ผลของสารสกัดกระเทียมต่อระดับอินสุลิน ระดับไขมันและไลโปโปรตีนในซีรั่ม การทำงานของหัวใจ โครงสร้างของหลอดเลือดแดงโคโรนารีย์ และโปรตีนในปัสสาวะ ในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน

ร้อยตำรวจเอกหญิง ศราวณีย์ เตวิทย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา พ.ศ. 2539

ISBN 974-636-402-2

EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON SERUM INSULIN, LIPID PROFILES AND LIPOPROTEIN, CARDIAC FUNCTIONS, CORONARY ARTERY STRUCTURES AND PROTEIN IN URINE IN INDUCED DIABETIC RATS

POLICE CAPTAIN SARAWANEE TEVIT

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Interdepartment of Physiology
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic Year 1996

ISBN 974-636-402-2

Thesis Tittle	Effects of Garlic Extract on Serum Insulin, Lipid Profiles and Lipoprotein, Cardiac Function, Coronary Artery Structures and Protein in Urine in Induced Diabetic Rats.
By	Police Captain Sarawanee Tevit
Department	Interdepartment of Physiology
Thesis Advisor	Assistant Professor Suthiluk Patumraj, Ph.D.
	Professor Vira Kasantikul, M.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of The Requirement for the Master's Degree.

.....

(Professor Supawat Chutivong, M.D.)

Dean of Faculty of Medicine

Acting Dean of Graduate School

Thesis Committee

..... Chairman

(Professor Bungorn Chomdej, M.D.,Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Assistant Professor Suthiluk Patumraj, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor

(Professor Vira Kasantikul, M.D.)

..... Member

(Associate Professor Duangnarumon Prachankhadee, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Choogiart Sucanthapree, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ศราวณีย์ เตวิทย์ , ร้อยตำรวจเอกหญิง : ผลของสารสกัดกระเทียมต่อระดับอินสุลิน ระดับไขมันและไลโปโปรตีนในซีรั่ม การทำงานของหัวใจ โครงสร้างของหลอดเลือดแดงโคโรนารีย์ และ โปรตีนในปัสสาวะในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน (EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON SERUM INSULIN, LIPID PROFILES AND LIPOPROTEIN, CARDIAC FUNCTIONS, CORONARY ARTERY STRUCTURES AND PROTEIN IN URINE IN INDUCED DIABETIC RATS) อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผศ.ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช, อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ศ.นพ. วีระ กสานติกุล 98 หน้า ISBN 974-636-402-2

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบผลของสารสกัดจากกระเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับอินสุลิน ระดับไขมันและไลโปโปรตีนในซีรั่ม รวมทั้งการทำงานของหัวใจ โครงสร้างของหลอดเลือดแดงโคโรนารีย์และโปรตีนในปัสสาวะ ของหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วยสเตรปโตโซโตซินขนาด 70 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเข้าทางช่องท้องครั้งเดียว เปรียบเทียบฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและผลต่ออินสุลินระหว่างกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนสารสกัดกระเทียมในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันทางปากทุกวัน กับกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนยาทอลบิวตาไมด์ในขนาด 0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันทางปากทุกวัน

ผลการทดลองแสดงว่าในทุกช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาคือ 8, 16 และ 20 สัปดาห์ หลังการฉีดสเตรปโตโซโตซิน ฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของสารสกัดกระเทียมเท่ากับ 74.22, 90.23 และ 93.27 เปอร์เซนต์ของฤทธิ์ของยาทอลบิวตาไมด์ ในขณะเดียวกันระดับของอินสุลินในซีรั่มเพิ่มขึ้นเท่ากับ 37.03, 42.16 และ 62.66 เปอร์เซนต์ของฤทธิ์ของยาทอลบิวตาไมด์ นอกจากนี้ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอรอลในซีรั่มของกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดกระเทียมต่ำกว่า ในขณะที่ระดับไลโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นสูงในซีรั่มสูงกว่ากลุ่มหนูเบาหวาน ยิ่งกว่านั้นกระเทียมสามารถลดความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ โดยพบว่าค่าความดันเลือดลดลง อัตราการบีบตัวของหัวใจ อัตราการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดเอออร์ตา อัตราการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดโคโรนารีย์มากกว่ากลุ่มหนูเบาหวาน แรงหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายจะมากกว่ากลุ่มหนูเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 16 และ 20หลังการฉีดสเตรปโตโซโตซิน อย่างไรก็ดีสารสกัดกระเทียมสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา การตรวจสอบรูปร่างลักษณะของหลอดเลือดโดยกล้องสแกนนิ่งและทรานสมิชชั่นอิเลคตรอนไมโครสโคป แสดงให้เห็นว่าผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีย์และหลอดเลือดแดงรองของกลุ่มหนูที่ได้รับสารสกัดกระเทียมจะเรียบกว่ากลุ่มหนูเบาหวาน ยิ่งกว่านั้นความหนาของผนังหลอดเลือดแดงและเบสเมนท์เมมเบรนของหลอดเลือดฝอยในกลุ่มหนูที่ได้รับสารสกัดกระเทียมจะบางกว่ากลุ่มหนูเบาหวาน ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าสารสกัดกระเทียมสามารถเป็นสารที่มีประโยชน์สำหรับการป้องกันหรือทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือดในภาวะเบาหวานช้าลงได้

ภาควิชา ..... ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C645708 : MAJOR PHYSIOLOGY
KEY WORD: GARLIC EXTRACT / INSULIN / LIPIDS / LIPOPROTEIN / CARDIAC FUNCTIONS / PROTEINURIA / DIABETES
SARAWANEE TEVIT, POLICE CAPTAIN. EFFECTS OF GARLIC EXTRACT ON SERUM INSULIN, LIPID PROFILES AND LIPOPROTEIN, CARDIAC FUNCTIONS, CORONARY ARTERY STRUCTURES AND PROTEIN IN URINE IN INDUCED DIABETIC RATS. ADVISOR : ASSIST.PROF.SUTHILUK PATUMRAJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : PROF.VIRA KASANTIKUL, M.D. 98 pp. ISBN 974-636-402-2.

The objective is to study the effects of garlic extract on serum insulin, serum lipid profiles and lipoprotein including cardiac functions, coronary artery structures, and protein in urine in induced diabetic rats by a single intraperitoneal injection with the dose of 70mg/kg.BW. streptozotocin(STZ-rats). Garlic-treated STZ-rats(STZ-G) and tolbutamide-treated STZ-rats(STZ-T) were received daily oral feeding of 100 mg/kg.BW.garlic extract and 0.25 g/kg.BW. tolbutamide,respectively. Hypoglycemic activity and insulin effect were compared between these two groups.

The results showed that at all three monitored time points,8,16,and 20 weeks following streptozotocin injection, hypoglycemic activity of garlic extract was 74.22, 96.23 and 93.27 percent of activity of tolbutamide, respectively. Concomitantly,the levels of serum insulin were increased up to 37.03, 42.16 and 62.66 percent of tolbutamide effect. Besides, the levels of serum cholesterol and triglycerides in STZ-G rats were lower, whereas the levels of serum HDL were higher than those of STZ-rats. Moreover, garlic has been shown to attenuate the abnormalities of cardiac functions. Systemic blood pressure was significantly decreased, while heart rate, aortic flow rate and coronary flow rate were greater than those of STZ-rats. Left ventricular isotonic contraction values of STZ-rats were higher than those of STZ-rats at 16 and 20 weeks following streptozotocin injection. However garlic extract could not significantly reduced proteinuria at all three monitored time points. Examination of vascular morphology by scanning and transmission electron microscopes demonstrated that the innner surface of coronary artery and arteriole of STZ-G rats were smoother than those of STZ-rats. Moreover, the thickness of arterial wall and capillary basement membrane of STZ-G rats were thinner than those of STZ-rats. The results of this study implied that garlic could be a useful agent for preventing or delaying the diabetic cardiovascular complications.

ภาควิชา ศัลยศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต สรวนีย์ เตวิทย์

สาขาวิชา สรีรวิทยา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2539 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my deepest gratitude to my advisors, Assistant Professor Dr.Suthiluk Patumraj and Professor Vira Kasantikul, for their kind advice, guidance, keen interest and constant encouragement throughout this study.

My appreciation is extended to Police Lieutenant Orasa Vechakarn and Miss Supang Maneesri for their continuous and experienced assistance, sincerity, friendship and encouragement.

I wish to thank the officers of Division of Electron Microscope, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for electron microscope processing, and Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for garlic extraction.

Finally, I am extremely grateful to my parent and family for their love and support.

This study was supported by a fund from the graduate school, Chulalongkorn University and Rachadapisek-sompoch Research Fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

CONTENTS

Page

THAI ABSTRACT IV
ENGLISH ABSTRACT V
ACKNOWLEDGEMENTS VI
CONTENTS VII
LIST OF FIGURES VIII
LIST OF TABLES XI
ABBREVIATIONS XIII
CHAPTER
I. INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEWS 1
II. RATIONALE 9
III. MATERIALS AND METHODS 11
IV. RESULTS 26
V. DISCUSSION 77
VI. CONCLUSION AND SUGGESTION 86
REFERENCES 87
BIOGRAPHY 98

LIST OF FIGURES

Figures Page

1. Chemical Reaction of Alliin-Allicin system 6
2. Diagram of Experimental group 15
3. Cannulation Procedure for Perfusing The Rat Heart Prior to Isolation 18
4. Diagram of Constant Pressure Perfusate System 19
5. Flow Measurement and Recording of Cardiac Contraction 20
6. The Section for Scanning Electron Microscope and Transmission Electron Microscope 22
7. Diagram for Monitoring the Vascular Wall Thickness 23
8. Diagram for Monitoring the Thickness of Basement Membrane of Capillaries 24
9. Means ± SD of body weight of controls,STZ-rats and STZ-G 30
10. Means ± SD of the ratio of heart weight per 100 g.BW. of controls, STZ-rats and STZ-G 32
11. Means ± SD of blood glucose of controls, STZ-rats, STZ-G and STZ-T 34
12. Means ± SD of serum insulin of controls , STZ-rats, STZ-G and STZ-T 36
13. Means ± SD of triglycerides of controls, STZ-rats and STZ-G 38
14. Means ± SD of cholesterol of controls, STZ-rats and STZ-G 40
15. Means ± SD of high-density lipoprotein of controls, STZ-rats and STZ-G 42
16. Means ± SD of systolic blood pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 44

17. Means ± SD of diastolic blood pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 46
18. Means ± SD of mean arterial pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 48
19. Means ± SD of heart rate of controls, STZ-rats and STZ-G 50
20. Means ± SD of aortic flow rate of controls, STZ-rats and STZ-G 52
21. Means ± SD of coronary flow rate of controls, STZ-rats and STZ-G ... 54
22. Means ± SD of left ventricular isotonic contraction of controls, STZ-rats and STZ-G 56
23. Means ± SD of thickness of arterial wall of controls, STZ-rats and STZ-G 58
24. Means ± SD of thickness of arteriolar wall of controls, STZ-rats and STZ-G 60
25. Means ± SD of thickness of basement membrane of capillaries of controls, STZ-rats and STZ-G 62
26. Means ± SD of proteinuria of controls, STZ-rats and STZ-G 64
27. Scanning electron micrograph of intramural coronary artery taken from left ventricle of controls at 20 weeks after the STZ-injection . 65
28. Scanning electron micrograph of intramural coronary artery taken from left ventricle of STZ-rats at 20 weeks after the STZ-injection . 66
29. Scanning electron micrograph of intramural coronary artery taken from left ventricle of STZ-G at 20 weeks after the STZ-injection 67
30. Scanning electron micrograph of intramural coronary arteriole taken from left ventricle of controls at 20 weeks after the STZ-injection . 68
31. Scanning electron micrograph of intramural coronary arteriole taken from left ventricle of STZ-rats at 20 weeks after the STZ-injection 69
32. Scanning electron micrograph of intramural coronary arteriole taken from left ventricle of STZ-G at 20 weeks after the STZ-injection ... 70

33. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 6000x) from left ventricle of controls at 20 weeks after the STZ-injection 71
34. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 25000x) from left ventricle of controls at 20 weeks after the STZ-injection 72
35. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 6000x) from left ventricle of STZ-rats at 20 weeks after the STZ-injection 73
36. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 25000x) from left ventricle of STZ-rats at 20 weeks after the STZ-injection 74
37. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 6000x) from left ventricle of STZ-G at 20 weeks after the STZ-injection 75
38. Transmission electron micrograph of coronary capillary taken (at magnification 25000x) from left ventricle of STZ-G at 20 weeks after the STZ-injection 76

LIST OF TABLES

Table Page

1. Means ± SD of body weight of controls, STZ-rats and STZ-G..... 29
2. Means ± SD of the ratio of heart weight per 100 g.BW. of controls, STZ-rats and STZ-G 31
3. Means ± SD of blood glucose of controls, STZ-rats, STZ-G and STZ-T 33
4. Means ± SD of serum insulin of controls, STZ-rats, STZ-G and STZ-T 35
5. Means ± SD of triglyceride of controls, STZ-rats and STZ-G 37
6. Means ± SD of cholesterol of controls, STZ-rats and STZ-G 39
7. Means ± SD of high-density lipoprotein of controls, STZ-rats and STZ-G 41
8. Means ± SD of systolic blood pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 43
9. Means ± SD of diastolic blood pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 45
10. Means ± SD of mean arterial pressure of controls, STZ-rats and STZ-G 47
11. Means ± SD of heart rate of controls, STZ-rats and STZ-G..... 49
12. Means ± SD of aortic flow rate of controls, STZ-rats and STZ-G 51
13. Means ± SD of coronary flow rate of controls, STZ-rats and STZ-G 53
14. Means ± SD of left ventricular isotonic contraction of controls, STZ-rats and STZ-G 55
15. Means ± SD of thickness of arterial wall of controls, STZ-rats and STZ-G 57

16. Means ± SD of thickness of arteriolar wall of controls, STZ-rats and STZ-G 59
17. Means ± SD of thickness of basement membrane of capillary of controls, STZ-rats and STZ-G 61
18. Means ± SD of proteinuria of controls, STZ-rats and STZ-G 63

ABBREVIATIONS

IDDM	=	insulin-dependent diabetes mellitus
TG	=	triglycerides
VLDL	=	very low-density lipoprotein
LDL	=	low-density lipoprotein
HDL	=	high-density lipoprotein
STZ	=	streptozotocin
STZ-rats	=	rats treated with streptozotocin
STZ-G	=	STZ-rats treated with garlic extract
STZ-T	=	STZ-rats treated with tolbutamide
SEM	=	scanning electron microscope
TEM	=	transmission electron microscope