคลเซียมที่กระดูกเพื่อทดแทนการสูญเสียแคลเซียมเพื่อการเจริญเติบโตของลูกในท้องและการสร้างน้ำนม การเพิ่มอัตราการหมุนเวียนแคลเซียมในช่วงให้นมลูกซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นเซลล์กระดูกนำไปสู่การสลายกระดูกสุทธิ

Copyright by Mahidol University

3636860 SCPS/D : MAJOR : PHYSIOLOGY; Ph.D. (Physiology)
KEY WORD : PROLACTIN / BALANCE STUDY / CALCIUM / BONE / HISTOMORPHOMETRY / PREGNANCY / LACTATION

SUTADA LOTINUN: POSSIBLE ROLE OF PROLACTIN IN CALCIUM HOMEOSTASIS AND BONE METABOLISM DURING THE REPRODUCTIVE CYCLE. THESIS ADVISOR: NATEETIP KRISHNAMRA Ph.D., LIANGCHAI LIMLOMWONGSE Ph.D., CHUMPOL PHOLPRAMOOL Ph.D., VORACHAI SIRIKULCHAYANONTA M.D. 187 p. ISBN 974-589-672-1

The role of endogenous prolactin in the regulation of calcium metabolism was investigated in 8-week-old sexually mature (M) rats , rats with first (10 week) (P1) and fourth pregnancy (32 week) (P4) and 13-week-old lactating (L) rats. The investigation was divided into i) calcium balance study, ii) calcium kinetic study and iii) bone histomorphometry. Balance studies showed that a high dose of 2.5 mg prolactin/kg body weight markedly stimulated calcium retention in M group by decreasing the fecal calcium excretion ie., increasing efficiency of calcium absorption. When compared with the two pregnant controls, L group had higher food consumption, higher fecal calcium excretion and lower urinary calcium excretion (% intake). Bromocriptine administration (to suppress prolactin secretion) increased total calcium excretion in P1 and P4, suggesting that endogenous prolactin decreased total calcium excretion while a high dose of 2.5 mg prolactin/kg body weight increased total calcium excretion. In contrast, the calcium balance of lactating rats was not altered by suppression of endogenous prolactin secretion or a high dose of prolactin. Endogenous prolactin increased milk calcium concentration, presumably to increase calcium transfer to neonates. It was found that endogenous prolactin accelerated bone calcium turnover in P4 and L group whereas a high dose of prolactin suppressed bone calcium turnover in every group. Interestingly, the biphasic action of prolactin was demonstrated on both calcium absorption and bone calcium turnover.

In the calcium kinetic study, following prelabelling of bone lactating rats with ^{45}Ca, the regulation of calcium turnover at whole bone level was determined. Bromocriptine suppressed bone calcium deposit and release in cortical (femur and tibia) and cancellous bone (vertebrae and sternum), indicating a stimulatory effect of endogenous prolactin on bone calcium turnover. Seven day administration of a high dose of prolactin tended to stimulate both bone calcium deposit and resorption with significant increase in bone resorption in cancellous bone. This was supported by histomorphometric data on bone cell activities in cancellous (at metaphysis) and cortical bone (at diaphysis). Compared with sexually mature rats, lactating rats had higher bone formation and resorption rate but a slower longitudinal growth rate and less cell covering surfaces. Bromocriptine decreased a double-labeled surface and mineral apposition rate, resulting in a marked decrease in bone formation rate accompanied by reduced tibial longitudinal bone growth. A high dose of exogenous prolactin had little effect on bone cells but it increased cancellous bone formation.

It could be concluded that during pregnancy and lactation, endogenous prolactin was found to increase calcium absorption and bone calcium turnover, apparently to increase calcium availability for fetal development and milk calcium production. The increased turnover-induced bone loss in lactation was mediated, at least in part, by endogenous prolactin-stimulated osteoblast and osteoclast activities.