

บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)

Heart disease is known as the major cause of death in most countries around the world. Acute myocardial infarction is a condition in which coronary artery cannot provide blood supply to the heart muscle due to the occlusion of this vessel. This can lead to a fatal event. Moreover, due to the growing number of obese population and aging population, it has been shown that a condition known as obese-insulin resistance is considered as a cardiac risk factor. In women, the condition known as estrogen deprivation, which is often found in aged women, is also considered to increase risk of developing heart disease. Both obesity and estrogen deprivation also significantly affect cardiac function, and increase the risk of acute myocardial infarction. Therefore, the occlusion of coronary artery occurring under these conditions may cause a more severe damage to the heart. Although myocardial reperfusion has been a successful therapy for acute myocardial infarction, reperfusion itself is also known to cause myocardial damage, and is known as reperfusion injury. Since the infarct size has been shown as a good predictor of cardiac function and mortality after acute myocardial infarction, interventions that can reduce the infarct size, decrease fatal arrhythmia incidence and improve cardiac function caused by ischemia-reperfusion (I/R) injury under obesity and estrogen deprivation can be useful therapeutic strategies.

In the present study, we found that long-term high-fat diet consumption effectively impaired insulin sensitivity, heart rate variability and cardiac function. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin and metformin significantly improved all of these parameters. Moreover, under I/R condition, these drugs improved cardiac function, reduced infarct size via decreased apoptosis, and improved cardiac mitochondrial function and intracellular calcium transient. However, we found that only combined treatment of vildagliptin and metformin reduced the mortality rate, arrhythmia score, delayed time to first VT/VF onset, and increased p-Connexin 43 in these obese-insulin resistant rats. Our findings suggest that vildagliptin and metformin attenuate insulin resistance and cardiac I/R injury. However, combined drug provides better cardioprotection than monotherapy by reducing the mortality in obese-insulin resistant rats with I/R injury.

Regarding the roles of estrogen deprivation, we demonstrated that endogenous estrogen depletion impaired metabolic parameters, cardiac function, and cardiac mitochondrial and cardiac autonomic functions. However, we further demonstrated that

obese-insulin resistance in combination with estrogen deprivation could further accelerated the development of cardiometabolic impairments in these female rats. Moreover, we further demonstrated that treatments with estrogen and vildagliptin effectively improved metabolic status and protected cardiac mitochondrial function against I/R injury in estrogen-deprived insulin resistant rats. These findings suggest that DPP-4 inhibitor could be an alternative intervention for cardioprotection in female with estrogen deprivation.

In summary, the output of this research project includes 38 articles listed in PubMed, 23 abstract presentations at national and international scientific meeting, 7 PhD graduates, 7 MSc graduates, 8 current PhD students, and 13 international and national research awards. Furthermore, the entire career research support from the Thailand Research Fund in the past ten years also plays a major role in the Outstanding Scientist Award in 2012, and the Best Thai Citizen Award in Science and Technology that this principal investigator received this year.

บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

เป็นที่ทราบกันว่าโรคหัวใจเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศส่วนใหญ่ทั่วโลก ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเป็นภาวะที่หลอดเลือดโคโรนารีไม่สามารถส่งเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างเพียงพอเนื่องจากเกิดการอุดตันของหลอดเลือดและทำให้เกิดการเสียชีวิตตามมา นอกจากนี้ การที่กลุ่มประชากรที่มีภาวะอ้วนลงพุงและวัยชราที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น ในภาวะอ้วนที่เหนียวทำให้เกิดการดื้อต่ออินซูลินได้ถูกแสดงให้เห็นว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจ อีกทั้งการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในหญิงวัยกลางคนจนถึงสูงอายุก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจเช่นกัน ทั้งนี้ภาวะอ้วนลงพุงและการขาดเอสโตรเจนสามารถส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจและยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ดังนั้นเมื่อเกิดการอุดตันของหลอดเลือดโคโรนารีร่วมด้วยจะยิ่งทำให้เกิดความเสียหายต่อหัวใจที่รุนแรงยิ่งขึ้น แม้ว่าการเปิดจุดที่ถูกอุดตันเพื่อให้มีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงอีกครั้งจะเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ทว่าวิธีการนี้กลับส่งผลให้เกิดความเสียหายเสียเองที่เรียกว่า ‘อาการบาดเจ็บจากการมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยง’ จากการที่ได้มีการใช้ขนาดพยาธิสภาพกล้ามเนื้อตายเป็นตัวทำนายการทำงานของหัวใจและอัตราการตายหลังจากเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ดังนั้นวิธีการรักษาที่สามารถลดขนาดของกล้ามเนื้อตาย, การลดอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และการเพิ่มการทำงานของหัวใจในภาวะหัวใจขาดเลือดและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงภายใต้ภาวะอ้วนลงพุงและการขาดเอสโตรเจนจึงถือเป็นกลยุทธ์ในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ

ในการศึกษานี้ เราพบว่าการรับประทานไขมันสูงเป็นเวลานานทำให้เกิดการตอบสนองต่ออินซูลินที่ลดลง การเพิ่มความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจและลดประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ ยาในกลุ่มตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โคเอกซิจีเนส-4 เช่น วัลดาไกลิพติน หรือยาเมทฟอร์มินสามารถช่วยฟื้นฟูตัวแปรต่างๆ เหล่านี้ได้ นอกจากนี้ ในภาวะหัวใจขาดเลือดและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยง ยาทั้งสองชนิดสามารถฟื้นฟูการทำงานของหัวใจ, ลดขนาดกล้ามเนื้อหัวใจตายผ่านการลดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไมโทคอนเดรียและเพิ่มระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ อย่างไรก็ตาม พบว่าต้องได้รับยาทั้งสองชนิดดังกล่าวควบคู่กันจึงจะสามารถช่วยลดอัตราการตาย, ลดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ช่วยขยายเวลาในการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วให้เกิดขึ้นได้ช้าลง และยังช่วยเพิ่มการเกิดฟอสโฟไลเซชันของคอนเนคซิน 43 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในการส่งผ่านสัญญาณไฟฟ้าไปยังเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่อยู่ข้างเคียงในหนูอ้วนที่เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน การค้นพบของเราแสดงให้เห็นว่าการได้รับยาวัลดาไกลิพตินหรือเมทฟอร์มินอย่างใดอย่างหนึ่งแม้ว่าจะช่วยลดภาวะดื้อต่ออินซูลินและช่วยลดความเสียหายที่เกิดจากภาวะหัวใจขาด

เลือดและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยง ทว่าการได้รับยาทั้งสองชนิดควบคู่กันจะให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าและยังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้อีกด้วย

ในภาวะของการขาดเอสโตรเจน พบว่าทำให้เกิดการเสื่อมถอยของกระบวนการเมตาบอลิซึม การทำงานของหัวใจและไมโทคอนเดรียที่ลดลง และยังทำให้เกิดการลดลงของระบบประสาทอัตโนมัติที่มาควบคุมหัวใจด้วย เรายังได้แสดงให้เห็นว่าการขาดเอสโตรเจนร่วมกับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในหนูอ้วนจะช่วยเร่งให้เกิดการเสื่อมถอยของกระบวนการเมตาบอลิซึมในหัวใจได้เร็วยิ่งขึ้น และเมื่อได้รับยาวิลาโดลินหรือเอสโตรเจนจะสามารถช่วยฟื้นฟูกระบวนการเมตาบอลิซึมและช่วยป้องกันการทำงานของไมโทคอนเดรียไม่ให้เกิดความผิดปกติจากภาวะหัวใจขาดเลือดและมีเลือดกลับมาหล่อเลี้ยงในหนูอ้วนที่ขาดเอสโตรเจนร่วมกับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน การค้นพบครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ไซโตเพพทิดิล เพพทิดีส-4 สามารถเป็นอีกทางเลือกในการใช้รักษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความผิดปกติของหัวใจได้

กล่าวโดยสรุป ผลลัพธ์จากโครงการวิจัยนี้ประกอบไปด้วย ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ ที่อยู่ในฐานข้อมูล Pubmed จำนวน 38 เรื่อง, ได้มีการนำเสนอผลงานประชุมในงานประชุมระดับนานาชาติ และระดับชาติจำนวน 23 เรื่อง, ผลิตบัณฑิตระดับปริญญาเอกได้ 7 คน และปริญญาโท 7 คน, มีนักศึกษาระดับปริญญาเอกที่เกี่ยวข้องกับทุนวิจัยนี้ 8 คน, และได้รับรางวัลงานวิจัยระดับชาติและนานาชาติจำนวน 28 รางวัล นอกจากนั้นแล้ว ผู้รับทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัยยังได้รับรางวัลนักวิทยาศาสตร์ดีเด่น ประจำปี 2555 จากมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในพระบรมราชูปถัมภ์, และ รางวัลบุคคลดีเด่นของชาติ สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ประจำปี 2557 จาก คณะกรรมการเอกลักษณ์ของชาติ สำนักนายกรัฐมนตรี อีกทั้ง รางวัลทุนนักวิจัยแกนนำ (NSTDA Research Chair) ประจำปี 2557 จาก สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) อีกด้วย