บทคัดย่อภาษาไทย

ภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนตามอายุที่เพิ่มขึ้นในเพศชาย หลายๆการศึกษาที่ผ่านมาทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ชาย รายงานถึงการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนหรือการมีภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของการเรียนรู้ และความจำ จากหลักฐานข้างต้นอาจกล่าวได้ว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนมีความสำคัญในการควบคุมระบบเมตาบอลิค, การเรียนรู้ และความจำ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงผลของการมีภาวะอ้วนร่วมกับการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนต่อระบบเมตาบอลิค การเรียนรู้ และความจำยังไม่มีรายงานการศึกษามาก่อนจึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้ โดยเราจะทำการศึกษาทั้งหมด 4 การศึกษาใหญ่ คือ

การศึกษาที่ 1 ทำการศึกษาถึงผลของการมีภาวะอ้วนจากการรับประทานอาหารไขมันสูงร่วมกับการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนต่อระบบเมตาบอลิค, การเรียนรู้ และความจำในหนูเพศผู้ จากนั้นใน**การศึกษาที่ 2** ทำการศึกษาถึงผลต่อระบบเมตาบอลิคของการให้ยาวิลดากลิปทินซึ่งเป็นยารักษาเบาหวานต่อภาวะอ้วนร่วมกับการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนดังกล่าว ใน**การศึกษาที่ 3** จึงทำการศึกษาถึงผลของการให้ยาวิลดากลิปทินต่อ การเรียนรู้ และความจำในภาวะดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านหลายการศึกษายังพบว่าการรับประทานอาหารไขมันสูงเป็นระยะเวลานานก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลายและในสมอง ทั้งยังส่งผลต่อการเรียนการเรียนรู้ และความจำที่ลดลง ปัจจุบันเป็นที่น่าสนใจว่าการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารที่รับประทานสามารถช่วยฟื้นฟูการทำงานระบบเมตาบอลิคของร่างกายในสัตว์ทดลองที่มีภาวะอ้วนหรือภาวะสูงอายุ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงผลของการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารที่รับประทานต่อระบบเมตาบอลิค, การเรียนรู้ และความจำ ในภาวะอ้วนและดื้อต่ออินซูลินจากการรับประทานอาหารไขมันสูงยังไม่มีรายงานการศึกษามาก่อน ดังนั้นใน**การศึกษาที่ 4** จึงทำการศึกษาถึงผลของการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหาร รวมทั้งการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารร่วมกับการให้ยาวิลดากลิปทินต่อระบบเมตาบอลิค, การเรียนรู้ และความจำในหนูอ้วนเพศผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนจะเร่งการเกิดความบกพร่องของการทำงานของจุดประสานประสาทของสมอง และความบกพร่องของการเรียนรู้ ความจำ แต่ไม่ส่งผลต่อการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลายและในสมอง รวมถึงไม่ส่งผลต่อการทำงานของไมโตคอนเดรียในสมองของหนูที่ได้รับการทำหมันโดยการตัดลูกอัณฑะ โดยการรับประทานอาหารไขมันสูงที่ก่อให้เกิดภาวะอ้วนเป็นตัวการสำคัญในการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

มากกว่าผลของการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรน การให้ยาวิลดากลิปทินช่วยฟื้นฟูภาวะดื้อต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลายในหนูที่มีภาวะอ้วนเพียงอย่างเดียวและในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรน นอกจากนี้การให้ยาวิลดากลิปทินที่ช่วยฟื้นฟูภาวะดื้อต่ออินซูลินของสมองในหนูกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการขาดฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรน โดยไม่ช่วยในการฟื้นฟูการเรียนรู้และความจำเลย การศึกษานี้ยังพบว่าทั้งการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารเพียงอย่างเดียว หรือการจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารร่วมกับการให้ยาวิลดากลิปทินมีผลเท่าเทียมกันในการช่วยภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลาย แต่การจำกัดปริมาณแคลอรี่ในอาหารร่วมกับการให้ยาวิลดากลิปทินเท่านั้นที่ช่วยฟื้นฟูภาวะดื้อต่ออินซูลินของสมอง และช่วยฟื้นฟูความบกพร่องของการเรียนรู้ ความจำในหนูอ้วนเพศผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

Keywords: ฮอร์โมน, เทสโทสเตอร์โรน, อ้วน, การเรียนรู้, แคลอรี่, สมอง

ABSTRACT

Obesity has been shown to be associated with the reduction of testosterone levels alongin aging population. Moreover, several studies reported the correlation between cognitive decline and either testosterone deprivation or obesity in both human and animal models. All of those findings suggested that testosterone is an important hormone involved with metabolic control and cognitive function. However, the effect of the combination of obesity along with testosterone deprivation on metabolic effects and cognitive function had never been investigated. Vildagliptin (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor) is an anti-diabetic drug, which exerts beneficial effects in diabetic and insulin resistant models. Nevertheless, the effect of vildagliptin on metabolic effects and cognitive function in testosterone deprived with or without obesity had never been investigated. Regarding several studies have been shown that high-fat diet (HFD)-induced obesity contributed to the impairment of peripheral insulin resistance, brain insulin resistance, as well as cognitive dysfunction. Interestingly, several evidence also demonstrated that calories restriction (CR) in obesity and aged models, significantly improved the metabolic impairment. However, the effect of calories restriction on metabolic parameters and coginiton in obese-insulin resistant condition has never been investigated. Therefore, the hypotheses of the present study are that; 1) testosterone deprivation alone causes the impairment of peripheral insulin sensitivity, brain insulin sensitivity, brain mitochondrial function, brain synaptic plasticity as well as learning and memory; 2) the combination of obesity induced by HFD consumption along with testosterone deprivation aggravates these impairments; 3) vildagliptin treatment attenuates the impairments of peripheral insulin sensitivity, brain insulin sensitivity, brain mitochondrial function, brain synaptic plasticity as well as learning and memory in either testosterone deprivation alone or combination of HFD-induced obesity with testosterone deprivation; and 4) the combination of calorie restriction and vildagliptin have a higher efficacy on the improvement of peripheral insulin sensitivity, brain insulin sensitivity, brain mitochondrial function, brain synaptic plasticity as well as on learning and memory in an obese-insulin resistant condition, when compared to calorie restriction alone.

Our findings suggest that testosterone deprivation early initiating an impairment of hippocampal synaptic plasticity and cognitive dysfunction, but it does not cause peripheral and brain insulin resistance as well as brain mitochondrial dysfunction in testosterone-derpived condition. Rather HFD-induced obesity than estosterone deprivation dominates the development of the insulin resistance. Vildagliptin therapy attenuates peripheral insulin sensitivity in both obese-insulin resistant condition with and without testosterone deprivation. Vildagliptin improves brain insulin resistance in testosterone-deprived with obese condition. The present study also demonstrates that both calorie restriction and calorie restriction with vildagliptin therapy equally improve peripheral insulin sensitivity, however only calorie restriction with vildagliptin therapy attenuates brain insulin resistance and cognitive function in obese-insulin resistant male rats.

Keywords: Hormone, Testonstorone, Obese, meomory, Calorie, Brain