



## รายงานฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

ศึกษาผลของการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนหรือการออกกำลังกาย  
ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อลายของหนูเพศเมียที่ได้รับการตัดรังไข่

Effects of estrogen replacement or exercise on skeletal muscle  
performance of ovariectomized female rats

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อุราพร วงศ์วิชานนท์ และคณะ

2555

## บทคัดย่อ

ในสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นภาวะที่รังไข่ทำงานลดลง มักพบภาวะที่มีการสูญเสียมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (sarcopenia) การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่งผลให้ความแข็งแรงและประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อลดลง ซึ่งกลไกในการทำให้เกิด sarcopenia ในสตรีวัยหมดประจำเดือนนั้นยังไม่มีการอธิบาย การศึกษาครั้งนี้จึงศึกษาผลของการตัดรังไข่ การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนและการออกกำลังกายต่อระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเลือด ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อ พื้นที่หน้าตัดของเซลล์กล้ามเนื้อ การเปลี่ยนแปลงของเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ และโปรตีนพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อ EDL และ gastrocnemius โดยศึกษาในหนูขาวใหญ่ พันธุ์ Wistar เพศเมีย อายุ 12 สัปดาห์ ในการศึกษาผลของการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน และการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนต่อโครงสร้างและการทำงานของกล้ามเนื้อลายของหนูเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ ศึกษาโดย แบ่งเป็นหนูเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุม (Sham) กลุ่มที่ถูกตัดรังไข่ (OVX) กลุ่มที่ถูกตัดรังไข่ และให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนในขนาด 10 มคก./กก. (E10) , 20 มคก./กก. (E20) และ 40 มคก./กก. (E40) เป็นเวลา 10 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่า กลุ่ม OVX มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน พื้นที่หน้าตัดของเซลล์กล้ามเนื้อ แรงหดตัวของกล้ามเนื้อ และความทนทานของกล้ามเนื้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนทั้งสามกลุ่ม มีพื้นที่หน้าตัดของเซลล์กล้ามเนื้อ แรงหดตัวของกล้ามเนื้อ ความเร็วในการคลายตัว และความทนทานของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นใกล้เคียงปกติ นอกจากนี้ กลุ่ม OVX พบปฏิกิริยาอิมมูโนของเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา และเบต้า และระดับของโปรตีนพาร์วัลบูมินลดลง ขณะที่กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนทั้งสามกลุ่ม มีปฏิกิริยาอิมมูโนของเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ทั้งสองชนิด และระดับของโปรตีนพาร์วัลบูมินเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับปกติ อธิบายได้ว่า การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน และเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ทำให้การแสดงออกของยีนลดลง อาจส่งผลให้การสร้างโปรตีนต่างๆ ภายในกล้ามเนื้อลดลง ทำให้ขนาดของกล้ามเนื้อ และโปรตีนพาร์วัลบูมิน ลดลง การลดลงของพาร์วัลบูมินส่งผลให้ประสิทธิภาพการคลายตัวของกล้ามเนื้อลดลง ทำให้การหดตัวครั้งใหม่ลดลงด้วย จึงทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อลดลง ซึ่งอาจจะนำมาใช้ในการอธิบายกลไกของการเกิด sarcopenia ในสตรีวัยหมดประจำเดือน ในขณะที่การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนในปริมาณสูง (20 และ 40 มคก./กก.) ทำให้ขนาดพื้นที่หน้าตัด ประสิทธิภาพการทำงาน และปริมาณโปรตีนพาร์วัลบูมิน ของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น

ในการศึกษาผลของการออกกำลังกายต่อโครงสร้างและการทำงานของกล้ามเนื้อลายของหนูเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ศึกษาโดยแบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผ่าตัดแต่ไม่เอารังไข่ออก (Sham) กลุ่มผ่าตัดเอารังไข่ออกทั้งสองข้าง (OVX) กลุ่ม OVX และออกกำลังกายด้วยการว่ายน้ำเป็นเวลา 14 สัปดาห์ (Swim) กลุ่ม OVX และออกกำลังกายด้วยการวิ่งเป็นเวลา 14 สัปดาห์ (Run) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม OVX มีขนาดของกล้ามเนื้อ ประสิทธิภาพการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ปฏิกิริยาอิมมูโนของตัวรับเอสโตรเจนทั้งชนิดแอลฟาและเบต้า ปฏิกิริยาอิมมูโนและระดับของพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อ EDL และ gastrocnemius ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม Sham ( $p < 0.05$ ) การออกกำลังกายทั้งสองชนิด (ว่ายน้ำและวิ่ง) ทำให้ขนาดของกล้ามเนื้อ ประสิทธิภาพการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ปฏิกิริยาอิมมูโนของตัวรับเอสโตรเจนทั้งชนิดแอลฟาและเบต้า ปฏิกิริยาอิมมูโนและระดับของพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อ EDL และ gastrocnemius เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในระดับใกล้เคียงกับกลุ่ม Sham อธิบายได้ว่าการออกกำลังกายทั้งสองชนิด (ว่ายน้ำและวิ่ง) อาจจะทำให้มีการเพิ่มการสร้าง

ฮอร์โมนเอสโตรเจนใน peripheral tissue เอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้นอาจมีผลกระตุ้น ทำให้มีปริมาณของตัวรับเอสโตรเจนทั้งชนิดแอลฟาและเบต้ารวมทั้งการสังเคราะห์โปรตีนในกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มวลของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลทำให้มีการสร้างโปรตีนพาร์วูลูมินเพิ่มขึ้น และการที่มีปริมาณของโปรตีนพาร์วูลูมินเพิ่มขึ้น ทำให้การคลายตัวของกล้ามเนื้อมีประสิทธิภาพมากขึ้น การคลายตัวที่ดีจะทำให้การหดตัวครั้งใหม่ของกล้ามเนื้อเร็วขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อลายดีขึ้นด้วย ดังนั้นการออกกำลังกายทั้งสองชนิด (ว่ายน้ำและวิ่ง) จึงเป็นแนวทางที่อาจจะช่วยป้องกันการเกิด sarcopenia ในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้

## ABSTRACT

Menopause is a result of ovarian hypofunction, believed to underlie muscle weakness and loss of muscle mass because of estrogen deprivation. This loss may contribute to a decrease of muscle strength and muscle function. The mechanism of sarcopenia in menopause remains unclear. The aim of this study was to investigate the effect of ovariectomy and various doses of estrogen replacements on estrogen and estrogen receptors levels, muscle size, muscle function and parvalbumin levels of EDL and gastrocnemius muscles. Twelve-week old female Wistar rats were randomly divided into 5 groups ; Sham, ovariectomized (OVX), OVX groups that received 10 weeks estrogen replacement of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (E10), 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (E20) and 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (E40). The results showed that the estrogen levels, myofiber cross-sectional areas, force and fatigue resistance were significantly reduced in the OVX group compared to those of the sham group ( $p < 0.05$ ). Estrogen replacements tended to increase myofiber cross-sectional areas, improve the muscle functions and relaxation time. Moreover the results demonstrated that the  $\alpha$  and  $\beta$  estrogen receptors immunoreactivity was decreased in the OVX groups and restored in the estrogen replacement groups. Parvalbumin levels was significantly reduced in the OVX group ( $p < 0.05$ ) whereas in the estrogen replacement groups there was significantly increase of parvalbumin levels compared to that of the OVX group ( $p < 0.05$ ) and similar to that of the sham group. The results demonstrated that a decrease of estrogen levels may lead to a reduction of estrogen receptors. A decline of both estrogen and estrogen receptors may result in a decrease of gene expression leading to a decline in muscle protein synthesis that cause a reduction of muscle size and parvalbumin levels. A decrease of parvalbumin levels results in a decrease of relaxation efficiency which leads to slow contraction. This cause a decrease of muscle function. This may be used to explain the mechanism of sarcopenia in menopause whereas high dose of estrogen replacements (20 and 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) restored muscle size, muscle function and parvalbumin levels.

For the study of the effect of exercises (swimming and running) on muscle functions, estrogen levels, estrogen receptors ( $\text{ER}\alpha$  and  $\text{ER}\beta$ ) and parvalbumin (PV) immunoreactivity and PV levels in EDL and gastrocnemius muscles in ovariectomized rats, three months old female Wistar rats (weight 200-250 g.) were divided into four groups; Sham, ovariectomized group (OVX), OVX and swimming for fourteen weeks (Swim), OVX and running for fourteen weeks (Run). The results demonstrated that there was a significant reduction of muscle fiber size, muscle functions, estrogen levels, estrogen receptors ( $\text{ER}\alpha$  and  $\text{ER}\beta$ ) and PV immunoreactivity and PV levels in EDL and gastrocnemius muscles of the OVX group compared to those of the Sham group ( $p < 0.05$ ), whereas in both exercise groups (swimming and running) significantly increased muscle fiber size, muscle functions, estrogen levels, estrogen receptors ( $\text{ER}\alpha$  and  $\text{ER}\beta$ ) and PV immunoreactivity and PV levels in EDL and gastrocnemius muscles of the Swim and Run group compared to those of the OVX

group ( $p < 0.05$ ) and similar to those of the Sham group. This suggested that both exercises (swimming and running) may lead to an increase of estrogen synthesis from peripheral tissues. An increase of estrogen levels may result in an increase of both estrogen receptors and, in turn, increase protein synthesis in skeletal muscles which may cause an increase of muscle size and PV levels. An increase of PV levels may result in a relaxation efficiency that leads to an increase of contraction efficiency. These lead to an increase of muscle functions. Thus, both exercises (swimming and running) may be used to prevent sarcopenia in menopause. •