

บทที่ 1



บทนำ

ปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขอย่างหนึ่งที่มักพบในผู้สูงอายุ ก็คือการเสื่อมสภาพของกระดูกอันมีสาเหตุมาจากการสูญเสียสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย จึงมีแนวโน้มที่จะสูญเสียแคลเซียมออกจากกระดูกทำให้เกิดภาวะกระดูกเปราะบาง(osteoporosis) ซึ่งอาจมีการเสื่อมของกระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อ(osteoarthritis) การสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็วนี้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดกระดูกและอาจถึงขั้นมีกระดูกแตก หรือหัก(bone fracture) ได้ง่าย อัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกมีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้นและเกี่ยวข้องกับเพศ(Twomey, Taylor, and Furniss, 1983; Genant, Baylink, and Gallagher, 1989; Nordin et al., 1990) โดยมีแนวโน้มจะเกิดในผู้หญิงสูงอายุมากกว่าผู้ชายในวัยเดียวกัน(Davidson et al., 1982; Twomey et al., 1983; Calvo et al., 1991) และอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกมีโอกาสเกิดได้มากที่สุดในช่วง 5 ปีแรกหลังหมดประจำเดือน หลังจากนั้นอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกจะลดลงเล็กน้อย(Stevenson, 1987; Nordin et al., 1990) ในสหรัฐผู้หญิงเมื่ออายุ 60 ปี ประมาณ 25 % มักเผชิญกับปัญหาภาวะกระดูกเปราะบางซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดที่บริเวณส่วนต้นของกระดูกฟีมอร์(proximal femur) ในอัตรา 1.3 % ต่อปี(Lindsay and Tohme, 1987)

ในทางคลินิกอาจแบ่งภาวะกระดูกเปราะบาง ออกได้เป็น 4 ประเภท ดังนี้

แบบที่ 1 ภาวะกระดูกเปราะบางที่สัมพันธ์กับความแก่ (senile osteoporosis) โดยจะสูญเสีย total bone mass ทั้งส่วน cortical bone และ trabecular bone มีการเสื่อมประสิทธิภาพในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ ความผิดปกตินี้มักเกิดที่กระดูกสะโพกและที่กระดูกสันหลังในทั้งผู้ชายและผู้หญิงที่อายุมากกว่า 75 ปี(Cumming, 1985; Gosden, 1985; Nordin et al., 1990; Gillespy III and Gillespy, 1991; Fitzgerald, 1992)

แบบที่ 2 ภาวะกระดูกเปราะบางที่สัมพันธ์กับการลดปริมาณฮอร์โมนเอสโตรเจน ในผู้หญิงภายหลังหมดประจำเดือน(Gosden, 1985; Fitzgerald, 1992) การสูญเสีย total bone mass มาจาก trabecular bone เป็นส่วนใหญ่(Gillespy III and Gillespy, 1991; Fitzgerald, 1992) และอาจมีที่ cortical bone ด้วย ทำให้กระดูกสันหลังในส่วนกระดูกที่เป็นแกน(axial skeleton) แตกได้ง่ายโดยอัตราการสูญเสียอาจสูงถึง 1-2 % ต่อปี ภาวะกระดูกเปราะบางอาจจะเกี่ยวข้องกับการขาดฮอร์โมนแอนโดรเจน (Davidson et al., 1982; Devogelaer, Crabbe, and Deuchaisnes, 1987)

เนื่องจากพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานของต่อมหมวกไตที่ลดลง(Bassi et al., 1987) ระดับฮอร์โมนดีไฮโดรเอปิแอนโดรสเทอโรน(DHA)ลดลงทั้งในผู้ชายและผู้หญิงจาก 3470 และ 2470 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น 450 และ 670 นาโนกรัม/มิลลิลิตรตามลำดับ (Orentreich et al., 1984) ระดับ DHA และแอนโดรสเทอโรนในผู้สูงอายุที่มีภาวะกระดูกเปราะบางจะมีระดับฮอร์โมนต่ำกว่าผู้สูงอายุปกติ การที่ระดับแอนโดรสเทอโรน และ DHA ลดลงอาจเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งต่อการเกิดภาวะกระดูกเปราะบางเนื่องจากเป็นสารตั้งต้นในการสร้างฮอร์โมนอีสโตรเจนของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน(Hollo et al., 1976; Marshall, Crilly, and Nordin, 1977; Nordin et al., 1985; Deutsch et al., 1987) แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่าฮอร์โมนแอนโดรสเทอโรนมีความสัมพันธ์เพียงเล็กน้อยกับความหนาแน่นของกระดูก(radial bone density) ของผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือน (Cauley et al., 1988)

**แบบที่ 3** ภาวะกระดูกเปราะบางเนื่องจากผลของกลูโคคอร์ติคอยด์(Mitchell and Lyles, 1990; Fitzgerald, 1992; Libanati and Baylink, 1992; Olbright and Benker, 1993) มีรายงานว่าคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยการให้กลูโคคอร์ติคอยด์ปริมาณสูงเป็นระยะเวลานานจะทำให้การเจริญเติบโตช้าลงในเด็กและทำให้มีการสูญเสียเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะที่บริเวณ trabecular bone (Gallant and Kenny, 1986; Fitzgerald, 1992) และมักเกิดที่กระดูกสันหลัง(lumbar spine) มากกว่า กระดูกต้นขา(femoral shaft)ทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่(Gennari and Civitelli, 1986) โดยไม่เกี่ยวข้องกับเพศและอายุ(Reid and Heap, 1990) กลูโคคอร์ติคอยด์อาจมีผลไปยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่สร้างกระดูกโดยตรง เนื่องจากพบรีเซปเตอร์ของกลูโคคอร์ติคอยด์ที่กระดูก จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ากลูโคคอร์ติคอยด์มีผลไปลดการสร้างคอลลาเจน(McKenna and Frame, 1987) และกระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่สลายกระดูก (Gallant and Kenny, 1986; Mitchell and Lyles, 1990) นอกจากนี้มีรายงานพบว่ากลูโคคอร์ติคอยด์มีผลไปเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ เพิ่มระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน(PTH)ในคนไข้บางราย มีแคลเซียมถูกขับออกมาทางไตเพิ่มมากขึ้น(Gallant and Kenny, 1986; Gennari and Civitelli, 1986; McKenna and Frame, 1987; Mitchell and Lyles, 1990) และมีผลไปห้ามการหลั่ง ACTH ซึ่งอาจมีส่วนห้ามต่อมหมวกไตไม่ให้สร้างแอนโดรสเทอโรนและอีสโตรเจนด้วย (Fitzgerald, 1992)

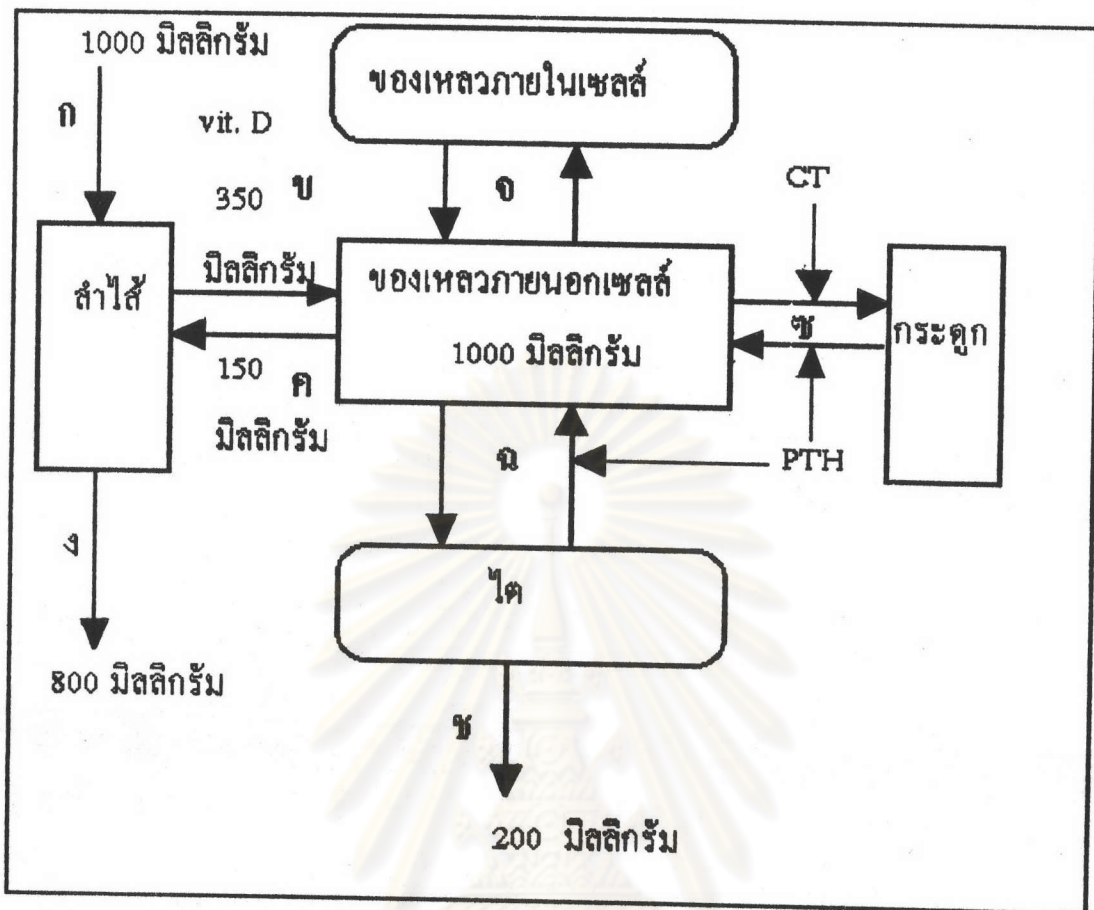
**แบบที่ 4 immobilization osteoporosis** แคลเซียมถูกขับออกมาทางปัสสาวะ และอุจจาระเพิ่มมากขึ้น มีการสูญเสียแคลเซียมจากกระดูกไปมาก ทำให้กระดูกสำคัญแตกหักง่ายเกิดการเคลื่อนไหวไม่ได้ยากที่จะรักษาให้หายได้ (Fitzgerald, 1992)

ในทั้ง 4 แบบนั้นจะไม่มี ความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ในแต่ละกรณีอาจเกิดมาจากปัจจัย ประกอบหลายอย่างและมีลักษณะเฉพาะตัวในแต่ละคน

### การรักษาสมดุลย์ของระดับแคลเซียมของร่างกาย

ระดับแคลเซียมในซีรัมของคน โดยปกติมีค่าประมาณ 8.8 - 10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (Smith et al., 1983) จะถูกควบคุมให้มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ภายในพิสัยจำกัดตลอดเวลา การรักษาสมดุลย์แคลเซียมเกี่ยวข้องกับกระดูก ไต ลำไส้รวมทั้งผิวหนังและตับ ในแต่ละวันร่างกายได้รับแคลเซียมประมาณ 1000 มิลลิกรัม แคลเซียมประมาณ 350 มิลลิกรัมจะถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ ภายใต้การควบคุมของวิตามินดี (1,25 ไดไฮดรอกซีโคเลสเตอรอล) แคลเซียมประมาณ 150 มิลลิกรัมจากของเหลวที่ภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) จะถูกขับผ่านผนังลำไส้เข้าสู่โพรงลำไส้ (lumen) และเมื่อรวมกับส่วนที่เหลือจากการดูดซึม แคลเซียมประมาณ 800 มิลลิกรัมจะถูกขับออกทางอุจจาระ ดังนั้นในของเหลวภายนอกเซลล์จะได้รับแคลเซียมเพิ่มประมาณ 200 มิลลิกรัมต่อวัน และมีการแลกเปลี่ยนแคลเซียมระหว่างของเหลวภายนอกเซลล์กับของเหลวภายในเซลล์ (intracellular fluid) แคลเซียมส่วนหนึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะโดยผ่านไปไต ซึ่งไตจะสามารถดูดกลับแคลเซียมได้เกือบทั้งหมดภายใต้การควบคุมของ PTH มีเพียง 2 % เท่านั้นที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ยังมีการแลกเปลี่ยนแคลเซียมที่อยู่ภายนอกเซลล์กับกระดูก ภายใต้การควบคุมของ PTH CT และวิตามินดี (รูปที่ 1.1) แคลเซียมในของเหลวภายนอกเซลล์ มีอยู่ 3 ลักษณะคือ แคลเซียมที่จับอยู่กับโปรตีนอัลบูมินหรือไอออนประจุลบ และแคลเซียมไอออนอิสระ (Free  $Ca^{2+}$ ) ซึ่ง  $Ca^{2+}$  เป็นส่วนของ biological form ที่มีความสำคัญต่อร่างกายโดยเป็นตัวควบคุมปฏิกิริยาชีวเคมีต่างๆที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ ควบคุมการหลั่งของสารคัดหลั่งที่หลั่งจากต่อมมีท่อและต่อมไร้ท่อ ช่วยควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อ แต่เนื่องจากทำการตรวจวัดยาก จึงนิยมวัดระดับแคลเซียมทั้งหมดในพลาสมา ถ้าระดับแคลเซียมในร่างกายลดต่ำลงประมาณ 7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อย่างเช่นในกรณีที่ต่อมพาราไทรอยด์ถูกตัดออก จะทำให้เกิดอาการ tetany ในสัตว์ชั้นต่ำอาการ tetany จะเกิดเพียงชั่วคราวและอาจกลับสู่ภาวะปกติได้ (Gorbman et al., 1983) ฟอสเฟตไอออน ( $PO_4^-$ ) มีความสำคัญต่อกระบวนการทางชีวเคมีในร่างกาย โดยเป็นส่วนประกอบของกรดนิวคลีอิก อินอซิทอล และ cAMP ในขบวนการเผาผลาญสารอาหารพวกกลูโคส  $PO_4^-$  เป็นส่วนประกอบของ ATP โคแฟกเตอร์ และไขมันรวมทั้งยังเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของกระดูกโดยปกติจะได้รับฟอสเฟตจากการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ ส่วนที่เหลือจากการดูดซึมจะขับออกมาทางอุจจาระและปัสสาวะ รวมทั้งยังมีการแลกเปลี่ยนฟอสเฟตระหว่างของเหลวภายนอกเซลล์กับกระดูก อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงระดับฟอสเฟตในของเหลวที่อยู่ภายนอกเซลล์จะไม่มีผลรุนแรงเหมือนกับการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียม (Genuth, 1990)

ร่างกายมีแคลเซียมประมาณ 1 % ของน้ำหนักตัว ซึ่งแคลเซียมประมาณ 98-99 % สะสมอยู่ในกระดูก ที่เหลือจะอยู่ในเนื้อเยื่อและในของเหลวระหว่างเซลล์ ดังนั้นกระดูกจึงเป็นแหล่งสะสมและควบคุมสมดุลย์แคลเซียมที่สำคัญของร่างกาย (Smith et al., 1983; Genuth, 1990)



รูปที่ 1.1 แสดงการควบคุมสมดุลแคลเซียมของคนตามปกติ

- แคลเซียมที่ร่างกายได้รับในแต่ละวัน ประมาณ 1000 มิลลิกรัม
- แคลเซียมถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ 350 มิลลิกรัม ภายใต้การควบคุมของวิตามินดี
- แคลเซียมที่ถูกนำเข้าสู่ลำไส้ ประมาณ 150 มิลลิกรัม
- แคลเซียมถูกขับออกทางอุจจาระประมาณ 800 มิลลิกรัม
- การแลกเปลี่ยนแคลเซียมระหว่างของเหลวภายในเซลล์กับของเหลวภายนอกเซลล์
- แคลเซียมถูกส่งไปที่ไต และจะถูกดูดกลับเกือบทั้งหมดภายใต้การควบคุมของ PTH
- แคลเซียมถูกขับออกทางปัสสาวะ ประมาณ 200 มิลลิกรัม (2% ของแคลเซียมที่ถูกส่งไปที่ไต)
- การแลกเปลี่ยนแคลเซียมระหว่างของเหลวระหว่างเซลล์กับแคลเซียมที่สะสมในกระดูกภายใต้การควบคุมของ PTH และ CT (คัดแปลงจาก Genuth, 1983; Campbell, 1994)

โดยรักษา  $Ca^{2+}$  ให้อยู่ในระดับปกติแบบต่อเนื่อง(Santora, 1988) กระดูกประกอบด้วยแคลเซียมคาร์บอเนตและแคลเซียมฟอสเฟตรวมเป็นผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite crystal) จับอยู่บนเส้นใยคอลลาเจนของ organic matrix(Gorbman et al., 1983) กระดูกแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่  
 1). cortical bone หรือ compact bone เป็นส่วน shaft of long bone และเป็นส่วนนอกของ trabecular bone ประกอบด้วย Harversian canals เชื่อม osteocytes กับ space ที่อยู่ภายนอกเซลล์  
 2). trabecular bone หรือ spongy bone เป็นเนื้อกระดูกส่วนในและส่วนปลายของกระดูกท่อนยาว ใกล้กับบริเวณข้อต่อมีโครงสร้างเป็นรูพรุน(Smith et al., 1983; Santora, 1988)

โดยปกติกระดูกจะมีกระบวนการนำแคลเซียมเข้ามาสร้างเนื้อกระดูกใหม่ ที่ผิวด้านนอกของ cortical bone เพื่อทดแทนการสลายตัวของเนื้อกระดูก ซึ่งเกิดที่ผิวด้านในของ cortical bone(Santora, 1988)เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นตลอดชีวิต ในขณะที่ร่างกายกำลังเจริญเติบโตอัตราการสร้างกระดูกจะมากกว่าอัตราการสลายกระดูกทำให้เนื้อกระดูกเพิ่มมากขึ้น กระดูกของคนจะมีความหนาแน่นรวม(total bone mass) มากที่สุดในช่วงอายุ 20 - 30 ปี ในช่วงนี้กระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกระดูกสามารถเพิ่มความหนาแน่นของเนื้อกระดูกได้ประมาณ 15 %ต่อปี และเมื่อถึงวัยที่ร่างกายหยุดการเจริญเติบโต อัตราการสร้างและอัตราการสลายกระดูกจะเกิดขึ้นในลักษณะที่เป็นสมดุลกันจนกระทั่งในช่วงอายุ 40 - 50 ปี อัตราการสลายเนื้อกระดูกจะมากกว่าอัตราการสร้างเนื้อกระดูก(Nordin et al., 1990; Christiansen, 1994) โดยเฉพาะผู้หญิงทั้งหมดประจำเดือน อัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกที่ cortical bone อาจสูงถึง 10 - 15 %ต่อปี และที่ trabecular bone อาจมากถึง 15 - 30 %ต่อปี

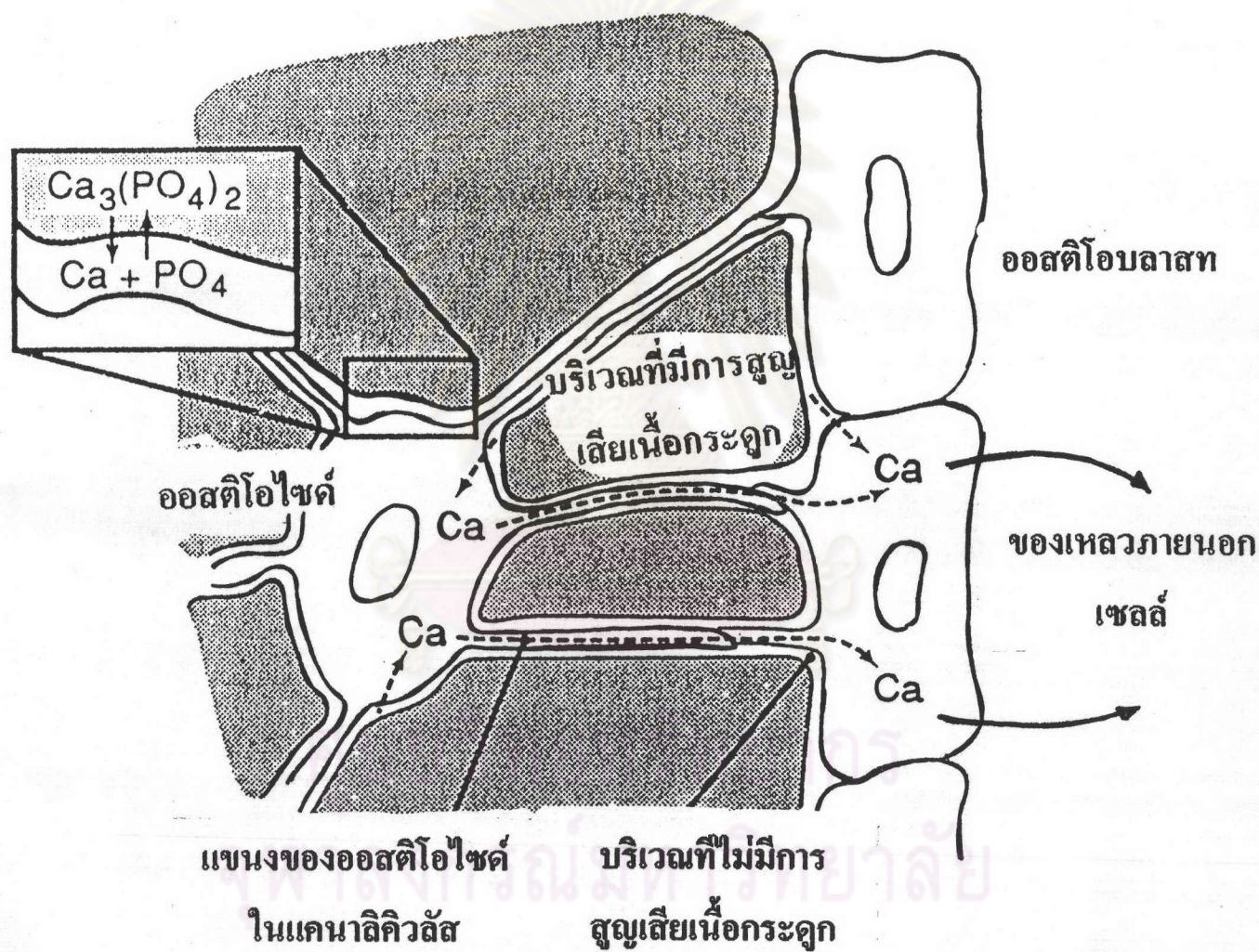
เซลล์กระดูกที่รับผิดชอบต่อกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ประกอบด้วย (รูปที่ 1.2)

1. ออสติโอ بلاสตา เป็นเซลล์กระดูกที่ทำหน้าที่สร้างกระดูกใหม่ โดยสร้างเนื้อเยื่อกระดูก(osteoid tissue) และนำแคลเซียมเข้ามาสะสมที่เนื้อเยื่อกระดูกพร้อมกับหลังเอ็นไซม์เพื่อทำการย่อยสลาย phosphaste ester ทำให้เกิดฟอสเฟตมารวมกับแคลเซียมเกิดผลึกของเกลือแคลเซียมฟอสเฟต( $Ca_3(PO_4)_2$ ) การสร้างกระดูกโดยออสติโอ بلاสตาจะเกิดบริเวณพื้นผิวของกระดูก

2. ออสติโอไซค์ เป็นเซลล์ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจากออสติโอ بلاสตาเซลล์ มาทำหน้าที่สลายแคลเซียมส่วนยังไม่เป็นผลึกแคลเซียมฟอสเฟต ออสติโอไซค์ติดต่อกันเองและกับออสติโอ บลาสตาโดย syncytical process ทางแคนาติคิวไล ซึ่งเป็นทางขนส่งแคลเซียมจากเนื้อกระดูกออกสู่ของเหลวนอกเซลล์

3. ออสติโอ คลาสตา เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูก ภายในประกอบด้วยไลโซโซมและไมโทคอนเดรียเป็นจำนวนมาก บริเวณที่ออสติโอ คลาสตาสัมผัสกับเนื้อกระดูกจะเกิดรอยหยัก

เข้าไปในพลาสมาเมมเบรน มีเอนไซม์ collagenase, lysosomal enzyme, phosphatase ซึ่งจะเกิดการสลายเนื้อกระดูก และทำลาย organic matrix สุดท้ายจะทำให้ total bone mass ของกระดูกลดลง (Genuth, 1983; Smith et al., 1983; Genant, 1989; Genuth, 1990)



รูปที่ 1.2 แสดงการทำงานของเซลล์กระดูกที่รับผิดชอบการเปลี่ยนแปลงของกระดูก (ดัดแปลงจาก Goodman, 1994)

ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษาสมดุลย์แคลเซียมที่กระดูก ได้แก่

สารอาหาร สารอาหารพวกแคลเซียมที่ร่างกายได้รับเพิ่มโดย การกินมีความสำคัญต่อการลดอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูก (Riggs et al., 1982; Munro, 1984; Lindsay and Tohme, 1987) การได้แคลเซียมร่วมกับฮอร์โมนไอโตรเจนให้กับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของเนื้อกระดูกได้ดีกว่าการได้รับแคลเซียมเพียงอย่างเดียว (Cauley et al., 1988; Gillespy III and Gillespy, 1991) และเมื่อได้รับสารอาหารแคลเซียมเพิ่มจะทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมเพิ่มขึ้น 5.4 % ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนลดลง 19% และผลการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ขึ้นกับอายุ (Marcus, Madvig, and Young, 1984; Dawson - Hughes, 1991; 1994)

การได้รับสารอาหารแคลเซียมเสริมจะสัมพันธ์กับการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะในผู้หญิง (Calvo et al., 1991) เป็นไปได้ว่าการได้รับแคลเซียมเสริมอาจไม่มีผลต่ออัตราการสูญเสียเนื้อกระดูก การให้สารอาหารพวกวิตามิน และฟลูออไรด์แก่ผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือนที่มีปัญหากระดูกเปราะบางจะไม่มีผลต่อปริมาณเกลือแร่ของกระดูก (Riis and Christiansen, 1987) อย่างไรก็ตามปริมาณแคลเซียมที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจะลดลงในผู้สูงอายุ (Marcus et al., 1984) สารอาหารแคลเซียมที่ได้รับจะมีผลต่อการรักษาสมดุลย์แคลเซียมในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยสารอาหารแคลเซียมที่ร่างกายได้รับเพิ่มมากกว่า 800 มิลลิกรัม จะเพิ่มระดับแคลเซียมอย่างไม่มีความสำคัญในผู้หญิงและไม่มีผลในผู้ชาย รูปแบบการหลั่งของ  $Ca^{2+}$  และ PTH ทั้งในผู้หญิงและผู้ชายไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลง (Calvo et al., 1991)

Jerome และคณะ (1994) พบว่าลิงหางยาวที่ได้รับแคลเซียมในอาหารต่ำ (ประมาณ 2 %) ต่อวัน ซึ่งเป็นปริมาณที่ต่ำกว่าสารอาหารแคลเซียมที่ผู้หญิงหมดประจำเดือนได้รับ ไม่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของกระดูก

การออกกำลังกาย การออกกำลังกายโดยการเดิน และการวิ่ง มีผลไปเพิ่มปริมาณเนื้อกระดูกในคนที่เป็นนักกีฬา และลดอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูก (Munro, 1984; Gillespy III and Gillespy, 1991) แต่จะได้ผลดีก็ต่อเมื่อร่างกายได้รับสารอาหารที่มีแคลเซียมเพียงพอ (Drinkwater et al., 1984) การออกกำลังกายอย่างเดียวจะไม่ให้ผลดีเท่าที่ควร (Lindsay and Tohme, 1987) และการออกกำลังกายที่มากเกินไปอาจชักนำให้เกิดความผิดปกติของรังไข่ ต่อการสร้างฮอร์โมนเพศเกิดภาวะขาดประจำเดือนทำให้เกิดสมดุลย์แคลเซียมในทางลบ และเนื้อกระดูกลดลงซึ่งคล้ายกับภาวะหมดประจำเดือนในผู้หญิงสูงอายุ (Cann et al., 1984; Drinkwater et al., 1984; Barzel, 1992)

แสงอุตราไวโอเลต เนื่องจากเป็นตัวกระตุ้นการสังเคราะห์ 7-ดีไฮโครคอยเลสเทอรอลที่ผิวหนังเป็นคอเลสเตอรอลวิตามินดีซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ 1,25-ไดไฮดรอกซีคอเลสเตอรอล (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) (Gemuth, 1983; Granner, 1988) ดังนั้นแสงอุตราไวโอเลตจึงเป็นตัวป้องกัน

เกิดภาวะกระดูกเปราะบาง ซึ่งมักเกิดกับคนที่อยู่ในเขตหนาว (Genuth, 1983; Orwall and Meier, 1986; Gillespy III and Gillespy, 1991)

การขาดฮอร์โมนอีสโตรเจน ในวัยก่อนหมดประจำเดือนพบว่าอีสตราดิออล 95 % ผลิตจากฟอลลิเคิลที่เจริญภายในรังไข่(Rice, 1988) เมื่อถึงวัยหมดประจำเดือนร่างกายจะมีการสูญเสียประสิทธิภาพการทำงานของรังไข่ ระดับอีสโตรเจนจะค่อยๆน้อยลงจนไม่สามารถผลิตได้อีกทำให้ระดับอีสตราดิออลในซีรัมลดต่ำกว่า 20 พิโคกรัม/มิลลิลิตร(Gosden, 1985; McGinty, Stern, and Akshoomoff, 1988) ค่าเฉลี่ยประมาณ 13 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งมีระดับต่ำกว่าที่วัดได้ในระยะฟอลลิคูลาร์ ประมาณ 40 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ระยะก่อนที่มีการตกไข่ ประมาณ 250 - 350 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ระยะลูทีลประมาณ 100 - 150 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ส่วนระดับอีสโตรเจนในวัยหมดประจำเดือนวัดได้เพียง 30 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ขณะที่ระดับอีสโตรเจนในระยะฟอลลิคูลาร์ ประมาณ 50 - 60 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ระยะก่อนที่มีการตกไข่ประมาณ 180 พิโคกรัม/มิลลิลิตร และระยะลูทีล ประมาณ 60 พิโคกรัม/มิลลิลิตร(Robinson and Goy, 1986; Barnes and Lobo, 1987) การสร้างอีสโตรเจนในช่วงหมดประจำเดือนเกิดมาจากการเปลี่ยนแอนโดรอสเตนไดโอนที่ส่วนใหญ่สร้างจากต่อมหมวกไตแล้วเปลี่ยนเป็นเทสโทสเตอโรน อีสตราดิออลและอีสโตรนตามลำดับ ซึ่งผลิตอีสโตรนได้น้อยกว่าที่แอนโดรอสเตนไดโอนจากสโตรมอลเซลล์ของรังไข่ เปลี่ยนเป็นอีสโตรนโดยตรง(Gosden, 1985) นอกจากนี้ดีไฮโดรเอปิแอนโดรอสเตอโรนและดีไฮโดรเอปิแอนโดรอสเตอโรนซัลเฟตในซีรัมของผู้หญิงสูงอายุจะมีระดับลดลง เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงความสามารถ ของต่อมหมวกไตในการผลิตฮอร์โมนนี้เห็นได้จากผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่จะมีการลดลงของฮอร์โมนสองชนิดนี้ตามอายุ(Bassi et al., 1987)

ภาวะที่ขาดอีสโตรเจนจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสื่อมสลายของกระดูก ซึ่งการเสื่อมสลายของกระดูกเป็นผลเบื้องต้นต่อการสูญเสียประสิทธิภาพการทำงานของรังไข่ (Gennari et al., 1987; Stevenson, 1987; Gillespy III and Gillespy, 1991) เห็นได้จากผู้หญิงหมดประจำเดือนที่พบว่าความหนาแน่นของกระดูกลดลงอย่างเห็นได้ชัด(Nordin et al., 1985; Orwall and Meier, 1986; Eastell et al., 1991) ในลิงวอก (*Macaca mulatta*) เพศเมีย ความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น ขณะที่ในเพศผู้ไม่พบการเปลี่ยนแปลง (Grynepas et al., 1993) ในลิงแสม (*Macaca fascicularis*) อายุ 4-14 ปีที่ถูกตัดรังไข่ จะมี bone turnover rate เพิ่มขึ้นทั้งอัตราการสร้างกระดูกและการสลายกระดูก(Jerome et al., 1994) เซลล์กระดูกจะเพิ่มความไวในการตอบสนองต่อ PTH เพิ่มขึ้น(Gallagher et al., 1979; Dawson-Hughes, 1994) อีสโตรเจนอาจมีผลไปยังความสามารถของ PTH ที่มีต่อการสลายแคลเซียมฟอสเฟตออกจากกระดูก โดยเซลล์ออสติโอคลาสต และไปควบคุมการสร้างคอลลาเจน (White, Middle, and Baxter, 1984; Gosden, 1985; Bikle, 1992; Prince, 1994) มีการพบรีเซปเตอร์ของอีสโตรเจนในกระดูก ดังนั้น



อีสโตรเจนอาจมีผลโดยตรงต่อกระบวนการเปลี่ยนรูปของกระดูก(Bikle, 1992) จากการศึกษากระดูกลิงบาบูน (*Papio cynocephalus*) ทั้งเพศผู้และเพศเมีย พบว่าสามารถนำอีสโตรราดิออกอลเข้าไปได้ทั้งที่บริเวณข้อต่อกระดูกสันหลัง (intervertebral disks) และกระดูกอ่อนที่เป็นข้อต่อกระดูกหน้าแข้ง(articular cartilage of knee)(Aufdemorte, Triplett, and Holt, 1988)นอกจากนี้อีสโตรเจนอาจกระตุ้นให้มีการสร้างแคลซิโทนินเพิ่มขึ้น เห็นได้จากผู้หญิงที่กำลังตั้งครรภ์บางราย ซึ่งพบว่ามีระดับแคลซิโทนินในซีรัมเพิ่มสูงขึ้น และในช่วงที่กำลังมีการตกไข่ระดับอีสโตรเจนที่เพิ่มสูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับแคลซิโทนิน (Davidson et al., 1982; Gemari et al., 1987) แคลซิโทนินจะทำงานตรงข้ามกับ PTH โดยไปยับยั้งการทำงานของออสติโอคลาสทเซลล์ในการสลายกระดูก(Smith et al., 1983; Genuth, 1990) การให้แคลซิโทนินของปลาแซลมอนแก่ผู้ป่วยที่เป็น hyperparathyroidism (Curley et al., 1987) รวมทั้งผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงรูปกระดูกสูง (Overgarred et al., 1991) ทำให้ระดับแคลเซียมในซีรัมลดลง(Curley et al., 1987; Overgarred et al., 1991) แต่ไม่มีผลไปเพิ่มระดับ PTH(Curley et al., 1987) การให้แคลซิโทนินแก่ผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่จะมีเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น(Zara et al., 1987) ดังนั้นภาวะที่ร่างกายขาดแคลซิโทนินอาจมีบทบาทต่อการเกิดภาวะกระดูกเปราะบางทำให้เนื้อกระดูกน้อยลง (Mcdermott et al., 1983; Shiraki, Ito, and Higuchi, 1991) แต่ผลของแคลซิโทนินยังไม่แน่ชัดนัก เนื่องจากมีรายงานว่าแคลซิโทนินจะมีผลน้อยต่อกระดูกที่เจริญเต็มที่แล้ว(Reginster et al., 1992) ระดับแคลซิโทนินในซีรัมไม่ได้เปลี่ยนแปลงตามอายุและระดับแคลซิโทนินในผู้หญิง ( $237 \pm 93$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร) จะต่ำกว่าระดับที่วัดได้ในผู้ชายเล็กน้อย( $285 \pm 90$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร)(Furlong et al., 1991)

ในผู้หญิงหมดประจำเดือนและผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่ การให้อีสโตรเจนเพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับโปรเจสเตอโรนจะมีผลเพิ่มเนื้อกระดูกและลดอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูก (Stock and Marcus, 1994)มีรายงานว่าสามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกฝ่ามือ อัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกลดลง 30 % ต่อปี จำนวนออสติโอคลาสทในกระดูกลดลง และเมื่อหยุดให้อีสโตรเจนทดแทน พบว่าอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกจะกลับเพิ่มขึ้น 2.5%ต่อปี(Lindsay et al., 1978; Isasia et al., 1987; Lindsay and Tohme, 1990; Prestwood et al., 1994) และอีสโตรเจนปริมาณสูงจะมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกดีกว่าอีสโตรเจนที่ให้ในปริมาณที่ต่ำกว่า(Lindsay, 1987) long acting estrogen ชนิดเททินิลอีสโตรราดิออกอลปริมาณ 25-50 ไมโครกรัมจะมีประสิทธิผลดีกว่าที่ปริมาณต่ำกว่า(Horseman et al., 1983) และการให้อีสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรนในปริมาณสูงและปริมาณปานกลางทำให้เนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น 1.5% และ 1% ตามลำดับ แต่จะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงเมื่อให้ในปริมาณที่ต่ำกว่านี้ (Riis and Christiansen, 1987)

### การรักษาสมดุลของระดับแคลเซียมในซีรัม

ระดับแคลเซียมในผู้สูงอายุจะลดลงสัมพันธ์กับการลดลงของฮีสโตรเจน (Marcus, Madvig, and Young, 1984; Orwall and Meier, 1986; Silverberg and Bilezikian, 1994) จากการศึกษานักอายุในกลุ่มอายุ 75, 80 และ 85 ปี พบว่าระดับ total calcium ในซีรัมมีแนวโน้มลดลง และระดับแคลเซียม 2.41 มิลลิโมล/ลิตรในผู้หญิงจะมีค่าสูงกว่าผู้ชาย (2.37 มิลลิโมล/ลิตร) ขณะที่  $Ca^{2+}$  ไม่เปลี่ยนแปลง (Sorva, Valvanne, and Tilvis, 1992) ผู้สูงอายุที่อยู่ในภาวะกระดูกเปราะบางระดับแคลเซียมจะเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการสลายแคลเซียมออกมาจากกระดูก (Prince, 1994)

ในเชิงวิวัฒนาการต่อมพาราไทรอยด์จะพบเฉพาะในสัตว์บกตั้งแต่แอมฟิเบียนขึ้นมาเท่านั้นซึ่งบทบาทสำคัญของ PTH ในการควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียมในร่างกายจะมีสูงสุดในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม PTH เป็นโพลีเปปไทด์สายเคียวประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 หน่วย มีอวัยวะเป้าหมายที่กระดูก ไต และลำไส้ PTH ทำหน้าที่ทางตรงโดยไปกระตุ้นให้มีการสลาย  $Ca^{2+}$  ออกจากกระดูกและเพิ่มการดูดกลับ  $Ca^{2+}$  ที่ proximal convoluted tubule ขับ  $PO_4^{2-}$  ออกที่ distal convoluted tubule และมีหน้าที่ทางอ้อมไปกระตุ้น vitamin D hydroxylase ในไต เปลี่ยน  $25OHD_3$  เป็น  $1,25(OH)_2D_3$  เพื่อกระตุ้นให้มีการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เพิ่มขึ้น PTH จะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมามากขึ้นเมื่อระดับ  $Ca^{2+}$  ในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ และเมื่อร่างกายได้รับแคลเซียมเพิ่มขึ้นทำให้ระดับ PTH ลดลงอย่างเห็นได้ชัด และไม่มีผลของอายุเข้ามาเกี่ยวข้อง (Marcus et al., 1984)

PTH ที่ถูกหลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์ ประกอบด้วยส่วนที่เป็น intact molecule (PTH 1 - 84) 80% และส่วนที่เป็น fragment 20% ได้แก่ carboxyl fragment (PTH 34 - 84) และ amino fragment (PTH 1-34) จะถูกส่งเข้ามาในกระแสเลือดภายในร่างกาย intact molecule ที่อยู่ในกระแสเลือดส่วนหนึ่งจะถูก metabolite ที่ตับ และไตได้เป็นส่วนหนึ่งของ fragment เนื่องจาก carboxyl fragment เป็นส่วนที่ไม่ออกฤทธิ์มีอัตรา turnover rate ประมาณ 20 - 40 นาที แต่ส่วนที่เป็น intact และ amino fragment เป็นส่วนที่ออกฤทธิ์มี turnover rate เพียง 10 นาที ดังนั้นในกระแสเลือดจึงประกอบด้วยส่วนของ carboxyl fragment มากที่สุดถึง 80% ส่วนที่เหลือได้แก่ส่วนของ intact 5 - 10% และ amino fragment 10% ในการตรวจวัดระดับ PTH โดยทั่วไปจึงนิยมหาส่วนของ carboxyl fragment ซึ่งเป็นส่วนที่สามารถทำการตรวจวัดได้ง่ายและค่าใช้จ่ายถูกกว่าการตรวจวัด intact molecule (Arnaud and Kolb, 1983; Sridama and Sritipayawan, 1989; Bikle, 1992)

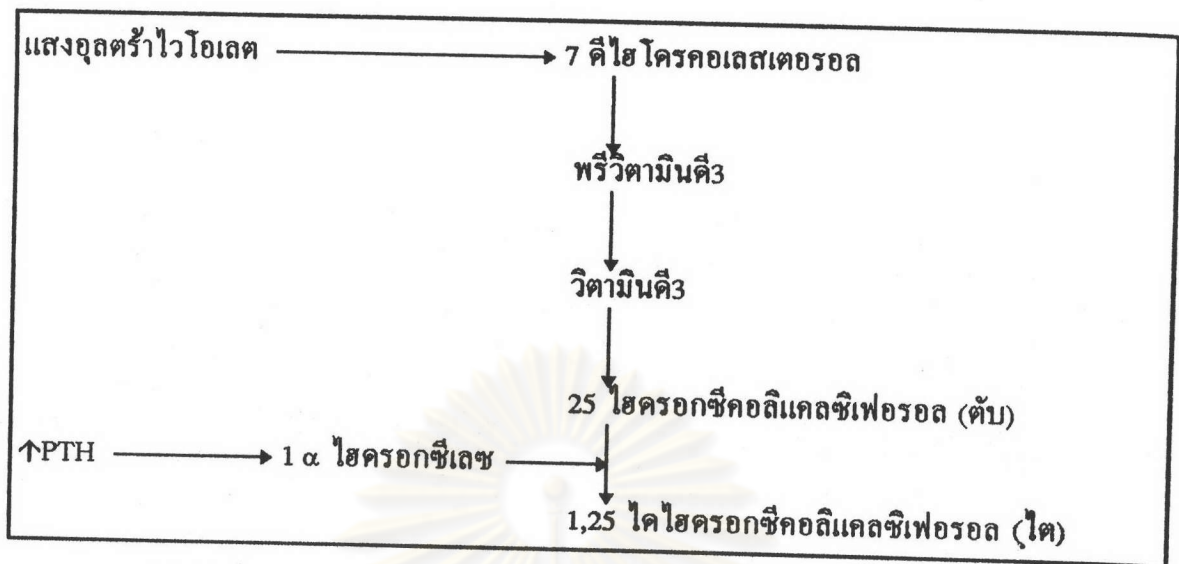
อายุไม่มีผลต่อจังหวะการหลั่ง (circadian rhythm) ของ intact PTH ในแต่ละวันระดับ PTH จะขึ้นสูงสุดช่วงเวลา 18.00 น. และ 02.00 น. และต่ำสุดช่วงเวลา 10.00 น. และ 20.00 น. แต่จังหวะการหลั่ง PTH ในตอนกลางคืนผู้ชายจะสูงกว่าผู้หญิง (Enders, et al., 1987; Young et al., 1987; Calvo et al., 1991) และผู้หญิงที่หมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกเปราะบางพบว่าระดับ

PTH จะไม่เพิ่มขึ้น เป็นไปได้ว่าความสัมพันธ์ของการหลั่งแคลเซียมและพาราไทรอยด์(circadian rhythm Ca-PTH axis) เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดภาวะกระดูกเปราะบาง (Dube et al., 1970; Eastell et al., 1983) การให้ infusion แคลเซียมเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วและอย่างซ้ำแก่ผู้ชายและผู้หญิง ทำให้ระดับ PTH ลดลงจาก  $23.2 \pm 2.0$  เป็น  $6.4 \pm 1.0$  และ  $5.6 \pm 1.0$  นาโนกรัม/ลิตร(Brent et al., 1988)

จากรายงานการตรวจวัดระดับ PTH ในซีรัม พบว่าในผู้หญิงมีระดับ PTH สูงกว่าผู้ชายและจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้สูงอายุ ขณะที่ระดับแคลเซียมในซีรัมลดลง(Marcus et al., 1984; Orwall and Meier, 1986; Eastell et al., 1991) ในภาวะที่ร่างกายขาดฮีสโตรเจนในผู้หญิงหมดประจำเดือน ช่วงแรกๆระดับแคลเซียมในซีรัมจะเพิ่มสูงขึ้นขณะที่ระดับ PTH จะลดลงเล็กน้อย ในผู้หญิงที่หมดประจำเดือนนานๆ(late postmenopause) พบว่าอายุสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับ PTH ร่วมด้วย bone mass ลดลง(Dawson-Hughes, 1994; Silverberg and Bilezikian, 1994) ผลจากการให้ฮีสโตรเจนทดแทนแก่ผู้หญิงหมดประจำเดือนต่อระดับ PTH ไม่แน่นอน โดยบางรายงานพบว่าระดับ PTH เพิ่มมากขึ้น(Lindsay, 1987; Prince, 1994) แต่บางรายงานไม่พบมีการเปลี่ยนแปลง(Isasia et al., 1987; Cheema, Grant, and Marcus, 1989; Marcus, 1989)

PTH เป็นตัวกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ไต ในภาวะที่ร่างกายขาดฮีสโตรเจนความสามารถในการดูดกลับของแคลเซียมที่ไตจะลดลงและมีการหลั่ง PTH ออกมามากขึ้น อายุสัมพันธ์กับการสูญเสียความสามารถของไตนำไปสู่การเพิ่มระดับ PTH ในซีรัม เนื่องจาก intact PTH ไม่ถูก metabolite ที่ไต ทำให้ intact PTH ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น carboxyl fragment พบว่าระดับ PTH ยังคงสูงอยู่ (Marcus et al., 1984; Orwall and Meier, 1986; Turner et al., 1991)

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  เป็นสเตียรอยด์ที่ได้จากอาหารและการสังเคราะห์ในเซลล์ที่ ผิวหนัง โดยอาศัยการกระตุ้นจากแสงอุลตราไวโอเลตเปลี่ยนเป็น 7 ดีไฮโดรคอเลสเตอรอล เป็นพรีวิตามินดี<sub>3</sub> และวิตามินดี<sub>3</sub> จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น 25 ไฮดรอกซีคอเลสเตอรอล( $25\text{OHD}_3$ ) ที่ดับ  $25\text{OHD}_3$ จะเปลี่ยนเป็น  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่ไตโดยการกระตุ้นของPTH ต่อ  $1\alpha$ ไฮดรอกซิลเลส  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ไปมีผลต่อการควบคุมสมดุลแคลเซียมโดยกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไต กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ และอาจมีผลร่วมกับ PTH ไปเร่งการสลายกระดูกโดยการทำงานของออสติโอคลาสทเซลล์ (Genuth, 1983; Lamb et al., 1986) ตรงข้ามกับผู้สูงอายุที่มักพบว่าเกิดการขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) จะเกิดการสูญเสียเนื้อกระดูก cortical bone และกระดูกสะโพกหักได้โดยง่าย (Lips et al., 1988)



ผู้หญิงที่หมดประจำเดือน พบว่าระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ลดลงเช่นเดียวกับที่พบในหนูแรทที่ถูกตัดรังไข่ (Ash and Goldin, 1988; Silverberg and Bilezikian, 1994) โดยอาจจะเกิดจากความผิดปกติที่เอ็นไซม์  $1\alpha$  ไฮดรอกซีเลส หรืออาจมีการเร่งการสลายตัวของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  โดยไม่พบว่ามี ความผิดปกติเกิดขึ้นที่ไตได้แก่ระดับ  $25\text{OHD}_3$  ไม่ได้ลดลง (Gallagher et al., 1979) ตรงข้ามกับรายงานที่ศึกษาในผู้หญิงสูงอายุ พบว่าทั้งระดับ  $25\text{OHD}_3$  และ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  จะลดลง (Orwall and Meier, 1986) ผู้หญิงสูงอายุที่ได้รับแคลเซียมเสริม ระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  จะเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่  $25\text{OHD}_3$  ลดลงทำให้ระดับ PTH ลดลง และอาจมีผลไปลด bone turnover (Lips et al., 1988; Eastell et al., 1991) การให้อิสโตรเจนทดแทนแก่ผู้หญิงสูงอายุมีผลไปเพิ่มระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ซึ่งอาจเป็นผลจากการเพิ่มระดับ PTH (Ash and Goldin, 1988; Cheema et al., 1989; Bikle et al., 1992)

เนื่องจาก  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  เป็นตัวกระตุ้นให้มีการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ ซึ่งการลดระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง มากกว่าลดการตอบสนองต่อ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Liang et al., 1991) ในผู้สูงอายุความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง และในผู้หญิงจะเกิดขึ้นภายหลังจากหมดประจำเดือนเห็นได้ชัดในผู้ที่อยู่ในภาวะกระดูกเปราะบาง ซึ่งความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ลดลงมากกว่าปกติ (Gallagher et al., 1979; Dawson-Hughes, 1994)

#### ความสำคัญของโปรแลกตินต่อการรักษาสมดุลย์แคลเซียม

โปรแลกตินเป็นโปรตีนฮอร์โมนที่มีส่วนสำคัญ ในการกระตุ้นให้มีการเจริญของเต้านม การสร้างน้ำนมในผู้หญิง และอาจมีบทบาทในการสืบพันธุ์ ระดับอิสโตรเจนมีความสัมพันธ์กับระดับโปรแลกติน โดยระดับโปรแลกตินจะเพิ่มขึ้นหลังจากที่ระดับอิสโตรเจนเพิ่มขึ้นสูงสุด ซึ่งเป็นระยะ luteal phase (Ehara et al., 1973; Vekemans et al., 1977; Greff and Zeilmaker, 1978;

Armeanu, Frolich, and Lequin, 1986) และขณะตั้งครรภ์ กล่าวได้ว่าฮิสโทรเจนมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้มีการหลั่งโปรแลกติน เป็นไปได้ว่าฮิสโทรเจนอาจเป็นตัวไปกระตุ้นให้เกิด hyperplasia ของ lactotroph cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างและหลั่งโปรแลกตินที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า(Riggs, Lein, and Yen, 1977; Sun et al., 1984) ลดความสามารถของคอร์ปะมีนในการกระตุ้นการทำงานของ lysosomal enzyme ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า(Nansel et al., 1981) ลด autofeedback regulation ของโปรแลกติน โดยไม่ได้ลดผลของคอร์ปะมีนต่อการหลั่งโปรแลกติน (Sarkar et al., 1984; Bethea, 1985) การขาดสเตียรอยด์คอร์โมนจากรังไข่ มีผลไปเพิ่มการสร้าง beta endorphin ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้มีการหลั่งโปรแลกตินที่ hypothalamus และลด beta endorphin ที่ anterior และ intermediate lobe(Buydens et al., 1987; Tang, 1989) นอกเหนือจากนี้  $T_4$  มีส่วนส่งเสริมผลของฮิสโทรเจนต่อการหลั่งโปรแลกติน โดยการยับยั้งคอร์ปะมีนที่เข้าไปใน hypophysial portal blood(Wang et al., 1994) ระดับโปรแลกตินไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อถึงวัยหมดประจำเดือน(Notelovitz et al., 1982; Wise, 1984; Erfurth and Ulla-Britt, 1992) ผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่ก่อนอายุ 40 ปี ทำให้ระดับโปรแลกตินเพิ่มสูงขึ้น แต่ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับโปรแลกตินในผู้หญิงที่ถูกตัดรังไข่อายุมากกว่า 40 ปี(Notelovitz et al., 1982) ในหนูแรทเพศเมียอายุ 24 เดือน ระดับโปรแลกตินจะเพิ่มสูงขึ้น และเมื่อถูกตัดรังไข่ระดับโปรแลกตินจะกลับลดลง เสนอแนะว่าฮิสโทรเจนจะไปเพิ่มการสร้างและการหลั่งโปรแลกตินในหนูแรทสูงอายุทั้งใน vivo และ in vitro(Haji, Roth, and Blackman, 1984; Urban and Veldhuis, 1988) อย่างไรก็ตามมีรายงานที่กล่าวว่าระดับโปรแลกตินอาจลดลงถึง 40% ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน และจะลดต่ำในคนอายุ 64 ปี(Sun et al., 1984; Armeanu et al., 1986; Urban and Veldhuis, 1988) ในผู้สูงอายุที่มีร่างกายอ่อนจะมีระดับฮิสโทรเจนสูง เนื่องมาจากการเปลี่ยนแอนโดรสตีโรนไดโอนเป็นฮิสโทรเจน ซึ่งอาจมีผลทำให้ระดับโปรแลกตินเพิ่มสูงขึ้น(Sun et al., 1984) ผลของระดับโปรแลกตินต่อการรักษาด้วยการให้ฮิสโทรเจนทดแทนยังไม่แน่นอน เนื่องจากมีบางรายงานพบว่าระดับโปรแลกตินในซีรัมเพิ่มสูงขึ้น(Gooren et al., 1988) หรืออาจไม่พบการเปลี่ยนแปลง(Luisi et al., 1981; Notelovitz et al., 1982) แต่บางรายงานพบว่าระดับโปรแลกตินลดลงภายหลังจากได้รับฮิสโทรเจน(Helgason et al., 1982)

มีรายงานการศึกษาว่าโปรแลกตินมีผลไปเพิ่มการขนส่งแคลเซียมที่ลำไส้ (Maimoya, 1975; Pahuja and Deluca, 1981) ทำให้ระดับแคลเซียมในพลาสมาและในปัสสาวะเพิ่มขึ้น กระตุ้นให้มีการผลิต  $1,25(OH)_2D_3$  เพิ่มขึ้นที่ไตของไก่ แต่ไม่มีผลต่อ  $1 \alpha$ -hydroxylase activity เสนอแนะว่าโปรแลกตินมีผลต่อสมมูลแคลเซียม โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงความสามารถของ  $1 \alpha$ -hydroxylase activity ที่ไต (Mahajan, Robinson, and Horrobin, 1974; Matsumoto et al., 1975; Bikle et al., 1980; Robinson, et al., 1982) เพิ่มการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก โดยไม่ขึ้น

กับวิตามินดี และ PTH (Hillman et al., 1981; Pahuja and Deluca, 1981) แต่จากการศึกษาเซลล์พาราไทรอยด์ของวัวในหลอดทดลอง ชี้แนะว่าโปรแลคตินอาจมีผลต่อการหลั่ง PTH โดยตรง (Magliola, 1984)

ในสัตว์มีกระดูกสันหลังชั้นต่ำพวกนิวท์ (newt) ที่ถูกตัดต่อมพาราไทรอยด์ และไฮโปธาลามัส ภายหลังจากที่ฉีดฮอร์โมนโปรแลคตินจะสามารถกระตุ้นระดับแคลเซียมในพลาสมาให้เพิ่มสูงขึ้นได้ (Matsuda et al., 1989)

ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงสัมพันธ์กับการลดลงของความหนาแน่นของเนื้อกระดูก โดยไม่เกี่ยวข้องกับอายุ น้ำหนัก ระดับแคลเซียม พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และการทำงานของไต โปรแลคตินจึงอาจมีผลโดยตรงต่อกระดูก (Schlechter, Sherman, and Martin, 1983; Koppleman et al., 1984) อย่างไรก็ตามมีรายงานที่กล่าวว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของกระดูกกับระดับโปรแลคติน ดังนั้นภาวะที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinaemia) ร่วมด้วยการไม่มีประจำเดือนไม่ได้เป็นปัจจัยในการเกิดภาวะกระดูกเปราะบาง แต่อาจเกิดจากผลกระทบต่อภาวะที่มีภาวะฮีสโตรเจนมากกว่า (Kollin et al., 1981; Ciccarelli et al., 1988 )

ในปัจจุบันมีการนำฮอร์โมนฮีสโตรเจนมาใช้ในการรักษาอาการต่างๆที่มักเกิดขึ้นกับผู้สูงอายุ แต่ฮีสโตรเจนที่ใช้มักเป็นฮีสโตรเจนสังเคราะห์ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดอันตรายจากอาการข้างเคียงได้รุนแรงกว่าฮีสโตรเจนธรรมชาติ และแม้จะมีการให้ฮีสโตรเจนธรรมชาติ อย่างเช่น estradiol valerate, conjugate equine estrogen, piparazine estrone sulfate, micronized estradiol แต่จะให้ในรูปแบบของการกิน การฝังไว้ใต้ผิวหนัง หรือการใช้ในรูปแบบของครีมที่ผิวหนัง ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงบางประการ (Barnes and Lobo, 1987; Christiansen, 1994) นอกจากนี้วิธีการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทนแก่ผู้สูงอายุที่มีภาวะกระดูกเปราะบาง ยังมีวิธีการปลูกเนื้อเยื่อกระดูก ซึ่งเป็นวิธีการที่ยุ่งยาก และราคาค่อนข้างแพง ดังนั้นจึงได้มีการสนใจที่จะใช้วิธีการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทนด้วยวิธีและขนาดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการรักษา

ลิงแสม (*Macaca fascicularis*) เป็นลิงหางยาวที่พบว่ามีรอบประจำเดือนคล้ายคลึงกับคน (Fujiwara et al., 1967; Jewett and Dukelow, 1972; Nawer and Hafez, 1972; Robinson and Goy, 1986; Monfort et al., 1987; Johnson and Everitt, 1988) และจะเริ่มเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเมื่ออายุประมาณ 20 ปี และมีการหยุดของประจำเดือน สังเกตได้จากประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ และมีการหยุดของประจำเดือน รวมทั้งมีรายงานถึงการพบภาวะการสูญเสียเนื้อกระดูกสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับคนสูงอายุ (Mann, Gould, and Collins, 1990; Grynpsas et al., 1993; Jerome et al., 1994) ดังนั้นจึงได้ทำการศึกษาผลของฮีสตราดิออลวาเลอเรทที่ให้ทางกล้ามเนื้อ

แก่ลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่เพื่อดูผลระยะยาวต่อการรักษาสมดุลย์แคลเซียม และการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรแลกตินซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะกระดูกเปราะบาง

วัตถุประสงค์การทดลอง

1. ศึกษาระดับแคลเซียมพื้นฐานในซีรัมของลิงแสม
2. ติดตามถึงผลกระทบระยะยาวของฮิสตราดิโอลวาเลอเรท ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับฮิสตราดิโอล โปรแลกติน แคลเซียมในซีรัมของลิงสแมเพศเมียสูงอายุทั้งที่ยังคงมีรังไข่และที่ถูกตัดรังไข่



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย