

บทคัดย่อภาษาไทย

จากการศึกษาของคณะเราก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าการบริโภค อาหารไขมันสูง(HFD) ไม่เพียงแต่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน แต่ยังทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมองด้วย นอกจากนี้การบริโภคอาหารไขมันสูง ได้มีการแสดงให้เห็นว่าจะทำให้เกิด mitochondrial dysfunction ทั้งในกล้ามเนื้อลาย และ ตับ แต่อย่างไรก็ตาม การบริโภคอาหารไขมันสูงมีผลอย่างไรต่อการทำงานของ brain mitochondria ยังไม่มีการศึกษามาก่อน นอกจากนี้ Rosiglitazone จัดเป็น a peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand ที่ได้มีการพัฒนาเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาล่าสุด ชี้ให้เห็นว่า Rosiglitazone สามารถปรับปรุงการเรียนรู้ และหน่วยความจำ ทั้งในการศึกษาของมนุษย์และสัตว์ แต่ผลของ Rosiglitazone กับ ภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง และ brain mitochondrial function หลังการบริโภคอาหารไขมันสูง ยังไม่มีการศึกษามาก่อน ดังนั้นเราจึงมีการทดสอบสมมติฐานที่ว่า การบริโภคอาหารไขมันสูง สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมองร่วมกับภาวะ brain mitochondrial dysfunction และ ยา Rosiglitazone ช่วยเพิ่มความไวในการตอบสนองของอินซูลินในสมอง และเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของ brain mitochondria โดยทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ insulin-induced long term depression และ brain insulin signaling จากการศึกษา พบว่า การบริโภคอาหารไขมันสูงเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง และ brain mitochondrial dysfunction การให้ Rosiglitazone (5 mg/kg ต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน) ในหนูมีภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการบริโภคอาหารไขมันสูงทำให้เกิดมีการปรับตัวดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ต่อ peripheral insulin sensitivity Insulin-induced long-term depression และ increased brain insulin signaling นอกจากนี้ยังพบว่า Rosiglitazone สามารถป้องกันการทำงานที่ผิดปกติของ brain mitochondria โดยสามารถป้องกัน mitochondrial conformational changes และ ลดลง brain mitochondrial swelling, brain mitochondrial membrane potential changes, and brain mitochondrial ROS production โดยการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมองและการผิดปกติในการทำงานของ brain mitochondriaที่เกิดจากการบริโภคอาหาร HFD เป็นเวลา 12 สัปดาห์สามารถกลับมาเป็นปกติได้ด้วย Rosiglitazone

นอกจากนี้ ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนในการป้องกันภาวะดื้อต่ออินซูลินและภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมองหลังจากการได้รับอาหารไขมันสูงยังไม่มีการศึกษามาก่อน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงศึกษาหนูเพศผู้และเมียที่ได้รับการบริโภคอาหารไขมันสูงและมีการพัฒนาเป็นภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยที่มีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น มีไขมันเพิ่มขึ้น และมีค่าพลาสมาอินซูลินสูงและดัชนี HOMA เพิ่มขึ้น หลังจากหนูทั้งหมดได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้มีการลดลงของพารามิเตอร์เหล่านั้น แสดงให้เห็นฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถเพิ่มความไวของอินซูลินทั้งในเพศผู้และเพศเมีย นอกจากนี้การบริโภคอาหารไขมันสูงยังก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง โดยทำให้เกิดการบกพร่องของ Insulin-induced long-term depression ในฮิบโปแคมปัส และลดการทำงานของกลไกการส่งสัญญาณตัวรับอินซูลินในสมองในหนูเพศผู้

และเมียบ การรักษาโดยใช้เอสโตรเจน จะทำให้เกิดลดความผิดปกติของสมองในหนูเพศเมียจากการบริโภคอาหารไขมันสูงเป็นเวลานาน โดยกระตุ้นการทำงานของเอสโตรเจนรีเซปเตอร์ จะทำให้เพิ่มความไวของอินซูลิน ของ peripheral part ทั้งในหนูเพศผู้และเพศเมีย แต่ประโยชน์ของเอสโตรเจนในสมองจะพบได้เฉพาะในหนูเพศเมีย

Keywords: อาหารไขมันสูง, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน, PPAR gamma agonist, เอสโตรเจน

ABSTRACT

We previously demonstrated that a high-fat diet (HFD) consumption can cause not only peripheral insulin resistance, but also neuronal insulin resistance. Moreover, the consumption of an HFD has been shown to cause mitochondrial dysfunction in both the skeletal muscle and liver. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand, is a drug used to treat type 2 diabetes mellitus. Recent studies suggested that rosiglitazone can improve learning and memory in both human and animal models. However, the effects of rosiglitazone on brain insulin resistance and brain mitochondria after the HFD consumption have not yet been investigated. Therefore, we tested the hypothesis that rosiglitazone improves neuronal insulin resistance caused by a HFD via attenuating the dysfunction of neuronal insulin receptors and brain mitochondria. We found that rosiglitazone (5 mg/kg per day for 14 days) significantly improved peripheral insulin resistance and insulin-induced long-term depression and increased brain Akt/PKB-ser phosphorylation in response to insulin. Furthermore, rosiglitazone prevented brain mitochondrial conformational changes and attenuated brain mitochondrial swelling, brain mitochondrial membrane potential changes, and brain mitochondrial ROS production. Our data suggest that neuronal insulin resistance and the impairment of brain mitochondria caused by a 12-wk HFD consumption can be reversed by rosiglitazone.

In addition, the effects of estrogen on the prevention of impaired insulin-induced long-term depression in the hippocampus and brain insulin signaling caused by high-fat diet (HF) were studied in male and female rats. Both male and female rats fed with HF developed peripheral insulin resistance as indicated by increased body weight, visceral fat, plasma insulin and HOMA index. Estrogen administration decreased those parameters, indicating improved peripheral insulin sensitivity, in both male and female HF rats. HF diet consumption also caused impaired insulin-induced long-term depression in hippocampus and impaired brain insulin receptor function and signaling, indicating brain insulin resistance, in both male and female rats. Estrogen treatment could attenuate these brain impairments only in HF female rats. The activation of the estrogen pathway could preserve insulin sensitivity in the peripheral tissue in both male and female rats. In brain, however, the benefit of estrogen could be found only in female rats.

Keywords: High-fat diet, Insulin resistance, PPAR gamma agonist, Estrogen