

|                                  |  |             |
|----------------------------------|--|-------------|
| <b>Thesis Title</b>              | Effects of Curcuminoids on Insulin Resistance and Cardiac Autonomic Status in Obese Rats |             |
| <b>Author</b>                    | Miss Warasinee Boonprasert   |             |
| <b>Degree</b>                    | Master of Science (Physiology)   |             |
| <b>Thesis Advisory Committee</b> | Asst. Prof. Anchalee Pongchaidecha, PhD.   | Chairperson |
|                                  | Assoc. Prof. Nipon Chattipakorn, M.D., PhD.  | Member      |
|                                  | Narissara laileard, PhD.   | Member      |

### ABSTRACT

Excessive caloric intake with sedentary lifestyle induce obesity and overweight that lead to metabolic abnormalities, an increased risk factor of type 2 diabetic and cardiovascular disease. Previous study demonstrated that raising plasma free fatty acid concentrations was associated with cardiac sympathetic overactivity. This cardiac autonomic disturbance might promote arrhythmia and sudden death in obesity. Dietary curcuminoids supplement showed a lipid-lowering effect in high-fat fed rats. Accordingly, this study aimed to determine changes of lipid profiles, insulin sensitivity and cardiac autonomic nervous activity in high-fat induced obese rats and whether or not these changes could prevent by curcuminoids administration.

The experiments were performed on male Wistar rats. The animals were divided into eight groups; normal diet control (NDC), normal diet with curcuminoids

supplement at different dose of 30, 60 and 90 mg/kg BW (ND<sub>30</sub>, ND<sub>60</sub> and ND<sub>90</sub>, respectively), high-fat diet control (HDC) and high-fat diet with curcuminoids supplement at different dose of 30, 60 and 90 mg/kg BW (HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> and HD<sub>90</sub>, respectively). Animals in NDC, ND<sub>30</sub>, ND<sub>60</sub> and ND<sub>90</sub> groups consumed a diet containing fat 20% of total energy in diet (%E) while the HDC, HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> and HD<sub>90</sub> groups received a high-fat diet containing fat 60% E over the 12 weeks of experimental period. Curcuminoids was dissolved in 5% tragacanth solution and 2% curcuminoids solution was daily administered by gavage. The NDC and HDC groups were given 5% tragacanth solution as vehicle. Heart rate variability (HRV) was determined to assess the cardiac autonomic status at week 0 and 12. At the end of the experiment, all animals were sacrificed, blood and tissues samples were collected. The visceral fat was removed and weighted.

The results showed that body weight, visceral fat mass and energy intake were significantly higher in HDC than NDC groups (all  $p < 0.05$ ). Visceral fat mass significantly correlated with plasma free fatty acid levels. Compared with NDC group, plasma free fatty acid and glucose levels were significantly elevated in HDC group ( $p < 0.05$ ), although there were no changes in both fasting plasma insulin levels and HOMA index. Hepatic triglyceride accumulation significantly increased in HDC group, suggesting hepatic insulin resistance occurred without peripheral insulin resistance. The results of HRV showed that the LFnu and the LF/HF ratio were significantly higher (both  $p < 0.05$ ) whereas the HFnu in HDC group was significantly lower than those in NDC group ( $p < 0.05$ ). Plasma free fatty acid levels positively correlated with LFnu ( $r = 0.589$ ,  $p < 0.05$ ) and LF/HF ratio ( $r = 0.580$ ,  $p < 0.05$ ) whereas

it negatively correlated with HFnu ( $r = -0.589, p < 0.05$ ). Compared with HDC group, plasma free fatty acid and glucose levels were significantly decreased in HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> and HD<sub>90</sub> groups (all  $p < 0.05$ ). Furthermore, the LFnu and LF/HF ratio in HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> and HD<sub>90</sub> groups were significantly lower in related to HDC group (all  $p < 0.05$ ).

These finding indicated that high-fat diet induced obesity was associated with increase of both visceral fat mass and plasma free fatty acid levels. An increased LF/HF ratio expressed cardiac sympathovagal disturbance in high-fat fed rats. In addition, curcuminoids supplement ameliorated the cardiac autonomic imbalance in high-fat diet induced obese rats, probably due to its potential lipid-lowering effect.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์          | ผลของสารสกัดขมิ้นชันต่อภาวะดื้ออินซูลินและ<br>สภาวะระบบประสาทอัตโนมัติของหัวใจในหนูขาว<br>อ้วน                  |
| ผู้เขียน                       | นางสาววารานี บุญประเสริฐ  |
| ปริญญา                         | วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)   |
| คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ | ผศ. ดร. อัญชลี พงศ์ชัยเดชา ประธานกรรมการ<br>รศ. ดร. นพ. นิพนธ์ ภัทรทิพากร กรรมการ<br>ดร. นริศรา ไส้เลิศ กรรมการ |

### บทคัดย่อ

การบริโภคอาหารที่มีแคลอรีสูงร่วมกับการดำเนินชีวิตประจำวันที่ขาดการออกกำลังกายนั้น ก่อให้เกิดโรคอ้วนหรือภาวะน้ำหนักเกิน ซึ่งมีผลนำไปสู่ความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมต่างๆของร่างกาย เพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจได้ การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของกรดไขมันในพลาสมา มีความเกี่ยวข้องกับเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกในหัวใจ ซึ่งการเสียสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติของหัวใจนี้จะส่งเสริมให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและการตายอย่างทันทีทันใดในผู้ป่วยโรคอ้วน จากการศึกษาพบว่า การได้รับสารสกัดขมิ้นชันในอาหารจะมีผลลดระดับไขมันในหนูที่ได้รับอาหารไขมันสูง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของไขมันในกระแสเลือด ความไวในการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลิน และการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติในหัวใจหนูขาวที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะอ้วนโดยอาหารไขมันสูง และการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถป้องกันได้โดยการให้สารสกัดขมิ้นชัน

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในหนูขาวเพศผู้พันธุ์ Wistar โดยแบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 8 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารปกติ (NDC), กลุ่มได้รับอาหารปกติและสารสกัดขมิ้นชันความเข้มข้น 30, 60 และ 90 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (ND<sub>30</sub>, ND<sub>60</sub> และ ND<sub>90</sub> ตามลำดับ) กลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารไขมันสูง (HDC) และกลุ่มได้รับอาหารไขมันสูงและสารสกัดขมิ้นชันความเข้มข้น 30, 60 และ 90 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> และ HD<sub>90</sub> ตามลำดับ) สัตว์ทดลองในกลุ่ม NDC, ND<sub>30</sub>, ND<sub>60</sub> และ ND<sub>90</sub> จะได้รับอาหารปกติที่มีปริมาณไขมันร้อยละ 20 ของพลังงานทั้งหมด ในขณะที่กลุ่ม HDC, HD<sub>30</sub>, HD<sub>60</sub> และ HD<sub>90</sub> จะได้รับอาหารที่มีปริมาณไขมัน

ร้อยละ 60 ของพลังงานทั้งหมด ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ของการทดลอง สารสกัดขมิ้นชันจะละลายในสารละลาย 0.5% tragacanth โดยมีความเข้มข้นของสารสกัดขมิ้นชันเท่ากับ 2% ซึ่งสัตว์ทดลองได้รับสารสกัดขมิ้นชัน โดยการป้อนทางปากทุกวัน ส่วนสัตว์ทดลองในกลุ่ม NDC และ HDC จะได้รับสารละลาย 0.5% tragacanth การวัด Heart rate variability (HRV) เพื่อประเมินสถานะของระบบประสาทอัตโนมัติของหัวใจจะทำในสัปดาห์ที่ 0 และ 12 เมื่อสิ้นสุดการทดลอง สัตว์ทดลองทุกตัวจะถูกฆ่าเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดและเนื้อเยื่อ จากนั้นทำการเจาะแยกไขมันบริเวณหน้าท้อง (visceral fat) และชั่งน้ำหนัก

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า น้ำหนักตัว ปริมาณไขมันบริเวณหน้าท้องและค่าพลังงานของอาหารที่ได้รับของกลุ่ม HDC จะมากกว่ากลุ่ม NDC อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ปริมาณไขมันบริเวณหน้าท้องมีความสัมพันธ์กับระดับกรดไขมันในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ระดับกรดไขมันและกลูโคสในพลาสมาสูงขึ้นในกลุ่ม HDC อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม NDC ถึงแม้ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาอินซูลินและ HOMA index การเพิ่มขึ้นของปริมาณไตรกลีเซอไรด์ที่สะสมในระดับอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม HDC บ่งบอกถึงภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินในระดับ โดยไม่มีการเกิดภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินที่กล้ามเนื้อ ผลการทดลองจากการวัด HRV พบว่าค่า LFnu และค่าอัตราส่วนของ LF/HF ในกลุ่ม HDC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่ค่า HFnu ต่ำกว่ากลุ่ม NDC อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ระดับกรดไขมันในพลาสมามีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับค่า LFnu ( $r = 0.589$   $p < 0.05$ ) และค่าอัตราส่วนของ LF/HF ( $r = 0.580$   $p < 0.05$ ) ขณะที่ระดับกรดไขมันในพลาสมามีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่า HFnu ( $r = -0.589$   $p < 0.05$ ) ระดับกรดไขมันและกลูโคสในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม HD<sub>30</sub> HD<sub>60</sub> และ HD<sub>90</sub> ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HDC นอกจากนี้ค่า LFnu และค่าอัตราส่วนของ LF/HF ของกลุ่ม HD<sub>30</sub> HD<sub>60</sub> และ HD<sub>90</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HDC

จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า ภาวะอ้วนที่ถูกเหนี่ยวนำโดยอาหารไขมันสูงจะเกี่ยวข้องกับ การเพิ่มปริมาณไขมันบริเวณหน้าท้องและกรดไขมันในพลาสมา ค่าอัตราส่วนของ LF/HF ที่เพิ่มขึ้น แสดงถึงการเสียสมดุลของระบบประสาท sympathovagal ในหัวใจ นอกจากนี้การให้สารสกัดขมิ้นชันสามารถลดการเสียสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติในหัวใจหนูขาวที่มีภาวะอ้วน โดยอาหารไขมันสูง คาดว่าอาจจะเนื่องมาจากผลการลดระดับไขมันในพลาสมา