

**BIOAVAILABILITY AND INHIBITORY EFFECTS ON
INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE OF
XANTHONES FROM *GARCINIA MANGOSTANA L.*
(MANGOSTEEN) IN HUMAN ADIPOCYTES**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(NUTRITION)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2009**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

BIOAVAILABILITY AND INHIBITORY EFFECTS ON INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE OF XANTHONES FROM *GARCINIA MANGOSTANA L.* (MANGOSTEEN) IN HUMAN ADIPOCYTES

AKKARACH BUMRUNGPET 4836731 NUNU/D

Ph.D. (NUTRITION)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: RUCHANEKORN W. KALPRAVIDH, Ph.D. (CELL BIOLOGY), SURAT KOMINDR, M.D., F.R.C.P.(T), HAROLD C. FURR, Ph.D. (NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY), SUNIT SUKSUMRARN, Ph.D. (ORGANIC CHEMISTRY)

ABSTRACT

Obesity-associated inflammation in white adipose tissue (WAT) is strongly implicated in the development of insulin resistance. α - and γ -Mangostin (MG) which are the most abundant xanthones found in mangosteen have been reported to have anti-inflammatory properties. Thus, α - and γ -MG have the potential to reduce inflammation in WAT which would be expected to improve insulin sensitivity. However, the health-promoting benefits of mangosteen are dependent on delivery of the xanthones to target tissues. The objective of this study was to evaluate the bioavailability and inhibitory effects on inflammation and insulin resistance of xanthones from mangosteen in the primary cultures of human adipocytes. Here, we used simulated digestion and Caco-2 cells to investigate the digestive stability, bioaccessibility and intestinal cell transport of α - and γ -MG. Recovery of α - and γ -MG after simulated digestion of pericarp and fruit pulp exceeded 90%. Transfer of α - and γ -MG to the aqueous fraction during simulated digestion was efficient (65-74%) and dependent on bile salts suggesting that micellarization is required for optimal bioaccessibility of xanthones. Cell uptake of xanthones from micelles was dose dependent and intracellular concentrations were at the maximum by 1 h. Both free and phase II metabolites of α -MG were transported in the basolateral compartment and metabolites also effluxed into the apical compartment. Transepithelial transport of α -MG was increased during prandial-like conditions compared to fasting conditions suggesting that absorption is enhanced by dietary fat. We examined the efficacy of α - and γ -MG to prevent lipopolysaccharide (LPS)-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes. α - and γ -MG decreased LPS-induced inflammatory genes (i.e., TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TLR-2). Moreover, α - and γ -MG attenuated LPS-activated MAPKs; JNK, ERK, and p38. α - and γ -MG also attenuated LPS-activated c-Jun and AP-1 activity. γ -MG was more effective than α -MG on an equimolar basis. γ -MG, but not α -MG, attenuated LPS-mediated I κ B- α degradation and NF- κ B activity. γ -MG prevented LPS suppression of insulin-stimulated glucose uptake. Similarly, γ -MG attenuated LPS suppression of PPAR- γ and adiponectin gene expression. Taken together, these data demonstrate for the first time that MG attenuates LPS-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes by inhibiting the activation of MAPKs, NF- κ B, and AP-1. These data suggest that MG has the potential to be absorbed into the blood circulation and also prevents inflammation and insulin resistance associated with obesity.

KEY WORDS: XANTHONES/ MANGOSTEEN/ BIOAVAILABILITY/ INFLAMMATION/ ADIPOCYTES

96 pages

การศึกษาชีวภาพความพร้อมของการดูดซึมและนำไปใช้ และผลในการยับยั้งการอักเสบและภาวะดื้อต่ออินซูลิน
ของสารแซนโทนจากมังคุดในเซลล์ไขมันมนุษย์

(BIOAVAILABILITY AND INHIBITORY EFFECTS ON INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE
OF XANTHONES FROM *GARCINIA MANGOSTANA L.* (MANGOSTEEN) IN HUMAN ADIPOCYTES)

เอกราช บำรุงพีชน์ 4836731 NUNU/D

ปร.ด. (โภชนศาสตร์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รัชนิกร กัลล์ประวิทย์, Ph.D. (Cell Biology), สุรัตน์ โคมินทร์, M.D.,
F.R.C.P.(T), แฮโร ชิ เฟอ์, Ph.D. (Nutritional Biochemistry), สุนิตย์ สุขสำราญ, Ph.D. (Organic Chemistry)

บทคัดย่อ

การอักเสบของเซลล์ไขมันในผู้ป่วยโรคอ้วน เป็นปัจจัยสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน อัลฟา- และ แกมมา-แมงโกสติน (α - และ γ -MG) เป็นสารแซนโทนหลักที่พบในมังคุด ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ α - และ γ -MG จึงมีศักยภาพในการลดการอักเสบในเซลล์ไขมันซึ่งนำไปสู่การยับยั้งภาวะดื้อต่ออินซูลิน อย่างไรก็ตาม คุณสมบัติของสารแซนโทนจากมังคุดขึ้นอยู่กับกระบวนการขนส่งสารไปยังเซลล์ต่างๆเพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อสุขภาพ ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือ เพื่อประเมินชีวภาพความพร้อมของการดูดซึมและนำไปใช้ (bioavailability) และผลในการยับยั้งการอักเสบและภาวะดื้อต่ออินซูลินของสารแซนโทน จากมังคุดในเซลล์ไขมันมนุษย์ เราใช้แบบจำลองภาวะการย่อยของระบบทางเดินอาหาร (simulated digestion) และเซลล์ลำไส้มนุษย์ (Caco-2 cells) ในการศึกษาความเสถียรหลังจากผ่านการย่อย (digestive stability) ชีวภาพความพร้อมของการดูดซึม (bioaccessibility) และการขนส่ง (transport) ของ α - และ γ -MG จากการศึกษาพบว่า α - และ γ -MG ในส่วนเปลือกและเนื้อของมังคุด มีความเสถียรหลังจากผ่านการย่อยมากกว่า 90% ชีวภาพความพร้อมในการดูดซึมของ α - และ γ -MG มีค่าประมาณ 65-74% และขึ้นอยู่กับ bile salts ซึ่งบ่งชี้ว่าการสร้างไมเซลล์ (micellization) มีความจำเป็นสำหรับการดูดซึมของสารแซนโทน การนำเข้าสู่เซลล์ได้ (cell uptake) ของสารแซนโทนจากไมเซลล์แสดงการตอบสนองต่อปริมาณ (dose dependent manner) และมีความเข้มข้นภายในเซลล์สูงสุดในเวลา 1 ชม. และสามารถถูกเมตาบอลิซึมโดย phase II conjugation และ/หรือถูกผลัดออกนอกเซลล์ โดยพบว่าทั้ง α -MG และ phase II metabolites ของ α -MG ถูกขนส่งเข้าสู่ basolateral compartment และ metabolites ถูกขนส่งกลับเข้าสู่ apical compartment การขนส่งของ α -MG เพิ่มขึ้นระหว่าง prandial-like conditions เมื่อเปรียบเทียบกับ fasting conditions แสดงให้เห็นว่าการดูดซึมของสารแซนโทนจะเพิ่มขึ้นเมื่อบริโภคมังคุดในมื้ออาหารที่ประกอบด้วยไขมัน นอกจากนี้เรายังศึกษาประสิทธิภาพของ α - และ γ -MG ในการป้องกัน LPS เหนี่ยวนำการอักเสบและภาวะดื้อต่ออินซูลินในเซลล์ไขมันมนุษย์ จากการศึกษาพบว่า 1) α - และ γ -MG ยับยั้ง LPS เหนี่ยวนำการแสดงออกของ inflammatory genes ได้แก่ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 และ TLR-2 2) α - และ γ -MG ยับยั้ง LPS กระตุ้น MAPKs ได้แก่ JNK, ERK, p38 รวมทั้ง c-Jun และ AP-1 activity โดย γ -MG มีประสิทธิภาพมากกว่า α -MG 3) γ -MG ยับยั้ง LPS กระตุ้น IKB- α degradation และ NF-KB activity 4) γ -MG ป้องกัน LPS ยับยั้ง insulin-stimulated glucose uptake รวมทั้งการแสดงออกของยีน PPAR- γ และ adiponectin ดังนั้น MG สามารถป้องกัน LPS เหนี่ยวนำการอักเสบและภาวะดื้อต่ออินซูลินในเซลล์ไขมันมนุษย์ได้ โดยยับยั้ง MAPKs, NF-KB และ AP-1 signaling จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า MG มีศักยภาพที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตรวมทั้งป้องกันการอักเสบและภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคอ้วนได้