

**ROLES OF HYPERGLYCEMIA
AND HYPERCHOLESTEROLEMIA
ON VASCULAR FUNCTION**

WACHIRAWADEE MALAKUL

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2007**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

ฤทธิ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดและคอเลสเตอรอลในเลือดสูงต่อการทำงานของหลอดเลือด
(ROLES OF HYPERGLYCEMIA AND HYPERCHOLESTEROLEMIA ON
VASCULAR FUNCTION)

วชิราวดี มาลากุล

ปร.ด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ) 4537374 PYBS/D

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุวรรณ ชีระวรพันธ์, Ph.D., วิสุมิตา สุวิทย์วัฒน์, Ph.D.,
OWEN WOODMAN, Ph.D.

บทคัดย่อ

ภาวะเบาหวานและคอเลสเตอรอลในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการโรคหลอดเลือดแข็งตัว ซึ่งถ้ามีทั้งสองภาวะนี้ร่วมกันจะยิ่งเพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวมากขึ้น ดังนั้นการศึกษานี้จึงประเมินผลของภาวะทั้งสองต่อการทำงานของหลอดเลือด โดยศึกษาความสัมพันธ์ของระดับไขมันในเลือด และการเกิดอนุมูลอิสระ กับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและคุณสมบัติหดรัดตัวของหลอดเลือดแดง aorta เป็นเวลา 20 สัปดาห์ ในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดย streptozotocin (DM) และมีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยให้กินอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง (HC) และมีทั้งสองภาวะร่วมกัน (D-HC) นอกจากนี้ สัปดาห์ที่ 8 ยังศึกษาระดับ superoxide anion และ endothelium-dependent relaxing factors

ในช่วง 20 สัปดาห์ พบว่า กลุ่ม DM จะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ขณะที่กลุ่ม HC จะมีระดับคอเลสเตอรอล, low density lipoprotein และ atherogenic index เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งค่าเหล่านี้จะเพิ่มมากขึ้นในกลุ่ม D-HC อีกทั้งพบว่าการเกิดรอยโรคที่ aorta ในกลุ่ม DM และ HC และเพิ่มมากขึ้นในกลุ่ม D-HC นอกจากนี้ สัปดาห์ที่ 16 และ 20 พบว่า ใน plasma ค่า malondialdehyde จะไม่เปลี่ยนแปลงในทุกกลุ่ม แต่ค่า superoxide dismutase และ glutathione peroxidase จะลดลงในกลุ่ม D-HC และในกลุ่ม DM, HC, และ D-HC จะเพิ่มการหดรัดของ aorta ต่อสาร norepinephrine และ ลดการคลายตัวของ aorta ต่อสาร acetylcholine (ACh)

จากการศึกษาในสัปดาห์ที่ 8 พบว่า ปริมาณของ superoxide anion ใน aorta จะเพิ่มขึ้นใน กลุ่ม D-HC และ การคลายตัวของ หลอดเลือดแดง aorta ต่อสาร ACh ลดลง ในกลุ่ม DM และ HC และยิ่งลดลงมากขึ้นในกลุ่ม D-HC อีกทั้งยังพบว่า ในกลุ่มควบคุม การคลายตัวของ aorta ต่อสาร ACh จะเป็นผลจากสาร nitric oxide (NO) เป็นหลัก ขณะที่กลุ่ม DM, HC และ D-HC ผลของ NO ในการ คลายตัวของ aorta จะลดลง แต่ ผลของ endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF) เพิ่มขึ้น

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการมีเบาหวานร่วมกับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงเสริมฤทธิ์กันในการเพิ่ม atherogenic lipoprotein และ การเกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและลดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงทำให้เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวได้ โดยการคลายตัวของหลอดเลือดแดงเป็นผลมาจากการลดการกระจายตัวของ NO ซึ่งทำให้เพิ่ม EDHF เพื่อชดเชยการคลายตัวของที่ลดลง

ROLES OF HYPERGLYCEMIA AND HYPERCHOLESTEROLEMIA ON VASCULAR FUNCTION

WACHIRAWADEE MALAKUL 4537374PYBS/D
Ph.D. BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES

THESIS ADVISOR: SUWAN THIRAWARAPAN, Ph.D., WISUDA
SUVITAYAVAT, Ph.D., OWEN WOODMAN, Ph.D.

ABSTRACT

Diabetes and hypercholesterolemia are major risk factors for atherosclerotic vascular diseases. The presence of both factors is at much higher risk of increasing cardiovascular diseases than either risk alone suggesting an interaction between them. The aim of this study was to evaluate the synergistic interaction of diabetes and hypercholesterolemia on vascular function. Specifically, the changes in plasma lipid profiles and oxidative stress in relation to the morphology changes and contraction-relaxation properties of aorta were studied for 20 weeks of streptozotocin (STZ)-induced diabetes (DM) and high cholesterol diet-induced hypercholesterolemia (HC) and their combination (D-HC) in rats. The release of superoxide anion and the role of various endothelium-dependent relaxing factors, using nitric oxide (NO) synthase, cyclooxygenase, soluble guanylate cyclase and calcium activated potassium channels inhibitors, were also studied in aorta at 8 week of treatment.

During 20 weeks of treatment, blood glucose level of STZ-induced group was increased and the D-HC group had a higher level than the DM group. Similarly, total cholesterol, low-density lipoprotein and atherogenic index were increased in HC rats and these values were further increased in D-HC. There were no significant changes in high-density lipoproteins in all treated groups. The aortic lesions were developed by diabetes or hypercholesterolemia but were increased in severity by their combination. At week 16 and 20, there were no changes in plasma malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) levels in DM and HC groups. In contrast, D-HC group had lower SOD and GPx levels without affecting MDA levels. In addition, the aortic rings from all treated groups had increased contractile response to norepinephrine and decreased endothelium-dependent relaxation (EDR) to acetylcholine (ACh).

At week 8, the generation of superoxide anion was significantly enhanced in aortic rings from D-HC rat. The EDR to ACh was reduced in diabetes or hypercholesterolemia, and further impaired by their combination. In control rats, the EDR to ACh was mainly mediated by NO. This NO mediated relaxation was reduced in all treated groups with an increased in endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated components.

The present study demonstrates that the combined presence of diabetes and hypercholesterolemia additively increased the atherogenic lipoproteins, superoxide generation and oxidative stress. These change aortic morphology and impaired vascular relaxation which accelerates the development of atherosclerosis. The impaired EDR markedly resulted from the diminished activity of NO and was partly compensated by the contribution of EDHFs.

KEY WORDS: DIABETES / HYPERCHOLESTEROLEMIA / ENDOTHELIUM.

180 pp.