

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5980198

ชื่อโครงการ: ผลของการจำกัดปริมาณพลังงานอาหารและการออกกำลังกายต่อการทำงานของสมองหนูที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่

ชื่อนักวิจัย :

ผศ.ดร. วาสนา ปรัชญาสกุล

ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมล: wpratchayasakul@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 24 เดือน

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์/สมมติฐาน: การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ภาวะอ้วนจะทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและเกิดพยาธิสภาพในสมองที่รุนแรงขึ้นในกรณีที่มีการตัดรังไข่ อย่างไรก็ตามผลของภาวะอ้วนตามด้วยการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อการทำงานของสมองยังไม่มีการศึกษามาก่อน นอกเหนือไปจากนั้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยการปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหารและการออกกำลังกายจะมีประโยชน์ต่อการลดความรุนแรงของโรคเบาหวานและโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามผลร่วมของการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายต่อการทำงานของสมองในหนูอ้วนที่มีการตัดรังไข่ยังไม่มีการศึกษามาก่อน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีสมมติฐานที่ว่า 1) การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนจะกระตุ้นการสูญเสียภาวะเมตาโบลิซึม การเกิดพยาธิสภาพของสมอง การสูญเสียความจำและการเรียนรู้ (ทั้งชนิดที่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและชนิดที่ไม่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส) ให้รุนแรงขึ้นในหนูอ้วนเพศเมียที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการให้น้ำด้วยอาหารไขมันสูง 2) การจำกัดอาหารและการออกกำลังกายช่วยลดการสูญเสียภาวะเมตาโบลิซึม การเกิดพยาธิสภาพของสมองในหนูอ้วนที่มีการตัดรังไข่

วิธีการทดลอง: ในการศึกษาที่ 1 หนูเพศเมียจำนวน 32 ตัว จะถูกแบ่งให้ได้รับอาหารปกติ (ND, n=16) และอาหารไขมันสูง (HFD, n=16) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 13 หนูในแต่ละกลุ่มจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ผ่าตัดหูดและกลุ่มผ่าตัดรังไข่ (n=8/กลุ่ม) ในสัปดาห์ที่ 20 หนูทุกตัวจะได้รับการทดสอบความจำและการเรียนรู้ทั้งชนิดที่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและชนิดที่ไม่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส โดยวิธี morris water maze (MWM) และ novel objective recognition (NOR) ตามลำดับ หลังจากนั้นตัวอย่างสมองจะถูกเก็บเพื่อนำไปศึกษาหน้าที่การทำงานของสมอง

ในการศึกษาที่ 2 หนูเพศเมียจำนวน 54 ตัว จะถูกแบ่งให้ได้รับอาหารปกติ (ND, n=9) และอาหารไขมันสูง (HFD, n=48) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้น หนูที่ได้รับอาหารปกติจะถูกผ่าตัดหูด หนู

ที่ได้รับอาหารไขมันสูงจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ผ่าตัดหลอดและกลุ่มผ่าตัดรังไข่ หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ หนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับการผ่าตัดหลอด จะถูกแบ่งออกให้ได้รับตัวทำละลายยา (HFSV), การจำกัดอาหาร (HFSCR), การออกกำลังกาย (HFSEx), การจำกัดอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย (HFSCB) (n=6/กลุ่ม) เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ หนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับการตัดรังไข่ จะถูกแบ่งออกให้ได้รับตัวทำละลายยา (HFOV), การจำกัดอาหาร (HFOCR), การออกกำลังกาย (HFOEx), การจำกัดอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย (HFOCB) และการได้รับเอสโตรเจน (HFOE2) (n=6/กลุ่ม) เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นตัวอย่างสมองจะถูกเก็บเพื่อนำไปศึกษาหน้าที่การทำงานของสมอง

ผลการทดลอง: เราพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการเหนี่ยวนำโดยภาวะอ้วนจะปรากฏในกลุ่ม ที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับการผ่าตัดหลอด (HFS), กลุ่มที่ได้รับอาหารปกติร่วมกับการตัดรังไข่ (NDO), และกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับการตัดรังไข่ (HFO) การสูญเสียความจำและการเรียนรู้ชนิดที่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเกิดภาวะอนุมูลอิสระ การเกิดการตายของเซลล์ การสูญเสียการเปลี่ยนแปลงที่จุดประสานประสาท การลดลงของเอสโตรเจน จะถูกตรวจพบในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ของหนูกลุ่ม HFS, NDO, และ HFO อย่างไรก็ตามความจำและการเรียนรู้ชนิดที่ไม่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ระดับเอสโตรเจน การเกิดภาวะอนุมูลอิสระ การเกิดการตายของเซลล์ในสมองส่วนคอร์เท็กซ์ ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่ม นอกเหนือไปจากนั้น การจำกัดอาหาร การออกกำลังกาย และการร่วมระหว่างการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายจะให้ผลดีเท่ากันในการเพิ่มการทำงานของเมทาบอลิซึมในร่างกาย นอกจากนี้การออกกำลังกายจะให้ผลดีกว่าการจำกัดอาหารในการช่วยรักษาหน้าที่การทำงานของอินซูลินในสมอง การร่วมระหว่างการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายจะให้ผลดีที่สุดในการลดการตายของเซลล์ในสมองเมื่อเทียบกับการจำกัดอาหารหรือการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว

สรุปผลการทดลอง: การศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการขาดเอสโตรเจนและความอ้วนจะทำให้สูญเสียความจำและการเรียนรู้ชนิดที่ขึ้นอยู่กับสมองส่วนฮิปโปแคมปัส โดยกลไกผ่านทางกลไกการสูญเสียการทำงานในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส โดยการขาดเอสโตรเจนจะไม่กระตุ้นให้การสูญเสียการทำงานนี้รุนแรงมากขึ้นในกรณีที่มีภาวะอ้วน นอกเหนือไปจากนั้น การออกกำลังกายจะให้ผลดีกว่าการจำกัดอาหารในการช่วยรักษาหน้าที่การทำงานของอินซูลินในสมอง การร่วมระหว่างการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายจะให้ผลดีที่สุดในการลดการตายของเซลล์ในสมองเมื่อเทียบกับการจำกัดอาหารหรือการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว ดังนั้นการร่วมระหว่างการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายอาจจะเป็นแนวทางที่ดีในการช่วยรักษาและป้องกันอันตรายของสมองจากภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการเหนี่ยวนำโดยอาหารไขมันสูงทั้งที่ร่วมกับการขาดหรือไม่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน

คำหลัก: อาหารไขมันสูง, การผ่าตัดรังไข่, การเรียนรู้จำ, การจำกัดปริมาณพลังงานอาหาร, การออกกำลังกาย

Abstract

Project Code: MRG5980198

Project Title: The effects of calorie restriction and exercise training on brain function in ovariectomized obese rats

Investigator:

Asst. Prof. Dr. Wasana Pratchayasakul, PhD.
Cardiac Electrophysiology Research and Training center
Faculty of Medicine Chiang Mai University

E-mail Address: wpratchayasakul@gmail.com

Project Period: 24 months

Abstract:

Aim/Hypothesis: Our previous study demonstrated that obesity aggravated peripheral insulin resistance and brain dysfunction in the ovariectomized condition. However, the effect of obesity followed by estrogen deprivation on brain function has not been investigated. Furthermore, lifestyle modification, including dietary intervention or exercise training, has beneficial effects on the improving of diabetes and Alzheimer's disease. However, the effects of combined calorie restriction with exercise training on metabolic and brain functions in ovariectomized-obese rats have not been investigated. Therefore, the hypotheses for this study are that 1) estrogen deprivation exaggerates metabolic impairment, brain pathology and impairment of learning and memory (both hippocampal-dependent and hippocampal-independent) in HFD-induced obese-insulin resistant female rats, 2) the calorie restriction and exercise training attenuate metabolic impairment and brain pathology in ovariectomized-obese rats.

Methods: In protocol I, thirty-two female rats were fed with either a normal diet (ND, n=16) or a high-fat diet (HFD, n=16) for 12 weeks. At week 13, rats in each group were subdivided into sham and ovariectomized subgroups (n=8/subgroup). At week 20, all rats were tested for hippocampal-dependent and hippocampal-independent memory by using morris water maze (MWM) and novel objective recognition (NOR) tests, respectively. After that, the brain was removed for determining brain function. In protocol II, fifty-four female rats were fed with either a normal diet (ND, n=9) or a high-fat diet (HFD, n=48) for 12 weeks. After that, ND rats were assigned to sham-operated (Sham), HF rats were randomly assigned to either Sham or ovariectomized (OVX) groups. Four weeks after surgery period, HF-fed rats with sham

operation (HFS) were subdivided to received either vehicle (HFSV), calorie restriction (HFSCR), exercise training (HFSEx), and combined calorie restriction with exercise training (HFSCB) (n=6 /groups) for 6 weeks. HF-fed rats with ovariectomy were subdivided to received either vehicle (HFOV), calorie restriction (HFOCR), exercise training (HFOEx), combined calorie restriction with exercise training (HFOCB) and estrogen therapy (HFOE2) (n=6 /groups) for 6 weeks. After that, brain was removed for determining brain function.

Results: We found that the obese- insulin resistant condition occurred in sham-HFD-fed rats (HFS), ovariectomized-ND-fed rats (NDO), and ovariectomized-HFD-fed rats (HFO). Increased hippocampal ROS production, increased hippocampal apoptosis, increased hippocampal synaptic dysfunction, decreased hippocampal estrogen level and impaired hippocampal-dependent memory were observed in HFS, NDO, and HFO rats. However, the hippocampal-independent memory, cortical estrogen levels, cortical ROS production, and cortical apoptosis showed no significant difference between groups. Furthermore, calorie restriction, exercise training and combined treatment equally improved metabolic function. Moreover, exercise training had better efficacy than calorie restriction for preserved insulin receptor function. Interestingly, combined treatment had a greater efficacy in reducing brain apoptosis than single treatment.

Conclusions: These findings suggested that estrogen deprivation and obesity exclusively impaired hippocampal-dependent memory, possibly via increased hippocampal dysfunction. Nonetheless, estrogen deprivation did not aggravate these deleterious effects under conditions of obesity. Furthermore, exercise training had better efficacy than calorie restriction for preserved insulin receptor function. Interestingly, combined treatment had a greater efficacy in reducing brain apoptosis than single treatment. Therefore, combined treatment may be the best therapeutic approach for neuroprotection in HFD-induced obese-insulin resistance with or without estrogen deprivation.

Keywords: High-fat diet, Ovariectomy, Cognition, Calorie restriction, Exercise training