ภาวะปริมาณแมกนีเซียมในเลือดต่ำจากการได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานาน
Hypomagnesemia from Long-Term Omeprazole Administration

ณรงค์ฤทธิ์ ทองอุ่น*
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
Narongrit Thongon*
Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University.

บทคัดย่อ

โอมิพราโซล (omeprazole) คือยาที่นิยมใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อย จึงทำให้โอมิพราโซลถูกใช้มานานกว่า 20 ปี อย่างไรก็ตามนับจากปีคริสต์ศักราช 2006 มีรายงานจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงภาวะปริมาณแมกนีเซียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่ใช้โอมิพราโซลเป็นเวลานาน แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยเหล่านั้นพบว่าการทำงานของไตในการจัดการแมกนีเซียม (Mg^{2+}) เป็นปกติ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าโอมิพราโซลอาจยับยั้งการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม Mg^{2+} จากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้แสดงให้เห็นว่าโอมิพราโซลมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ ดังนั้นการติดตามระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานานอาจช่วยป้องกันผลข้างเคียงของยาต่อระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือด

คำสำคัญ : การดูดซึม แมกนีเซียม โอมิพราโซล ลำไส้

Abstract

Omeprazole is a common therapeutic drug for acid-peptic disorder. Because of its very few adverse effects, it has been using for more than 20 years. However, since 2006, several reports showed severe hypomagnesemia in long-term omeprazole-administrated patients while renal Mg^{2+} handling was reported to be normal. Therefore, omeprazole propably supresses the intestinal Mg^{2+} absorption. The recent study demonstrated the inhibitory effect of omeprazole on intestinal Mg^{2+}+ absorption. Therefore, plasma Mg^{2+} assessment in long-term omeprazole administrated patients may help to prevent the adverse effect of omeprazole on the plasma Mg^{2+} level.

Keywords : absorption, intestine, magnesium, Omeprazole,

* E-mail: narongritt@buu.ac.th

มหาวิทยาลัยบูรพา Burapha University

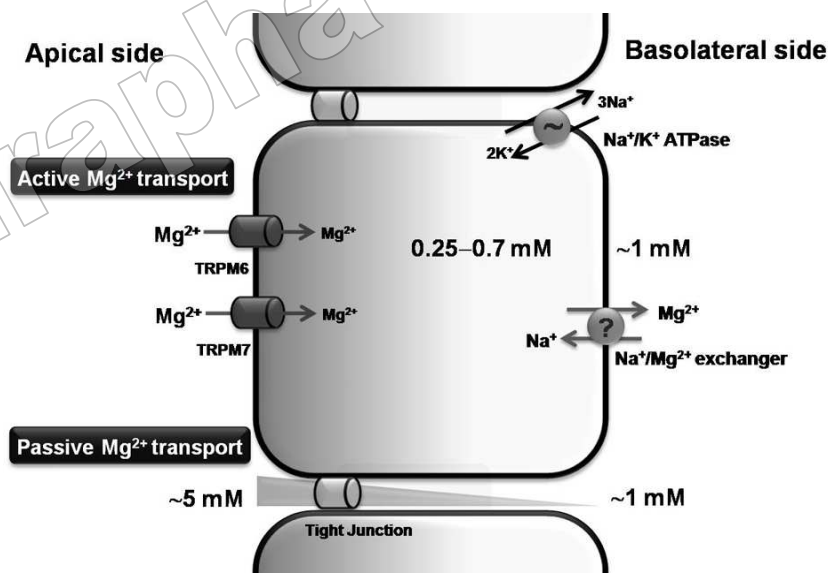
บทนำ

แมกนีเซียม (Mg^{2+}) เป็นไอออนที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อร่างกายมนุษย์ หากปริมาณของ Mg^{2+} ในร่างกายลดลงอาจก่อให้เกิดปัญหาทางสุขภาพ อาทิเช่น โรคกระดูกพรุน (Rude & Gruber, 2004), Alzheimer's disease (Durlach, 1990), cardiac arrhythmia (Delva, 2003), และความดันโลหิตสูง (Touyz, 2003) ดังนั้นระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดจึงต้องถูกควบคุมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมคือประมาณ 0.7-1.1 mmol/l โดยอาศัยการทำงานของอวัยวะสำคัญสองส่วนคือ ลำไส้ซึ่งมีหน้าที่ดูดซึม Mg^{2+} เข้าสู่ร่างกาย และไตซึ่งมีหน้าที่ขับ Mg^{2+} ส่วนเกินออกจากร่างกาย หากการทำงานของอวัยวะทั้งสองเกิดความผิดปกติจะส่งผลร้ายแรงต่อปริมาณของ Mg^{2+} ในกระแสเลือด (Rude, 1998) บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของโอมิพราโซลซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ต่อระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือด เพื่อให้ผู้ป่วยและผู้ให้การรักษาตระหนักและหาทางป้องกันผลข้างเคียงของยา

สมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย

ในร่างกายของผู้ใหญ่นั้นมี Mg^{2+} อยู่ประมาณ 24 g ซึ่งในจำนวนนี้ประมาณ 53% สะสมในกระดูก อีกประมาณ 46% อยู่ในเซลล์เนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย ส่วนที่เหลือคือประมาณ 1% นั้นจะอยู่ในกระแสเลือดและของเหลวระหว่างเซลล์ (Vormann, 2003) Mg^{2+} มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ เนื่องจากมีส่วนสำคัญต่อการควบคุมการทำงานของ ion channel ควบคุมการคงรูปของโปรตีนภายในเซลล์ ควบคุมกระบวนการเผาผลาญพลังงานภายในเซลล์ และยังเป็นโคเอนไซม์ของเอนไซม์สำคัญต่างๆ ภายในเซลล์มากกว่า 300 ชนิด (Rude, 1998)

ในแต่ละวันเราได้รับ Mg^{2+} จากอาหารที่รับประทานประมาณ 300-360 mg ซึ่ง 30-50 % จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Rude, 1998) ส่วนที่เหลือนั้นจะสูญเสียไปทางอุจจาระ แต่อย่างไรก็ตามในภาวะที่อาหารที่รับประทานมีปริมาณ Mg^{2+} น้อย ลำไส้จะเพิ่มการดูดซึม Mg^{2+} เป็นประมาณ 80% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่รับประทาน (Fine *et al*., 1991; Quamme, 2008) ซึ่งหากพิจารณาแต่ละส่วนของลำไส้ ในภาวะปกติลำไส้ส่วน duodenum ดูดซึมประมาณ 15 mg ลำไส้ส่วน jejunum ดูดซึมประมาณ 30 mg ลำไส้ส่วน ileum ดูดซึมประมาณ 75 mg หรือคิดเป็น 56% ของ ปริมาณ Mg ทั้งหมดที่ดูดโดยลำไส้ ส่วนลำไส้ใหญ่นั้นจะดูดซึมประมาณ 15 mg (McCarthy *et al*., 1999) โดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ดูดซึม Mg^{2+} ผ่านทาง 2 กลไกคือ การดูดซึมแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1. ภาพแสดงกลไกการดูดซึม Mg2+ ในลำไส้. Apical side คือผนังด้านโพรงลำไส้; Basolateral side คือผนังลำไส้ด้านที่ติดกับหลอดเลือด

มหาวิทยาลัยบูรพา Burapha University

การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านเซลล์นั้นเป็นกระบวนการที่ใช้พลังงาน (active Mg^{2+} transport) โดย Mg^{2+} จากโพรงลำไส้จะไหลเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง transient receptor potential melastatin (TRPM) 6 และ TRPM7 จากนั้น Mg^{2+} จะถูกนำออกนอกเซลล์ก่อนเข้าสู่กระแสเลือดโดย Na^{+}/Mg^{2+} exchanger การดูดซึม Mg^{2+} ด้วยกลไกนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในภาวะที่รับประทาน Mg^{2+} ในปริมาณน้อย (Quamme, 2008; Romani, 2007)

การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องระหว่างเซลล์นั้นเป็นกระบวนการที่ไม่ใช้พลังงาน (passive Mg^{2+} transport) โดยอาศัยความลาดเอียงทางความเข้มข้นของ Mg^{2+} โดยปริมาณของ Mg^{2+} อิสระในโพรงลำไส้มีค่าอย่างน้อยประมาณ 5 mmol/l ซึ่งสูงกว่าความเข้นของ Mg^{2+} อิสระในกระแสเลือดที่มีค่าประมาณ 0.7-1.1 mmol/l ส่งผลให้ Mg^{2+} จากด้านโพรงลำไส้ไหลผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด กลไกการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ถือเป็นกลไกหลักของร่างกายเนื่องจากดูดซึม Mg^{2+} ประมาณ 90% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ดูดซึมโดยลำไส้ (Quamme, 2008)

เพื่อรักษาระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดให้มีค่าที่เหมาะสมคือประมาณ 0.7-1.1 mmol/l นั้น Mg^{2+} ส่วนเกินจะถูกขับออกจากร่างกายโดยอาศัยการทำงานของไต โดยในแต่ละวันประมาณ 80% ของ Mg^{2+} ทั้งหมดจะถูกกรองเข้าสู่ท่อไต ในจำนวนนี้ประมาณ 95% จะถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือด โดยท่อไตส่วนต้นดูดกลับประมาณ 20% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่ท่อไต ท่อไตส่วน thick ascending limb ดูดกลับประมาณ 70% และท่อไตส่วนปลายดูดกลับประมาณ 5-10% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่ท่อไต (Konrad *et al*., 2004) อย่างไรก็ดีในภาวะที่ร่างกายมีปริมาณ Mg^{2+} น้อย ท่อไตสามารถเพิ่มการดูดกลับ Mg^{2+} ได้ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมน

ถึงแม้ว่าการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้จะมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษาระดับ Mg^{2+} ในร่างกาย แต่กลับไม่มีฮอร์โมนชนิดใดที่มีหน้าที่ควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ ต่างจากการดูดกลับ Mg^{2+} ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb ซึ่งถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ arginine vasopressin, glucagon, calcitonin, parathyroid hormone, estrogen, epidermal growth factor, และ insulin (Hoenderop & Bindels 2008; Quamme & de Rouffignac, 2000).

โอมิพราโซลและสมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย

โอมิพราโซล (omeprazole) เป็นยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPIs; omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole และ esomeprazole) ซึ่งเป็นสารเคมีประเภท pyridyl methylsulfinyl benzamidazoles เมื่อถูกกระตุ้นด้วยภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารจะเปลี่ยนเป็น sulphenamides มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ H^{+}/K^{+}-ATPase (Olbe *et al*., 2008) และยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ดังนั้นโอมิพราโซลจึงนิยมใช้รักษาโรคของระบบทางเดินอาหารที่ต้องการการยับยั้งการหลั่งกรดจาก parietal cells ในกระเพาะอาหาร อาทิเช่น peptic ulcer, gasto-oesophageal reflux disease, erosive oesophagitis, heartburn, และ Barret's disease (Boparai *et al*., 2008; Olbe *et al*., 2008) จึงทำให้โอมิพราโซลเป็นที่นิยมและกลายเป็นยาที่ขายดีที่สุดในโลกในทศวรรษที่ 1990 (Olbe *et al*., 2008) ถึงแม้ว่าการได้รับโอมิพราโซลเพียงครั้งเดียวจะสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้เป็นเวลา 2-3 วัน แต่การที่ร่างกายสามารถกำจัดโอมิพราโซลได้เร็ว (half life 0.5-2 ชั่วโมง) ดังนั้นการป่วยเรื้อรัง อาทิเช่น peptic ulcer และ erosive oesophagitis จึงทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานาน (Olbe *et al*.,2008)

นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 จนปัจจุบัน มีรายงานทางการแพทย์ในผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานานมากกว่า 1 ปี ส่งผลข้างเคียงคือทำให้ระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติอย่างรุนแรง และทำให้เกิดอาการผิดปกติต่างๆ อาทิเช่น การสั่นอย่างรุนแรง ตะคริว ลมชัก หรือ หมดสติ (Epstein *et al*., 2006; Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al*., 2008; Broeren *et al*., 2009; Hoorn *et al*., 2010) นอกจากนั้นยังทำให้เกิดความผิดปกติของมวลกระดูก ทำให้กระดูกเปราะและหักง่าย (Broeren *et al*., 2009; Yang *el al*., 2006) บ่งชี้ว่าปริมาณของ Mg^{2+} ในกระดูกและเซลล์ทั่วร่างกายซึ่งเป็นแหล่งสะสม Mg^{2+} ลดลงอย่างมาก จึงเป็นไปได้ว่าโอมิพราโซลจะมีผลข้างเคียงโดยรบกวนการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม Mg^{2+} เข้าสู่ร่างกาย และ/หรือ รบกวนการทำงานของไต ที่มีหน้าที่ดูดกลับ Mg^{2+} เข้าสู่กระแสเลือดเพื่อรักษาระดับ Mg^{2+} ในร่างกายให้เป็นปกติ

โอมิพราโซลกับการทำงานของลำไส้ และ ไต

ในแต่ละวันจะมี Mg^{2+} ถูกกรองเข้าสู่ท่อไตสูงถึง 80% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดในกระแสเลือด หากไตทำงานผิดปกติ

มหาวิทยาลัยบูรพา Burapha University

ย่อมทำให้ร่างกายสูญเสีย Mg^{2+} ไปกับปัสสาวะเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Mg^{2+} ในกระแสเลือดต่ำจากการใช้โอมิพราโซลเป็นเวลานานพบว่าการทำงานของไตในการจัดการ Mg^{2+} ของผู้ป่วยเหล่านั้นเป็นปกติ มิได้มีการสูญเสีย Mg^{2+} ไปกับปัสสาวะแต่อย่างใด (Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al*., 2008; Broeren *et al*., 2009) บ่งชี้ได้ว่าภาวะปริมาณ Mg^{2+} ในกระแสเลือดต่ำอาจเกิดจากโอมิพราโซลมีผลยับยั้งการดูดซึม Mg^{2+} ที่ลำไส้

ถึงแม้ว่าข้อมูลจากรายงานหลายฉบับจะสนับสนุนสมติฐานที่ว่าโอมิพราโซลน่าจะมีผลยับยั้งการดูดซึม Mg^{2+} ที่ลำไส้ แต่ยังไม่มีรายงานฉบับใดที่ศึกษาผลของโอมิพราโซลต่อการดูดซึม Mg^{2+} ที่ลำไส้โดยตรง อย่างไรก็ตามรายงานเหล่านั้นก็ให้ข้อมูลที่สำคัญคือการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปริมาณของ Mg^{2+} ในกระแสเลือดต่ำโดยการให้ Mg^{2+} ปริมาณสูงเสริมทางการรับประทานเพื่อให้ลำไส้ดูดซึม Mg^{2+} เข้าสู่กระแสเลือดนั้นไม่สามารถรักษาระดับของ Mg^{2+} ในกระแสเลือดให้กลับเป็นปกติได้ ในทางตรงกันข้ามการให้ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือดดำโดยตรง และการหยุดใช้โอมิพราโซลกลับทำให้ระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดกลับสู่ระดับปกติได้ (Epstein *et al*., 2006; Shabajee *et al*., 2008) แสดงว่าโอมิพราโซลมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ (Epstein *et al*., 2006; Cundy & Dissanayaki, 2008; Shabajee *et al*., 2008; Broeren *et al*., 2009) ซึ่งถือเป็นองค์ความรู้ใหม่ เนื่องจากที่ผ่านมานั้นเชื่อกันว่าการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้นั้นขึ้นกับปริมาณของ Mg^{2+} ที่รับประทานเข้าไปเป็นหลัก และไม่มีกลไกหรือปัจจัยอื่นควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ แต่จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นกลับแสดงให้เห็นได้ว่าการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้สามารถถูกควบคุมภายใต้อิทธิพลของโอมิพราโซล ส่วนกลไกการควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} โดยโอมิพราโซลนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาในเชิงลึกต่อไป

การศึกษาผลของโอมิพราโซลต่อการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้

การศึกษาการดูดซึมสารต่างๆ ในลำไส้นั้นนิยมใช้เซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 เนื่องจากเป็นเซลล์เพาะเลี้ยงที่มีคุณลักษณะสำคัญของลำไส้มนุษย์ไม่ว่าจะเป็นด้านโครงสร้าง หรือด้านการทำงานที่มีการดูดซึมสารต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นยา และ สารอาหารคล้ายคลึงกับลำไส้เล็กของมนุษย์ (Pinto *et al*., 1983; Chantret *et al*., 1988; Lennernas *et al*.,1996; Yee, 1997; Hidalgo, 1989) ยิ่งไปกว่านั้นแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 ซึ่งเพาะเลี้ยงบน polyester filter ในสภาวะที่เหมาะสมจนกระทั่งเซลล์สร้าง tight junction และกลายเป็นแผ่น epithelium ก็เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมและนิยมใช้เป็นแบบจำลองในการศึกษาการขนส่งไอออนในลำไส้ อาทิเช่น แคลเซียม (Ca^{2+}) (Charoenphandhu *et al*., 2009; Jantarajit *et al*., 2007; Nakkrasae *et al*., 2010; Thongon *et al*., 2008; 2009) และ Mg^{2+} (Ekmekcioglu *et al*., 2000)

จากการศึกษาของ Thongon and Krishnamra (2010) แสดงให้เห็นว่าการขนส่ง Mg^{2+} ผ่านแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 นั้นมีความคล้ายคลึงกับดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ของมนุษย์ คือประกอบด้วยการดูดซึมแบบผ่านเซลล์ และแบบผ่านช่องระหว่างเซลล์ เมื่อแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 ถูกบ่มด้วยโอมิพราโซลส่งผลยับยั้งการขนส่ง Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์โดยขึ้นกับระยะเวลาและความเข้มข้นของโอมิพราโซลที่ได้รับ โดยแผ่นเซลล์ที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานานกว่าและความเข้มข้นมากกว่าจะมีผลลดการขนส่ง Mg^{2+} ได้มากกว่าแผ่นเซลล์ที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลาสั้นกว่าและความเข้มข้นน้อยกว่า อย่างไรก็ดีโอมิพราโซลไม่มีผลต่อการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านเซลล์ เป็นการยืนยันรายงานในผู้ป่วยซึ่งการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริมปริมาณสูงทางการรับประทานไม่สามารถเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือดให้เป็นปกติได้ นอกจากนั้นการศึกษาของ Thongon and Krishnamra (2010) ยังแสดงให้เห็นว่าโอมิพราโซลออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการยอมให้ไอออนต่างๆ รวมถึง Mg^{2+} ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ของแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยง Caco-2 และดังที่ได้กล่าวในข้างต้นว่าการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องระหว่างเซลล์เกี่ยวข้องกับการดูดซึม Mg^{2+} ประมาณ 90% ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ดูดซึมโดยลำไส้ (Quamme, 2008) ดังนั้นผลของโอมิพราโซลในการยับยั้งการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ลำไส้จึงน่าจะเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลร้ายแรงต่อปริมาณของ Mg^{2+} ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลเป็นเวลานาน ส่งผลให้ปริมาณของ Mg^{2+} ในกระแสเลือด และในแหล่งสะสมของร่างกาย ได้แก่ เซลล์ทั่วร่างกาย และกระดูกลดลง จนนำไปสู่ปัญหาทางด้านสุขภาพมากมาย

สรุป

การได้รับโอมิพราโซลติดต่อกันมากกว่า 1 ปี อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงคือยับยั้งการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม Mg^{2+} และส่งผลให้ปริมาณของ Mg^{2+} ในร่างกายลดลง จนนำไปสู่

ปัญหาทางด้านสุขภาพต่างๆมากมาย ดังนั้นในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้โอมิพราโซลติดต่อกันเป็นเวลานานควรมีการติดตามระดับ Mg^{2+} ในกระแสเลือด ซึ่งหากพบว่าปริมาณของ Mg^{2+} ในกระแสเลือดลดลง การหยุดใช้โอมิพราโซลและยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม PPIs หรือการให้ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือดดำ อาจจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมในการรักษาผลข้างเคียงของโอมิพราโซลในผู้ป่วยดังกล่าว

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร. นทีทิพย์ กฤษณามระ และ รศ.นพ. ดร. นรัตถพล เจริญพันธุ์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. มหิดล การศึกษาทั้งหมดนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ (MRG5380003) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และคณะกรรมการอุดมศึกษา

เอกสารอ้างอิง

Boparai, V., Rajagopalan, J., & Triadafilopoulos, G. (2008). Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs*, *68*, 925-947.

Broeren, M.A., Geerdink, E.A., Vader, H.L., & van den Wall Bake, A.W. (2009). Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Annal of Internal Medecine, 151*, 755-756.

Chantret, I., Barbat, A., Dussaulx, E., Brattain, M.G., & Zweibaum, A. (1988). Epithelial polarity, villin expression, and enterocytic differentiation of cultured human colon carcinoma cells: a survey of twenty cell lines. *Cancer Research, 48*, 1936-1942.

Charoenphandhu, N., Nakkrasae, L., Kraidith, K., Teerapornpuntakit, J., Thongchote, K., Thongon, N., & Krishnamra, N. (2009). Two-step stimulation of intestinal Ca^{2+} absorption during lactation by long-term prolactin (PRL) exposure and suckling-induced PRL surge. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism, 297*, E609–E619.

Cundy, T., & Dissanayake, A. (2008). Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol, 69*, 338–341.

Delva, P. (2003). Magnesium and cardiac arrhythmias. *Molecular Aspects of Medecine, 24*, 53-62.

Durlach, J. (1990). Magnesium depletion and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Magnesium Research, 3*, 217-218

Ekmekcioglu, C., Ekmekcioglu, A., & Marktl, W. (2000). Magnesium transport from aqueous solutions across Caco-2 cells--an experimental model for intestinal bioavailability studies. Physiological considerations and recommendations. *Magnesium Research, 13*, 93-102.

Epstein, M., McGrath, S., & Law, F. (2006). Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medecine, 355*, 1834-1836.

Hoenderop, J.G., & Bindels, R.J. (2008). Calciotropic and magnesiotropic TRP channels. *The Journal of Physiology*, *23*, 32-40.

Fine, K.D., Ana, C.A.S., Porter, J.L., & Fordtran, J.S. (1991). Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *The Journal of Clinical Investigation, 88*, 396-402.

Hidalgo, I.J., Raub, T.J., & Borchardt, R.T. (1989). Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterolo*, *96*, 736-749.

Hoorn, E.J., van der Hoek, J., de Man, R.A., Kuipers, E.J., Bolwerk, C., & Zietse, R. (2010). A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*, doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.019

Jantarajit, W., Thongon, N., Pandaranandaka, J., Teerapornpuntakit, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2007). Prolactin-stimulated transepithelial calcium transport in duodenum and Caco-2 monolayer are mediated by the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism, 293*, E372-E384.

มหาวิทยาลัยบูรพา Burapha University

Konrad, M., Schlingmann, K.P., & Gudermann, T. (2004). Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiology, 286*, F599-F605.

Lennernas, H., Palm, K., Fagerholm, U., & Artursson, P. (1996). Comparison between active and passive drug transport in human intestinal epithelial (Caco-2) cells in vitro and human jejunum in vivo. *Internation Journal of Pharmaceutics*, *127*, 103-107.

McCarthy, J.M., & Kumar, R. (1999). Divalent cation metabilism: Magnesium, In: Glassock RJ, Cohen AH, Grunfeld JP (Eds). *The Schrier Atlas of Diseases of the Kidney*. (pp 4.1-4.12). Philadaphia: Current Medicine Inc.

Nakkrasae, L., 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 Cav1.3. *The Journal of Physiological Scienecs, 60*, 9-17.

Olbe, L., Carlsson, E., & Lindberg, P. (2008). A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery, 2*, 132-139.

Pinto, M., Robin-Leon, S., Appay, M.D., Kedinger, M., Triadow, N., & Dussaulx, E. (1983). Enterocyte-like differentiation and polarization of the human colon carcionma cell line Caco-2 in culture. *Biology of the Cell, 47*, 323-330

Quamme, G.A., & de Rouffignac, C. (2000). Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Frontiers in Bioscience, 5*, D694-D711

Quamme, G.A. (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current Opinion in Gastroenterology, 24*, 230-235.

Romani, A. (2007). Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics, 458*, 90-102.

Rude, R.K. (1998). Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *Journal of Bone and Mineral Research, 13*, 749-758.

Rude, R.K., & Gruber, H.E. (2004). Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutrition Biochemistry, 15*, 710-716.

Shabajee, N., Lamb, E.J., Sturgess, I., & Sumathipala, R.W. (2008). *Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. BMJ Journal, 337*, a425-a425.

Thongon, N., Nakkrasae, L.I., Thongbunchoo, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2008). Prolactin stimulates transepithelial calcium transport and modulates paracellular permselectivity in Caco-2 monolayer: mediation by PKC and ROCK pathways. *Am J Physiol Cell Physiology, 294*, C1158–C1168.

Thongon, N., Nakkrasae, L., Thongbunchoo, J., Krishnamra, N., & Charoenphandhu, N. (2009). Enhancement of calcium transport in Caco-2 monolayer through PKC$_{\zeta}$-dependent Cav1.3-mediated transcellular and rectifying paracellular pathways by prolactin. *Am J Physiol Cell Physiology, 296*, C1373–C1382.

Thongon, N., & Krishnamra, N. (2010). Omeprazole decreases magnesium transport across Caco-2 monolayers. *World Journal of Gastroenterology*, (acceptef).

Touyz, R.M. (2003). Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med, 24*, 107-136.

Vormann, J. (2003). Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular Aspects of Medicine, 24*, 27-37.

Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 (colonic) can predict in vivo (small intestine) absorption in man: fact or myth. *Pharmaceutical Research, 14*, 763-766.

Yang, Y.X., Lewis, J.D., Epstein, S., & Metz, D.C. (2006). Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *The Journal of the Amercian Medical Association, 296*, 2947-2953.

Burapha University