

ภาวะร่ำรองดูล
แคลเซียม
และชีววิทยาของ
กระดูก

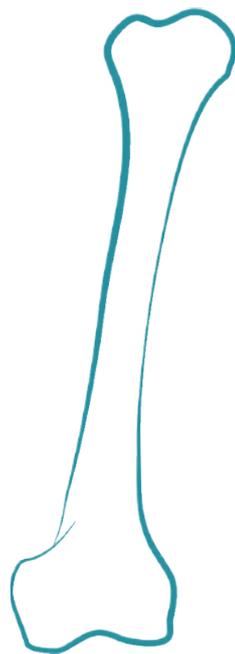
Calcium
homeostasis
and bone biology

ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี



ภาวะรំารงดุลแคลเซียม และชีววิทยาของกระดูก

Calcium homeostasis
and bone biology



ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี

ภาวะร่างกายแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูก Calcium homeostasis and bone biology

ผู้เขียน	ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี
พิสูจน์อักษร	น.ส.ดาริณี ตรงภักดี, น.ส.พรานภา ทูมาวงศ์
ศิลปกรรม	น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย
จัดทำโดย	ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี

ISBN (e-book) 978-616-616-667-5

พิมพ์ครั้งที่ 1

ลิขสิทธิ์ของ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

169 ถนนนงนพมิตรบางแสน ตำบลแสนสุข อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

โทรศัพท์ 0-3810-3614 หรือ 06-4746-7547

เว็บไซต์ <https://alliedhs.buu.ac.th>

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

กรรณิการ์ วงศ์ดี.

ภาวะร่างกายแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูก = Calcium homeostasis and bone biology.-- ชลบุรี : [ม.ป.พ.], 2567.

153 หน้า.

1. แคลเซียม. 2. ฟอสเฟต. 3. กระดูก. I. ฐิตาภา เกียรติศิริชัย, ผู้วาดภาพประกอบ. II. กรรณิการ์ วงศ์ดี, ผู้วาดภาพประกอบร่วม. III. ชื่อเรื่อง.

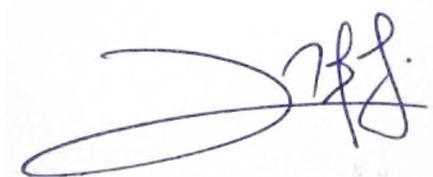
546.393

ISBN 978-616-616-667-5

คำนิยม

แคลเซียมเป็นองค์ประกอบสำคัญของกระดูก และแคลเซียมส่วนใหญ่ของร่างกายเก็บสะสมอยู่ในกระดูก กระดูกจึงเป็นเหมือนเป็นธนาคารแคลเซียมของร่างกาย แต่คนจำนวนมากอาจยังไม่รู้ว่าแคลเซียมมีบทบาทในร่างกายมากกว่านั้น ทั้งการส่งสัญญาณประสาทการทำงานของระบบเลือด การทำงานของกล้ามเนื้อ และการที่ร่างกายจะทำงานได้อย่างปกติจำเป็นต้องควบคุมปริมาณแคลเซียมในร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลหรือเรียกว่าการธำรงดุลนั่นเอง หนังสือเล่มนี้ได้อธิบายถึงกลไกของร่างกายในการธำรงดุลแคลเซียมผ่านอวัยวะต่าง ๆ ที่ทำงานสอดประสานกัน ช่วยให้ผู้อ่านได้เข้าใจกระบวนการโดยรวมของร่างกายในการธำรงดุลแคลเซียม ตลอดจนสร้างความเข้าใจถึงความสำคัญของกระดูก

ในฐานะคณบดีคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา รู้สึกยินดีอย่างยิ่งที่รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี ได้เขียนหนังสือเล่มนี้ ซึ่งทางผู้เขียนได้รวบรวมมาจากประสบการณ์ในการทำวิจัย การอบรมสัมมนา การประชุมวิชาการทั้งระดับชาติและนานาชาติ จนกลายเป็นคลังความรู้ที่สั่งสมอยู่ในตัวของผู้เขียน บัดนี้ถึงเวลาที่สมควรแล้วที่ผู้เขียนได้ตกผลึกและกลั่นเอาความรู้ทางด้านนี้ จนมาเป็นหนังสือภาวะธำรงดุลแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูก ดังนั้นผมเชื่อว่าหนังสือเล่มนี้เป็นหนังสือที่ดีมากเล่มหนึ่งที่นิสิต นักศึกษา อาจารย์ นักวิจัย และผู้สนใจจะได้ใช้หนังสือเล่มนี้ในการทำความเข้าใจความสำคัญของกระดูก อันจะช่วยส่งเสริมให้ทุกคนสามารถดูแลกระดูกให้มีสุขภาพที่ดีได้ในระยะยาว



ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มารุต ตั้งวัฒนาชูลีพร
คณบดีคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนิยม

ภาวะธำรงดุล หรือ Homeostasis เป็นกระบวนการพื้นฐานทางชีววิทยาของสิ่งมีชีวิต ซึ่งใช้ในการรักษาสมดุลของร่างกายท่ามกลางการแปรผันของสิ่งแวดล้อมที่เกิดขึ้นตลอดเวลา เช่น การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ความเป็นกรด-เบส หรือปริมาณแร่ธาตุต่าง ๆ ทั้งนี้เพื่อให้การทำงานของร่างกายเป็นไปอย่างปกติและมีสุขภาพดี แคลเซียมเป็นหนึ่งในแร่ธาตุที่มีปริมาณมากในร่างกายมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม และเป็นแร่ธาตุสำคัญที่เป็นองค์ประกอบของกระดูก การธำรงดุลแคลเซียมใช้หลายอวัยวะทำงานร่วมกัน ได้แก่ ลำไส้ ไต กระดูก เพื่อรักษาสมดุลของร่างกายให้ทำงานได้อย่างปกติ ถึงแม้การธำรงดุลจะเป็นกระบวนการที่เป็นที่รู้จักมานาน ทว่าการธำรงดุลแคลเซียมของร่างกายยังมีหลายปรากฏการณ์ที่ยังไม่ทราบคำอธิบายแน่ชัด ซึ่งผู้นิพนธ์ได้สอดแทรกงานวิจัยและความรู้ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับการธำรงดุลแคลเซียมไว้ในหนังสือเล่มนี้

ขอแสดงความชื่นชมในผู้นิพนธ์ที่มีความวิริยะในการทบทวนความรู้และงานวิจัยต่าง ๆ นำมาเขียนเรียบเรียงโดยสอดแทรกความรู้และประสบการณ์วิจัยด้านแคลเซียมและกระดูก เผยแพร่แก่แวดวงวิชาการ ด้วยการเรียบเรียงเนื้อหาอย่างเป็นระบบมีภาพประกอบสวยงามและเข้าใจง่าย หวังว่าหนังสือเล่มนี้จะช่วยให้ผู้อ่านเกิดความรู้ความเข้าใจในหลักการของการธำรงดุลแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูกตามที่ได้ตั้งใจไว้



ศาสตราจารย์ ดร.กัณทิมา สุวรรณพงศ์
ศาสตราจารย์ สาขาวิชาชีววิทยา
ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนิยม

หนังสือเล่มนี้เป็นผลจากความวิริยะอุตสาหะของ รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี ที่ได้รวบรวม วิเคราะห์ สังเคราะห์องค์ความรู้ด้านชีววิทยาของกระดูกและการดำรงดูแลเคลือบด้วยระบบต่าง ๆ ในร่างกายอย่างล้ำลึก กระดูก และการทำงานของฮอร์โมนต่าง ๆ ในการควบคุมระดับแคลเซียมในร่างกาย ขอชื่นชมผู้นิพนธ์หนังสือที่ได้สอดแทรกองค์ความรู้จากการศึกษาค้นคว้าในการทำวิจัยของตนเองอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งงานวิจัยอื่น และสถานการณ์ที่เกี่ยวข้องในปัจจุบัน ผู้นิพนธ์มีการเขียนอย่างเป็นระบบ มีภาพประกอบสวยงาม และมีแผนภาพประกอบเนื้อหาที่ช่วยให้ผู้อ่านเข้าใจเนื้อหาได้ง่าย อันจะช่วยปูพื้นฐานความรู้เรื่องการดำรงดูแลเคลือบของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม รวมถึงโรคของกระดูกและภาวะผิดปกติของสมดุลแคลเซียมและกระดูกอีกด้วย หนังสือเล่มนี้ จึงเป็นแหล่งอ้างอิงที่เหมาะสมกับนักเรียน นักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจที่จะศึกษาด้านเมแทบอลิซึมของแคลเซียมได้อย่างดี

ผู้นิพนธ์ให้ความสำคัญในการเขียนหนังสือโดยมีมีโนทัศน์ด้านชีววิทยาของกระดูกและการดำรงดูแลเคลือบด้วยระบบต่าง ๆ ในร่างกายเป็นแกนกลาง มีเนื้อหาที่สัมพันธ์กันทั้งเล่ม และมีสาระที่ครอบคลุม ลึกซึ้ง รวมถึงให้ความสนใจในความถูกต้องของข้อมูล รายละเอียดภาพประกอบ และเอกสารอ้างอิง จึงเชื่อมั่นได้ว่าเนื้อหาในหนังสือเล่มนี้เต็มไปด้วยคุณภาพ หวังว่าผู้อ่านจะได้รับความรู้จากหนังสือเล่มนี้นำไปต่อยอดให้เกิดประโยชน์แก่วงวิชาการและสังคมต่อไป

ศาสตราจารย์ ดร.อนามัย เทศกะทิก
ศาสตราจารย์ สาขาวิชาอาชีวอนามัยและความปลอดภัย
สาขาวิชาสุขศาสตร์อุตสาหกรรมและความปลอดภัย
คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

Homeostasis ซึ่งใช้ศัพท์บัญญัติตามราชบัณฑิตยสภาว่า “ภาวะธำรงดุล” เป็นภาวะพื้นฐานทางชีววิทยาของสิ่งมีชีวิตที่หมายถึงสภาพแวดล้อมภายในร่างกายมีสภาพเกือบคงที่ อันเป็นภาวะที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการทำงานของเซลล์และเนื้อเยื่อในร่างกายและทำให้มีสุขภาพที่ดี การทำให้ร่างกายอยู่ในภาวะธำรงดุล ท่ามกลางการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมภายในร่างกาย เช่น พีเอชของสารน้ำนอกเซลล์ ปริมาณแร่ธาตุและปริมาณแก๊สในกระแสเลือด ระบบต่าง ๆ ในร่างกายต้องทำงานสอดประสานกันเพื่อให้สภาพแวดล้อมภายในร่างกายกลับสู่ภาวะปกติ อย่างการธำรงดุลแคลเซียมจำเป็นต้องใช้การทำงานร่วมกันของลำไส้ ไต และกระดูกในการรักษาแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ

ผู้นิพนธ์มีความสนใจศึกษาค้นคว้าเรื่องเมแทบอลิซึมของแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูกตั้งแต่เรียนปริญญาเอก เมื่อจบการศึกษาและเข้าทำงานเป็นอาจารย์ที่คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ผู้นิพนธ์ยังคงศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง โดยมีความสนใจเป็นพิเศษในเรื่องกลไกการธำรงดุลแคลเซียมของร่างกาย ซึ่งยังมีหลายปรากฏการณ์ที่ยังไม่สามารถอธิบายกลไกได้อย่างชัดเจน ตลอดจนโรคหรือความผิดปกติหรือหัวข้อที่น่าสนใจเกี่ยวกับบทบาทการธำรงดุลแคลเซียมของแต่ละอวัยวะ เนื้อหาโดยรวมในหนังสือเล่มนี้เน้นอธิบายหลักการระดับพื้นฐานของการธำรงดุลแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูก โดยอธิบายปรากฏการณ์ในมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมเป็นหลัก นอกจากนี้ผู้นิพนธ์ได้สอดแทรกความรู้จากงานวิจัยในเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ด้วยทั้งงานวิจัยที่ผู้นิพนธ์ทำและงานวิจัยอื่น ๆ หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะกับนักศึกษา นักวิจัย และประชาชนทั่วไปที่สนใจศึกษาเกี่ยวกับบทบาทและความสำคัญของแคลเซียมในร่างกาย

อนึ่ง การเขียนหนังสือเล่มนี้ผู้นิพนธ์พยายามใช้คำศัพท์ภาษาไทยแทนคำภาษาอังกฤษให้ได้มากที่สุด โดยอ้างอิงพจนานุกรมที่เผยแพร่โดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา เช่น พจนานุกรมศัพท์สัตววิทยา และพจนานุกรมศัพท์วิทยาศาสตร์ นอกจากนี้ผู้นิพนธ์ได้ใช้ศัพท์บัญญัติของสำนักงานราชบัณฑิตยสภาในการแปลศัพท์วิชาการที่เป็นภาษาอังกฤษ และกำกับคำภาษาอังกฤษไว้ในวงเล็บตามสมควร หากคำศัพท์ใดไม่มีศัพท์บัญญัติไว้ ผู้เขียนใช้การทับศัพท์ภาษาอังกฤษตามหลักเกณฑ์ของสำนักงานราชบัณฑิตยสภา และประกาศสำนักนายกรัฐมนตรีเรื่องหลักเกณฑ์การทับศัพท์ภาษาอังกฤษ (ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 106 ตอนที่ 153)

ภาพประกอบ ส่วนหนึ่งผู้เขียนได้วาดขึ้นด้วยตัวเอง เพื่อสื่อให้ผู้อ่านเข้าใจสาระสำคัญได้ง่ายยิ่งขึ้น ภาพประกอบอีกส่วนหนึ่งวาดโดยนางสาวฐิตาภา เกียรติศิริชัย รูปถ่ายเซลล์และเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในหนังสือได้รับอนุญาตให้ใช้โดยเจ้าของภาพเรียบร้อยแล้ว โดยได้อ้างอิงแหล่งที่มาไว้ในคำบรรยายใต้ภาพ

รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี
ผู้นิพนธ์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้พิมพ์ขอขอบคุณผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องช่วยเหลือในการทำหนังสือเล่มนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ดังต่อไปนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มารุต ตั้งวัฒนาชูลีพร (คณบดีคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา) และอาจารย์ ดร.วรรณรินทร์ ยิสารคุณ (รองคณบดีฝ่ายวิชาการและวิจัย คณะสหเวชศาสตร์) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นรินทร์ ช่างกลึงเหมาะ (ประธานสาขาพยาธิวิทยาภาค คณะสหเวชศาสตร์) และคณาจารย์ในสาขาวิชาพยาธิวิทยาภาคทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนในการทำงาน การทำวิจัย ตลอดจนให้กำลังใจและคำแนะนำในการจัดทำหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. ภกญ.กฤติกัญญา จันทร์ไพแสง (ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) และอาจารย์ ดร.รัชนิวรรณ เอี่ยมลาภะ (ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล) นางสาวพัฒน์นรี วัฒน และนางสาวพรไพลิน อุปนนท์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านงานวิจัยที่ใช้ประกอบการจัดทำหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณนิสิตที่ได้เคยสอนและเคยทำโครงการวิจัยร่วมกันซึ่งได้สร้างแรงบันดาลใจในการเขียนหนังสือเล่มนี้ เพื่อสร้างความรู้ความเข้าใจพื้นฐานในการดำรงดูแลเชื่อมของร่างกาย เป็นการปูพื้นฐานความรู้ให้นิสิตสามารถค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติมได้

ขอขอบคุณนางสาวฐิตาภา เกียรติศิริชัย นางสาวดาริณี ตรงภักดี และนางสาวพรานภา ทูมาวงศ์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านภาพประกอบตลอดจนการจัดองค์ประกอบรูปเล่มของหนังสือจนเสร็จสมบูรณ์

สุดท้าย ผู้พิมพ์ขอขอบคุณครอบครัวที่เป็นแรงบันดาลใจและให้การสนับสนุนอย่างเต็มกำลังความสามารถในการเขียนหนังสือเล่มนี้จนเสร็จสมบูรณ์

รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี
ผู้พิมพ์

สารบัญ

คำนิยาม	III
คำนำ	VI
กิตติกรรมประกาศ	VII

1. ภาวะร่างกายและการรักษาสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย 1

1. บทนำของภาวะร่างกาย	2
2. กลไกการทำงานของภาวะร่างกาย	4
2.1 การป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback)	4
2.2 การป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback)	5

2. เมแทบอลิซึมของแคลเซียมและฟอสเฟต 11

1. การกระจายของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย	12
2.หน้าที่ของแคลเซียมในร่างกาย	14
3. หน้าที่ของฟอสเฟตในร่างกาย	15
4. เมแทบอลิซึมของแคลเซียม (Calcium metabolism)	16
5. การดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้	18
5.1 การดูดซึมแคลเซียม	18
5.2 การดูดซึมฟอสเฟต	19
6. การจัดการแคลเซียมและฟอสเฟตที่ไต	20

3. การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ 27

1. โครงสร้างทางมีชีววิทยาของลำไส้	28
2. กลไกการดูดซึมแคลเซียมระดับเซลล์	30
2.1 การขนส่งแบบผ่านเซลล์ (Transcellular transport)	30
2.1.1 การเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน (apical calcium entry)	32
2.1.2 การขนส่งแคลเซียมในไซโทพลาซึม (cytoplasmic calcium translocation)	32
2.1.3 การขับแคลเซียมออกจากเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง (basolateral calcium extrusion)	33
2.2 การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (Paracellular transport)	34

สารบัญ

3. การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ส่วนต่าง ๆ	36
4. การควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้	38
4.1 ปัจจัยจากภายนอก	39
4.1.1 น้ำตาล	39
4.1.2 แร่ธาตุ เช่น แคลเซียม เหล็ก สังกะสี	39
4.1.3 เมแทบอลิต์จากไมโครไบโอมในลำไส้	40
4.2 ปัจจัยจากภายในร่างกาย	42

4. ไตและการรักษามดุลแคลเซียมและฟอสเฟต 51

1. การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไต	52
1.1 หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)	53
1.1.1 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์	53
1.1.2 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์	54
1.2 หลอดไตรูปตัวยู (loop of Henle)	56
1.2.1 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์	56
1.2.2 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์	56
1.3 หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule)	57
1.4 ท่อรวมน้ำปัสสาวะ (collecting duct)	59
2. การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต	59
3. การควบคุมการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต	62

5. สรีรวิทยาของกระดูก 69

1. หน้าที่ของกระดูก	70
2. องค์ประกอบของกระดูก	71
2.1 องค์ประกอบอินทรีย์ (organic component)	72
2.1.1 เซลล์กระดูก	72
2.1.2 โพรตีนของกระดูก	75
2.2 องค์ประกอบอนินทรีย์ (inorganic component)	76
3. กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก	77
4. กระบวนการปรับแต่งกระดูก	80
4.1 ระยะเริ่มต้น	81
4.2 ระยะสลายกระดูก	81
4.3 ระยะสร้างกระดูก	82

สารบัญ

5. มวลกระดูกและมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass)	83
6. ตัวอย่างโรคของกระดูก	85
6.1 โรคกระดูกเปราะ	85
6.2 โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)	86
6.3 โรคกระดูกหนา (osteopetrosis)	88

การควบคุมเมแทบอลิซึมของแคลเซียม

95

1. การควบคุมด้วยฮอร์โมน (Hormonal control)	96
1.1 พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid hormone; PTH)	96
1.2 แคลซิไทรอล (calcitriol, 1,25-dihydroxycholecalciferol หรือ 1,25(OH) ₂ D ₃)	99
1.3 แคลซิโทนิน (calcitonin)	101
1.4 โพรแลกติน (Prolactin) และ parathyroid hormone-related protein (PTHrP)	102
1.5 เอสโตรเจน (Estrogen)	103
1.6 ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23)	104
2. การควบคุมด้วยระบบประสาท (Neural control)	107
2.1 ซีโรโทนิน (Serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine; 5-HT)	107
2.2 นิวโรเปปไทด์วาย (Neuropeptide Y)	108
2.3 Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	109

ประวัติผู้พิมพ์	120
คำย่อ	122
ดัชนี	125

สารบัญภาพ

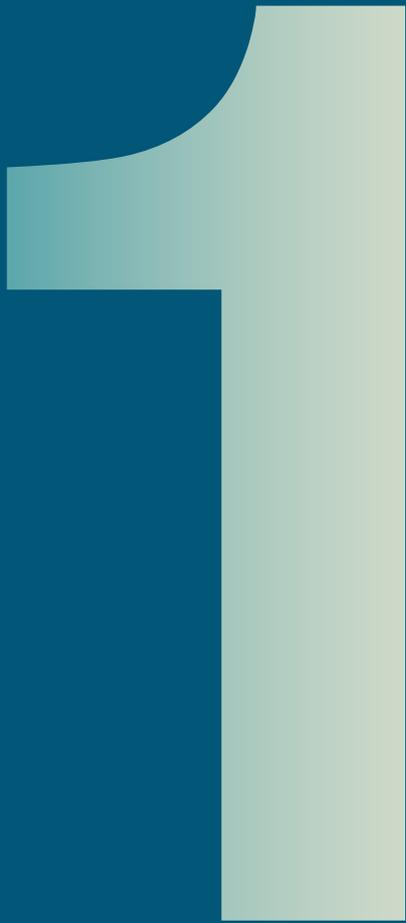
รูปที่ 1-1 แผนภาพแสดงสัดส่วนปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย ของผู้ชายและผู้หญิงที่มีน้ำหนักเท่ากัน (70 กก.)	2
รูปที่ 1-2 แผนภาพองค์ประกอบและตัวอย่างของการป้อนกลับเชิงลบ	5
รูปที่ 1-3 แผนภาพองค์ประกอบและตัวอย่างของการป้อนกลับ เชิงบวก	7
รูปที่ 2-1 สัดส่วนของแคลเซียมรูปแบบต่าง ๆ ในกระแสเลือด	13
รูปที่ 2-2 ภาพรวมของการแลกเปลี่ยนแคลเซียมกับอวัยวะต่าง ๆ	17
รูปที่ 2-3 รูปแบบการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้	19
รูปที่ 3-1 โครงสร้างผนังของลำไส้	28
รูปที่ 3-2 การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์	31
รูปที่ 3-3 ภาพถ่ายของเซลล์เยื่อลำไส้เล็กส่วนต้นของหนูขาววิสตา (Wistar rat)	34
รูปที่ 3-4 แคลเซียมและโมเลกุลขนาดเล็ก	35
รูปที่ 3-5 สัดส่วนการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้แต่ละส่วน	36
รูปที่ 3-6 ช่องทางการดูดซึมกรดไขมันสายสั้น	41
รูปที่ 4-1 ร้อยละของการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดส่วนต่าง ๆ	52
รูปที่ 4-2 การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดส่วนต้น	54
รูปที่ 4-3 การดูดกลับแคลเซียมในหลอดเลือดรูปตัวยู	57

รูปที่ 4-4 การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดส่วนปลาย	58
รูปที่ 4-5 ร้อยละของการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดเลือดส่วนต่าง ๆ	60
รูปที่ 4-6 การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดเลือดส่วนต้น	61
รูปที่ 4-7 การควบคุมการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดเลือด	62
รูปที่ 5-1 หน้าที่การทำงานของกระดูก	70
รูปที่ 5-2 องค์ประกอบของกระดูก	71
รูปที่ 5-3 รูปวาดอย่างง่ายแสดงรูปร่างของออสติโอคลาสต์	73
รูปที่ 5-4 ภาพถ่ายเนื้อเยื่อกระดูกของหนูทดลอง แสดงตำแหน่งของเซลล์ต่าง ๆ ในกระดูก และรูปวาดอย่างง่ายแสดงรูปร่างของออสติโอไซต์	74
รูปที่ 5-5 รูปถ่ายออสติโอคลาสต์ และรูปวาดแสดงรูปร่างของออสติโอคลาสต์	75
รูปที่ 5-6 ลักษณะทางจุลกายวิภาคของเนื้อเยื่อกระดูกจากหนูทดลอง	79
รูปที่ 5-7 ไซโตไคน์สำคัญที่เกี่ยวข้องในการสลายกระดูก	80
รูปที่ 5-8 กระบวนการปรับแต่งกระดูกแบ่งเป็น 3 ระยะ	82
รูปที่ 5-9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกในแต่ละช่วงอายุ	84
รูปที่ 5-10 ภาพวาดแสดงรูปร่างของกระดูกสันหลังเปรียบเทียบระหว่างกระดูกของคนปกติ และกระดูกของคนเป็นโรคกระดูกพรุน	86

รูปที่ 6-1 รูปวาดแสดงรูปร่างของซีพีเซลล์	96
รูปที่ 6-2 แผนภาพแสดงบทบาทของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน	98
รูปที่ 6-3 เมแทบอลิซึมของแคลเซไทรออล	100
รูปที่ 6-4 บทบาทของ FGF-23 ในการควบคุมการดูดกลับ ฟอสเฟตที่หลอดไตผ่าน 2 กลไก	105

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1 องค์ประกอบสำคัญของสารน้ำนอกเซลล์	3
ตารางที่ 2-1 แสดงปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในสารน้ำนอกเซลล์	14
ตารางที่ 3-1 บทบาทสำคัญของวิตามินดี พาราไทรอยด์ฮอร์โมน และแคลซิโทนิน	38



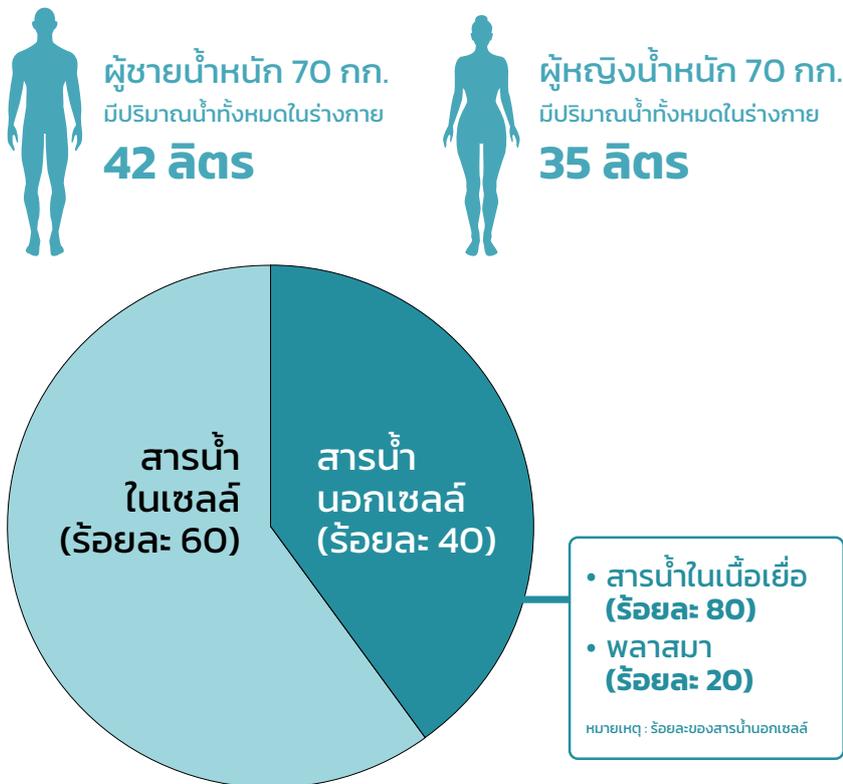
ภาวะ ร่ำรังดูล และการรักษา สภาพแวดล้อม ภายในร่างกาย

- บทนำของภาวะร่ำรังดูล
- กลไกการทำงานของภาวะร่ำรังดูล
 - การป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback)
 - การป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback)

1. บทนำของภาวะร่างกายขาดแคลน

มากกว่าครึ่งหนึ่งขององค์ประกอบในร่างกายมนุษย์มีสถานะเป็นสารน้ำ ซึ่งปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ชายและผู้หญิงมีความแตกต่างกัน ปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย (total body water) ของผู้ชายวัยผู้ใหญ่มีอยู่ราวร้อยละ 60 ของน้ำหนักตัว ส่วนในผู้หญิงจะน้อยกว่าเล็กน้อยคือ ปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายมีอยู่ราวร้อยละ 50 ของน้ำหนักตัว ปริมาณน้ำที่น้อยกว่าในผู้หญิงนั้น เนื่องจากในเพศหญิงมีสัดส่วนของไขมันต่อกล้ามเนื้อที่มากกว่าเพศชายและเซลล์ไขมันก็มีปริมาณน้ำน้อยกว่ากล้ามเนื้อ

เมื่อแยกสัดส่วนของปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายพบว่า ร้อยละ 60 เป็นสารน้ำในเซลล์ (intracellular fluid) และร้อยละ 40 เป็นสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) เช่น เลือด พลาสมา และสารน้ำในเนื้อเยื่อ (tissue fluid) (รูปที่ 1-1) สารน้ำในเนื้อเยื่อมักหมายถึง สารน้ำซึ่งอยู่รอบ ๆ เซลล์ที่เป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อ สารน้ำนอกเซลล์ประกอบไปด้วยโปรตีน อิเล็กโทรไลต์ แก๊สที่ละลายอยู่ในน้ำ (เช่น ออกซิเจน) สารอาหารต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการมีชีวิตของเซลล์ กระจายตัวอยู่ในหลอดเลือดและรอบ ๆ เซลล์ โดยพื้นฐานแล้วจึงอาจมองได้ว่าเซลล์ทั้งหมดของร่างกายอยู่ในสภาพแวดล้อมคล้ายกัน คือถูกแวดล้อมด้วยสารน้ำนอกเซลล์ ด้วยเหตุนี้ สารน้ำนอกเซลล์จึงมักเรียกว่าสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย (internal environment) [1, 2]



รูปที่ 1-1 แผนภาพแสดงสัดส่วนปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายของผู้ชายและผู้หญิงที่มีน้ำหนักเท่ากัน (70 กิโลกรัม) แยกเป็นสารน้ำในเซลล์และสารน้ำนอกเซลล์ (ภาพวาดโดย น.ส.จิตตภา เกียรติศิริชัย และ ดร.ภรรณิการ์ วงศ์ดี)

ในปี ค.ศ. 1929 นักสรีรวิทยาชาวอเมริกันชื่อ วอลเตอร์ แคนนอน (Walter Cannon) ได้บัญญัติคำว่า “homeostasis” หรือในภาษาไทยเรียกว่า “ภาวะธำรงดุล” คือการรักษาภาวะที่เกือบคงที่ของสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย ซึ่งเป็นภาวะที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการทำงานของเซลล์และเนื้อเยื่อในร่างกายและทำให้มีสุขภาพที่ดี ส่วนในภาวะที่ผิดปกติหรือเกิดโรค ร่างกายจะมีการสูญเสียสมดุลเบี่ยงเบนไปจากปกติ แต่ร่างกายยังคงพยายามทำงานและรักษาสมดุลผ่านการชดเชยด้วยกลไกต่าง ๆ โดยปกติแล้วร่างกายจะควบคุมความเข้มข้นของสารต่าง ๆ ในสารน้ำนอกเซลล์ (เช่น ไอออน สารอาหาร ของเสีย) ให้ค่าแกว่งอยู่ในช่วงแคบ ๆ ตัวอย่างเช่นระดับออกซิเจน น้ำตาลกลูโคส โซเดียม (sodium) แคลเซียม (calcium) ฟอสเฟตอนินทรีย์ (inorganic phosphate)

ตารางที่ 1-1 องค์ประกอบสำคัญของสารน้ำนอกเซลล์

องค์ประกอบ	ค่าปกติ*	ช่วงค่าปกติ	หน่วย
กลูโคส	90	75–95	มิลลิกรัม/เดซิลิตร (mg/dL)
โซเดียมไอออน	142	138–146	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
โพแทสเซียมไอออน	4.2	3.8–5.0	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
คลอไรด์ไอออน	106	103–112	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
แคลเซียมไอออน	1.16	1.16–1.31	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
ไบคาร์บอเนตไอออน	24	24–32	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
ฟอสเฟตไอออน	0.8	0.81–1.45	มิลลิโมล/ลิตร (mmol/L)
อุณหภูมิร่างกาย	36.9	36.6–37.5 °C	องศาเซลเซียส (°C)

* ค่าปกติ ในที่นี้หมายถึง ตัวเลขที่มักใช้อ้างอิงอย่างง่ายว่าความเข้มข้นหรือตัวแปรต่าง ๆ ในสารน้ำนอกเซลล์ควรเป็นเท่าใด

ตารางโดย ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี (ข้อมูลในตารางประมวลจากเอกสารอ้างอิง [2–5])

ตารางที่ 1-1 แสดงตัวอย่างองค์ประกอบสำคัญและช่วงค่าปกติของสารน้ำนอกเซลล์ ค่าที่อยู่นอกช่วงเหล่านี้มักสะท้อนถึงการเสียสมดุล การเจ็บป่วย หรือกำลังเผชิญกับภาวะที่ไม่ปกติ บางรายการในตารางมีช่วงที่ค่อนข้างแคบ เช่น โพแทสเซียมไอออนในเลือดซึ่งค่าปกติอยู่ที่ 4.2 มิลลิโมล/ลิตร และสามารถแกว่งขึ้นลงได้ในช่วงแคบ ๆ คือระหว่าง 3.8–5.0 มิลลิโมล/ลิตร เท่านั้นอุณหภูมิร่างกายซึ่งมีค่าปกติอยู่ในช่วง 36.6–37.5 °C การที่อุณหภูมิเพิ่มขึ้น 6–7 °C ส่งผลกระทบต่อสมองและร่างกายโดยรวมและเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ระดับของแคลเซียมไอออนในเลือด (ionized calcium) มีค่าปกติอยู่ในช่วง 1.16–1.31 มิลลิโมล/ลิตร [2] หากปริมาณลดลงต่ำกว่าช่วงดังกล่าวจะทำให้เกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่อง

(hypocalcemia) ส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ กล้ามเนื้อ และระบบประสาท เช่นหัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการชาปลายมือปลายเท้า (paresthesia) กล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasm) ตะคริว (cramp) ชักกระตุก (tetany) จากตัวอย่างข้างต้น ทำให้เห็นความสำคัญของภาวะธำรงดุลที่ทำให้ร่างกายมีสุขภาพที่ดีหากสูญเสียภาวะธำรงดุลอาจทำให้ร่างกายทำงานผิดปกติและอาจถึงแก่ชีวิตได้ [2]

2. กลไกการทำงานของภาวะธำรงดุล

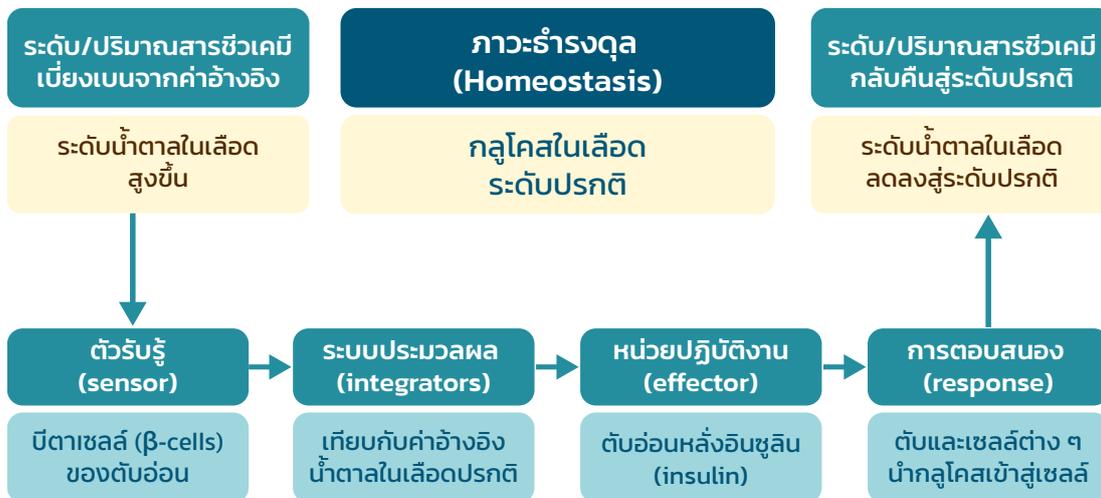
การควบคุมสภาพแวดล้อมภายในร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลได้นั้น ร่างกายใช้การตอบสนองทางสรีรวิทยา นั่นคือกลไกการป้อนกลับซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ ได้แก่ การป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback) เป็นกลไกส่วนใหญ่ที่ร่างกายใช้ในภาวะธำรงดุล และการป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback) ซึ่งเป็นกลไกที่ร่างกายเลือกใช้น้อยกว่าแบบแรก

2.1 การป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback)

การป้อนกลับเชิงลบคือ การตอบสนองของร่างกายเพื่อรักษาเสถียรภาพการทำงานของเซลล์และระบบต่าง ๆ โดยการตอบสนองเป็นไปในทิศทางตรงข้ามกับการเปลี่ยนแปลงครั้งแรก หรือต่อต้านการเบี่ยงเบนจากระดับปรกตินั่นเอง ในการตอบสนองแบบป้อนกลับเชิงลบมี 4 องค์ประกอบด้วยกัน [6] ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างการควบคุมน้ำตาลกลูโคสในเลือด (รูปที่ 1–2) กล่าวคือ :

1. ตัวรับรู้ (sensor) ทำหน้าที่ในการรับรู้การเปลี่ยนแปลงระดับของสารชีวเคมีหรือสารอื่นที่เกี่ยวข้อง (variable) เช่น บีตาเซลล์ (β -cells) ของตับอ่อนทำหน้าที่รับรู้ระดับกลูโคสในกระแสเลือด
2. ระบบมีการเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของร่างกายหรือเรียกว่า set-point ซึ่งทำให้ทราบความแตกต่างที่เกิดขึ้นมีการประมวลผลและแปลความหมาย (integration) เช่น การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของความเข้มข้นของกลูโคสในกระแสเลือด เพื่อให้ร่างกายส่งสัญญาณตอบสนอง หากระดับกลูโคสสูงขึ้นตับอ่อนจะหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) เพื่อลดน้ำตาลในเลือด
3. หน่วยปฏิบัติงาน (effector) ส่งสัญญาณตอบสนอง ในที่นี้คือบีตาเซลล์ของตับอ่อนจะหลั่งอินซูลินออกมาในกระแสเลือดมากขึ้น
4. การตอบสนอง (response) ของเซลล์หรืออวัยวะเป้าหมายต่อสัญญาณที่มาจากหน่วยปฏิบัติงาน ซึ่งการตอบสนองทำให้ระดับของสารชีวเคมีหรือสารที่เกี่ยวข้องกลับคืนสู่ช่วงปรกติในที่นี้คืออินซูลินทำให้เซลล์ตับและกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นเป้าหมายเกิดการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ทำให้ปริมาณกลูโคสในกระแสเลือดลดลง และกลับคืนสู่ช่วงค่าปรกติ

องค์ประกอบและตัวอย่างการป้อนกลับเชิงลบ



รูปที่ 1-2 แผนภาพและตัวอย่างของการป้อนกลับเชิงลบ

(ภาพวาดโดย น.ส.จิตติภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

อีกตัวอย่างหนึ่งคือการควบคุมระดับแคลเซียมในเลือด โดยปกติแล้ว ร่างกายจะควบคุมให้ความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนในเลือดอยู่ในช่วง 1.16–1.31 มิลลิโมล/ลิตร (ในตำราทางชีววิทยาหรือสรีรวิทยาอาจใช้ค่าเฉลี่ยคือ 1.25 มิลลิโมล/ลิตร) หากแคลเซียมในเลือดสูงเกินกว่าค่าปกติ จะทำให้เกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน (hypercalcemia) ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบประสาท ทำให้เซลล์ประสาทกระตุ้นได้ยาก และเมื่อแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติจะทำให้เกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่อง (hypocalcemia) ซึ่งในภาวะดังกล่าวร่างกายจะตอบสนองเพื่อให้เลือดมีแคลเซียมมากขึ้นผ่านการกระตุ้นอวัยวะต่าง ๆ และฮอร์โมนให้ทำงานร่วมกัน เช่น กระตุ้นการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH) ออกมาในกระแสเลือดมากขึ้น ตลอดจนกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ไต และเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ การตอบสนองดังกล่าวนี้เป็นไปเพื่อเพิ่มปริมาณแคลเซียมในกระแสเลือด อันจะเห็นได้ว่าทิศทางการตอบสนองนั้นตรงกันข้ามกับการเปลี่ยนแปลงของสารในครั้งแรกคือปริมาณแคลเซียมในเลือดลดต่ำลง ซึ่งการตอบสนองในทิศทางตรงข้ามหรือต่อต้านการเบี่ยงเบนจากระดับปกติ เป็นลักษณะสำคัญของการควบคุมแบบป้อนกลับเชิงลบ

2.2 การป้อนกลับเชิงบวก (positive feedback)

ที่กล่าวมาเรื่องการป้อนกลับเชิงลบ ร่างกายจะตอบสนองในลักษณะต้านทานการเปลี่ยนแปลง โดยควบคุมตัวแปรให้เคลื่อนไปในทิศทางของค่าปกติก่อนการเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้เนื่องจากเป้าหมายหลักในร่างกายคือการรักษาภาวะสมดุลให้คงที่ ในขณะที่การป้อนกลับเชิงบวกนั้นไม่เกิดขึ้นบ่อยเท่ากับการป้อนกลับเชิงลบ การป้อนกลับเชิงบวก คือการตอบสนองในลักษณะที่แรงกระตุ้นเริ่มต้นทำให้เกิดการตอบสนองในรูปแบบเดิม แต่มีระดับหรือ

ความรุนแรงในการตอบสนองเพิ่มมากขึ้นไปเรื่อย ๆ อย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าการป้องกันกลับเชิงบวกจะเกิดขึ้นไม่บ่อย แต่ในบางเหตุการณ์การป้องกันกลับเชิงบวกมีบทบาทสำคัญมาก เช่น การคลอดลูก ซึ่งในกระบวนการคลอด ฮอร์โมนออกซิโทซิน (oxytocin) ทำให้มดลูกหดตัวอย่างรุนแรง ในขณะที่การหดตัวของมดลูกจากในโพรงมดลูกไปทางปากมดลูก ผลที่ตามมาคือปากมดลูกยืดขยาย ซึ่งการยืดตัวของปากมดลูกจะเป็นแรงกระตุ้นให้เกิดการหลั่งออกซิโทซินมากยิ่งขึ้น ซึ่งทำให้มดลูกยิ่งหดตัวแรงขึ้น และกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยออกซิโทซินมากขึ้นเป็นวงจรต่อเนื่องกันไปเรื่อย ๆ ไม่หยุดจนกว่าทารกจะคลอดออกมาในที่สุด

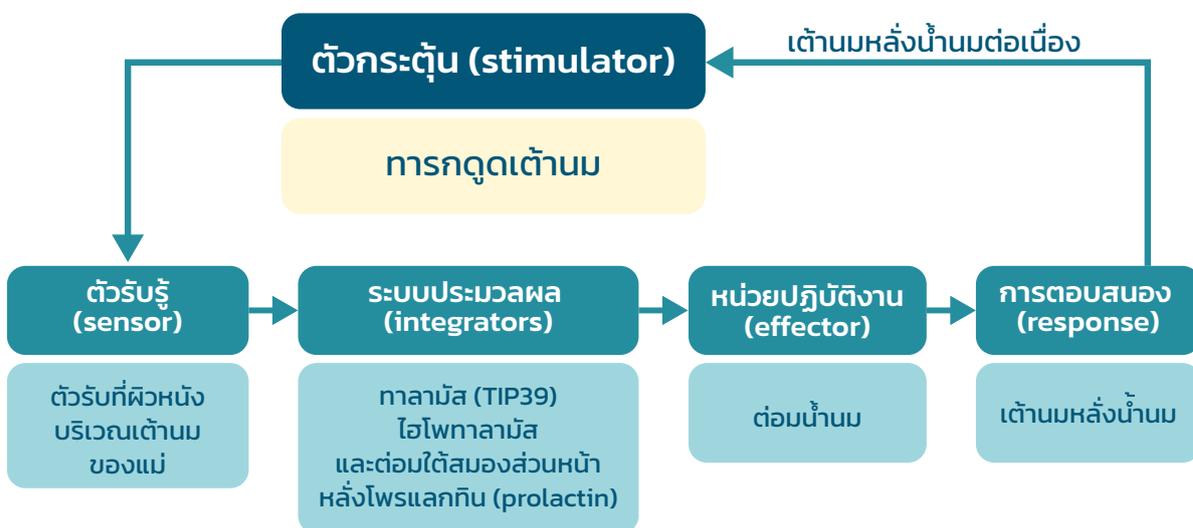
อีกหนึ่งตัวอย่างคือการตกไข่ (ovulation) ซึ่งเกิดจากการที่ luteinizing hormone (LH) มีระดับเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือเรียกว่าแอลเอชเสิร์จ (LH surge) ซึ่งเกิดในวงจรรังไข่ของหญิงวัยเจริญพันธุ์ เริ่มต้นจากสมองส่วนไฮโปทาลามัสหลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนควบคุมการทำงานของอวัยวะสืบพันธุ์ มีฤทธิ์กระตุ้นให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าสร้าง follicle-stimulating hormone (FSH) ในช่วงก่อนการตกไข่ FSH มีบทบาทมากในการกระตุ้นการเจริญของเซลล์ฟอลลิเคิล (follicle cell) ในถุงไข่ (follicle) และกระตุ้นให้รังไข่สร้างเอสโตรเจน (estrogen) ซึ่งช่วยให้เซลล์ฟอลลิเคิลเติบโตมากขึ้น และสร้างเอสโตรเจนได้มากขึ้นตามลำดับ ระดับของเอสโตรเจนที่เพิ่มสูงขึ้นกระตุ้นให้มีการแสดงออกของตัวรับ LH บนผิวเซลล์ฟอลลิเคิลเพิ่มขึ้นตามไปด้วย ปริมาณเอสโตรเจนที่สูงในระยนี้ทำให้เกิดการป้องกันกลับเชิงบวก โดยเอสโตรเจนจะจับกับตัวรับที่เซลล์ประสาทในไฮโปทาลามัส กระตุ้นให้เกิดการหลั่งนิวโรเพปไทด์ที่ชื่อว่าคิสเพปทิน (kisspeptin) ซึ่งกระตุ้นการสร้าง GnRH ในลำดับถัดมา จึงส่งผลให้เกิดการหลั่ง LH มากขึ้นเรื่อย ๆ ในเวลาเร็ว ๆ จนทำให้เกิด LH surge และเกิดการตกไข่ในที่สุด [7-9]

แต่ในบางครั้งการป้องกันกลับเชิงบวกก็ส่งผลเสียต่อร่างกายและอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้เช่นกัน ในกรณีที่มีการป้องกันกลับเชิงบวกนั้นส่งผลเสียต่อร่างกาย อาจเรียกการป้องกันกลับเชิงบวกนี้ว่าวงจรอุบาทว์ (vicious cycle) ตัวอย่างเช่น ภาวะช็อก (shock) ที่เกิดจากการสูญเสียเลือดปริมาณมากเกินไปที่ร่างกายจะชดเชยได้ โดยปรกติผู้ที่มีน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม มีปริมาตรเลือดราว 4.9 ลิตร การสูญเสียเลือดมากกว่าร้อยละ 30 ของปริมาตรเลือดทั้งหมดสามารถนำไปสู่ภาวะช็อกจากปริมาตรเลือดน้อย (hypovolemic shock) เมื่อร่างกายเสียเลือดมาก จะทำให้เกิดภาวะกรดเกิน (acidosis) อย่างรวดเร็ว ส่งผลเสียต่อการทำงานของร่างกายตามมา ทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เกิดการตีบของหลอดเลือดทั่วร่างกาย เลือดจึงไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ น้อยลง (เช่น ไต สมอง) รวมถึงเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจน้อยลงตามไปด้วย ส่งผลให้หัวใจบีบตัวน้อยลงไปเรื่อย ๆ จนนำไปสู่ความตายในที่สุด [10]

ในการดำรงดูแลแลของร่างกายมีการป้องกันกลับเชิงบวกอยู่บ้าง แต่พบได้ไม่บ่อย การป้องกันกลับเชิงลบทำงานโดดเด่นกว่า ตัวอย่างการป้องกันกลับเชิงบวกในการดำรงดูแลแลคือการสร้างน้ำนมของแม่เป็นไปเพื่อให้ทารกได้รับน้ำนมซึ่งมีสารอาหารต่าง ๆ รวมถึงแคลเซียมอย่างเพียงพอ (รูปที่ 1-3) แรงเชิงลบจากการควบคุมของทารกจะกระตุ้นตัวรับรอบ ๆ หัวนม และส่งสัญญาณประสาทต่อไปยังสมองส่วนทาลามัส (thalamus) บริเวณ subparafascicular

ซึ่งมีการแสดงออกของ tuberoinfundibular peptide of 39 residues (TIP39) ซึ่งเป็นเพปไทด์ขนาดเล็ก ทำหน้าที่ในการแปลงสัญญาณเชิงกลจากที่ทารกดูดเต้านม ให้เป็นสัญญาณประสาทกระตุ้นสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) และต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้หลั่งโพรแลกตินออกมาในกระแสเลือด ตามลำดับ โพรแลกตินจะกระตุ้นให้ต่อมน้ำนมผลิตน้ำนมมากขึ้น เพื่อให้เพียงพอกับความต้องการของทารก แรงกระตุ้นจากการดูดนมอย่างต่อเนื่องจะกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ TIP39 และการหลั่งโพรแลกตินมากขึ้น ทำให้ต่อมน้ำนมสร้างน้ำนมออกมามากขึ้นเรื่อย ๆ และเมื่อเข้าสู่ช่วงหย่านม แรงกระตุ้นจากการดูดนมของทารกน้อยลงเรื่อย ๆ จะส่งผลทำให้น้ำนมไหลน้อยลงไปเรื่อย ๆ จนไม่มีน้ำนมออกมาในที่สุด [11–13] โพรแลกตินมีส่วนช่วยให้ร่างกายสลายกระดูกให้ได้แคลเซียมอิสระ รวมถึงกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียม ทำให้แม่มีแคลเซียมในเลือดเพียงพอต่อการสร้างน้ำนมอีกครั้ง

องค์ประกอบและตัวอย่างการป้อนกลับเชิงบวก



รูปที่ 1-3 แผนภาพและตัวอย่างของการป้อนกลับเชิงบวก ตัวอย่างในแผนภาพคือการให้น้ำนมของแม่ ซึ่งเป็นวงจรให้หลั่งน้ำนมต่อเนื่อง (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิการ์ วงศ์ดี)

เนื้อหาของบทนี้เป็นการเกริ่นนำเบื้องต้นชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายที่ทำงานสอดประสานเพื่อเป้าหมายเดียวกันก็คือ การรักษาสมดุลของสารน้ำนอกเซลล์ซึ่งถือเป็นสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย ทราบใดที่สามารถรักษาสภาพแวดล้อมภายในให้ปกติได้ เซลล์ของร่างกายจะยังคงมีชีวิตและทำงานได้อย่างถูกต้องและเป็นไปอย่างต่อเนื่อง ทว่าเมื่อใดก็ตามที่มีหนึ่งระบบหรือหลายระบบที่เริ่มสูญเสียการทำงานตามหน้าที่ของตนไป ย่อมส่งผลต่อการทำงานของร่างกายในภาพรวม และหากมีความผิดปกติปานกลางถึงรุนแรงก็สามารถนำไปสู่ความเจ็บป่วยไปจนถึงความตายได้ พื้นฐานเรื่องกลไกการป้อนกลับมีความสำคัญต่อการทำความเข้าใจวิธีที่ร่างกายใช้ควบคุมอัตราการดูดซึมแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกาย การเก็บแคลเซียมที่กระดูก การสลายแคลเซียมออกจากกระดูก รวมถึงการดูดกลับแคลเซียมที่ไต

สรุปแนวคิดหลัก

- มากกว่าครึ่งหนึ่งขององค์ประกอบในร่างกายมนุษย์เป็นสารน้ำ ปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย ร้อยละ 50–60 เป็นสารน้ำในเซลล์ และร้อยละ 40 เป็นสารน้ำนอกเซลล์ โดยสารน้ำนอกเซลล์กระจายตัวอยู่ใน เลือด พลาสมา และสารน้ำในเนื้อเยื่อ ซึ่งประกอบไปด้วยโปรตีน อิเล็กโทรไลต์ แก๊สที่ละลายอยู่ในน้ำ (เช่น ออกซิเจน) และสารอาหารต่าง ๆ โดยพื้นฐานแล้วมองได้ว่าเซลล์ทั้งหมดของร่างกายถูกแวดล้อมด้วยสารน้ำนอกเซลล์ จึงเรียกสารน้ำนอกเซลล์ว่าสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย
- ภาวะธำรงดุล คือการรักษาภาวะที่เกือบคงที่ของสภาพแวดล้อมภายในร่างกาย ซึ่งเป็นภาวะที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการทำงานของเซลล์และเนื้อเยื่อในร่างกาย โดยปกติแล้วร่างกายจะควบคุมความเข้มข้นของสารต่าง ๆ ในสารน้ำนอกเซลล์ให้แกว่งอยู่ในช่วงของค่าแคบ ๆ เช่น พีเอช ระดับออกซิเจน น้ำตาล แคลเซียม ฟอสเฟต
- การธำรงดุลของร่างกายใช้การตอบสนองทางสรีรวิทยาหรือกลไกการป้อนกลับ แบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ การป้อนกลับเชิงลบ เป็นกลไกส่วนใหญ่ที่ร่างกายใช้ในภาวะธำรงดุล และการป้อนกลับเชิงบวก ซึ่งเป็นกลไกที่ร่างกายเลือกใช้น้อยกว่า
- การป้อนกลับเชิงลบ คือ การตอบสนองของร่างกายเพื่อรักษาเสถียรภาพการทำงานของเซลล์และระบบต่าง ๆ โดยการตอบสนองเป็นไปในลักษณะต่อต้านการเบี่ยงเบนจากค่าระดับปกติ การตอบสนองแบบป้อนกลับเชิงลบมี 4 องค์ประกอบ คือ (1) ตัวรับรู้ (2) ระบบเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของร่างกาย (3) หน่วยปฏิบัติการ (4) การตอบสนอง ตัวอย่างของการป้อนกลับเชิงลบ เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ระดับโซเดียมในเลือด ระดับแคลเซียมในเลือด
- การป้อนกลับเชิงบวก คือ การตอบสนองที่แรงกระตุ้นเริ่มต้นทำให้เกิดการตอบสนองในรูปแบบเดิมแต่มีระดับหรือความรุนแรงในการตอบสนองเพิ่มมากขึ้นไปเรื่อย ๆ อย่างต่อเนื่อง เป็นรูปแบบการป้อนกลับที่เกิดขึ้นไม่บ่อย แต่สำคัญและจำเป็นในบางสถานการณ์ ตัวอย่างเช่น การบีบตัวของมดลูกขณะคลอดทารก การดูดเต้านมของทารกซึ่งกระตุ้นให้แม่มีการหลั่งน้ำนมมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Aronson PS, Boron WF, Boulpaep EL. (2017) Transport of solutes and water. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds) Medical physiology, 3rd edn. Elsevier, China, pp 102–140.
2. Hall JE. (2016) Functional organization of the human body and control of the “Internal Environment”. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier, USA, pp 3-21.
3. White B, Harrison JR, Hall JM. (2024) Hormonal regulation of calcium and phosphate metabolism. In: Koeppen BM, Stanton BA (eds) Berne & Levy Physiology, 8th edn. Mosby Elsevier, Canada, pp 713–722.
4. Peacock M. (2021) Phosphate metabolism in health and disease. *Calcif Tissue Int* 108:3-15.
5. Vautour L, Goltzman D. (2019) Regulation of calcium homeostasis. In: Bilezikian JP (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 9th edn. Wiley Blackwell, India, pp 165–172.
6. Sherwood L. (2010) Introduction to physiology. In: Sherwood L (ed) Human physiology : From cells to systems, 7th edn. Brooks/Cole, Canada, pp 1–20.
7. Hall JE. (2016) Female physiology before pregnancy and female hormones. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier, USA, pp 1037–1054.
8. Kauffman AS. (2022) Neuroendocrine mechanisms underlying estrogen positive feedback and the LH surge. *Front Neurosci* 16:953252. doi: 10.3389/fnins.2022.953252
9. Stevenson H, Bartram S, Charalambides MM, Murthy S, Petitt T, Pradeep A, Vineall O, Abaraonye I, Lancaster A, Koysombat K, Patel B, Abbara A. (2022) Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:951938. doi: 10.3389/fendo.2022.951938
10. Boulpaep EL. (2017) Integrated control of the cardiovascular system. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds) Medical physiology, 3rd edn. Elsevier, China, pp 572–587.
11. Cservenák M, Bodnár I, Usdin TB, Palkovits M, Nagy GM, Dobolyi A. (2010) Tuberoinfundibular peptide of 39 residues is activated during lactation and participates in the suckling-induced prolactin release in rat. *Endocrinology* 151:5830-5840.
12. Dettori C, Ronca F, Scalese M, Saponaro F. (2023) Parathyroid hormone (PTH)-related peptides family: An intriguing role in the central nervous system. *J Pers Med* 13:714. doi: 10.3390/jpm13050714
13. Keller D, Tsuda MC, Usdin TB, Dobolyi A. (2022) Behavioural actions of tuberoinfundibular peptide 39 (parathyroid hormone 2). *J Neuroendocrinol* 34:e13130. doi: 10.1111/jne.13130

2

เมแทบอลิซึม ของแคลเซียม และฟอสเฟต

- การกระจายของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย
- หน้าที่ของแคลเซียมในร่างกาย
- หน้าที่ของฟอสเฟตในร่างกาย
- เมแทบอลิซึมของแคลเซียม
- การดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้
- การจัดการแคลเซียมและฟอสเฟตที่ไต

แคลเซียม (calcium) เป็นธาตุโลหะในหมู่ 2 ของตารางธาตุหรืออยู่ในกลุ่มโลหะอัลคาไลน์เอิร์ท ใช้สัญลักษณ์ทางเคมีว่า Ca แม้ว่าแคลเซียมจะเป็นธาตุที่รู้จักมานานตั้งแต่สมัยโบราณ แต่ไม่ทราบสมบัติทางเคมีที่แน่ชัด จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1807–1808 เซอร์ ฮัมฟรีย์ เดวี (Sir Humphry Davy) นักเคมีชาวอังกฤษ สามารถใช้ไฟฟ้าจำแนกแยกธาตุต่าง ๆ ออกจากกันด้วยวิธีการแยกสลายด้วยไฟฟ้า (electrolysis) ซึ่งทำให้ศึกษาสมบัติของธาตุ เช่น โซเดียม โพแทสเซียม แมกนีเซียม โบรอน แบเรียม สตรอนเชียม แคลเซียม ได้ละเอียดยิ่งขึ้น [1]

ฟอสฟอรัส (phosphorus) เป็นธาตุในหมู่ 15 ของตารางธาตุ ใช้สัญลักษณ์ทางเคมีว่า P ค้นพบในปี ค.ศ. 1669 โดยเฮนริก บรันด์ (Hennig Brandt) แพทย์ชาวเยอรมันซึ่งเป็นนักเล่นแร่แปรธาตุ โดยได้ทดลองต้มปัสสาวะด้วยความร้อนสูงเป็นเวลานาน จนเกิดการควบแน่นของสารเป็นก้อนและสามารถเรืองแสงได้ บรันด์จึงเรียกวัตถุสิ่งนี้ว่า “ฟอสฟอรัส” ซึ่งเป็นภาษาละตินที่แปลว่า “สิ่งที่ให้แสง” [2] ฟอสฟอรัสเป็นธาตุที่ว่องไว ด้วยสมบัตินี้จึงทำให้โดยทั่วไปจะไม่พบฟอสฟอรัสในรูปอิสระในธรรมชาติ แต่จะพบในรูปเกลือของกรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) หรือที่เรียกว่าฟอสเฟต (phosphate) นั่นเอง

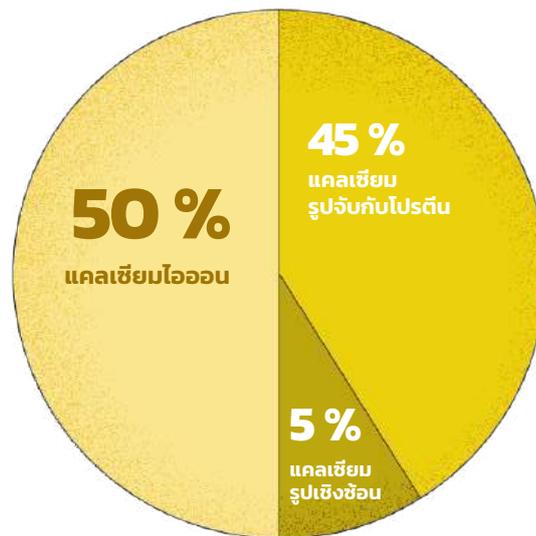
จากการศึกษาและวิจัยที่มีมากขึ้น ทำให้ความรู้ในเรื่องของแคลเซียมและฟอสเฟตก้าวหน้าไปมาก จนเข้าใจถึงความสำคัญของสารทั้งสองต่อร่างกาย เช่น แคลเซียมเป็นองค์ประกอบสำคัญของกระดูก ช่วยในการหดตัวของกล้ามเนื้อ ช่วยในการแข็งตัวของเลือด ช่วยในการปลดปล่อยสารสื่อประสาท เช่นเดียวกับฟอสเฟตที่มีความสำคัญต่อร่างกายอย่างมาก ด้วยเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์และออร์แกเนลล์ สารพันธุกรรมอย่างดีเอ็นเอ (DNA) และอาร์เอ็นเอ (RNA) ตลอดจนเป็นองค์ประกอบของแอดโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate; ATP) ซึ่งเป็นสารให้พลังงานสูงแก่เซลล์ อย่างไรก็ตาม ทั้งแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นแร่ธาตุที่ร่างกายต้องควบคุมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ไม่มากเกินไปหรือน้อยเกินไป โดยอาศัยกลไกต่าง ๆ ในการควบคุมหรือเรียกว่าภาวะธำรงดุล (homeostasis) ซึ่งการธำรงดุลแคลเซียมและฟอสเฟตนั้นจำเป็นต้องอาศัยกลไกการทำงานของหลายอวัยวะด้วยกัน เช่น ไต ลำไส้ ต่อมพาราไทรอยด์ อวัยวะเหล่านี้ทำงานสอดคล้องกันเพื่อรักษาระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดให้คงที่ในระดับที่เหมาะสม ในบทความนี้จะอธิบายบทบาทหน้าที่รวมถึงเมแทบอลิซึมของแคลเซียมและฟอสเฟตในภาพรวมเพื่อปูความเข้าใจพื้นฐานให้แก่ผู้อ่านในบทความต่อไป [3, 4] อนึ่ง เนื้อหาในหนังสือนี้ เน้นความรู้ทางชีววิทยาและสรีรวิทยาของมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม เช่น หนู และกระต่าย ซึ่งนำไปใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย เช่น การพัฒนายา การพัฒนาชุดตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์ การสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคในมนุษย์

1. การกระจายของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย

แคลเซียมและฟอสเฟตมีบทบาทสำคัญในการทำงานของร่างกายทั้งด้านโครงสร้างและกระบวนการทางชีววิทยาภายในร่างกาย ในร่างกายของผู้ใหญ่หนึ่งคนจะมีแคลเซียมอยู่ราว 1 กิโลกรัม โดยประมาณร้อยละ 99 ของแคลเซียมในร่างกายถูกเก็บสะสมอยู่ในกระดูก

ในรูปของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ [hydroxyapatite; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] ส่วนอีกร้อยละ 1 กระจายอยู่ในน้ำเลือด สารน้ำนอกเซลล์ และเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยปกติแล้วร่างกายเราได้รับแคลเซียมผ่านการรับประทานอาหาร แคลเซียมที่เข้ามาในร่างกายนอกจากจะถูกใช้ในกระบวนการทำงานของเซลล์แล้ว ร่างกายยังมีการกักเก็บแคลเซียมไว้ในกระดูก เพื่อเตรียมพร้อมนำมาใช้งานหากเกิดภาวะที่ร่างกายได้รับแคลเซียมไม่เพียงพอ หรือร่างกายมีความต้องการแคลเซียมเพิ่มสูงขึ้น เช่น การตั้งครรภ์หรือให้นม [4-6]

แคลเซียมส่วนที่ไม่ได้เก็บสะสมในกระดูกมีประมาณร้อยละ 1 ของปริมาณแคลเซียมในร่างกาย กระจายอยู่ในน้ำเลือด ของเหลวภายนอกเซลล์ และในเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยปกติแล้วแคลเซียมในกระแสเลือดจะมีความเข้มข้นประมาณ 8.8–10.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (หรือ 2.2–2.6 มิลลิโมลาร์) [3] แคลเซียมทั้งหมดในกระแสเลือด (total calcium) สามารถแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังแสดงในรูปที่ 2-1 และตารางที่ 2-1



รูปที่ 2-1 สัดส่วนของแคลเซียมรูปแบบต่าง ๆ ในกระแสเลือด (ภาพวาดโดย น.ส.จิตตภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

1. แคลเซียมไอออน (ionized calcium)

มีสัดส่วนประมาณร้อยละ 45–50 เป็นรูปที่แตกตัวเป็นไอออนอิสระใช้ในกระบวนการทางชีววิทยาต่าง ๆ ของร่างกาย และเป็นรูปที่มักใช้ตรวจวัดทางคลินิก ค่าแคลเซียมไอออนปกติ อยู่ในช่วง 4.65–5.25 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (1.16–1.31 มิลลิโมลาร์) ในตำราทางชีววิทยาและสรีรวิทยามักใช้ค่าเฉลี่ยคือ 1.25 มิลลิโมลาร์ [4, 6]

2. แคลเซียมรูปที่จับกับโปรตีน (protein-bound calcium)

สัดส่วนประมาณร้อยละ 45 โดยส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนแอลบูมิน (albumin) ซึ่งการจับกับโปรตีนนี้ผันแปรตามพีเอช (pH) และปริมาณแอลบูมินในเลือด

3. แคลเซียมรูปเชิงซ้อน

คือแคลเซียมที่จับกับแอนไอออนหรือไอออนประจุลบ (anion-bound calcium) จำพวกฟอสเฟต และซิเตรต (citrate) มีสัดส่วนราวร้อยละ 5 ของแคลเซียมทั้งหมดในกระแสเลือด [4, 6]

ฟอสเฟตเป็นธาตุที่มีปริมาณราวครึ่งหนึ่งของแคลเซียมในร่างกายราว ร้อยละ 80 อยู่ในรูปของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ ในกระดูกและฟัน อีกร้อยละ 20 เก็บสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อในรูปของฟอสเฟตเอสเทอร์ (phosphate ester) ส่วนที่เหลืออีกประมาณร้อยละ 0.1 อยู่ในของเหลวภายนอกเซลล์ ฟอสฟอรัสในร่างกายมักจะอยู่ในรูปของฟอสเฟต (H_2PO_4^- หรือ HPO_4^{2-})

แบ่งออกเป็น 3 รูปแบบคือ อยู่ในรูปที่จับกับโปรตีน (protein-bound form) ประมาณร้อยละ 10 และอยู่ในรูปของไอออนอิสระร้อยละ 84 ความเข้มข้นประมาณ 2.5–4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.81–1.45 มิลลิโมลาร์) ซึ่งในรูปอิสระนี้ฟอสเฟตอาจอยู่ในรูป H_2PO_4^- หรือ HPO_4^{2-} และอีกรูปคือรูปเชิงซ้อนโดยจับกับไอออนชนิดอื่น เช่น โซเดียม (sodium) โพแทสเซียม (potassium) รวบรวมร้อยละ 6 โดยปกติแล้วในเลือดของผู้ใหญ่จะมีฟอสเฟตประมาณ 2.5–4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (~0.81–1.45 มิลลิโมลาร์) [7] ปริมาณฟอสเฟตในเลือดมีการผันแปรได้ตามฟอสเฟตในอาหารที่บริโภคเข้าไปในแต่ละวัน [7–9]

ตารางที่ 2-1 แสดงปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในสารน้ำนอกเซลล์

รูปในสารน้ำนอกเซลล์	แคลเซียม	ฟอสเฟต
ความเข้มข้นในสารน้ำนอกเซลล์ (รวมทั้งหมด)	8.8–10.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	12 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
รูปไอออน	45–50% 4.65–5.25 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 1.16–1.31 มิลลิโมลาร์	84% 2.5–4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 0.81–1.45 มิลลิโมลาร์
รูปจับกับโปรตีน	45%	10%
รูปเชิงซ้อน เช่น จับกับไอออนประจุลบ	5%	6%

ตารางโดย : ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี (ข้อมูลในตารางประมวลจากเอกสารอ้างอิง [2–5])

2. หน้าที่ของแคลเซียมในร่างกาย

แคลเซียมในร่างกายกระจายอยู่ตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั้งในเซลล์และนอกเซลล์ มีบทบาทหน้าที่การทำงานแตกต่างกันไปตามเนื้อเยื่อ ดังนี้

1. เป็นองค์ประกอบหลักของกระดูก กว่าร้อยละ 99 ของแคลเซียมในร่างกายเก็บสะสมที่กระดูกในรูปของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ มีหน้าที่ทำให้โครงสร้างกระดูกและฟันมีความแข็งแรง นอกจากนี้กระดูกและฟันยังทำหน้าที่เปรียบเสมือนธนาคารสะสมแคลเซียม เพื่อเตรียมพร้อมในการสลายนำไปใช้เมื่อร่างกายต้องการ
2. ช่วยในกระบวนการเกิดลิ่มเลือด (blood coagulation) แคลเซียมในน้ำเลือดช่วยในกระบวนการแข็งตัวของเลือดเมื่อมีเลือดออกหรือหลอดเลือดเกิดการฉีกขาด โดยกระตุ้นการทำงานของโคแอกูเลชัน แฟกเตอร์ (coagulation factor) ที่อยู่ในกระแสเลือด

เช่น แฟกเตอร์ IX, X, II ให้สร้างเส้นใยไฟบริน (fibrin) สานกันเป็นร่างแหเพื่อปิดหลอดเลือดส่วนที่ฉีกขาดทำให้เลือดหยุดไหล

3. ช่วยในกระบวนการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ โดยหมายรวมถึงกล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อหัวใจ และกล้ามเนื้อเรียบ แคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อทำงานร่วมกับหน่วยคอนแทร็กไทล์ (contractile unit) ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ โดยทำงานร่วมกับโปรตีนโทรโปนิน (troponin) ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อสามารถหดและคลายตัวได้
4. การส่งสัญญาณประสาท ในกระบวนการส่งสัญญาณประสาทที่จุดประสานประสาท (synapse) แคลเซียมไอออนเป็นตัวสำคัญในการกระตุ้นเซลล์ประสาทให้หลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitter) จากส่วนปลายของเซลล์ก่อนจุดประสานประสาท (presynaptic terminal) ออกสู่ช่องว่างของจุดประสานประสาท เพื่อส่งผ่านสัญญาณให้แก่ตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์หลังจุดประสานประสาท (postsynaptic membrane) ตลอดจนกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์บางชนิดภายในเซลล์ให้การส่งสัญญาณประสาทมีประสิทธิภาพ

การเปลี่ยนศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ โดยปกติแล้วความต่างศักย์ไฟฟ้าระหว่างในเซลล์กับนอกเซลล์ขณะพักมีค่าเป็นลบ โดยผิวหนังในเซลล์เป็นลบ และภายนอกเซลล์เป็นบวก เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นอย่างเหมาะสมทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว เช่น จาก -70 เป็น -50 มิลลิโวลต์ เรียกว่าดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ซึ่งสามารถช่วยกระตุ้นการปลดปล่อยเอนไซม์ต่าง ๆ ของเซลล์ในต่อมต่าง ๆ ได้ ตัวอย่างเช่น เซลล์บีตา (β -cell) ของตับอ่อน เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์เกิดการดีโพลาไรส์ จะทำให้แคลเซียมไหลเข้าสู่เซลล์ และกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลินตามมา [4, 10]

3. หน้าที่ของฟอสเฟตในร่างกาย

ฟอสเฟต นอกจากจะเป็นองค์ประกอบหนึ่งของผลิตภัณฑ์ไฮดรอกซีแอพาไทต์ที่ทำให้กระดูกแข็งแรงแล้ว ฟอสเฟตยังมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ภายในร่างกายอีกด้วย [10] เช่น

1. เป็นส่วนประกอบของ ATP และแอดิโนซีนไดฟอสเฟต หรือ เอดีพี (adenosine diphosphate; ADP) ที่ถูกปลดปล่อยออกมาในเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานหลักของเซลล์ในร่างกาย
2. เป็นส่วนประกอบของโมเลกุลทางชีวภาพที่สำคัญในร่างกาย เช่น DNA, RNA และ ฟอสโฟลิพิด (phospholipid) ที่ฝังอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์
3. ฟอสเฟตทำหน้าที่รักษาความเป็นกรด-เบสภายในร่างกายหรือทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์ (buffer) โดยปกติแล้วร่างกายของมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมีบัฟเฟอร์หลายระบบด้วยกัน เช่น บัฟเฟอร์กรดคาร์บอนิก บัฟเฟอร์ฮีโมโกลบิน และฟอสเฟต (ที่อยู่ในรูป NaH_2PO_4 และ Na_2HPO_4) เป็นสารอีกตัวที่ร่างกายใช้เป็นบัฟเฟอร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งใช้ในการบัฟเฟอร์ปัสสาวะ

4. ฟอสเฟตมีบทบาทควบคุมการทำงานของโปรตีนและเอนไซม์ต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น การเปิด-ปิดโครงสร้างแกปจังก์ชัน (gap junction) ซึ่งเป็นโปรตีนทำหน้าที่ขนส่งไอออนระหว่างเซลล์ที่อยู่ติดกัน ทำให้เซลล์ที่อยู่ติดกันส่งสัญญาณถึงกันได้ การทำงานจำเป็นต้องอาศัยการเติมหมู่ฟอสเฟตเพื่อควบคุมสถานะเปิด-ปิดการทำงานของโครงสร้างโปรตีน กระบวนการนี้เรียกว่าฟอสฟอรีเลชัน (phosphorylation)
5. ฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบของเลซิทีน (lecithin) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มฟอสโฟลิพิดที่อยู่ในน้ำดี ช่วยในการย่อยไขมันให้แก่ร่างกาย โดยเลซิทีนจะช่วยทำให้ไขมันของอาหารในโพรงลำไส้แตกเป็นเม็ดเล็ก ๆ ให้เอนไซม์ไลเปส (lipase) ย่อยไขมันเหล่านั้นต่อไป

4. เมแทบอลิซึมของแคลเซียม (Calcium metabolism)

จากที่กล่าวข้างต้นว่าแคลเซียมมีบทบาทหน้าที่ควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อและการส่งสัญญาณประสาท ร่างกายจึงต้องพยายามรักษาระดับของแคลเซียมอิสระในเลือดให้คงที่ ในช่วงแคบ ๆ เพื่อไม่ให้เกิดผลเสียรุนแรงแก่ร่างกาย การควบคุมเมแทบอลิซึมของแคลเซียมจึงต้องอาศัยหลายอวัยวะทำงานร่วมกัน คือ กระดูก ไต และลำไส้ โดยทำงานครอบคลุม 2 ด้าน คือ

1. ภาวะธำรงดุลแคลเซียม (calcium homeostasis)

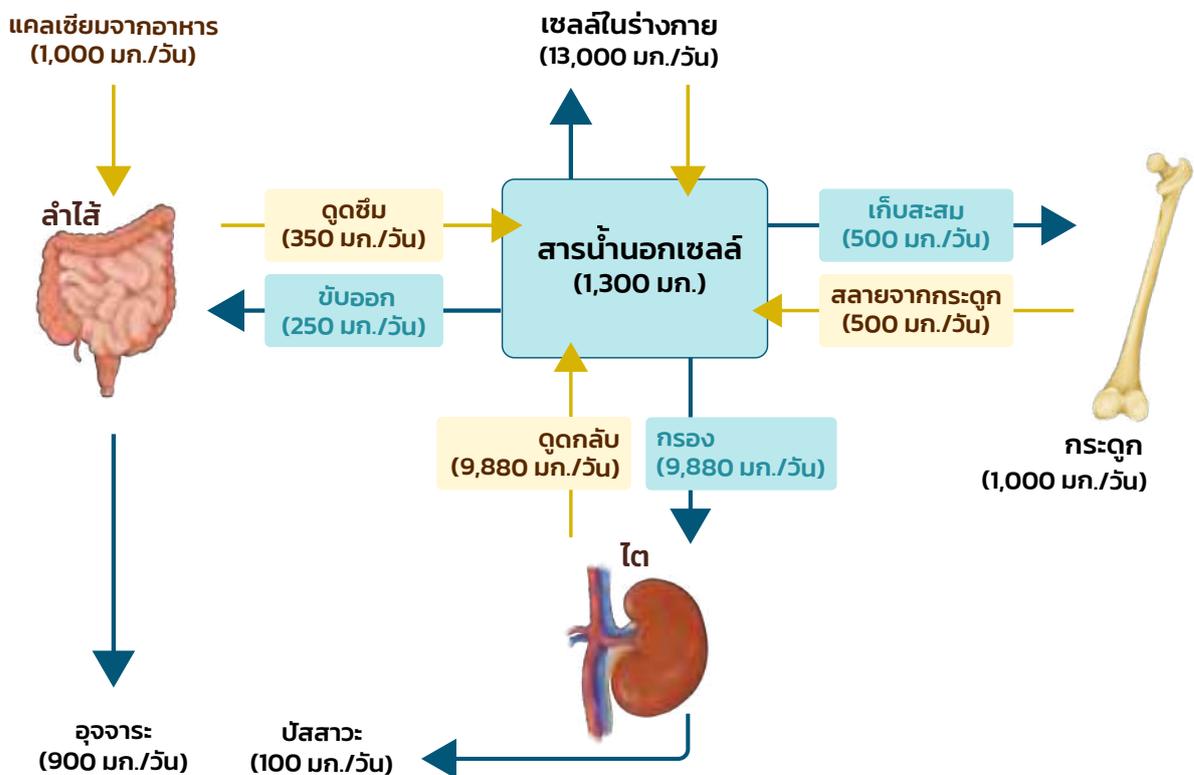
เป็นการรักษาระดับแคลเซียมอิสระในเลือดให้คงที่ด้วยการปรับอย่างรวดเร็วในระดับนาที่ ต่อมาที่ ร่างกายจะใช้การแลกเปลี่ยนแคลเซียมระหว่างของเหลวนอกเซลล์ในกระดูก (bone extracellular fluid) และเลือด ร่วมกับปรับการดูดกลับแคลเซียมที่ไตร่วมด้วย เพื่อช่วยปรับระดับแคลเซียมในเลือดให้กลับมาอยู่ในระดับปรกติอย่างรวดเร็ว [10]

2. การรักษาสสมดุลแคลเซียม (calcium balance)

เป็นกระบวนการตอบสนองของร่างกายที่ทำงานช้ากว่าการธำรงดุลแคลเซียม มีเป้าหมายเพื่อรักษาปริมาณแคลเซียมที่สะสมในร่างกายให้คงที่ กล่าวคือควบคุมให้ปริมาณแคลเซียมที่เข้าสู่ร่างกายให้เท่า ๆ กับแคลเซียมที่ถูกขับออกจากร่างกาย การควบคุมในลักษณะนี้อาศัยลำไส้ ไต และกระดูก ทำงานประสานกัน ดังจะกล่าวถึงต่อไป [10]

ในภาวะปรกติที่ร่างกายของมนุษย์ได้รับแคลเซียมจากการรับประทานอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารที่มีนมเป็นส่วนประกอบ จะทำให้ร่างกายได้รับแคลเซียมประมาณ 1,000 มิลลิกรัม/วัน แต่แคลเซียมเป็นธาตุที่ดูดซึมยากโดยธรรมชาติ ร่างกายจึงจำเป็นต้องมีตัวกระตุ้นการดูดซึมนั้นคือวิตามินดี [11, 12] อย่างไรก็ตาม ร่างกายไม่สามารถดูดซึมแคลเซียมที่รับประทานเข้าไปได้ทั้งหมด มีเพียงไม่เกินร้อยละ 20–35 (หรือราว 200–350 มิลลิกรัม) เท่านั้น ส่วนที่เหลือจากการดูดซึมจะส่งต่อไปตามทางเดินอาหารและขับทิ้งออกทางอุจจาระ (รูปที่ 2–2) นั้นหมายความว่าราวร้อยละ 65–80 ของแคลเซียมที่รับประทานเข้าไปจะขับทิ้งออกจากร่างกาย [3, 6] อย่างไรก็ตาม ลำไส้เล็กส่วนกลางและส่วนปลายอาจขับแคลเซียมจากสารน้ำนอกเซลล์เข้าสู่โพรงลำไส้ ทำให้ร่างกายมนุษย์สูญเสียแคลเซียมผ่านกลไกนี้เพิ่มขึ้นอีกประมาณ 250 มิลลิกรัมต่อวัน

แคลเซียมดูดซึมที่ลำไส้จะถูกส่งต่อเข้าสู่กระแสเลือดและกระจายไปใช้งานตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น นำไปใช้ในกิจกรรมต่าง ๆ ของเซลล์ และนำไปเก็บสะสมที่กระดูก โดยปกติแล้วร่างกายของมนุษย์จะมีการสะสมแคลเซียมใหม่เข้าไปที่กระดูก ประมาณวันละ 500 มิลลิกรัม และในทางกลับกันก็มีการสลายกระดูกเพื่อปลดปล่อยแคลเซียมเข้ากระแสเลือดประมาณวันละ 500 มิลลิกรัม [13] ดังนั้นในภาวะปกติอัตราการสะสมและการสลายแคลเซียมที่กระดูกจึงค่อนข้างคงที่ แคลเซียมส่วนที่เหลือจากการใช้งานจะถูกขับทิ้งทางไต ในหนึ่งวันจะมีแคลเซียมที่ผ่านการกรองที่ไตราว 9,800–9,900 มิลลิกรัม ประมาณร้อยละ 90 ของแคลเซียมที่อยู่ในน้ำกรองจะถูกดูดกลับที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) หลอดไตรูปตัวยู (loop of Henle) และส่วนต้นของหลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) ส่วนที่เหลือร้อยละ 10 หรือประมาณ 100 มิลลิกรัม จะถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ [13]



รูปที่ 2-2 ภาพรวมของการแลกเปลี่ยนแคลเซียมกับอวัยวะต่าง ๆ เมื่อร่างกายได้รับแคลเซียมผ่านการรับประทานอาหารประมาณ 1000 มิลลิกรัม/วัน แคลเซียมประมาณ 200-350 มิลลิกรัม เท่านั้นที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ส่วนที่เหลือจะถูกขับทิ้งทางอุจจาระ (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

การดูดกลับแคลเซียมกลับที่หลอดเลือดเป็นกลไกที่ร่างกายใช้ในการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในเลือดได้อย่างรวดเร็ว ในภาวะที่ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดจะถูกกระตุ้นให้เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือด การขับแคลเซียมทิ้งทางปัสสาวะ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดกลับมาเพิ่มสูงขึ้นจนอยู่ในระดับปกติ และในทางกลับกัน เมื่อระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดจะลดการทำงานลง เพื่อขับแคลเซียมส่วนเกินทิ้งทางปัสสาวะและอวัยวะแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ [6, 10, 13]

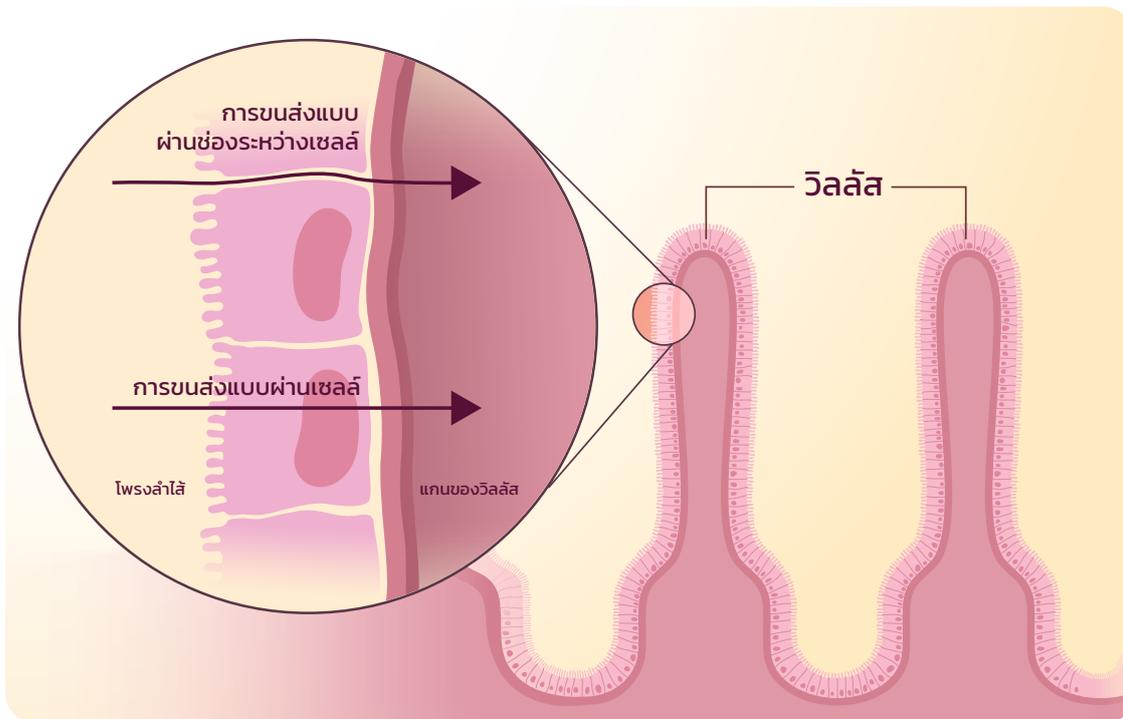
5. การดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้

การดูดซึมแคลเซียม

เมื่อรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมเข้าไป ร่างกายคนเราไม่ได้ดูดซึมแคลเซียมในอาหารทั้งหมด มีเพียงร้อยละ 10–30 เท่านั้นที่ถูกดูดซึม (รูปที่ 2–2) ในบางภาวะของช่วงชีวิตที่ร่างกายจำเป็นต้องใช้แคลเซียมมากขึ้น เช่น ในช่วงวัยเด็กที่ร่างกายมีการสร้างและเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ในช่วงวัยรุ่นที่การเจริญเติบโตและความสูงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือเรียกว่าโกรทสเฟิร์ท (growth spurt) และช่วงตั้งครรภ์และให้นม การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้จะเพิ่มมากกว่าปกติ ผู้นิพนธ์ได้ร่วมศึกษาอัตราการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ในหนูขาว (*Rattus norvegicus*) ระยะตั้งท้องและให้นม พบว่าการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ในแม่หนูขาวระยะตั้งท้องและระยะให้นมมีอัตราสูงกว่าหนูที่ไม่ได้ตั้งท้อง นอกจากนี้ยังพบว่าการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ของแม่หนูจะเพิ่มขึ้นไปอีกในระดับในขณะที่ให้ลูกดุนนม [14] โดยปกติแล้ว ในมนุษย์เมื่ออายุมากขึ้นประสิทธิภาพการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้จะค่อย ๆ ลดลงทั้งในเพศชายและหญิง ดังนั้นในผู้สูงอายุจึงควรรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมมากขึ้น เพื่อชดเชยความสามารถของลำไส้ที่ดูดซึมแคลเซียมได้น้อยลง จากหลายงานวิจัยที่ศึกษาการดูดซึมแคลเซียมตลอดความยาวของลำไส้พบว่า แคลเซียมจะถูกดูดซึมมากที่สุดที่ลำไส้เล็ก ในแง่ปริมาณการดูดซึมลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) เป็นส่วนที่ดูดซึมแคลเซียมได้มากที่สุด รองลงมาเป็นลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) และลำไส้เล็กส่วนต้น ตามลำดับ การที่ลำไส้เล็กส่วนปลายดูดซึมแคลเซียมได้มากที่สุดส่วนหนึ่งเป็นเพราะระยะเวลาที่อาหารอยู่ในลำไส้ส่วนนี้ยาวนานกว่าส่วนอื่น (ประมาณ 130 นาที) ทำให้มีเวลาในการดูดซึมแคลเซียมได้มากขึ้น [6, 11, 12] ในส่วนลำไส้ใหญ่พบว่า ลำไส้ใหญ่ส่วนต้นหรือกระพุ้งลำไส้ใหญ่ (cecum) เป็นส่วนที่มีการดูดซึมแคลเซียมมากเช่นกัน [15, 16] ส่วนหนึ่งเป็นผลจากโพรไบโอติกส์ (probiotics) ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ส่วนนี้ช่วยให้แคลเซียมในโพรงลำไส้เกิดการแตกตัวให้อยู่ในรูปที่ดูดซึมได้ดี เนื่องจากโพรไบโอติกส์ผลิตสารที่เป็นกรดประกอบกับระยะเวลาที่อาหารอยู่ในลำไส้ส่วนนี้ค่อนข้างนาน (ราว 90 นาที) [12, 15] จึงเป็นปัจจัยที่เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ส่วนนี้ เซลล์เยื่อลำไส้มีกระบวนการดูดซึมแคลเซียม 2 แบบใหญ่ ๆ คือแบบใช้พลังงาน (active transport) และแบบไม่ใช้พลังงาน (passive transport) การเลือกใช้กระบวนการดังกล่าว ขึ้นกับความเข้มข้นของแคลเซียมที่อยู่ในโพรงลำไส้

การดูดซึมฟอสเฟต

ร่างกายได้รับฟอสเฟตผ่านการรับประทานอาหาร ซึ่งในอาหารส่วนใหญ่มีฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบอยู่แล้ว และปริมาณฟอสเฟตที่ได้รับมักจะสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับการบริโภคโปรตีน โดยหลัก ๆ แล้วประมาณร้อยละ 30 ของฟอสเฟตที่ร่างกายได้รับมาจากการรับประทานอาหารเนื้อสัตว์และผัก อีกร้อยละ 30 มาจากการรับประทานผลิตภัณฑ์จากนม และอีกร้อยละ 40 มาจากเครื่องดื่มหรืออาหารแปรรูปต่าง ๆ ที่มีการเติมฟอสเฟต [7] ฟอสเฟตในอาหารจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก โดยสามารถดูดซึมฟอสเฟตได้ถึงร้อยละ 80 แตกต่างจากการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ซึ่งดูดซึมได้ไม่เกินร้อยละ 20 ของปริมาณแคลเซียมที่รับประทานเข้าไป [12] ลำไส้สามารถดูดซึมฟอสเฟตได้ทั้งแบบผ่านเซลล์และผ่านช่องระหว่างเซลล์ (รูปที่ 2-3) โดยปกติแล้วปริมาณฟอสเฟตในอาหารจะมีมากเกินความต้องการของร่างกายอยู่แล้ว ดังนั้นการดูดซึมฟอสเฟตจึงใช้หลักการแพร่แบบไม่ใช้พลังงานเป็นหลัก แต่เมื่ออาหารในลำไส้มีฟอสเฟตน้อย ลำไส้สามารถปรับเปลี่ยนไปใช้การดูดซึมแบบใช้พลังงานเพื่อดูดซึมฟอสเฟตเข้าสู่ร่างกายให้มากขึ้นได้เช่นกัน การดูดซึมฟอสเฟตถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่าง ๆ ที่คล้ายคลึงกับแคลเซียม คือ วิตามินดี อัตราส่วนของฟอสเฟตต่อแคลเซียมในอาหาร และความต้องการฟอสเฟตของร่างกายในช่วงนั้น ๆ เช่น ช่วงที่มีการเจริญเติบโตรวดเร็วอย่างในวัยรุ่น ช่วงที่ร่างกายเจ็บป่วย หรือภาวะที่ร่างกายขาดฟอสเฟต ลำไส้จะปรับตัวให้ดูดซึมฟอสเฟตได้มากขึ้น เป็นต้น



รูปที่ 2-3 รูปแบบการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้ มี 2 รูปแบบ คือ แบบผ่านเซลล์ (transcellular absorption) และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (paracellular absorption) (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

6. การจัดการแคลเซียมและฟอสเฟตที่ไต

แคลเซียมประมาณร้อยละ 10 หรือราว 100 มิลลิกรัม/วัน ของปริมาณแคลเซียมที่รับประทานในแต่ละวันจะถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ โดยแคลเซียมในเลือดส่วนที่จับกับโปรตีนในเลือด จะไม่ถูกกรองที่โกลเมอรูลัส ส่วนที่จับกับแอนไอออนอย่างฟอสเฟต และที่อยู่ในรูปไอออนอิสระ จะถูกกรองผ่านที่โกลเมอรูลัสและส่งต่อไปถึงหลอดไต รวบรวมร้อยละ 90 ของแคลเซียมที่อยู่ในน้ำกรอง จะถูกกลับที่หลอดไตส่วนต้น หลอดไตรูปตัวยู และส่วนต้นของหลอดไตส่วนปลาย ส่วนที่เหลืออีก ร้อยละ 10 จะถูกกลับที่หลอดไตส่วนปลายและท่อรวม (collecting duct) ซึ่งปริมาณที่ถูกกลับ แคลเซียมในส่วนนี้สามารถปรับเปลี่ยนได้ตามปริมาณแคลเซียมในเลือด เช่น เมื่อร่างกายมีภาวะ เลือดมีแคลเซียมพร่อง จะทำให้หลอดไตดูดกลับแคลเซียมเกือบทั้งหมด ทำให้การขับแคลเซียมทาง ปัสสาวะน้อยมากในทางกลับกัน เมื่อร่างกายมีภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน (hypercalcemia) หลอดไต จะลดการดูดกลับแคลเซียมและเพิ่มการขับแคลเซียมทิ้งทางปัสสาวะมากขึ้น

ไตถือเป็นอวัยวะสำคัญในการจัดการฟอสเฟตของร่างกายเช่นเดียวกับแคลเซียม กล่าวคือไต ทำหน้าที่ควบคุมทั้งการดูดกลับและขับทิ้งฟอสเฟต โดยอาศัยหลักการตรวจวัดปริมาณฟอสเฟต ที่ไหลผ่านโกลเมอรูลัส โดยปกติแล้วฟอสเฟตในเลือดสามารถผ่านการกรองโดยโกลเมอรูลัสและ ละลายอยู่ในน้ำกรอง ปริมาณฟอสเฟตในเลือดที่สูงกว่า 0.8 มิลลิโมลาร์ หรือเทียบได้กับปริมาณ ไหลผ่านหลอดไตประมาณ 0.1 มิลลิโมล/นาที จะถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ แต่ถ้าหากฟอสเฟตในน้ำ กรองต่ำกว่าค่าข้างต้น ฟอสเฟตจะถูกดูดกลับเกือบทั้งหมด [17] ซึ่งความสามารถของหลอดไต ในการดูดกลับฟอสเฟตสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามสมดุลฟอสเฟตของร่างกายในช่วงนั้น เช่น หากอาหารที่รับประทานมีฟอสเฟตน้อย การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตจะสูงขึ้นส่งผลให้ ปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะลดลง อย่างไรก็ตาม คนส่วนใหญ่ได้รับฟอสเฟตมากเพียงพอแล้วผ่าน การรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ นมและผลิตภัณฑ์จากนม ตลอดจนเครื่องดื่มเช่น น้ำอัดลม ทำให้ร่างกายมีความเข้มข้นของฟอสเฟตในเลือดได้มากกว่า 1 มิลลิโมลาร์ ทำให้ต้องกำจัดฟอสเฟต ส่วนเกินทิ้งทางปัสสาวะ [17] โดยปกติแล้ว ฟอสเฟตที่ผ่านการกรองโดยโกลเมอรูลัสและละลาย อยู่ในน้ำกรองนั้นจะถูกดูดกลับประมาณร้อยละ 80 ที่หลอดไตส่วนต้น อีกร้อยละ 10 ที่หลอดไต ส่วนปลาย ส่วนหลอดไตรูปตัวยูและท่อรวมปัสสาวะมีการดูดกลับฟอสเฟตน้อยมาก ดังนั้นปริมาณ ฟอสเฟตอีกร้อยละ 10 ที่เหลือจึงถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ [7, 17]

โดยทั่วไป การขนส่งฟอสเฟตที่หลอดไตของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้รับการควบคุม โดยฮอร์โมนสำคัญ 3 ตัว คือ (1) พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH) มีผลลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต ทำให้ขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะมากขึ้น (2) วิตามินดี ในรูปพร้อมทำงาน คือ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ มีผลเพิ่มการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตได้บ้าง แต่ผลดังกล่าวไม่ใช่ฤทธิ์หลักของวิตามินดี และ (3) ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (fibroblast growth factor-23; FGF-23) เป็นฮอร์โมนจากกระดูกที่มีบทบาทเด่นในด้านการควบคุมการดูดกลับ/ ขับทิ้งฟอสเฟตที่ไต ทำหน้าที่ยับยั้งการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต ร่างกายจึงขับฟอสเฟตออกทาง ปัสสาวะมากขึ้น [7, 17] การทำงานของฮอร์โมนทั้ง 3 ตัว มีลักษณะที่สอดคล้องกัน ทำงานร่วมกัน อย่างใกล้ชิด ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

ความผิดปกติของระดับแคลเซียมในเลือด

ภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่อง (hypocalcemia)

แคลเซียมไอออนที่อยู่นอกเซลล์มีความสำคัญในการควบคุมศักย์ไฟฟ้าขณะทำงาน (action potential) ของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ถูกกระตุ้นได้ เช่น เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อลาย และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ แคลเซียมไอออนสามารถควบคุมสถานะการทำงานของช่องโซเดียม (sodium channel) โดยทำให้ช่องโซเดียมอยู่ในสถานะไม่ทำงาน ป้องกันไม่ให้โซเดียมไหลเข้าสู่เซลล์อย่างอิสระ ช่วยให้เซลล์รักษาระยะไฮเปอร์โพลาไรเซชัน (hyperpolarization) ของเซลล์ไว้ได้ หากร่างกายเกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่องนั้นหมายถึงของเหลวภายนอกเซลล์มีปริมาณแคลเซียมต่ำ ไม่เพียงพอในการยับยั้งการทำงานของช่องโซเดียม ทำให้โซเดียมไหลเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะดีโพลาไรเซชันได้ง่ายขึ้นหรือถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้น ผู้ที่มีภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่องช่วงแรกมักไม่มีอาการ และค่อย ๆ แสดงอาการมากขึ้น โดยมักพบหลายอาการร่วมกัน เช่น อาการชาปลายมือปลายเท้า (paresthesia) กล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasm) ตะคริว (cramp) ชักกระตุก (tetany) มีอาการชารอบ ๆ ริมฝีปาก และชัก (seizure) [18] ภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่องอาจเกิดจากการขาดวิตามินดี พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ หรือหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีประวัติกระดูกหัก การตรวจทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบระดับแคลเซียมต่ำในเลือดร่วมกับ 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] ต่ำ และภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) อีกสาเหตุหนึ่งซึ่งพบบากกว่า คือ เกิดจากภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในเลือด ซึ่งอาจเป็นผลตามมาจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แล้วมีการตัดต่อมพาราไทรอยด์ออกไปด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำแบบทุติยภูมิ

ความผิดปกติของระดับแคลเซียมในเลือด

ภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน (hypercalcemia)

ภาวะเลือดมีแคลเซียมเกินส่วนใหญ่มักพบร่วมกับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงแบบปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism) ซึ่งมีต้นเหตุมาจากเนื้องอกของต่อมพาราไทรอยด์ ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติที่กระดูกคือ ปวดกระดูก กระดูกหัก และออสทีโอไฟโบรซีส ซีสติก้า (osteitis fibrosa cystica) กล่าวคือ กระดูกส่วนที่มีแคลเซียมจับจะเกิดการสลายตัวและถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อไฟบรัส (fibrous tissue) มีลักษณะคล้ายถุงอยู่ภายในหรือรอบ ๆ กระดูก ส่วนใหญ่มักพบในกรณีที่ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินไปหรือมีเนื้องอกของต่อม

พาราไทรอยด์ ภาวะเลือดมีแคลเซียมเกินยังส่งผลทำให้ไตทำงานลดลงและอาจพบร่วมกับ นิ้วในไต และอาการอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ ท้องผูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง [19, 20] เกิดขึ้นจากการที่ของเหลวออกเซลล์มีปริมาณแคลเซียมสูง ทำให้ช่องโซเดียมบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์อยู่ในสถานะปิด ทำให้โซเดียมไหลเข้าสู่เซลล์ได้ลดลง ส่งผลให้ภาวะดีโพลาไรเซชันของกล้ามเนื้อลาย และกล้ามเนื้อเรียบเกิดยากขึ้น หรือหมายถึงกล้ามเนื้อไม่ค่อยตอบสนองต่อสัญญาณประสาทที่มากระตุ้น กล่าวคือเป็นการเพิ่มขีดเริ่มเปลี่ยน (threshold) ของเซลล์นั่นเอง [17]

ยังมีภาวะเลือดมีแคลเซียมเกินชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial hypocalciuric hypercalcemia) ซึ่งเป็นอีกรูปแบบของภาวะเลือดมีแคลเซียมเกินที่พบน้อยกว่าแบบแรก เกิดจากการสูญเสียหน้าที่ของตัวรับสัญญาณแคลเซียม (calcium-sensing receptor; CaSR) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเด่น (autosomal dominant) และมีรายงานกรณีหายากที่พบว่าร่างกายสร้างแอนติบอดีต้านโปรตีน CaSR ได้ด้วย [20, 21] ส่วนใหญ่แล้วภาวะเลือดมีแคลเซียมเกินชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะไม่แสดงอาการ ส่วนน้อยที่มีอาการเช่น อาการเปลี่ยน (asthenia) และภาวะเกลือแคลเซียมเกาะกระดูกอ่อน (chondrocalcinosis) [20]

สรุปแนวคิดหลัก

- แคลเซียมในร่างกาย ร้อยละ 99 เก็บสะสมในกระดูกในรูปผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ และ ร้อยละ 1 กระจายอยู่ในเลือด สารน้ำนอกเซลล์ และเนื้อเยื่อต่าง ๆ แคลเซียมในกระแสเลือดแบ่งออกเป็น 3 รูปแบบคือแคลเซียมไอออน แคลเซียมในรูปที่จับกับโปรตีนในเลือด และแคลเซียมในรูปที่จับกับแอนไอออนหรือไอออนประจุลบ
- ฟอสเฟตในร่างกายมีปริมาณราวครึ่งหนึ่งของแคลเซียม สะสมในกระดูกร้อยละ 80 อยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ร้อยละ 20 ฟอสเฟตในร่างกายแบ่งออกเป็น 3 รูปแบบคือ รูปที่จับกับโปรตีน และรูปของไอออนอิสระ และรูปเชิงซ้อนโดยจับกับไอออนชนิดอื่นเช่น โซเดียม โฟสเฟสเซียม
- หน้าที่หลักของแคลเซียมคือเป็นองค์ประกอบของกระดูกและช่วยในกระบวนการต่าง ๆ เช่นการเกิดลิ้มเลือด การหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ การส่งสัญญาณประสาท และกระตุ้นการปลดปล่อยเอนไซม์ ส่วนฟอสเฟตนอกจากจะเป็นองค์ประกอบของไฮดรอกซีแอพาไทต์แล้ว ยังทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบของโมเลกุลทางชีวภาพในร่างกาย (เช่น ATP, DNA, RNA) ควบคุมกรดเบสของร่างกาย ควบคุมการทำงานของโปรตีน และเอนไซม์ต่าง ๆ

- การรักษาสมดุลแคลเซียมอาศัยการทำงานร่วมกันของลำไส้ ไต และกระดูก ร่างกายได้รับแคลเซียมผ่านการรับประทานอาหาร ส่วนที่เหลือจากการดูดซึมจะถูกขับทิ้งออกทางอุจจาระ แคลเซียมที่ดูดซึมเข้ากระแสเลือดจะนำไปสะสมที่กระดูกและใช้ในกิจกรรมของร่างกาย แคลเซียมในกระแสเลือดที่เกินจากการใช้งานจะถูกขับทิ้งทางไต
- ลำไส้เล็กเป็นช่องทางหลักในการนำแคลเซียมและฟอสเฟตเข้าสู่ร่างกาย แต่ลำไส้ไม่สามารถดูดซึมแคลเซียมจากอาหารได้ทั้งหมดในคราวเดียว มีเพียงไม่เกินร้อยละ 20–35 เท่านั้นที่ลำไส้ดูดซึม แตกต่างจากการดูดซึมฟอสเฟต ซึ่งถูกดูดซึมที่ลำไส้ได้ถึงร้อยละ 80 อนึ่ง การดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตควบคุมด้วยปัจจัยที่คล้ายกัน เช่น ระดับวิตามินดีในเลือด ตลอดจนความต้องการแคลเซียมและฟอสเฟตของร่างกายช่วงนั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kenyon TK (2008) Science and celebrity: Humphry Davy's rising star: Part experimenter and part entertainer, Humphry Davy was a 19th-century icon. [Inventions & Discoveries]. 2008 [January 3, 2024]. Available from: <https://sciencehistory.org/stories/magazine/science-and-celebrity-humphry-davys-rising-star/>.
2. Hansen B. Hennig Brandt and the Discovery of Phosphorus: Science History Institute Museum & Library; 2019 [cited 2024 January 3]. Available from: <https://sciencehistory.org/stories/magazine/hennig-brandt-and-the-discovery-of-phosphorus/>.
3. Barrett EJ, Barrett PQ (2016) The parathyroid gland and vitamin D. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds) Medical physiology, Elsevier, China, pp 1054–1069.
4. White B, Harrison JR, Hall JM (2024) Hormonal regulation of calcium and phosphate metabolism. In: Koeppen BM, Stanton BA (eds) Berne & Levy Physiology, 8th edn. Mosby Elsevier, Canada, pp 713–722.
5. Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N (2010) Is prolactin the cardinal calciotropic maternal hormone? Trends Endocrinol Metab 21:395–401.
6. Bonewald BF (2019) Osteocytes. In: Bilezikian JP (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 9th edn. Wiley Blackwell, India, pp 38–45.
7. Peacock M (2021) Phosphate metabolism in health and disease. Calcif Tissue Int 108:3–15.
8. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodsmann P, Peacock M (2014) Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. Nephrol Dial Transplant 29:385–392.
9. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr. (1987) Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Clin Invest 80:1147–1154.

10. Sherwood L (2010) The peripheral endocrine glands. In: Sherwood L (ed) Human physiology : From cells to systems, 7th edn. Brooks/Cole, Canada, pp 691–740.
11. Fleet JC (2018) Regulation of intestinal calcium and phosphate absorption. In: Feldman D (ed) Vitamin D (4th Edition), Academic Press, pp 329–342.
12. Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Charoenphandhu N (2021) Intestinal calcium absorption. *Compr Physiol* 11:2047–2073.
13. Hall JE (2016) Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 13th edn. Elsevier, USA, pp 1001–1019.
14. Charoenphandhu N, Nakkrasae LI, Kraidth K, Teerapornpuntakit J, Thongchote K, Thongon N, Krishnamra N (2009) Two-step stimulation of intestinal Ca²⁺ absorption during lactation by long-term prolactin exposure and suckling-induced prolactin surge. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E609–619.
15. Bronner F, Pansu D (1999) Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 129:9–12.
16. Duflos C, Bellaton C, Pansu D, Bronner F (1995) Calcium solubility, intestinal sojourn time and paracellular permeability codetermine passive calcium absorption in rats. *J Nutr* 125:2348–2355.
17. Hall JE (2016) Renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and magnesium; integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 13th edn. Elsevier, USA, pp 389–407.
18. Fong J, Khan A (2012) Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 58:158–162.
19. Walker MD and Silverberg SJ (2018) Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 14:115–125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
20. Lemoine S, Figueres L, Bacchetta J, Frey S, Dubourg L (2022) Calcium homeostasis and hyperparathyroidism: Nephrologic and endocrinologic points of view. *Ann Endocrinol (Paris)* 83:237–243.
21. Pallais JC, Kifor O, Chen YB, Slovik D, Brown EM (2004) Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 351:362–369.

3

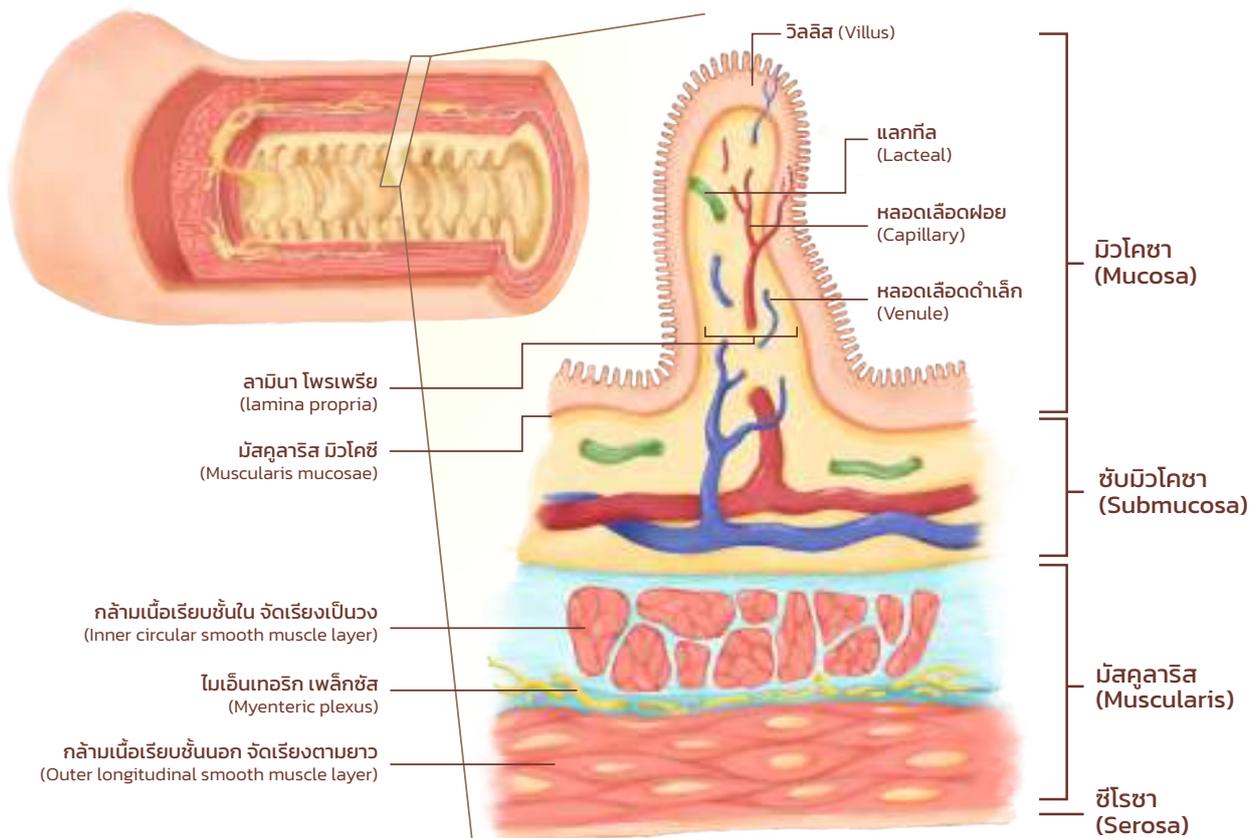
การดูดซึม แคลเซียม ที่ลำไส้

- โครงสร้างทางมิถวิทยาของลำไส้
- กลไกการดูดซึมแคลเซียมระดับเซลล์
 - การขนส่งแบบผ่านเซลล์ (Transcellular transport)
 - การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (Paracellular transport)
- การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ส่วนต่าง ๆ
- การควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้

ร่างกายของเราได้รับแคลเซียมจากการดูดซึมจากอาหาร ลำไส้แต่ละส่วนมีความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมไม่เท่ากัน ด้วยลักษณะทางมิถุวิทยา (histology) ที่แตกต่างกันและระยะเวลาที่อาหารอยู่ในลำไส้แต่ละส่วน นอกจากนี้ ความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนในโพรงลำไส้เป็นอีกปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึม รวมไปถึงกลไกในการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เลือกใช้อีกด้วย

1. โครงสร้างทางมิถุวิทยาของลำไส้

ลำไส้เป็นอวัยวะกลวง มีลักษณะเป็นท่อที่บุด้วยเยื่อเมือก ผนังมีกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งแต่ละส่วนของลำไส้มีองค์ประกอบของกล้ามเนื้อแตกต่างกันไป ผนังของลำไส้มีการแบ่งเป็นชั้นต่าง ๆ และมีระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nervous system) ซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) และระบบประสาทเอ็นเทอริก (enteric nervous system; ENS) ที่ควบคุมการทำงานของลำไส้ [1, 2] โดยทั่วไปสามารถแบ่งผนังลำไส้ออกเป็น 4 ชั้น เรียงลำดับจากด้านซิดโพรงลำไส้ไปสู่ด้านผนังลำไส้ ดังนี้



รูปที่ 3-1 โครงสร้างผนังของลำไส้เล็ก ประกอบด้วย 4 ชั้น เรียงจากด้านซิดโพรงลำไส้ไปสู่ด้านนอก ได้แก่ มิวโคซา (mucosa) ซับมิวโคซา (submucosa) มิสคูลาริส (muscularis) และซีโรซา (serosa) สารอาหาร รวมถึงแคลเซียมจะดูดซึมผ่านเยื่อบุผิว (epithelium) บนวิลลัส (villus) ซึ่งเป็นส่วนของชั้นมิวโคซานั้นลำเลียงผ่านเข้าหลอดเลือดที่อยู่ในชั้นลามินา โปรเปรีย (lamina propria) (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

มิวโคซาหรือชั้นเยื่อเมือก (mucosa)

ชั้นมิวโคซาเป็นชั้นที่อยู่ติดกับโพรงลำไส้ ประกอบด้วย 3 องค์ประกอบคือ เยื่อ (epithelium) ลามินา โพรเพรีย (lamina propria) และกล้ามเนื้อ มิวโคซี (muscularis mucosae) โดยเยื่อเป็นส่วนที่อยู่ติดกับโพรงลำไส้มากที่สุด ทำหน้าที่ในการย่อยและดูดซึมสารอาหาร ด้านล่างของเยื่อเป็นชั้นลามินาโพรเพรีย ประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันคือ หลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง ที่เรียกว่าแลกทีล (lacteal) และต่อมต่าง ๆ ชั้นถัดออกมาคือชั้นกล้ามเนื้อ มิวโคซี เป็นชั้นกล้ามเนื้อเรียบมัดเล็ก ๆ มีการจัดเรียงตัวเป็นสองชั้นคือ ชั้นในมีการจัดเรียง หมุนเป็นวงรอบท่อ และชั้นนอกจัดเรียงตัวแนวยาวขนานไปกับความยาวของลำไส้

ซับมิวโคซา (submucosa)

ซับมิวโคซาเป็นชั้นที่อยู่ล้อมรอบชั้นมิวโคซา ประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีเส้นใยอีลาสติน (elastin) หลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง ในชั้นนี้ไม่มีต่อม (ยกเว้นในหลอดอาหารและในลำไส้เล็กส่วนต้น) นอกจากนี้ ยังมีระบบประสาทเอ็นเทอริก หรือรู้จักในอีกชื่อว่าไมส์เนอร์เพล็กซ์ (Meissner's plexus) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทำหน้าที่ควบคุมการบีบตัวของลำไส้และการทำงานของเซลล์ต่อมที่อยู่ในผนังลำไส้

กล้ามเนื้อ (muscularis)

ชั้นกล้ามเนื้อเป็นชั้นที่ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบสองชั้น ชั้นในจัดเรียงเป็นวงรอบท่อ (inner circular layer) และชั้นนอกจัดเรียงตัวตามแนวยาวขนานไปกับความยาวของลำไส้ (outer longitudinal layer) กล้ามเนื้อชั้นนี้ทำหน้าที่ควบคุมการบีบตัวของลำไส้แบบเพอริสทอลซิส (peristalsis) ซึ่งเป็นการบีบตัวเพื่อไล่ให้อาหารเคลื่อนที่จากส่วนต้นไปสู่ส่วนปลายของลำไส้

ซีโรซา (serosa)

ชั้นซีโรซาเป็นชั้นที่ห่อหุ้มชั้นกล้ามเนื้อ ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบาง ๆ ที่ล้อมรอบด้วยชั้นเยื่อแบบซิมเพิล สความัส (simple squamous epithelium) ผนังของลำไส้ชั้นนี้อาจเรียกชื่อแตกต่างกันไปตามการยึดติดกับเยื่อช่องท้อง (peritoneum) หากเป็นลำไส้ส่วนที่อยู่ภายในเยื่อช่องท้อง ผนังชั้นนี้จะเรียกว่าซีโรซา แต่หากเป็นส่วนของลำไส้ที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum) ซึ่งยึดกับผนังลำตัว ผนังลำไส้ส่วนนี้จะเรียกว่าแอดเวนทิเชีย (adventitia)

โครงสร้างของผนังลำไส้ชั้นมิวโคซาและซับมิวโคซาจะมีการยื่นเข้าไปในโพรงลำไส้เป็นโครงสร้างลักษณะคล้ายนิ้วมือยื่นเข้าไปในโพรงลำไส้เรียกว่าวิลลัส (villus) พบได้ตลอดความยาวของลำไส้เล็ก ทำหน้าที่ในการย่อยและดูดซึมสารอาหาร ด้วยโครงสร้างคล้ายนิ้วเล็ก ๆ เช่นนี้จึงช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวของการดูดซึมสารอาหารเมื่อกระเพาะอาหารบีบตัวเพื่อไล่อาหารมาถึงลำไส้ ระบบประสาทเอ็นเทอริกในลำไส้จะช่วยควบคุมการบีบตัวเพื่อผสมอาหารในลำไส้ให้สัมผัสกับน้ำย่อยได้ทั่วถึง และไล่อาหารจากลำไส้ส่วนต้นให้เคลื่อนที่ไปยังลำไส้ส่วนปลาย นอกจากนี้ระบบประสาทเอ็นเทอริกยังอาจหลั่งสารสื่อประสาทเพื่อควบคุมการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตได้อีกด้วย เช่น วาโซแอกทีฟ อินเทสทินัล เพปไทด์ (vasoactive intestinal peptide; VIP)

สารอาหารต่าง ๆ รวมถึงแคลเซียมและฟอสเฟตจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์เยื่อบุที่อยู่บนวิลลัส จากนั้นลำเลียงเข้าสู่ร่างแหหลอดเลือดของวิลลัสซึ่งมีอยู่ 2 ร่างแหคือ แคพิลลารี วิลลัส เพล็กซัส (capillary villus plexus) และเพอริก립ทอล แคพิลลารี เพล็กซัส (pericryptal capillary plexus) เลือดจากร่างแหเหล่านี้จะถูกส่งผ่านชั้นซิมิวโคซาถึงชั้นซีโรซาจนไปรวมกันที่เยื่อแขวนลำไส้หรือมีเซนเทอรี (mesentery) และนำเลือดส่งไปที่ตับต่อไป

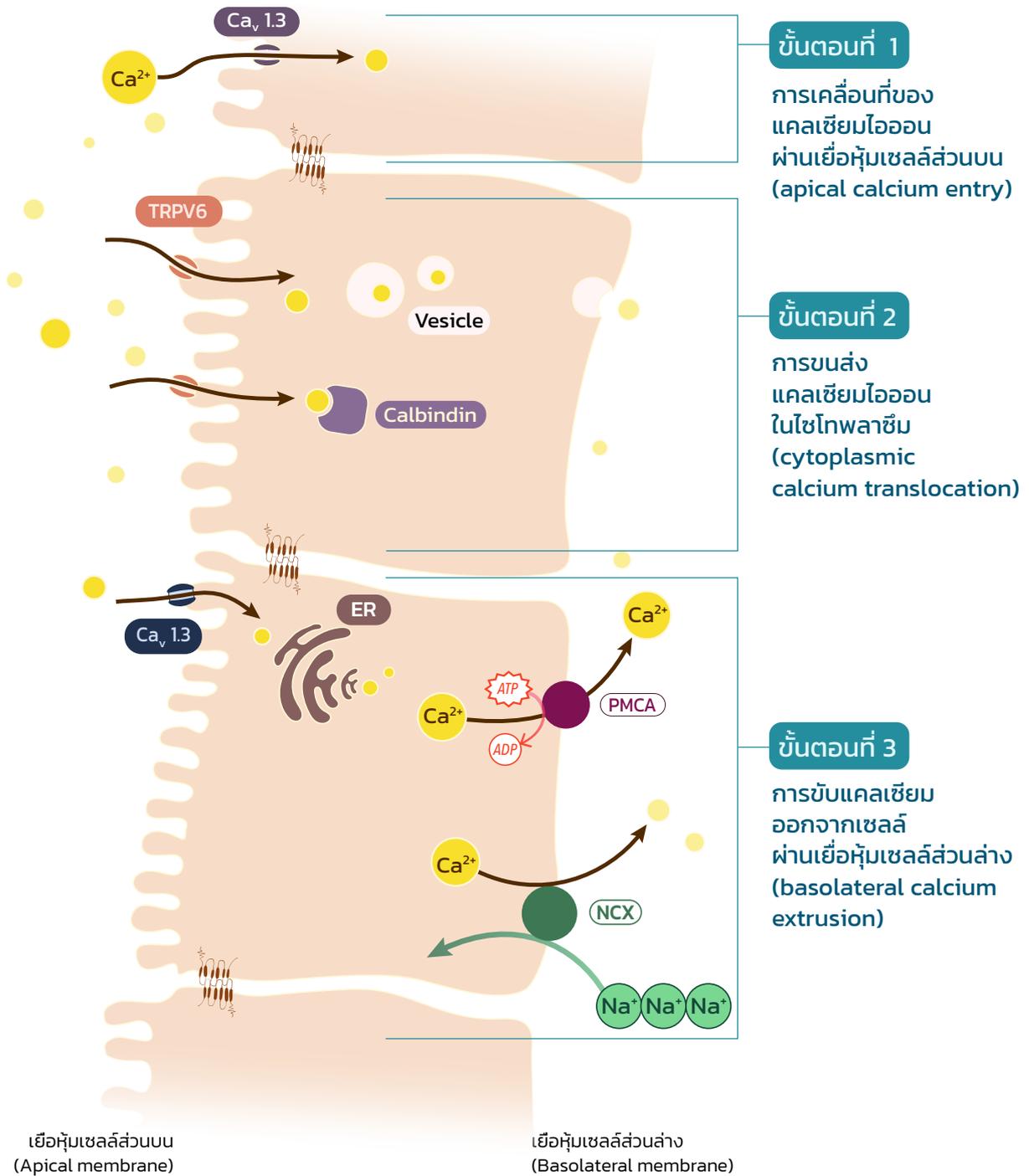
2. กลไกการดูดซึมแคลเซียมระดับเซลล์

อาหารในโพรงลำไส้ที่ผ่านการย่อยเรียบร้อยแล้วจะถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้โดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ (enterocyte) เซลล์เหล่านี้จัดเรียงตัวเป็นแถวอยู่บนวิลลัส เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน (apical membrane) เป็นด้านที่อยู่ชิดกับโพรงลำไส้มีลักษณะยื่นคล้ายนิ้วเล็ก ๆ เรียกว่า บรัช บอร์เดอร์ (brush border) บทบาทหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน คือทำหน้าที่ดูดซึมสารอาหารต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกาย รวมถึงเป็นช่องทางในการหลั่งสารหรือเอนไซม์ต่าง ๆ ออกสู่โพรงลำไส้อีกด้วย ส่วนเยื่อหุ้มเซลล์อีกด้านคือเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง (basolateral membrane) มีตำแหน่งอยู่ชิดกับเยื่อฐาน (basement membrane) ทำหน้าที่ในการขนส่งสารอาหารที่ดูดซึมผ่านเซลล์เข้าสู่หลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลืองก่อนนำเข้าสู่ร่างกาย

โดยทั่วไป แคลเซียมในรูปแบบไอออนจะแพร่จากโพรงลำไส้ผ่านชั้นมิวซิน (mucin) ซึ่งเป็นชั้นเมือกบาง ๆ ที่ผลิตโดยเซลล์ก๊อบเล็ต (goblet cell) ก่อนจะสัมผัสกับเยื่อบุผิวลำไส้ [1, 2] การดูดซึมแคลเซียมเกิดขึ้นผ่าน 2 รูปแบบ คือ แบบผ่านเซลล์ (transcellular calcium absorption) และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (paracellular calcium absorption) การขนส่งแต่ละช่องทางต้องอาศัยตัวกระตุ้นที่แตกต่างกัน โดยมีรายละเอียดดังนี้

2.1 การขนส่งแบบผ่านเซลล์ (Transcellular transport)

การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ เป็นการขนส่งแบบใช้พลังงาน (active transport) โดยสามารถขนส่งแคลเซียมต้านลาดความเข้มข้น (concentration gradient) ได้ ทำให้สามารถขนส่งแคลเซียมได้แม้แคลเซียมในโพรงลำไส้จะมีปริมาณน้อย หรือใช้ในภาวะที่ร่างกายมีความต้องการแคลเซียมมากขึ้น เช่น ในช่วงวัยรุ่นซึ่งเป็นช่วงที่ร่างกายเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมซึ่งร่างกายแม่ต้องใช้แคลเซียมมากขึ้นเพื่อใช้ในการผลิตน้ำนมแก่ทารก[3–7] การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์เกิดขึ้นมากในลำไส้เล็กส่วนต้นลำไส้เล็กส่วนกลางและลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ลำไส้ส่วนอื่นมีการขนส่งในลักษณะนี้ปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น [4–8] การขนส่งแบบผ่านเซลล์เยื่อบุผิว ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ดังแสดงในรูปที่ 3–2



เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน (Apical membrane)

เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง (Basolateral membrane)

รูปที่ 3-2 การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ (1) การเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนเข้าสู่เซลล์เกิดขึ้นที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน ผ่านช่อง TRPV6 หรือ $Ca_v1.3$ (2) การขนส่งแคลเซียมไอออนในไซโทพลาซึมด้วยหลายกลไก ทั้งการใช้โปรตีนตัวพา calbindin- D_{9k} หรือขนส่งแบบผ่าน endoplasmic reticulum (ER) หรือขนส่งแบบใช้เวสิเคิล (vesicle) (3) แคลเซียมจะถูกขับออกจากเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง ด้วยการทำงานของ plasma membrane Ca^{2+} -ATPase ($PMCA_{1b}$) และ Na^+/Ca^{2+} exchanger 1 (NCX1)
(ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

2.1.1 การเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน (apical calcium entry)

แคลเซียมในโพรงลำไส้จะเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์ผ่านช่องเล็ก ๆ ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน ที่เรียกว่าทรานเซียร์ รีเซปเตอร์ โฟเทนเซียม แวนิลลอยด์ แฟมิลี (transient receptor potential vanilloid family) ชนิดที่ 5 และ 6 หรืออาจเรียกโดยย่อว่า ทีอาร์พีวี-5 (TRPV5) และ ทีอาร์พีวี-6 (TRPV6) ซึ่งเป็นช่องที่มีคุณสมบัติพิเศษในการเลือกขนส่งแคลเซียมได้ดี แต่ในลำไส้มีการแสดงออกของ TRPV6 มีมากกว่า จึงทำให้ TRPV5 มีบทบาทต่อการดูดซึมแคลเซียมค่อนข้างน้อย ถึงแม้ว่า TRPV6 จะมีบทบาทหลักในการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ แต่มีงานวิจัยของผู้นิพนธ์ในเซลล์เพาะเลี้ยงเยื่อบุลำไส้ที่พบว่า เมื่อระงับการแสดงออกของ TRPV5 และ TRPV6 แต่การขนส่งแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ไม่ได้ถูกระงับทั้งหมด การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ระงับการแสดงออกของ TRPV6 ก็ให้ผลไปในทางเดียวกัน คือลำไส้ยังคงสามารถขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ได้ [8–10] จึงเชื่อว่าการขนส่งแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ไม่ได้ใช้ TRPV6 เท่านั้น แต่สามารถขนส่งผ่านช่องทางอื่นได้ด้วย กล่าวคือแคลเซียมอาจขนส่งผ่านช่องแคลเซียมที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้าชนิด 1.3 (voltage-gated L-type calcium channel) หรือเรียกว่า ซีเอวี 1.3 ($Ca_v1.3$) ความต่างศักย์ที่สามารถกระตุ้นและเปิดการทำงานของช่องนี้มีขีดเริ่มเปลี่ยน (threshold) ค่อนข้างต่ำ กล่าวคือประมาณ -40 มิลลิโวลต์ (mV) ซึ่งปกติแล้ว ความต่างศักย์ขณะพักของเยื่อบุลำไส้มีค่าประมาณ -47 มิลลิโวลต์ จึงทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ได้ง่ายขึ้น ถึงแม้หน้าที่การทำงานของ $Ca_v1.3$ ในภาวะปกติยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ในภาวะพิเศษอย่างการตั้งครรภ์และให้นม ซึ่งมีฮอร์โมนโพรแลกติน (prolactin) เป็นฮอร์โมนสำคัญในการควบคุมสมดุลแคลเซียม พบว่าโพรแลกตินกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมได้มากขึ้นผ่านการทำงานของ $Ca_v1.3$ [11] นอกจากนี้ TRPV6 และ $Ca_v1.3$ ซึ่งเป็นตัวหลักในการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ แต่ยังมีวิธีการอื่นที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ใช้ในการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์อีกด้วย อาทิ กระบวนการเอนโดไซโทซิส (endocytosis) [12, 13]

2.1.2 การขนส่งแคลเซียมในไซโทพลาซึม (cytoplasmic calcium translocation)

นอกจากร่างกายต้องรักษาความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือดแล้ว ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์จำเป็นต้องควบคุมด้วย โดยปกติแล้ว ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ได้รับการควบคุมให้ไม่เกิน 0.1 ไมโครโมล/ลิตร ($\mu\text{mol/L}$) หากมีความเข้มข้นสูงกว่านี้จะส่งผลให้เซลล์เกิดการตายแบบแอฟอพอโทซิส (apoptosis) [14] เมื่อแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ เซลล์จะมีกระบวนการนำแคลเซียมไอออนจากด้านหนึ่งของเซลล์ไปสู่อีกด้านหนึ่ง โดยอาจจะใช้วิธีการขนส่ง 3 แบบ ได้แก่

การแพร่แบบมีตัวพา (facilitated diffusion) การแพร่ด้วยวิธีนี้อาศัยตัวพาที่เชื่อว่าแคลบินดิน ดี-9-เค (calbindin- D_{9k}) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีความสามารถในการจับแคลเซียมได้ดี และเป็นโปรตีนหลักที่ใช้ในการขนส่งแคลเซียมภายในเซลล์ calbindin- D_{9k} มีการแสดงออกมากที่ส่วนปลายของวิลลัสซึ่งทำหน้าที่ในการดูดซึมสารอาหาร การทำงานของโปรตีนตัวนี้เป็น

แบบขึ้นกับวิตามินดี กล่าวคือในภาวะที่มีวิตามินดีจะทำให้มีการแสดงออกของ calbindin-D_{9k} เพิ่มขึ้น นอกจาก calbindin-D_{9k} แล้ว เซลล์เยื่อบุลำไส้ยังมีโปรตีนตัวอื่นที่สามารถจับแคลเซียมและนำไปส่งให้อีกด้านหนึ่งของเซลล์ได้ด้วย เช่น พาร์วาลบูมิน (parvalbumin) แคลโมดูลิน (calmodulin) และซอร์ซิน (sorcini)

การขนส่งแบบผ่านออร์แกเนลล์ (organellar transport) วิธีการนี้เป็นการขนส่งแคลเซียมภายในเซลล์ผ่านเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม หรืออีอาร์ (endoplasmic reticulum; ER) ซึ่งมีโครงสร้างเป็นร่างแหพาดผ่านเซลล์จากด้านบนจนถึงด้านล่าง แคลเซียมที่เข้าสู่เซลล์จะถูกปั๊มเข้าสู่โพรง ER ด้วยการทำงานของซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม แคลเซียม เอทีพีเอส หรือเรียกว่าเซอร์คา (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase; SERCA) จากนั้นแคลเซียมจะแพร่ไปตามโพรง ER จากด้านบนของเซลล์ไปยังด้านล่างของเซลล์ จากนั้นจะถูกปลดปล่อยออกสู่ไซโทพลาสซึมด้วยอินออสซิทอล 1,4,5-ไตรฟอสเฟต รีเซปเตอร์ (inositol 1,4,5-triphosphate receptor) และไรยาโนดีน รีเซปเตอร์ (ryanodine receptor) [15–17]

การขนส่งแบบใช้เวซิเคิล (vesicular transport) การขนส่งวิธีนี้เป็น การขนส่งสารที่อยู่ในรูปถุงเล็ก ๆ เช่น ถุงไลโซโซม ถุงเอนโดไซติกเวซิเคิล (endocytic vesicle) การขนส่งวิธีการนี้เชื่อว่าจะใช้ในการขนส่งแคลเซียมและธาตุทรานซิชันบางชนิดด้วย เช่น เหล็กและทองแดง ถุงเวซิเคิลจะเคลื่อนที่จากด้านบนสู่ด้านล่างของเซลล์ และจะทำงานมากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วยวิตามินดี อย่างไรก็ตาม กลไกการขนส่งรวมถึงโปรตีนที่ใช้ในการนำแคลเซียมเข้าสู่ถุงเวซิเคิลนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด [18–20] จึงเป็นประเด็นที่น่าสนใจในการศึกษาวิจัย การขนส่งแคลเซียมผ่านวิธีการนี้

2.1.3 การขับแคลเซียมออกจากเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง (basolateral calcium extrusion)

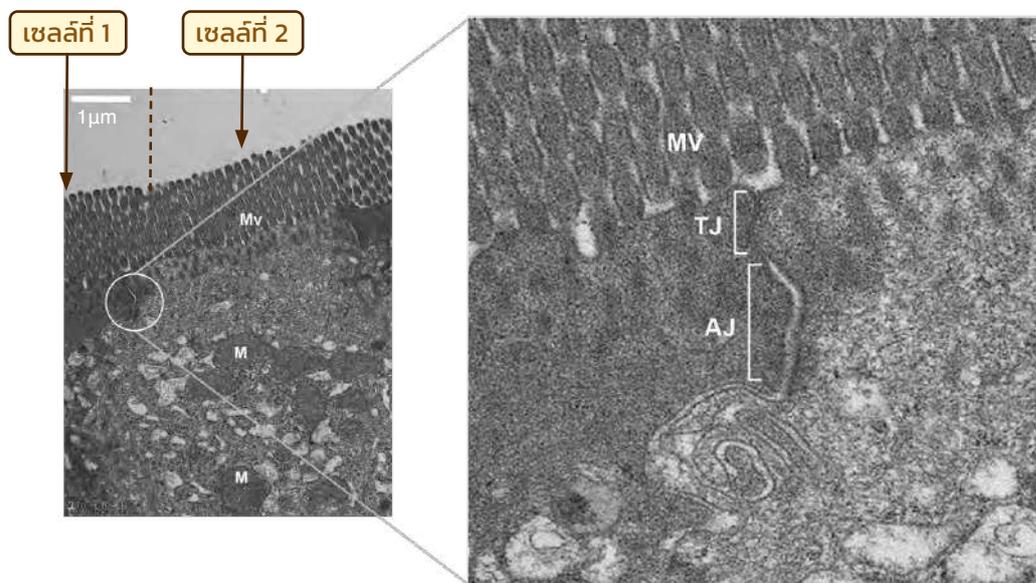
เนื่องจากความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์นั้นต่ำกว่าในเลือดและของสารน้ำนอกเซลล์อย่างมาก กล่าวคือ ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์อยู่ในระดับไม่เกิน 0.1 ไมโครโมล/ลิตร (μmol/L) และแคลเซียมในสารน้ำนอกเซลล์ประมาณ 1.25 มิลลิโมล/ลิตร ดังนั้นการขับแคลเซียมออกนอกเซลล์จึงเป็นการขับไอออนต้านความเข้มข้น และความต่างศักย์ไฟฟ้าด้วย การขับแคลเซียมออกนอกเซลล์จึงจำเป็นต้องใช้พลังงานผ่านการทำงานของโปรตีนขนส่งที่เยื่อหุ้มส่วนล่างของเซลล์ คือ พลาสมาเมมเบรน แคลเซียม เอทีพีเอส หรืออาจเรียกโดยย่อว่า พีเอ็มซีเอ-1-บี (plasma membrane Ca²⁺-ATPase; PMCA_{1b}) และโซเดียม แคลเซียม เอ็กซ์เชนเจอร์-1 หรืออาจเรียกโดยย่อว่า เอ็นซีเอ็กซ์-1 (Na⁺/Ca²⁺ exchanger 1; NCX1)

PMCA_{1b} เป็นโปรตีนขนส่งแคลเซียม มีตำแหน่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง ทำหน้าที่หลักในการขับแคลเซียมออกนอกเซลล์ โดยทำหน้าที่ราวร้อยละ 80 ของการขับแคลเซียมออกนอกเซลล์ การทำงานของ PMCA_{1b} ขึ้นกับหลายปัจจัย โดยจะถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้นเมื่อปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์สูงขึ้น หรืออาจถูกกระตุ้นด้วยโปรตีนบางชนิดในไซโทพลาสซึม

เช่น calmodulin, calbindin-D_{9k} และการเติมหมู่ฟอสเฟตที่กรดอะมิโนเซอรีน/ทรีโอนีน (serine/threonine phosphorylation) ส่วน NCX1 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขับแคลเซียมออกนอกเซลล์ โดยมีสัดส่วนการทำงานประมาณร้อยละ 20 ของการขับแคลเซียมออกนอกเซลล์ ทำงานโดยขับแคลเซียมออกนอกเซลล์ 1 ไอออน แลกกับการนำโซเดียมเข้าสู่เซลล์ 3 ไอออน NCX1 จะทำงานร่วมกันกับโซเดียม โพแทสเซียม เอทีพีเอส (Na⁺/K⁺-ATPase) เพื่อรักษา ลาดความเข้มข้นของโซเดียมภายในและภายนอกเซลล์ให้คงที่

2.2 การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (Paracellular transport)

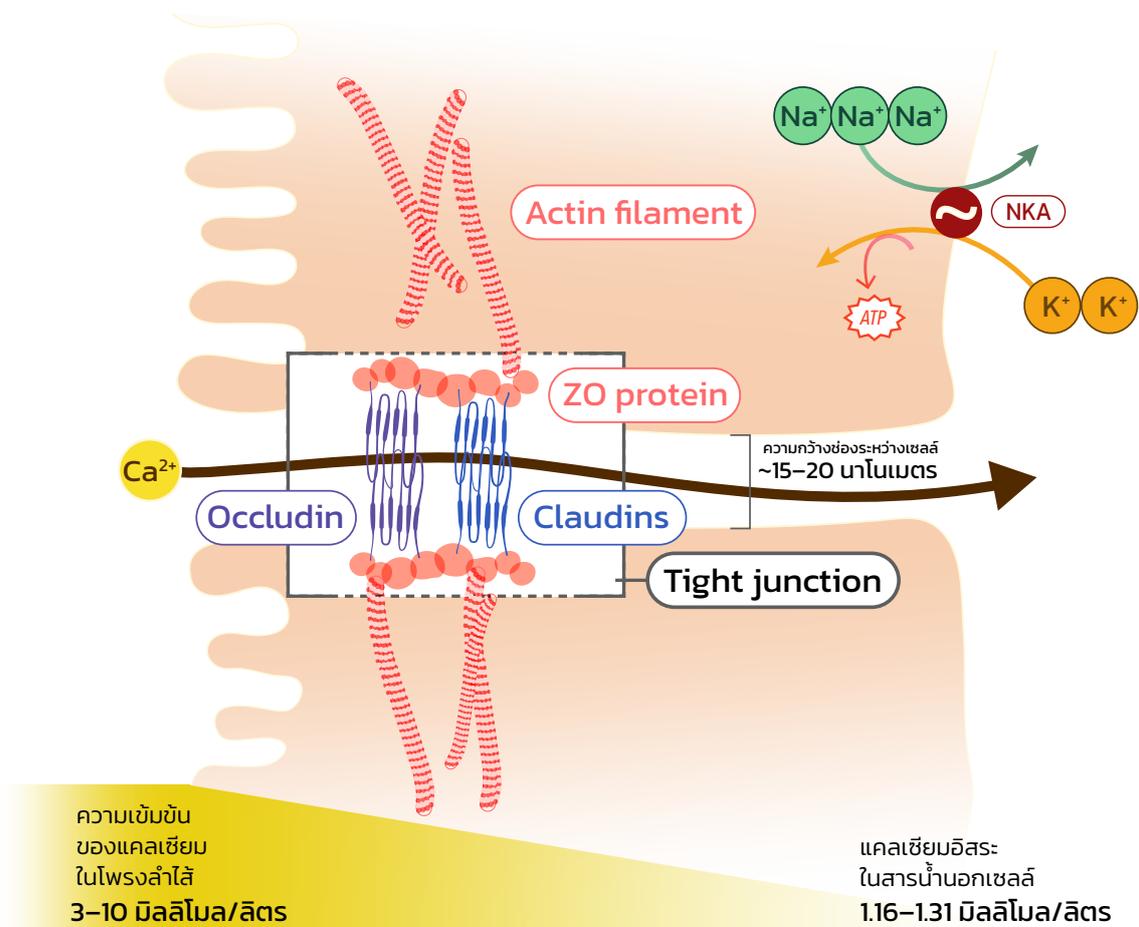
การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์มีข้อแตกต่างจากการขนส่งแบบผ่านเซลล์ คือ การขนส่งด้วยวิธีการนี้ไม่ได้ใช้พลังงานจากเซลล์เป็นแรงขับเคลื่อนในการขนส่งโดยตรง แต่ใช้ความแตกต่างของศักย์ไฟฟ้า และ/หรือความแตกต่างของความเข้มข้น (electrochemical gradient) เป็นพลังงานในการขนส่ง การขนส่งด้วยวิธีการนี้เป็นแบบไม่อิมิตัว หมายความว่า ถ้าความเข้มข้นของไอออนในโพรงลำไส้สูง การดูดซึมจะสูงในทางกลับกันหากความเข้มข้นของไอออนต่ำการดูดซึมก็จะต่ำตามไปด้วย แต่ถึงแม้การขนส่งเช่นนี้จะแบบไม่อิมิตัวก็ตาม แต่ร่างกายยังคงมีการควบคุมอยู่ดี ทั้งการควบคุมด้วยเซลล์เยื่อบุลำไส้และฮอร์โมนจากภายนอก เช่น วิตามินดี เนื่องจากความต่างศักย์ไฟฟ้าระหว่างโพรงลำไส้และสารน้ำนอกเซลล์บริเวณลามินา โพรเพรีย มีความแตกต่างไม่มากนัก คือแตกต่างกันราว 4–5 มิลลิโวลต์ การขนส่งแคลเซียมแบบผ่าน



รูปที่ 3-3 ภาพถ่ายของเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็กส่วนต้นของหนูขาววิสตาร์ (Wistar rat) ถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (transmission electron microscope) แสดงตำแหน่งของรอยต่อระหว่างเซลล์ที่เรียกว่า ไทตจังชัน (tight junction; TJ) ซึ่งอยู่ส่วนบนที่สุดของเซลล์ที่ 1 และ 2 ซัดกับไมโครวิลไล (microvilli; MV) ด้านล่างของ TJ คือ แอดฮีเร็น จังก์ชัน (adherens junction; AD) เป็นโครงสร้างที่กำหนดในการยึดเซลล์ให้ชิดติดกัน ในภาพพบไมโทคอนเดรีย (mitochondria; M) กระจายตัวอยู่ทั่วไปเพื่อให้พลังงานแก่เซลล์

[สเกลบาร์ (scale bar) เท่ากับ 1 ไมโครเมตร]

(ภาพถ่ายโดย ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)



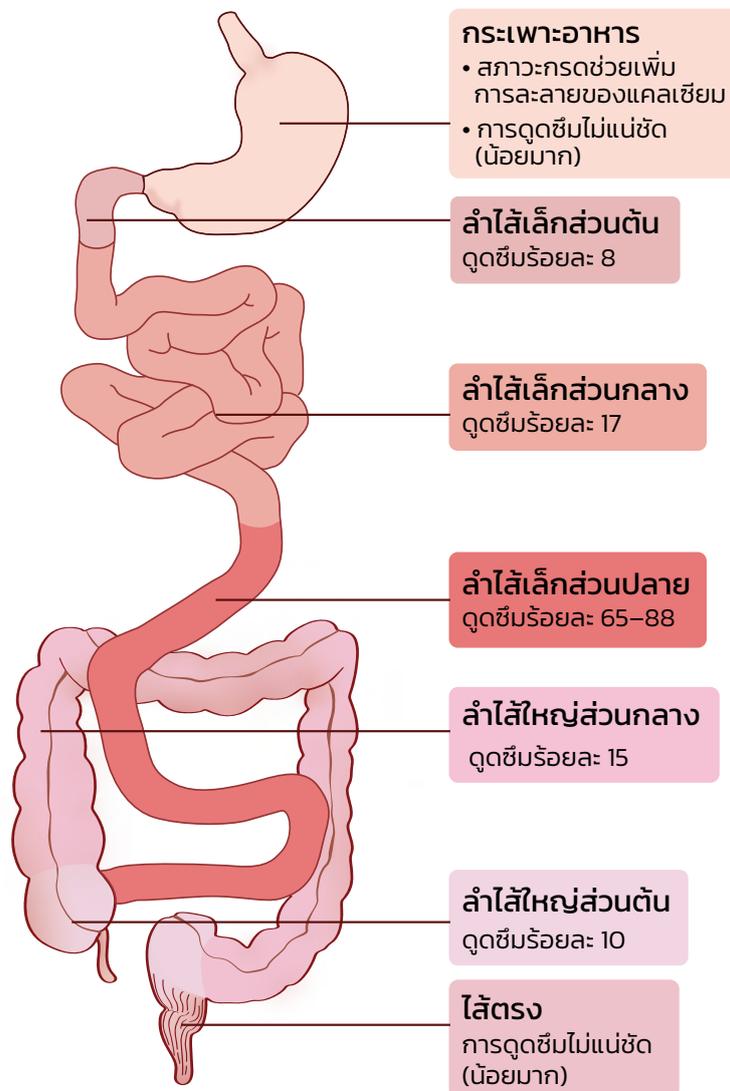
รูปที่ 3-4 การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์แคลเซียมและโมเลกุลขนาดเล็กที่ละลายน้ำได้จะเคลื่อนที่ไปตามการไหลของน้ำจากด้านโพรงลำไส้สู่ด้านฐานของเซลล์ แคลเซียมไอออนในโพรงลำไส้จะเคลื่อนที่ผ่านไทด์จังก์ชัน (tight junction) ซึ่งมีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ คลอดิน (claudin), ออกคลูดิน (occludin) และโซนูลา ออกคลูเดน (zonula occludens; ZO) ซึ่งโครงสร้างของไทด์จังก์ชันทำหน้าที่ในการคัดเลือกประจุและขนาดของสารให้ผ่านช่องระหว่างเซลล์ การทำงานของโซเดียม-โพแทสเซียม เอทีพีเอส (Na^+/K^+ -ATPase; NKA) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง ช่วยเพิ่มแรงผลักดันให้เกิดการดูดซึมแคลเซียมแบบโซลเวนต์ดรากริด (solvent-drag induced calcium absorption) ให้เกิดมากขึ้น (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

ช่องระหว่างเซลล์ในลำไส้เล็กส่วนต้นและส่วนกลางจึงขึ้นกับความแตกต่างของความเข้มข้นของแคลเซียมในโพรงลำไส้เป็นหลัก โดยความเข้มข้นของแคลเซียมในโพรงลำไส้เล็กส่วนต้นอยู่ที่ 3–10 มิลลิโมล/ลิตร ในขณะที่แคลเซียมไอออนอิสระในของเหลวนอกเซลล์ มีความเข้มข้นอยู่ที่ 1.16–1.31 มิลลิโมล/ลิตร (เฉลี่ย 1.25 มิลลิโมล/ลิตร) ความเข้มข้นแคลเซียมในโพรงลำไส้จะเพิ่มขึ้นอีกเมื่อรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง [4, 6, 7, 21]

แคลเซียมจากโพรงลำไส้จะเคลื่อนที่ผ่านช่องระหว่างเซลล์ ซึ่งในช่องระหว่างเซลล์นี้เป็นที่อยู่ของโครงสร้างสำคัญที่เรียกว่า ไทด์จังก์ชัน (tight junction) (รูปที่ 3-3) ทำหน้าที่ยึดเซลล์เยื่อให้ชิดติดกัน รวมถึงทำหน้าที่ควบคุมการขนส่งสารขนาดเล็กและไอออนต่าง ๆ ผ่านช่องระหว่างเซลล์ด้วยการปรับเปลี่ยนสถานะการทำงานของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของไทด์จังก์ชัน เช่น คลอดิน (claudin), ออกคลูดิน (occludin) และโซนูลา ออกคลูเดน (zonula occludens; ZO) [22–24] (รูปที่ 3-4)

คลอдинเป็นชื่อตระกูลของโปรตีนในไทต์จังก์ชันที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ กัน บางชนิดทำหน้าที่เป็นโครงสร้างของไทต์จังก์ชัน แต่บางชนิดทำหน้าที่ในการควบคุมการขนส่งสารหรือไอออน ผู้นิพนธ์มีส่วนร่วมในงานวิจัยซึ่งพบว่าคลอдин-2, -12 และ -15 มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการขนส่งแคลเซียม [25] เนื่องด้วยโครงสร้างส่วนที่อยู่นอกเซลล์ของคลอдинทั้งสามตัวมีองค์ประกอบเป็นกรดแอมิโนประจุลบอยู่จำนวนมาก ทำให้สามารถดึงดูดสารหรือไอออนที่มีประจุบวก เช่น แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) และโซเดียมไอออน (Na^+) ให้ผ่านช่องระหว่างเซลล์ได้ดี [26–29]

3. การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ส่วนต่าง ๆ



รูปที่ 3-5 สัดส่วนการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้แต่ละส่วน
(ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)
(ข้อมูลในรูปภาพประมวลจากเอกสารอ้างอิง 17, 33, 34)

เมื่อมนุษย์รับประทานอาหาร อาหารจะเคลื่อนที่จากหลอดอาหารลงสู่กระเพาะอาหารและถูกย่อยด้วยน้ำย่อยและเอนไซม์ต่าง ๆ แคลเซียมบางส่วนที่อยู่ในอาหารจะแตกตัวเป็นไอออนในกระเพาะอาหาร เนื่องจากสารประกอบแคลเซียมมักแตกตัวได้ดีในภาวะที่เป็นกรด แต่การดูดซึมแคลเซียมที่กระเพาะอาหารเกิดขึ้นน้อยมาก [30–32] อย่างไรก็ตาม กระเพาะอาหารยังคงมีความสำคัญมากต่อสมดุลแคลเซียม มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ที่ตัดกระเพาะอาหาร พบว่ากระทบต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ โดยลดการดูดแคลเซียมที่ลำไส้รวมถึงทำให้มวลกระดูกลดลงอีกด้วย [30–32] อาหารจะเคลื่อนที่ไปถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็ก ความเป็นเบสของน้ำย่อยในลำไส้เล็กส่วนต้น ช่วยลดความเป็นกรดของอาหารในโพรงลำไส้เล็ก สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดก็ดูดซึมเฉพาะแคลเซียมที่แตกตัวเป็นไอออนอิสระ จากข้อมูลการศึกษาในหนูทดลองพบว่า อาหารจะอยู่ในลำไส้เล็กส่วนต้นเพียงแค่ 2–3 นาที เท่านั้น จึงทำให้ปริมาณแคลเซียมที่ถูกดูดซึมในลำไส้ส่วนนี้เพียงประมาณร้อยละ 8 ของการดูดซึม [33, 34] (รูปที่ 3–5)

อย่างไรก็ดี ลำไส้เล็กส่วนต้นเป็นส่วนที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนต่าง ๆ ได้ดี เช่น วิตามินดี (ในรูป $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ซึ่งเป็นรูปพร้อมทำงาน) และฮอร์โมนพาราไทรอยด์สามารถกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้ดี เซลล์เยื่อลำไส้เล็กส่วนต้นใช้กลไกการขนส่งแคลเซียมทั้งแบบผ่านเซลล์ซึ่งใช้พลังงาน และแบบผ่านเซลล์ซึ่งไม่ใช้พลังงาน อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เพิ่มขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ทั้งสมดุลแคลเซียมของร่างกายในช่วงเวลานั้น ปริมาณแคลเซียมในโพรงลำไส้ หากรับประทานแคลเซียมไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย การดูดซึมแคลเซียมแบบใช้พลังงานจะมีประสิทธิภาพมากกว่าการดูดซึมแบบไม่ใช้พลังงาน

เมื่ออาหารเคลื่อนที่เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนกลาง ค่า pH ในโพรงลำไส้จะปรับสูงขึ้น คืออยู่ในช่วง 6.6–8 อาหารจะอยู่ในลำไส้ส่วนนี้ราว 40–45 นาที ซึ่งมากกว่าระยะเวลาที่ใช้ในลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างมาก จึงทำให้แคลเซียมถูกดูดซึมในลำไส้ส่วนนี้ได้ประมาณร้อยละ 15–17 [17, 33, 34] การศึกษาในหนูทดลองพบว่า ในลำไส้เล็กส่วนกลาง ส่วนใหญ่แล้วการดูดซึมแคลเซียมเป็นแบบไม่ใช้พลังงาน (passive absorption) เมื่ออาหารเคลื่อนที่เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนปลาย อาหารจะใช้เวลาในลำไส้ส่วนนี้ราว 120 นาที ถึงแม้ว่าค่า pH ในโพรงลำไส้มักจะสูงกว่า 8 ก็ตาม การดูดซึมแคลเซียมที่เกิดขึ้นในลำไส้เล็กส่วนปลายมักเป็นแบบไม่ใช้พลังงาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่าลำไส้เล็กส่วนปลาย มีการแสดงออกของโปรตีนคลอดิน-2 และ -12 อย่างเด่นชัด ซึ่งเป็นโปรตีนที่ใช้ควบคุมการขนส่งแคลเซียมแบบไม่ใช้พลังงานผ่านช่องระหว่างเซลล์ [17, 27, 35, 36]

ในขณะที่ผ่านลำไส้เล็กซึ่งมีสภาพเป็นเบส แคลเซียมจำนวนมากกลับมาตกตะกอนเป็นสารประกอบที่ละลายน้ำยาก เนื่องจากเกลือแคลเซียมส่วนใหญ่ เช่น แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate; CaCO_3) ละลายได้ดีในสภาพที่ pH ต่ำกว่า 6 แต่เมื่อแคลเซียมเคลื่อนมาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ ลำไส้ส่วนนี้จะมีแบคทีเรียที่สามารถหมักไฟเบอร์ (fiber) หรือสารประเภทพรีไบโอติกส์ในอาหารให้กลายเป็นกรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acid) ซึ่งกรดไขมันดังกล่าวสร้างสภาพกรดในโพรงลำไส้จึงช่วยให้แคลเซียมกลับมาแตกตัวอีกครั้งและถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย การดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ใหญ่เกิดขึ้นทั้งแบบใช้พลังงานและไม่ใช้พลังงาน จากงานวิจัยในหนูทดลองที่ตัดลำไส้ใหญ่ส่วนต้น พบว่าหนูเกิดภาวะสูญเสียแคลเซียมอย่างชัดเจนตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังตัดลำไส้ใหญ่ส่วนต้น และพบว่าการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ใหญ่ส่วนที่เหลือปรับตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [37]

4. การควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้

เป็นที่ทราบกันดีว่าการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ถูกควบคุมด้วยฮอร์โมน โดยฮอร์โมนที่ยอมรับกันว่ามีบทบาทสำคัญในเมแทบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูกคือ วิตามินดี PTH และแคลซิโทนิน (ตารางที่ 3-1) ซึ่งจัดว่าเป็นฮอร์โมนดั้งเดิมหรือฮอร์โมนคลาสสิก (classical hormone) แต่ข้อมูลจากหลายงานวิจัยพบว่า นอกจากฮอร์โมนดั้งเดิมแล้วการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ยังมีการควบคุมแบบเฉพาะที่ (local regulation) ได้อีกด้วย ซึ่งถูกควบคุมด้วยหลายปัจจัยด้วยกัน ทั้งปัจจัยภายนอก (extrinsic factor) ที่มาจากสารอาหารหรือแร่ธาตุในโพรงลำไส้ซึ่งสามารถเพิ่มหรือลดการดูดซึมแคลเซียมได้ [38] และปัจจัยภายใน (intrinsic factor) ซึ่งมาจากฮอร์โมนหรือระบบประสาทของลำไส้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่ของการควบคุมแบบเฉพาะที่ เป็นข้อมูลที่อยู่ระหว่างช่วงเริ่มต้นของการวิจัย จึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงข้อค้นพบหรือข้อสรุปในภายหลังได้ ในส่วนนี้จะกล่าวถึงปัจจัยที่ควบคุมการดูดซึมแคลเซียมแบบเฉพาะที่ทั้งปัจจัยภายนอก และปัจจัยภายใน

ตารางที่ 3-1 บทบาทสำคัญของวิตามินดี พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) และแคลซิโทนิน

ฮอร์โมน	บทบาทสำคัญ	
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH)	กระดูก	เพิ่มการสลายกระดูก
	ไต	เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไต ทำให้ลดการขับทิ้งแคลเซียมทางปัสสาวะ
		ลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต ทำให้เพิ่มการขับทิ้งฟอสเฟตทางปัสสาวะ
		กระตุ้นการเปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปพร้อมทำงาน คือ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	กระดูก	กระตุ้นการปรับรูปร่างกระดูก (bone remodeling)
	ลำไส้	เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้
	ไต	เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมและฟอสเฟตที่หลอดไต ทำให้ลดการขับทิ้งแคลเซียมและฟอสเฟตทางปัสสาวะ (ผลรอง)
แคลซิโทนิน	กระดูก	ลดการสลายกระดูก
	ลำไส้	ไม่แน่ชัด มีรายงานว่าอาจลดหรือเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ก็ได้

4.1 ปัจจัยจากภายนอก

ปัจจัยจากภายนอกหมายถึงปัจจัยที่มาจากภายนอกร่างกาย ส่วนใหญ่หมายถึงสารที่อยู่ในโพรงลำไส้ จึงอาจเรียกอีกชื่อว่า “ลูมินอล แฟกเตอร์ (luminal factor)” ซึ่งสารเหล่านี้อาจมาจากอาหารหรือมาจากร่างกายของเราสร้างออกมาก็ได้ จากหลายงานวิจัยพบว่ามีสารอาหารหลายอย่างที่มีผลต่อการดูดซึมแคลเซียม เช่น น้ำตาล กรดแอมิโน หรือเมแทบอไลต์จากไมโครไบโอมในลำไส้ (microbiome-derived metabolite)

4.1.1 น้ำตาล

น้ำตาลในอาหารส่งผลต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้ ทั้งในทางเพิ่มและลดการดูดซึมแคลเซียม ข้อมูลจากงานวิจัยพบว่าน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว เช่น กลูโคส และกาแลกโทส สามารถกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้ ในขณะที่น้ำตาลฟรุกโทสซึ่งเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวเช่นกัน กลับส่งผลยับยั้งการดูดซึมแคลเซียม [39, 40] การศึกษาทั้งในระดับเซลล์และระดับสัตว์ทดลองพบว่า การที่น้ำตาลฟรุกโทสลดการดูดซึมแคลเซียม ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากระดับวิตามินดีในเลือดลดลง ซึ่งเกิดจากการสร้างวิตามินดีลดลงร่วมกับการสลายวิตามินดีเพิ่มขึ้น และในระดับเซลล์พบว่าการแสดงออกของ TRPV6 และ calbindin-D_{9k} ลดลงทั้งในระดับยีนและโปรตีน จึงส่งผลให้การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ลดลงตามไปด้วย [39]

4.1.2 แร่ธาตุ เซ็น แคลเซียม เหล็ก สังกะสี

ปริมาณแคลเซียมในโพรงลำไส้เป็นอีกปัจจัยที่ควบคุมการดูดซึมแคลเซียมของลำไส้เอง โดยปริมาณแคลเซียมที่สูงเกินจะมีผลยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ จากการศึกษาในเซลล์ลำไส้เพาะเลี้ยงคาโค-2 (Caco-2) ที่ได้รับสารผสมระหว่างแคลเซียมคลอไรด์ (CaCl₂) ความเข้มข้น 30 มิลลิโมล/ลิตร และวิตามินดี 10 นาโนโมล/ลิตร (โดยปกติ ความเข้มข้นของแคลเซียมในสารน้ำนอกเซลล์ประมาณ 1.2 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่าการดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยผ่านการทำงานของ CaSR [41] ในการทดลอง มีการให้เซลล์ Caco-2 รับสาร Calhex231 และ NPS2413 ซึ่งเป็นสารยับยั้งการทำงานของ CaSR ทำให้เซลล์ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณแคลเซียมนอกเซลล์ และพบว่าสารชนิดนี้สามารถระงับการทำงานของ CaSR ทำให้เซลล์กลับมาดูดซึมแคลเซียมได้เทียบเท่ากับการกระตุ้นด้วยวิตามินดี แคลเซียมในปริมาณสูงและวิตามินดีเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เซลล์เยื่อลำไส้สร้างโปรตีน FGF-23 ออกมามากขึ้นตามไปด้วย โดย FGF-23 ทำหน้าที่สร้างวงจรป้อนกลับ (feedback loop) เพื่อลดการดูดซึมแคลเซียม

นอกจากแคลเซียมแล้ว แร่ธาตุอื่นอีกหลายตัวส่งผลต่อการดูดซึมแคลเซียมของลำไส้ด้วยเช่นกัน เช่น สังกะสี และเหล็ก โดยเชื่อว่าสังกะสีกับแคลเซียมใช้กลไกการเข้าสู่เซลล์ผ่านช่องเดียวกันที่สามารถขนส่งแร่ธาตุได้หลายตัว การศึกษาการขนส่งแคลเซียมและสังกะสีในลำไส้ของลูกหนูพบว่าสังกะสีแข่งขันกับแคลเซียมในการขนส่งผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ [42] ซึ่งสังกะสี

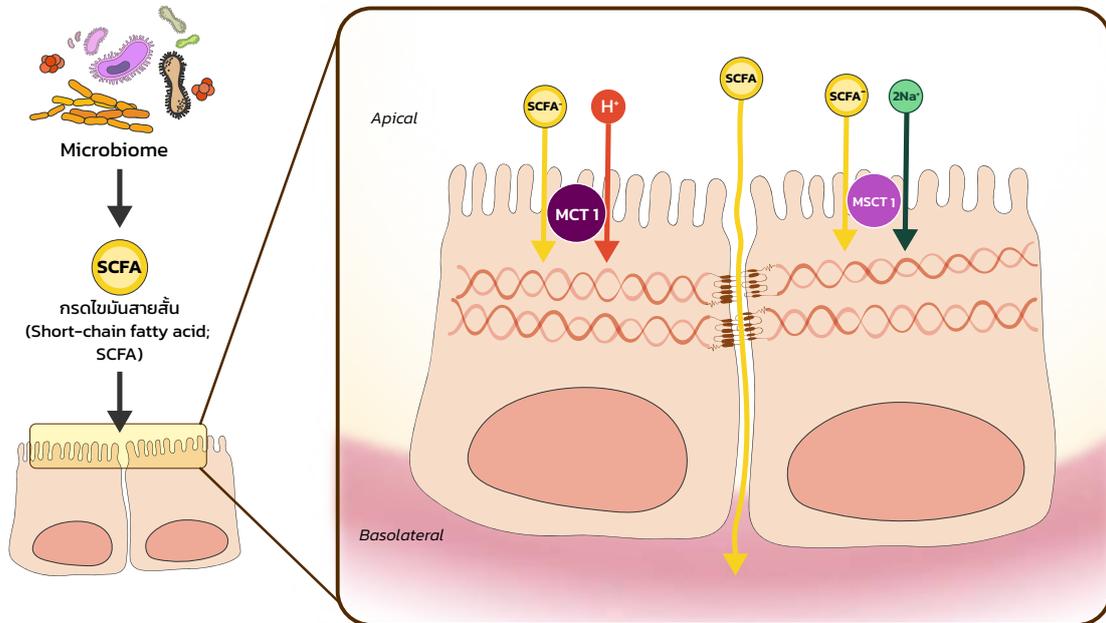
จะยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมชัดเจนยิ่งขึ้นเมื่อในช่วงนั้นรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ การศึกษาในผู้ชายวัยผู้ใหญ่พบว่า การรับประทานสังกะสีเสริมร่วมกับการรับประทานอาหารแคลเซียมต่ำ (ประมาณ 230 มิลลิกรัม/วัน) ส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อรับประทานแคลเซียมในปริมาณปกติ (ประมาณ 800 มิลลิกรัม/วัน) กลับพบว่าสังกะสีไม่ส่งผลต่อการดูดซึมแคลเซียม [43, 44] อีกปัจจัยที่ส่งผลให้สังกะสีขัดขวางการดูดซึมแคลเซียมคือ pH ในโพรงลำไส้ ในสภาวะที่โพรงลำไส้มีความเป็นเบสจะทำให้สังกะสีจับกับแคลเซียมและฟอสเฟต จึงมีโอกาที่จะตกตะกอนและไม่ดูดซึมได้มากขึ้น [45]

อีกแร่ธาตุที่ทราบกันดีว่าอาจยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมได้คือธาตุเหล็ก การรับประทานแคลเซียมพร้อมกับเหล็กส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมเหล็กลดลง ในทางกลับกัน ธาตุเหล็กก็ส่งผลลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม กลไกเกี่ยวกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างเหล็กและการดูดซึมแคลเซียมในระดับเซลล์และโมเลกุลนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด [17, 38] ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งหนึ่งในโรคที่มีการดูดซึมเหล็กมากกว่าปกติก็คือโรคทาลัสซีเมีย (thalassemia) การศึกษาในหนูที่เป็นทาลัสซีเมียพบว่า การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้แปรผกผันกับการดูดซึมธาตุเหล็ก แต่เมื่อหนูทาลัสซีเมียได้รับฮอร์โมนเฮปไซดีน (hepcidin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากตับ มีฤทธิ์ลดการดูดซึมเหล็กที่ลำไส้ ผลวิจัยพบว่า การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ของหนูทาลัสซีเมียดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [46] การศึกษากลไกการทำงานของเฮปไซดีนได้รับความสนใจอย่างมาก และอาจพัฒนาเป็นนวัตกรรมที่เอาชนะข้อจำกัดของร่างกาย กล่าวคือทำให้ร่างกายสามารถได้รับทั้งสองแร่ธาตุไปพร้อมกันได้

4.1.3 เมแทบอลิต์จากไมโครไบโอมในลำไส้

โดยปกติแล้ว ในลำไส้จะมีแบคทีเรียหลากหลายชนิดหรือเรียกอีกชื่อว่าโพรไบโอติกส์ (probiotics) อาศัยอยู่กว่า 400 สปีชีส์ เช่น *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* และ *Lactobacillus* ส่วนใหญ่แล้วแบคทีเรียเหล่านี้จะอาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ส่วนต้นและลำไส้ใหญ่ส่วนกลาง แบคทีเรียเหล่านี้ทำหน้าที่หลายอย่าง เช่น ช่วยในกระบวนการย่อยอาหาร, รักษาสภาพเยื่อลำไส้, ส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน, การบีบตัวของลำไส้ การเจริญเติบโตของแบคทีเรียเหล่านี้อาศัยสารอาหารที่เกิดจากการหมักของกากอาหารที่ลำไส้ไม่สามารถย่อยได้ หรือที่เรียกว่าพรีไบโอติกส์ (prebiotics) ส่วนใหญ่แล้วจะเกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ซึ่งเป็นส่วนที่มีการหมักของกากอาหาร ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามสารอาหารตั้งต้น คือ กลุ่มคาร์โบไฮเดรต และกลุ่มโปรตีน กระบวนการหมักคาร์โบไฮเดรตนี้เองทำให้ได้สารเมแทบอลิต์กลุ่มที่เป็นกรดไขมันสายสั้น ซึ่งมีหลายตัวด้วยกันที่สามารถปรับประสิทธิภาพการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้ เช่น แอซิเตต (acetate), โพรพิโอเนต (propionate) และบิวทิเรต (butyrate) ทำให้ดูดซึมแคลเซียมผ่านเยื่อลำไส้ได้มากขึ้น [47] ส่วนการหมักโปรตีนทำให้ได้สารเมแทบอลิต์ หลายชนิด เช่น แอมโมเนีย (ammonia) สารประกอบฟีนอลิก (phenolic compound) เอมีน (amine), ไฮโดรเจนซัลไฟด์ (hydrogen sulfide) และกรดไขมันที่แตกแขนง (branched chain fatty acid) [48] นอกจากการ

หมักคาร์โบไฮเดรตและโปรตีนแล้ว ไมโครไบโอมในลำไส้ยังสามารถผลิตวิตามินที่จำเป็นสำหรับร่างกายอีกด้วย เช่น วิตามินเค และวิตามินบี ซึ่งลำไส้สามารถดูดซึมนำไปใช้ในการทำงานต่าง ๆ ของร่างกาย กรดไขมันสายสั้นยังเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญของเซลล์เยื่อบุลำไส้ด้วย



รูปที่ 3-6 ช่องทางดูดซึมกรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acid; SCFA) ผ่านเยื่อบุลำไส้ ไมโครไบโอม (microbiome) ในลำไส้ช่วยในการหมักกากอาหารและทำให้ได้สารเมแทบอลิติกกลุ่ม SCFA ลำไส้ดูดซึม SCFA เข้าสู่ร่างกายได้ทั้งแบบผ่านเซลล์และผ่านช่องระหว่างเซลล์ โดยการดูดซึมแบบผ่านเซลล์เกิดขึ้นผ่านโปรตีนขนส่ง 2 ตัวคือ monocarboxylate transporter 1 (MCT1) พร้อมกับการขนส่งไฮโดรเจนไอออน (H^+) และ sodium-dependent monocarboxylate transporter 1 (SMCT1) พร้อมกับการขนส่งโซเดียม 2 ไอออน (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

กว่าร้อยละ 95 ของสารเมแทบอลิติกจากไมโครไบโอมในลำไส้เป็นกรดไขมันสายสั้น เช่น แอซิเทต โพรพิโอเนต และบิวทิเรต ซึ่งกรดไขมันเหล่านี้เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ผ่านหลายกลไกด้วยกัน ทั้งแบบผ่านเซลล์และผ่านช่องระหว่างเซลล์ แต่ส่วนใหญ่แล้วจะเป็นแบบผ่านเซลล์ กรดไขมันสายสั้นในโพรงลำไส้สามารถดูดซึมเข้าสู่เซลล์ผ่านโปรตีนขนส่งสองตัวด้วยกันคือ monocarboxylate transporter 1 (MCT1) พร้อมกับการขนส่งไฮโดรเจนไอออน (H^+) หรืออีกช่องทาง อาจใช้โปรตีน sodium-dependent monocarboxylate transporter 1 (SMCT1) พร้อมกับการขนส่งโซเดียม 2 ไอออน (รูปที่ 3-6) ซึ่งการขนส่งในแบบที่สองนั้นส่งผลให้เกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านที่ชิดกับโพรงลำไส้และกระตุ้นการทำงานของ $Ca_v1.3$ ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ในลำดับต่อมา [3, 49] นอกจากส่งผลต่อการขนส่งแบบผ่านเซลล์แล้ว กรดไขมันสายสั้นยังส่งผลต่อการขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์อีกด้วย ผ่านการปรับการทำงานของไทต์จังก์ชัน โดยมีรายงานพบว่าบิวทิเรตสามารถเพิ่มความแข็งแรงของเยื่อบุลำไส้ด้วยการปรับการทำงานของโปรตีนในไทต์จังก์ชัน เช่น ออกคลูดิน, โซนูลา ออกคลูเดน, คลอดิน-1 [50-52]

4.2 ปัจจัยจากภายในร่างกาย

ปัจจัยจากภายนอกในร่างกายหมายถึงปัจจัยที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมภายในร่างกาย ส่วนใหญ่หมายถึงการทำงานร่วมกันของฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุลแคลเซียม แต่นอกจากฮอร์โมนแล้ว ยังมีระบบประสาทเอ็นเทอริก ที่มีบทบาทควบคุมการดูดซึมแคลเซียมได้อีกด้วย ซึ่งในส่วนนี้จะกล่าวถึงเฉพาะบทบาทของระบบประสาทเอ็นเทอริกต่อการดูดซึมแคลเซียม ส่วนการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมผ่านฮอร์โมนจะกล่าวถึงในบทที่ 6 การควบคุมเมแทบอลิซึมของแคลเซียม ลำไส้เป็นอวัยวะที่ถูกควบคุมด้วยระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ซึ่งประกอบไปด้วยระบบประสาทซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก ทั้งสองระบบจะส่งแขนงไปเลี้ยงลำไส้เพื่อควบคุมการทำงานแยกต่างหาก หรือที่เรียกว่าระบบประสาทเอ็นเทอริกนั่นเอง ระบบประสาทเอ็นเทอริกมีวงจรการทำงานด้วยตัวเองแยกเป็นอิสระจากระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) โดยปรกติแล้วการทำงานของทางเดินอาหารถูกควบคุมด้วยระบบประสาทพาราซิมพาเทติก การกระตุ้นพาราซิมพาเทติกช่วยให้ลำไส้เกิดการบีบตัว กระตุ้นการย่อย การหลั่ง การดูดซึม ตลอดจนการไหลเวียนเลือด ในทางตรงกันข้าม การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) ซึ่งยับยั้งการทำงานทั้งหมดของระบบประสาทเอ็นเทอริก รวมถึงการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้อีกด้วย

โดยหลักแล้ว ระบบประสาทเอ็นเทอริกประกอบไปด้วยสองข่ายประสาท (plexus) คือ

(1) ข่ายประสาทชั้นนอก เป็นข่ายประสาทที่อยู่ระหว่างชั้นกล้ามเนื้อเรียบส่วนในที่เป็นวงรอบโพรงลำไส้ (inner circular layer) และกล้ามเนื้อส่วนนอกเรียงตัวตามยาว (outer longitudinal layer) จึงเรียกว่า ไมเอ็นเทอริก เพล็กซ์ (myenteric plexus) หรือเรียกอีกชื่อว่า เออเออร์บาค เพล็กซ์ (Auerbach's plexus) ตามชื่อของ Leopold Auerbach พยาธิแพทย์ผู้ค้นพบ ทำหน้าที่หลักในการควบคุมการบีบตัวของลำไส้

(2) ข่ายประสาทชั้นใน เป็นข่ายประสาทที่อยู่ในชั้นซับมิวโคซา จึงเรียกว่า ซับมิวโคซอล เพล็กซ์ (submucosal plexus) หรือเรียกอีกชื่อว่าไมส์เนอร์เพล็กซ์ ทำหน้าที่หลักในการควบคุมการหลั่งสารและการไหลเวียนเลือดในลำไส้ [53] ในซับมิวโคซอล เพล็กซ์ประกอบด้วยเซลล์ประสาทที่หลั่งสารสื่อประสาทได้ 2 ประเภท คือเซลล์ประสาทโคลีเนอร์จิก (cholinergic neuron) และเซลล์ประสาทที่ไม่ใช่โคลีเนอร์จิก (non-cholinergic neuron) ซึ่งโดยปรกติแล้วเซลล์ประสาทโคลีเนอร์จิกจะหลั่งสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีน (acetylcholine) และนิวโรเพปไทด์วาย (neuropeptide Y) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งและการดูดซึมสารต่าง ๆ ของโพรงลำไส้ มีเซลล์ประสาทอื่น ๆ ที่หลั่งสาร VIP ซึ่งมีหน้าที่หลากหลาย เช่น ควบคุมการหลั่งน้ำและอิเล็กโทรไลต์เข้าไปในโพรงลำไส้ ทำให้กล้ามเนื้อกระเพาะอาหารและลำไส้คลายตัว กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ [54] นอกจากนี้ระบบประสาทเอ็นเทอริกยังสามารถควบคุมการแบ่งตัวและรักษาสภาพของเยื่อบุลำไส้ ตลอดจนควบคุมการดูดซึมสารอาหารและอิเล็กโทรไลต์ได้อีกด้วย [54–56]

แม้ว่าบทบาทของระบบประสาทเอ็นเทอริกต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ยังมีการศึกษาไม่มากนัก แต่มีงานวิจัยที่ศึกษาในเซลล์ Caco-2 ซึ่งเป็นเซลล์ลำไส้เพาะเลี้ยงที่นิยมใช้เป็นตัวแทนในการศึกษาทางสรีรวิทยาของเซลล์เยื่อบุลำไส้ พบว่าสารสื่อประสาทในระบบประสาทเอ็นเทอริกสามารถควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้ โดยเซลล์ Caco-2 ที่ได้รับสาร VIP และคาร์บาโคล (carbachol) ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นระบบประสาทเอ็นเทอริกและเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก พบว่าสารทั้งสองชนิดสามารถกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมผ่านเซลล์ Caco-2 ได้ [57] การศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาทเอ็นเทอริกร่วมกับเซลล์ Caco-2 พบว่าสามารถลดค่าต้านทานกระแสไฟฟ้า (transepithelial electrical resistance; TER) ของเยื่อ และเพิ่มการขนส่งสารแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ [58] จึงเป็นไปได้ว่าเซลล์ประสาทเอ็นเทอริกอาจควบคุมการขนส่งยาหรืออิเล็กโทรไลต์ (อาทิ แคลเซียม) โดยผ่านช่องระหว่างเซลล์เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม บทบาทของระบบประสาทเอ็นเทอริกต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ในเชิงลึกยังคงต้องศึกษาวิจัยอีกมาก

สรุปแนวคิดหลัก

- ในระดับเนื้อเยื่อ แคลเซียมและฟอสเฟตในอาหารถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ด้วยโครงสร้างที่เรียกว่าวิลลัส ลำเลียงเข้าสู่ร่างแหหลอดเลือดของวิลลัส ส่งผ่านชั้นชั้นขั้วมิวโคซาถึงชั้นซีโรซา และนำเลือดส่งไปที่ตับ ในระดับเซลล์ แคลเซียมถูกดูดซึมผ่าน 2 ช่องทางหลักคือ การดูดซึมแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์
- การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ เป็นการขนส่งแบบใช้พลังงาน ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนคือ (1) การเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนผ่าน apical membrane ด้วยโปรตีนขนส่ง TRPV6 และ $Ca_v1.3$ (2) การขนส่งแคลเซียมไอออนในไซโทพลาซึม โดยอาศัยโปรตีนตัวพา calbindin- D_{9k} หรือขนส่งแบบใช้เวซิเคิล/ผ่านออร์แกเนลอย่าง ER และ (3) การขับแคลเซียมออกจากเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ด้าน basolateral membrane ด้วยโปรตีน NCX1 และ $PMCA_{1b}$
- การดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ เป็นการขนส่งที่ไม่ได้ใช้พลังงานจากเซลล์เป็นแรงขับเคลื่อนโดยตรง แต่ใช้ความแตกต่างของศักย์ไฟฟ้า และ/หรือความแตกต่างของความเข้มข้นเป็นพลังงานในการขนส่ง และเป็นการขนส่งแบบไม่อิมิตัว แคลเซียมจากโพรงลำไส้จะเคลื่อนที่ผ่านช่องระหว่างเซลล์ ผ่านโครงสร้างของไทด์จังก์ชัน ซึ่งมีโปรตีนคลอดินเป็นตัวควบคุมการขนส่งสารผ่านช่องทางนี้ คลอดินที่มีบทบาทในการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้คือ คลอดิน-2 คลอดิน-12 และคลอดิน-15
- แคลเซียมถูกดูดซึมในลำไส้แต่ละส่วนแตกต่างกัน โดยถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนปลายมากที่สุด รองลงมาเป็นลำไส้เล็กส่วนกลาง และลำไส้เล็กส่วนต้น ตามลำดับ แต่ลำไส้เล็กส่วนต้นเป็นส่วนที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนได้ดี เช่น วิตามินดี และโพรแลกทิน ส่วนลำไส้ใหญ่เป็นตำแหน่งที่มีแบคทีเรียช่วยให้เกิดการหมักไฟเบอร์ ช่วยให้แคลเซียมแตกตัวและถูกดูดซึมได้

- การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ถูกควบคุมด้วย 2 ปัจจัย คือภายนอกและปัจจัยภายในร่างกาย ปัจจัยภายนอกหมายถึงปัจจัยที่มาจากภายนอกร่างกาย ส่วนใหญ่หมายถึงสารที่อยู่ในโพรงลำไส้ สารอาหารหลายอย่างที่มีผลต่อการดูดซึมแคลเซียม ยกตัวอย่างน้ำตาล แร่ธาตุ (เช่น แคลเซียม เหล็ก สังกะสี) หรือเมแทบอลิต์จากไมโครไบโอมในลำไส้ ปัจจัยภายในร่างกาย ส่วนใหญ่หมายถึงการทำงานร่วมกันของฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุลแคลเซียมและระบบประสาทเอ็นเทอริกซึ่งเชื่อว่ามียาที่ควบคุมการดูดซึมแคลเซียมได้อีกด้วย

ชา-กาแฟกับการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้

ชา-กาแฟถือเป็นเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมแพร่หลายไปทั่วโลกจนกลายเป็นส่วนหนึ่งของวัฒนธรรม เชื่อกันว่าสารที่อยู่ในกาแฟอย่างกาเฟอีน (caffeine) เป็นตัวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุน แต่ข้อเท็จจริงคืองานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับผลของกาเฟอีนต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้รวมถึงสมดุลแคลเซียมและกระดูกนั้น มีการศึกษาน้อยมากและยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด งานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า หนูทดลองที่ได้รับกาเฟอีนมีระดับวิตามินดีสูงขึ้น ซึ่งช่วยกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ [59] นอกจากนี้ยังพบว่าในหนูที่ตัดรังไข่เมื่อได้รับกาเฟอีนเล็กน้อยไปจนถึงปานกลาง สามารถเพิ่มการสะสมแคลเซียมรวมถึงเพิ่มความแข็งแรงของกระดูกได้ [60] ส่วนการศึกษาในคนพบว่า ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่ดื่มกาแฟวันละ 1-2 แก้ว แทบไม่ส่งผลกระทบต่อสมดุลแคลเซียมและกระดูก แต่หากดื่มมากเกินไปวันละ 1 ลิตร จะทำให้ร่างกายขับแคลเซียมทิ้งมากกว่าปกติ และอาจส่งผลเสียต่อสมดุลแคลเซียมและกระดูกตามมา [61] ส่วนการดื่มชา ก็เช่นกัน ยกตัวอย่างเช่น ชาดำ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารสกัดจากชาดำ พบว่าชาดำสามารถเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็กน้อยและลำไส้เล็กส่วนปลายได้ [62] ทำให้มีความเป็นไปได้ในการนำชาดำมาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมเพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมให้แก่กลุ่มที่ต้องการแคลเซียมมากขึ้น อาทิ ผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน อย่างไรก็ตาม การทำความเข้าใจเกี่ยวกับผลของการดื่มชา-กาแฟต่อสรีรวิทยาของร่างกายนั้นทำได้ยาก เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการศึกษา เช่น เมล็ดและองค์ประกอบอื่น ๆ ในกาแฟ ปริมาณการดื่ม และความถี่ในการดื่มที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ทั้งหมดที่กล่าวมาล้วนส่งผลต่อการศึกษาและอาจให้ข้อสรุปที่แตกต่างกัน จึงเป็นเรื่องที่ทำนายในการศึกษาเชิงลึกต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kierszenbaum AL, Tres LL. (2012) Lower digestive system. In: Kierszenbaum AL, Tres LL (eds) *Histology and cell biology: An introduction to pathology*, 3rd edn. Elsevier Saunders, USA, pp 475-502.
2. Gartner LP. (2021) Digestive system: Alimentary canal. In: Gartner LP (ed) *Textbook of histology*, 5th edn. Elsevier, Canada, pp 397-430.
3. Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N. (2010) Is prolactin the cardinal calciotropic maternal hormone? *Trends Endocrinol Metab* 21:395-401.
4. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. (2015) Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol* 21:7142-7154.
5. Fleet JC. (2018) Regulation of intestinal calcium and phosphate absorption. In: Feldman D (ed) *Vitamin D*, 5th edn., Academic Press, pp 329-342
6. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. (2005) Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373-422.
7. Khanal RC, Nemere I. (2008) Regulation of intestinal calcium transport. *Annu Rev Nutr* 28:179-196.
8. Nakkrasae LI, Thongon N, Thongbunchoo J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2010) Transepithelial calcium transport in prolactin-exposed intestine-like Caco-2 monolayer after combinatorial knockdown of TRPV5, TRPV6 and Ca_v1.3. *J Physiol Sci* 60:9-17.
9. Benn BS, Ajibade D, Porta A, Dhawan P, Hediger M, Peng JB, Jiang Y, Oh GT, Jeung EB, Lieben L, Bouillon R, Carmeliet G, Christakos S. (2008) Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D_{9k}. *Endocrinology* 149:3196-3205.
10. Kutuzova GD, Sundersingh F, Vaughan J, Tadi BP, Ansay SE, Christakos S, DeLuca HF. (2008) TRPV6 is not required for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-induced intestinal calcium absorption in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:19655-19659.
11. Thongon N, Nakkrasae LI, Thongbunchoo J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2009) Enhancement of calcium transport in Caco-2 monolayer through PKC ζ -dependent Ca_v1.3-mediated transcellular and rectifying paracellular pathways by prolactin. *Am J Physiol Cell Physiol* 296:C1373-1382.
12. Ferraretto A, Signorile A, Gravaghi C, Fiorilli A, Tettamanti G. (2001) Casein phosphopeptides influence calcium uptake by cultured human intestinal HT-29 tumor cells. *J Nutr* 131:1655-1661.
13. Nemere I, Norman AW. (1988) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-mediated vesicular transport of calcium in intestine: time-course studies. *Endocrinology* 122:2962-2969.
14. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. (2008) Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis. *Oncogene* 27:6407-6418.
15. Onodera K, Pouokam E, Diener M. (2013) STIM1-regulated Ca²⁺ influx across the apical and the basolateral membrane in colonic epithelium. *J Membr Biol* 246:271-285.

16. Petersen OH, Fedirko NV. (2001) Calcium signalling: store-operated channel found at last. *Curr Biol* 11:R520-523.
17. Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Charoenphandhu N. (2021) Intestinal calcium absorption. *Compr Physiol* 11:2047-2073.
18. Fleet JC. (2004) Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? *J Nutr* 134:3215-3218.
19. Larsson D, Nemere I. (2002) Vectorial transcellular calcium transport in intestine: Integration of current models. *J Biomed Biotechnol* 2:117-119.
20. Nemere I, Norman AW. (1986) Parathyroid hormone stimulates calcium transport in perfused duodena from normal chicks: comparison with the rapid (transcaltachic) effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 119:1406-1408.
21. Fleet JC. (2018) Regulation of intestinal calcium and phosphate absorption. In: Feldman D (ed) *Vitamin D*, 4th edn. Academic Press, Oxford, UK, pp 329-342
22. Alizadeh A, Akbari P, Garssen J, Fink-Gremmels J, Braber S. (2022) Epithelial integrity, junctional complexes, and biomarkers associated with intestinal functions. *Tissue Barriers* 10:1996830.
23. Anderson JM, Van Itallie CM. (2009) Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1:a002584.
24. Meoli L, Gunzel D. (2023) The role of claudins in homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 19:587-603.
25. Charoenphandhu N, Nakkrasae LI, Kraidith K, Teerapornpuntakit J, Thongchote K, Thongon N, Krishnamra N. (2009) Two-step stimulation of intestinal Ca²⁺ absorption during lactation by long-term prolactin exposure and suckling-induced prolactin surge. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E609-619.
26. Beggs MR, Young K, Pan W, O'Neill DD, Saurette M, Plain A, Rievaj J, Doschak MR, Cordat E, Dimke H, Alexander RT. (2021) Claudin-2 and claudin-12 form independent, complementary pores required to maintain calcium homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 118
27. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. (2008) Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 19:1912-1921.
28. Tamura A, Hayashi H, Imasato M, Yamazaki Y, Hagiwara A, Wada M, Noda T, Watanabe M, Suzuki Y, Tsukita S. (2011) Loss of claudin-15, but not claudin-2, causes Na⁺ deficiency and glucose malabsorption in mouse small intestine. *Gastroenterology* 140:913-923.
29. Van Itallie CM, Fanning AS, Anderson JM. (2003) Reversal of charge selectivity in cation or anion-selective epithelial lines by expression of different claudins. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F1078-1084.

30. Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, Csendes A, Papapietro K, Codoceo J, Inostroza J, Krebs NF, Westcott JL, Miller LV, Ruz M. (2018) Calcium absorption may be affected after either sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass in premenopausal women: a 2-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 108:24-32.
31. Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyf A, Meulemans A, Carmeliet G, Van der Schueren B. (2018) Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. *Bone Rep* 8:57-63.
32. Maier GW, Kreis ME, Zittel TT, Becker HD. (1997) Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs. *Ann Surg* 225:181-192.
33. Bronner F, Pansu D. (1999) Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* 129:9-12.
34. Duflos C, Bellaton C, Pansu D, Bronner F. (1995) Calcium solubility, intestinal sojourn time and paracellular permeability codetermine passive calcium absorption in rats. *J Nutr* 125:2348-2355.
35. Rievaj J, Pan W, Cordat E, Alexander RT. (2013) The Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 is required for active paracellular and transcellular Ca²⁺ transport across murine cecum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305:G303-313.
36. Teerapornpantakit J, Dorkkam N, Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2009) Endurance swimming stimulates transepithelial calcium transport and alters the expression of genes related to calcium absorption in the intestine of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E775-786.
37. Jongwattanapisan P, Suntornsaratoon P, Wongdee K, Dorkkam N, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2012) Impaired body calcium metabolism with low bone density and compensatory colonic calcium absorption in cecectomized rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E852-863.
38. Wongdee K, Rodrat M, Teerapornpantakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2019) Factors inhibiting intestinal calcium absorption: hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake. *J Physiol Sci* 69:683-696.
39. Douard V, Sabbagh Y, Lee J, Patel C, Kemp FW, Bogden JD, Lin S, Ferraris RP. (2013) Excessive fructose intake causes 1,25-(OH)₂D₃-dependent inhibition of intestinal and renal calcium transport in growing rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304:E1303-1313.
40. Rodríguez V, Rivoira M, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. (2017) Naringin prevents the inhibition of intestinal Ca²⁺ absorption induced by a fructose rich diet. *Arch Biochem Biophys* 636:1-10.
41. Rodrat M, Wongdee K, Panupinthu N, Thongbunchoo J, Teerapornpantakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2018) Prolonged exposure to 1,25(OH)₂D₃ and high ionized calcium induces FGF-23 production in intestinal epithelium-like Caco-2 monolayer: A local negative feedback for preventing excessive calcium transport. *Arch Biochem Biophys* 640:10-16.
42. Bertolo RF, Bettger WJ, Atkinson SA. (2001) Calcium competes with zinc for a channel mechanism on the brush border membrane of piglet intestine. *J Nutr Biochem* 12:66-72.

43. Spencer H, Norris C, Osis D. (1992) Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr* 11:561-566.
44. Spencer H, Rubio N, Kramer L, Norris C, Osis D. (1987) Effect of zinc supplements on the intestinal absorption of calcium. *J Am Coll Nutr* 6:47-51.
45. Feng Y, Zhang J, Miao Y, Guo W, Feng G, Yang Y, Guo T, Wu H, Zeng M. (2020) Prevention of zinc precipitation with calcium phosphate by casein hydrolysate improves zinc absorption in mouse small intestine ex vivo via a nanoparticle-mediated mechanism. *J Agric Food Chem* 68:652-659.
46. Kraidith K, Svasti S, Teerapornpuntakit J, Vadolas J, Chaimana R, Lapmanee S, Suntornsaratooon P, Krishnamra N, Fucharoen S, Charoenphandhu N. (2016) Heparin and 1,25(OH)₂D₃ effectively restore Ca²⁺ transport in β-thalassemic mice: reciprocal phenomenon of Fe²⁺ and Ca²⁺ absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311:E214-223.
47. Lutz T, Scharrer E. (1991) Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. *Exp Physiol* 76:615-618.
48. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. (2019) Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* 15:261-273.
49. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. (2019) The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:461-478.
50. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. (2009) Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 139:1619-1625.
51. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. (2012) Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* 57:3126-3135.
52. Wang J, Ji H, Wang S, Liu H, Zhang W, Zhang D, Wang Y. (2018) Probiotic *Lactobacillus plantarum* promotes intestinal barrier function by strengthening the epithelium and modulating gut microbiota. *Front Microbiol* 9:1953.
53. Furness JB. (2012) The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:286-294.
54. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. (2019) Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Res* 8:1-13.
55. Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisie CL, Galmiche JP, Jarry A. (2003) Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285:G1028-1036.
56. Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. (2007) Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 132:1344-1358.

57. Blais A, Aymard P, Lacour B. (1997) Paracellular calcium transport across Caco-2 and HT29 cell monolayers. *Pflugers Arch* 434:300-305.
58. Maruyama M, Yoshikata M, Sakaguchi M, Wakushima S, Higaki K. (2023) Establishment of a novel in vitro co-culture system of enteric neurons and Caco-2 cells for evaluating the effect of enteric nervous system on transepithelial transport of drugs. *Int J Pharm* 633:122617. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122617
59. Yeh JK, Aloia JF. (1986) Differential effect of caffeine administration on calcium and vitamin D metabolism in young and adult rats. *J Bone Miner Res* 1:251-258.
60. Folwarczna J, Pytlik M, Zych M, Cegiela U, Kaczmarczyk-Sedlak I, Nowinska B, Sliwinski L. (2013) Favorable effect of moderate dose caffeine on the skeletal system in ovariectomized rats. *Mol Nutr Food Res* 57:1772-1784.
61. Hasling C, Sondergaard K, Charles P, Mosekilde L. (1992) Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *J Nutr* 122:1119-1126.
62. Das AS, Banerjee M, Das D, Mukherjee S, Mitra C. (2013) Black tea may be a prospective adjunct for calcium supplementation to prevent early menopausal bone loss in a rat model of osteoporosis. *J Osteoporos* 2013:760586. doi: 10.1155/2013/760586

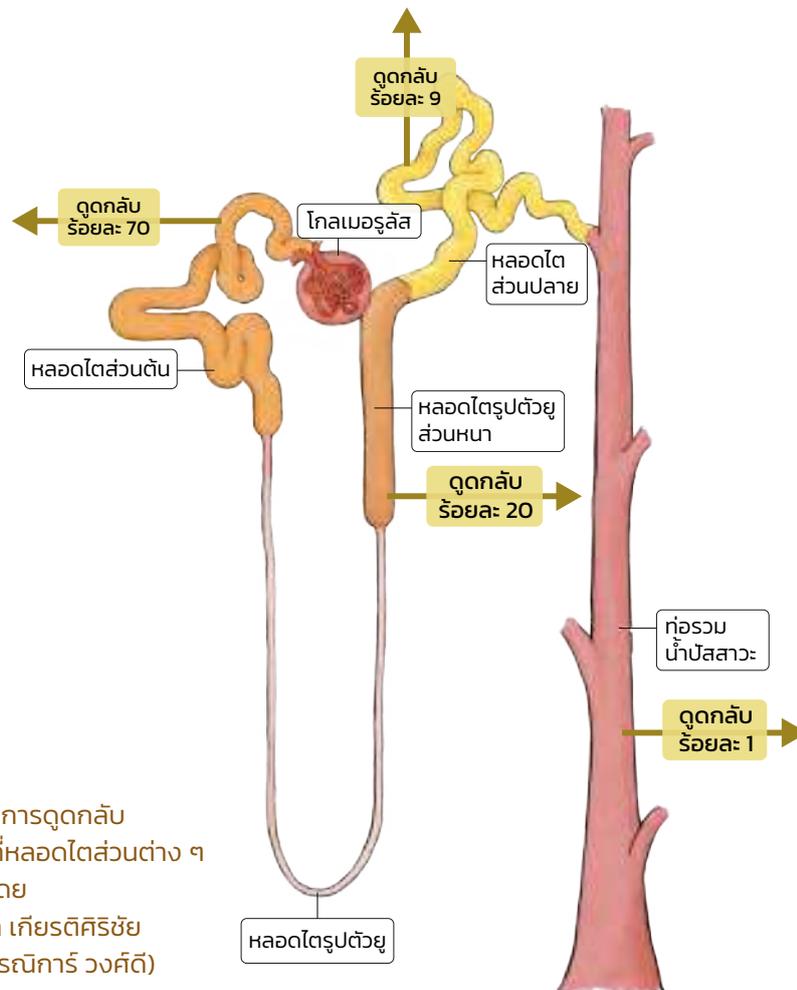
4

ไตและ การรักษา สมดุลแคลเซียม และฟอสเฟต

- การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไต
 - หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)
 - หลอดไตรูปตัวยู (loop of Henle)
 - หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule)
 - ท่อรวมน้ำปัสสาวะ (collecting duct)
- การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต
- การควบคุมการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต

หากลำไส้เป็นช่องทางในการนำแคลเซียมและฟอสเฟตเข้าสู่ร่างกาย ไตก็ถือเป็นอวัยวะที่ทำงานตรงกันข้าม คือทำหน้าที่ขับแคลเซียมและฟอสเฟตทิ้งทางปัสสาวะ ในภาวะปกติ การดูดซึมและการขับทิ้งแคลเซียมและฟอสเฟตจะถูกควบคุมให้สมดุลกัน และปรับการทำงานได้ตามการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ยกตัวอย่างเช่น เมื่อระดับของแคลเซียมอิสระและฟอสเฟตในเลือดลดต่ำลง ลำไส้จะปรับตัวด้วยการเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมเข้าสู่ร่างกาย กระดูกปรับตัวเพิ่มการสลายกระดูกเพื่อปลดปล่อยแคลเซียมเข้าสู่กระแสเลือด ในขณะที่ไตก็ปรับตัวเพิ่มการดูดกลับแคลเซียมและฟอสเฟตที่หลุดไต เพื่อให้ระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดกลับคืนสู่ปกติ ทว่าในบางภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติหรือมีโรค อย่างโรคกระดูกพรุนซึ่งพบบ่อยในผู้สูงอายุ ร่างกายจะมีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูกในขณะที่ประสิทธิภาพการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวย่อมส่งผลให้ร่างกายโดยรวมสูญเสียแคลเซียมและฟอสเฟต ในบทนี้จะกล่าวถึงบทบาทการทำงานของไตในการควบคุมการขับแคลเซียมและฟอสเฟตทางปัสสาวะ

1. การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไต



รูปที่ 4-1

ร้อยละของการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต่าง ๆ (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

แคลเซียมทั้งหมดที่ผ่านการกรองโดยโกลเมอรูลัสจะอยู่ในน้ำกรอง (filtrate) และส่งผ่านไปตามส่วนต่าง ๆ ของหลอดไต มีเพียงร้อยละ 1 ของแคลเซียมในน้ำกรองเท่านั้นที่ถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ ส่วนอีกประมาณร้อยละ 99 จะถูกดูดกลับ ในส่วนที่ดูดกลับนั้น ประมาณร้อยละ 70 ดูดกลับที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) อีกร้อยละ 20 ดูดกลับที่หลอดไตรูปตัวยู (loop of Henle) ประมาณร้อยละ 9 ดูดกลับที่หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) และอีกน้อยกว่าร้อยละ 1 ดูดกลับที่ท่อรวมน้ำปัสสาวะ (collecting duct) (รูปที่ 4-1) กล่าวคือ เหลือแคลเซียมขับทิ้งทางปัสสาวะราว 200 มิลลิกรัม/วัน [1-3]

การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตเกิดขึ้นผ่าน 2 ช่องทาง คล้ายคลึงกับการขนส่งแคลเซียมที่ลำไส้ คือ การดูดกลับแบบผ่านเซลล์และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ หลอดไตแต่ละส่วนใช้รูปแบบการขนส่งที่แตกต่างกัน โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1.1 หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)

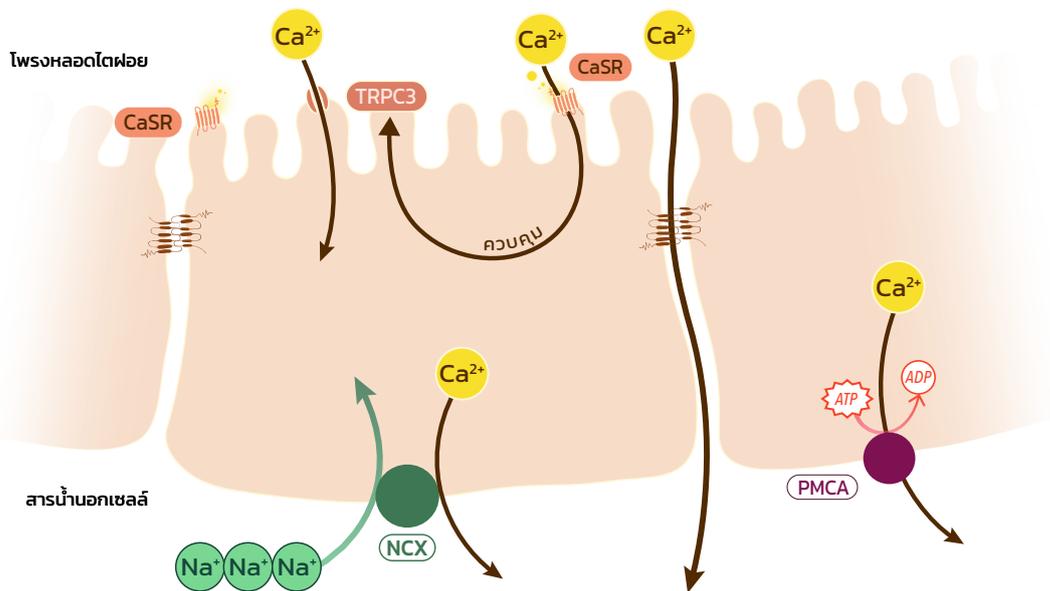
หลอดไตส่วนต้นเป็นส่วนที่ดูดกลับแคลเซียมได้มากที่สุด โดยแคลเซียมที่อยู่ในน้ำกรองถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือดผ่านเยื่อหลอดไต เซลล์เยื่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubular epithelial cell) มีรูปร่างคล้ายลูกบาศก์ (cuboidal shape) โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบนมีลักษณะเป็นบริชบอร์ดอร์ (brush border) ซึ่งประกอบด้วยไมโครวิลไล (microvilli) ช่วยให้เหมาะแก่การดูดกลับสารต่าง ๆ จากโพรงหลอดไต การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้นใช้ทั้งการขนส่งแบบผ่านเซลล์ (transcellular transport) และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (paracellular transport) โดยมีรายละเอียดดังรูปที่ 4-2

1.1.1 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์

การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้น ใช้การขนส่งทั้งแบบผ่านเซลล์และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ แต่ส่วนใหญ่ใช้การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์เป็นหลัก ส่วนกลไกการขนส่งแบบผ่านเซลล์นั้นมีรายงานน้อยมาก และไม่ได้ระบุเฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับกลไกภายในเซลล์ที่ใช้ในการขนส่งแคลเซียม แต่ในปี ค.ศ. 2019 Ibeh และคณะ [4] ได้ศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงเยื่อหลอดไตส่วนต้นของหนูพบว่า การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้นอาศัยการกระตุ้นการทำงานของตัวรับแคลเซียม (calcium-sensing receptor; CaSR) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้แคลเซียมไหลเข้าสู่เซลล์ผ่านช่อง transient receptor potential canonical channels-3 หรือเรียกว่า TRPC3

CaSR เป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่มของ G-protein-coupled receptor ทำหน้าที่ในการรักษาความเข้มข้นของแคลเซียมนอกเซลล์ให้อยู่ในระดับปกติ CaSR มีการแสดงออกในเนื้อเยื่อหลายชนิด เช่น ต่อมพาราไทรอยด์ ไต และลำไส้ การกระตุ้นการทำงานของ CaSR ทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ด้วยสารสื่อหลายชนิด เช่น อินอซิทอล ไทรฟอสเฟต (inositol triphosphate; IP₃) และไดแอซิล กลีเซอรอล (diacyl glycerol; DAG) สารสื่อทั้งสองชนิดที่ถูกผลิตขึ้นภายในเซลล์ล้วนกระตุ้นการทำงานของ TRPC ทำให้แคลเซียมไหลผ่านเข้าสู่เซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีรายงานว่า DAG กระตุ้นการทำงานของ TRPC3 ได้โดยตรงและส่งผลให้เพิ่ม

ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ [5–7] จากนั้นแคลเซียมถูกผลักออกนอกเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างโดยใช้ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX) โดดเด่นกว่า plasma membrane Ca^{2+} -ATPase (PMCA) [4] และการศึกษาในหนูทดลองที่พร้อมการแสดงออกของ TRPC3 จากกระบวนการน็อกเอาต์ (TRPC3-knockout mice) พบว่าปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะมากขึ้น และยังพบผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate crystal) ที่หลุดไต่รูปตัวยู่อีกด้วย ซึ่งอาจเป็นจุดเริ่มต้นในการก่อนิ่วในไต อย่างไรก็ตาม นอกจากปริมาณแคลเซียมนอกเซลล์ที่เป็นตัวควบคุมการทำงานของ CaSR ยังคงมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลกับการทำงานของ CaSR อย่างพวกกรดแอมิโนหรือเพปไทด์บางชนิด เช่น ทริปโทแฟน (tryptophan) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การศึกษาในหลอดไตส่วนต้นนั้นมึ้น้อยมากดังนั้นการควบคุมการทำงานของ CaSR ในหลอดไตส่วนต้นนั้นยังคงเป็นคำถามที่รอการศึกษาในเชิงลึกต่อไป



รูปที่ 4-2 การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้น ใช้กลไกการขนส่งแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ การขนส่งผ่านเซลล์ อาศัยการกระตุ้นการทำงานของ CaSR แคลเซียมไอออนในโพรงหลอดไตฝอย จะถูกขนส่งผ่านทางช่อง TRPC3 และถูกผลักออกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างด้วย NCX หรือ PMCA ส่วนการขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ควบคุมโดยโคติจิงค์ชัน (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

1.1.2 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์

อีกวิธีการหนึ่งซึ่งถือเป็นวิธีหลักที่หลอดไตส่วนต้นใช้ในการดูดกลับแคลเซียม นั่นก็คือการดูดกลับแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ วิธีนี้แคลเซียมที่อยู่ในน้ำกรองจะเคลื่อนที่ผ่านช่องเล็ก ๆ ระหว่างเซลล์กลับเข้าสู่กระแสเลือด อย่างไรก็ตาม การดูดกลับแคลเซียมในหลอดไตส่วนต้นไม่เพียงขึ้นกับแคลเซียมในน้ำกรองเท่านั้น แต่ยังขึ้นกับการดูดกลับโซเดียมอีกด้วย ซึ่งโซเดียมถือเป็นองค์ประกอบหลักของไอออนที่ละลายในน้ำกรอง และการดูดกลับโซเดียมที่หลอดไตส่วนต้นนี้เองที่เป็นแรงผลักดันให้เกิดการดูดกลับแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์

โดยปกติแล้ว ความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำกรองในหลอดไตส่วนต้นจะเท่า ๆ กันกับในสารน้ำนอกเซลล์คือประมาณ 142 มิลลิโมลาร์ ส่วนภายในเซลล์อยู่ที่ประมาณ 15 มิลลิโมลาร์ [3] ดังนั้นการเคลื่อนที่ของโซเดียมจากน้ำกรองเข้าสู่เซลล์จึงเป็นไปตามลาดความเข้มข้น (concentration gradient) โดยโซเดียมในน้ำกรองจะถูกขนส่งแบบผ่านเซลล์โดยเข้าทางเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบนด้วยการทำงานของโซเดียม/โปรตอน เอกซ์เชนเจอร์ไอโซฟอร์ม-3 (Na^+/H^+ exchanger isoform 3; NHE3) ซึ่งนำโซเดียมเข้าสู่เซลล์แลกกับการขับ H^+ ออกจากเซลล์ จากนั้นโซเดียมจะถูกขับออกนอกเซลล์ตามลาดความเข้มข้นผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างด้วยการทำงานของ โซเดียม/โพแทสเซียม เอทีพีเอส (Na^+/K^+ -ATPase; NKA) ซึ่งปั๊ม Na^+ 3 ไอออนออกนอกเซลล์ แลกกับ K^+ 2 ไอออนเข้าสู่เซลล์ ทำให้เซลล์สามารถรักษาความเข้มข้นของโซเดียมภายในเซลล์ให้อยู่ในระดับปกติได้

เซลล์เยื่อหลอดไตส่วนต้นยังมีคุณสมบัติที่ยอมให้น้ำผ่านได้ดี เนื่องจากมีการแสดงออกของช่องที่เรียกว่าแควาพอริน (aquaporin) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ทั้งส่วนบนและล่าง ดังนั้นการดูดโซเดียมกลับผ่านทาง NHE3 จึงมีการดูดน้ำกลับเข้าสู่กระแสเลือดไปพร้อมกัน นอกจากนี้จะถูกดูดกลับผ่านแควาพอรินแล้ว น้ำยังถูกดึงผ่านช่องระหว่างเซลล์ได้อีกทางหนึ่ง ซึ่งเป็นผลมาจากการทำงานของ NKA ซึ่งปั๊มโซเดียมออกมาสะสมในช่องระหว่างเซลล์จนทำให้เกิดภาวะไฮเพอร์โทนิก ส่งผลให้น้ำและไอออนต่าง ๆ รวมถึงแคลเซียมและแมกนีเซียมจะถูกดึงให้ไหลผ่านช่องระหว่างเซลล์ [3, 8]

แคลเซียมที่ไหลผ่านช่องระหว่างเซลล์ จะต้องผ่านโครงสร้างที่ขวางกั้นอยู่นั่นคือไทด์จังก์ชัน เป็นโครงสร้างที่ใช้ยึดเกาะด้านข้างของเซลล์เยื่อที่อยู่ติดกัน หน้าที่หลักของไทด์จังก์ชันคือควบคุมการขนส่งสารโมเลกุลเล็กและไอออนผ่านช่องระหว่างเซลล์ให้มีการคัดเลือกประจุ (charge selectivity) และการคัดเลือกขนาด (size selectivity) ของสารระหว่างสองด้านของเยื่อ [9, 10] ไทด์จังก์ชันประกอบด้วยโปรตีนมากกว่า 40 ชนิด [10] เช่น ออกคลูติน ไทรเซลล์ลูลิน (tricellulin) และคลอดิน ซึ่งเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการขนส่งสารผ่านช่องระหว่างเซลล์ โครงสร้างของคลอดินมีลักษณะเป็นโปรตีนสายเดี่ยวโค้งงอผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ 4 จุด โดยมีส่วนที่เป็นห่วงโผล่พ้นเยื่อหุ้มเซลล์ (extracellular loop) ยื่นออกมาด้านข้างของเซลล์ ซึ่ง extracellular loop ของเซลล์ที่อยู่ติดกันจะผสมเข้าด้วยกัน เกิดลักษณะเป็นรูเล็ก ๆ จึงทำให้ไทด์จังก์ชันมีคุณสมบัติคัดเลือกขนาดของสาร หมายความว่าสารที่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าจะไม่สามารถผ่านได้ ส่วนคุณสมบัติคัดเลือกประจุนั้นถูกกำหนดโดยโปรตีนในห่วงแรกที่อยู่นอกเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น หากในช่องบริเวณนั้นมีประจุของโปรตีนเป็นลบ จะทำให้ดึงดูดไอออนที่มีประจุบวกให้ไหลผ่านได้ดี เช่น Na^+ , Ca^{2+} และ Mg^{2+} จากงานวิจัยพบว่าในหลอดไตส่วนต้นมีการแสดงออกของคลอดิน-2 คลอดิน-10 และคลอดิน-11 มาก [11–15] โดยเฉพาะอย่างยิ่งคลอดิน-2 เป็นตัวที่มีคุณสมบัติในการยอมให้ไอออนหรือสารที่มีประจุบวกเคลื่อนที่ผ่านช่องระหว่างเซลล์ [11] จึงเป็นตัวที่มีบทบาทควบคุมการดูดกลับของแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้น งานวิจัยในสัตว์ทดลองที่พร้อมการแสดงออกของคลอดิน-2 พบว่าส่งผลลดความสามารถในการเลือกผ่านของแคลเซียมรวมถึงโซเดียมไอออนซึ่งมีประจุ

บวกด้วยเช่นกัน ส่วนคลอดิน-10 และคลอดิน-17 มีการแสดงออกทรงลงมา แต่ทั้งสองตัวทำหน้าที่ขนส่งไอออนประจุลบและอาจใช้ในการขนส่งคลอไรด์ไอออน (Cl^-) ที่หลุดไตส่วนต้น [16]

1.2 หลอดไตรูปตัวยู (loop of Henle)

หลอดไตรูปตัวยูเป็นส่วนที่ต่อเนื่องจากหลอดไตส่วนต้น โดยแบ่งออกเป็นส่วนหนา (thick limb) และส่วนบาง (thin limb) โดยหลอดไตส่วนหนาบดด้วยเซลล์ทรงลูกบาศก์ที่เตี้ยกว่าในหลอดไตส่วนต้น แต่หลอดไตส่วนบางบดด้วยเซลล์รูปร่างแบนเรียกว่า ซิมเพล สแควมัส (simple squamous cell) หลอดไตรูปตัวยูสามารถดูดกลับแคลเซียมได้ราวร้อยละ 20 ของปริมาณที่ผ่านโกลเมอรูลัส โดยเกิดขึ้นเฉพาะหลอดไตส่วนหนาขาขึ้น (thick ascending limb) เท่านั้น แต่หลอดไตส่วนบางขาลง (thin descending limb) และหลอดไตส่วนบางขาขึ้น (thin ascending limb) แทบไม่เกิดขึ้นเลย กลไกการดูดกลับส่วนใหญ่เป็นแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ โดยอาศัยลาดความเข้มข้นของโซเดียมคลอไรด์เป็นแรงขับเคลื่อน

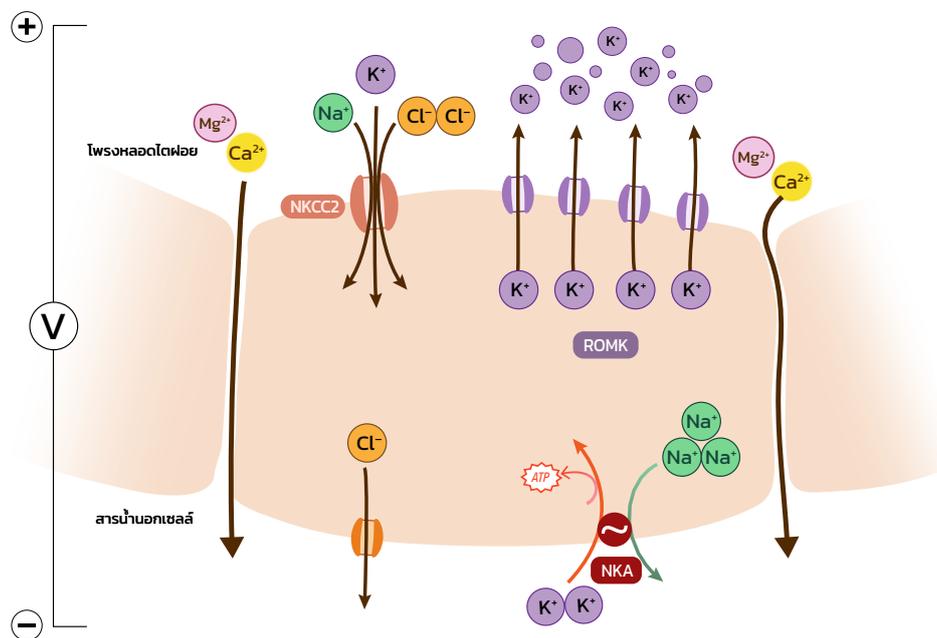
1.2.1 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์

ในเบื้องต้นจำเป็นต้องกล่าวถึงธรรมชาติของหลอดไตรูปตัวยู โดยปกติ ศักย์ไฟฟ้าของโพรงหลอดไตจะมีสภาพเป็นลบ ขณะที่สารน้ำนอกเซลล์มีศักย์ไฟฟ้าเป็นบวกเมื่อเทียบกับโพรงหลอดไต แต่โพรงของหลอดไตรูปตัวยูนั้นต่างออกไป คือมีสภาพเป็นบวก เนื่องจากโซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์ถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์ผ่านทางโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ โคทรานสปอร์เตอร์-2 ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter 2; NKCC2) และที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง คลอไรด์แพร่ออกนอกเซลล์ผ่านช่องคลอไรด์ (chloride channel) โซเดียมถูกปั๊มออกนอกเซลล์แลกกับโพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ด้วย NKA ในระหว่างนั้นเซลล์จะขับโพแทสเซียมออกนอกเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน ด้วยการทำงานของโพแทสเซียมรีนอล เอาท์เทอร์ เมดัลลารี โพแทสเซียม แชนแนล (renal outer medullary K^+ channel; ROMK) การดูดกลับโซเดียมคลอไรด์ต่อเนื่องในโพรงหลอดไตโดยไม่ยอมให้น้ำผ่านตามออกมา ทำให้น้ำกรองในโพรงหลอดไตมีสภาพเป็นไฮโปโทนิก (hypotonic solution) พร้อม ๆ กับการเกิดลาดความเข้มข้นของโซเดียมคลอไรด์ (มี Na^+ และ Cl^- ในโพรงน้อย) ส่วนโพรงหลอดไตเกิดสภาพเป็นบวก (lumen-positive transepithelial diffusion potential) จาก K^+ ที่ผ่าน ROMK ออกมา ซึ่งความต่างศักย์ที่เป็นบวกนี้เป็นแรงผลักดันให้ไอออนประจุบวกอย่างแคลเซียมรวมถึงแมกนีเซียมถูกดูดกลับผ่านช่องระหว่างเซลล์ (รูปที่ 4-3) [1, 17, 18]

1.2.2 การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์

การดูดกลับแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ ถือเป็นวิธีหลักที่ร่างกายใช้ในการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตรูปตัวยู ดังนั้นไทด์จังก์ชันและคลอดินจึงถือเป็นตัวสำคัญในการควบคุมการดูดกลับ ไม่ว่าจะเป็น คลอดิน-10 คลอดิน-16 และคลอดิน-19 เป็นต้น คลอดิน-16 หรือที่รู้จักในอีกชื่อคือพาราเซลลิน-1 (paracellin-1) และคลอดิน-19 มีสมบัติคัดเลือกประจุบวก

(cation selectivity) จึงช่วยในการดูดกลับแมกนีเซียมและแคลเซียมได้ดี การกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เรียกว่า familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC) ซึ่งเป็นโรคที่ทำให้ร่างกายสูญเสียแคลเซียมและแมกนีเซียม ร่วมกับการสะสมผลึกแคลเซียมในเนื้อเยื่อไตจนนำไปสู่ภาวะไตวาย การศึกษาการทำงานเชิงลึกในเซลล์เพาะเลี้ยงหลอดไตพบว่า คลอดิน-16 และคลอดิน-19 ไม่ได้แยกกันทำงานเดี่ยว ๆ แต่มีตำแหน่งในการแสดงออกร่วมกัน (colocalization) โดยโปรตีนทั้งสองทำงานส่งเสริมกันในการดึงดูดประจุบวกได้ดีขึ้น คลอดิน-16 นอกจากจะมีการแสดงออกที่หลอดไตรูปตัวยูแล้วยังมีการแสดงออกในเนื้อเยื่ออื่นอีกด้วย เช่น ออสทีโอเบลาสต์ เยื่อบุผิวลำไส้เล็ก และต่อมน้ำลาย [19, 20]



รูปที่ 4-3 การดูดกลับแคลเซียมในหลอดไตรูปตัวยู ใช้การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์เป็นหลัก เนื่องจากการดูดกลับของ Na^+ K^+ Cl^- ของ NKCC2 และการขับ K^+ ของ ROMK ทำให้มี K^+ ในโพรงหลอดไตอยู่มาก ส่งผลให้โพรงหลอดไตมีสภาพเป็นศักย์ไฟฟ้าบวก ผลักให้แคลเซียมและแมกนีเซียมไอออนดูดกลับผ่านช่องระหว่างเซลล์

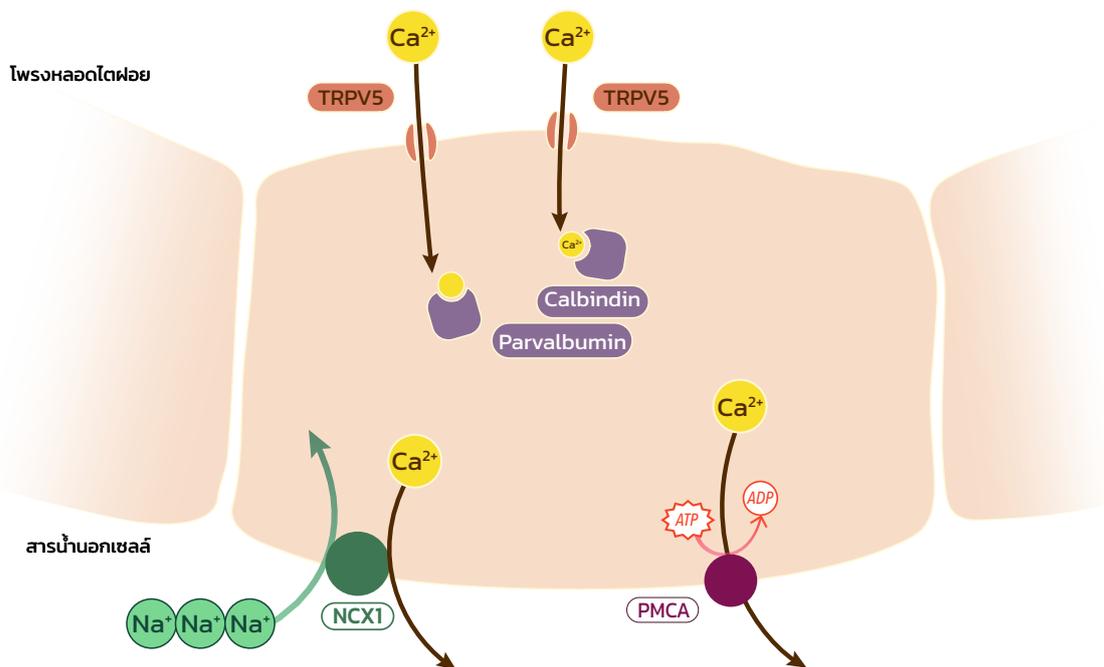
(ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิ์การ วังคีติ)

1.3 หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule)

หลอดไตส่วนปลาย (distal tubule) เป็นส่วนที่ประกอบด้วยเซลล์ทรงสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ที่เรียกว่า ในหลอดไตส่วนต้นและไม่มีบริซบอร์เตอร์ ในไซโทพลาซึมมีไมโทคอนเดรียจำนวนมาก [21] การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนปลายและท่อรวมน้ำปัสสาวะเป็นส่วนที่มีความสำคัญในการดูดกลับแคลเซียม ถึงแม้ว่าจะมีแคลเซียมหลงเหลือให้ดูดกลับน้อยก็ตาม นั่นเป็นเพราะหลอดไตส่วนปลายเป็นส่วนที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนควบคุมสมดุลแคลเซียมหลายตัวอย่างวิตามินดี

และ PTH ทำให้หลอดเลือดส่วนนี้เป็นส่วนที่ร่างกายสามารถควบคุมสมดุลแคลเซียมได้โดยตรง หลอดไตส่วนปลายเป็นส่วนที่ดูดกลับแคลเซียมประมาณร้อยละ 9 ของปริมาณทั้งหมดที่ผ่านโกลเมอรูลัส และด้วยปริมาณแคลเซียมที่ผ่านหลอดเลือดส่วนนี้มีอยู่น้อย จึงทำให้การดูดกลับต้องใช้วิธีแบบผ่านเซลล์ด้วยการใช้พลังงาน จึงทำให้ดูดแคลเซียมปริมาณน้อย ๆ กลับออกมาได้เกือบทั้งหมด

หลอดเลือดส่วนปลายใช้กระบวนการขนส่งแบบเดียวคือแบบผ่านเซลล์โดยใช้พลังงาน เนื่องจากการดูดกลับแคลเซียมในหลอดเลือดส่วนนี้เป็นการขนส่งแคลเซียมต้านลาดความเข้มข้น โดยแคลเซียมจะผ่านเข้าสู่เซลล์ทางเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบนโดยอาศัยโปรตีน TRPV5 จากนั้นแคลเซียมจะเคลื่อนที่ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง โดยมีโปรตีนตัวพาคือแคลบินดิน-ดี 28 เค (calbindin- D_{28k}) และพาวาลบูมิน (parvalbumin) เมื่อแคลเซียมมาถึงเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง จะถูกขับออกนอกเซลล์ผ่านทาง NCX1 และ PMCA โดย PMCA ตัวหลักที่ทำหน้าที่ในไต คือ PMCA1 และ PMCA4 (รูปที่ 4-4) เดิมทีเชื่อว่า PMCA1 ทำหน้าที่หลัก แต่ต่อมาภายหลังพบว่าที่จริงแล้ว PMCA4 ทำหน้าที่หลักในการขนส่งแคลเซียมในหลอดเลือดส่วนปลาย การศึกษาเซลล์หลอดเลือดส่วนปลายเพาะเลี้ยงที่แยกมาจากหนูที่พร่องการแสดงออกของ TRPV5 จากกระบวนการน็อกเอาต์ (TRPV5 knockout mice) พบว่าการขนส่งแคลเซียมลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการแสดงออกของ PMCA4 mRNA ที่ลดลงด้วยเช่นกัน [17, 22]



รูปที่ 4-4 การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดส่วนปลายโดยการขนส่งแบบผ่านเซลล์ แคลเซียมไอออนในโพรงหลอดเลือดฝอยจะถูกขนส่งผ่านทางช่อง TRPV5 เข้าสู่ไซโทพลาซึม จากนั้นโปรตีนแคลบินดิน-ดี 28 เค (calbindin- D_{28k}) และพาวาลบูมิน (parvalbumin) พาแคลเซียมไอออนเคลื่อนที่ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง และผลักออกนอกเซลล์ด้วยการทำงานของ NCX1 และ PMCA4 (ภาพวาดโดย น.ส. จูติภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

1.4 ท่อรวมน้ำปัสสาวะ: (collecting duct)

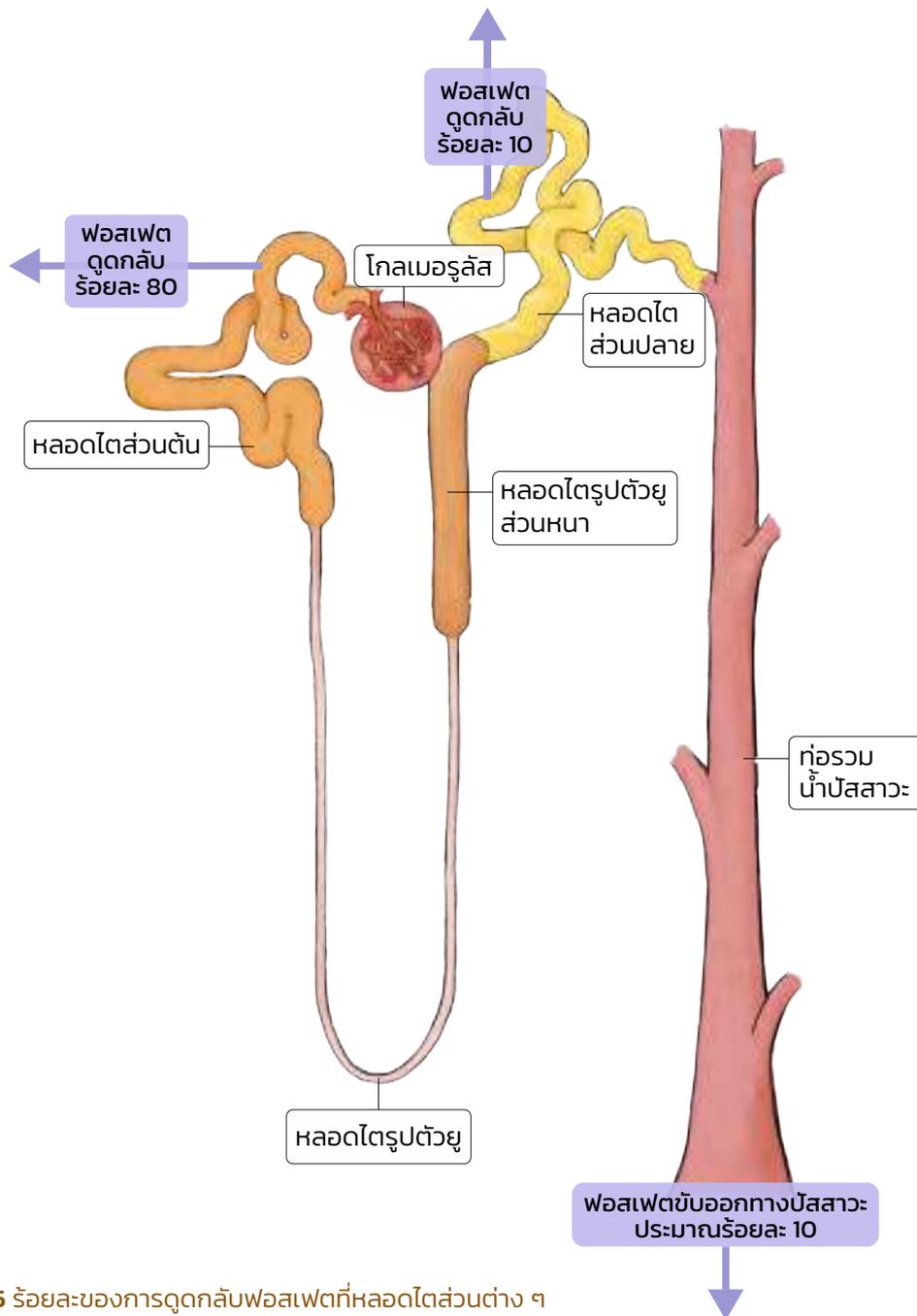
ท่อรวมน้ำปัสสาวะเป็นส่วนที่อยู่ในชั้นคอร์เทกซ์ (cortex) เป็นท่อที่บุด้วยเซลล์ทรงลูกบาศก์ ประกอบไปด้วยเซลล์ 2 ชนิด คือพริ้นซิพอลเซลล์ (principal cell) และอินเทอร์คาเลตเตดเซลล์ (intercalated cell) พริ้นซิพอลเซลล์ทำหน้าที่ตรวจวัดแรงเชิงกลที่เกิดจากการไหลผ่านของน้ำ ส่วนอินเทอร์คาเลตเตดเซลล์มีไมโครวิลไลบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน ในไซโทพลาซิมมีไมโทคอนเดรียอยู่มาก เซลล์สามารถหลั่ง H^+ และ HCO_3^- จึงทำให้ท่อส่วนนี้มีความสำคัญในแง่ของการควบคุมสมดุลกรด-เบส นอกจากนี้ท่อรวมน้ำปัสสาวะยังทำหน้าที่ดูดน้ำกลับเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากเป็นส่วนที่ตอบสนองต่อแอนติไดยูเรติกฮอร์โมน (antidiuretic hormone) หรืออาร์จินินวาโซเพรสซิน (arginine vasopressin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่กระตุ้นการดูดน้ำกลับ ในแง่ของการดูดกลับแคลเซียม ท่อรวมน้ำปัสสาวะสามารถดูดกลับได้ไม่เกินร้อยละ 1 ของปริมาณที่กรองผ่านโกลเมอรูลัส ดังนั้นการดูดกลับแคลเซียมที่ส่วนนี้จึงมีไม่มากเท่าหลอดไตส่วนอื่น การดูดกลับแคลเซียมใช้กระบวนการขนส่งผ่านเซลล์แบบใช้พลังงานเช่นเดียวกับในหลอดไตส่วนปลาย ด้วยลักษณะที่ดูดแคลเซียมกลับได้น้อยในขณะที่ดูดน้ำกลับเป็นส่วนใหญ่ ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในโพรงท่อน้ำปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น ท่อรวมน้ำปัสสาวะจึงอาจเป็นจุดเสี่ยงต่อการตกผลึกแคลเซียมฟอสเฟต และเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดก้อนนิ่วในไตได้ [17, 23] การรับประทานแคลเซียมมากเกินไปกับการดื่มน้ำไม่เพียงพอ หรือร่วมกับอาหารที่มีสารออกซาเลตสูง เช่น ผักโขม ใบชะพลู หน่อไม้ ล้วนก่อให้เกิดปัจจัยเสี่ยงในการก่อตัวของก้อนนิ่วในไต [23] ดังนั้นการปรับพฤติกรรมเช่น การดื่มน้ำให้ได้อย่างน้อยวันละ 2 ลิตร รับประทานแคลเซียมและผักผลไม้อย่างสมดุลตามสภาพร่างกายและโรคของแต่ละบุคคล จะช่วยป้องกันการอิมตัวของแคลเซียมที่ละลายในน้ำปัสสาวะ และจะช่วยลดการเกิดนิ่วในไตได้

2. การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไต

ฟอสเฟตในเลือดสามารถผ่านการกรองโดยโกลเมอรูลัสและละลายอยู่ในน้ำกรอง ฟอสเฟตประมาณร้อยละ 80 จะถูกดูดกลับที่หลอดไตส่วนต้น และประมาณร้อยละ 10 ที่หลอดไตส่วนปลาย ส่วนหลอดไตรูปตัวยูและท่อรวมน้ำปัสสาวะมีการดูดกลับฟอสเฟตน้อยมาก ดังนั้นปริมาณฟอสเฟตอีกร้อยละ 10 ที่เหลือจึงถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ (รูปที่ 4-5) การดูดกลับฟอสเฟตในหลอดไตใช้กระบวนการดูดกลับแบบผ่านเซลล์เป็นหลัก โดยใช้กลไกภายในเซลล์เหมือนกัน ซึ่งผู้เชี่ยวชาญยกตัวอย่างเฉพาะในเซลล์เยื่อหลอดไตส่วนต้น กล่าวคือ

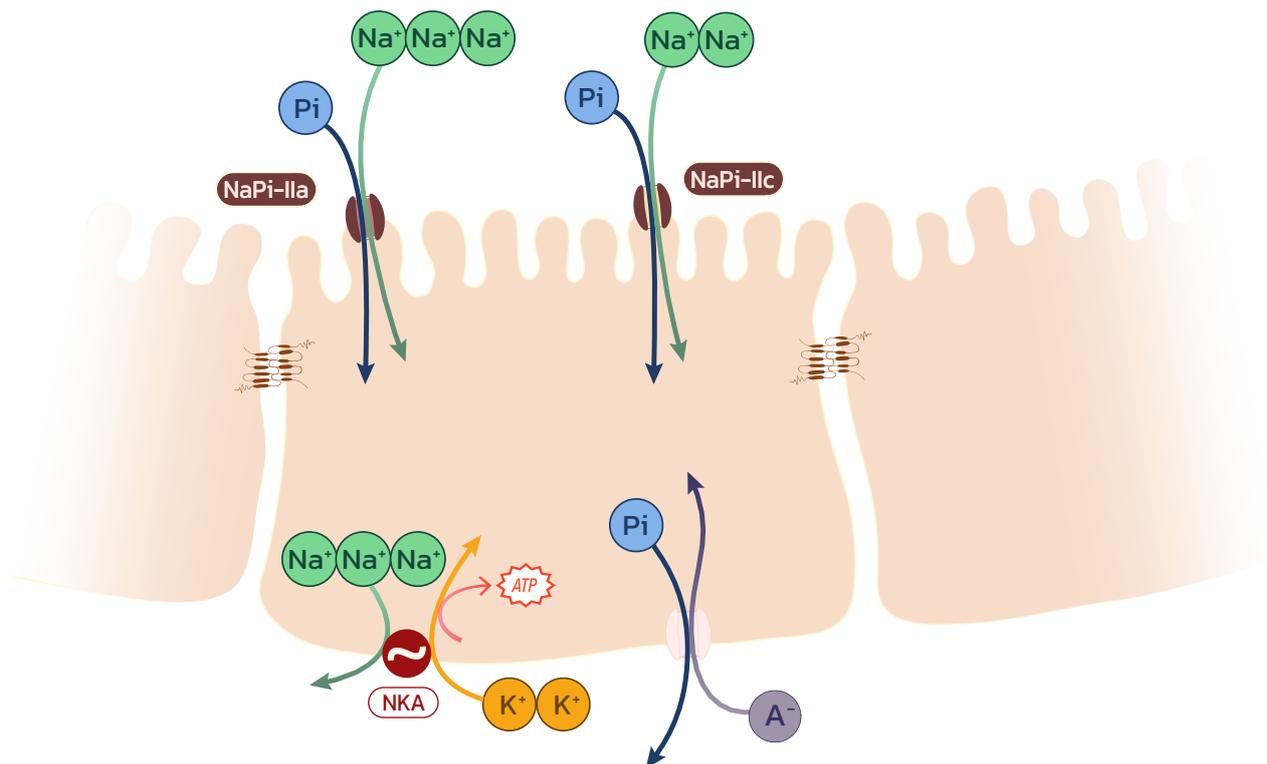
โดยปกติแล้วฟอสเฟตในโพรงหลอดไตส่วนต้นจะดูดกลับเข้าสู่เซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบน ด้วยโปรตีนขนส่งที่เรียกว่าโซเดียม-ฟอสเฟต โคทรานสปอร์เตอร์ (Na-Pi cotransporter; NaPi) ซึ่งในหลอดไตส่วนต้นมี NaPi อยู่สองแบบคือ

- (1) NaPi-IIa ทำหน้าที่ขนส่ง Na^+ 3 ไอออน และ ไดวาเลนต์ฟอสเฟต 1 ไอออนหรือ ไฮโดรเจนฟอสเฟต (HPO_4^{2-}) เข้าสู่เซลล์พร้อมกัน
- (2) NaPi-IIc สามารถขนส่ง Na^+ 2 ไอออน และโมโนวาเลนต์ฟอสเฟต 1 ไอออนหรือ ไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (H_2PO_4^-) เข้าสู่เซลล์พร้อมกัน ซึ่งฟอร์ม NaPi-IIc จะมีการแสดงออกน้อยลงในวัยผู้ใหญ่ [2, 3]



รูปที่ 4-5 ร้อยละของการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต่าง ๆ (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

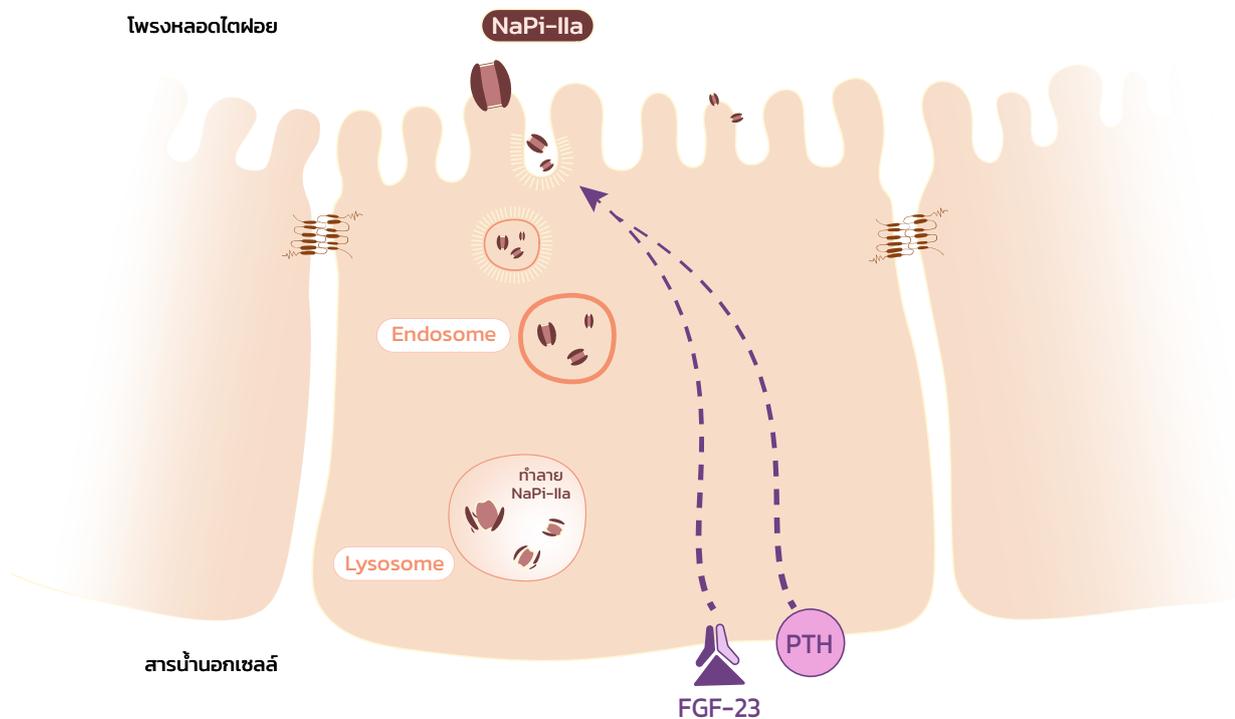
นอกจากโซเดียมและการใช้พลังงานแล้ว การดูดกลับฟอสเฟตยังขึ้นกับพีเอชทั้งภายในเซลล์และในโพรงหลอดไต หากภายในเซลล์มีความเป็นกรดหรือมีพีเอชต่ำลง จะกระตุ้นการทำงานของ NaPi และในทางตรงกันข้ามเมื่อโพรงหลอดไตส่วนต้นมีพีเอชต่ำลง ไฮโดรเจนไอออน (H^+) ในโพรงหลอดไตจะยับยั้งการจับของ Na^+ กับ NaPi ทำให้ดูดกลับฟอสเฟตลดลงตามไปด้วย ฟอสเฟตที่อยู่ในเซลล์จะถูกส่งไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างและขับออกนอกเซลล์ ซึ่งยังไม่ทราบโปรตีนขนส่งและกลไกอย่างแน่ชัด [2, 3] (รูปที่ 4-6) เชื่อว่าอาจใช้โปรตีนขนส่งประเภท phosphate-inorganic anion antiporter เข้ามาทำหน้าที่ในการขนส่งฟอสเฟต โดยแลกเปลี่ยนกับไอออนประจุลบ หรืออาจใช้โปรตีน xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 (XPR1) ซึ่งทำงานเกี่ยวกับการำรงดุลฟอสเฟตทั้งในพืช ยีสต์ และแบคทีเรีย การศึกษาในหนูทดลองที่พร่องการแสดงออกของ XPR1 จากกระบวนการนี้敲เอาต์ (XPR1-knockout mice) พบว่าทำให้หลอดไตทำงานผิดปกติ เช่น ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ โปรตีนอัลบูมินสูงในปัสสาวะ รวมไปถึงจนถึงโรคกระดูกอ่อนจากภาวะเลือดพร่องฟอสเฟต (hypophosphatemic rickets) อย่างไรก็ดี กลไกการทำงานของ XPR1 ในการขนส่งฟอสเฟตยังคงต้องมีการศึกษาในเชิงลึกต่อไป [24, 25]



รูปที่ 4-6 การดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต้นใช้การขนส่งแบบผ่านเซลล์ ฟอสเฟตจะถูกกลับเข้าเซลล์ทางเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนบนพร้อมกับโซเดียมไอออนด้วยโปรตีนขนส่ง NaPi-IIa และ NaPi-IIc ฟอสเฟตที่อยู่ในเซลล์จะถูกส่งไปยัง basolateral membrane และขับออกนอกเซลล์ผ่าน phosphate-inorganic anion antiporter โดยขับฟอสเฟตออกนอกเซลล์แลกเปลี่ยนกับไอออนประจุลบ (A^-) (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิ์ วงศ์ดี)

3 การควบคุมการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต

การขับฟอสเฟตทิ้งทางไตถูกควบคุมด้วยหลายปัจจัย ทั้งภาวะการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย เช่น ปริมาณฟอสเฟตที่เข้าสู่ร่างกาย ภาวะกรด-เบสแบบเมแทบอลิก ปริมาณแคลเซียมในเลือด รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน ฮอร์โมนสำคัญที่ควบคุมการขับฟอสเฟตทางไตคือ PTH ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมทั้งสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟต ในแง่ของการควบคุมสมดุลฟอสเฟต PTH ลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต้น ด้วยการลดการแสดงออกของ NaPi-II ที่เซลล์เยื่อบุหลอดไต โดยเซลล์จะดึง NaPi-II จากเยื่อหุ้มเซลล์กลับเข้ามาในไซโทพลาซึม ทำให้ฟอสเฟตผ่านเข้าสู่เซลล์น้อยลง และเพิ่มการขับฟอสเฟตทิ้งทางปัสสาวะ [2, 3]



รูปที่ 4-7 การควบคุมการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตด้วยพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) และ FGF-23 ผ่านการควบคุมการทำงานของ NaPi-IIa เมื่อ PTH และ FGF-23 จับกับตัวรับจะกระตุ้นให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ทำให้โปรตีน NaPi-IIa ถูกนำกลับเข้าสู่เซลล์ในรูปแบบของเอนโดโซม (endosome) และไลโซโซม (lysosome) ซึ่งทำลาย NaPi-IIa ทำให้ช่องในการขนส่งฟอสเฟตกลับเข้าสู่สารน้ำนอกเซลล์มีจำนวนลดลง การดูดกลับฟอสเฟตจึงลดลง (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิการ์ วงศ์ดี)

นอกจาก PTH แล้วยังมีฮอร์โมนอีกตัวที่ทำหน้าที่เร่งการขับฟอสเฟตทิ้ง นั่นคือ ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (fibroblast growth factor-23; FGF-23) ฮอร์โมนนี้ผลิตจาก

เซลล์ในกระดูก (เช่น ออสติโอเบลาสต์ และออสติโอไซต์) และออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดโดย FGF-23 จะจับกับตัวรับเอฟจีเอฟ (FGF receptor) และตัวรับร่วมโคลโท (Klotho coreceptor) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างของเซลล์เยื่อหลอดเลือด การส่งสัญญาณภายในเซลล์นำไปสู่การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนโซเดียม-ไฮโดรเจนเอ็กเชนเจอร์ เรกูลาทอรี โคแฟกเตอร์-1 [Na⁺/H⁺ exchanger regulatory cofactor-1; NHERF-1] ซึ่งเป็นโปรตีนที่จำเป็นสำหรับการยึดเกาะระหว่าง NaPi-II เข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ การเติมหมู่ฟอสเฟตทำให้โปรตีน NaPi-II ถูกนำกลับเข้ามาในไซโทพลาซึมและทำลาย จึงทำให้การขนส่งฟอสเฟตกลับเข้าสู่กระแสเลือดมีอัตราการลดลง ฟอสเฟตจึงค้างอยู่ในน้ำกรองและขับออกมาพร้อมปัสสาวะ (รูปที่ 4-7) ซึ่งจะสังเกตได้ว่าทั้ง PTH และ FGF-23 ควบคุมการขับฟอสเฟตในลักษณะเดียวกันคือลดการแสดงออกของโปรตีนขนส่ง NaPi-II [26-28]

PTH และ FGF-23 เป็นฮอร์โมนที่ทำงานสอดประสานกันในการควบคุมสมดุลฟอสเฟต รวมไปถึงสมดุลแคลเซียมด้วย โดย PTH มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ในเซลล์เยื่อหลอดเลือดส่วนต้น ทำให้ไตผลิตวิตามินดีรูปพร้อมทำงานคือ 1,25(OH)₂D₃ หรือแคลซิไทรอัลได้มากขึ้น ซึ่งส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตมากขึ้นตามมาในทางกลับกัน FGF-23 ก็สามารถควบคุมการสร้าง PTH ได้เช่นกัน จากนั้น PTH ทำให้กระดูกปลดปล่อยแคลเซียมและฟอสเฟตออกสู่กระแสเลือดมากขึ้น FGF-23 จะลดการผลิต 1,25(OH)₂D₃ และเร่งการทำลาย 1,25(OH)₂D₃ ด้วยเอนไซม์ 24-hydroxylase ไปพร้อม ๆ กัน ส่งผลให้ภาพรวมของร่างกายมีปริมาณ 1,25(OH)₂D₃ ลดลง จึงทำให้การดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้ลดลงตามไปด้วย [29]

นิ่วในไต (Renal stone หรือ renal calculi หรือ urolithiasis)

นิ่วในไต คือก้อนที่เกิดจากตะกอนในน้ำปัสสาวะ นิ่วสามารถพบได้ในทุกระดับของทางเดินปัสสาวะ แต่ส่วนใหญ่จะพบในไต พบบ่อยในผู้ใหญ่เพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยทั่วไปแล้วนิ่วในไตสามารถแบ่งออกเป็น 4 ชนิด ได้แก่

1. นิ่วที่มีองค์ประกอบของแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) หรือแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือพบประมาณร้อยละ 70 ของนิ่วในไต
2. นิ่วที่มีองค์ประกอบของแมกนีเซียมแอมโมเนียมฟอสเฟต (magnesium ammonium phosphate) พบประมาณร้อยละ 15-20 ของนิ่วในไต
3. นิ่วที่มีองค์ประกอบของกรดยูริก (uric acid) พบประมาณร้อยละ 5-10 ของนิ่วในไต
4. นิ่วที่มีองค์ประกอบของซิสทีน (cystine) พบประมาณร้อยละ 1-2 ของนิ่วในไต

ถึงแม้จะมีสาเหตุปัจจัยในการก่อตัวหลายอย่าง แต่ปัจจัยหลักที่เอื้อต่อการก่อตัวในไตคือ ความเข้มข้นของสารนั้น ๆ มากเกินไปในปัสสาวะ ประกอบกับปริมาณน้ำปัสสาวะน้อยเกินไป ซึ่งทำให้เกิดสภาพอิ่มตัวยิ่งยวด (supersaturation) ที่เอื้อต่อการตกตะกอนของสารกลายเป็นผลึก และขยายขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อย ๆ จนกลายเป็นก้อนนิ่ว นิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลตหรือแคลเซียมฟอสเฟตเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ส่วนใหญ่พบในคนที่ปัสสาวะมีแคลเซียมมาก (hypercalciuria) โดยไม่มีภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมมากเกินไป หลอดไตมีความบกพร่องในการดูดกลับแคลเซียม ก้อนนิ่วส่วนใหญ่มักพบบริเวณกึ่งกรวยไต (renal calyx) กรวยไต (renal pelvis) และผนังกระเพาะปัสสาวะ อาการของผู้ป่วยมีความหลากหลาย มีตั้งแต่ไม่แสดงอาการ มีเลือดปนในปัสสาวะ ไปจนถึงปวดหลัง หรือปวดท้องอย่างรุนแรง นอกจากนี้ นิ่วในไตยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะตามมาได้ [23, 30, 31]

สรุปแนวคิดหลัก

- แคลเซียมที่กรองผ่านโกลเมอรูลัสจะอยู่ในน้ำกรอง และส่งผ่านไปตามส่วนต่าง ๆ ของหลอดไต ประมาณร้อยละ 99 ของแคลเซียมในน้ำกรองจะถูกดูดกลับเข้าสู่ร่างกาย มีเพียงร้อยละ 1 ที่ถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ ในส่วนที่ถูกดูดกลับ ส่วนที่ถูกดูดกลับมากที่สุดคือ หลอดไตส่วนต้น (ร้อยละ 70) รองลงมาคือหลอดไตรูปถ้วย (ร้อยละ 20) และหลอดไตส่วนปลาย (ร้อยละ 9) และอีกไม่ถึงร้อยละ 1 ดูดกลับที่ท่อรวมน้ำปัสสาวะ
- การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้นใช้ทั้งการขนส่งแบบผ่านเซลล์และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ การดูดกลับแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์เป็นวิธีหลักที่หลอดไตส่วนต้นใช้ในการดูดกลับแคลเซียม โดยอาศัยการทำงานของคลอดินในไทต์จังก์ชันที่คัดเลือกไอออนประจุบวกให้ไหลผ่านช่องระหว่างเซลล์ได้ดี ในหลอดไตส่วนต้น มีการแสดงออกของคลอดิน-2 คลอดิน-10 และคลอดิน-11 มาก แต่ตัวที่มีความสำคัญในการเลือกผ่านของแคลเซียมคือคลอดิน-2 สำหรับการดูดกลับแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ แคลเซียมถูกนำเข้าสู่เซลล์ผ่านช่อง TRPC3 และผลึกออกนอกเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างด้วยโปรตีน NCX1 และ PMCA
- การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตรูปถ้วยเกิดขึ้นเฉพาะหลอดไตส่วนหน้าขาขึ้นเท่านั้น โดยยังคงใช้การขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์เป็นวิธีหลักในการดูดกลับแคลเซียม โดยโปรตีนของไทต์จังก์ชันที่ทำหน้าที่ควบคุมคือคลอดิน-16 และคลอดิน-19 ซึ่งโปรตีนทั้งสองทำงานส่งเสริมกันในการยอมให้ไอออนประจุบวกจากโพรงหลอดไตแพร่เข้าสู่สารน้ำนอกเซลล์ได้ดีขึ้น

- การดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนปลายเกิดขึ้นน้อยมาก ด้วยปริมาณแคลเซียมที่ผ่านหลอดไตส่วนนี้มีอยู่น้อยมาก จึงทำให้การดูดกลับต้องใช้วิธีแบบผ่านเซลล์ด้วยการใช้พลังงาน แคลเซียมจากโพรงหลอดไตจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ผ่านช่อง TRPV5 (ส่วนน้อยผ่าน TRPV6) จากนั้นโปรตีน calbindin-D_{28k} จะเป็นตัวพาแคลเซียมไปที่เยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่าง จากนั้นแคลเซียมจะถูกขับออกจากเซลล์ด้วย PMCA1, PMCA4 และ NCX1
- ประมาณร้อยละ 80 ของฟอสเฟตในน้ำกรองจะถูกดูดกลับที่หลอดไตส่วนต้นและร้อยละ 10 ถูกดูดกลับที่หลอดไตส่วนปลาย ส่วนหลอดไตรูปถ้วยและท่อรวมน้ำปัสสาวะมีการดูดกลับฟอสเฟตน้อยมาก ฟอสเฟตอีกร้อยละ 10 ที่เหลือจึงถูกขับทิ้งทางปัสสาวะ การดูดกลับฟอสเฟตในหลอดไตใช้กระบวนการดูดกลับแบบผ่านเซลล์เป็นหลัก
- ฟอสเฟตในโพรงหลอดไตส่วนต้นจะถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์ด้วยโปรตีนขนส่ง NaPi-IIa และ NaPi-IIc ฟอสเฟตภายในไซโทพลาซึมจะถูกส่งไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนล่างและขับออกนอกเซลล์ ซึ่งยังไม่ทราบโปรตีนขนส่งและกลไกอย่างแน่ชัด เชื่อว่าอาจใช้โปรตีนขนส่ง phosphate-inorganic anion antiporter หรืออาจใช้โปรตีน XPR1
- ฮอร์โมนสำคัญที่ควบคุมการขับฟอสเฟตทางไตคือ PTH ซึ่งมีฤทธิ์ลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต้น โดยลดการแสดงออกของ NaPi-II ที่เซลล์เยื่อบุหลอดไต ทำให้ฟอสเฟตผ่านเข้าสู่เซลล์น้อยลง เพิ่มการขับฟอสเฟตทิ้งทางปัสสาวะ ฮอร์โมน FGF-23 เป็นฮอร์โมนอีกตัวที่ควบคุมการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต FGF-23 สร้างจากกระดูกและออกฤทธิ์ที่ไต โดยควบคุมโปรตีนขนส่งตัวเดียวกับ PTH คือ NaPi-II ด้วยการดึง NaPi-II กลับเข้ามาในไซโทพลาซึมและทำลายทิ้ง จึงทำให้เซลล์ขนส่งฟอสเฟตกลับเข้าสู่กระแสเลือดลดลง ฟอสเฟตจึงค้างอยู่ในน้ำกรองและขับออกมาพร้อมปัสสาวะ

เอกสารอ้างอิง

1. Blaine J, Chonchol M, Levi M. (2015) Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1257-1272.
2. Giebisch G, Windhager EE, Aronson PS. (2017) Transport of urea, glucose, phosphate, calcium, magnesium, and organic solutes. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds) *Medical physiology*, 3rd edn. Elsevier, China, pp 770–791.
3. Koeppen BM, Stanton BA, Swiatecka-Urban A, Hall JM. (2024) Renal physiology: potassium, calcium, and phosphate homeostasis. In: Koeppen BM, Stanton BA (eds) *Berne & Levy Physiology*, 8th edn. Mosby Elsevier, Canada, pp 639–660.
4. Ibeh CL, Yiu AJ, Kanaras YL, Paal E, Birnbaumer L, Jose PA, Bandyopadhyay BC. (2019) Evidence for a regulated Ca²⁺ entry in proximal tubular cells and its implication in calcium stone formation. *J Cell Sci* 132. doi: 10.1242/jcs.225268
5. Dietrich A, Mederos y Schnitzler M, Kalwa H, Storch U, Gudermann T. (2005) Functional characterization and physiological relevance of the TRPC3/6/7 subfamily of cation channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 371:257-265.
6. Hofmann T, Obukhov AG, Schaefer M, Harteneck C, Gudermann T, Schultz G. (1999) Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature* 397:259-263.
7. Venkatachalam K, Zheng F, Gill DL. (2003) Regulation of canonical transient receptor potential (TRPC) channel function by diacylglycerol and protein kinase C. *J Biol Chem* 278:29031-29040.
8. Feraille E, Sassi A, Olivier V, Arnoux G, Martin PY. (2022) Renal water transport in health and disease. *Pflugers Arch* 474:841-852.
9. Alizadeh A, Akbari P, Garssen J, Fink-Gremmels J, Braber S. (2022) Epithelial integrity, junctional complexes, and biomarkers associated with intestinal functions. *Tissue Barriers* 10:1996830.
10. Anderson JM, Van Itallie CM. (2009) Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1:a002584.
11. Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schoneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M. (2002) Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci* 115:4969-4976.
12. Furuse M, Tsukita S. (2006) Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends Cell Biol* 16:181-188.
13. Kiuchi-Saishin Y, Gotoh S, Furuse M, Takasuga A, Tano Y, Tsukita S. (2002) Differential expression patterns of claudins, tight junction membrane proteins, in mouse nephron segments. *J Am Soc Nephrol* 13:875-886.
14. Meoli L, Gunzel D. (2023) The role of claudins in homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 19:587-603.
15. Van Itallie CM, Rogan S, Yu A, Vidal LS, Holmes J, Anderson JM. (2006) Two splice variants of claudin-10 in the kidney create paracellular pores with different ion selectivities. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F1288-1299.
16. Hou J, Rajagopal M, Yu AS. (2013) Claudins and the kidney. *Annu Rev Physiol* 75:479-501.

17. Moor MB, Bonny O. (2016) Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 310:F1337-1350.
18. Mount DB. (2014) Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:1974-1986.
19. Kriegs JO, Homann V, Kinne-Saffran E, Kinne RK. (2007) Identification and subcellular localization of paracellin-1 (claudin-16) in human salivary glands. *Histochem Cell Biol* 128:45-53.
20. Wongdee K, Pandaranandaka J, Teerapornpuntakit J, Tudpor K, Thongbunchoo J, Thongon N, Jantarajit W, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2008) Osteoblasts express claudins and tight junction-associated proteins. *Histochem Cell Biol* 130:79-90.
21. Kierszenbaum AL, Tres LL. (2012) Urinary system. In: Kierszenbaum AL, Tres LL (eds) *Histology and cell biology: An introduction to pathology*, 3rd edn. Elsevier Saunders, USA, pp 415-444.
22. van der Hagen EA, Lavrijsen M, van Zeeland F, Praetorius J, Bonny O, Bindels RJ, Hoenderop JG. (2014) Coordinated regulation of TRPV5-mediated Ca²⁺ transport in primary distal convolution cultures. *Pflugers Arch* 466:2077-2087.
23. Alelign T, Petros B. (2018) Kidney stone disease: An update on current concepts. *Adv Urol* 2018:3068365.
24. Ansermet C, Moor MB, Centeno G, Auberson M, Hu DZ, Baron R, Nikolaeva S, Haenzi B, Katanaeva N, Gautschi I, Katanaev V, Rotman S, Koesters R, Schild L, Pradervand S, Bonny O, Firsov D. (2017) Renal Fanconi syndrome and hypophosphatemic rickets in the absence of xenotropic and polytropic retroviral receptor in the nephron. *J Am Soc Nephrol* 28:1073-1078.
25. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. (2019) Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol* 34:549-559.
26. Erben RG, Andrukhova O. (2017) FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone* 100:62-68.
27. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, Mohammadi M, Baum M. (2009) FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 297:F282-291.
28. Martin A, David V, Quarles LD. (2012) Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 92:131-155.
29. Vervloet M. (2019) Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol* 15:109-120.
30. Chang A, Laszik ZG. (2021) The kidney. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds) *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, 10th edn. Elsevier, China, pp 895-952.
31. Mitchell T, Kumar P, Reddy T, Wood KD, Knight J, Assimos DG, Holmes RP. (2019) Dietary oxalate and kidney stone formation. *Am J Physiol Renal Physiol* 316:F409-F413.

5

สรีรวิทยา ของกระดูก

- หน้าที่ของกระดูก
- องค์ประกอบของกระดูก
 - องค์ประกอบอินทรีย์ (organic component)
 - องค์ประกอบอนินทรีย์ (inorganic component)
- กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก
- กระบวนการปรับแต่งกระดูก
 - ระยะเริ่มต้น
 - ระยะสลายกระดูก
 - ระยะสร้างกระดูก
- มวลกระดูกและมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass)
- ตัวอย่างโรคของกระดูก
 - โรคกระดูกเปราะ
 - โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)
 - โรคกระดูกหนา (osteopetrosis)

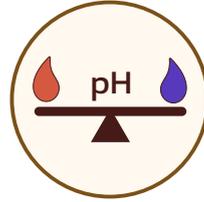
ตามความเข้าใจของคนทั่วไป กระดูกเปรียบเสมือนธนาคารแคลเซียมของร่างกาย และเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เป็นโครงร่างให้แก่กล้ามเนื้อใช้ในการยึดเกาะ ทำให้ร่างกายสามารถเคลื่อนไหว หยิบจับสิ่งของต่าง ๆ ได้ แต่กระดูกยังมีความสำคัญอื่น ๆ ซ่อนอยู่อีกมาก ซึ่งจะกล่าวในเนื้อหาของบทนี้



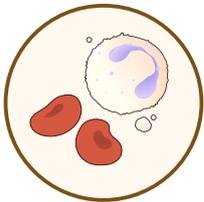
ค้ำจุนร่างกาย
เป็นจุดเกาะของกล้ามเนื้อ



สะสม และปล่อย
แคลเซียมให้ร่างกาย



ควบคุมสมดุล
กรด-เบสในร่างกาย



ผลิตเซลล์
เม็ดเลือดต่าง ๆ



สร้างฮอร์โมน



รูปที่ 5-1
หน้าที่การทำงานของกระดูก
(ภาพวาดโดย
น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย
และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

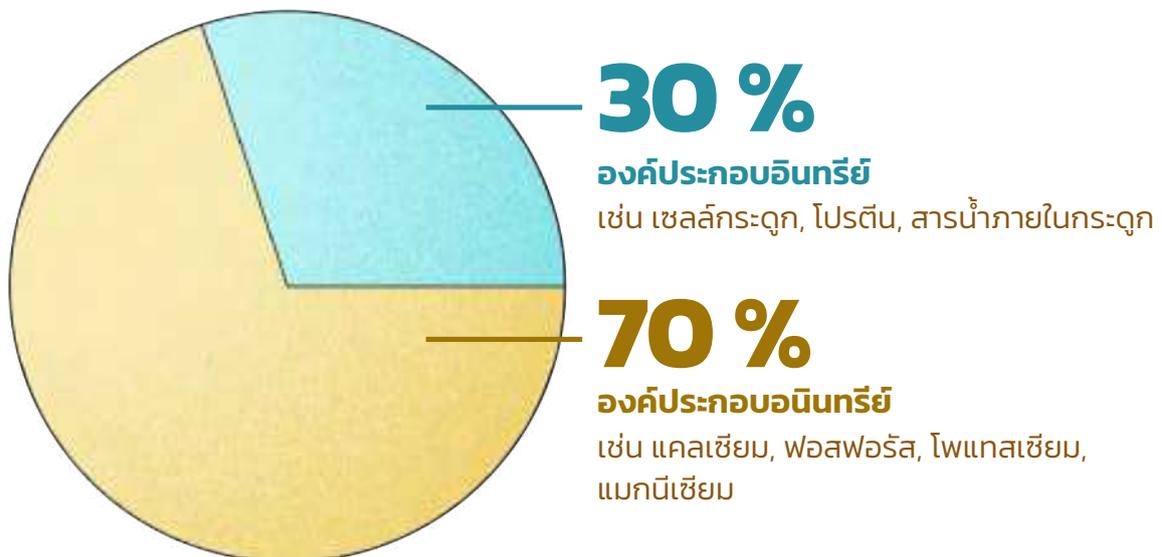
1. หน้าที่ของกระดูก

กระดูกเป็นเนื้อเยื่อแข็งและทำหน้าที่เป็นโครงร่างให้แก่ร่างกาย แต่แท้จริงแล้วกระดูกมีหน้าที่หลายอย่าง (รูปที่ 5-1) ดังนี้

1. กระดูกทำหน้าที่เป็นโครงร่างค้ำจุนของร่างกาย ทำให้ร่างกายสามารถตั้งตรงได้ เป็นจุดยึดเกาะของกล้ามเนื้อต่าง ๆ การมีจุดเกาะที่กระดูกทำให้กล้ามเนื้อสามารถหดและคลายตัวได้ หยิบจับสิ่งของ หรือกิจกรรมการทำงานของร่างกายได้ [1, 2]
2. กระดูกทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมของร่างกาย ประมาณร้อยละ 99 ของแคลเซียมในร่างกายเก็บสะสมอยู่ในกระดูก และจะถูกดึงออกมาใช้เมื่อร่างกายต้องการแคลเซียมมากขึ้น หรือได้รับอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ
3. กระดูกทำหน้าที่เป็นแหล่งผลิตเซลล์เม็ดเลือดต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด เซลล์เหล่านี้อาศัยอยู่ในช่องภายในกระดูกที่เรียกว่าโพรงไขกระดูก (bone marrow cavity) เพื่อแบ่งตัวและพัฒนาให้สมบูรณ์ ก่อนที่จะปลดปล่อยออกสู่กระแสเลือด

4. กระดูกทำหน้าที่ควบคุมสมดุลกรด-เบสในร่างกาย เมื่อร่างกายมีภาวะกรดแบบเมแทบอลิก กระดูกจะปลดปล่อยคาร์บอเนต (carbonate) ออกสู่กระแสเลือดเพื่อลดความเป็นกรดของเลือด ซึ่งการปลดปล่อยคาร์บอเนตทำให้กระดูกปลดปล่อยแคลเซียมไปพร้อม ๆ กัน [3, 4]
5. กระดูกเป็นแหล่งผลิตฮอร์โมน เช่น ออสทีโอแคลซิน (osteocalcin) สร้างจากเซลล์ออสทีโอ بلاสต์ในกระดูก ทำหน้าที่ช่วยในกระบวนการสะสมแร่ (mineralization) ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (fibroblast growth factor-23; FGF-23) เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากออสทีโอไซต์และออสทีโอ بلاสต์ในกระดูก ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลฟอสเฟตรวมไปจนถึงแคลเซียม [5-9]

2. องค์ประกอบของกระดูก



รูปที่ 5-2 องค์ประกอบของกระดูก แบ่งเป็น 2 ส่วนคือ องค์ประกอบอนินทรีย์ ประมาณร้อยละ 70 ของน้ำหนักกระดูก ประกอบด้วยแร่ธาตุต่าง ๆ ที่สะสมในกระดูก องค์ประกอบอินทรีย์ ประมาณร้อยละ 30 ประกอบไปด้วย เซลล์กระดูก โปรตีน และสารน้ำภายในกระดูก (ภาพวาดโดย น.ส.จิตตภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีองค์ประกอบทั้งสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์อย่างแคลเซียม นอกจากนี้โครงสร้างที่มีลักษณะเป็นเปลือกแข็งและที่บดด้านนอกของกระดูกแล้ว ความแข็งแรงของกระดูกยังเกิดขึ้นจากองค์ประกอบภายในกระดูกอีกด้วย ซึ่งเกิดจากการผสมผสานทั้งส่วนที่เป็นแร่ธาตุและส่วนที่เป็นโปรตีน ทำให้กระดูกมีทั้งความแข็งแรงและความยืดหยุ่น และทนต่อการอัด (compression) โดยทั่วไป องค์ประกอบของกระดูกสามารถแบ่งออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ ๆ (รูปที่ 5-2) คือ องค์ประกอบอินทรีย์ (organic component) มีสัดส่วนประมาณร้อยละ 30 ประกอบไปด้วยเซลล์กระดูก โปรตีน และสารน้ำภายในกระดูก องค์ประกอบอนินทรีย์ (inorganic component) ประมาณร้อยละ 70 ของน้ำหนักกระดูก ประกอบด้วยแร่ธาตุต่าง ๆ ที่สะสมในกระดูก เช่น แคลเซียม ฟอสฟอรัส โปแทสเซียม แมกนีเซียม [1, 2, 10]

2.1 องค์ประกอบอินทรีย์ (organic component)

2.1.1 เซลล์กระดูก

กระดูกสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามลักษณะโครงสร้างภายในคือ กระดูกเนื้อแน่น (compact bone) เป็นกระดูกที่ทำหน้าที่เป็นเปลือกภายนอก มีลักษณะเนื้อแน่นเป็นจุดยึดเกาะของกล้ามเนื้อต่าง ๆ และกระดูกเนื้อโปร่ง (cancellous bone, spongy bone หรือ trabecular bone) เป็นกระดูกที่มีลักษณะเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ อยู่ภายในโพรงกระดูกถัดเข้ามาจากกระดูกเนื้อแน่น ทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมแคลเซียมให้แก่ร่างกายและสร้างเม็ดเลือดต่าง ๆ ในกระดูกชั้นเดียวกันอาจมีทั้งกระดูกเนื้อแน่นและกระดูกเนื้อโปร่งเป็นองค์ประกอบอยู่ก็ได้ เช่น บริเวณส่วนหัวของกระดูกต้นขา ในกระดูกแต่ละชั้นมีเซลล์กระดูกหลายชนิดที่ทำหน้าที่แตกต่างกัน เซลล์กระดูกเจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิด 2 กลุ่มด้วยกัน ได้แก่

1. กลุ่มที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (mesenchymal stem cell)

คือสายเซลล์ต้นกำเนิดที่จะเจริญต่อไปเป็นเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลายชนิด เช่น เซลล์ไขมัน (adipocyte), เซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte), ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast), เซลล์สร้างกล้ามเนื้อ (myoblast) เซลล์กระดูกที่กำเนิดจากสายนี้ได้แก่ ออสติโอเบลาสต์, ออสติโอไซต์ (osteocyte) และเซลล์คลุมผิวกระดูก (bone-lining cell)

2. กลุ่มที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell)

คือสายเซลล์ต้นกำเนิดที่จะเจริญต่อไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ เซลล์กระดูกที่เจริญจากสายนี้คือ ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) [1]

เซลล์กระดูกที่สำคัญที่ทำงานประสานกันในกระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก (bone modeling) และกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) ไม่ว่าจะเป็น ออสติโอเบลาสต์ ออสติโอไซต์ ออสติโอคลาสต์ โดยเซลล์แต่ละชนิดมีหน้าที่ ดังนี้

ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast)

ออสติโอเบลาสต์เป็นเซลล์ที่เจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดกระดูก (osteoprogenitor cell) มีรูปร่างแบนไปจนถึงทรงลูกบาศก์เรียงชิดติดกันเป็นแผ่นคล้ายเยื่อบุผิว (รูปที่ 5-3) พบทั่วไปบริเวณผิวของกระดูก ทั้งบริเวณเยื่อบุโพรงกระดูก (endosteum) และบนกระดูกเนื้อโปร่ง ออสติโอเบลาสต์เป็นเซลล์ที่สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ โดยขึ้นกับสถานะการทำงานของเซลล์ในขณะนั้น หากเซลล์ได้รับการกระตุ้นให้สร้างเนื้อกระดูกใหม่ เซลล์จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้ใหญ่ขึ้นเป็นทรงลูกบาศก์ หากเซลล์อยู่ในระยะพักจะมีการปรับเปลี่ยนรูปร่างไปเป็นรูปร่างแบน เรียวยาว ปกคลุมบนผิวกระดูก เรียกเซลล์ในระยะนี้ว่าเซลล์

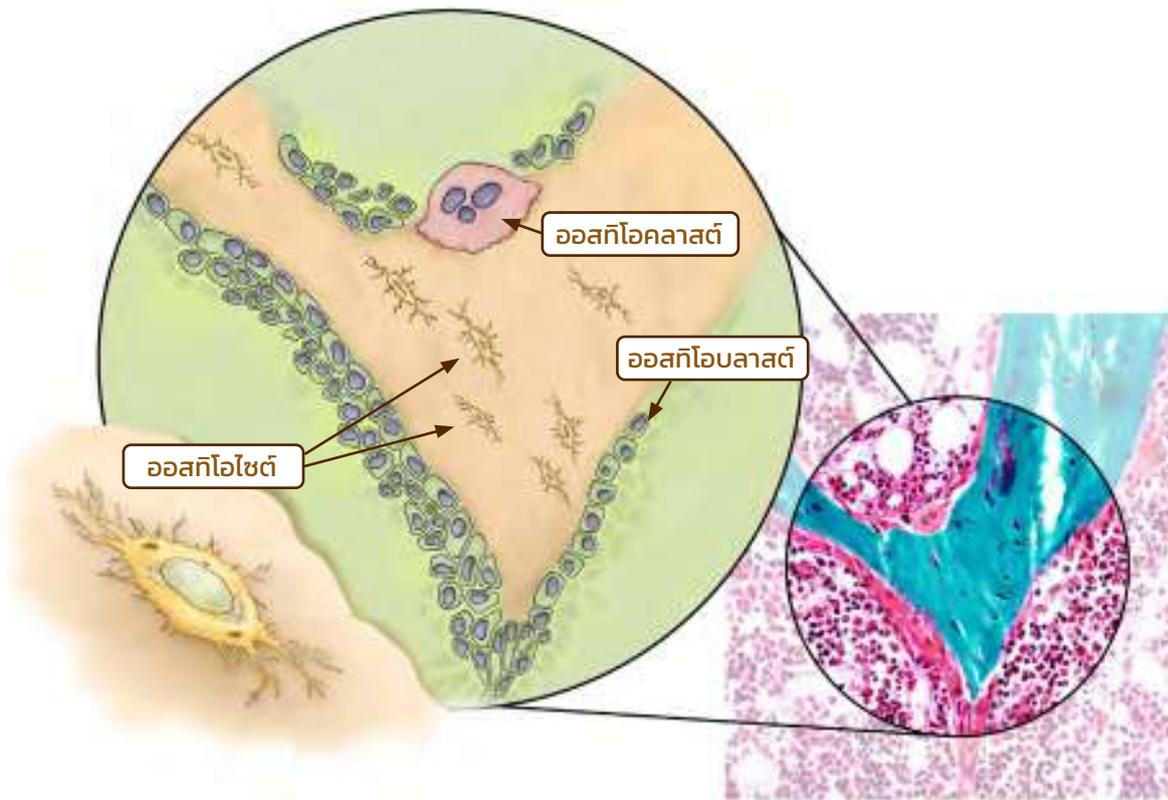


รูปที่ 5-3 รูปวาดอย่างง่าย แสดงรูปร่างของออสติโอ بلاสต์ (ภาพวาดโดย น.ส. จุฑาทภา เกียรติศิริชัย)

รอบเซลล์ ในช่วงแรกจะยังไม่มีการสะสมผลึกแคลเซียมมาสะสมในเมทริกซ์ เรียกว่า ออสติออยด์ (osteoid) ในเวลาต่อมา ออสติออยด์จะค่อย ๆ สะสมแคลเซียมและแร่ต่าง ๆ ในรูปของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์จนกลายเป็นกระดูกที่มีความแข็ง ส่วนออสติโอ بلاสต์ที่เจริญเต็มที่ จะฝังอยู่ภายในช่องเล็ก ๆ ในกระดูก เรียกเซลล์ในระยะนี้ว่าออสติโอไซต์ [14]

ออสติโอไซต์ (osteocyte)

ในบรรดาเซลล์ที่เป็นองค์ประกอบของกระดูก ออสติโอไซต์เป็นเซลล์ที่มีจำนวนมากที่สุด โดยมีสัดส่วนมากถึงร้อยละ 90 ออสติโอไซต์ คือ ออสติโอ بلاสต์ระยะโตเต็มที่และไม่สามารถแบ่งเซลล์ได้อีกต่อไป เซลล์ดังกล่าวจะฝังตัวอยู่ภายในช่องเล็ก ๆ ที่เรียกว่า ลาคูนา (lacuna) ช่องนี้มีขนาดประมาณ 15–20 ไมโครเมตร ล้อมรอบด้วยเนื้อกระดูกแข็ง ช่องว่างระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์และผนังของ ลาคูนา เรียกว่า ช่องว่างรอบเซลล์ (pericytoplasmic space) ในช่องว่างนั้นบรรจุสารน้ำนอกเซลล์ของกระดูก ออสติโอไซต์ที่อยู่ภายใน ลาคูนา มีรูปร่างเป็นแหกและมีแขนงเล็ก ๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของไซโทพลาซึมยื่นเป็นรัศมีออกไปรอบ ๆ เซลล์ (รูปที่ 5-4) แทรกเข้าไปในเนื้อกระดูกตามช่องเล็ก ๆ ที่เรียกว่า คานาlikuไล (canaliculi) แขนงของออสติโอไซต์ที่อยู่ชิดติดกันจะมีการสร้างแกปจังก์ชัน (gap junction) ซึ่งเป็นช่องเพื่อใช้ในการขนส่งไอออนและสารโมเลกุลขนาดเล็กระหว่างเซลล์ข้างเคียง หน้าที่สำคัญของออสติโอไซต์คือการตรวจวัดแรงเชิงกล (mechanosensor) ที่กระทำต่อกระดูก ระหว่างที่ ทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน เช่น เดิน กระโดด วิ่งออกกำลังกาย และแปลงแรงเชิงกล ให้เป็นสัญญาณส่งไปยังออสติโอ بلاสต์และออสติโอ คลาสต์ ให้เกิดกระบวนการปรับแต่งกระดูกตามมา จึงถือได้ว่าออสติโอไซต์เป็นเซลล์สำคัญในการเริ่มต้นกระบวนการปรับแต่งกระดูก [1, 15]



รูปที่ 5-4 ภาพถ่ายเนื้อเยื่อกระดูกของหนูทดลองที่ย้อมด้วยสีโกลด์เนอร์ ไทรโครมและรูปวาดอย่างง่าย แสดงตำแหน่งของเซลล์ต่าง ๆ ในกระดูก ออสทีโอ بلاสต์เป็นเซลล์ที่เกาะที่ผิวกระดูกของกระดูก ออสทีโอไซต์ฝังตัวอยู่ในเนื้อกระดูก มีรูปร่างเป็นแฉกและมีแขนงเล็ก ๆ ของไซโทพลาซึมยื่นเป็นรัศมีออกไปรอบ ๆ เซลล์แทรกเข้าไปในเนื้อกระดูก และออสทีโอคลาสต์เป็นเซลล์ขนาดใหญ่ มีหลายนิวเคลียส มักพบที่ผิวกระดูกในจุดที่มีการสลายกระดูก

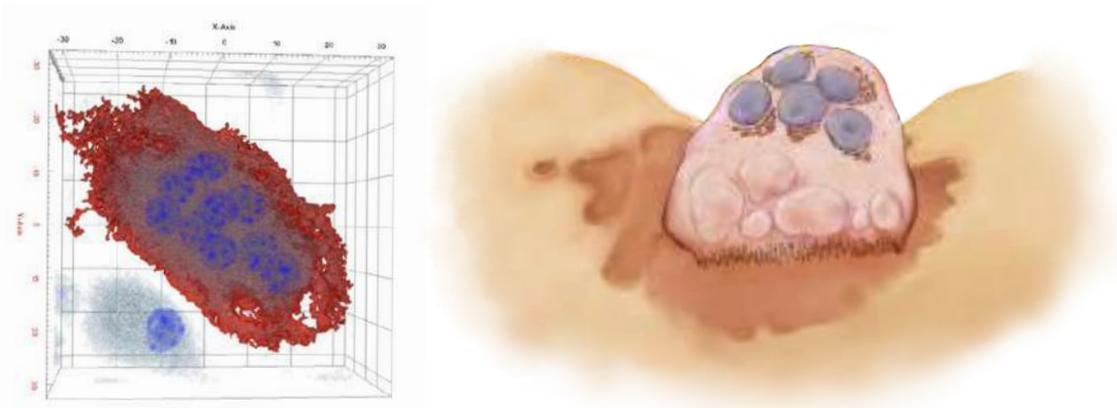
(ภาพถ่ายได้รับอนุญาตจาก ดร. กฤษ. กฤตทิพย์ จันทรไพแสง)

(ภาพวาดโดย น.ส. อู๋ตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

ออสทีโอคลาสต์ (osteoclast)

ออสทีโอคลาสต์ เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่หลักในการสลายกระดูก ถึงแม้ว่าออสทีโอ بلاสต์และออสทีโอไซต์จะเจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ แต่ออสทีโอคลาสต์แตกต่างออกไป ออสทีโอคลาสต์เป็นเซลล์ที่เจริญมาจากตระกูลเม็ดเลือด (hematopoietic lineage) ซึ่งอยู่ในสายพัฒนาการเดียวกันกับโมโนไซต์ (monocyte) และแมโครเฟจ (macrophage) เริ่มต้นจากกระบวนการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ทำให้เซลล์ตั้งต้นออสทีโอคลาสต์เปลี่ยนสภาพเป็นออสทีโอคลาสต์ระยะที่ทำงานได้ การเปลี่ยนสภาพรวมถึงการกระตุ้นการทำงานของออสทีโอคลาสต์ อยู่ภายใต้การควบคุมของออสทีโอ بلاสต์ผ่านไซโทไคน์ที่ออสทีโอ بلاสต์หลั่งออกมา เช่น macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) ใช้กระตุ้นให้ออสทีโอคลาสต์ มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนสภาพ หรือโปรตีน receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) ที่หลั่งออกมาเพื่อกระตุ้นให้ออสทีโอคลาสต์สลายกระดูก ออสทีโอคลาสต์เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ เส้นผ่านศูนย์กลางราว 100 ไมโครเมตร มีหลายนิวเคลียสภายในไซโทพลาซึมมีถุงไลโซโซมซึ่งบรรจุเอนไซม์หลายชนิด เช่น คาเทปซินเค (cathepsin K), คอลลาจีเนส (collagenase) และเจลาทีเนส (gelatinase) [1] เอนไซม์เหล่านี้จะถูกปล่อยออกมาเพื่อสลายกระดูก บริเวณที่ออสทีโอคลาสต์กำลังสลาย

กระดูกจะมีลักษณะเป็นแอ่งตื้น ๆ ซึ่งออสติโอคลาสต์จะยึดติดกับผิวกระดูกบริเวณนั้น เพื่อจำกัดพื้นที่ของการสลายกระดูกให้เกิดขึ้นเฉพาะพื้นที่ที่ออสติโอคลาสต์ปกคลุมอยู่ แอ่งที่ออสติโอคลาสต์อาศัยอยู่ในขณะกำลังทำงานเรียกว่า แอ่งฮาวชิพ (Howship's lacuna) หรือหลุมสลายกระดูก (resorption pit) [14, 16, 17] (รูปที่ 5-5)



รูปที่ 5-5 (ซ้าย) รูปถ่ายออสติโอคลาสต์ด้วยเครื่องโฮโลโทโมกราฟี (holotomography) ซึ่งเป็นกล้องที่สามารถสร้างภาพสามมิติ ใช้ศึกษาการทำงานของเซลล์ขณะยังมีชีวิต ในรูปแสดงให้เห็นว่าออสติโอคลาสต์เป็นเซลล์ที่มีหลายนิวเคลียส สีแดงคือไซโทพลาซึมของออสติโอคลาสต์ สีน้ำเงินคือนิวเคลียสของเซลล์; (ขวา) รูปวาดแสดงรูปร่างของออสติโอคลาสต์ ซึ่งเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีหลายนิวเคลียส ออสติโอคลาสต์ที่กำลังสลายกระดูกจะยึดติดกับผิวกระดูกอยู่ในแอ่งตื้น ๆ เรียกว่า หลุมสลายกระดูกหรือแอ่งฮาวชิพ (ภาพถ่ายได้รับอนุญาตจาก ดร.รัชนิวรรณ เอี่ยมลากะ) (ภาพวาดโดย น.ส.จิตตภา เกียรติศิริชัย)

2.1.2 โพรตีนของกระดูก

นอกจากเซลล์กระดูกแล้ว โพรตีนยังเป็นองค์ประกอบสำคัญของเมทริกซ์กระดูก ทำหน้าที่เป็นกรอบโครงร่างทางกายวิภาคของกระดูก ล้อมเซลล์กระดูกให้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง และเป็นหนึ่งในองค์ประกอบที่ทำให้กระดูกมีความแข็งแรง โพรตีนที่เป็นองค์ประกอบในกระดูกมีหลายชนิด แต่ละชนิดก็มีบทบาทแตกต่างกันในการควบคุมการทำงานของกระดูก โดยสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ คอลลาเจน และโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจน

1. คอลลาเจน

คอลลาเจนเป็นชนิดของโปรตีนที่มีสัดส่วนมากที่สุดในกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งคอลลาเจนชนิดที่ 1 โดยมีสัดส่วนราวร้อยละ 90 ของโปรตีนในกระดูก นอกจากนี้ยังมีคอลลาเจนประเภทอื่นที่พบรองลงมา คือ คอลลาเจนชนิดที่ 3 และชนิดที่ 5 ซึ่งอาจมีส่วนทำให้เส้นใยคอลลาเจนมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยปกติแล้วกระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูกเป็นกระบวนการแทนที่โครงเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยสามารถแบ่งกระบวนการดังกล่าวออกเป็น 2 แบบ กระบวนการแบบแรก คือ อินทราเมมเบรานัส ออสซิฟิเคชัน (intramembranous ossification) ซึ่งเป็นกระบวนการสร้างกระดูกโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ พัฒนาไปเป็นออสติโอบลาสต์ซึ่งสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 ได้โดยตรง การสร้างกระดูกด้วยวิธีนี้สามารถพบได้ในกระดูกไหปลาร้า (clavicles) กะโหลก และกระดูกแบนของใบหน้า

กระบวนการแบบที่สอง คือ กระบวนการสร้างกระดูกแบบเอนโดคอนดรอล ออสซิฟิเคชัน (endochondral ossification) การสร้างกระดูกแบบนี้จะมีการสร้างกระดูกอ่อนเป็นเค้าโครงในเบื้องต้น ซึ่งกระดูกอ่อนมีคอลลาเจนชนิดที่ 2 และ 11 เป็นองค์ประกอบอยู่มาก โดยสร้างมาจากเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) ในเวลาต่อมาจึงมีการสร้างกระดูกเข้ามาแทนที่บริเวณที่เคยเป็นกระดูกอ่อน มีออสติโอ بلاสต์เคลื่อนที่เข้ามา แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและพัฒนาจนเจริญเต็มที่จนสามารถสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 ได้ มีการสะสมผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์จนกลายเป็นกระดูกในที่สุด การสร้างกระดูกด้วยกลไกนี้สามารถพบได้ตามกระดูกยาวของร่างกาย เช่น กระดูกต้นขา (femur) และกระดูกแข้ง (tibia) [14]

2. โปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจน

โปรตีนกลุ่มนี้มีสัดส่วนราว 10–15% ของโปรตีนทั้งหมดในกระดูก เช่น โพรทีโอไกลแคน (proteoglycan) ออสติโอแคลซิน (osteoclastin) ออสติโอพอนทิน (osteopontin) และออสติโอเนกทิน (osteonectin) โปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่หลากหลาย เช่น เป็นตัวประสานระหว่างเมทริกซ์ของกระดูกกับเซลล์กระดูก ควบคุมกระบวนการสะสมแร่ (mineralization) ตัวอย่างคือ โปรตีนออสติโอแคลซินและออสติโอพอนทินทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสะสมแร่ในกระดูก ส่วนออสติโอเนกทินและออสติโอแคลซินทำหน้าที่ควบคุมการจัดเรียงตัวของเส้นใยคอลลาเจนในกระดูก รวมไปถึงควบคุมการสร้างผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ ส่วนโปรตีนโพรทีโอไกลแคนช่วยในการรักษาโครงสร้างของเมทริกซ์ของกระดูก แม้จะไม่ได้มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์กระดูกโดยตรง แต่เชื่อว่าโพรทีโอไกลแคนสามารถควบคุมการแบ่งเซลล์ และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์กระดูกได้ด้วย เนื่องจากโปรตีนชนิดนี้มีคุณสมบัติในการจับกับโกรทแฟกเตอร์ (growth factor) ต่าง ๆ ที่อยู่นอกเซลล์ได้ด้วย ซึ่งการจับกันดังกล่าวช่วยให้โกรทแฟกเตอร์สามารถออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในบริเวณนั้นได้ต่อเนื่องยาวนานมากขึ้น [14]

2.2 องค์ประกอบอนินทรีย์ (inorganic component)

เมื่อกล่าวถึงแร่ธาตุในกระดูกซึ่งเป็นสารอนินทรีย์ มักเข้าใจกันว่ามีเพียงแคลเซียมเท่านั้นที่เป็นแร่ธาตุในกระดูก ถึงแม้ร้อยละ 99 ของแคลเซียมในร่างกายจะเก็บสะสมอยู่ที่กระดูก แต่ในกระดูกไม่ได้มีเพียงแคลเซียมเท่านั้นที่เป็นองค์ประกอบอนินทรีย์ ที่จริงแล้วในกระดูกมีแคลเซียมเป็นแร่ธาตุหลักโดยมีสัดส่วนอยู่ไม่เกินร้อยละ 40 ของมวลแร่ธาตุในกระดูก จับฟอสเฟตเป็นผลึกในรูปไฮดรอกซีแอพาไทต์ สูตรเคมีคือ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ขนาดของผลึกแต่ละชั้นมีความยาวและความกว้างประมาณ 40×10 นาโนเมตร หนาประมาณ 1–3 นาโนเมตร โดยสัดส่วนระหว่างน้ำหนักของแคลเซียมต่อฟอสเฟตอยู่ที่ประมาณ 1.3–2.0 นอกจากแคลเซียมแล้ว ภายในกระดูกยังมีแร่ธาตุอื่น ๆ ซึ่งถือเป็นสารอนินทรีย์ที่เป็นองค์ประกอบด้วย เช่น แมกนีเซียม โซเดียม โพแทสเซียม คาร์บอนเนต แต่แร่ธาตุเหล่านี้ไม่ได้จับเป็นผลึกที่มีรูปร่างแน่ชัด เชื่อว่าอาจแทรกตัวผสมอยู่ในผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ [10, 14, 17]

โดยสรุปแล้วความแข็งแรงของกระดูกนั้นขึ้นกับหลายปัจจัยทั้งรูปร่างของกระดูก สัดส่วนขององค์ประกอบอินทรีย์และอนินทรีย์ในกระดูก และชีวฟิสิกส์ขององค์ประกอบในกระดูก เช่น การเชื่อมโยงข้าม (cross-linkage) และการจัดเรียงตัวของคอลลาเจน และการจัดเรียงตัวของผลึกแร่ธาตุในกระดูก [18, 19] ปรกติแล้วคอลลาเจนจะมีการจัดเรียงตัวและมีการเชื่อมโยงข้ามอย่างเป็นระเบียบ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดคุณภาพและความแข็งแรงของกระดูก ปัจจุบันมีหลายเทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์การจัดเรียงตัวของคอลลาเจนในกระดูก อย่างการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning electron microscope; SEM) ในการศึกษาโครงสร้างเส้นใยคอลลาเจนและความเป็นระเบียบในการจัดเรียงตัว หรือวิเคราะห์การตัดเรียงตัวของคอลลาเจนด้วยเทคนิค small-angle และ wide-angle X-ray scattering (SAXS/WAXS) ซึ่งเป็นเทคนิคที่วัดการกระเจิงของรังสีเอกซ์ที่มุมแคบและมุมกว้างเพื่อศึกษาลักษณะโครงสร้างระดับนาโนในตัวอย่างชีวภาพ ผู้นิพนธ์เป็นหนึ่งในคณะวิจัยที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและความแข็งแรงของกระดูกในหนูความดันเลือดสูงชนิดเกิดขึ้นได้เอง ซึ่งได้ใช้เทคนิค SAXS/WAXS ที่ต่อกับเครื่องกำเนิดแสงซินโครตรอน (synchrotron) ในการวิเคราะห์กระดูก พบว่าการจัดเรียงตัวของคอลลาเจนในกระดูกที่ได้จากหนูความดันเลือดสูงมีลักษณะไม่เป็นระเบียบและผลึกของแร่ธาตุในกระดูกมีปริมาณน้อยกว่ากลุ่มหนูความดันเลือดปรกติ [20] นอกจากนี้ โปรตีนออสทีโอแคลซินที่สร้างจากออสทีโอ بلاสต์ ก็มีบทบาทสำคัญในการเสริมการทำงานของคอลลาเจน การศึกษาในหนูพร่องออสทีโอแคลซินจากการน็อกเอาต์ (osteocalcin knockout mice) พบว่าออสทีโอแคลซินเป็นโปรตีนที่จำเป็นสำหรับการจัดเรียงตัวของผลึกแอฟาไทต์ให้ขนานกับเส้นใยคอลลาเจน [21] ความผิดปกติในการจัดเรียงตัวของคอลลาเจนจึงส่งผลต่อความแข็งแรงของกระดูก ดังพบในโรคกระดูกเปราะ โรคกระดูกพรุน โรคเบาหวาน เป็นต้น [19, 22, 23]

3. กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก

การสร้างกระดูกเริ่มขึ้นตั้งแต่เป็นทารกอยู่ในครรภ์มารดาและดำเนินต่อเนื่องถึงวัยรุ่น จนกระทั่งกระดูกเจริญเต็มที่ โดยปรกติแล้วกระดูกเจริญเติบโตด้วย 2 กระบวนการ คือ เอนโดคอนดรอล ออสซิฟิเคชัน (endochondral ossification) และอินทราเมมเบรานัส ออสซิฟิเคชัน (intramembranous ossification) การสร้างกระดูกใหม่จึงใช้ทั้ง 2 กระบวนการนี้ร่วมกัน ดังนั้นเราอาจเรียกรวมทั้ง 2 กระบวนการว่าเป็น “กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก” ซึ่งเป็นกระบวนการสร้างกระดูกโดยไม่ผูกติดกับกระบวนการสลายกระดูก แต่ต้องมีตัวแบบ (model) ให้เกิดเป็นโครงหรือรูปร่างกระดูกที่เหมาะสม กล่าวคือ เป็นการสร้างกระดูกที่ไม่จำเป็นต้องมีกระบวนการสลายกระดูกนำมาก่อนดังเช่นที่พบใน “กระบวนการปรับแต่งกระดูก” กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูกจะเด่นชัดในเด็กจนถึงวัยรุ่น ส่วนในวัยผู้ใหญ่ที่กระดูกเจริญเต็มที่แล้ว กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูกจะทำงานลดลง แต่จะมีกระบวนการปรับแต่งกระดูกเข้ามาทำหน้าที่แทนเพื่อปรับแต่งกระดูกต่อเนื่องไปตลอดชีวิต [14, 24] กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูกมีรายละเอียด ดังนี้

1. เอนโดคอนดรอล ออสซิฟิเคชัน (endochondral ossification)

เอนโดคอนดรอล ออสซิฟิเคชัน เป็นกระบวนการสร้างกระดูกที่ใช้กระดูกอ่อนเป็นแกนในการสร้าง พบในการสร้างกระดูกทรงยาว (ได้แก่ แขนและขา) กระดูกซี่โครง เริ่มต้นจากเซลล์ในชั้นเมโซเดิร์ม (mesodermal cell) แบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วและรวมกลุ่มกันหนาแน่นเป็นแท่งรูปร่างยาวเรียกว่าคาร์ทีลิจ แอนลาเจน (cartilage anlagen) ในระยะที่เซลล์มีเซนไคม์แบ่งตัวนี้มีการแสดงออกของโปรตีนแคดฮีรีน (cadherin) และทีนาสซินซี (tenascin C) มากขึ้น ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่มที่ช่วยในการจับยึดของเซลล์ ทำให้เซลล์มีเซนไคม์สามารถจับกันเป็นก้อนแน่นได้ พื้นที่ตรงกลางของก้อนจะพบว่าเซลล์มีเซนไคม์เหล่านี้มีการแบ่งตัวและเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์กระดูกอ่อนอ่อนวัย (chondroblast) เซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) และเซลล์จะเปลี่ยนแปลงมีขนาดใหญ่ขึ้น และสามารถสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 2 ได้พื้นที่นี้เรียกว่าออสซิฟิเคชันเซ็นเตอร์แบบปฐมภูมิ (primary ossification center) ซึ่งเป็นจุดตั้งต้นของการสร้างกระดูก เซลล์กระดูกอ่อนในบริเวณนี้สามารถผลิตโปรตีนที่กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดเรียกว่า วาสคูลา เอนโดทีเลียล โกรทแฟกเตอร์ (vascular endothelial growth factor; VEGF) กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดเข้าไปเลี้ยงและเป็นช่องทางให้เซลล์ตั้งต้นของกระดูกและเซลล์เม็ดเลือดเดินทางเข้าไปอยู่บริเวณนั้น จากนั้นเซลล์กระดูกอ่อนใน primary ossification center จะเริ่มตายแบบอะพอปโทซิส (apoptosis) และมีการสะสมแคลเซียมบริเวณลำกระดูกยาว (diaphysis) [24–26]

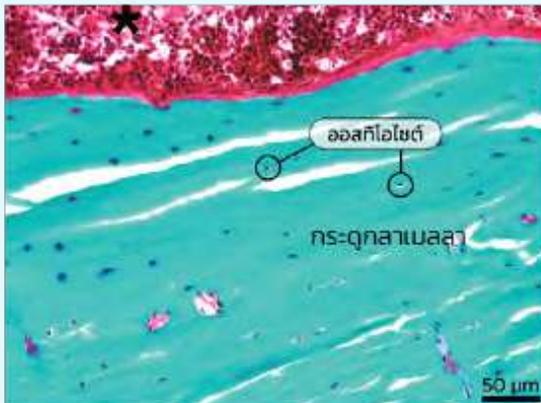
การพัฒนาของ primary ossification center เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นราวเดือนที่ 3 ของการตั้งครรภ์ จากนั้นหลังคลอดจึงจะเริ่มมีออสซิฟิเคชันเซ็นเตอร์แบบทุติยภูมิ (secondary ossification center) บริเวณส่วนปลายทั้งสองด้านของกระดูก (epiphysis) ซึ่งมีกระบวนการคล้ายกับแบบปฐมภูมิคือ อาศัยการตายของเซลล์กระดูกอ่อนจากนั้นแทนที่ด้วยกระดูก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกระดูกเนื้อโปร่ง รอยต่อระหว่างก้านกระดูกและส่วนปลายของกระดูกจะมีโครงสร้างที่เป็นแผ่นบาง ๆ คั่นกลาง เรียกว่า เอพิไฟซีลเพลท (epiphyseal plate) หรือ โกรทเพลท (growth plate) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่มีหน้าที่ทำให้กระดูกเจริญในทางยาว ประกอบไปด้วยเซลล์กระดูกอ่อนระยะต่าง ๆ เรียงตัวเป็นชั้น ซึ่งเซลล์กระดูกอ่อนที่เจริญเติบโตจนถึงระยะสุดท้ายจะเกิดการตายและถูกแทนที่ด้วยหลอดเลือดและออสทีโอบลาสต์ที่จะค่อย ๆ สร้างกระดูกให้ยาวและมีการสะสมแคลเซียมในเวลาต่อมา

2. อินทราเมมเบรานัส ออสซิฟิเคชัน (intramembranous ossification)

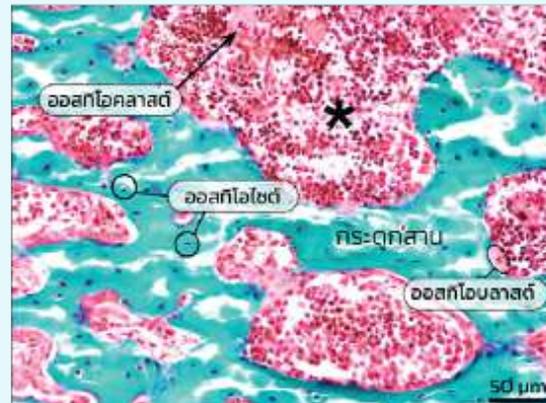
กระบวนการอินทราเมมเบรานัส ออสซิฟิเคชัน มักพบในกระดูกแบน เช่น กระดูกไหปลาร้า ขากรรไกรล่าง กะโหลก เกิดขึ้นโดยออสทีโอบลาสต์ทำหน้าที่ในการสร้างเนื้อกระดูก โดยไม่ต้องอาศัยกระดูกอ่อนเป็นตัวแบบในการสร้าง กระบวนการเกิดขึ้นโดยเซลล์มีเซนไคม์ (mesenchymal cell) เจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็นออสทีโอบลาสต์ ซึ่งสร้างโปรตีนคอลลาเจนอันเป็นองค์ประกอบสำคัญของเนื้อกระดูก ในกระดูกที่ยังเจริญไม่เต็มที่นี้เส้นใยคอลลาเจนจะมีลักษณะหยาก และจัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบหรือเรียกว่ากระดูกสาน (woven bone) จากนั้นจึงมีแคลเซียมฟอสเฟตมาสะสมจนกลายเป็นกระดูกสมบูรณ์ในที่สุด [14, 24]

ในทารกแรกเกิดการสร้างกระดูกจะยังไม่สมบูรณ์ จึงมีกระดูกที่เป็นกระดูกสันจำนวนมาก แต่เมื่ออายุมากขึ้นกระดูกสันเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนไปเป็นกระดูกลามেলা (lamella bone) ซึ่งมีมัดของคอลลาเจนในกระดูกจะมีการจัดเรียงตัวเป็นระเบียบมากกว่ากระดูกสัน (รูปที่ 5-6)

กระดูกลามেলা (lamella bone)



กระดูกสาน (woven bone)

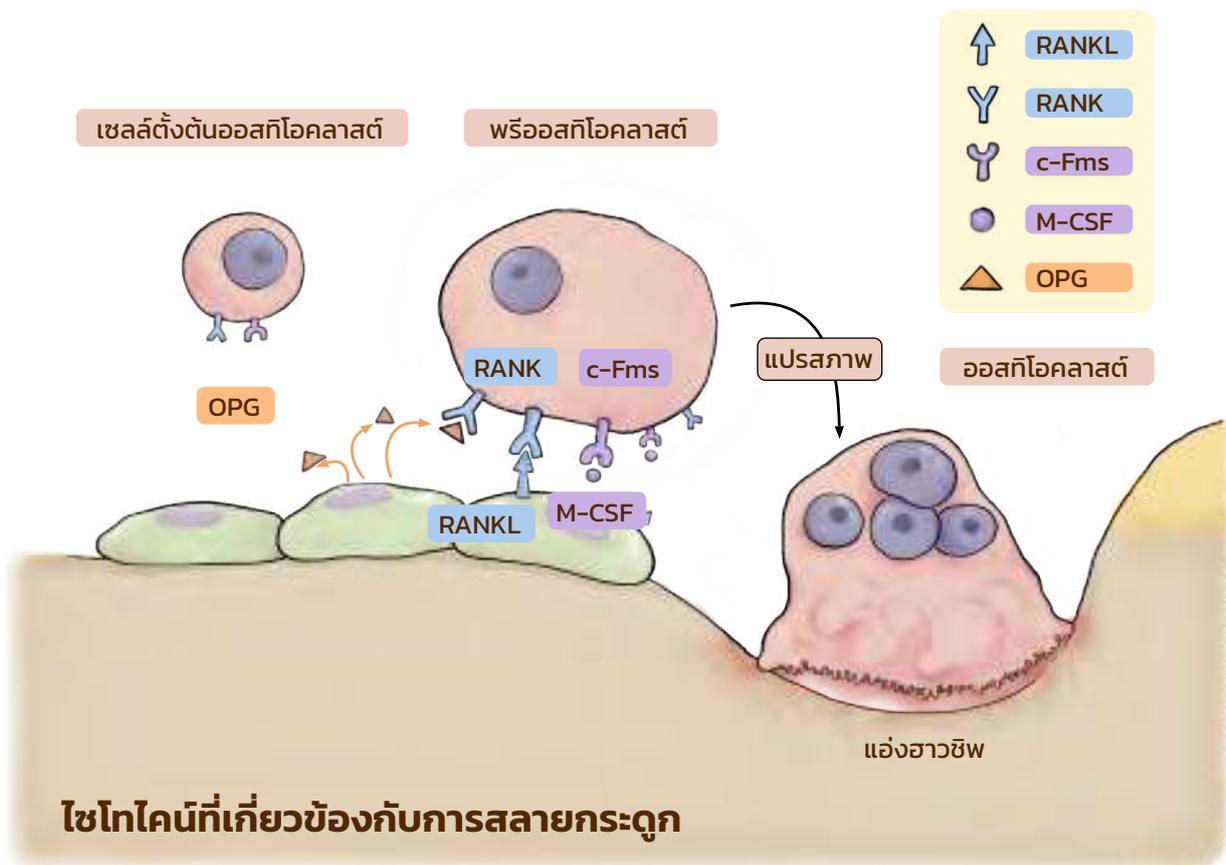


รูปที่ 5-6 ลักษณะทางจุลกายวิภาคของเนื้อเยื่อกระดูกจากหมุดทดลอง ย้อมด้วยสีโกลด์เนอร์ ไทรโครม แสดงให้เห็นลักษณะของกระดูกลามেলা (lamella bone) และกระดูกสาน (woven bone) รวมถึงเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในกระดูก ได้แก่ ออสติโอคลาสต์ ออสติโอไซต์ และออสติโอคลาสต์ซึ่งแทรกตัวอยู่ร่วมกับเซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่น ๆ ในโพรงไขกระดูก (*) สเกลบาร์ความยาวเท่ากับ 50 ไมโครเมตร (ภาพถ่ายโดย ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี และ น.ส.พรไพลิน อุปนันท์)

แม้ว่ากระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูกจะเด่นชัดในวัยเด็กจนถึงวัยรุ่นและเชื่อกันว่าการออกกำลังกายตั้งแต่วัยเด็ก จะช่วยเพิ่มมวลกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่งานวิจัยที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากการออกกำลังกายในวัยเด็กจนถึงวัยรุ่นนั้นยังให้ข้อสรุปไม่ชัดเจน [27, 28] จากการรวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาการออกกำลังกายในเด็กวัยต่าง ๆ ตั้งแต่อายุ 4-15 ปี พบว่าเด็กที่ออกกำลังกายมีปริมาณแร่ธาตุรวมในกระดูก (total bone mineral content; BMC) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ออกกำลังกายในทุกวัยทั้งก่อนและหลังวัยรุ่น แต่กระดูกเพียงบางชิ้นเท่านั้นที่มีการตอบสนองที่ดีต่อการออกกำลังกาย เช่น กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก ในขณะที่เดียวกันพบว่าความแน่นแร่กระดูกเชิงปริมาตร (volumetric bone mineral density; vBMD) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งชี้ความแข็งแรงของกระดูกอย่างหยาบ ในเด็กทั้งสองกลุ่มกลับไม่แตกต่างกัน [27] แต่การศึกษาของ Gabel และคณะ ในปี 2017 [29] ซึ่งศึกษาความแข็งแรงของกระดูกในเด็กอายุ 8-12 ปี ที่ออกกำลังกายเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ออกกำลังกาย รวมประมาณ 300 คน ด้วย high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) ซึ่งเป็นเครื่องมือวิเคราะห์โครงสร้างกระดูกแบบสามมิติความละเอียดสูง พบว่าในเด็กที่ออกกำลังกายมีมวลของใยกระดูกและพื้นที่กระดูกโดยรวมมากกว่ากลุ่มที่ไม่ออกกำลังกาย ผลการศึกษาที่ให้ข้อสรุปหลากหลายนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากความแตกต่างของแต่ละงานวิจัย เช่น จำนวนและการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย วิธีการในการวัดและประเมินโครงสร้างกระดูก การควบคุมชนิดของอาหาร การกำหนดอายุที่เป็นวัยรุ่น [27, 29] อย่างไรก็ตาม การออกกำลังกายกระตุ้นให้ร่างกายรวมถึงกระดูกแข็งแรงขึ้นในภาพรวมในผู้ใหญ่ที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ความหนาแน่นกระดูกจะสูงกว่าในผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย

4. กระบวนการปรับแต่งกระดูก

แม้ว่ากระดูกจะดูเหมือนเป็นอวัยวะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่แท้จริงแล้วองค์ประกอบภายในกระดูกมีการเปลี่ยนแปลงหมุนเวียนอยู่ตลอดเวลา ดังการสร้างกระดูกด้วยออสติโอบลาสต์ และการสลายกระดูกด้วยออสติโอคลาสต์ ทำให้กระดูกได้รับการปรับแต่งหมุนเวียนตลอดเวลา และตลอดชีวิต กระบวนการที่กล่าวข้างต้นเรียกว่ากระบวนการปรับแต่งกระดูก กระบวนการนี้มีเป้าหมายเพื่อกำจัดเนื้อกระดูกส่วนที่มีความบกพร่องทางด้านโครงสร้างหรือไม่แข็งแรงออกไป และสร้างเนื้อกระดูกใหม่ที่มีความแข็งแรงมาทดแทน วงจรนี้เกิดขึ้นกับกระดูกทุกชิ้นในร่างกายในสัดส่วนที่แตกต่างกัน กระดูกเนื้อแน่นจะถูกปรับแต่งประมาณร้อยละ 4 ต่อปี แต่กระดูกเนื้อโปร่งจะถูกปรับแต่งมากกว่ากระดูกเนื้อแน่นมาก [10, 16]



รูปที่ 5-7 ไซโตไคน์สำคัญที่เกี่ยวข้องในการสลายกระดูก ออสติโอบลาสต์หลั่งไซโตไคน์ receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) เพื่อจับกับตัวรับที่เรียกว่า receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) บนผิวของพรือออสติโอคลาสต์/ออสติโอคลาสต์ และกระตุ้นให้เกิดการสลายกระดูกต่อไป ออสติโอบลาสต์ยังมีการหลั่งโปรตีน osteoprotegerin (OPG) ไปจับกับ RANKL ทำให้การสลายกระดูกลดลง เป็นการสร้างสมดุลของกระบวนการในภาพรวม ป้องกันไม่ให้เกิดการสลายกระดูกมากเกินไป (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎีการ์ วงศ์ดี)

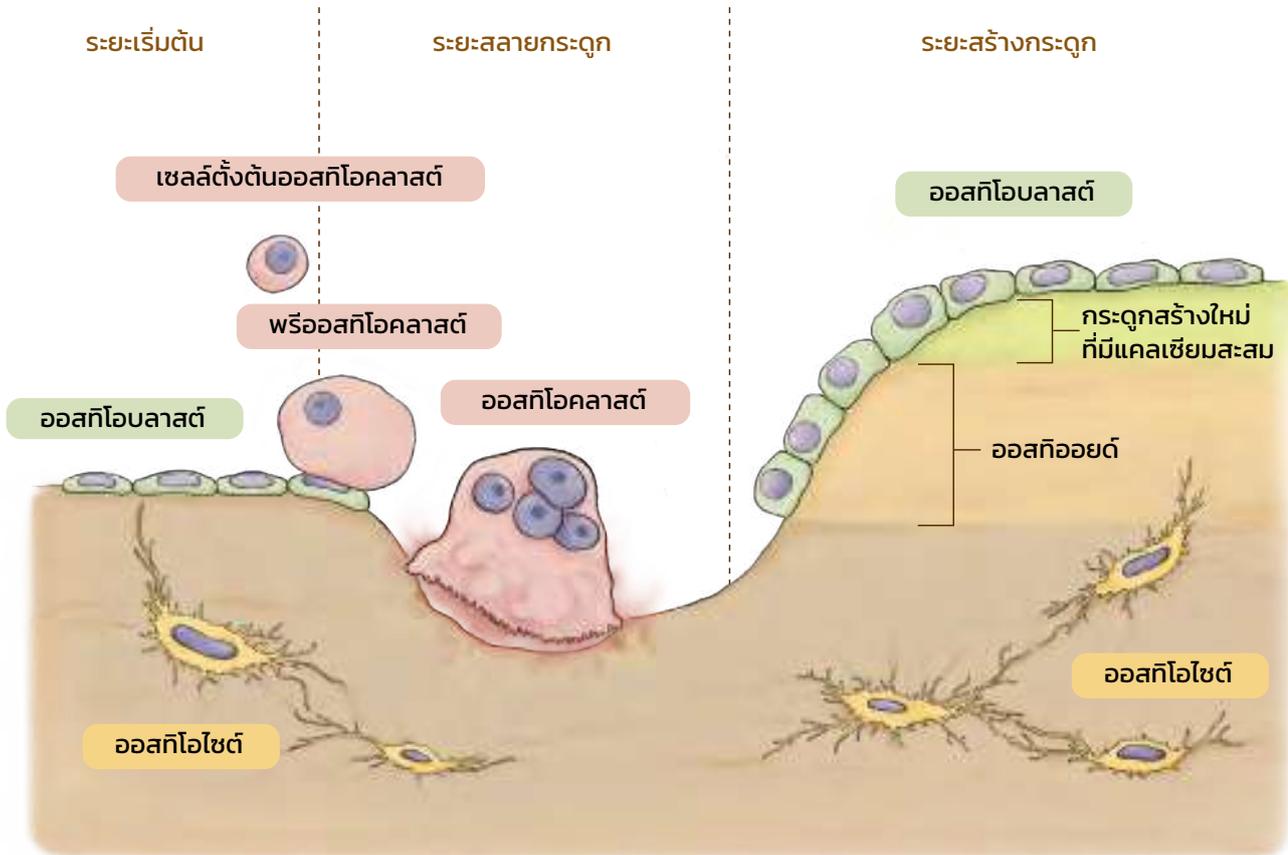
กระบวนการปรับแต่งกระดูกอาศัยการทำงานร่วมกันของเซลล์กระดูกทั้ง 3 ชนิด กล่าวคือ กระดูกที่มีการใช้งาน แรงกระแทกต่าง ๆ สามารถทำให้โครงสร้างระดับจุลกายวิภาคของกระดูกมีความแข็งแรงลดลงหรือมีการแตกหักได้ ออสติโอไซต์จะทำหน้าที่ตรวจวัดแรงเชิงกลที่กระทำต่อกระดูก หากกระดูกบริเวณนั้นเกิดความอ่อนแอ ออสติโอไซต์จะส่งสัญญาณต่อไปยัง ออสติโอเบลาสต์ที่ปกคลุมอยู่ที่ผิวกระดูกให้สร้างสารไซโทไคน์ เช่น M-CSF และ RANKL ซึ่งไซโทไคน์เหล่านี้จะเรียกและกระตุ้นการทำงานของออสติโอคลาสต์ให้สลายกระดูกบริเวณที่เสื่อมสภาพออกไป (รูปที่ 5-7) จากนั้นจึงจะมีการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ที่โครงสร้างแข็งแรงด้วยออสติโอเบลาสต์ [17] กระบวนการปรับแต่งกระดูกสามารถแบ่งออกเป็น 3 ระยะใหญ่ ๆ ได้แก่ ระยะเริ่มต้น (activation phase), ระยะสลายกระดูก (resorption phase), และระยะสร้างกระดูก (formation phase) ดังแสดงในรูปที่ 5-8

4.1 ระยะเริ่มต้น

กระบวนการปรับแต่งกระดูกเริ่มต้นโดยออสติโอไซต์ส่งสัญญาณให้แก่ ออสติโอเบลาสต์ เพื่อเริ่มต้นกระบวนการสลายกระดูก ถึงแม้หน้าที่หลักของออสติโอเบลาสต์คือการสร้างกระดูก อีกบทบาทสำคัญคือการส่งสัญญาณกระตุ้นให้เซลล์ตั้งต้นออสติโอคลาสต์แบ่งตัวและเปลี่ยนสภาพไปเป็นออสติโอคลาสต์ระยะที่ทำงานได้ ไซโทไคน์ที่ออสติโอเบลาสต์หลั่งออกมาได้แก่ M-CSF, อินเทอร์ลิวคิน (interleukin; IL)-1, IL-6 และทูเมอร์ เนโครซิส แฟกเตอร์ แอลฟา (tumor necrosis factor- α ; TNF- α)

4.2 ระยะสลายกระดูก

ออสติโอเบลาสต์มีการแสดงออกของโปรตีน RANKL บนผิวเซลล์ ซึ่งจะแสดงออกมากขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นให้สลายกระดูก ดังการกระตุ้นด้วย PTH ที่ทำให้ RANKL จับกับตัวรับที่เรียกว่า receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ซึ่งอยู่บนผิวของออสติโอคลาสต์ การจับกันจะกระตุ้นให้เซลล์ตั้งต้นออสติโอคลาสต์แบ่งตัวและเปลี่ยนสภาพไปเป็นออสติโอคลาสต์ที่พร้อมทำงาน รวมถึงกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสลายกระดูกอีกด้วย ออสติโอคลาสต์ จะยึดติดกับผิวกระดูกบริเวณหลุมสลายกระดูก จากนั้นปล่อยกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) และเอนไซม์ต่าง ๆ เพื่อสลายองค์ประกอบอินทรีย์ อาทิ คอลลาเจน รวมถึงองค์ประกอบอินทรีย์ เช่น แคลเซียม ฟอสเฟต โดยที่แคลเซียมและฟอสเฟตที่ปลดปล่อยออกจากกระดูกจะแพร่เข้าสู่กระแสเลือดต่อไป อนึ่ง เพื่อป้องกันไม่ให้กระดูกสลายมากเกินไป ออสติโอเบลาสต์จึงมีการสร้างโปรตีนที่เรียกว่า ออสติโอโปรเทจจรีน (osteoprotegerin; OPG) ซึ่งเป็นตัวรับปลอม (decoy receptor) ไปแย่งจับ RANKL แข่งกับ RANK ฉะนั้นถ้าออสติโอเบลาสต์สร้าง OPG มากขึ้นเมื่อเทียบกับ RANKL (เพิ่มอัตราส่วน OPG/RANKL) จะทำให้การสลายกระดูกลดลง เมื่อออสติโอคลาสต์สลายกระดูกเรียบร้อยแล้ว ออสติโอเบลาสต์ระยะตั้งต้นจะเริ่มเคลื่อนเข้ามาแทน ซึ่งอาศัยการกระตุ้นโดยโกรทแฟกเตอร์หลายชนิด เช่น โบน มอร์โฟเจเนติกโปรตีน (bone morphogenetic protein; BMP), FGF-2 และ ทรานส์ฟอร์มมิง โกรท แฟกเตอร์ เบต้า (transforming growth factor; (TGF)- β)



รูปที่ 5-8 กระบวนการปรับแต่งกระดูกแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ (1) *ระยะเริ่มต้น* ออสติโอไซต์ส่งสัญญาณกระตุ้นออสติโอบลาสต์เพื่อเริ่มต้นกระบวนการสลายกระดูกด้วยการหลั่งไซโทไคน์กระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนสภาพของออสติโอคลาสต์ (2) *ระยะสลายกระดูก* ออสติโอคลาสต์ยึดติดบนผิวกระดูกสร้างเป็นหลุมสลายกระดูก หลังกรดและเอนไซม์เพื่อสลายกระดูก (3) *ระยะสร้างกระดูก* ออสติโอบลาสต์เคลื่อนที่เข้ามาแทนออสติโอคลาสต์และเริ่มสร้างกระดูกใหม่ทดแทนพื้นที่เดิม เนื้อกระดูกส่วนที่สร้างใหม่ซึ่งยังไม่มีผลึกแร่ธาตุมาเกาะเรียกว่าออสติออยด์ ต่อมาจะมีผลึกแคลเซียมฟอสเฟตมาเกาะและเปลี่ยนเป็นกระดูกที่สมบูรณ์ต่อไป

(ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิการ์ วงศ์ดี)

4.3 ระยะสร้างกระดูก

เมื่อออสติโอบลาสต์เคลื่อนที่มารวมกันบริเวณหลุมสลายกระดูก ออสติโอบลาสต์ที่เจริญเต็มที่แล้วจะสร้างโปรตีนเมทริกซ์ขึ้นมาทดแทนกระดูกเดิมที่ถูกสลายออกไป ในระยะแรกโปรตีนเมทริกซ์ยังไม่มีผลึกแร่ธาตุมาเกาะเรียกว่าออสติออยด์ ต่อมาจะมีผลึกแคลเซียมฟอสเฟตมาเกาะออสติออยด์ ทำให้เมทริกซ์มีความแข็งมากขึ้นจนเป็นกระดูกที่สมบูรณ์ จากนั้นเซลล์ออสติโอไซต์จะหลั่งสารที่ชื่อว่าสเคลอโรสทิน (sclerostin) ส่งสัญญาณไปยังออสติโอบลาสต์เพื่อหยุดการทำงานและเข้าสู่ระยะพักกลายเป็นเซลล์คลุมผิวกระดูก ในระหว่างนั้นออสติโอบลาสต์ จะหลั่ง OPG เพื่อยับยั้งการทำงานของออสติโอคลาสต์ [17, 30]

ความเข้าใจกลไกการทำงานของเซลล์ในกระดูกและการควบคุมกระบวนการสร้างและสลายกระดูก นำไปสู่ความก้าวหน้าในการพัฒนายาต่าง ๆ มากมายเพื่อรักษาโรคกระดูกพรุน ตัวอย่างเช่น ยาดีโนซูแมบ (denosumab) ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จับกับ RANKL ทำให้ยับยั้งการสลายกระดูก [31] หรือยาโรโมโซซูแมบ (romosozumab) พัฒนามาจากโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยับยั้งการทำงานของสเคลอโรสทิน ส่งผลกระตุ้นการทำงานของออสทีโอเบลาสต์ให้มีการสร้างกระดูกมากขึ้น และลดการสลายกระดูก [32,33]

5. มวลกระดูกและมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass)

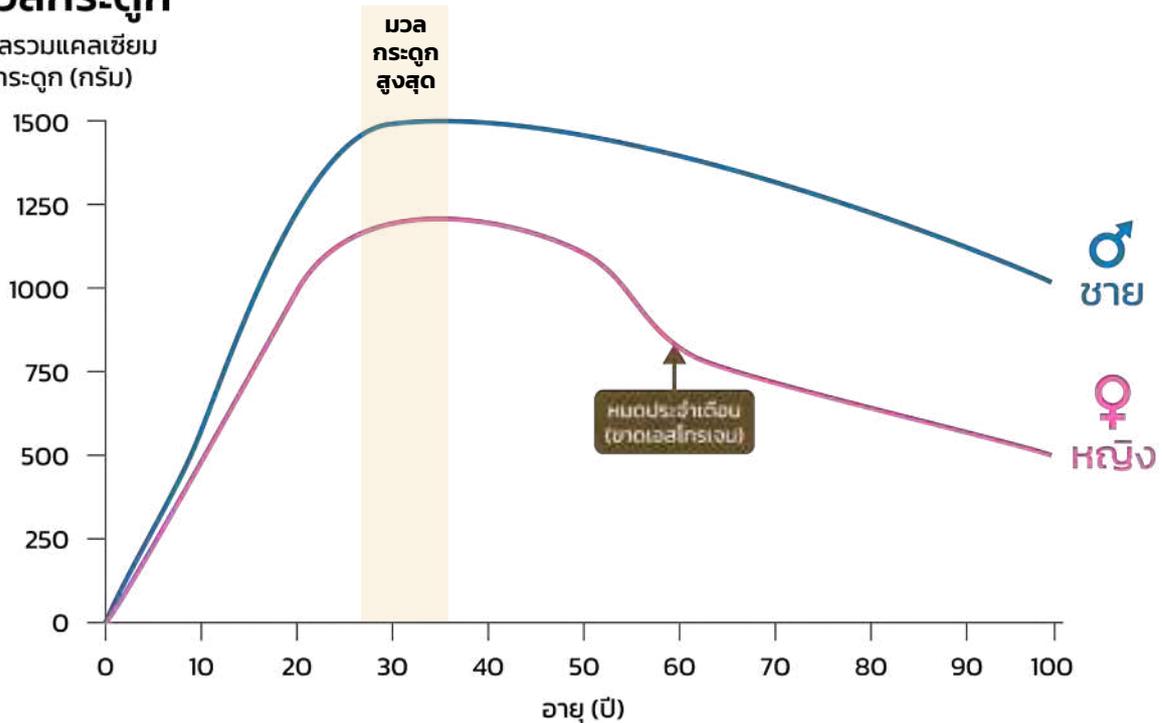
ก่อนจะกล่าวถึงมวลกระดูกสูงสุด จำเป็นต้องทำความเข้าใจเกี่ยวกับมวลกระดูกของมนุษย์ ในเบื้องต้นก่อน คำว่า “มวลกระดูก (bone mass)” หรืออาจรู้จักในอีกชื่อว่า “ความแน่นแร่กระดูก (bone mineral density; BMD)” คือค่าความแน่นของแร่ในกระดูกเพื่อแสดงความแข็งแรงของกระดูกและใช้ตรวจคัดกรองภาวะกระดูกพรุน ซึ่งสะท้อนถึงการสะสมแร่ต่าง ๆ ในกระดูกที่ทำให้กระดูกแข็งแรง มวลกระดูกที่ต่ำกว่าปกติจึงเป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุน การวัดค่าความแน่นแร่กระดูกจะต้องใช้เครื่องมือทางรังสีวิทยาที่เรียกว่าโบนเดนซิโทมิเตอร์ (bone densitometer) ซึ่งมีหลายแบบด้วยกัน แต่ที่นิยมใช้คือแบบที่ใช้รังสีเอกซ์ต่างกันสองระดับในการวัด (dual energy X-ray absorptiometry; DXA) ตำแหน่งที่นิยมตรวจคือ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และบริเวณข้อมือ เนื่องจากบริเวณเหล่านี้เป็นบริเวณที่พบว่ามี การแตกหักของกระดูกจากภาวะกระดูกพรุนได้บ่อย

มวลกระดูกสูงสุด คือ ค่าความแน่นแร่กระดูกที่สูงที่สุดที่พบในช่วงชีวิต ซึ่งแต่ละคนสามารถสะสมได้มากที่สุดแตกต่างกันไปตามปัจจัยหลักที่ควบคุมคือพันธุกรรม [34, 35] โดยปกติแล้วมวลกระดูกของคนเรามีการเปลี่ยนแปลงตลอดช่วงชีวิต ซึ่งการเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกนี้เป็นผลจากความแตกต่างในการสร้างและสลายกระดูก กล่าวคือความแน่นแร่กระดูกจะมีแนวโน้มสูงขึ้นตั้งแต่ทารกแรกคลอดไปจนถึงวัยรุ่น มวลกระดูกที่เพิ่มขึ้นในแต่ละช่วงวัยเป็นผลมาจากการสร้างกระดูกที่มากกว่าการสลายกระดูก ประกอบกับการเจริญของกระดูกในแนวยาวทำให้มีพื้นที่ในการสะสมแคลเซียมได้มากขึ้น เมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ (20–35 ปี) การสร้างและการสลายกระดูกจะเริ่มคงที่ มวลกระดูกที่อยู่ในช่วงวัยนี้จะถือเป็นค่ามวลกระดูกสูงสุด อย่างไรก็ตาม กระดูกแต่ละชิ้นจะเติบโตจนถึงค่ามวลกระดูกสูงสุดที่อายุต่างกัน กล่าวคือกระดูกยาวของร่างกาย เช่น กระดูกแขน กระดูกขา จะมีค่ามวลกระดูกสูงสุดภายในอายุ 20 ปี แต่กระดูกแกนของร่างกาย เช่น กระดูกสันหลัง อาจมีค่ามวลกระดูกสูงสุดได้ตั้งแต่อายุไม่ถึง 20 ปี ไปจนถึงอายุ 35 ปี [36] หลังอายุ 35 ปี มวลกระดูกจะเริ่มลดลงซึ่งเป็นผลมาจากการสร้างกระดูกที่มีน้อยลงนั่นเอง และเมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงวัยหมดประจำเดือน การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) จะเป็นตัวเร่งให้การสลายกระดูกมากขึ้นไม่สมดุลกับการสร้างกระดูกที่ลดลงทำให้ไม่สามารถชดเชยกันได้ทัน ส่งผลให้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกบาง โรคกระดูกพรุน และกระดูกหักมากกว่าคนในวัยหนุ่มสาว ส่วนในผู้ชายนั้นพบภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน

น้อยกว่าผู้หญิง ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากมวลกระดูกสูงสุดในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง (รูปที่ 5-9) [36] เป็นที่ทราบกันดีว่ามวลกระดูกสูงสุดนั้นถูกกำหนดโดยพันธุกรรมของแต่ละคน ส่วนปัจจัยอื่นที่ช่วยกำหนดมวลกระดูกสูงสุดนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่งานวิจัยชี้ให้เห็นว่าการเจริญของกระดูกในทางยาว (หรือความสูงของบุคคล) ไม่ใช่ตัวกำหนดมวลกระดูกสูงสุดโดยตรง ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ช่วยกำหนดด้วยเช่น โปรเจสเตอโรน (progesterone) และไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-2 (FGF-2) ซึ่งสร้างจากเซลล์กระดูกอ่อนและออสทีโอเบลาสต์ [35, 37-41]

มวลกระดูก

มวลรวมแคลเซียม
ในกระดูก (กรัม)



รูปที่ 5-9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกในแต่ละช่วงอายุของเพศชายและเพศหญิง ช่วงอายุที่มีค่ามวลกระดูกมากที่สุด ถือเป็นช่วงอายุที่มีมวลกระดูกสูงสุด ภาวะพร่องฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้มวลกระดูกของเพศหญิงลดลงอย่างรวดเร็วหลังหมดประจำเดือน (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กฤษฎิการ์ วงศ์ดี)

นอกจากปัจจัยด้านพันธุกรรมและฮอร์โมนแล้ว ปัจจัยอีกประการที่น่าจะมีส่วนควบคุมการเจริญของกระดูกในทางยาวก็คือการออกกำลังกาย ซึ่งมีงานวิจัยรายงานว่า การออกกำลังกายสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กระดูกอ่อนและส่งเสริมการสร้างกระดูก [42, 43] อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประเภท ความหนักหน่วงของการออกกำลังกายที่จะช่วยกระตุ้นการเจริญของกระดูกในทางยาวและอาจส่งผลต่อมวลกระดูกสูงสุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก (impact exercise) อย่างการวิ่ง ซึ่งงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการออกกำลังกายในลักษณะดังกล่าวสามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ ในขณะที่การออกกำลังกายแบบแรงกระแทกต่ำอย่างการว่ายน้ำ ส่งผลดีในแง่เพิ่มความยาวของกระดูกและส่วนสูง [48, 49] จึงเป็นไปได้ที่การเจริญของกระดูกในทางยาว (หรือความสูงของบุคคล) อาจเป็นตัวกำหนดขนาดโครงสร้างของกระดูกในเบื้องต้น ประกอบกับการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะช่วยให้เพิ่มการสะสมแคลเซียมที่กระดูกและส่งผลให้เพิ่มมวลกระดูกสูงสุดในระยะยาวได้

6. ตัวอย่างโรคของกระดูก

6.1 โรคกระดูกเปราะ

โรคกระดูกเปราะ (brittle bone disease หรือ osteogenesis imperfecta; OI) เป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่เกิดจากความผิดปกติในการสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 1 ไม่เพียงพอ ทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ต้องมีคอลลาเจนชนิดที่ 1 เป็นองค์ประกอบทำงานผิดปกติ ซึ่งส่วนใหญ่จะพบความบกพร่องในกระดูกเป็นหลัก โดยทำให้กระดูกเปราะและหักง่ายกว่าปกติ แต่นอกจากกระดูกแล้วเนื้อเยื่ออื่นที่มีคอลลาเจนชนิดที่ 1 เป็นองค์ประกอบก็ได้รับผลกระทบด้วยเช่นกัน เช่น ข้อต่อ ตา หู ผิวหนัง และฟัน [50, 51] ตัวอย่างอาการทางคลินิกที่พบคือ รูปร่างเตี้ย ตาขาว เปลี่ยนเป็นสีฟ้า (blue sclerae) หูมีปัญหาในการได้ยิน ข้อต่อหลวม มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน COL1A1 และ COL1A2 ซึ่งถ่ายทอดในรูปแบบของยีนเด่น แต่ก็มียีนที่พบว่าเกิดขึ้นเอง ซึ่งการวินิจฉัยส่วนใหญ่อาศัยการตรวจอาการร่วมกับภาพถ่ายรังสี และยืนยันผลด้วยการส่งตรวจคอลลาเจนจากเนื้อเยื่อและการหาลำดับเบสของดีเอ็นเอ [50, 51] โดยทั่วไปโรคกระดูกเปราะสามารถจำแนกออกเป็น 4 ประเภทด้วยกัน ได้แก่

โรคกระดูกเปราะประเภทที่ 1

เป็นประเภทที่เกิดขึ้นเองหรือถ่ายทอดผ่านยีนเด่น (autosomal dominant) ทำให้สร้างคอลลาเจนได้ลดลง ความผิดปกติที่พบคือกระดูกหัก ตาขาวเป็นเปลี่ยนเป็นสีฟ้า หูมีปัญหาในการได้ยิน ฟันผิครูปร่าง

โรคกระดูกเปราะประเภทที่ 2

เป็นประเภทที่ถ่ายทอดผ่านยีนด้อย (autosomal recessive) ส่วนใหญ่มักจะเสียชีวิตในครรภ์หรือเสียชีวิตหลังคลอดไม่นาน ความผิดปกติที่พบคือกระดูกหักหลายจุดและรุนแรงจนเสียชีวิต

โรคกระดูกเปราะประเภทที่ 3

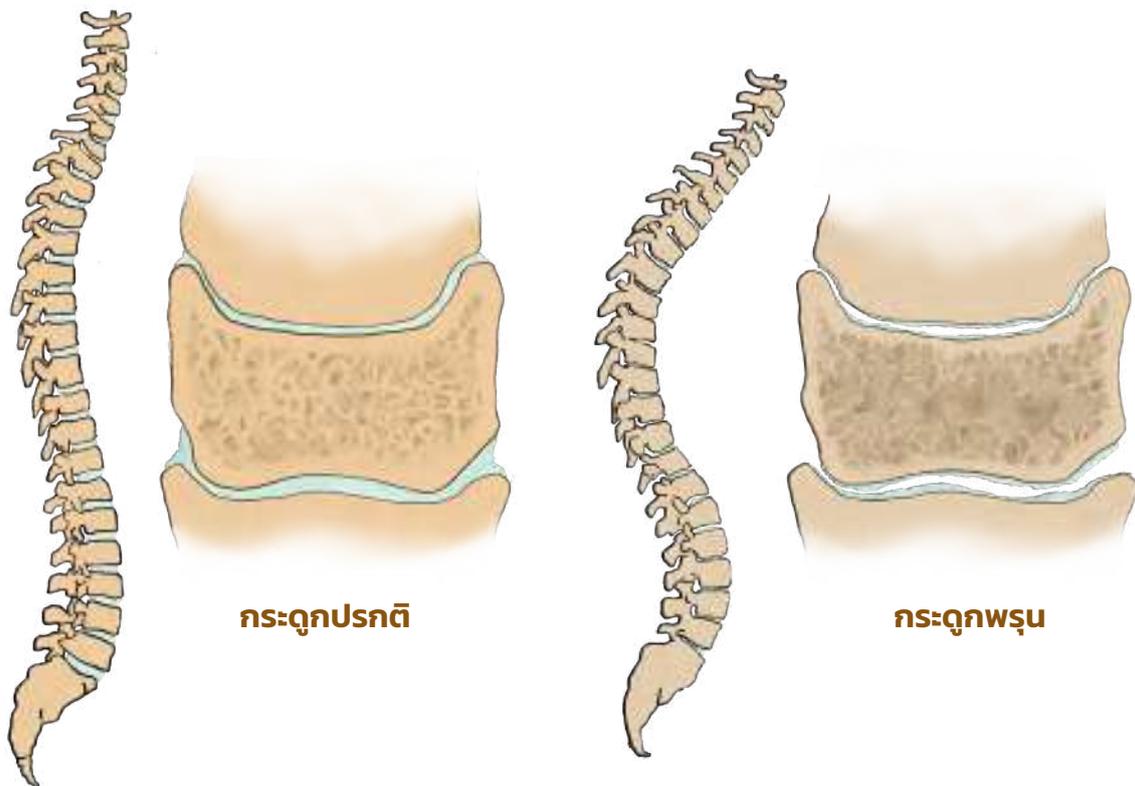
เป็นประเภทที่พบการถ่ายทอดทั้งสองแบบ ส่วนใหญ่เป็นการถ่ายทอดผ่านยีนเด่นประมาณร้อยละ 75 และถ่ายทอดผ่านยีนด้อยร้อยละ 25 ซึ่งโรคกระดูกเปราะประเภทนี้ความผิดปกติหลักมาจากโปรตีนตั้งต้นในการสร้างคอลลาเจน โครงสร้างของคอลลาเจนมีลักษณะเป็นเส้นใยสามเส้นพันกันเป็นเกลียว โรคกระดูกเปราะประเภทที่ 3 เป็นประเภทที่สายคอลลาเจนไม่สามารถพันเกลียวได้อย่างสมบูรณ์ จึงไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงสามารถใช้ชีวิตได้ ความผิดปกติสำคัญที่พบคือ ตัวเตี้ย กระดูกหักหลายจุด กระดูกสันหลังคด ตาขาวเปลี่ยนเป็นสีฟ้า หูมีปัญหาในการได้ยิน

โรคกระดูกเปราะประเภทที่ 4

เป็นประเภทที่ถ่ายทอดผ่านยีนเด่น ความผิดปกติหลักมาจากการพันเกลียวของสายคอลลาเจนไม่แข็งแรง ทำให้ลดทอนประสิทธิภาพการทำงานของคอลลาเจนตามมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้ชีวิตได้ ความผิดปกติสำคัญที่พบคือ ตัวเตี้ย กระดูกหักได้บ้าง และในบางรายฟันอาจมีการสร้างผิครูปร่าง [50, 51]

6.2 โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)

โรคกระดูกพรุน คือ โรคที่มวลกระดูกต่ำทั่วทั้งร่างกาย ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูกส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและหักง่าย [52] อาการทางคลินิกที่สำคัญของผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนคือการเกิดกระดูกหักง่ายกว่าคนปกติ โดยมักเกิดจากการกระแทกหรือการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรง เช่น การล้ม การยกของหนัก หรือจากแรงกระแทกที่คนปกติไม่ควรเกิดกระดูกหัก เป็นต้น โดยส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมักไม่มีอาการใด ๆ จนกระทั่งเกิดกระดูกหัก บริเวณที่พบกระดูกหักได้บ่อย เช่น กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกปลายแขนท่อนนอก (radius) กระดูกต้นขา กระดูกหน้าแข้ง นอกจากมนุษย์แล้ว โรคกระดูกพรุนยังพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมประเภทอื่น เช่น สุนัข แมว ลิง



รูปที่ 5-10 ภาพวาดแสดงรูปร่างของกระดูกสันหลังเปรียบเทียบระหว่างกระดูกของคนปกติ (ซ้าย) และกระดูกของคนเป็นโรคกระดูกพรุน (ขวา) แสดงให้เห็นว่าไขกระดูกของคนที่เป็นโรคกระดูกพรุนนั้นน้อยกว่าในคนปกติ ทำให้เห็นเป็นโพรงช่องว่างภายในกระดูก (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

ประเภทของโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนสามารถจำแนกตามสาเหตุของการเกิดได้ 2 ประเภท คือโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) และโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)

โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ หมายถึง โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติหรือโรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ เช่น โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน โรคกระดูกพรุนในวัยสูงอายุ โรคกระดูกพรุนชนิดไม่ทราบสาเหตุ

โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ หมายถึง โรคกระดูกพรุนที่พบตามหลังจากโรคต่าง ๆ ของผู้ป่วย หมายความว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติหรือมีโรคประจำตัวอยู่ก่อนแล้ว และโรคนั้น ๆ ทำให้เกิดความไม่สมดุลของวงจรการสร้างและสลายกระดูกจนทำให้เกิดกระดูกพรุนตามมา เช่น ภาวะพาราไทรอยด์สูง โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง จากประเภทของโรคกระดูกพรุนข้างต้น โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน และโรคกระดูกพรุนตามอายุเป็นประเภทที่พบได้บ่อย

โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis)

ในผู้หญิงวัยรุ่น แกนไฮโพทาลามัส-ต่อมใต้สมอง-รังไข่ จะเริ่มทำงานประสานกันเพื่อให้เกิดการตกไข่ รังไข่จะทำหน้าที่ในการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ แสดงลักษณะเพศหญิง และยังทำหน้าที่รักษามวลกระดูกโดยยับยั้งกระบวนการสลายกระดูก ทำให้ผู้หญิงสามารถเพิ่มมวลกระดูกได้มากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงจุดที่มีมวลกระดูกสูงสุดในช่วงวัยผู้ใหญ่ราว 30–35 ปี [36] เมื่อผู้หญิงเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน การสร้างเอสโตรเจนจากรังไข่จะลดลงอย่างรวดเร็ว จึงทำให้กระบวนการสลายกระดูกขาดตัวยับยั้ง กระดูกจึงถูกสลายโดยออสติโอคลาสต์อย่างรวดเร็ว ในขณะที่การสร้างกระดูกโดยออสติโอเบลาสต์ก็เกิดน้อยลง ความไม่สมดุลระหว่างการสลายกระดูกและการสร้างกระดูกประกอบกับมวลกระดูกสูงสุดของผู้หญิงนั้นน้อยกว่าผู้ชาย จึงทำให้ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักมากกว่าคนในวัยหนุ่มสาว

โรคกระดูกพรุนตามอายุ (age-related osteoporosis)

โรคกระดูกตามอายุมักหมายถึงโรคกระดูกพรุนที่พบในผู้สูงอายุทั้งชายและหญิง เมื่อก้าวถึงโรคกระดูกพรุน คนส่วนใหญ่มักนึกถึงกระดูกพรุนในผู้หญิงเท่านั้น แต่ผู้ชายก็มีโอกาสเป็นโรคกระดูกพรุนด้วยเช่นกัน ยิ่งอายุมากขึ้นก็มีโอกาสเพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากอายุมักวินิจฉัยในผู้ที่อายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป ราวร้อยละ 50–60 ของผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุนมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เสริมให้เกิดโรค เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยากุ่มสเตียรอยด์ (steroid) มากเกินไป ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะฮอร์โมนเพศต่ำ (hypogonadism) ประกอบกับประสิทธิภาพการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ลดลง เช่น ไตทำงานลดลงตามอายุ ทำให้ร่างกายสร้างวิตามินดีในรูปพร้อมทำงานได้ลดลง รับประทานแคลเซียมน้อยลงร่วมกับการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง ร่างกายตอบสนองต่อเทสโทสเตอโรน (testosterone) และเอสโตรเจนลดลง และออกกำลังกายลดลง ปัจจัยข้างต้นจะเร่งให้เกิดการสลายกระดูกเร็วขึ้น แต่เนื่องจากในช่วงวัยรุ่นจนถึงวัยผู้ใหญ่ ผู้ชายจะมีกระดูกขนาดใหญ่กว่าและมีมวลกระดูกสูงสุดที่มากกว่าผู้หญิง เมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุการสูญเสียมวลกระดูกจะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ไม่รวดเร็วเหมือนในผู้หญิง ผู้ชายจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุนและกระดูกหักน้อยกว่าผู้หญิงที่หมดประจำเดือน

6.3 โรคกระดูกหนา (osteopetrosis)

โรคกระดูกหนาเป็นอีกหนึ่งโรคที่มีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลของกระบวนการปรับแต่งกระดูก เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้ยากที่ทำให้ออสติโอคลาสต์ที่ไม่สามารถหลั่งกรดออกมาสลายกระดูกได้ ทำให้สมดุลในการสร้างและสลายกระดูกผิดปกติไป กล่าวคือกระบวนการสลายกระดูกเกิดขึ้นน้อยกว่าการสร้างกระดูก ทำให้เนื้อกระดูกมีความเปราะและหนากว่าคนปกติ การสลายกระดูกน้อยลงทำให้ปริมาตรโพรงไขกระดูกลดลง การสร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ จึงไม่เพียงพอ เนื่องจากไม่มีที่ให้เซลล์ไขกระดูกและเซลล์ต้นกำเนิดอาศัย ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางตามมา นอกจากนี้ โพรงในกระดูกที่มีไว้เพื่อให้เส้นประสาทหรือหลอดเลือดผ่านกระดูกมักจะมีขนาดเล็กลงจนอาจกดเบียดเส้นประสาทต่าง ๆ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของระบบประสาทตามมา เช่น อาการหูหนวก หรือกล้ามเนื้อใบหน้าเป็นอัมพาต [53]

สรุปแนวคิดหลัก

- กระดูกทำหน้าที่หลายอย่าง เป็นโครงสร้างค้ำจุนของร่างกาย เป็นแหล่งเก็บสะสมแคลเซียม และฟอสเฟต เป็นแหล่งผลิตเม็ดเลือด สร้างฮอร์โมน รวมไปถึงควบคุมสมดุลกรด-เบส ในร่างกาย กระดูกประกอบด้วยองค์ประกอบอินทรีย์ (ร้อยละ 70 ของน้ำหนักกระดูก) ประกอบด้วยแร่ธาตุต่าง ๆ เช่นแคลเซียม ฟอสเฟต แมกนีเซียม โซเดียม โพแทสเซียม เป็นต้น และองค์ประกอบอินทรีย์ (ร้อยละ 30) ประกอบไปด้วยเซลล์กระดูก โปรตีน (เช่น คอลลาเจน โพรทีโอไกลแคน ออสติโอแคลซิน ออสติโอพอนทิน) และสารน้ำนอกเซลล์ของกระดูก
- เซลล์กระดูกเป็นหนึ่งในองค์ประกอบอินทรีย์ของกระดูก เซลล์กระดูกที่สำคัญได้แก่ **(1) ออสติโอบลาสต์** เป็นเซลล์ที่เจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดกระดูก มีรูปร่างแบนไปจนถึงทรงลูกบาศก์เรียงชิดติดกันเป็นแผ่นคล้ายเยื่อหุ้ม ทำหน้าที่สร้างกระดูกรวมถึงเป็นเซลล์ที่ควบคุมกระบวนการปรับแต่งกระดูก **(2) ออสติโอไซต์** คือออสติโอบลาสต์ระยะโตเต็มที่และไม่สามารถแบ่งเซลล์ได้อีกต่อไป มีรูปร่างเป็นแฉกและมีแขนงเล็ก ๆ ของไซโทพลาซึมยื่นเป็นรัศมีออกไปรอบ ๆ เซลล์ ออสติโอไซต์เป็นเซลล์ที่มีจำนวนมากที่สุดในกระดูก (ร้อยละ 90 ของเซลล์กระดูก) ทำหน้าที่ในการตรวจวัดแรงเชิงกลที่กระทำต่อกระดูกและส่งสัญญาณกระตุ้นให้เกิดกระบวนการปรับแต่งกระดูกตามมา **(3) ออสติโอคลาสต์** เป็นเซลล์ขนาดใหญ่มีหลายนิวเคลียส ทำหน้าที่ในการสลายกระดูก
- กระดูกมีการเปลี่ยนแปลงหมุนเวียนอยู่ตลอดเวลาด้วยกระบวนการปรับแต่งกระดูกเพื่อกำจัดเนื้อกระดูกส่วนที่ไม่แข็งแรงออกไปและสร้างเนื้อกระดูกใหม่ที่มีความแข็งแรง

มาทดแทน กระบวนการเริ่มต้นด้วยออสติโอไซต์ตรวจวัดแรงเชิงกลที่กระทำต่อกระดูก ออสติโอไซต์จะส่งสัญญาณต่อไปยังออสติโอคลาสต์ที่ปกคลุมผิวกระดูกให้สร้างไซโทไคน์ M-CSF และ RANKL ซึ่งจะเรียกและกระตุ้นการทำงานของออสติโอคลาสต์ให้สลายกระดูกบริเวณที่เสื่อมสภาพออกไป จากนั้นจึงจะมีการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ที่แข็งแรงโดยออสติโอคลาสต์

- มวลกระดูกหรือความแน่นแร่กระดูก คือมวลหรือค่าความหนาแน่นของแร่ในกระดูกเพื่อแสดงความแข็งแรงของกระดูก ซึ่งสะท้อนถึงการสะสมแร่ต่าง ๆ ในกระดูกที่ทำให้กระดูกแข็งแรง มวลกระดูกที่ต่ำกว่าปกติจึงเป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุน ส่วนมวลกระดูกสูงสุด คือ ค่าความแน่นแร่กระดูกที่สูงที่สุดที่พบในช่วงชีวิต ปัจจัยหลักที่กำหนดมวลกระดูกสูงสุดคือพันธุกรรม ส่วนปัจจัยอื่นดังเช่นการออกกำลังกายอาจช่วยเพิ่มมวลกระดูกได้ แต่ยังไม่ชัดเจนว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกสูงสุดได้ถาวรหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Kierszenbaum AL, Tres LL. Connective tissue. In: Kierszenbaum AL, Tres LL, editors. Histology and cell biology: An introduction to pathology. 3rd ed. USA: Elsevier Saunders; 2012. p. 111-49.
2. Koeppen BM, Stanton BA. Hormonal regulation of calcium and phosphate metabolism. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. Berne & Levy Physiology. 6th ed. Canada: Mosby Elsevier; 2008. p. 696-705.
3. Bushinsky DA. Acid-base imbalance and the skeleton. Eur J Nutr. 2001;40(5):238-44.
4. Lemann J, Jr., Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol. 2003;285(5):F811-32.
5. Khuituan P, Teerapornpantakit J, Wongdee K, Suntornsaratoon P, Konthapakdee N, Sangsaksri J, et al. Fibroblast growth factor-23 abolishes 1,25-dihydroxyvitamin D₃-enhanced duodenal calcium transport in male mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;302(8):E903-13.
6. Khuituan P, Wongdee K, Jantarajit W, Suntornsaratoon P, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Fibroblast growth factor-23 negates 1,25(OH)₂D₃-induced intestinal calcium transport by reducing the transcellular and paracellular calcium fluxes. Arch Biochem Biophys. 2013;536(1):46-52.
7. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;289(6):G1036-42.
8. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(5):276-86.

9. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone*. 2007;40(6):1565-73.
10. Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th ed. USA: Elsevier; 2016. p. 1001-19.
11. Rubinacci A, Villa I, Dondi Benelli F, Borgo E, Ferretti M, Palumbo C, et al. Osteocyte-bone lining cell system at the origin of steady ionic current in damaged amphibian bone. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(4):331-9.
12. Trumbore DC, Heideger WJ, Beach KW. Electrical potential difference across bone membrane. *Calcif Tissue Int*. 1980;32(2):159-68.
13. Wongdee K, Pandaranandaka J, Teerapornpuntakit J, Tudpor K, Thongbunchoo J, Thongon N, et al. Osteoblasts express claudins and tight junction-associated proteins. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(1):79-90.
14. Kierszenbaum AL, Tres LL. Osteogenesis. In: Kierszenbaum AL, Tres LL, editors. *Histology and cell biology: An introduction to pathology*. 3rd ed. USA: Elsevier Saunders; 2012. p. 151–68.
15. Bonewald BF. Osteocytes. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 9th ed. India: Wiley Blackwell; 2019. p. 38–45.
16. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19(5):444-51.
17. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-8.
18. Boskey AL, Wright TM, Blank RD. Collagen and bone strength. *J Bone Miner Res*. 1999;14(3):330-5.
19. Fonseca H, Moreira-Goncalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*. 2014;44(1):37-53.
20. Somsura R, Kamkajon K, Chaimongkolnukul K, Chantip S, Teerapornpuntakit J, Wongdee K, et al. Tissue-specific expression of senescence biomarkers in spontaneously hypertensive rats: evidence of premature aging in hypertension. *PeerJ*. 2023;11:e16300. doi: 10.7717/peerj.16300
21. Moriishi T, Ozasa R, Ishimoto T, Nakano T, Hasegawa T, Miyazaki T, et al. Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. *PLoS Genet*. 2020;16(5):e1008586. doi: 10.1371/journal.pgen.1008586
22. Aoki C, Uto K, Honda K, Kato Y, Oda H. Advanced glycation end products suppress lysyl oxidase and induce bone collagen degradation in a rat model of renal osteodystrophy. *Lab Invest*. 2013;93(11):1170-83.
23. Hammond MA, Gallant MA, Burr DB, Wallace JM. Nanoscale changes in collagen are reflected in physical and mechanical properties of bone at the microscale in diabetic rats. *Bone*. 2014;60:26-32.

24. Karner CM, Hilton MJ. Endochondral ossification. In: Bilezikian JP, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 9th ed. India: Wiley Blackwell; 2019. p. 12–9.
25. Burdan F, Szumilo J, Korobowicz A, Farooquee R, Patel S, Patel A, et al. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(1):5-16.
26. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(1):46-62.
27. Specker BL. Influence of rapid growth on skeletal adaptation to exercise. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2006;6(2):147-53.
28. Vainionpää A, Korpelainen R, Leppäluoto J, Jamsa T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):191-7.
29. Gabel L, Macdonald HM, Nettlefold L, McKay HA. (2017) Physical activity, sedentary time, and bone strength from childhood to early adulthood: A mixed longitudinal HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 32:1525-1536.
30. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2): 201-9.
31. Zhang N, Zhang ZK, Yu Y, Zhuo Z, Zhang G, Zhang BT. Pros and cons of denosumab treatment for osteoporosis and implication for RANKL aptamer therapy. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:325. doi: 10.3389/fcell.2020.00325
32. Fabre S, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Anti-sclerostin antibodies in osteoporosis and other bone diseases. *J Clin Med*. 2020;9(11). doi: 10.3390/jcm9113439
33. Rauner M, Taipaleenmaki H, Tsourdi E, Winter EM. Osteoporosis treatment with anti-sclerostin antibodies-mechanisms of action and clinical application. *J Clin Med*. 2021;10(4). doi: 10.3390/jcm10040787
34. Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1948-57.
35. Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Endochondral bone growth, bone calcium accretion, and bone mineral density: how are they related? *J Physiol Sci*. 2012;62(4):299-307.
36. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int*. 2000;11(12):985-1009.
37. Coffin JD, Florkiewicz RZ, Neumann J, Mort-Hopkins T, Dorn GW, 2nd, Lightfoot P, et al. Abnormal bone growth and selective translational regulation in basic fibroblast growth factor (FGF-2) transgenic mice. *Mol Biol Cell*. 1995;6(12):1861-73.
38. Mayahara H, Ito T, Nagai H, Miyajima H, Tsukuda R, Taketomi S, et al. In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats. *Growth Factors*. 1993;9(1): 73-80.

39. Nagai H, Tsukuda R, Yamasaki H, Mayahara H. Systemic injection of FGF-2 stimulates endocortical bone modelling in SAMP6, a murine model of low turnover osteopenia. *J Vet Med Sci.* 1999;61(8):869-75.
40. Rickard DJ, Iwaniec UT, Evans G, Hefferan TE, Hunter JC, Waters KM, et al. Bone growth and turnover in progesterone receptor knockout mice. *Endocrinology.* 2008;149(5):2383-90.
41. Yao W, Dai W, Shahnazari M, Pham A, Chen Z, Chen H, et al. Inhibition of the progesterone nuclear receptor during the bone linear growth phase increases peak bone mass in female mice. *PLoS One.* 2010;5(7):e11410. doi: 10.1371/journal.pone.0011410
42. Fujimura R, Ashizawa N, Watanabe M, Mukai N, Amagai H, Fukubayashi T, et al. Effect of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers of bone metabolism. *J Bone Miner Res.* 1997;12(4):656-62.
43. Plochocki JH, Riscigno CJ, Garcia M. Functional adaptation of the femoral head to voluntary exercise. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(7):776-81.
44. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. (1993) Factors associated with appendicular bone mass in older women. The study of osteoporotic fractures research group. *Ann Intern Med* 118:657-665.
45. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(12):1814-21.
46. Vainionpaa A, Korpelainen R, Leppaluoto J, Jamsa T. Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):191-7.
47. Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res.* 1994;9(7):1089-96.
48. Swissa-Sivan A, Simkin A, Leichter I, Nyska A, Nyska M, Statter M, et al. Effect of swimming on bone growth and development in young rats. *Bone Miner.* 1989;7(2):91-105.
49. Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, Robinson TL, Brown MD, Marcus R. Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res.* 1995;10(4):586-93.
50. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):R95-R106.
51. Palomo T, Vilaca T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):381-8.
52. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
53. Pillai NR, Aggarwal A, Orchard P. Phenotype-autosomal recessive osteopetrosis. *Bone.* 2022;165:116577. doi: 10.1016/j.bone.2022.116577

6

การควบคุม เมแทบอลิซึม ของแคลเซียม

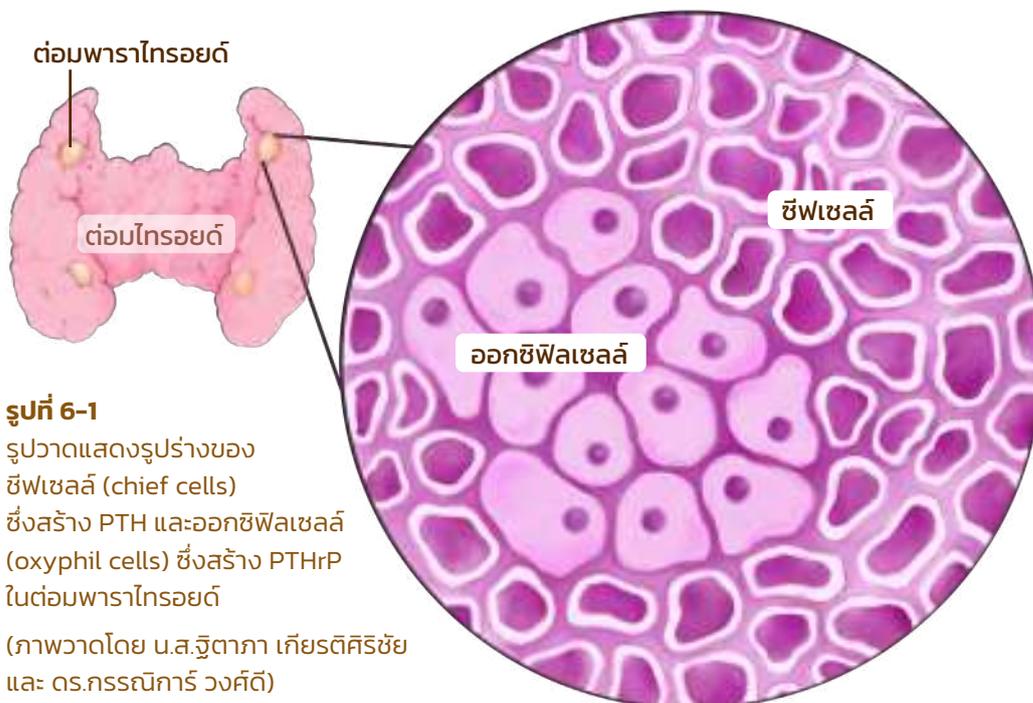
- **การควบคุมด้วยฮอร์โมน (Hormonal control)**
 - พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid hormone; PTH)
 - แคลซิโทรล (calcitriol)
 - แคลซิโทนิน (calcitonin)
 - โพรแลกติน (Prolactin)
และ parathyroid related protein (PTHrP)
 - เอสโตรเจน (Estrogen)
 - ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23)
- **การควบคุมด้วยระบบประสาท (Neural control)**
 - ซีโรโทนิน (Serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine; 5-HT)
 - นิวโรเพปไทด์วาย (Neuropeptide Y)
 - Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

ตามที่กล่าวในบทที่ 2 แคลเซียมกว่าร้อยละ 99 ถูกเก็บสะสมไว้ภายในกระดูกและฟัน ในรูปของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ แคลเซียมส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 1 กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อ และสารน้ำนอกเซลล์ โดยจับกับโปรตีนในพลาสมา เช่น แอลบูมิน การควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมาให้คงที่เป็นจุดที่สำคัญมาก เนื่องจากการทำงานของทุกเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและสมอง จะต้องทำงานภายใต้ภาวะที่มีปริมาณแคลเซียมอย่างเหมาะสม เท่านั้น แคลเซียมที่มีความเข้มข้นสูงมากเกินไปจะทำให้เป็นพิษต่อเซลล์และทำให้เซลล์ตาย ได้ในที่สุดการควบคุมสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกายถูกควบคุมทั้งแบบเฉพาะที่ (local control) แบบทั่วทั้งร่างกาย (systemic control) ผ่านฮอร์โมน ตลอดจนควบคุมผ่านระบบประสาท ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงลักษณะสำคัญของการควบคุมแต่ละแบบ

1. การควบคุมด้วยฮอร์โมน (Hormonal control)

การควบคุมด้วยฮอร์โมนเป็นการควบคุมแบบทั่วทั้งร่างกาย โดยทั่วไปฮอร์โมนหลักที่ควบคุมสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟตมี 3 ตัว ได้แก่ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH), วิตามินดี [ซึ่งมีหลายรูป ในที่นี้หมายถึงรูปพร้อมทำงานคือ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] และแคลซิโทนิน ผ่านการทำงานร่วมกันของลำไส้ ไต และกระดูก

1.1 พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH)



PTH เป็นเปปไทด์ฮอร์โมน สร้างจากต่อมพาราไทรอยด์ซึ่งเป็นต่อมขนาดเล็ก 4 ต่อม ฝังอยู่ทางด้านหลังของต่อมไทรอยด์ ในต่อมพาราไทรอยด์มีซีฟเซลล์ (chief cell) ทำหน้าที่สร้าง PTH และออกซิฟิลเซลล์ (oxyphil cell) ที่สามารถสร้าง parathyroid hormone-related protein (PTHrP) (รูปที่ 6-1) เป้าหมายหลักของการหลั่ง PTH คือเพิ่มระดับแคลเซียมในกระแสเลือด โดยมีอวัยวะเป้าหมายในการออกฤทธิ์คือไตและกระดูก ตัวกระตุ้นหลักที่ทำให้มีการหลั่ง PTH ก็คือ ปริมาณแคลเซียมไอออนในเลือดลดต่ำลง ซึ่งตรวจวัดได้ด้วยตัวรับแคลเซียมหรือ CaSR ที่ผิวของซีฟเซลล์ในต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่ง CaSR จับกับแคลเซียมที่ละลายอยู่ในสารน้ำนอกเซลล์โดยตรง การทำงานมีลักษณะเป็นวงจรป้อนกลับ ยกตัวอย่างเช่น เมื่อตัวรับแคลเซียมตรวจวัดได้ว่าปริมาณแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น จะกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในซีฟเซลล์ให้หลั่ง PTH ลดลง ในทางตรงกันข้ามถ้าหากระดับแคลเซียมในเลือดลดต่ำลง ต่อมพาราไทรอยด์จะหลั่ง PTH ออกมามากขึ้น

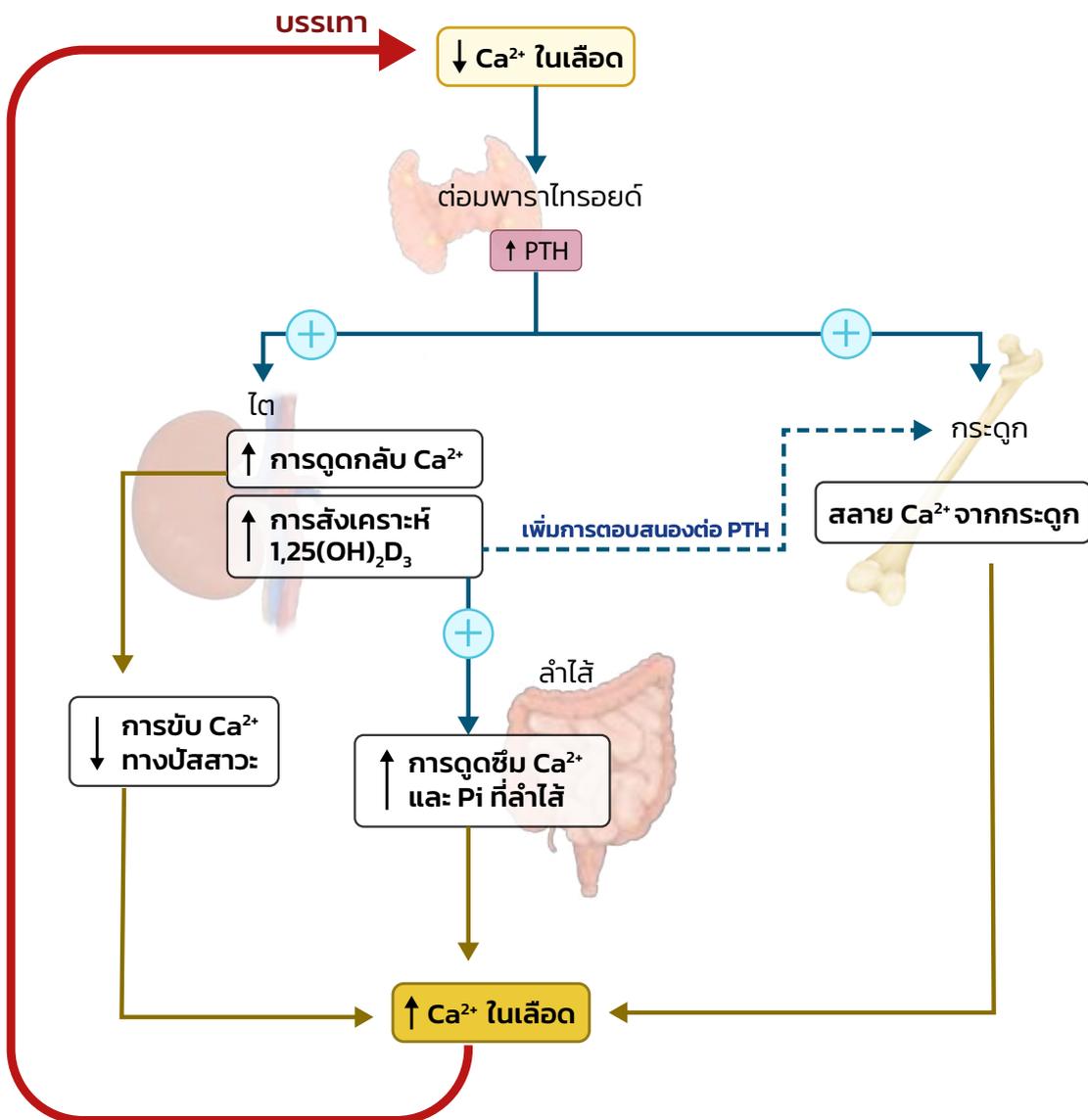
ร่างกายสามารถควบคุมการหลั่ง PTH ได้ ทั้งในรูปแบบที่ตอบสนองรวดเร็วและรูปแบบที่ตอบสนองช้า ในรูปแบบที่ตอบสนองรวดเร็วจำเป็นต้องอาศัยการทำงานของตัวรับแคลเซียมเข้ามามีส่วนช่วย เนื่องจากตัวรับแคลเซียมเป็นตัวรับที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมไอออนนอกเซลล์อย่างมาก การลดลงของแคลเซียมนอกเซลล์เพียงเล็กน้อย (ประมาณ 0.2 มิลลิโมลาร์) สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง PTH เพื่อตอบสนองได้ในช่วงเวลาอันสั้นในหลักนาที [1, 2] ในด้านที่เป็นการตอบสนองแบบช้า ต้องอาศัยการแสดงออกของยีนและสร้าง PTH ออกมาใหม่ [1, 2] PTH ที่หลั่งออกมาจะส่งผ่านกระแสเลือดและไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายหลักคือ ไตและกระดูก (รูปที่ 6-2) โดยจะจับกับตัวรับ PTH (PTH receptor) ซึ่งตัวรับนี้นอกจากจะจับกับ PTH แล้ว ยังสามารถจับกับ PTHrP ได้ด้วย จึงอาจเรียกตัวรับนี้อีกชื่อว่าตัวรับ PTH/PTHrP ซึ่งแสดงออกที่หลอดไตส่วนต้นและส่วนปลาย และออสทีโอเบลาสต์ในกระดูก

ฤทธิ์ของ PTH ที่หลอดไต

เมื่อ PTH จับกับตัวรับ PTH/PTHrP ที่เซลล์เป้าหมายคือเซลล์เยื่อหลอดไต ทำให้เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้น หลอดไตรูปตัวยูส่วนหน้าขาขึ้น และหลอดไตส่วนปลาย ในทางตรงกันข้าม PTH กลับลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต้นและส่วนปลาย ส่งผลให้มีการขับฟอสเฟตทั้งทางปัสสาวะมากขึ้น และฟอสเฟตในเลือดลดต่ำลง ซึ่งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมและฟอสเฟตในลักษณะตรงกันข้ามนี้ เป็นไปเพื่อป้องกันการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตไม่ให้จับกันเป็นผลึก อนึ่ง ในภาวะที่ฟอสเฟตในเลือดลดต่ำลง PTH ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ที่ไมโทคอนเดรียของเซลล์เยื่อหลอดไตส่วนต้น ทำให้เกิดการสร้างวิตามินดีรูปพร้อมทำงานคือ 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ซึ่งช่วยกระตุ้นให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตมากขึ้น

ฤทธิ์ของ PTH ที่กระดูก

เป็นฮอร์โมนที่กระตุ้นให้เกิดวงจรสร้างและสลายกระดูกในผู้ใหญ่ โดยออสติโอเบลาสต์ที่มีการแสดงออกของตัวรับ PTH/PTHrP เป็นหลัก ทำให้ออสติโอเบลาสต์เป็นเซลล์เป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของ PTH จากนั้นออสติโอเบลาสต์จะส่งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของออสติโอคลาสต์เป็นลำดับต่อไปด้วยการหลั่งสารกระตุ้น เช่น M-CSF และ RANKL งานวิจัยทั้งในคนและสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่า หากร่างกายได้รับ PTH โดสต่ำ ๆ เป็นระยะ ๆ ซึ่งเรียกว่า “intermittent PTH” จะช่วยกระตุ้นการพัฒนาของออสติโอเบลาสต์ กระตุ้นการสร้างมวลกระดูกได้ดี [1, 2] ตรงกันข้าม ถ้าได้รับ PTH หรือร่างกายมีระดับ PTH สูงลอยติดต่อกันเป็นเวลานานหลายเดือนจะส่งผลเร่งการสลายกระดูกส่งผลให้มวลกระดูกลดลง



รูปที่ 6-2 แผนภาพแสดงบทบาทของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone; PTH) ในการตอบสนองต่อภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่อง [Ca^{2+} , แคลเซียมไอออน; Pi, ฟอสเฟต; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, แคลซิไทรออล] (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

1.2 แคลซิไทรอล (calcitriol, 1,25-dihydroxycholecalciferol หรือ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)

วิตามินดี เป็นคำที่ใช้เรียกโพรฮอร์โมน (prohormone) หรือฮอร์โมนรูปที่ยังไม่ออกฤทธิ์ ส่วนรูปที่ออกฤทธิ์จะเรียกว่าแคลซิไทรอล ซึ่งอยู่ในกลุ่มสเตียรอยด์ฮอร์โมนและถือเป็นฮอร์โมนสำคัญในการรักษาสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย โดยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมรวมถึงฟอสเฟตจากลำไส้และหลอดไต วิตามินดีที่ใช้ในร่างกายมาจากสองแหล่งด้วยกัน คือ

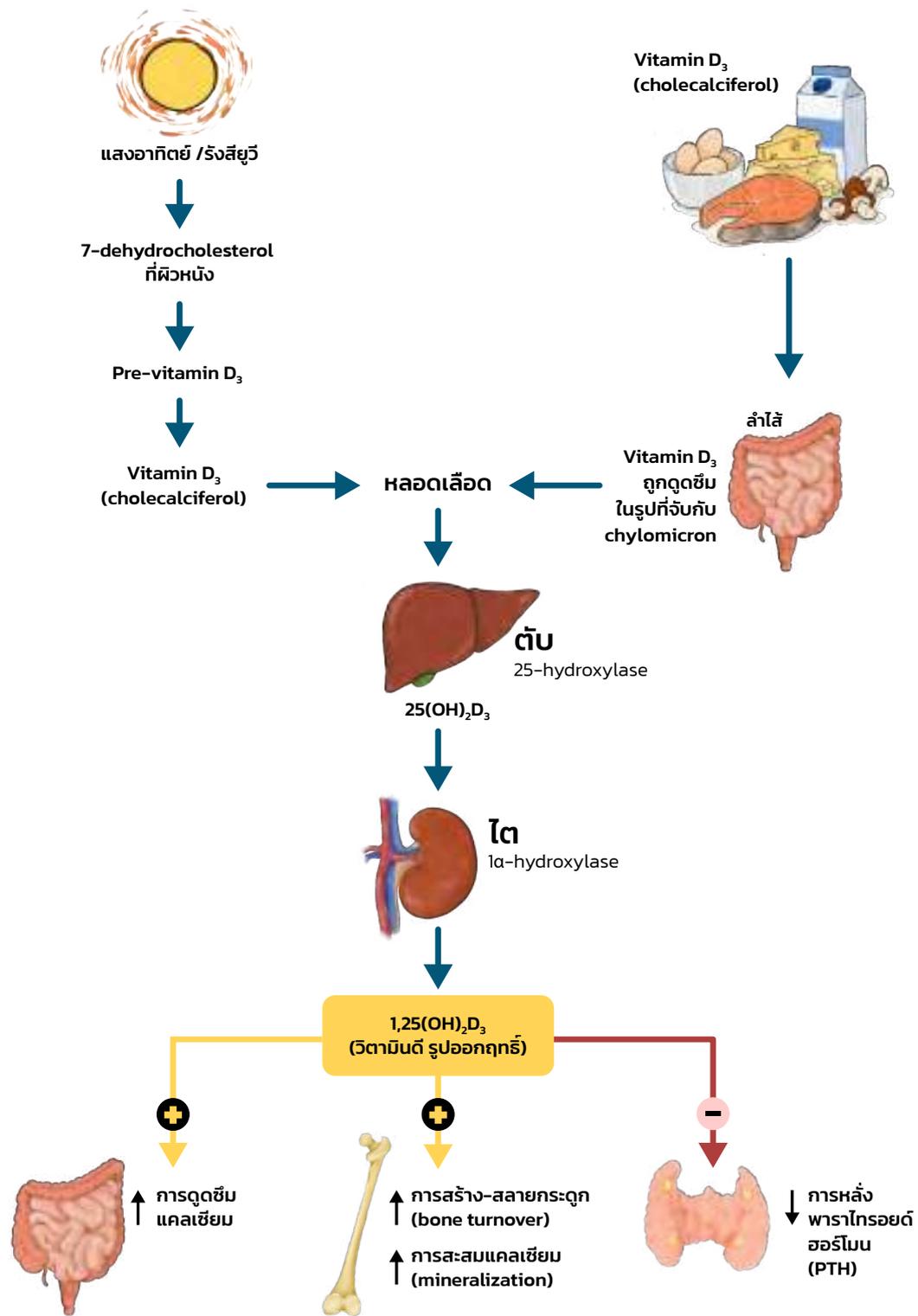
(1) ได้มาจากการสังเคราะห์ที่ไขมันใต้ผิวหนังของร่างกาย โดยอาศัยรังสียูวีบี (UVB) ซึ่งเป็นคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีความยาวคลื่นประมาณ 280–315 นาโนเมตร ในการเปลี่ยนโคเลสเตอรอลชนิด 7-dehydrocholesterol ซึ่งอยู่ในชั้นผิวหนังให้กลายเป็นวิตามินดี 3 หรือโคลิแคลซิเฟอรอล (cholecalciferol) และ

(2) ได้มาจากอาหารที่รับประทานเข้าไป อย่างปลาทะเลน้ำลึกให้วิตามินดี 3 และรังสียูวีบีทำให้เกิดการเปลี่ยนสารเอโกสเตอรอล (ergosterol) ที่อยู่ในพืชหรือเห็ดราให้กลายเป็นวิตามินดี 2 (ergocalciferol) ซึ่งวิตามินรูปนี้มีความสามารถในการจับกับโปรตีนขนส่งวิตามินดี (vitamin D-binding protein) ได้น้อยกว่ารูปวิตามินดี 3 ทำให้วิตามินดี 2 ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้เร็วกว่าวิตามินดี 3 [3] อนึ่ง วิตามินดีทั้งสองรูปที่ร่างกายได้รับจะเข้าสู่กระแสเลือดและส่งต่อไปยังตับเพื่อเปลี่ยนเป็น 25-ไฮดรอกซีวิตามินดี (25-hydroxyvitamin D) ด้วยเอนไซม์ 25-ไฮดรอกซีเลส (25-hydroxylase) จากนั้น 25-hydroxyvitamin D ในกระแสเลือดจะเคลื่อนที่ต่อไปที่ไต และถูกเอนไซม์ 1α -hydroxylase ในเซลล์เยื่อบุหลอดไตส่วนต้นเปลี่ยนให้กลายเป็น 1,25-ไดไฮดรอกซีวิตามินดี หรือเรียกอีกชื่อคือ แคลซิไทรอล (calcitriol) ซึ่งก็คือรูปที่ออกฤทธิ์ในร่างกาย (รูปที่ 6–3) แคลซิไทรอลจากวิตามินดี 2 และ 3 มีฤทธิ์คล้ายกัน

การออกฤทธิ์ของแคลซิไทรอลในระดับเซลล์สามารถแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ การออกฤทธิ์แบบผ่านยีน (genomic effect) และแบบไม่ผ่านยีน (nongenomic effect) ซึ่งการออกฤทธิ์ทั้งสองรูปแบบจำเป็นต้องอาศัยการจับกันระหว่างแคลซิไทรอลกับตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor; VDR) ซึ่งอยู่ภายในไซโทพลาซึม การออกฤทธิ์แบบผ่านยีน ตัวรับวิตามินดีจะทำหน้าที่เป็นทรานสคริปชันแฟกเตอร์ (transcription factor) ในการเพิ่มหรือลดการแสดงออกของยีนเป้าหมาย จึงใช้ระยะเวลาหลายชั่วโมงจนถึงเป็นวันในการออกฤทธิ์ ในทางตรงกันข้าม การออกฤทธิ์แบบไม่ผ่านยีนใช้เวลาในระดับนาที่ในการออกฤทธิ์ โดยออกฤทธิ์ผ่านโปรตีนตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่เรียกว่า "membrane-associated, rapid response, steroid binding (MARRS)" ซึ่งมีรายงานการออกฤทธิ์ลักษณะนี้ในออสทีโอเบลาสต์ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์เยื่อบุลำไส้ [4, 5] โดยหลัก ๆ แล้วแคลซิไทรอลออกฤทธิ์ต่อเซลล์เป้าหมายในลำไส้ ไต และกระดูก

ฤทธิ์ของ calcitriol ที่เซลล์เยื่อบุลำไส้

ลำไส้ถือเป็นเป้าหมายหลักของ calcitriol โดยสามารถเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนขนส่งแคลเซียมแบบผ่านเซลล์ เช่น TRPV6, calbindin- D_{9k} , PMCA รวมถึงโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งแคลเซียมแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ เช่น claudin และ occludin [4, 6] ส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น และเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด



รูปที่ 6-3 เมแทบอลิซึมของแคลซิไทรอล ร่างกายมนุษย์สร้างแคลซิไทรอลได้ด้วยตนเองผ่านการเปลี่ยนโคเลสเตอรอลใต้ผิวหนังหรือรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี 3 หรือโคลีแคลซิเฟอรอล (cholecalciferol) และนำเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นจะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับและไตจนได้รูปที่พร้อมทำงานคือแคลซิไทรอล (1,25(OH)₂D₃) แคลซิไทรอลออกฤทธิ์ที่ 3 อวัยวะคือ (1) ลำไส้ โดยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม (2) กระดูก โดยเพิ่มการสร้างและสลายกระดูก ร่วมกับเพิ่มการสะสมแร่ธาตุในกระดูก และ (3) ต่อมพาราไทรอยด์ โดยลดการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

ฤทธิ์ของ calcitriol ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด

นอกจากนี้ยังทำหน้าที่สังเคราะห์แคลซิไทรอลแล้ว ไตรังเป็นอวัยวะเป้าหมายของแคลซิไทรอลอีกด้วย โดยแคลซิไทรอลช่วยกระตุ้นให้หลอดเลือดส่วนต่าง ๆ ดูดกลับแคลเซียมจากน้ำกรองในปริมาณที่แตกต่างกัน ซึ่งลักษณะการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดเลือดมีความคล้ายคลึงกับการทำงานของลำไส้ กล่าวคือ หลอดไตฝอยส่วนต้นจะดูดแคลเซียมกลับเป็นส่วนใหญ่ ปริมาณการดูดกลับแคลเซียมจะค่อย ๆ ลดลงตามลำดับ นอกจากนี้ โปรตีนขนส่งแคลเซียมในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดก็คล้ายคลึงกับที่ปรากฏในลำไส้ เช่น TRPV5, calbindin-D_{28k} และ PMCA₁

ฤทธิ์ของแคลซิไทรอลที่กระดูก

เซลล์หลายชนิดในกระดูกที่แสดงออกตัวรับวิตามินดี เช่น ออสติโอเบลาสต์ และออสติโอคลาสต์ ทำให้ฤทธิ์ของแคลซิไทรอลที่กระดูกมีค่อนข้างหลากหลาย ยกตัวอย่างเช่น กระตุ้นให้ออสติโอเบลาสต์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและสร้างโปรตีนควบคุมการสร้างและสลายกระดูก (เช่น alkaline phosphatase, osteocalcin และ RANKL [4]) เช่นเดียวกับกับ ออสติโอคลาสต์ แคลซิไทรอลออกฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของออสติโอคลาสต์ รวมถึงกระตุ้นให้ออสติโอคลาสต์ทำงานมากขึ้นอีกด้วย ทั้งนี้เนื่องจากแคลซิไทรอลกระตุ้นให้ออสติโอเบลาสต์ผลิต M-CSF ร่วมกับการผลิต RANKL ซึ่งจะจับกับตัวรับบนผิวออสติโอคลาสต์และเซลล์พรีออสติโอคลาสต์ นอกจากนี้ การสัมผัสกันระหว่างออสติโอเบลาสต์และออสติโอคลาสต์ยังกระตุ้นให้ออสติโอคลาสต์พัฒนาและเพิ่มการทำงานมากขึ้น ถึงแม้ว่าออสติโอคลาสต์จะมีการแสดงออกของตัวรับวิตามินดี แต่การสลายกระดูกยังคงจำเป็นต้องใช้ออสติโอเบลาสต์ในการส่งสัญญาณ ดังงานวิจัยในหนูเมาส์พบว่าเซลล์ตั้งต้นออสติโอคลาสต์ที่ได้จากหนูที่พร่องการแสดงออกของตัวรับวิตามินดีจากกระบวนการนี้เอกเอาต์ (VDR knockout mice) สามารถกระตุ้นด้วยวิตามินดีและพัฒนาจนกลายเป็นออสติโอคลาสต์ได้ เมื่อเลี้ยงร่วมกับออสติโอเบลาสต์จากหนูปกติ

1.3 แคลซิโทนิน (calcitonin)

แคลซิโทนินเป็นเพปไทด์ฮอร์โมน สร้างมาจากเซลล์ซี (C cell) หรือเซลล์พาราฟอลลิคูลาร์ (parafollicular cell) ในต่อมไทรอยด์และเก็บในรูปของแกรนูล (secretory granule) นอกจากต่อมไทรอยด์แล้ว ยังสามารถพบการแสดงออกของยีนที่สร้างแคลซิโทนินได้ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองอีกด้วย [8] โดยหลักแล้ว แคลซิโทนินทำหน้าที่ตรงข้ามกับ PTH คือออกฤทธิ์ลดระดับแคลเซียมในเลือดเมื่อร่างกายเกิดภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน การลดระดับแคลเซียมในเลือดของแคลซิโทนินออกฤทธิ์ผ่าน 2 รูปแบบ คือ

1. การออกฤทธิ์แบบเร็ว คือ แคลซิโทนินยับยั้งการสลายกระดูกโดยออสติโอคลาสต์ จึงทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง การตอบสนองด้วยวิธีนี้มักพบได้บ่อยในสัตว์ที่อยู่ในวัยเด็กหรือยังไม่โตเต็มที่ เนื่องจากมีการแลกเปลี่ยนแคลเซียมระหว่างการสลายและการสะสมได้ค่อนข้างเร็ว [1]

2. การออกฤทธิ์แบบช้า โดยลดการแบ่งเซลล์ตั้งต้นออสทีโอคลาสต์และออสทีโอเบลาสต์ ซึ่งช่วยลดระดับของแคลเซียมในเลือดตามมา อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ดังกล่าวคงอยู่เพียงชั่วคราวเท่านั้น โดยมีระยะเวลาราว 2–3 ชั่วโมง หรือไม่เกิน 2–3 วัน [1]

ถึงแม้ร่างกายจะมีแคลซิโทนินเป็นตัวช่วยลดระดับแคลเซียมในเลือด แต่ในผู้ใหญ่กลับพบว่าแคลซิโทนินมีบทบาทค่อนข้างน้อยในการลดระดับแคลเซียมในเลือด ทั้งนี้เป็นเพราะการลดระดับแคลเซียมในเลือดโดยแคลซิโทนินเพียงไม่กี่ชั่วโมงนั้น เป็นแรงกระตุ้นมากพอที่จะกระตุ้นให้ร่างกายหลั่ง PTH เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด จึงกลบการทำงานของแคลซิโทนิน และด้วยการออกฤทธิ์ของแคลซิโทนินที่มีเซลล์เป้าหมายคือออสทีโอคลาสต์ แคลซิโทนินจึงถูกนำมาใช้ในการพัฒนาเป็นยารักษาโรคพาเจ็ตของกระดูก (Paget disease of bone) ซึ่งเป็นโรคที่มีการสลายกระดูกมากขึ้นอย่างมาก เนื่องจากการทำงานของออสทีโอคลาสต์ที่มากเกินไป ส่วนที่ใดแคลซิโทนินส่งผลต่อไตค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับ PTH โดยส่งผลยับยั้งการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตส่วนต้นรวมถึงแคลเซียมและโซเดียมด้วย จึงส่งผลให้มีการขับโซเดียม ฟอสเฟต และแคลเซียมทิ้งทางปัสสาวะมากขึ้น

ถึงแม้จะมีบทบาทน้อยในภาวะปกติ แต่ในภาวะพิเศษอย่างการตั้งท้องและให้นม แคลซิโทนินกลับมีการเปลี่ยนแปลงชัดเจน ในระยะตั้งท้อง ระดับแคลซิโทนินในร่างกายของแม่จะเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจมีความสำคัญทางสรีรวิทยาในการป้องกันไม่ให้เกิดการสลายกระดูกมากเกินไป [9] การเพิ่มสูงขึ้นของแคลซิโทนินในระยะตั้งท้องพบได้ทั้งในมนุษย์รวมถึงสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอีกหลายชนิด เช่น หนู ลิง แพะ แกะ กวาง [10-14] โดยปกติแล้ว แคลซิโทรอลสูงจะยับยั้งการสร้างแคลซิโทนิน แต่งานวิจัยกลับพบว่า ในระยะตั้งท้องถึงแม้ร่างกายจะมีแคลซิโทรอลสูง แต่แคลซิโทนินก็สูงด้วยเช่นกัน ซึ่งแคลซิโทนินที่เพิ่มขึ้นมานี้ นอกจากจะมาจากเซลล์ซีของต่อมไทรอยด์แล้ว ยังสร้างจากเต้านมและรกได้ด้วย [13, 15, 16] นอกจากนี้ เอสโตรเจนที่สูงในระยะตั้งท้องยังเป็นตัวกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแคลซิโทนินสูงขึ้น ส่วนในระยะให้นม ข้อมูลจากงานวิจัยในมนุษย์ค่อนข้างหลากหลายคือแคลซิโทนินอาจอยู่ในระดับเป็นปกติหรืออาจเพิ่มขึ้นก็ได้ [13, 17, 18] ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสลายกระดูกมากเกินไปในระยะให้นมจนอาจทำให้แม่เกิดภาวะกระดูกบางตามมาได้ จากนั้นระดับของแคลซิโทนินจะค่อย ๆ ลดลงหลังจากหย่านม

1.4 โพรแลกติน (Prolactin) และ parathyroid hormone-related protein (PTHrP)

ระยะตั้งครรภ์และให้นมเป็นระยะที่ร่างกายของแม่มีการปรับสมดุลแคลเซียมให้เปลี่ยนแปลงไปจากภาวะปกติ เพื่อดูดซึมและขนส่งแคลเซียมให้กับทารกในครรภ์หรือให้น้ำนมแก่เด็กแรกเกิดอย่างเพียงพอ ฮอร์โมนที่ทำหน้าที่หลักในระยะนี้คือฮอร์โมนโพรแลกติน ซึ่งเป็นเพปไทด์ฮอร์โมนสร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า หน้าที่หลักของโพรแลกตินคือกระตุ้นต่อมน้ำนมให้ผลิตน้ำนมในระยะให้นม แต่โพรแลกตินยังมีบทบาทมากกว่านั้น กล่าวคือโพรแลกตินสามารถ

กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นและส่วนกลาง ซึ่งจะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ของการตั้งครรภ์และต่อเนื่องไปจนกระทั่งคลอด แคลเซียมที่ได้รับมากขึ้นส่วนหนึ่งจะนำไปสะสมที่กระดูกของแม่ ทำให้กระดูกมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น เพื่อสะสมแคลเซียมให้มากเพียงพอกับการสลายไปใช้ในการสร้างน้ำนมในระยะให้นม [19] จากหลายการศึกษาในสัตว์ทดลองนำไปสู่ข้อสรุปว่าในระยะให้นมโพรแลกตินและแคลซิไทรอลมีความสำคัญต่อการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ โดยโพรแลกตินกระตุ้นการสร้างโปรตีนขนส่งแคลเซียมที่เซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก จะทำให้อัตราการขนส่งแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกายเพิ่มสูงขึ้น และในช่วงที่ทารกดูดนมจะมีการส่งสัญญาณประสาทไปกระตุ้นสมองส่วนไฮโปทาลามัสและทำให้มีการหลั่งโพรแลกตินจากต่อมใต้สมองส่วนหน้ามากขึ้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า suckling-induced prolactin surge การหลั่งโพรแลกตินที่เพิ่มขึ้นหลังให้ลูกดูดนมนี้ จะทำให้อัตราการดูดซึมแคลเซียมที่สูงกว่าปรกติอยู่แล้วยังเพิ่มสูงขึ้นไปอีก ซึ่งผู้พันธ์และคณะผู้ร่วมวิจัยพบว่า เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้ร่างกายดูดซึมแคลเซียมให้สอดคล้องกับปริมาณแคลเซียมที่สูญเสียทางน้ำนม [19] นอกจากนี้เซลล์ของต่อมน้ำนมยังสร้าง PTHrP เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสลายกระดูกอีกด้วย [12] และยังมีรายงานว่าโพรแลกตินเองก็ทำให้มีการสลายแคลเซียมจากกระดูกด้วยเช่นกัน [20] จึงมั่นใจได้ว่าปริมาณแคลเซียมในน้ำนมจะเพียงพอต่อความต้องการของทารก เนื่องจากมีฮอร์โมนหลายตัวช่วยกันนำแคลเซียมจากกระดูกมาสร้างน้ำนม

1.5 เอสโตรเจน (Estrogen)

เอสโตรเจนเป็นหนึ่งในสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อการพัฒนาของระบบสืบพันธุ์เพศหญิง เอสโตรเจนไม่เพียงแต่สร้างมาจากรังไข่เท่านั้น ยังสามารถผลิตจากอวัยวะและต่อมหมวกไตได้ด้วย โดยทั่วไปแล้วสามารถจำแนกเอสโตรเจนออกเป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ estrone (E1), 17 β -estradiol (E2), estriol (E3) และ estetrol (E4) แต่เมื่อก้าวถึงเอสโตรเจนมักหมายถึงรูปแบบ E2 ซึ่งสามารถจับกับตัวรับเอสโตรเจน-แอลฟา (estrogen receptor- α) และตัวรับเอสโตรเจน-เบตา (estrogen receptor- β) ซึ่งตัวรับเหล่านี้มีการแสดงออกในหลายเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย เช่น สมอง ลำไส้ กระดูก หัวใจ ตับอ่อน [21] E2 ถือเป็นรูปที่มีบทบาทในการเจริญของอวัยวะและเซลล์สืบพันธุ์เพศหญิง ควบคุมการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกและการมีประจำเดือน นอกจากการควบคุมระบบสืบพันธุ์แล้ว เอสโตรเจนยังมีบทบาทอย่างมากในการรักษามวลกระดูกของร่างกายทั้งในผู้ชายและผู้หญิง

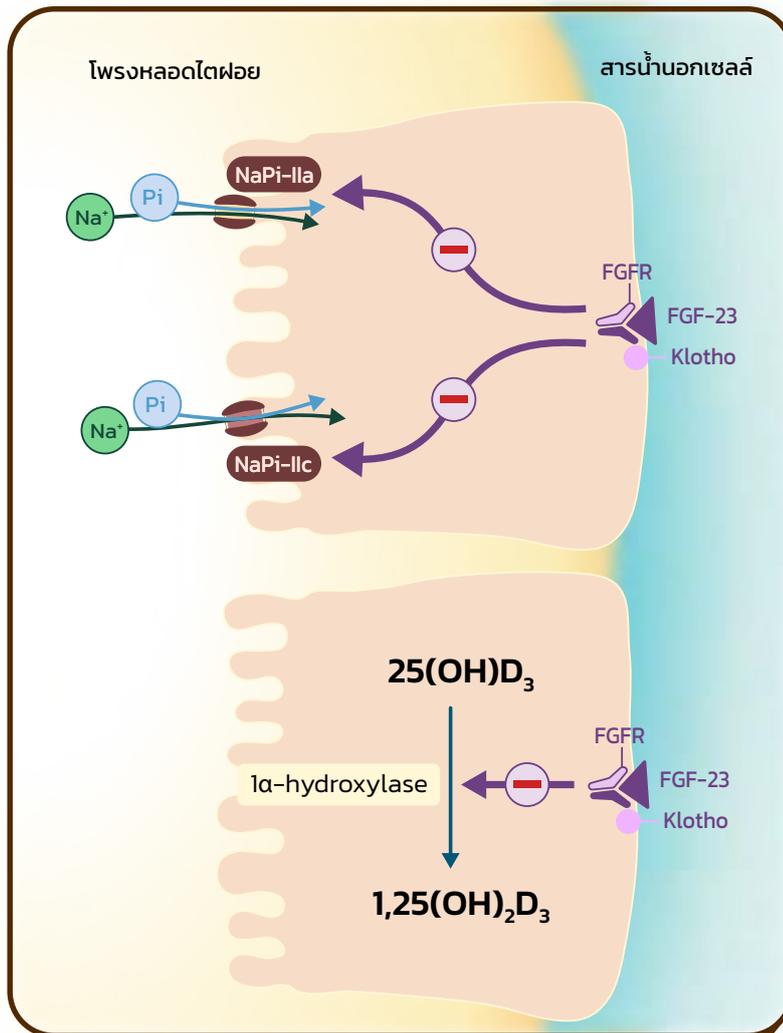
การที่เอสโตรเจนมีบทบาทต่อกระดูก ส่วนหนึ่งมาจากการที่เซลล์กระดูกทั้งสามชนิดมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน โดยออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกระดูก เช่น ออสติโอเบลาสต์ ออสติโอไซต์ ออสติโอคลาสต์ รวมไปถึงทีลิมโฟไซต์ โดยปรกติแล้วเอสโตรเจนช่วยลดการตายของเซลล์แบบแอพออโทซิสและลดการสร้างอนุมูลอิสระในออสติโอเบลาสต์ รวมถึงลดการสร้าง RANKL ทำให้ออสติโอเบลาสต์มีอายุการทำงานที่ยาวนานขึ้น [22–25] การศึกษาในหนูทดลองพบว่าภาวะขาดเอสโตรเจนสามารถยับยั้งกระบวนการปรับแต่งกระดูก

ได้ตั้งแต่จุดเริ่มต้น โดยทำให้ออสติโอไซต์เกิดการตายของเซลล์แบบแอพออโทซิสมากขึ้น ทั้งในส่วนที่เป็นเปลือกกระดูกและใยกระดูก [24, 26] ส่วนออสติโอคลาสต์ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูก พบว่าเอสโตรเจนสามารถยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนสภาพของออสติโอคลาสต์ที่กระตุ้นด้วย RANKL ทำให้ควบคุมจำนวนออสติโอคลาสต์ไม่ให้เพิ่มมากเกินไปได้ แต่นอกจากเซลล์ทั้งสามชนิดข้างต้น ยังพบว่าเอสโตรเจนควบคุมเมแทบอลิซึมของกระดูกผ่านทีลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) อีกด้วย โดยพบว่า การขาดเอสโตรเจนส่งผลให้ทีลิมโฟไซต์เพิ่มจำนวนและสร้าง TNF- α เพิ่มมากขึ้น เนื่องจาก TNF- α สำคัญต่อการเจริญของออสติโอคลาสต์ ปริมาณของ TNF- α ที่สูงขึ้นจึงทำให้ออสติโอคลาสต์ทำงานเพิ่มขึ้นตามมา การศึกษาในหนูทดลองที่ตัดแปลงพันธุกรรมให้ขาดทีลิมโฟไซต์ พบว่าหนูเหล่านี้ไม่มีการสูญเสียมวลกระดูกแม้ว่าจะตัดรังไข่ไปแล้วก็ตาม [24, 27]

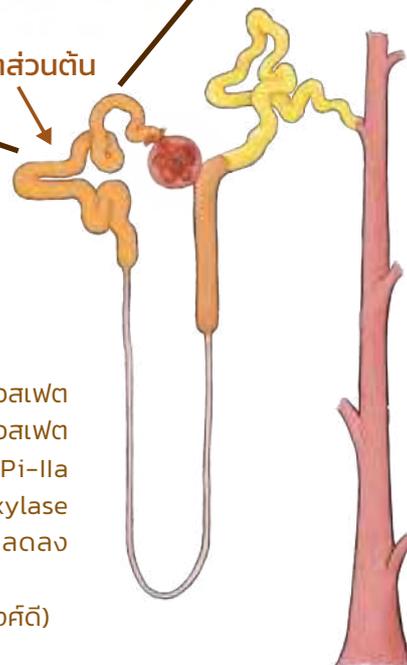
1.6 ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23)

FGF-23 เป็นเพปไทด์ฮอร์โมนที่สร้างจากกระดูกโดยออสติโอเบลาสต์และออสติโอไซต์ โดยมีบทบาทที่เด่นในการช่วยควบคุมสมดุลฟอสเฟตและวิตามินดี คือ (1) เร่งการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต เพื่อให้เกิดความสมดุลกับการดูดกลับหรือการสะสมฟอสเฟตในร่างกาย และ (2) FGF-23 ชะลอการสร้างแคลซิทรอลควบคู่ไปกับการเร่งการทำลายแคลซิทรอลที่ไต เพื่อรักษาสมดุลของปริมาณวิตามินดีในร่างกาย แต่นอกจากบทบาทในการควบคุมฟอสเฟตแล้ว มีหลายงานวิจัยที่พบว่า FGF-23 มีบทบาทในการควบคุมสมดุลแคลเซียมในร่างกายด้วยเช่นกัน [28-30]

ในคนและสัตว์จำพวกหนู โปรตีนในตระกูล FGF มีจำนวน 22 ตัว คือ FGF-1 จนถึง FGF-23 (ในมนุษย์ไม่มี FGF-15 และในสัตว์จำพวกหนูไม่มี FGF-19) โดยปกติแล้วโปรตีนในตระกูล FGF มีบทบาทหน้าที่หลายอย่าง เช่น การเจริญเติบโต การซ่อมแซมเนื้อเยื่อ การควบคุมเมแทบอลิซึม และอีกบทบาทหนึ่งก็คือการทำหน้าที่เป็นฮอร์โมน ซึ่งในกลุ่มนี้ได้แก่ FGF-15, -19, -21 และ -23 แรกเริ่มได้มีการศึกษาและค้นพบความสำคัญของ FGF-23 ในผู้ป่วยโรค autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) ซึ่งเป็นโรคที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของยีน FGF-23 ทำให้สร้างโปรตีน FGF-23 ออกมามากเกินไป ร่างกายจึงสูญเสียฟอสเฟตตลอดเวลา และเกิดโรคกระดูกอ่อนในเด็กตามมา [31] ต่อมาได้มีการศึกษามากขึ้น ซึ่งในหนูทดลองพบการแสดงออกของ FGF-23 ในเนื้อเยื่อหลายชนิด เช่น กระดูก ตับ ลำไส้ ปอด ม้าม สมอง [28, 32, 33] และเป็นที่ยอมรับกันมานานว่าระดับฟอสเฟตที่สูงในเลือดเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง FGF-23 จากกระดูก จากนั้นออกฤทธิ์ที่เยื่อหุ้มหลอดเลือดเป็นเป้าหมายหลัก การออกฤทธิ์ของ FGF-23 จะแตกต่างจากฮอร์โมนอื่น ๆ นั่นคือจำเป็นต้องอาศัยทั้งตัวรับ (receptor) และตัวรับร่วม (co-receptor) ซึ่งตัวรับที่ทำงานหลักคือ fibroblast growth factor receptor (FGF receptor; FGFR) มีอยู่ด้วยกัน 4 ชนิด คือ FGFR1, FGFR2, FGFR3 และ FGFR4 ส่วนตัวรับร่วมคือโปรตีน Klotho ทำหน้าที่ช่วยในการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ FGFR ทำให้ FGF-23 สามารถส่งสัญญาณภายในเซลล์ได้



หลอดไตส่วนต้น



รูปที่ 6-4 บทบาทของ FGF-23 ในการควบคุมการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตผ่าน 2 กลไก คือ ยับยั้งการทำงานของโซเดียม-ฟอสเฟตโคทรานสปอร์ตเตอร์ (Na-Pi cotransporter) แบบ NaPi-IIa และ NaPi-IIc และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ทำให้การสร้างแคลซิไทรอลลดลง และการดูดซึมฟอสเฟตลดลงในเวลาต่อมา
(ภาพวาดโดย น.ส.ฐิตาภา เกียรติศิริชัย และ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี)

FGF-23 ออกฤทธิ์ควบคุมการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตผ่าน 2 กลไก ด้วยกัน คือ

(1) FGF-23 ในกระแสเลือดเข้าจับกับ FGFR และ Klotho ที่เซลล์เยื่อบุหลอดไตส่วนต้น และกระตุ้นให้เกิดการดึงโปรตีนโซเดียม-ฟอสเฟต โคทรานสปอร์เตอร์ (Na-Pi cotransporter) ทั้งแบบ NaPi-IIa และ NaPi-IIc จากเยื่อหุ้มเซลล์ด้านที่ชิดกับโพรงหลอดไต (luminal side) กลับเข้าสู่ไซโทพลาซึม ทำให้ความสามารถในการดูดกลับฟอสเฟตที่เซลล์เยื่อบุหลอดไตลดลง ฟอสเฟตจึงยังคงเหลืออยู่ในน้ำกรองและถูกขับทิ้งทางปัสสาวะมากขึ้นนั่นเอง

(2) FGF-23 ชะลอการสร้างวิตามินดี โดยลดระดับการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ที่ไต ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนรูปของวิตามินดีจาก 25-ไฮดรอกซีโคเลสเตอรอล หรือ 25(OH)D ให้เป็นแคลซิไทรอลหรือวิตามินดีรูปพร้อมทำงาน ในขณะเดียวกัน FGF-23 ยังเร่งการสลายแคลซิไทรอลอีกด้วย โดยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ 24-ไฮดรอกซีเลส (24-hydroxylase) เมื่อระดับแคลซิไทรอลในร่างกายลดลง จะส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตลดลงตามไปด้วย (รูปที่ 6-4) ซึ่งการเพิ่มหรือลดระดับฟอสเฟตในเลือด ส่วนหนึ่งถูกควบคุมด้วย PTH การสลายกระดูกที่เกิดขึ้นจาก PTH ที่สูงขึ้น ทำให้เกิดการปลดปล่อยทั้งแคลเซียมและฟอสเฟต ซึ่งในเวลาต่อมาจะกระตุ้นการหลั่ง FGF-23 และเร่งการขับทิ้งฟอสเฟตทางไตต่อไป [32, 34] จึงทำให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดไม่สูงมากจนอยู่ในระดับที่เป็นอันตราย การทำงานร่วมกันของแคลซิไทรอลและ FGF-23 นี้เรียกว่า bone-kidney-intestinal axis

นอกจาก FGF-23 จะมีหน้าที่ควบคุมสมดุลฟอสเฟตแล้ว FGF-23 ยังมีบทบาทในการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ได้อีกด้วย จากงานวิจัยของผู้นิพนธ์และคณะ อาศัยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) ในหนูทดลอง พบการแสดงออกของ FGFR ที่เซลล์เยื่อบุลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งสะท้อนว่าเซลล์เยื่อบุลำไส้จะตอบสนองต่อ FGF-23 ได้ [28] และการศึกษาในหนูทดลองที่ฉีด FGF-23 เข้ากระแสเลือดพบว่า FGF-23 สามารถระงับฤทธิ์ของแคลซิไทรอลที่กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ โดยควบคุมผ่านกลไกการดูดซึมแคลเซียมแบบผ่านเซลล์และผ่านช่องระหว่างเซลล์ [28, 35] ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่า FGF-23 ลดการดูดซึมแคลเซียมที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ได้อย่างไร แต่พบว่าโปรตีนที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ เช่น MAPK/ERK, p38 MAPK และ protein kinase C น่าจะมีส่วนในการตอบสนองต่อ FGF-23 อีกด้วย [28]

นอกจากวิตามินดีแล้ว กลุ่มวิจัยของผู้นิพนธ์พบว่าปริมาณแคลเซียมนอกเซลล์ที่สูงเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการหลั่ง FGF-23 และลดการดูดซึมแคลเซียม การศึกษาในปี 2018 [36] ได้ใช้เซลล์ลำไส้เพาะเลี้ยงคาโค-2 (Caco-2) ซึ่งเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ที่นิยมใช้ในงานที่ศึกษาการขนส่งของลำไส้ เมื่อเซลล์สัมผัสสารยับยั้งการทำงานของตัวรับแคลเซียม (CaSR inhibitor) ทำให้เซลล์ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณแคลเซียมนอกเซลล์ และพบว่าเซลล์สูญเสียความสามารถในการสร้างโปรตีน FGF-23 ในทางตรงกันข้าม เมื่อตัวรับแคลเซียมถูกกระตุ้นพบว่าส่งผลให้เซลล์เพิ่มการสร้างโปรตีน FGF-23 [36] ซึ่งให้เห็นว่า FGF-23 และตัวรับแคลเซียมมีการควบคุมป้อนกลับเชิงลบอย่างสิ้น เพื่อป้องกันไม่ให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมมากเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่ร่างกายมีแคลซิไทรอลสูงหรือมีแคลเซียมปริมาณมากในโพรงลำไส้

2. การควบคุมด้วยระบบประสาท (Neural control)

นอกจากการควบคุมด้วยระบบฮอร์โมนแล้ว กระดูกยังถูกควบคุมด้วยระบบประสาทอีกด้วย จากการค้นพบเส้นประสาทขนาดใหญ่ที่แทงเข้าไปในกระดูกผ่านช่องเดียวกับหลอดเลือดที่เลี้ยงกระดูก ซึ่งเส้นประสาทขนาดใหญ่ที่เข้ามาหล่อเลี้ยงแทงเข้าบริเวณลำกระดูกยาว (diaphysis) เพื่อเลี้ยงเยื่อหุ้มกระดูก (periosteum) และเปลือกกระดูก (cortical bone) นั้น มีใยประสาทสัมผัส (sensory nerve fiber) ที่สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วยแรงเชิงกลและความเจ็บปวด และในส่วนที่เป็นเนื้อกระดูกพบว่ามีใยประสาทของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) เข้ามาควบคุม ที่เด่นชัดคือใยประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nerve fiber) [37]

อนึ่ง ระบบประสาทซิมพาเทติกออกฤทธิ์ผ่านสารสื่อประสาท 2 ตัว คือ นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และเอพิเนฟริน (epinephrine) ผ่านตัวรับแอดรีเนอร์จิก (adrenergic receptor) ซึ่งตัวรับชนิดนี้แบ่งเป็นกลุ่มคือ α -adrenergic receptor (α_1 และ α_2) และ β -adrenergic receptor (β_2 , β_1 และ β_3) งานวิจัยหลายชิ้น พบว่าออสทีโอเบลาสต์มีการแสดงออกของตัวรับแอดรีเนอร์จิก α , β_1 , β_2 และ β_3 -adrenergic receptor การศึกษาในหนูทดลองพบว่าการกระตุ้นตัวรับชนิดบีตา โดยเฉพาะ β_2 ทำให้ความหนาแน่นกระดูกลดลงได้ [38] ในทางกลับกัน ยาที่ยับยั้งการทำงานของ β_2 อย่างยารักษาโรคความดันเลือดสูง อาทิ โพรพรานอลอล (propranolol) สามารถทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นได้ [39]

นอกจากระบบประสาทอัตโนมัติแล้ว การเจริญเติบโตของเซลล์กระดูกรวมไปจนถึงกระบวนการปรับแต่งกระดูกยังถูกควบคุมด้วยสมองอีกด้วย จุดเริ่มต้นแนวคิดนี้มาจากการค้นพบฮอร์โมนเลปติน (leptin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันและบางส่วนของสมอง (เช่น ไฮโปทาลามัส ก้านสมอง) มีฤทธิ์ยับยั้งความหิวที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส และเนื่องจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) และออสทีโอเบลาสต์ เจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดสายเดียวกันคือเซลล์มีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) จึงคาดการณ์ได้ว่าเซลล์ทั้งสองชนิดนี้น่าจะมีการสื่อสารกัน จึงทำให้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในเวลาต่อมา และพบว่าเลปตินมีบทบาทในการเสริมสร้างการเจริญของกระดูกโดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับเลปตินบนเยื่อหุ้มเซลล์ออสทีโอเบลาสต์ นอกจากนี้ยังลดการแบ่งเซลล์และการเปลี่ยนสภาพของออสทีโอคลาสต์อีกด้วย [40-44] หลังจากนั้นได้มีการศึกษาบทบาทของสารสื่อประสาทชนิดอื่นต่อการทำงานของกระดูกเพิ่มมากขึ้น เช่น ซีโรโทนิน (serotonin), neuropeptide Y และ (calcitonin gene-related peptide; CGRP) โดยมีรายละเอียดดังนี้

2.1 ซีโรโทนิน (serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine; 5-HT)

ซีโรโทนินเป็นสารสื่อประสาทที่เป็นอนุพันธ์ของกรดแอมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ปรกติแล้วซีโรโทนินในร่างกายผลิตได้จากหลายแหล่งด้วยกัน ทั้งในสมอง ลำไส้ และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซีโรโทนินในทางเดินอาหารผลิตโดยเซลล์เอนเทอโรโครมาฟฟิน (enterochromaffin cell) ด้วยเอนไซม์ tryptophan hydroxylase 1 (Tph1) ส่วนในสมองใช้เอนไซม์ tryptophan

hydroxylase 2 (Tph2) ในการผลิตซีโรโทนินจากสมองนั้นไม่สามารถผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) ได้ ดังนั้นซีโรโทนินจึงมีสถานะการทำงานเป็น 2 แบบตามตำแหน่งที่ผลิต กล่าวคือซีโรโทนินทำหน้าที่เป็นฮอร์โมนเมื่อสร้างจากลำไส้และทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทเมื่อสร้างจากสมองหรือเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนปลายอื่น ๆ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ซีโรโทนินที่สร้างจากลำไส้และปล่อยออกสู่กระแสเลือด มีฤทธิ์ลดการสร้างกระดูกโดยชะลอการแบ่งเซลล์ออสติโอเบลาสต์ [41, 45] และการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ระงับการสร้างซีโรโทนินจากสมองพบว่าส่งผลต่อกระดูกด้วยเช่นกัน โดยลดการสร้างกระดูกและเพิ่มการสลายกระดูก ซึ่งให้เห็นว่าซีโรโทนินไม่ว่าจะมาจากระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลายล้วนแล้วแต่มีส่วนควบคุมการทำงานของเซลล์กระดูก โดยซีโรโทนินจากสมองมีส่วนในการช่วยเพิ่มมวลกระดูก การศึกษาเชิงลึกในหนูที่ชักนำให้เกิดการกลายพันธุ์ พบว่าซีโรโทนินจากสมองช่วยเพิ่มมวลกระดูก โดยซีโรโทนินจะจับกับตัวรับที่เรียกว่า 5-HT_{2c} receptor หรือ Htr2c ของเซลล์ประสาทที่อยู่บริเวณ hypothalamic ventromedial nucleus (VMH) จากนั้นส่งสัญญาณผ่าน calmodulin kinase จนกระทั่งกระตุ้นการทำงานของปัจจัยการถอดรหัส (transcription factor) ที่ชื่อ cAMP response element binding protein (CREB) ของเซลล์ประสาท VMH ซึ่งการกระตุ้น CREB ถือเป็นจุดสำคัญที่ควบคุมการเพิ่มมวลกระดูก เนื่องจากการกระตุ้น CREB ช่วยลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้การสลายกระดูกลดลงและการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น [46]

2.2 นิวโรเปปไทด์วาย (Neuropeptide Y)

นิวโรเปปไทด์วายเป็นกรดแอมิโนที่อยู่ในตระกูล pancreatic polypeptide ซึ่งผลิตและแสดงออกในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายในระบบประสาทส่วนกลางนิวโรเปปไทด์วายมีการกระจายอยู่ในสมองส่วนแอมิกดาลา (amygdala), โลกัส ซีรูเลียส (locus coeruleus), เปลือกสมองใหญ่ (cerebral cortex) และมีการแสดงออกมากที่สุดในส่วนไฮโปทาลามัส ในแง่การทำงานพบว่านิวโรเปปไทด์วายทำหน้าที่หลากหลายในร่างกาย เช่น ควบคุมความอยากอาหาร ควบคุมนาฬิกาชีวภาพ (circadian rhythm) ตลอดจนควบคุมการใช้พลังงานของร่างกาย ส่วนในระบบประสาทส่วนปลาย มีความแตกต่างออกไป โดยพบว่านิวโรเปปไทด์วายมีความเกี่ยวข้องกับการปลดปล่อยสารสื่อประสาทนอร์เอพิเนฟริน การศึกษาในเนื้อเยื่อสัตว์ทดลองพบการแสดงออกของนิวโรเปปไทด์วายและตัวรับในออสติโอเบลาสต์ ออสติโอไซต์ และออสติโอคลาสต์ จึงเป็นไปได้ที่นิวโรเปปไทด์วายอาจมีส่วนในการควบคุมกระบวนการปรับแต่งกระดูกได้ด้วยเช่นกัน [47–49]

โดยปกติแล้วนิวโรเปปไทด์วายออกฤทธิ์ผ่าน G-protein coupled receptor subtype Y1R, Y2R, Y4R, Y5R, และ Y6R โดย subtype Y1R และ Y2R มีบทบาทในการปรับมวลกระดูกที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย จากการศึกษาในสมองส่วนไฮโปทาลามัส พบว่าอาร์คูเอทนิวเคลียส (arcuate

nucleus) เป็นนิวเคลียสที่มีการแสดงออกของนิวโรเพปไทด์วายเป็นมากที่สุด และพบว่าตัวรับ Y2R เป็นตัวที่มีมากที่สุดในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้เซลล์ในระบบประสาท ยังพบการแสดงออกของตัวรับ Y2R ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ อีกด้วย เช่น ตับ ลำไส้ ม้าม กล้ามเนื้อ เซลล์ไขมัน แสดงให้เห็นว่านิวโรเพปไทด์วैयाอาจมีบทบาทควบคุมการทำงานในเนื้อเยื่อเหล่านี้ด้วยเช่นกัน [47, 50, 51] ในเนื้อเยื่อกระดูก นิวโรเพปไทด์วैयाมีบทบาททั้งกระบวนการสร้างและสลายกระดูก โดยพบว่าการได้รับนิวโรเพปไทด์วैयाกระตุ้นการเปลี่ยนสภาพของออสทีโอคลาสต์ได้ แต่ในบางการศึกษาพบว่าลดการเปลี่ยนสภาพของออสทีโอคลาสต์ได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป ส่วนผลต่อกระบวนการสลายกระดูกค่อนข้างชัดเจนกว่า โดยพบว่านิวโรเพปไทด์วैयाเร่งการสลายกระดูกให้เพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาในหนูทดลองที่พร่องการแสดงออกของนิวโรเพปไทด์วैयाจากกระบวนการน็อกเอาต์ (neuropeptide Y knockout mice) พบว่า มีมวลกระดูกเพิ่มมากขึ้นทั้งในส่วนที่เป็นเปลือกกระดูกและส่วนที่เป็นไขกระดูก และเมื่อระงับการแสดงออกของ Y2R ในหนูทดลอง (Y2R knockout mice) ก็ให้ผลไปในทางเดียวกันคือมวลกระดูกทั้งส่วนที่เป็นเปลือกกระดูกและไขกระดูกเพิ่มสูงขึ้นอันเนื่องมาจากการทำงานของออสทีโอคลาสต์เพิ่มขึ้น [41, 52–54]

นอกจากนิวโรเพปไทด์วैयाจะมีบทบาทโดยตรงต่อเซลล์กระดูกแล้ว ยังอาจมีส่วนในการควบคุมเมแทบอลิซึมของกระดูกผ่านจุลชีพที่อาศัยอยู่ในลำไส้หรือที่เรียกว่าไมโครไบโอม (microbiome) ได้อีกทางหนึ่ง ดังงานวิจัยที่ได้มีการศึกษาในหนูที่ตัดรังไข่และได้รับตัวต้าน Y1R (Y1R antagonist) พบว่าหนูกลุ่มดังกล่าวมีมวลกระดูกมากกว่าหนูที่ตัดรังไข่เพียงอย่างเดียว และยังพบว่า Y1R antagonist ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนองค์ประกอบของจุลชีพในลำไส้ได้อีกด้วย งานวิจัยได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์และพบว่าการเปลี่ยนแปลงของจุลชีพในลำไส้สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกระดูก [55] อย่างไรก็ตาม การศึกษาบทบาทหน้าที่ของนิวโรเพปไทด์วैया ทั้งในเซลล์ประสาท และเซลล์อื่น ๆ ต่อการควบคุมการทำงานของกระดูก การเจริญเติบโตของออสทีโอคลาสต์ รวมถึงวิธีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นในอนาคต เพื่อนำไปสู่การพัฒนายาหรือวิธีการรักษาใหม่ ๆ ที่ช่วยรักษาโรคเกี่ยวกับกระดูกได้

2.3 Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

CGRP เป็นโปรตีนที่แสดงออกในเซลล์ประสาทรับสัมผัส (sensory neuron) ที่ทำหน้าที่รับความเจ็บปวดและแรงเชิงกล โดยทั่วไปแล้วสามารถแบ่ง CGRP ออกเป็นสองรูป คือ α -CGRP และ β -CGRP โดย α -CGRP มีการแสดงออกทั่วทั้งร่างกาย ส่วน β -CGRP นั้นมีการแสดงออกที่ระบบประสาทเอ็นเทอริกที่อยู่ตามทางเดินอาหาร นอกจากนี้เซลล์ในระบบประสาทแล้ว ยังพบการแสดงออกของ CGRP ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด แมโครเฟจ และเซลล์ลิมโฟไซต์ ได้อีกด้วย

[56–59] CGRP ยังมีบทบาทในการสื่อสารระหว่างเซลล์กระดูกรวมถึงเซลล์ในสายพัฒนาการเดียวกัน จากงานวิจัยในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า CGRP มีบทบาทในการกระตุ้นการเจริญของออสทีโอเบลาสต์ เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal cell) ในไขกระดูก และเซลล์ต้นกำเนิดที่มาจากเยื่อหุ้มกระดูก (periosteum-derived stem cells) สอดคล้องกับการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ให้ผลไปในทางเดียวกันคือ CGRP ส่งเสริมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์กระดูก [59, 60] นอกจากนี้ยังพบว่า CGRP ช่วยเพิ่มการแสดงออกของ OPG ลดการแสดงออกของ RANKL จึงร่วมกันยับยั้งการเปลี่ยนสภาพของออสทีโอคลาสต์ และส่งผลลดการสลายกระดูก [59, 61, 62]

ความผิดปกติที่เกิดจากการสร้าง FGF-23 มากเกินไป

ภาวะที่ระดับ FGF-23 ในเลือดสูงเกินไปส่งผลเสียต่อร่างกาย ทำให้ร่างกายสูญเสียฟอสเฟตทางปัสสาวะรวมถึงการสร้างแคลซิทรอลอีกด้วย ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดพร่องฟอสเฟตตามมาได้ หากการสูญเสียฟอสเฟตเป็นลักษณะเรื้อรังมักจะนำไปสู่โรคกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) ตามมา นอกจากนี้ยังมีโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติในการสร้าง FGF-23 ที่นำไปสู่ภาวะเลือดพร่องฟอสเฟตได้ด้วย เช่น X-linked hypophosphatemia (XLH), X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR) [63, 64] ซึ่งโรคเหล่านี้เป็นโรคที่พบบ่อย ยีนที่เป็นสาเหตุในการเกิดโรค XLH และ XLHR คือยีน phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome หรือ *PHEX* ซึ่งยีนนี้มักแสดงออกที่กระดูกและฟัน ข้อมูลจากงานวิจัยพบการแสดงออกของโปรตีน FGF-23 ที่สูงมากในหนูทดลองที่เป็นโรค XLH [64, 65] อาการสำคัญของ XLH จะเป็นอาการเดียวกันกับที่พบในโรคกระดูกอ่อนในเด็ก คือ กระดูกขาโก่ง รูปร่างเตี้ย ข้อมือหนา รูปร่างกระดูกในภาพรังสีเอกซ์มีลักษณะผิดปกติ [63] นอกจากนี้ ผู้ป่วยมักพบอาการฟันแตกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมด้วย การรักษาดั้งเดิมก่อนการค้นพบว่าการสูญเสียฟอสเฟตเป็นลักษณะสำคัญของโรคนี้มักให้วิตามินดี 2 และวิตามินดี 3 ในการรักษา ซึ่งมักทำให้เกิดภาวะวิตามินดีเป็นพิษตามมา และไม่ได้ช่วยแก้ปัญหาเรื่องภาวะเลือดพร่องฟอสเฟต จนกระทั่งปี 2018 ยาบูโรซูแมบ (burosumab) ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา บูโรซูแมบเป็นยาริคอมบิแนนท์ โมโนโคลนัล แอนติบอดีที่ออกแบบให้ต้านต่อ FGF-23 ตัวยาทำงานโดยจับกับ FGF-23 ที่มากเกินไปในกระแสเลือดเพื่อปรับให้มีระดับลดลง และการศึกษาระดับคลินิกพบว่ายาบูโรซูแมบสามารถเพิ่มฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วยได้ อีกทั้งยังช่วยให้การซ่อมแซมกระดูกหักให้หายเร็วขึ้นอีกด้วย [63]

สรุปแนวคิดหลัก

- สมดุลแคลเซียมของร่างกายถูกควบคุมด้วย 2 ระบบ คือ การควบคุมด้วยฮอร์โมน และการควบคุมด้วยระบบประสาท การควบคุมด้วยฮอร์โมนทำงานผ่านฮอร์โมนหลัก 3 ตัว คือ PTH แคลซิไทรอล (วิตามินดีรูปพร้อมทำงาน) และแคลซิโทนิน นอกจากนี้ยังมีฮอร์โมนที่มีบทบาทต่อการธำรงดุลแคลเซียมในบางภาวะ เช่น โพรแลกติน เอสโตรเจน FGF-23
- PTH เป็นเพปไทด์ฮอร์โมนสร้างจากต่อมพาราไทรอยด์ มีเป้าหมายในการเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดผ่านการออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป้าหมายคือ ไตและกระดูกแรงกระตุ้นหลักที่ทำให้เกิดการหลั่ง PTH คือ ระดับแคลเซียมในเลือดลดต่ำลง การออกฤทธิ์ที่ไต PTH เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่หลอดไตส่วนต้น หลอดไตรูปตัวยูส่วนหน้าขาขึ้น และหลอดไตส่วนปลาย ในทางตรงกันข้าม PTH กลับลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตทำให้ขับฟอสเฟตทิ้งทางปัสสาวะมากขึ้น ฟอสเฟตในเลือดจึงลดต่ำลง
- แคลซิไทรอล หรือวิตามินดีรูปที่พร้อมทำงาน อยู่ในกลุ่มสเตียรอยด์ฮอร์โมน ทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟต ร่างกายสร้างแคลซิไทรอลได้ด้วยตนเองผ่านการเปลี่ยนโคเลสเตอรอลใต้ผิวหนังหรือรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี 3 และนำเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นจะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับและไตจนได้รูปที่พร้อมทำงานคือแคลซิไทรอล แคลซิไทรอลออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป้าหมายคือ **(1) ลำไส้** โดยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ **(2) กระดูก** โดยเพิ่มการสร้างและสลายกระดูก ร่วมกับเพิ่มการสะสมแร่ธาตุในกระดูก และ **(3) ต่อมพาราไทรอยด์** โดยออกฤทธิ์ลดการหลั่ง PTH
- แคลซิโทนิน เป็นเพปไทด์ฮอร์โมนทำหน้าที่ตรงข้ามกับ PTH คือ ลดระดับแคลเซียมในเลือดเมื่อร่างกายมีภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน อย่างไรก็ตามแคลซิโทนินเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทน้อยในการลดระดับแคลเซียมในเลือดในภาวะปกติ แต่ในภาวะพิเศษอย่างการตั้งท้องและให้นม แคลซิโทนินในร่างกายของแม่จะเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจมีความสำคัญทางสรีรวิทยาในการป้องกันไม่ให้เกิดการสลายกระดูกมากเกินไป
- โพรแลกตินเป็นฮอร์โมนเด่นในช่วงตั้งท้องและให้นม โพรแลกตินนอกจากจะกระตุ้นต่อมน้ำนมให้ผลิตน้ำนม ยังสามารถกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ส่วนต้นและส่วนกลางตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ของการตั้งท้องและต่อเนื่องไปจนกระทั่งคลอด ในช่วงหลังคลอด การดูดนมของลูกจะกระตุ้นการหลั่งโพรแลกตินให้สูงขึ้น ทำให้การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ของแม่ยิ่งเพิ่มสูงขึ้นไปอีก เพื่อชดเชยให้สอดคล้องกับปริมาณแคลเซียมที่สูญเสียไปทางน้ำนม

- เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทมากในการรักษามวลกระดูก เอสโตรเจนออกฤทธิ์ต่อเซลล์กระดูกทั้ง 3 ชนิดคือออสติโอเบลาสต์ ออสติโอไซต์ ออสติโอคลาสต์ โดยลดการตายของเซลล์แบบแอพออโทซิส ลดการสร้างอนุมูลอิสระภายในออสติโอเบลาสต์และออสติโอไซต์ และยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนสภาพของออสติโอคลาสต์ ทำให้ร่างกายควบคุมจำนวนออสติโอคลาสต์ไม่ให้สลายกระดูกมากเกินไป
- FGF-23 เป็นเพปไทด์ฮอร์โมนที่สร้างจากออสติโอเบลาสต์และออสติโอไซต์ของกระดูก มีบทบาทในการช่วยควบคุมสมดุลฟอสเฟตและวิตามินดี คือ เร่งการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต ชะลอการสร้างและเพิ่มการทำลายแคลซิไทรอลที่ไต เพื่อรักษาสสมดุลของปริมาณวิตามินดีในร่างกาย นอกจากนี้ FGF-23 ยังมีบทบาทในการควบคุมสมดุลแคลเซียมในร่างกายด้วย โดย FGF-23 สามารถระงับฤทธิ์ของแคลซิไทรอลที่กระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ และปริมาณแคลเซียมนอกเซลล์ที่มีระดับสูง อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการหลั่ง FGF-23 และลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้
- กระดูกอยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติ ที่โดดเด่นคือระบบประสาทซิมพาเทติก โดยกระดูกจะตอบสนองต่อสารสื่อประสาทนอร์เอพิเนฟรินตลอดจนเอพิเนฟรินในเลือด นอกจากนี้ยังตอบสนองต่อสารสื่อประสาทชนิดอื่น ตัวอย่างเช่น ซีโรโทนินจากสมองมีบทบาทเพิ่มการสร้างกระดูก ส่วนซีโรโทนินจากทางเดินอาหารลดการสร้างกระดูก นิวโรเพปไทด์เวจเร่งการสลายกระดูกให้เพิ่มมากขึ้น และ CGRP ส่งเสริมกระบวนการเปลี่ยนสภาพของออสติโอเบลาสต์ และลดการเปลี่ยนสภาพของออสติโอคลาสต์ ส่งผลให้เพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก

เอกสารอ้างอิง

1. Hall JE. (2016) Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier, USA, pp 1001-1019.
2. White B, Harrison JR, Hall JM. (2024) Hormonal regulation of calcium and phosphate metabolism. In: Koeppen BM, Stanton BA (eds) Berne & Levy Physiology, 8th edn. Mosby Elsevier, Canada, pp 713–722.
3. Bikle DD. (2014) Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21:319-329.
4. Kopic S, Geibel JP. (2013) Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 93:189-268.
5. Tudpor K, Teerapornpuntakit J, Jantarajit W, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2008) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ rapidly stimulates the solvent drag-induced paracellular calcium transport in the duodenum of female rats. *J Physiol Sci* 58:297-307.
6. Wongdee K, Charoenphandhu N. (2015) Vitamin D-enhanced duodenal calcium transport. *Vitam Horm* 98:407-440.
7. Takeda S, Yoshizawa T, Nagai Y, Yamato H, Fukumoto S, Sekine K, Kato S, Matsumoto T, Fujita T. (1999) Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knockout mice. *Endocrinology* 140:1005-1008.
8. Kierszenbaum AL, Tres LL. (2012) Endocrine system. In: Kierszenbaum AL, Tres LL (eds) *Histology and cell biology: An introduction to pathology*, 3rd edn. Elsevier Saunders, USA, pp 555–586.
9. Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. (2006) Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* 147:4010-4021.
10. Garel JM, Barlet JP. (1976) Calcium metabolism in newborn animals: the interrelationship of calcium, magnesium, and inorganic phosphorus in newborn rats, foals, lambs, and calves. *Pediatr Res* 10:749-754.
11. Garel JM, Jullienne A. (1977) Plasma calcitonin levels in pregnant and newborn rats. *J Endocrinol* 75:373-382.
12. Kovacs CS. (2005) Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 10:105-118.
13. Kovacs CS. (2016) Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 96:449-547.
14. Reynolds WA, Pitkin RM, Williams GA, Bauman AF, Hargis GK, Beluhan FZ, Kawahara W. (1980) Calcitonin responsiveness in the primate fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 51:595-598.
15. Balabanova S, Kruse B, Wolf AS. (1987) Calcitonin secretion by human placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:323-326.

16. Bucht E, Telenius-Berg M, Lundell G, Sjoberg HE. (1986) Immunoextracted calcitonin in milk and plasma from totally thyroidectomized women. Evidence of monomeric calcitonin in plasma during pregnancy and lactation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113:529-535.
17. Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E. (1994) Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:393-398.
18. Greer FR, Lane J, Ho M. (1984) Elevated serum parathyroid hormone, calcitonin, and 1,25-dihydroxyvitamin D in lactating women nursing twins. *Am J Clin Nutr* 40:562-568.
19. Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N. (2010) Is prolactin the cardinal calciotropic maternal hormone? *Trends Endocrinol Metab* 21:395-401.
20. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpantakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N. (2008) Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 42:535-546.
21. Bottner M, Thelen P, Jarry H. (2014) Estrogen receptor beta: tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 139:245-251.
22. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, Kousteni S, O'Brien CA, Bellido T, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC. (2007) Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 282:27285-27297.
23. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. (2003) Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 111:1221-1230.
24. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. (2012) Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 23:576-581.
25. Manolagas SC, Almeida M. (2007) Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 21:2605-2614.
26. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. (1998) The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 13:1243-1250.
27. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, Pacifici R. (2000) Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest* 106:1229-1237.
28. Khuituan P, Teerapornpantakit J, Wongdee K, Suntornsaratoon P, Konthapakdee N, Sangsaksri J, Sripong C, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2012) Fibroblast growth factor-23 abolishes

- 1,25-dihydroxyvitamin D₃-enhanced duodenal calcium transport in male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E903-913.
29. Kobayashi K, Imanishi Y, Miyauchi A, Onoda N, Kawata T, Tahara H, Goto H, Miki T, Ishimura E, Sugimoto T, Ishikawa T, Inaba M, Nishizawa Y. (2006) Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 154:93-99.
30. Quinn SJ, Thomsen AR, Pang JL, Kantham L, Brauner-Osborne H, Pollak M, Goltzman D, Brown EM. (2013) Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304:E310-320.
31. Quarles LD. (2008) Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118:3820-3828.
32. Martin A, David V, Quarles LD. (2012) Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 92:131-155.
33. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. (2000) Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 277:494-498.
34. Vervloet M. (2019) Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol* 15:109-120.
35. Khuituan P, Wongdee K, Jantarajit W, Suntornsaratoo P, Krishnamra N, Charoenphandhu N. (2013) Fibroblast growth factor-23 negates 1,25(OH)₂D₃-induced intestinal calcium transport by reducing the transcellular and paracellular calcium fluxes. *Arch Biochem Biophys* 536:46-52.
36. Wongdee K, Rodrat M, Keadsai C, Jantarajit W, Teerapornpantakit J, Thongbunchoo J, Charoenphandhu N. (2018) Activation of calcium-sensing receptor by allosteric agonists cinacalcet and AC-265347 abolishes the 1,25(OH)₂D₃-induced Ca²⁺ transport: Evidence that explains how the intestine prevents excessive Ca²⁺ absorption. *Arch Biochem Biophys* 657:15-22.
37. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. (2014) Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int* 94:140-151.
38. Kondo H, Togari A. (2011) Continuous treatment with a low-dose β-agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation. *Calcif Tissue Int* 88:23-32.
39. Bonnet N, Benhamou CL, Malaval L, Goncalves C, Vico L, Eder V, Pichon C, Courteix D. (2008) Low dose β-blocker prevents ovariectomy-induced bone loss in rats without affecting heart functions. *J Cell Physiol* 217:819-827.
40. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. (2002) Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 175:405-415.
41. Dimitri P, Rosen C. (2017) The central nervous system and bone metabolism: An evolving story. *Calcif Tissue Int* 100:476-485.

42. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. (2002) Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 85:825-836.
43. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. (2002) Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 17:200-209.
44. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630-1638.
45. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G, Glorieux FH, Chiang CY, Zajac JD, Insogna KL, Mann JJ, Hen R, Ducy P, Karsenty G. (2008) Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 135:825-837.
46. Oury F, Yadav VK, Wang Y, Zhou B, Liu XS, Guo XE, Tecott LH, Schutz G, Means AR, Karsenty G. (2010) CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev* 24:2330-2342.
47. Chen QC, Zhang Y. (2022) The role of NPY in the regulation of bone metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:833485. doi: 10.3389/fendo.2022.833485
48. Igwe JC, Jiang X, Paic F, Ma L, Adams DJ, Baldock PA, Pilbeam CC, Kalajzic I. (2009) Neuropeptide Y is expressed by osteocytes and can inhibit osteoblastic activity. *J Cell Biochem* 108:621-630.
49. Zhang Y, Chen CY, Liu YW, Rao SS, Tan YJ, Qian YX, Xia K, Huang J, Liu XX, Hong CG, Yin H, Cao J, Feng SK, He ZH, Li YY, Luo ZW, Wu B, Yan ZQ, Chen TH, Chen ML, Wang YY, Wang ZX, Liu ZZ, Luo MJ, Hu XK, Jin L, Wan TF, Yue T, Tang SY, Xie H. (2021) Neuronal induction of bone-fat imbalance through osteocyte neuropeptide Y. *Adv Sci (Weinh)* 8:e2100808. doi: 10.1002/adv.202100808
50. Garduno J, Hernandez-Lopez S, Rolon DC, de la Cruz L, Hernandez-Vazquez F, Reyes-Vaca A, Arenas I, Bravo-Martinez J, Garcia DE. (2019) Electrophysiological characterization of glucose sensing neurons in the hypothalamic arcuate nucleus of male rats. *Neurosci Lett* 703:168-176.
51. Shi YC, Lin S, Castillo L, Aljanova A, Enriquez RF, Nguyen AD, Baldock PA, Zhang L, Bijker MS, Macia L, Yulyaningsih E, Zhang H, Lau J, Sainsbury A, Herzog H. (2011) Peripheral-specific Y2 receptor knockdown protects mice from high-fat diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 19:2137-2148.
52. Baldock PA, Allison S, McDonald MM, Sainsbury A, Enriquez RF, Little DG, Eisman JA, Gardiner EM, Herzog H. (2006) Hypothalamic regulation of cortical bone mass: opposing activity of Y2 receptor and leptin pathways. *J Bone Miner Res* 21:1600-1607.
53. Baldock PA, Lee NJ, Driessler F, Lin S, Allison S, Stehrer B, Lin EJ, Zhang L, Enriquez RF, Wong IP, McDonald MM, During M, Pierroz DD, Slack K, Shi YC, Yulyaningsih E, Aljanova A, Little DG, Ferrari SL, Sainsbury A, Eisman JA, Herzog H. (2009) Neuropeptide Y knockout mice reveal a central role of NPY in the coordination of bone mass to body weight. *PLoS One* 4:e8415. doi:

10.1371/journal.pone.0008415

54. Baldock PA, Sainsbury A, Allison S, Lin EJ, Couzens M, Boey D, Enriquez R, During M, Herzog H, Gardiner EM. (2005) Hypothalamic control of bone formation: distinct actions of leptin and Y2 receptor pathways. *J Bone Miner Res* 20:1851-1857.
55. Xie W, Han Y, Li F, Gu X, Su D, Yu W, Li Z, Xiao J. (2020) Neuropeptide Y1 receptor antagonist alters gut microbiota and alleviates the ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *Calcif Tissue Int* 106:444-454.
56. Fang L, Chen MF, Xiao ZL, Liu Y, Yu GL, Chen XB, Xie XM. (2011) Calcitonin gene-related peptide released from endothelial progenitor cells inhibits the proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by angiotensin II. *Mol Cell Biochem* 355:99-108.
57. Hu R, Li YJ, Li XH. (2016) An overview of non-neural sources of calcitonin gene-related peptide. *Curr Med Chem* 23:763-773.
58. Ma W, Dumont Y, Vercauteren F, Quirion R. (2010) Lipopolysaccharide induces calcitonin gene-related peptide in the RAW264.7 macrophage cell line. *Immunology* 130:399-409.
59. Xu J, Wang J, Chen X, Li Y, Mi J, Qin L. (2020) The effects of calcitonin gene-related peptide on bone homeostasis and regeneration. *Curr Osteoporos Rep* 18:621-632.
60. Zhang Y, Xu J, Ruan YC, Yu MK, O'Laughlin M, Wise H, Chen D, Tian L, Shi D, Wang J, Chen S, Feng JQ, Chow DH, Xie X, Zheng L, Huang L, Huang S, Leung K, Lu N, Zhao L, Li H, Zhao D, Guo X, Chan K, Witte F, Chan HC, Zheng Y, Qin L. (2016) Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nat Med* 22:1160-1169.
61. He H, Chai J, Zhang S, Ding L, Yan P, Du W, Yang Z. (2016) CGRP may regulate bone metabolism through stimulating osteoblast differentiation and inhibiting osteoclast formation. *Mol Med Rep* 13:3977-3984.
62. Maruyama K, Takayama Y, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Tanaka H, Ohno N, Iwakura Y, Takemura N, Tominaga M, Akira S. (2017) Nociceptors boost the resolution of fungal osteoinflammation via the TRP channel-CGRP-Jdp2 axis. *Cell Rep* 19:2730-2742.
63. Athonvarangkul D, Insogna KL. (2021) New therapies for hypophosphatemia-related to FGF23 excess. *Calcif Tissue Int* 108:143-157.
64. Fukumoto S. (2021) FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. *J Mol Endocrinol* 66:R57-R65.
65. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. (2003) Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 278:37419-37426.

ประวัติผู้นิพนธ์



รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี สำเร็จการศึกษา ระดับปริญญาตรีหลักสูตรวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ จากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ในปี พ.ศ. 2547 และศึกษาต่อระดับปริญญาเอก หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาพยาธิชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ด้วยการสนับสนุนโดยทุนโครงการเครือข่ายเชิงกลยุทธ์เพื่อการพัฒนาบุคลากร มหาวิทยาลัย สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) สำเร็จการศึกษาในปี พ.ศ. 2551 และได้เข้าปฏิบัติงานเป็นอาจารย์ประจำกลุ่มวิชาพยาธิวิทยา ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ในปี พ.ศ. 2552 และในปีเดียวกันได้ย้ายส่วนงานมายังคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ปัจจุบันรองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ ปฏิบัติงานเป็นอาจารย์ประจำสาขาพยาธิวิทยากายวิภาค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ เป็นหนึ่งในคณะทำงานก่อตั้งหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาพยาธิวิทยากายวิภาค และมีประสบการณ์เป็นประธานหลักสูตร ซึ่งเป็นหลักสูตรแรกที่ผลิตบัณฑิตนักพยาธิวิทยา กายวิภาคระดับปริญญาตรีของประเทศไทย นอกจากนี้หลักสูตรปริญญาตรีแล้ว รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ ยังทำหน้าที่เป็นประธานหลักสูตรระดับบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา เพื่อขับเคลื่อนหลักสูตรระดับบัณฑิตศึกษาให้มีความเข้มแข็งทั้งด้านวิชาการและวิจัย และผลิตบุคลากรที่มีคุณภาพสูงให้แก่องค์กรทั้งในและต่างประเทศ นอกเหนือจากด้านวิชาการ รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณิการ์ มีประสบการณ์ด้านงานบริหารและงานวิจัย ดังนี้

ประสบการณ์ด้านการบริหาร

2565	รองคณบดีฝ่ายแผนยุทธศาสตร์และประกันคุณภาพการศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
2564–2565	ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวางแผนและประกันคุณภาพการศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรรมการระดับมหาวิทยาลัย

2566–2568 2562–2564	กรรมการสภาวิชาการ มหาวิทยาลัยบูรพา
------------------------	------------------------------------

รางวัลด้านการวิจัยและบริการวิชาการ

2566	รางวัลสุดยอดนักวิจัย (ได้รับรางวัลนักวิจัยดีเด่นติดต่อกัน 3 ปี) โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2564-2566	รางวัลนักวิจัยดีเด่น รุ่นกลาง (อายุการปฏิบัติงาน 13-20 ปี) ผู้มีจำนวนบทความวิจัยในฐานข้อมูล Scopus และอยู่ใน Q1 จำนวนสูงสุด ประจำปี พ.ศ. 2566 โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2566	รางวัลบุคลากรดีเด่น ประเภทอาจารย์สอนดี คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ประจำปี พ.ศ. 2565
2565	รางวัลนักวิจัยดีเด่น รุ่นกลาง (อายุการปฏิบัติงาน 13-20 ปี) ผู้มีจำนวนบทความวิจัยในฐานข้อมูล Scopus และอยู่ใน Q1 สูงสุด และเป็น first/corresponding author ประจำปี พ.ศ. 2565 โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2564	รางวัลนักวิจัยดีเด่น รุ่นกลาง (อายุการปฏิบัติงาน 13-20 ปี) ผู้ตีพิมพ์บทความวิจัยในฐานข้อมูล Scopus และอยู่ใน Q1 ที่มีค่าดัชนีผลกระทบสูงสุด และเป็น first/corresponding author ประจำปี พ.ศ. 2564 โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2563	รางวัลนักวิจัยดีเด่น รุ่นใหม่ (อายุการปฏิบัติงาน 8-12 ปี) ผู้ตีพิมพ์บทความวิจัยในฐานข้อมูล Scopus และอยู่ใน Q1 ที่มีค่าดัชนีผลกระทบ และ journal h-index สูงสุด และเป็น first/corresponding author ประจำปี พ.ศ. 2562 โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2562	รางวัล “รัตนบูรพา” (สาขาการบริการวิชาการ) ประจำปี พ.ศ. 2562 โดยมหาวิทยาลัยบูรพา
2560	รางวัลผลงานวิจัยดีเด่น ประจำปี 2559 เข้ารับรางวัลในการประชุมใหญ่ โครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษา ครั้งที่ 5 โดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.)
2560	รางวัลผู้ตีพิมพ์เผยแพร่บทความวิจัย/บทความวิชาการ ระดับนานาชาติสูงสุดอันดับที่ 1 ประจำปี พ.ศ. 2559 โดย มหาวิทยาลัยบูรพา
2559	รางวัล “รัตนบูรพา” (สาขาการวิจัย กลุ่มสาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ) ประจำปี พ.ศ. 2559 โดย มหาวิทยาลัยบูรพา

คำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihydroxyvitamin D
ADP	adenosine diphosphate
ATP	adenosine triphosphate
ADHR	autosomal dominant hypophosphatemic rickets
ARHR	autosomal recessive hypophosphatemic rickets
BMD	bone mineral density
BMP	bone morphogenetic protein
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CaCO ₃	calcium carbonate
CaSR	calcium-sensing receptor
CREB	cAMP-response element binding protein
CNS	central nervous system
DAG	diacyl glycerol
DXA	dual energy X-ray absorptiometry
ER	endoplasmic reticulum
ENS	enteric nervous system
FHHNC	familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
FGF-23	fibroblast growth factor-23
FGFRs	fibroblast growth factor receptors
FSH	Follicle-stimulating hormone

คำย่อ	คำเต็ม
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
IP3	inositol triphosphate
IL	interleukin
LH	luteinizing hormone
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MCT1	monocarboxylate transporter 1
NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger
NCX1	Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger 1
NHE3	Na ⁺ /H ⁺ exchanger isoform 3
NHERF-1	Na ⁺ /H ⁺ exchanger regulatory cofactor-1
NKA	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase
NKCC2	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ cotransporter
NaPi	Na-Pi cotransporter
OPG	osteoprotegerin
PTH	parathyroid hormone
PTHrP	parathyroid hormone-related protein
PO ₄ ³⁻	phosphate
PHEX	phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
PMCA	plasma membrane Ca ²⁺ -ATPase
RANKL	receptor activator of nuclear factor-κB ligand

คำย่อ	คำเต็ม
ROMK	renal outer medullary K ⁺ channel
SERCA	sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase
SEM	scanning electron microscope
SMCT1	sodium-dependent monocarboxylate transporter 1
TBW	total body water
BMC	total bone mineral content
TER	transepithelial electrical resistance
TRPC3	transient receptor potential-canonical channels-3
Tph1	tryptophan hydroxylase 1
Tph2	tryptophan hydroxylase 2
TNF- α	tumor necrosis factor- α
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoactive intestinal peptide
VDR	vitamin D receptor
Ca _v 1.3	voltage-gated L-type calcium channel
vBMD	volumetric bone mineral density
XPRI	xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1
XLH	X-linked hypophosphatemia
XLHR	X-linked hypophosphatemic rickets
ZO	zonula occludens

ดัชนี

ก

กาเฟอีน 44

กรดไขมันสายสั้น 37, 40-41

กรดยูริก 63

กรวยไต 64

กระดูก

กระดูกแข็ง 76

กระดูกต้นขา 72, 76, 86

กระดูกเวลาเมลลา 79

กระดูกสัน 78-79

กระบวนการ

กระบวนการปรับแต่งกระดูก 72-73, 77, 80-82, 88, 104, 107-108

กระบวนการสร้างและจัดตัวแบบของกระดูก 72, 75, 77, 79

การขนส่ง

การขนส่งแบบใช้เวสิเคิล 33

การขนส่งแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ 34, 53-54, 57

การขนส่งแบบผ่านเซลล์ 30, 34, 41, 53-54, 58, 61

การคัดเลือก

การคัดเลือกขนาด 55

การคัดเลือกประจุ 35, 55

การตรวจวัดแรงเชิงกล 73

การป้อนกลับ

การป้อนกลับเชิงบวก 4-7

การป้อนกลับเชิงลบ 4-6

แกปจังก์ชัน 73

โทรทเวาน 78

โทรทแพกเตอร์ 76, 81

ข

ข่ายประสาท 42

ค

คลอดิน 35-37, 55-57, 73

ความแน่นแร่กระดูก 79, 83

คาเทปซินเค 74

คิสเพทิน 6

แคลซิไทรอล 63, 98-106, 110

แคลเซียม

แคลเซียมทั้งหมดในกระแสเลือด 13

แคลเซียมในรูปที่จับกับโปรตีนในเลือด 22

แคลเซียมในรูปที่จับกับแอนไอออนหรือไอออนประจุลบ 22

แคลเซียมฟอสเฟต 54, 59, 63-64, 78, 82

แคลเซียมออกซาเลต 63-64

แคลเซียมไอออน 3, 5, 13, 15, 21, 28,

31-32, 35-36, 54, 58, 97-98

แคลบินดิน-ดี 28 เค 58

จ

จุดประสานประสาท 15

ช

ช่องโซเดียม 21-22

ชิฟเซลล์ 96-97

ดัชนี

ซ

ซิมิวโคซา 28-30, 42

ซีโรซา 28-30

ซีโรโทนิน 107-108

เซลล์

เซลล์กระดูกอ่อน 72, 76, 78, 84

เซลล์คลุมผิวกระดูก 72-73, 82

เซลล์ซี 101-102

เซลล์ประสาทโคลีเนอจิก 42-43

เซลล์ประสาทอนโคลีเนอจิก 42-43

เซลล์มีเซนไคม์ 78, 107

โซเดียม

โซเดียม 3, 12, 14, 21-22, 33-36, 41,
54-56, 59, 61, 76, 102, 105-106

โซเดียม แคลเซียม เอ็กซ์เชนเจอร์-1 33

โซนูลา ออกคลูเดน 35, 41, 73

ด

ดีโพลาริเซชัน 15, 21-22, 41

ต

ตัวรับ

ตัวรับแคลเซียม 53, 97, 106

ตัวรับร่วมโคลโท 63

ตัวรับวิตามินดี 99, 101

ตัวรับสัญญาณแคลเซียม 22

ตัวรับแอดรีเนอร์จิก 107

น

ทรานสคริปชันแฟกเตอร์ 99

ท่อมมน้ำปัสสาวะ 53, 57, 59

ทาลัสซีเมีย 40

ไทด์จังก์ชัน 34-36, 41, 54-56

น

นอร์เอพิเนฟริน 42, 107-108

น้ำกรอง 17, 20, 53-56, 59, 63, 101, 106

นิ้วในไต 22, 54, 59, 63-64

นิวโรเปปไทด์วาย 42, 108-109,

บ

บริษัทออร์เดอร์ 53, 57

บัฟเฟอร์ 15

บิวทีเรต 40-41

ป

เปลือกกระดูก 104, 107, 109

พ

พริกไฮดรอกซีแอพาไทต์ 13-15, 73, 76, 96

พ

พรีซินพอลเซลล์ 59

พรีไบโอติกส์ 37, 40

พลาสมาเมมเบรน แคลเซียม เอทีพีเอส 33

พาราไทรอยด์ฮอร์โมน 5, 20-21, 38, 62, 96,
98, 100

พาวาลบูมิน 58

พีเอช 13, 61

เพอริสทาลซิส 29

ดัชนี

โพลเดียม 3, 12, 14, 55-56, 71, 76

โพรเจสเทอโรน 84

โพรทีโอไกลแคน 76

โพรไบโอติกส์ 18, 40

โพรพีโอเนต 40-41

โพรแลกติน 7, 32, 37, 102-103

W

พอสพอรัส 12-13, 71

พอสเฟต 3, 11-16, 18-20, 29-30, 34, 38, 40, 51-53, 59-64, 71, 76, 78, 81-82, 96-99, 102, 104-106, 110

ไฟโบรบลาสต์ โกรท แฟกเตอร์-23 20, 62, 71, 104

ภ

ภาวะ

ภาวะธำรงดุล 1-5, 12, 16

ภาวะเลือดมีแคลเซียมเกิน 5, 20-22, 64, 101

ภาวะเลือดมีแคลเซียมพร่อง 3-5, 20-21, 98

ม

มวลกระดูก 37, 79, 83-84, 86-87, 98, 103-104, 108-109

มัสดูลาริส มิวโคซี 29

มิถุนวิทยา 28

เมแทบอลิซึมของแคลเซียม 12, 16, 38, 42

แมโครเฟจ 74, 109

ไมโครวิลไล 34, 53, 59

โมสเนอร์ เฟลิกซ์ 29, 42

ไมเอ็นเทอริก เฟลิกซ์ 42

ย

เยื่อบุ 28-30, 35, 43, 55, 73

เยื่อบุช่องท้อง 29

เยื่อบุแบบซิมเพลส สความัส 29

เยื่อบุโพรงกระดูก 72

เยื่อเมือก 28

เยื่อหุ้มกระดูก 107, 110

ใยประสาทซิมพาเทติก 107

S

ระบบประสาท

ระบบประสาทซิมพาเทติก 28, 42, 107-108

ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก 28-29, 42

ระบบประสาทส่วนกลาง 42, 108-109

ระบบประสาทอัตโนมัติ 42, 107

ระบบประสาทเอ็นเทอริก 28-29, 42-43, 109

โรคกระดูก

โรคกระดูกเปราะ 77, 85

โรคกระดูกพรุน 52, 77, 83, 86-87

โรคกระดูกหนา 88

โรคกระดูกอ่อนในเด็ก 104, 110

ล

ลาดความเข้มข้น 30, 34, 55-56, 58

ลามินา โพรเพรีย 28-29, 34

ลำไส้

ลำไส้เล็กส่วนกลาง 16, 18, 30, 36, 37

ลำไส้เล็กส่วนต้น 18, 29-30, 34-37, 44, 103, 106

ลำไส้เล็กส่วนปลาย 18, 36-37, 44

ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น 18, 30, 36-37, 40

เลปติน 107

ดัชนี

ว

วงจรรูบาทวี 6

วิตามิน

วิตามินดี 2 99, 110

วิตามินดี 3 หรือโคลีแคลซิเฟอรอล 99-100

วัลลัส 28-30, 32

ส

สเคลอโรสทิน 82-83

สภาพ

สภาพแวดล้อมภายในร่างกาย 2-4, 7

สภาพอ้อมตัว 64

สารน้ำ

สารน้ำนอกเซลล์ 2, 3, 7, 13, 14, 16-17, 33-34, 55-56, 62, 96-97

สารน้ำนอกเซลล์ของกระดูก 73

สารน้ำในเซลล์ 2

สารสื่อประสาท 12, 15, 29, 42-43, 107-108

ห

หลอดไต

หลอดไตรูปตัวยู 17, 20, 53-54, 56-57, 59, 97

หลอดไตส่วนต้น 17, 20, 23-57, 59, 60-63, 97, 99, 102, 105-106

หลอดไตส่วนปลาย 17, 20, 53, 57-59, 97

หลุมสลายกระดูก 75, 81-82

อ

องค์ประกอบอนินทรีย์ 71, 76, 81

ออกคลูติน 35, 41, 55, 73

ออกซิโทซิน 6

ออกซิฟาลเซลล์ 96-97

ออสซิฟิเคชันเซ็นเตอร์ 78

ออสทีโอออยด์ 73, 82

ออสทีโอคลาสต์ 72-75, 79-82, 87-88, 98, 101-104, 107-110

ออสทีโอแคลซิน 71, 76-77

ออสทีโอไซด์ 63, 71-74, 79, 81-82, 103-104, 108

ออสทีโอเนกทิน 76

ออสทีโอโอบลาสต์ 57, 63, 71-84, 87, 97-99, 101-104, 107-109

ออสทีโอพอนทิน 76

ออสทีโอโปรเทอจิริน 81

ออสทีโอทิส ไฟโบรซา ซิสทีกา 21

อินซูลิน 4, 15

อินทราเมมเบรนัส ออสซิฟิเคชัน 75, 77-78

อินเทอร์คาลเตตเซลล์ 59

เอนโดคอนดรอล ออสซิฟิเคชัน 76-78

เอพิเนเฟริน 42, 107-108

เอสโตรเจน 6, 83-84, 87, 102-104

เอาเออร์บาก เฟล็กซ์ 42

แควพอริน 55

แอ่งฮาวซีฟ 75, 80

แอซิติเตด 40-41

แอซิติลโคลีน 42

แอลบูมิน 13, 96

อ

เฮปไซดีน 40

Index

A

acetylcholine 42
 activation phase 81
 adrenergic receptor 107
 albumin 13
 anion-bound calcium 13
 aquaporin 55
 Auerbach's plexus 42
 autonomic nervous system 107

B

bone
 bone extracellular fluid 16, 73
 bone mass 83
 bone mineral density 83
 bone modeling 72
 bone remodeling 38, 72
 bone-lining cell 72
 brittle bone disease 85
 brush border 30, 53
 buffer 15
 butyrate 40

C

C cell 101
 caffeine 44
 calbindin-D_{28k} 58, 65, 101
 calbindin-D_{9k} 32-34, 39, 43, 99

calcitriol,
 1,25-dihydroxycholecalciferol
 or 1,25(OH)₂D₃ 99
 calcium 3-4, 12
 calcium carbonate 37
 calcium metabolism 16
 calcium oxalate 63
 calcium phosphate 54, 63
 calcium-sensing receptor 22, 53
 cathepsin K 74
 cecum 18
 central nervous system 42
 charge selectivity 55
 chief cell 96-97
 cholecalciferol 99-100
 cholinergic neuron 42
 chondrocyte 72, 76, 78
 claudin 35, 99
 collecting duct 20, 53, 59
 concentration gradient 30, 55
 cortical bone 107

D

denosumab 83
 depolarization 15, 41
 diaphysis 78, 107
 distal tubule 17, 53, 57
 dual energy X-ray absorptiometry 83
 duodenum 18

Index

E

endochondral ossification 76-78
endoplasmic reticulum 31, 33
endosteum 72
enteric nervous system 28
epinephrine 107
epiphysis 78
epithelium 28-29
ergocalciferol 99
estrogen 6, 83, 103
extracellular fluid 2

F

familial hypocalciuric hypercalcemia 22
femur 76
fibroblast growth factor-23 20, 62, 71, 104
filtrate 53

G

gap junction 16, 73
growth factor 76
growth plate 78

H

hepcidin 40
histology 28
homeostasis 3, 12
Howship's lacuna 75
hydroxyapatite 13
hypercalcemia 5, 20-22
hypercalciuria 57, 64
hypocalcemia 4-5, 21

I

ileum 18
inorganic component 71, 76
insulin 5
intercalated cell 59
internal environment 2
intracellular fluid 2
intramembranous ossification 75, 77-78
ionized calcium 3, 13

J

jejunum 18

K

kisspeptin 6
Klotho coreceptor 63

Index

L

lacuna 73
lamella bone 79
lamina propria 28-29
leptin 107
loop of Henle 17, 53, 56

M

macrophage 74
mechanosensor 73
Meissner's plexus 29
mesenchymal cell 78, 110
microvilli 34, 53
mineralization 71, 76
mucosa 28-29
muscularis mucosae 28-29
myenteric plexus 42

N

Na⁺/Ca²⁺ exchanger 1 31, 33
negative feedback 4
neuropeptide Y 42, 107-108
neurotransmitter 15
non-cholinergic neuron 42
norepinephrine 42, 107

O

occludin 35, 99
organic component 71-72
osteitis fibrosa cystica 21
osteocalcin 71, 101
osteoclast 72, 74
osteocyte 72-73
osteoid 73
osteogenesis imperfecta 85
osteonectin 76
osteopetrosis 88
osteopontin 76
osteoporosis 86
osteoprotegerin 81
oxyphil cell 97
oxytocin 6

P

paracellular transport 34, 53
parasympathetic nervous system 28
parathyroid hormone 5, 20, 96-98
parvalbumin 33, 58
periosteum 107
peristalsis 29
peritoneum 29
pH 13, 37, 40
phosphate 12
phosphorus 12

Index

plasma membrane Ca^{2+} -ATPase

31, 33, 54

plexus *42*

positive feedback *4-5*

postmenopausal osteoporosis *87*

potassium *14*

prebiotics *40*

primary ossification center *78*

primary osteoporosis *86*

principal cell *59*

probiotics *18, 40*

progesterone *84*

prolactin *32, 102*

protein-bound calcium *13*

proteoglycan *76*

proximal tubule *17, 53*

PTH *5, 20, 38, 58, 62-63, 65, 81,*

96-98, 101-102, 106

R

renal calyx *64*

renal pelvis *64*

renal stone *63*

renal calculi *63*

resorption phase *81*

resorption pit *75*

rickets *61, 104, 110*

romosozumab *83*

S

sclerostin *82*

secondary ossification center *78*

serosa *28-29*

serotonin *107*

short-chain fatty acid *37, 41*

simple squamous epithelium *29*

size selectivity *55*

sodium channel *21*

submucosa *28-29*

supersaturation *64*

sympathetic

sympathetic nerve fiber *107*

sympathetic nervous system *28*

synapse *15*

T

thalassemia *40*

tibia *40*

tight junction *34-35*

transcellular transport *30, 53*

transcription factor *99, 108*

transient receptor potential

vanilloid family *32*

TRPV5 *32, 58, 101*

TRPV6 *31-32, 39, 99*

Index

U

uric acid 63

urolithiasis 63

V

vasoactive intestinal peptide 29

vesicular transport 33

vicious cycle 6

villus 28-30

vitamin D receptor 99

voltage-gated L-type
calcium channel 32

W

woven bone 78-79

Z

zonula occludens 35

ภาวะร่ำรองดุลแคลเซียมและชีววิทยาของกระดูก
Calcium homeostasis and bone biology

ดร.กรรณิการ์ วงศ์ดี



