

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA5780029

ชื่อโครงการ : ผลของสเตตินต่อการทำงานของหัวใจและไตในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน โดยสเตรปโตโซโทซิน: โดยมุ่งเน้นการศึกษาโปรตีนขนส่งยา

ชื่อนักวิจัย : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อนุสรณ์ ลังกาพันธ์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail Address : onanusorn@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี

ในภาวะเบาหวานมักพบภาวะเครียดออกซิเดชันการจากมีน้ำตาลในเลือดสูง ยาออร์วาสเตติน หรือยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของ hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase มีการใช้งานอย่างแพร่หลายเพื่อลดระดับไขมันในกระแสเลือดและฤทธิ์อย่างอื่นในผู้ป่วยเบาหวาน วัตถุประสงค์การทดลองครั้งนี้ เพื่อศึกษาฤทธิ์ป้องกันของยาสเตตินและอินซูลินต่อการทำงานของไตและโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบชนิดที่ 3 ที่ไต และหัวใจ ที่เกี่ยวข้องกับการปรับภาวะเครียดออกซิเดชันและการทำงานของตับอ่อนในภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ถูกกระตุ้นด้วยการฉีดสเตรปโตโซโทซิน (50 mg/kg BW) หลังจากนั้นให้การรักษาด้วยยาออร์วาสเตตินและอินซูลินโดยการรักษาเพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่งหรือใช้ร่วมกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากผลการศึกษาพบว่า ภาวะเบาหวานมีการสูญเสียการทำงานของไตและโปรตีนขนส่งที่หัวใจร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ที่เพิ่มสูงขึ้น บริเวณเนื้อไตส่วนนอก การแสดงออกของโปรตีน Nrf2 และ HO-1 ร่วมกับการลดลงของระดับการแสดงออกของโปรตีน SOD การรักษาด้วยอินซูลินและอินซูลินร่วมกับยาออร์วาสเตตินส่งผลให้การทำงานของไตดีขึ้นโดยเกี่ยวข้องกับการลดลงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะเครียดออกซิเดชัน ผลการทดลองครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าการให้การรักษาด้วยยาออร์วาสเตตินร่วมกับอินซูลินระดับต่ำสามารถเห็นผลในการป้องกันการการทำงานของไตและหัวใจและนำไปสู่การปรับการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเบาหวานโดยสเตรปโตโซโทซิน การปรับปรุงนี้เกิดจากการปรับภาวะเครียดออกซิเดชัน การอักเสบ และการตายของเซลล์ตับอ่อน นอกจากนี้การลดปริมาณการฉีดอินซูลินสามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ในการรักษาระยะยาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 ดังนั้นการใช้ยาออร์วาสเตตินร่วมกับอินซูลินแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่เป็นประโยชน์อย่างมากในการคงไว้ซึ่งการทำงานของไต หัวใจ และตับอ่อนในภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาถึงประโยชน์เหล่านี้เพิ่มเติมในมนุษย์ด้วย

คำหลัก : ภาวะเบาหวาน; โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบชนิดที่ 3 ที่ไต; โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบที่หัวใจ; ออร์วาสเตติน; ภาวะเครียดออกซิเดชัน

**Abstract**

---

**Project Code** : RSA5780029**Project Title** : The effects of statins on cardiac and renal functions in streptozotocin-induced diabetic rats: drug transporter focusing**Investigator** : Assist. Prof. Dr. Anusorn Lungkaphin Chiang Mai University**E-mail Address** : onanusorn@yahoo.com**Project Period** : 3 years

Hyperglycemia-induced oxidative stress is usually found in diabetic condition. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductase inhibitors, statins, are widely used as cholesterol-lowering medication with several “pleiotropic” effects in diabetic patients. This study aims to evaluate whether the protective effects of atorvastatin and insulin on renal function and renal organic anion transporter 3 (Oat3) function and cardiac Oat function involve the modulation of oxidative stress and pancreatic function in type 1 diabetic rats. Type 1 diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg BW). Atorvastatin and insulin as single or combined treatment were given for 4 weeks after diabetic condition had been confirmed. Diabetic rats demonstrated renal function and renal Oat3 and cardiac Oat function impairment with an increased MDA level and decreased SOD protein expression concomitant with stimulation of renal Nrf2 and HO-1 protein expression. Insulin plus atorvastatin (combined) treatment effectively restored renal function as well as renal Oat3 and cardiac Oat function which correlated with the decrease in hyperglycemia and oxidative stress. Moreover, pancreatic inflammation and apoptosis in diabetic rats were ameliorated by the combined drugs treatment. The results obtained from this study indicate that combined atorvastatin and low dose insulin treatment exhibit renoprotective effects and lead to the reversal of pancreatic  $\beta$ -cell function in streptozotocin-induced diabetes in rats. These improvements occurred via the modulation of oxidative stress, pancreatic inflammation and apoptotic pathways. Moreover, the reduced insulin injection dosage could prevent the adverse effect of insulin in prolonged treatment especially in Type 1 diabetes. Since the use of atorvastatin and insulin showed great potential benefits in the preservation of renal cardiac and pancreatic function in rats with diabetes type 1, further study is recommended to investigate whether these benefits could also be conferred in humans.

**Keywords** : Diabetes Mellitus; Renal Oat3; Cardiac Oat; Atorvastatin; Oxidative stress