บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5980020

ชื่อโครงการ: **ผลของการจำกัดปริมาณพลังงานอาหารและการออกกำลังกายต่อการทำงานของหัวใจหนูที่มีภาวะอ้วนร่มกับการตัดรังไข่**

ชื่อนักวิจัย :
ดร. ศิริพงษ์ ปาลี
ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมล์: siripong.palee@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 24 **เดือน**

บทคัดย่อ:
วัตถุประสงค์/สมมุติฐาน: การรับประทานอาหารไขมันสูงเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด, การแข็งตัวของเลือด, การทำงานของผนังหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจรวมถึงระบบการควบคุมความดันโลหิต การศึกษาในอดีตพบว่าหนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงเป็นเวลา **12** สัปดาห์ เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินทั้งในส่วนกล้ามเนื้อและสมอง อีกทั้งเกิดความผิดปกติของการเรียนรู้และความจำ
นอกจากนี้ยังพบว่าการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติต่างๆของร่างกายเพิ่มขึ้น เช่น โรคอ้วน, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน **(**Insulin resistance) และเมตาบอลิกซินโดรม **(**Metabolic syndrome) ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานชนิดที่สอง และโรคหัวใจและหลอดเลือด จากที่เห็นได้ว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนนั้นมีการเกิดโรคดังกล่าวมากกว่า อีกทั้งมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจมากกว่าผู้หญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือนอีกด้วย แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ได้ทดสอบผลของผลของการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายที่มีต่อการทำงานของหัวใจในภาวะอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลินร่วมกับการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ดังนั้นกลุ่มผู้วิจัยจึงได้มีแนวคิดที่จะทำการศึกษาผลของการจำกัดอาหารและการออกกำลังกายที่มีต่อไมโตคอนเดรียและการทำหน้าที่ของกล้ามเนื้อหัวใจในหนูเพศเมียที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีภาวะอ้วนร่วมกับภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยการรับประทานอาหารไขมันสูงและถูกตัดรังไข่

วิธีการทดลอง: สัตว์ทดลองที่นำมาใช้ทั้งหมด 78 ตัว แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (Normal diet, ND , n=30) และกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง **(**High fat diet, HF, n=48) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นสัตว์ทดลองจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย คือกลุ่มที่ไม่ได้ถูกตัดรังไข่ (Sham-operated group, n=18) และกลุ่มที่ถูกตัดรังไข่ (Ovariectomized group, n=60) หลังจากตัดรังไข่ สัตว์ทดลองจะถูกแบ่งเป็น 5 กลุ่มย่อย คือ กลุ่มที่จำกัดอาหาร (Calories restriction, CR**)** กลุ่มที่ออกกำลังกาย (Exercise training, ET**)** กลุ่มจำกัดอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย (CR+ET**)** กลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจน (Estrogen therapy, E2) และกลุ่มควบคุม (Vehicle**)** เมื่อครบเวลาตามที่กำหนดไว้ในแต่ละกลุ่ม สัตว์ทดลองจะถูกทดสอบการทำงานหัวใจและระบบประสาทอัตโนมัติที่มาควบคุมด้วย Echocardiography และ Heart rate variability test เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการทดลองสัตว์ทดลองจะถูกทดสอบการทำงานของหัวใจโดยใช้ PV loop และทำการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อหัวใจเพื่อนำไปวิเคราะห์การทำงานหัวใจต่อไป

ผลการทดลอง: จากผลการทดลองพบว่า 1) ภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลาย ภาวะเครียดออกซิเดชั่น ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรีย การควบคุมระดับแคลเซียมภายใจเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การทำงานของหัวใจที่แย่ลงตรวจพบในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วม และกลุ่มที่ได้รับการตัดรังไข่ แต่ผลเสียดังกล่าวจะแย่มากที่สุดในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการตัดรังไข่ 2) การจำกัดอาหาร การออกกำลังกาย และการจำกัดอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย สามารถลดความรุนแรงของภาวะดื้อต่ออินซูลินในเนื้อเยื่อส่วนปลาย ภาวะเครียดออกซิเดชั่น ภาวการณ์สูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรีย การควบคุมระดับแคลเซียมภายใจเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น

สรุปผลการทดลอง: จากผลการทดลองทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่า ภาวะอ้วนร่วมกับการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้เพิ่มความรุนแรงของการสูญสียการทำงานของหัวใจ โดยการทำให้ภาวะเครียดออกซิเดชั่น ภาวะการสูญเสียการทำงานของไมโตคอนเดรีย ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการสูญเสียการควบคุมระดับแคลเซียมภายใจเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้การทำงานของหัวใจแย่ลง ซึ่งผลเสียจากภาวะดังกล่าวต่อการทำงานของหัวใจสามารถลดความรุนแรงได้โดยการจำกัดอาหาร การออกกำลังกาย และการจำกัดอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย

คำหลัก: : ภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน; ภาวะอ้วนและดื้อต่ออินซูลิน; การจำกัดอาหาร; การออกกำลังกาย; การทำงานของหัวใจ; การควบคุมแคลเซียม; ไมโตคอนเดรีย

Abstract

Project Code: TRG5980020

Project Title: The effects of calories restriction and exercise training on the heart of ovariectomized obese-insulin resistant rats

Investigator:
Dr. Siripong Palee, PhD.
Cardiac Electrophysiology Research and Training Center
Faculty of Medicine, Chiang Mai University

E-mail Address: Siripong.palee@gmail.com

Project Period: 24 months

Abstract:

Aims/hypothesis: Cardiovascular disease (CVD) has been the major cause of death for several decades. Patients with diabetes mellitus have 2-4 fold risk factor for developing CVD. High fat diet consumption is known to lead to increased incidence of insulin resistance and the development of diabetes mellitus. Furthermore, menopause is also another important risk factor for many CVD in women. Estrogen deprivation has been shown to lead to impaired cardiovascular function and metabolism. Moreover, the incidence of cardiovascular disease is 4-fold higher in post-menopausal women. Therefore, therapeutic strategies that reduce the risk of cardiovascular dysfunction after menopause could be beneficial for the obese woman. Currently, non-pharmacological therapeutic options have been used to reduce cardiovascular risk factors in obese woman after ovarian hormones deprivation. Numerous studies have shown that calories restriction and physical exercise provide a beneficial effect on cardiovascular system. However, the combined effect of calories restriction and physical activity on the heart of ovariectomized obese rats have not been investigate. In this research project, we investigated the effects of calories restriction and exercise training on the heart of ovariectomized obese-insulin resistant rats. We hypothesize that either calories restriction or exercise training improves cardiac function in ovariectomized obese rats, and that combined intervention provides higher efficacy than single intervention.

Methods: Rats were randomly assigned into high fat diet fed (n= 48) and normal diet (n= 30) group. Twelve weeks after specific feeding, rats were divided to sham operated or

ovariectomized (OVX) groups. Four weeks after surgery, OVX fed with high fat diet were subdivided to calories restriction (CR), Exercise training (ET), CR+ET, Estrogen therapy and Vehicle. Sham operated fed with High fat were subdivided to calories restriction (CR), Exercise training (ET), and CR+ET. OVX fed with normal diet were subdivided to calories restriction (CR), Exercise training (ET), CR+ET, Estrogen therapy and Vehicle. Baseline data including HRV, cardiac performance from echocardiography and blood sample were collected at the beginning of diet feedings. At the end of 12nd week, HRV, echocardiography and blood sample were examined as the pre-treatment data. After 4-week treatment, rats were used for studies Pressure-volume (P-V) loop to investigate left ventricular function, cardiac mitochondrial function and biochemical studies including of the tissue MDA level and western blotting Bax and Bcl-2, and intracellular calcium transient in obese insulin-resistant condition.

Results: Insulin resistance developed in NDO, HFS and HFO rats as indicated by increased plasma insulin and HOMA index. Although rats in both NDO and HFS groups had markedly impaired LV function indicated by reduced %LVFS and impaired cardiac mitochondrial function, rats in the HFO group had the most severe impairments. Moreover, the estrogen deprived rats (NDO and HFO) had increased cardiac mitochondrial fission through activation of phosphorylation of Drp-1 at serine 616. Interestingly, CR, ET, CR+ET and Estrogen therapy for 6 weeks alleviated cardiac dysfunction in both obese-insulin resistant and ovariectomized obese-insulin resistant rats as indicated by increased %LVFS. Moreover, all treatment rats decreased cardiac and circulating oxidative stress and associated with improved cardiac sympathovagal balance. In addition, cardiac mitochondrial function, cardiac mitochondrial dynamics were improved in all treatment groups. All treatments also improved intracellular calcium homeostasis and calcium regulatory protein and results in improved cardiac function.

Conclusions: Our findings indicated that estrogen deprivation caused the worsening of LV dysfunction through increased cardiac mitochondrial fission in obese-insulin resistant rats. Interestingly, either calories restriction, exercise or combined treatment alleviated these cardiac adverse effects in these rats.

Keywords: estrogen deprivation; obese-insulin resistant; calories restriction; exercise; cardiac function; intracellular calcium homeostasis; mitochondria