

Thesis Title Effects of Metformin and Vildagliptin on Cardiac Function in High-Fat Diet Induced Insulin Resistant Rats

Author Miss Nattayaporn Apaijai

Degree Master of Science (Physiology)

Thesis Advisory Committee

Prof. Dr. Nipon Chattipakorn Advisor

Assoc. Prof. Dr. Siriporn Chattipakorn Co-advisor

Dr. Krekwit Shinlapawittatorn Co-advisor

Dr. Wasana Prachayasakul Co-advisor

ABSTRACT

Long-term high-fat diet consumption may facilitate insulin resistance that can lead to cardiovascular dysregulation including cardiac sympathovagal tone imbalance, cardiac contractile dysfunction, and associated with cardiac mitochondrial dysfunction. Metformin is the most widely used oral anti-diabetic drug which helps reduce plasma insulin levels. Several studies have shown the beneficial effects of metformin on peripheral metabolic parameters and cardiac function in model of type 2 diabetes. Vildagliptin is a novel oral anti-diabetic drug which inhibits dipeptidyl

peptidase-4 activity that leads to improve insulin resistant condition. Despite these beneficial effects, the role of metformin and vildagliptin on peripheral metabolic parameters, heart rate variability (HRV), cardiac function, and cardiac mitochondrial function have not been investigated. Therefore, the hypothesis of this study is that metformin and vildagliptin can improve the insulin resistant condition, preserve cardiac sympathovagal balance, improve cardiac function, and prevent cardiac mitochondrial dysfunction in high-fat diet induced insulin resistant rats. To test the hypothesis, 48 male Wistar rats were fed with either normal diet or high-fat diet containing 19.77% or 59.28% energy from fat, respectively, for 12 weeks. Then rats in each group were randomly divided into 3 subgroups to receive metformin (15 mg/kg, twice daily), vildagliptin (3 mg/kg, once daily), or vehicle for 21 days. Peripheral metabolic parameters, HRV, cardiac function, and cardiac mitochondrial function were determined. This study found that long-term high-fat diet consumption lead to insulin resistance characterized by increased body weight, visceral fat, plasma insulin, cholesterol, and malondialdehyde (MDA) level. Our study demonstrated that HRV in high-fat fed rats were depressed, cardiac function and cardiac mitochondrial function were impaired. Treatment with metformin and vildagliptin could decrease plasma insulin, cholesterol, and MDA levels but did not alter body weight, visceral fat, and plasma glucose level. Although both metformin and vildagliptin could attenuate the depressed HRV, cardiac contractile dysfunction, and cardiac mitochondrial dysfunction, vildagliptin was more effective in this prevention. Furthermore, only vildagliptin could markedly prevent cardiac mitochondrial membrane depolarization caused by high-fat diet consumption. We conclude that

vildagliptin is more effective in preventing cardiac sympathovagal imbalance, cardiac contractile dysfunction as well as cardiac mitochondrial dysfunction than metformin in high-fat induced insulin resistant rats.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ผลของเมทฟอร์มินและวิลดากลิปตินต่อการทำงานของหัวใจของหนูที่มีภาวะดื้ออินซูลินจากการเหนี่ยวนำด้วยอาหารไขมันสูง

ผู้เขียน นางสาวณัฐยาภรณ์ อภัยใจ

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ศ.ดร.นพ. นิพนธ์ ฉัตรทิพากร

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

รศ.ดร.ทพญ.ศิริพร ฉัตรทิพากร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ดร.นพ. เกริกวิเศษ ศิลปวิทยาทร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ดร. วาสนา ปรัชญาสกุล

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การรับประทานอาหารไขมันสูงเป็นระยะเวลานานนั้นสามารถนำไปสู่การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ โดยภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้นจะมีความเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดผลเสียต่อการทำงานของหัวใจ โดยพบว่า ภาวะดื้อต่ออินซูลินจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมการทำงานของหัวใจ เกิดความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ และยังพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดความบกพร่องในการทำงานของไมโทคอนเดรียในหัวใจ โดยในปัจจุบันนั้นได้มีการใช้ยาต้านเบาหวานชนิดรับประทานเพื่อใช้ในการรักษาภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งยาต้านเบาหวานนั้นมีหลายประเภทด้วยกัน โดยเมทฟอร์มินเป็นยาต้านเบาหวานที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีการศึกษาที่พบว่าเมทฟอร์มินนั้นนอกจากจะมีผลในการช่วยรักษาภาวะดื้อต่อ

อินซูลินแล้ว ยังสามารถช่วยทำให้การทำงานของหัวใจที่มีภาวะเบาหวานนั้นมีประสิทธิภาพดีขึ้น
 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการพัฒนาายด้านเบาหวานชนิดใหม่ขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง วิดคากลิปดิน
 จัดเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ที่จัดอยู่ในกลุ่มยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได
 เพพทิลิล เพพทิดเอส-โพรได้ แต่อย่างไรก็ตามผลของยาชนิดนี้ต่อการทำงานของหัวใจยังไม่เป็นที่
 ทราบแน่ชัด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อศึกษาผลของยามเทฟอ์มินและวิดคาก
 ลิปดินต่อการทำงานของหัวใจในหนูขาวที่มีภาวะคือต่ออินซูลินจากการได้รับอาหารไขมันสูง โดย
 หนูขาวจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง ซึ่งประกอบด้วยพลังงานจาก
 ไขมันร้อยละ 59.28 และกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติซึ่งได้รับพลังงานจากไขมันร้อยละ 19.77 โดยจะ
 ได้รับอาหารเป็นเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์จากนั้นหนูในแต่ละกลุ่มจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อยเพื่อ
 ศึกษาผลของยา ประกอบด้วย กลุ่มที่ได้รับเมทฟอ์มินที่ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1
 กิโลกรัม กลุ่มรับวิดคากลิปดินที่ได้ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมและหนูในกลุ่ม
 ควบคุมซึ่งจะได้รับน้ำเกลือในปริมาณที่เท่ากับกลุ่มที่ได้รับยา โดยหนูทั้งหมดจะได้รับยาทั้งหมด
 เป็นเวลา 21 วัน หลังจากนั้นทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาต่อค่าความแปรปรวนของอัตราการ
 เต้นของหัวใจ การทำงานของหัวใจ และการทำงานของไมโทคอนเดรียในหัวใจในหนูที่มีภาวะคือ
 อินซูลินจากการได้รับอาหารไขมันสูง ผลจากการศึกษานี้พบว่า หนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงนั้นจะมี
 น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น มีปริมาณของไขมันช่องท้องสูง ทั้งยังมีระดับอินซูลิน คอเลสเตอรอล ใน
 พลาสมา และระดับความเครียดออกซิเดชันสูงขึ้น นอกจากนี้ในหนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงพบว่า
 มีการลดระดับของความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ และพบว่ามี การสูญเสียการทำงานของ
 หัวใจและไมโทคอนเดรียในหัวใจอีกด้วย และหลังจากได้รับยาแล้วหนูทั้งในกลุ่มที่ได้รับเมท
 ฟอ์มินและวิดคากลิปดินนั้นมีผลต่อน้ำหนักตัว ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับของน้ำตาล
 ในเลือด แต่พบว่ายาทั้งสองชนิดนั้นสามารถลดระดับอินซูลิน คอเลสเตอรอล ในพลาสมา และช่วย
 ลดระดับของความเครียดออกซิเดชันลงได้ ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าทั้งเมทฟอ์มินและวิดคากลิปดิน
 สามารถช่วยทำให้ความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจดีขึ้น ช่วยให้การการทำงานของหัวใจ
 และการทำงานของไมโทคอนเดรียในหัวใจดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาทั้งสองชนิด
 พบว่าวิดคากลิปดินจะให้ผลดีต่อหัวใจได้ดีกว่าเมทฟอ์มิน โดยพบว่าสามารถป้องกันการลดลงของ
 ศักย์ไฟฟ้าระหว่างเมมเบรนได้อย่างสมบูรณ์ซึ่งการลดลงของศักย์ไฟฟ้าระหว่างเมมเบรนนั้นเป็นผล

ที่ได้มาจากการได้รับอาหารไขมันสูง และยังพบอีกว่าวิตามินดีมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าในการช่วยป้องกันการเกิดความผิดปกติของความแปรปรวนในอัตราการเต้นของหัวใจในหนูที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินลงได้



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved