

ผลของการเสริมโปรตีนเวย์ต่อผลทางคลินิกและภาวะคีโตอินซูลินในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวาน  
ชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร



นางสาวนันทิลา สุขศรีดาวเดือน

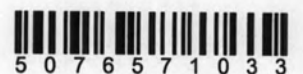
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



EFFECTS OF WHEY PROTEIN SUPPLEMENTATION ON CLINICAL OUTCOMES  
AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT  
PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT,  
BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION

Miss Nanthida Suksridaoduan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Food Chemistry and Medical Nutrition

Department of Food and Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

**522122**

Thesis Title                    EFFECTS OF WHEY PROTEIN SUPPLEMENTATION ON  
   CLINICAL OUTCOMES AND INSULIN RESISTANCE IN  
   TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH  
   CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT, BANGKOK  
   METROPOLITAN ADMINISTRATION

By                                    Miss Nanthida Suksridaoduan

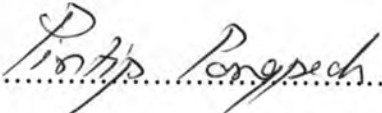
Field of Study                    Food Chemistry and Medical Nutrition

Thesis Advisor                    Assistant Professor Kulwara Meksawan, Ph.D.

Thesis Co-Advisor                Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.

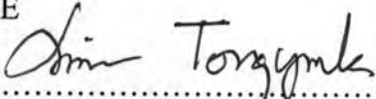
---

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


.....Dean of the Faculty of  
Pharmaceutical Sciences


(Associate Professor Pintip Pongpetch, Ph.D.)

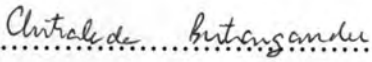
THESIS COMMITTEE

..... Chairman  
(Assistant Professor Linna Tongyonk, D.Sc.)

..... Thesis Advisor  
(Assistant Professor Kulwara Meksawan, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor  
(Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.)

..... Examiner  
(Assistant Professor Suyanee Pongthananikorn, Dr.P.H.)

..... External Examiner  
(Miss Chitralada Butrangamdee, M.D.)

นันทิกา สุขศรีดาวเดือน: ผลของการเสริมโปรตีนเวย์ต่อผลทางคลินิกและภาวะคีโตอินซูลินในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. (EFFECTS OF WHEY PROTEIN SUPPLEMENTATION ON CLINICAL OUTCOMES AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT, BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.ดร. กุลวรา เมฆสุวรรณค์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. ดร.อรอนงค์ กังสกาลอำไพ, 160 หน้า.

การวิจัยนี้ศึกษาผลของการเสริมโปรตีนเวย์ไอโซเลตต่อผลทางคลินิกและภาวะคีโตอินซูลินในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 จำนวน 36 คน อาสาสมัครทุกคนได้รับคำแนะนำด้านโภชนาบำบัด และถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองซึ่งได้รับโปรตีนเวย์ไอโซเลตวันละ 30 กรัม เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ และกลุ่มควบคุม ทำการวิเคราะห์ค่าชีวเคมีในเลือด วัดสัดส่วนของร่างกาย และความดันโลหิต เมื่อเริ่มต้นและสัปดาห์ที่ 6 ของการศึกษา

ผลการศึกษา พบว่าที่สัปดาห์ที่ 6 ของการศึกษา ระดับน้ำตาล อินซูลิน ไกลโคซิเลทฮีโมโกลบิน (HbA1c) ภาวะคีโตอินซูลิน (ประเมินโดยวิธี homeostasis model assessment) คอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอลคอเลสเตอรอล และเอชดีแอลคอเลสเตอรอล ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในทั้ง 2 กลุ่ม และไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตามหลังจากได้รับการเสริมโปรตีนเวย์ไอโซเลต อาสาสมัครในกลุ่มทดลองมีระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลง ( $p = 0.043$ ) ความดันโลหิตซิสโตลิกลดลง ( $p = 0.002$ ) น้ำหนักตัวลดลง ( $p = 0.043$ ) และค่าดัชนีมวลกายลดลง ( $p = 0.043$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ไม่มีความแตกต่างของค่าเหล่านี้ระหว่างกลุ่ม อาสาสมัครส่วนใหญ่ทนต่อโปรตีนเวย์ไอโซเลตได้ดี และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงตลอดระยะเวลาที่มีการเสริมโปรตีนเวย์ไอโซเลต อาสาสมัครจำนวน 3 ราย จาก 18 ราย (ร้อยละ 16.67) มีอาการท้องอืดเล็กน้อยในช่วงที่ได้รับการเสริมโปรตีนเวย์ไอโซเลต ระดับยูเรียในโตรเจนในเลือดของกลุ่มทดลองมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นและระหว่างกลุ่ม โดยที่ระดับครีอะตินินในซีรัมไม่มีการเปลี่ยนแปลง แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของระดับยูเรียในโตรเจนในเลือดเป็นผลจากการรับประทานโปรตีนที่เพิ่มสูงขึ้นในช่วงที่มีการเสริมโปรตีนเวย์ไอโซเลต

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเสริมโปรตีนเวย์ในระยะสั้นไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดและภาวะคีโตอินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่อาจมีประโยชน์ในการควบคุมระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ความดันโลหิต และน้ำหนักตัว

ภาควิชา...อาหารและเภสัชเคมี.....ลายมือชื่อนิติศ. นันทิกา สุขศรีดาวเดือน.....

สาขาวิชา...อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์...ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา..2552.....ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

##5076571033: MAJOR FOOD CHEMISTRY AND MEDICAL NUTRITION

KEYWORDS: WHEY PROTEIN / CLINICAL OUTCOMES / INSULIN RESISTANCE / ADVERSE EFFECTS / TYPE 2 DIABETES MELLITUS

NANTHIDA SUKSRIDAODUAN: EFFECTS OF WHEY PROTEIN SUPPLEMENTATION ON CLINICAL OUTCOMES AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT, BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. KULWARA MEKSAWAN, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. ORANONG KANGSADALAMPAI, Ph.D., 160 pp.

This study examined the effects of whey protein isolate (WPI) supplementation on clinical outcomes and insulin resistance in type 2 diabetic patients at Public Health Center 66. The subjects ( $n = 36$ ) received nutrition counseling and were randomly assigned into 2 groups: treatment group supplemented with 30 gram per day of WPI for 6 weeks and control group. Fasting blood biochemistry, anthropometry, and blood pressure were examined at baseline and week 6 of the study.

The results demonstrated that at week 6 of the study the levels of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance (assessed by the homeostasis model assessment method), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol did not change from baselines in both groups, and no significant differences between groups were observed. However, after WPI supplementation the subjects in the treatment group had significant reduction in triglyceride levels ( $p = 0.043$ ), systolic blood pressure ( $p = 0.002$ ), body weight ( $p = 0.043$ ), and body mass index ( $p = 0.043$ ), when compared with baselines, but there were no significant differences in these parameters between groups. WPI was generally well tolerated by most subjects, and no serious adverse effects were observed throughout the supplementation period. Three of eighteen subjects (16.67%) had mild flatulence during WPI supplementation. Blood urea nitrogen (BUN) levels were significantly increased in the treatment group when compared with baseline and between groups, whereas serum creatinine level did not change. These suggested that an increase in BUN might be due to higher protein intake during the supplementation period.

This study indicated that short-term WPI supplementation did not affect blood glucose level and insulin resistance in type 2 diabetic patients. However, it may be beneficial for controlling of blood triglyceride, blood pressure and body weight.

Department:.....Food and Pharmaceutical Chemistry..... Student's Signature: *Nanthida Suksridaoduan*  
 Field of Study:.....Food Chemistry and Medical Nutrition..Advisor's Signature: *Kulwara MeksaWAN*  
 Academic Year:....2009.....Co-advisor's Signature: *Oranong Kangsadalampai*

## ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my sincere gratitude and deep appreciation to my advisor, Assistant Professor Dr. Kulwara Meksawan for her valuable advice, guidance, support, kindness and encouragement throughout the period of my study.

I am very grateful to my co-advisor Associate Professor Dr. Oranong Kangsadalampai for suggestions, recommendations, and encouragement.

I would like to express my grateful appreciation to the thesis committee, Assistant Professor Dr. Linna Tongyonk, Assistant Professor Dr. Suyanee Pongthananikorn, and Dr. Chitralada Butrangamdee, M.D. for their supportive attitude and constructive criticisms over my thesis.

I would like to extend my appreciation and gratitude to all my teachers for enlightening me with the education.

I would like to thank to Dr. Prasit Pettaveeporndej, M.D., director of Public Health Center 66, Health Department, Bangkok Metropolitan Administration, for his helpful cooperation, support and kindness; and to nurses and all personnels at Public Health Center 66 for their kind assistance and helpful cooperation.

I am duly grateful to all subjects for their participation and cooperation.

I am really thankful to the Faculty of Graduate Studies, Chulalongkorn University for providing the scholarship which enabled me to undertake this study.

In addition, I am grateful to my friends and colleagues at the Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for helping me get through the difficult times, and for all the support, entertainment, and caring they provided.

Finally, my special gratitude is expressed to my parents for their loves, care, understanding, support and encouragement.

## CONTENTS

	Page
<b>ABSTRACT (THAI)</b> .....	iv
<b>ABSTRACT (ENGLISH)</b> .....	v
<b>ACKNOWLEDGEMENTS</b> .....	vi
<b>CONTENTS</b> .....	vii
<b>LIST OF TABLES</b> .....	x
<b>LIST OF FIGURES</b> .....	xi
<b>LIST OF ABBREVIATIONS</b> .....	xii
<b>CHAPTER</b>	
<b>I INTRODUCTION</b> .....	
1.1 Background and Rationale.....	1
1.2 Objectives of the Study.....	5
1.3 Benefits of the Study.....	5
1.4 Operational Definition of Terms .....	5
<b>II LITERATURE REVIEW</b> .....	
2.1 Type 2 Diabetes Mellitus .....	7
2.2 Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.....	8
2.3 Diagnosis of Diabetes Mellitus.....	9
2.4 Epidemiology of Diabetes Mellitus .....	10
2.5 Treatment of Diabetes Mellitus .....	12
2.5.1 Diabetes Self-Management Education.....	13
2.5.2 Assessment of Glycemic Control.....	14
2.5.3 Medical Nutrition Therapy.....	14
2.5.4 Medication of Diabetes Mellitus.....	18
2.6 Insulin Resistance and Assessment of Insulin Resistance....	20
2.7 Whey protein.....	22
2.7.1 Composition of Whey protein.....	25
2.7.2 Nutrition Value of Whey Protein.....	29
2.7.3 Functional Properties and Applications.....	32

CHAPTER	Page
2.7.4 Health Benefits of Whey Protein.....	34
2.7.5 Adverse Effects of Whey Protein.....	41
<b>III MATERIALS AND METHODS.....</b>	
3.1 Subjects.....	43
3.2 Experimental Design .....	44
3.3 Study Procedures.....	44
3.3.1 Pre-experimental Period .....	44
3.3.2 Whey Protein Supplementation Period.....	45
3.4 Research Instruments .....	46
3.4.1 Whey Protein Isolate .....	46
3.4.2 3-Day Food Record .....	46
3.4.3 Physical Activity Questionnaire.....	47
3.5 Blood Sample Collection .....	47
3.6 Determination of Biochemical Parameters.....	48
3.7 Insulin Resistance Assessment.....	48
3.8 Blood Pressure Measurement.....	49
3.9 Anthropometric Measurement.....	49
3.10 Metabolic Syndrome Assessment.....	51
3.11 Compliance and Adverse Effects of Whey Protein Supplementation.....	51
3.12 Statistical analysis.....	52
<b>IV RESULTS.....</b>	
4.1 Characteristics of the Subjects.....	53
4.1.1 General Data of the Subjects.....	53
4.1.2 Dietary Patterns of the Subjects.....	58
4.1.3 Baseline Clinical Characteristics of the Subjects.....	61
4.2 Dietary and Energy Intakes of the Subjects.....	62
4.3 Effects of WPI Supplementation on Glycemic Control and Insulin Resistance.....	64
4.4 Effects of WPI Supplementation on Serum Lipid Profile....	65



<b>CHAPTER</b>	<b>Page</b>
4.5 Effects of WPI Supplementation on Other Biochemical Parameters.....	68
4.6 Effects of WPI Supplementation on Blood Pressure.....	70
4.7 Effects of WPI Supplementation on Anthropometric Parameters.....	70
4.8 Compliance and Adverse Effects of Whey Protein.....	72
<b>V DISCUSSION.....</b>	
5.1 Characteristics of the Subjects.....	73
5.2 Dietary and Energy Intakes of the Subjects.....	74
5.3 Effects of WPI Supplementation on Glycemic Control and Insulin Resistance.....	75
5.4 Effects of WPI Supplementation on Serum Lipid Profile....	78
5.5 Effects of WPI Supplementation on Other Biochemical Parameters.....	82
5.6 Effect of WPI Supplementation on Blood Pressure.....	83
5.7 Effects of WPI Supplementation on Anthropometric Parameters.....	86
5.8 Adverse Effects and Tolerance of Whey Protein.....	89
<b>VI CONCLUSION.....</b>	90
<b>REFERENCES.....</b>	92
<b>APPENDICES.....</b>	109
APPENDIX A.....	110
APPENDIX B.....	112
APPENDIX C.....	119
APPENDIX D.....	131
APPENDIX E.....	141
APPENDIX F.....	147
APPENDIX G.....	149
<b>BIOGRAPHY.....</b>	160

## LIST OF TABLES

1. Diagnosis of diabetes and impaired glucose homeostasis.....	10
2. Therapeutic goals in patients with diabetes mellitus .....	13
3. Classes of oral hypoglycemic agents and their mechanisms of action...	19
4. Composition of whey protein .....	26
5. Protein quality comparison of whey protein and other key proteins.....	30
6. Protein digestibility corrected amino acid score of whey protein and other key proteins .....	30
7. Functional benefits of whey products .....	33
8. Diagnosis of metabolic syndrome.....	52
9. Characteristics of the subjects.....	55
10. Dietary patterns of the subjects.....	59
11. Baseline clinical characteristics of the subjects.....	61
12. Dietary and energy intakes of the subjects at baseline and week 6 of the study.....	63
13. Effects of WPI supplementation on glycemic control and insulin resistance.....	64
14. Effects of WPI supplementation on serum lipid profile.....	66
15. Effects of WPI supplementation on triglyceride level of the subjects with baseline triglyceride $\geq 150$ mg/ml and $< 150$ mg/ml.....	67
16. Effects of WPI supplementation on other biochemical parameters.....	69
17. Effects of WPI supplementation on blood pressure and anthropometric parameters.....	71

**LIST OF FIGURES**

<b>FIGURE</b>	<b>Page</b>
1. Rate of hospitalizations of patients with heart diseases, cancers or diabetes .....	12
2. Major constituents of bovine milk .....	23
3. Processing of whey protein isolate .....	25

**LIST OF ABBREVIATIONS**

% TE	percent of total energy intake
ADA	American Diabetes Association
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
cm	centimeter
CVD	cardiovascular disease
DBP	diastolic blood pressure
DRI	Dietary Reference Intake
et al.	et alia (and others)
FPG	fasting plasma glucose
HbA1c	hemoglobin A1c
HC	hip circumference
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HOMA	homeostasis model assessment
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
HOMA-B%	homeostasis model assessment of beta-cell function
g/day	gram per day
kcal	kilocalorie
kg/m <sup>2</sup>	kilogram per square meter
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
MAC	mid upper arm circumference
MAMC	mid arm muscle circumference
mg/dl	milligram per deciliter
ml	milliliter
mmHg	millimeter of mercury
MNT	medical nutrition therapy
<i>p</i>	<i>p</i> -value

SBP	systolic blood pressure
SCr	serum creatinine
SEM	standard error of mean
TG	triglyceride
total-C	total cholesterol
TSF	triceps skinfold thickness
Type 2 DM	type 2 diabetes mellitus
WC	waist circumference
WHO	World Health Organization
WHR	waist-to-hip ratio
WPC	whey protein concentrate
WPH	whey protein hydrolysate
WPI	whey protein isolate