บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5680018

ชื่อโครงการ: **ผลร่วมของการขาดเอสโตรเจนกับภาวะอ้วนจากการเหนี่ยวนำโดยการบริโภคอาหารไขมันสูงต่อภาวะดื้ออินซูลินในสมอง, การปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาท, ความจดจำ, ความเครียดออกซิเดชั่นในสมองและการทำงานของไมโตครอนเดรียในสมอง**

ชื่อนักวิจัย :
อ.ดร. วาสนา ปรัชญาสกุล
ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมล์: wpratchayasakul@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 24 **เดือน**

บทคัดย่อ:
วัตถุประสงค์/สมมุติฐาน: การศึกษาที่ผ่านมาของทีมผู้วิจัยพบว่าภาวะอ้วนจากการเหนี่ยวนำด้วยอาหารไขมันสูงเป็นสาเหตุของภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลายและในสมอง ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง และการสูญเสียการเรียนรู้จดจำ หลายๆการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไม่ว่าจะเป็นภาวะอ้วนอย่างเดียวหรือการตัดรังไข่เพียงอย่างเดียวมีผลให้เกิดการสูญเสียการเรียนรู้จดจำผ่านทางการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัส อย่างไรก็ตามผลของภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่ต่อความไวของการทำงานของอินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลายและในสมอง การทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง การปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัส และการเรียนรู้จดจำ ยังไม่มีการศึกษามาก่อน จึงมีสมมุติฐานของงานวิจัยที่ว่าภาวะอ้วนจะเร่งการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง ภาวะการสูญเสียการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัส และการสูญเสียการเรียนรู้จดจำในกรณีที่มีการตัดรังไข่
วิธีการทดลอง: หนูเพศเมียจำนวน **72** ตัวถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มผ่าตัดหลอกกับกลุ่มผ่าตัดรังไข่ หนูแต่ละกลุ่มจะถูกแบ่งออกเป็น **2** กลุ่มย่อยแต่ละกลุ่มย่อยจะถูกให้อาหารปกติหรืออาหารไขมันสูงเป็นเวลา **4, 8, 12** สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดแต่ละช่วงเวลาการทดลอง ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บเพื่อตรวจตัวชี้วัดเมตาโบลิค การเรียนรู้จดจำจะถูกทดสอบก่อนการเก็บตัวอย่างสมอง ตัวอย่างสมองจะถูกนำไปตรวจภาวะเครียดออกซิเดชั่น ความไวของการทำงานของอินซูลินในสมอง การทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง การปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัส

ผลการทดลอง: จากผลการทดลองพบว่า 1) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลาย ภาวะเครียดออกซิเดชั่น การสูญเสียการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัสจะถูกตรวจพบก่อนในสัปดาหที่ **8** ในกลุ่มผ่าตัดรังไข่อย่างเดียว กลุ่มอ้วนอย่างเดียว และกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่ แต่ผลเสียดังกล่าวจะแย่มากที่สุดในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่ 2) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง และการสูญเสียการเรียนรู้จดจำจะถูกตรวจพบก่อนในสัปดาห์ที่ **8** ในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่ อย่างไรก็ตามภาวะดังกล่าวจะถูกตรวจพบตามมาในสัปดาห์ที่ **12** ในกลุ่มผ่าตัดรังไข่อย่างเดียว หรือ กลุ่มอ้วนอย่างเดียว

สรุปผลการทดลอง: จากผลการทดลองทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่า ภาวะอ้วนจะสามารถเร่งการสูญเสียการเรียนรู้จดจำในสภาวะขาดเอสโตรเจนได้ โดยการทำให้ภาวะเครียดออกซิเดชั่น ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง ภาวะดื้อต่ออินซูลินในสมอง และการสูญเสียการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัสมีความรุนแรงขึ้น

คำหลัก: อาหารไขมันสูง, การผ่าตัดรังไข่, ความไวของการทำงานของอินซูลินในสมอง, การทำงานของไมโตคอนเดรียในสมอง, การปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิบโปแคมพัส

Abstract

Project Code: TRG5680018

Project Title: Effects of the combined estrogen deprivation with obesity induced by high-fat diet consumption on neuronal insulin resistance, synaptic plasticity, cognition, brain oxidative stress and brain mitochondrial function

Investigator:

Dr. Wasana Pratcahayasakul, PhD.

Cardiac Electrophysiology Research and Training center

Faculty of Medicine Chiang Mai University

E-mail Address: wpratchayasakul@gmail.com

Project Period: 24 months

Abstract:

Aims/hypothesis: Our previous studies showed that obese induced by high-fat diet (HFD) caused peripheral and brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction and cognitive impairment. Several studies also demonstrated that either ovariectomy alone or obese alone lead to cognitive impairment through hippocampal synaptic dysfunction. However, the effect of obese on top of ovariectomized condition on peripheral and brain insulin sensitivity, brain mitochondrial function, hippocampal synaptic plasticity and cognition has never been investigated. We hypothesized that obese accelerates the occurrence of brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, hippocampal synaptic dysfunction and cognitive impairment in ovarietomized condition.

Methods: Seventy-two female rats were divided into sham and ovariectomized (OVX) groups. Rats in each group were divided into 2 subgroups and each subgroup was fed with either normal diet or HFD for 4, 8 and 12 weeks. At the end of each period, blood was collected for the metabolic analysis. The cognition was tested before brain was removed for investigating oxidative stress, insulin sensitivity, mitochondrial function and hippocampal synaptic function.

Results: We found that 1) peripheral insulin resistance, brain oxidative stress and hippocampal synaptic dysfunction were observed earlier (week 8) in OVX alone, obese alone and obese OVX-condition, but those conditions were worsen in obese OVX-condition, and 2) brain insulin resistance, brain mitochondria dysfunction and cognitive impairment appeared earlier (week 8) in

obese OVX-condition, however, those conditions demonstrated later (week 12) in OVX alone and obese alone.

Conclusions: All of these findings suggest that obese accelerates the cognitive impairment in estrogen deprivation by aggravating brain oxidative stress, brain mitochondrial dysfunction, brain insulin resistance and hippocampal synaptic dysfunction.

Keywords: High-fat diet, Ovariectomy, Brain insulin sensitivity, Brain mitochondrial function, Hippocampal synaptic function