

บทคัดย่อรหัสโครงการ : DBG5480008

ชื่อโครงการ : ฤทธิ์ด้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระของแอลฟาแมงโกสตินต่อการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่เรตินาและการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองในหนูเบาหวานชนิดที่ 2

ชื่อนักวิจัย : ผศ.ดร. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

E-mail address : ampornswu@gmail.com

ระยะเวลาของโครงการ : ธันวาคม 2554 – ธันวาคม 2557

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระของแอลฟาแมงโกสตินต่อการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่เรตินาและการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองในหนูเบาหวานชนิดที่ 2

วิธีการทดลอง: ทำการศึกษาในหนูขาว Sprague Dwaley ratsเพศผู้ แบ่งหนูเป็น 2 ชุด แต่ละชุดแบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อยและแบ่งอย่างสุ่ม ได้แก่หนูควบคุมปกติและหนูเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการป้องกันด้วยสารสกัด α -mangostin (α -MG) ป้อนสารสกัด α -MG ขนาด 200 mg/kg BW แก่หนูปกติและหนูเบาหวานเป็นเวลา 8 และ 40 สัปดาห์ นำหนูที่อายุครบกำหนดมาทำการศึกษา 1) วิเคราะห์พารามิเตอร์ทางเมตาบอลิก ได้แก่ ระดับกลูโคส (blood glucose; BG) คอเลสเตอรอล (Cholesterol; CHOL) และไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride; TG) ในเลือด ทำการศึกษาความสามารถในการลดระดับกลูโคสในเลือด (glucose tolerance test: OGTT) วิเคราะห์ระดับอินซูลินในเซรัม (S. insulin) และคำนวณค่า HOMA-IR 2) ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ได้แก่ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ค่าอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง (cerebral blood flow; CBF) และที่ตา (ocular blood flow; OBF) 3) วิเคราะห์ การรั่วซึมของสารน้ำออกนอกหลอดเลือด; blood retinal barrier permeability, BRB) 4) ศึกษา กลไกของสารสกัด α -MG ได้แก่วิเคราะห์ปริมาณอนุมูลอิสระ (malondialdehyde: MDA), advanced glycation end product (AGE), receptor for AGEs (RAGE), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ vascular endothelium growth factor (VEGF)ในเนื้อเยื่อบริเวณเรตินา ผลการทดลอง: จากการศึกษาพบว่าหนูเบาหวานชนิด 2 มีระดับ BG ระดับCHOL และ TG ในเลือด สูงกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัด α -MG พบว่า ค่า BG, CHOL, TG มีค่าต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัด α -MG สำหรับระดับ S.insulin ของหนูเบาหวานกลุ่ม 8 สัปดาห์มีระดับที่สูงกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อนำมาคำนวณค่า HOMA-IR พบว่าหนูเบาหวานกลุ่ม 8 สัปดาห์มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยที่ในหนูเบาหวาน 40 สัปดาห์ค่า S. insulin ต่ำกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงถึงมีการทำงานที่ลดลงของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนไม่สามารถผลิตอินซูลินได้เพียงพอ เมื่อพิจารณาผลการให้ α -MG ต่อระดับอินซูลินพบว่า สามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับ α -MG เป็นเวลา 8 สัปดาห์ แต่ในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับ α -MG 40 สัปดาห์ พบว่าค่าอินซูลินสูงกว่า กลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับ α -MG สำหรับผลต่อค่า MAP ในหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับ α -MG จะมีค่าสูงขึ้น ขณะที่ CBF และ OBF ลดต่ำลง เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ ทั้ง 2 ช่วงของการเป็นเบาหวาน และมีการรั่วออกของสารน้ำออกนอกหลอดเลือดบริเวณเรตินาและที่สมอง เมื่อวิเคราะห์หากกลไกที่เป็นสาเหตุของความผิดปกติดังกล่าวพบว่าในหนูเบาหวานทั้ง 2 ช่วงอายุ มีระดับ MDA, AGEs, RAGE, TNF- α และ VEGF ในเนื้อเยื่อบริเวณเรตินาสูงกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับการป้องกันด้วยสารสกัด α -MG อย่างต่อเนื่องพบว่า ค่า MAP มีค่าที่ลดลง ขณะที่ CBF และ OBF มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับ α -MG ทั้ง 2 ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ที่น่าสนใจยิ่งได้แก่ หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัด α -MG พบว่าทั้ง MDA AGEs, RAGE, TNF- α และ VEGF มีปริมาณที่ลดลงคิดเป็นร้อยละการลดลง

เท่ากับ 63.25%, 40.9%, 27.8%, 65.6% and 22.3% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัด α -MG **สรุปผลการทดลอง:** สารสกัดแอลฟาแมงโกสติน มีประสิทธิภาพในการป้องกัน หรือลดอันตรายจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานชนิด 2 ที่กระทำต่อหลอดเลือดทั้งที่ตาและที่สมอง ทำให้ป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่ตา และที่สมองรวมทั้งปกป้องเซลล์เอ็นโดทีเลียมในหลอดเลือดโดยผ่านฤทธิ์ anti-hyperglycemia, anti-oxidant, anti-inflammation and antiglycation

คำหลัก: สารสกัดแอลฟาแมงโกสติน, อัตราการไหลเวียนเลือดที่ตา, อัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง, บลัดเบรอนแบรีเออร์, บลัดเรตินอลแบรีเออร์ , ภาวะเครียดออกซิเดชัน ภาวะการอักเสบ ไกลเคชั่นเอ็นโปรตีน

Abstract Project Code : DBG5480008

Project Title : Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of α -mangostin on diabetic induced retinal microvascular abnormalities and impaired cerebral blood flow in type 2 diabetic rats

Investigator : Assist.Dr. Amporn Jariyapongskul, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinvirot University

E-mail address : ampornswu@gmail.com

Project Period : December 2011 – December 2014

Objective: The present study examined effects of alpha-mangostin (α -MG) supplementation on ocular blood flow (OBF), cerebral blood flow (CBF), and blood-retinal barrier (BRB) permeability in a type 2 diabetic (DM2) rat model.

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley rats were divided into 2 experimental sets. Each set of animal was divided into four sub groups: normal control and diabetes with or without α -MG supplementation. Daily gavage feeding of alpha-MG (α -MG ; 200 mg/kg BW) was performed for 8 and 40 weeks. The effect of α -MG on 1) metabolic changes; blood glucose (BG), hemoglobin A1C (HbA1C) blood cholesterol (CHOL), triglyceride (TG), serum insulin and calculated HOMA-IR and 2) hemodynamics changes; mean arterial pressure (MAP), OBF and BRB leakage were investigated. Additionally, levels of retinal malondialdehyde (MDA), advance glycation end products (AGEs), receptor for AGEs (RAGE), tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), and vascular endothelial growth factor (VEGF) were evaluated. **Results:** The elevated blood glucose, HbA1c, cholesterol, triglyceride were observed in DM2 rats. Our results showed that insulin resistance, an important characteristic in human DM2 occurred at 8 weeks after inducing DM2, as evaluated by an increasing in S.insulin and HOMA-IR index while the S.insulin and the calculated HOMA-IR of 40 weeks DM2 rats was lower than control group. The α -MG supplementation was able to decrease HOMA-IR levels particularly in the 8 weeks DM2- α -MG rats. Additional, DM2 rats had significantly decreased OBF, but statistically increased MAP and leakage of the BRB both 8 and 40 weeks supplementation. Interestingly, α -MG supplementation significantly increased OBF while decreased MAP and leakage of BRB. In DM2 rats, the retinal MDA, AGEs, RAGE, TNF-alpha and VEGF levels were significantly higher than those in the normal control rats. Interestingly, alpha-MG gave good effects of treatment in DM2- α -MG rats, achieving about 63.25%, 40.9%, 27.8%, 65.6% and 22.3% reductions in MDA, AGE, RAGE, TNF-alpha, and VEGF, respectively. **Conclusion:** Alpha mangostin supplementation could improved OBF and BRB permeability through its antioxidant, anti-glycation and anti-inflammatory activities.

Keyword: Alpha mangostin, cerebral blood flow, ocular blood flow, blood brain barrier, blood retinal barrier, oxidative stress, inflammation, advanced glycation end product

บทสรุปผู้บริหาร

โครงการ Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of α -mangostin on diabetic induced retinal microvascular abnormalities and impaired cerebral blood flow in type 2 diabetic rats
ฤทธิ์ต้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระของแอลฟาแมงโกสตินต่อการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่เรตินาและการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองในหนูเบาหวานชนิดที่ 2

รายงานสรุปความก้าวหน้าของโครงการประจำปี (รายงานฉบับสมบูรณ์)

1.วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระของแอลฟาแมงโกสตินต่อการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่เรตินาและการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองในหนูเบาหวานชนิดที่ 2

2.สรุปย่อ (Summary)

2.1 วิธีการวิจัยและผลการวิจัย ทำการศึกษาในหนูขาว Sprague Dwaley เพศผู้ น้ำหนัก 180-200 กรัม แบ่งหนูเป็น 2 ชุด แต่ละชุดแบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อยและแบ่งอย่างสุ่ม ได้แก่ หนูควบคุมปกติและหนูเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการป้องกันด้วยสารสกัด α -mangostin (α -MG) การทำหนูให้เป็นเบาหวานชนิด 2 โดยให้หนูกินอาหาร high fat ที่มีส่วนประกอบ 33.90% fat, 30.35% carbohydrate, และ 20.50% protein, แคลอรีรวม 5,085 kcal/kg diet เป็นเวลา 3 สัปดาห์ จากนั้นฉีดสาร streptozotocin (STZ) ขนาดต่ำ หลังฉีด STZ ไปแล้ว 48 ชม. หนูที่มีระดับกลูโคสในเลือดสูง ≥ 200 mg/dL จะได้รับการคัดเลือกให้เป็นหนูเบาหวาน หลังจากนั้นป้อนสารสกัด α -MG ขนาด 200 mg/kg BW แก่หนูปกติและหนูเบาหวาน เป็นเวลา 8 และ 40 สัปดาห์ นำหนูที่อายุครบกำหนดมาทำการศึกษา 1) วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก ได้แก่ ระดับกลูโคส (blood glucose; BG), ไกลโคเลเทรตฮีโมโกลบิน (glycated hemoglobin; HbA1C), คอเลสเตอรอล (Cholesterol; CHOL) และไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride; TG) ในเลือด ทำการศึกษาศามารถในการลดระดับกลูโคสในเลือด (glucose tolerance test: OGTT) วิเคราะห์ระดับอินซูลินในเซรัม (S. insulin) และคำนวณค่าดัชนีบ่งชี้ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR) 2) ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ได้แก่ ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ค่าอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง (cerebral blood flow; CBF) และที่ตา (ocular blood flow; OBF) 3) วิเคราะห์การรั่วของสารน้ำออกนอกหลอดเลือดที่ตา; blood retinal barrier permeability, (BRB) และที่สมอง; blood brain barrier permeability, (BBB) 4) ศึกษาไกลโคของสารสกัด α -MG ได้แก่ วิเคราะห์ปริมาณอนุมูลอิสระ (malondialdehyde: MDA), advanced glycation end product (AGE), receptor for AGEs (RAGE), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ vascular endothelium growth factor (VEGF) ในเนื้อเยื่อบริเวณเรตินา

2.2 ผลการศึกษา จากการศึกษาพบว่า การชักนำหนูให้เป็นเบาหวานชนิด 2 โดยให้กินอาหาร high fat ตามด้วยการฉีดสาร STZ ขนาดต่ำ จะทำให้หนูมีระดับ BG สูงอยู่ในช่วง 320 -360 mg/dL ระดับ HbA1C, CHOL และ TG ในเลือด สูงกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และเมื่อวิเคราะห์ผลของการให้สารสกัด α -MG ในหนูเบาหวาน พบว่า ค่า BG, HbA1C, CHOL และ TG ที่สูงผิดปกติในกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดนี้จะมีค่าลดลงเมื่อได้รับการป้องกันด้วยสารสกัดทั้งช่วง 8 และ 40 สัปดาห์ สำหรับระดับ S. insulin

ของหนูเบาหวานกลุ่ม 8 สัปดาห์มีระดับที่สูงกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อนำมาคำนวณค่า HOMA-IR น พบว่าหนูเบาหวานกลุ่ม 8 สัปดาห์มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยที่ในหนูเบาหวาน 40 สัปดาห์ค่า S.insulin ต่ำกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงถึงมีการทำงานที่ลดลงของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนไม่สามารถผลิตอินซูลินได้เพียงพอเมื่อเป็นเบาหวานเป็นระยะเวลานานโดยไม่ได้รับการรักษา เมื่อพิจารณาผลการให้ α -MG ต่อระดับอินซูลินพบว่า สามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับ α -MG เป็นเวลา 8 สัปดาห์ แต่ในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับ α -MG 40 สัปดาห์ พบว่าค่าอินซูลินสูงกว่ากลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับ α -MG แสดงว่า α -MG มีฤทธิ์ในการปกป้องและฟื้นฟูการทำงานของเบต้าเซลล์ในภาวะเบาหวาน