

Abstract

From our earlier reports of the stimulatory effect of prolactin (PRL) on the *in vivo* intestinal calcium absorption in nonmated pregnant and lactating rats, we hypothesized that prolactin might have a role in the regulation of calcium and bone metabolism especially during the reproductive phase. In the present study, we investigated the mechanism of action of prolactin in the intestine as well as explored prolactin action on the electrolyte transport in the colon and endometrium, and calcium handling in the mammary cells.

We were able to show that PRL had a regulatory role in supplying calcium for developing bone and for milk production by stimulating calcium absorption and accelerating bone turnover. We found that long term exposure to PRL increased the duodenal calcium absorption by stimulating the transcellular active calcium transport in adult rats, while stimulating both the transcellular and solvent drag-induced active calcium transport in young rats. Increased calcium transport was explained by enhanced brush border uptake of calcium and increased activities of the basolateral $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$. The intracellular PRL signal transduction involved the PI3kinase and MAPKinase pathways. As for the electrolyte transport, PRL inhibited the Ca^{2+} -dependent Cl^- and K^+ secretion in the colon by interfering with the intracellular Ca^{2+} signaling. In contrast, PRL stimulated the anion secretion in the endometrium via the JAK-STAT pathway, this could contribute to provision of appropriate uterine fluid environment for implantation and embryo development. We also found that PRL stimulated bone remodeling in adult rats and the action was estrogen dependent.

In the second project, we studied the effect of chronic metabolic acidosis on calcium-phosphorus and bone metabolism in cats with chronic renal failure (CRF). Although bone mineral density was not significantly reduced, CRF cats had hyperparathyroidism and high bone resorption with lower bone formation. Metabolic acidosis appeared to be a potentiating factor in the induction of these changes. Since there was no correlation between blood pH and parathyroid hormone levels, the cause of change in bone remodeling may be multifactorial and probably involved a direct effect of acid on bone cells. Thus, close monitoring of cats with CRF and early correction of acidosis were necessary to prevent osteopenia and hyperparathyroidism with its consequences. Measurement of bone mineral density was not sensitive enough to detect early changes in bone, so it should be used with other biochemical tests.

บทคัดย่อ

เนื่องจากกลุ่มวิจัยของเราได้พบว่าโพเรลเลตินมีผลกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมในหนูขาวธรรมดา หนูท้องและหนูให้นมลูก เราจึงตั้งสมมติฐานว่าโพเรลเลตินน่าจะมีหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูก โดยเฉพาะในแม่หนูท้องและให้นม ในการวิจัยนี้ เรามุ่งศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของโพเรลเลตินต่อการดูดซึมแคลเซียม ผลต่อการขนส่งสารอิเล็กโทรไลต์และของเหลวที่ลำไส้ใหญ่และผนังมดลูก และการขนส่งแคลเซียมในเซลล์เต้านม

จากการวิจัยเราพบว่า โพเรลเลตินเป็นฮอร์โมนที่มีส่วนในการควบคุมการขนส่งแคลเซียมโดยกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมและกระตุ้นวงจรการสร้าง-สลายกระดูกเพื่อให้มีแคลเซียมเพียงพอสำหรับการสร้างกระดูกในวัยเจริญเติบโต และสำหรับการผลิตน้ำนมเลี้ยงลูกอ่อน ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการมีระดับโพเรลเลตินในเลือดสูงเป็นเวลานาน มีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ส่วนต้น โดยมีผลกระตุ้นการขนส่งแบบ transcellular active ในหนูเจริญวัย และกระตุ้นการขนส่งแบบ transcellular active และ solvent drag-induced active transport ในหนูอายุน้อย การขนส่งแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นมีกลไกมาจากการนำเข้าแคลเซียมจากโพรงลำไส้ผ่านเยื่อเซลล์ที่เพิ่มขึ้น และการกระตุ้นการทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase และ Ca^{2+} -ATPase ที่เยื่อเซลล์ด้านเลือด โพเรลเลตินออกฤทธิ์ที่เซลล์ลำไส้ผ่านกลไก PI3Kinase และ MAPKinase สำหรับการขนส่งอิเล็กโทรไลต์และของเหลว นั้นพบว่าโพเรลเลตินมีผลยับยั้งการขับหลัง Cl^- และ K^+ ประเภทที่ต้องใช้ Ca^{2+} ที่เซลล์ลำไส้ใหญ่ โดยมีผลยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านทาง Ca^{2+} แต่ที่เซลล์ผนังมดลูกโพเรลเลตินกลับมีผลกระตุ้นการขับหลังออกนอกเซลล์โดยออกฤทธิ์ผ่านกลไก JAK-STAT ผลดังกล่าวบ่งบอกหน้าที่ของโพเรลเลตินในการควบคุมให้ของเหลวในมดลูกมีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการฝังตัวและการเจริญเติบโตของตัวอ่อน นอกจากนี้เรายังพบว่าโพเรลเลตินมีผลกระตุ้นวงจรการสร้าง-สลายกระดูกในหนูเจริญวัย ซึ่งการออกฤทธิ์ที่กระดูกนี้ต้องอาศัยฮอร์โมนเพศหญิงเอสโตรเจนด้วย

ในโครงการวิจัยที่ 2 เราศึกษาผลของภาวะเลือดเป็นกรดระยะยาวต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียมฟอสฟอรัสและกระดูกในแมวไทยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง (CRF) จากการทดลองพบว่าถึงแม้ความหนาแน่นของกระดูกจะไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่แมว CRF ก็เกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง มีการสลายกระดูกมากขึ้น และการสร้างกระดูกลดลง ภาวะเลือดเป็นกรดจะเป็นตัวแปรสำคัญที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ เนื่องจากไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความเป็นกรดของเลือดกับระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือด การเพิ่มการสลายกระดูกหรือลดการสร้างกระดูกน่าจะมาจากหลายสาเหตุ เช่น ผลโดยตรงของกรดต่อเซลล์กระดูก ดังนั้นสัตว์แพทย์ไม่ควรใช้การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของกระดูกในการวินิจฉัยในช่วงแรกแต่ควรติดตามดูแลแมว CRF อย่างใกล้ชิด และลดภาวะกรดในเลือดโดยเร็วที่สุด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะมวลกระดูกลดหรือภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง ซึ่งจะนำไปสู่ความผิดปกติอื่นๆ