หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของโปรไบโอติก (*Lactobacillus paracasei* ST11 HP4) ต่อการทำงานของหัวใจในหนูอ้วนที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการเหนี่ยวนำด้วยอาหารไขมันสูง	
ผู้เขียน	นางสาววรรณิภา ตุนาโป่ง	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)	
คณะกรรมการที่ปรึกษา	ศ. (เชี่ยวชาญพิเศษ) ดร. นพ. นิพนธ์ ฉัตรทิพากร	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
	รศ. ดร. ทพญ. สิริพร ฉัตรทิพากร	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูงเป็นระยะเวลานาน ไม่เพียงแต่นำไปสู่การเกิดภาวะอ้วนร่วมกับการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลิน แต่ยังส่งผลต่อการเกิดการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ ความผิดปกติในระดับไมโตคอนเดรีย การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชั่นและการตายแบบอะพอพโทซิส นอกจากนี้ การเกิดภาวะอ้วนร่วมกับการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินยังเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหาร โดยมีการศึกษามากมายค้นพบว่า การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในระบบทางเดินอาหารจากการรับประทานอาหารที่มีไขมันสูงส่งผลต่อการเกิดการอักเสบในระบบทางเดินอาหาร นำมาสู่การเกิดการอักเสบระดับต่ำทั่วร่างกายและนำไปสู่การเกิดภาวะอ้วนกับการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินด้วยเช่นกัน ในปัจจุบันมีการศึกษาหลากหลายถึงการใช้โปรไบโอติก ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่มีชีวิตต่อการลดภาวะอักเสบอันนำไปสู่การเกิดภาวะอ้วน โดยหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การใช้โปรไบโอติกสามารถลดภาวะอ้วน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดศึกษาผลของโปรไบโอติก *Lactobacillus paracasei* ST11 (HP4) ในหนูที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินและการทำงานของหัวใจ โดยการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงมีสมมติฐานคือผลของ โปรไบติก *Lactobacillus paracasei* ST11 (HP4) ส่งผลที่ดีต่อค่าเมตาบอลิก การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ความดันโลหิต และ การทำงานของหัวใจจากการลดระดับของภาวะเครียดออกซิเดชั่น การอักเสบทั่วร่างกาย การตายแบบอะพอพโทซิสและ การทำงานของไมโตคอนเดรียของหัวใจในหนูอ้วนที่มีภาวะอ้วนร่วมกับการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินจากการเหนี่ยวนำด้วยอาหารที่มีไขมันสูง โดยการศึกษานี้ใช้หนูขาวเพศผู้จำนวน 24 ตัว หลังจากประเมินการ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ทำงานของหัวใจและเก็บเลือดแล้ว หนูจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มได้แก่หนูที่ได้อาหารปกติและอาหารที่ไขมันสูง ซึ่งหนูทั้งหมดจะถูกเลี้ยงเป็นเวลา 12 สัปดาห์ก่อนได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจและเก็บเลือดอีกครั้ง หลังจากนั้นหนูจะถูกแบ่งออกเป็นสี่กลุ่มได้แก่กลุ่มปกติที่เป็นหนูกลุ่มควบคุมและหนูที่ได้รับโปรไบโอติกเป็นจำนวน $1x\ 10^8$ เซลล์ต่อวัน และหนูที่ได้รับอาหารที่ไขมันสูงที่ถูกแบ่งเป็นหนูกลุ่มควบคุมและได้รับโปรไบโอติกเช่นกัน หนูทั้งหมดจะถูกเลี้ยงต่อเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ของการได้รับโปรไบโอติก หนูถูกทำการประเมินการทำงานของหัวใจอีกครั้ง และในสัปดาห์ที่ 12 ของการได้รับโปรไบโอติก หนูได้รับการประเมินความทนทานต่อระดับน้ำตาลและการทำงานของหัวใจเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา หัวใจจะถูกนำมาทำการประเมินถึงการทำงานไมโตคอนเดรียการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชั่น และการตายแบบอะพอพโทซิส จากการศึกษาพบว่า ในหนูอ้วนที่ได้รับโปรไบโอติกเป็นเวลา 12 สัปดาห์สามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ลดระดับไขมันเลว ไตรกลีเซอไรด์ คอลเรสตรอรอล ความเครียดออกซิเดชั่น และการอักเสบทั่วร่างกาย ซึ่งจะส่งผลต่อการเพิ่มการแปรปรวนของการเต้นของหัวใจ นำไปสู่การลดลงของความดันโลหิต นอกจากนี้ยังช่วยส่งเสริมการทำงานไมโตคอนเดรียในหัวใจ ซึ่งท้ายที่สุดจะช่วยส่งเสริมการทำงานของหัวใจให้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้พบว่าโปรไบโอติกไม่มีผลต่อน้ำหนักและการตายแบบอะพอพโทซิส

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Thesis Title	Effects of Probiotics (*Lactobacillus paracasei* ST11 HP4) on Cardiac Function in High Fat Diet Induced Obese-Insulin Resistant Rats
Author	Miss Wannipa Tunapong
Degree	Master of Science (Physiology)
Advisory Committee	Prof. Dr. Nipon Chattipakorn, M.D. Advisor Assoc. Prof. Dr. Siriporn Chattipakorn Co-advisor

ABSTRACT

Long-term high-fat diet (HFD) consumption not only causes obese-insulin resistance, but is also involved in cardiac dysfunction as indicated by cardiac autonomic imbalance, cardiac mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress and cardiac apoptosis. In addition, obesity and insulin resistance are associated with the alteration of gut inflammation and gut microbiota composition. Recently, the restoration of gut microbiota composition has become a novel therapeutic strategy to reduce obesity and insulin resistance. Probiotics, living bacteria, have been reported to improve gut microbiota in obese and insulin resistant subjects. Moreover, probiotics also exert anti-inflammation and anti-obesity properties. However, the effect of probiotics; *Lactobacillus paracasei* ST11 (HP4) on metabolic parameters, oxidative stress, metabolic endotoxemia, blood pressure, cardiac sympathovagal activity, cardiac mitochondrial function, cardiac apoptosis and cardiac function in obese-insulin resistant rats has not yet been investigated. Therefore, in this study we hypothesized that probiotics improve metabolic parameters, cardiac autonomic function, blood pressure and cardiac function by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and attenuate cardiac mitochondrial dysfunction in obese-insulin resistant rats. Twenty-four rats were randomized into two groups and received either a normal diet (ND) or a high fat diet (HFD) for 12 weeks. Blood sampling and cardiac function parameters, including blood pressure, echocardiogram and heart rate variability, were assessed at the baseline and at week 12, after HFD consumption, as a pre-treatment data. Then, rats in

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

each dietary group were subdivided into two subgroups (n=6/subgroup) to receive either a vehicle (V) or probiotics (PO); *Lactobacillus paracasei* ST11 (HP4) 1 x 10^8CFU, for 12 weeks. Cardiac function parameters were determined again at weeks 4, 8 and 12 of the treatment period. At week 12 of treatment period, an oral glucose tolerance test was performed, invasive pressure-volume loops were determined and the rats were sacrificed. The heart was rapidly removed to determine cardiac mitochondrial function, oxidative stress and apoptosis. Our data showed that rats developed obese-insulin resistance, cardiac sympathovagal imbalance, high blood pressure, and cardiac dysfunction after 12 weeks of HFD consumption. Probiotics improved peripheral insulin resistance by decreasing plasma insulin, cholesterol and LDL levels and improving insulin sensitivity. Moreover, probiotics reduced systemic inflammation and oxidative stress in obese-insulin resistant rats. Probiotics exerted cardio-protective effects by restoring cardiac sympathovagal balance, attenuating blood pressure, and improving cardiac function at 4, 8, and 12 weeks of treatment. However, the cardio-protective effects of probiotics on cardiac function were not different among these three time points. We suggested that probiotics attenuated cardiac dysfunction as early as 4 weeks after treatment. In addition, we proposed that probiotics exerted their cardio-protection through improving cardiac mitochondrial function. However, our data demonstrated that probiotics did not affect body weight and apoptosis markers.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved