

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RSA5780046

ชื่อโครงการ: ความสัมพันธ์ของการติดพยาธิโอพิสทอร์คิสไวเวอร์รีนิและเบาหวาน และการพัฒนา/ความรุนแรงของภาวะดื้อต่ออินซูลินในโรคพยาธิใบไม้ตับในหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับอาหารที่มีไขมันสูงเพื่อการป้องกันและรักษา

ชื่อนักวิจัย: ศ.ดร.สมชาย ปิ่นละออ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address: psomec@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: มิถุนายน 2557 ถึง มิถุนายน 2560

อุบัติการณ์ของโรคตับและทางเดินน้ำดีซึ่งเป็นผลมาจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* โรคเบาหวาน และโรคไขมันพอกตับที่ไม่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์ พบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย แต่อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ของทั้งสามปัจจัยยังคงไม่ชัดเจน เพื่อตอบคำถามดังกล่าว คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการทดลองทั้งในหนูทดลองและในหลอดทดลอง ดังนี้ (1) เพื่อศึกษาความรุนแรงของโรคตับและทางเดินน้ำดีในหนูแฮมสเตอร์ที่ติดพยาธิใบไม้ตับและเป็นเบาหวานจากการกระตุ้นด้วยยาสเตรปโตโซโตซิน ผลการศึกษาพบว่า การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในหนูที่เป็นเบาหวานทำให้น้ำหนักตัวของหนูลดลงแต่เพิ่มน้ำหนักตับ เซลล์ตับมีขนาดโตขึ้น มีความผิดปกติของท่อน้ำดีฝอย และเพิ่มการเจริญของท่อน้ำดีขนาดเล็ก การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการทำลายดีเอ็นเอจากภาวะออกซิเดชัน ระดับของตัวบ่งชี้การแบ่งตัวและการซ่อมแซมของดีเอ็นเอ การเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการติดพยาธิใบไม้ตับ การแสดงออกที่ผิดปกติของโปรตีนในวิถี IRS/PI3K/AKT การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารคัดหลั่งจากพยาธิใบไม้ตับ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ท่อน้ำดีและเซลล์ตับที่เพาะเลี้ยงในภาวะน้ำตาลสูง โดย สัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารคัดหลั่งจากพยาธิใบไม้ตับ อีกทั้งสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแสดงออกของ IRS และ AKT (2) เพื่อศึกษาการพัฒนาของโรคไขมันพอกตับที่ไม่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์ในหนูแฮมสเตอร์ติดพยาธิใบไม้ตับที่ถูกกระตุ้นการอาหารที่มีไขมันสูงและน้ำดื่มผสมฟรุกโตส การศึกษาพบว่า การติดพยาธิใบไม้ตับ ทำให้ค่า HOMA-IR พัฒนาไปในทางที่ดีขึ้น และลดการสะสมของไขมันในเซลล์ตับ ในหนูที่ได้รับอาหารที่มีไขมันสูงและน้ำดื่มผสมฟรุกโตส อย่างไรก็ตาม การติดพยาธิใบไม้ตับทำให้เกิดผังผืดทั่วตับ พบความผิดปกติของร่างแหเอนโดพลาสมิซึมและไมโทคอนเดรีย ในศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารคัดหลั่งจากพยาธิใบไม้ตับ สามารถยับยั้งการสะสมของไขมันในเซลล์ตับได้ โดยสรุป การศึกษานี้พบว่า การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร่วมกันโรคเบาหวาน เพิ่มความรุนแรงของโรคตับและทางเดินน้ำดี ลดการสะสมของไขมันในตับ แต่กระตุ้นให้เกิดภาวะตับอักเสบที่ไม่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์

คำสำคัญ: พยาธิใบไม้ตับ โรคตับและทางเดินน้ำดี โรคเบาหวาน โรคไขมันพอกตับที่ไม่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์

Abstract

Project Code: RSA5780046

Project Title: Association of *Opisthorchis viverrini* infection and diabetes and the progression/severity of insulin resistance in opisthorchiasis with high fat diet feeding hamsters for prevention and treatment

Investigator: Prof. Dr. Somchai Pinlaor, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

E-mail Address: psomec@kku.ac.th

Project Period: June 2014 - June 2017

High incidence rate of hepatobiliary disease (HBD)-caused by *Opisthorchis viverrini* (OV) infection, diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are found in the northeastern Thailand; however, the effect of OV infection on DM and NAFLD related-HBD are unclear. In order to verify these, we performed two experiments both *in vivo* and *in vitro*. (1) We investigated the severity of HBD induced by using OV infection in streptozotocin (STZ)-induced diabetes hamsters. Our results revealed that liver fluke infection induced total body weight loss yet increased liver weight, hypertrophy of hepatocytes, altered biliary canaliculi, and enhanced proliferation of small bile ducts. Intense oxidative DNA damage, upregulation of expression of liver fluke infection-related cytokines, and impairment of the IRS/PI3K/AKT signaling pathway attended these changes. *In vitro*, excretory/secretory products from the liver fluke inhibited proliferation of both cholangiocytes and hepatocytes during hyperglycemia in a glucose dose-dependent manner, related to the dysregulation of expression of IRS and AKT. (2) We investigated the development of NAFLD induced by OV infection in high fat diet fed and high fructose drank (HF_a/HF_r) hamsters. We found that OV infection with HF_a/HF_r consumption significantly improved HOMA-IR level and decelerated an accumulation of lipid in the liver. However, OV infection induced fibrosis response throughout the liver. Ultrastructure study revealed the abnormalities of endoplasmic reticulum and mitochondria abnormalities. *In vitro*, the excretory/secretory products of OV could prevent an accumulation of lipid in HepG2 hepatoma cells. **In conclusion**, this study indicated that OV infection during diabetes enhanced the severity of HBD, delayed fat accumulation in the development of hepatic steatosis, but increased the progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

Keywords: *Opisthorchis viverrini*, hepatobiliary disease, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease