



วารสาร ไทยวิชาชีพแพทย์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกันยายน 2549 (หน้า 159–170)

พิมพ์โดยวิชาการ สำหรับการศึกษาดื่อเพื่อทางการแพทย์ศาสตร์



Stearoyl-CoA desaturase: เป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาภาวะอ้วนเกิน

(Stearoyl CoA desaturase: A new target for obesity treatment)

ดร.วิเชียร ลีลาสั่งกลักษณ์

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0609-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 กันยายน พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. บอกหน้าที่ของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ได้
2. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ในกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิมตัว และกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase กับ leptin ในการควบคุมน้ำหนักตัวของร่างกายได้
4. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ในการเกิดพยาธิสภาพของกลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปอณู (metabolic syndrome) ได้

บทคัดย่อ

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิมตัวชนิดที่มีพันธุ์คู่ในโมเลกุล 1 พันธุ์ ซึ่งเป็นกรดไขมันชนิดที่จำเป็นสำหรับกระบวนการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิดในร่างกาย เช่น คอเลสเตอรอล นอกจากนี้ SCD ยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการแปรรูปอณูของไขมัน จากการศึกษาพบว่า สัตว์ทดลองที่ขาด SCD มีการสังเคราะห์ไขมันในร่างกายน้อยลง แต่มีการเผาผลาญไขมันในร่างกายเพื่อสร้างพลังงานมากขึ้น ดังนั้น SCD จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาภาวะอ้วนเกิน การยับยั้งการทำงานของ SCD นอกจากจะมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง เพราะร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้นแล้ว ยังสามารถป้องกันหรือรักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดที่มีผลสืบเนื่องมาจากการอ้วนเกิน เพราะร่างกายมีการสังเคราะห์ไขมันน้อยลง

คำสำคัญ

Stearoyl-CoA desaturase, obesity, metabolic syndrome, energy expenditure

บทนำ

ภาวะอ้วนเกิน (obesity) หมายถึง ภาวะที่บุคคลมีไขมันสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ในร่างกายมากเกินไป¹ วิธีนิยมจัดภาวะอ้วนเกินที่นิยมใช้ที่สุดในปัจจุบันคือ การคำนวณดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) โดยการหารดัชนีนี้เป็นกิโลกรัมด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง หากบุคคลได้มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 กิโลกรัม/เมตร² บุคคลนั้นถือว่าเป็นบุคคลอ้วนเกิน (obese)¹ ภาวะอ้วนเกินเป็นภาวะที่ก่อให้เกิดปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา² ทั้งนี้เป็นเพราะภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเรื้อรังหลายชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคความดันเลือดสูง และโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^{3,4} โดยทั่วไป บุคคลอ้วนเกินมักป่วยเป็นโรคเรื้อรังต่างๆ เหล่านี้หลายโรคในเวลาเดียวกัน ซึ่งอาจเรียกกลุ่มอาการของโรคเรื้อรังนี้ว่า “กลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปอ่อน (metabolic syndrome)” หรือ “กลุ่มอาการเอกซ์ (syndrome X)²

เนื่องจากภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเรื้อรังหลายชนิดดังนั้น การป้องกันหรือรักษาภาวะอ้วนเกินจึงสามารถลดอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิดโรคเรื้อรังต่างๆ ที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกินได้ การรักษาภาวะอ้วนเกินมี 2 วิธีใหญ่ๆ คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacological approaches) เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการรับประทานอาหาร และการรักษาโดยใช้ยาชนิดต่างๆ เช่น diethylpropion, phentermine, sibutramine, orlistat ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมียาที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกินให้เลือกใช้หลายชนิด แต่ยาเหล่านี้มีข้อด้อยหลายประการ ประการแรก ยาบางชนิดมีผลไม่เพียงประสิทธิ์ที่ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนได้ ตัวอย่างเช่น diethylpropion และ phentermine ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับและใจสั่น ส่วน orlistat ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกินอุจจาระและเกิดภาวะอุจจาระมีไขมันมาก (steatorrhea) ประการที่สอง ยาบางชนิดเช่น diethylpropion และ phentermine อาจทำให้เกิดการเสพติดได้ ประการสุดท้าย ยาส่วนใหญ่มีประสิทธิ์ผลในการควบคุมน้ำหนักระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยาเท่านั้น หากผู้ป่วยหยุดใช้ยา ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น⁵ ด้วยเหตุนี้ นักเภสัชวิทยาจึงพยายามศึกษาเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายาที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกิน เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิ์ผลในการรักษาสูงขึ้น และมีผลไม่เพียงประสิทธิ์ที่อ่อนโยน จากการศึกษาพบว่า เอนไซม์ Stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจเป้าหมายหนึ่งในการพัฒนาやりที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกิน เพราะนอกจาก SCD จะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแปรรูปอ่อน (metabolism) ของไขมันแล้ว SCD ยังมีส่วนร่วมในกระบวนการเกิดโรคเรื้อรังบางชนิดที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกิน เช่น โรคเบาหวาน เป็นต้น

Stearoyl-CoA desaturase (SCD)

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเอนไซม์ใน endoplasmic reticulum (ER) ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ (double bond) ในโมเลกุลเพียง 1 พันธะ (monounsaturated fatty acids [MUFAs]) จากกรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acids) โดย SCD จะทำงานร่วมกับเอนไซม์ FAD (flavoprotein-NADH-dependent cytochrome b5 reductase) และ cytochrome b5 ในการเปลี่ยนพันธะเดียว (single bond) ระหว่างอะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ 9 และ 10 ของกรดไขมันอิ่มตัวไปเป็นพันธะคู่^{6,7} กรดไขมันอิ่มตัวที่เป็นชีบสเตรต (substrate) สำคัญของ SCD คือ stearoyl-CoA และ palmitoyl-CoA ซึ่งจะถูก SCD เปลี่ยนแปลงเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัว oleoyl-CoA และ palmitoleoyl-CoA ตามลำดับ⁶ กรดไขมันไม่อิ่มตัวทั้ง 2 ชนิดนี้ เป็นกรดไขมันที่ร่างกายจำเป็นต้องใช้ในการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิด เช่น ฟอสฟอลิพิด (phospholipids) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane), ไทรกลีเซอไรด์ (triglycerides), คอเลสเตอโรลเอสเทอร์ (cholesterol esters) และแอลกิลไดเอชีลกลีเซอโรล (alkyldiacylglycerols)⁶ นอกจากนี้ กรดไขมันไม่อิ่มตัวดังกล่าว ยังมีบทบาทในกระบวนการทางสรีรวิทยาและชีวเคมี หลายกระบวนการในร่างกาย ตัวอย่างเช่น เป็นสารตัวกลาง (mediator) ในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณ (signal

transduction) ในเซลล์ เป็นสารที่กระตุ้นให้เซลล์ประสาทเกิดกระบวนการเปลี่ยนสภาพ (differentiation)⁹ และเป็นสารที่มีส่วนร่วมในการเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) ของเซลล์มะเร็งบางชนิด¹⁰ ดังนั้น การมีปริมาณหรือระดับการทำงาน (activity) ของ SCD ในร่างกายผิดปกติ อาจก่อให้เกิดโรคหรือภาวะผิดปกติขึ้นได้ ดังที่มีรายงานว่า ภาวะอ้วนเกิน¹¹ โรคเบาหวาน¹² และโรคเมร์¹³ มีความสัมพันธ์กับระดับ SCD ที่สูงผิดปกติ

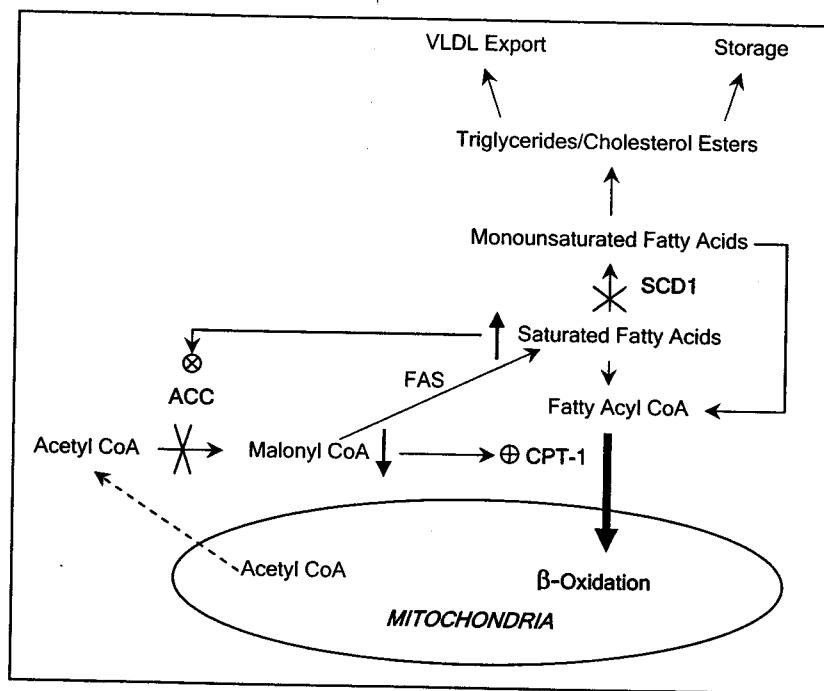
ยืนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD มีหลายไอโซฟอร์ม (isoform) ในหนูถีบจักร (mice) พบยืนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD อยู่ 4 ชนิด คือ SCD1, SCD2, SCD3 และ SCD4¹⁴ ส่วนในคนพบยืนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD อยู่เพียง 1 ไอโซฟอร์ม ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับยืน SCD1 ของหนูถีบจักร 85%¹⁵ ดังนั้น SCD1 ของหนูถีบจักรจึงเป็นยืนที่นักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษามากที่สุด โดยทั่วไป มีการแสดงออก (expression) ของ SCD1 ในเซลล์ต่างๆ ทั่วร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตับ เนื้อเยื่อไขมันสีขาว (white adipose tissue) และเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue)⁷ จากการศึกษาพบว่า การบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงจะเห็นได้ว่ามีการแสดงออกของ SCD1 ที่ตับ และหัวใจเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก⁶ นอกจากนี้ยังพบว่า การแสดงออกของ SCD1 ถูกเหนี่ยวนำโดยคอเลสเตอรอล (cholesterol) แต่ถูกยับยั้งโดยฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ กลูคากอน (glucagon) และเลปติน (leptin)⁶ สำหรับการแสดงออกของ SCD2, SCD3 และ SCD4 พบได้มากที่สมอง, ต่อม Harderian และที่หัวใจ ตามลำดับ⁶⁻⁷

Stearoyl-CoA desaturase กับภาวะอ้วนเกิน

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SCD กับภาวะอ้วนเกินในสัตว์ทดลอง พอจะสรุปได้ว่า SCD เป็นเอนไซม์ที่มีผลทำให้เกิดการสะสมของไขมันในร่างกาย และทำให้สัตว์ทดลองมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น¹⁶⁻¹⁷ จากการศึกษาในหนูถีบจักร ที่ถูกทำให้ไม่มียืน SCD1 (SCD1-/ mice) เทียบกับหนูถีบจักรปกติพบว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียืน SCD1 มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหนูถีบจักรปกติ และเมื่อให้อาหารที่มีไขมันสูงแก่หนูทั้งสองกลุ่มพบว่า หนูถีบจักรปกติมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีการสะสมของไขมันที่ตับ ในขณะที่หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียืน SCD1 มีน้ำหนักตัวเท่าเดิม และไม่มีการสะสมของไขมันที่ตับแต่อย่างใด การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบการใช้พลังงานในร่างกาย (energy expenditure) ของหนูทั้งสองกลุ่ม ซึ่งพบว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียืน SCD1 มีการใช้พลังงานในร่างกายสูงกว่าหนูถีบจักรปกติ ฉะนั้น ผลของการขาด SCD1 ที่มีต่อการใช้พลังงานในร่างกายจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียืน SCD1 ไม่เกิดภาวะอ้วนเกินแม้ได้รับอาหารที่มีไขมันสูง¹⁷

การขาด SCD1 ทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานสูงกว่าปกติ เนื่องจากการขาด SCD1 ทำให้กระบวนการแปรรูปอ่อนของไขมันในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในรูปที่ 1 โดยทั่วไป กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิมตัวในร่างกายเกิดขึ้นในไซโทโซล (cytosol) ของเซลล์ตับ ส่วนกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชัน (β-oxidation) เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ของเซลล์ตับ กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิมตัวประกอบด้วย 3 ขั้นตอนย่อย ขั้นตอนแรก acetyl CoA ที่เกิดจากการกระบวนการแปรรูปอ่อนของคราบไขเดรตและกรดแอมโนในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) จะถูกขนส่งออกสู่ไซโทโซลโดยระบบขนส่งชีตรีต (citrate transport system) ขั้นตอนที่สอง acetyl CoA ซึ่งเป็นสารที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ 2 อะตอมจะถูกเปลี่ยนเป็น malonyl CoA ซึ่งเป็นสารที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ 3 อะตอม โดยปฏิกิริยาเดิมหมุนเวียนออกซิล (carboxylation) ที่มีเอนไซม์ acetyl CoA carboxylase (ACC) ช่วยเร่งปฏิกิริยา ขั้นตอนสุดท้าย เป็นการสังเคราะห์กรดไขมันอิมตัวโดยการนำอะตอมของคราบอนจาก malonyl CoA ครั้งละ 2 อะตอมมาเชื่อมตอกันเป็นสายยาวโดยอาศัยเอนไซม์ fatty acid synthase¹⁸ กรดไขมันอิมตัวที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น fatty acyl CoA จากนั้นจะถูกขนส่งเข้าสู่ไมโทคอนเดรียโดยอาศัยเอนไซม์ carnityl palmitoyl transferase-1 (CPT-1) และเกิดกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชัน อย่างไรก็ตาม ในสภาวะปกติ fatty acyl CoA ในไซโทโซลจะไม่

ສາມາດຜ່ານເຂົ້າສູ່ໄມໂທຄອນເດີຢໍໄດ້ ເພຣາເອນໄໝ໌ CPT-1 ອຸກຍັບຍັ້ນມີທີ່ທຳນານໂດຍ malonyl CoA ແຕ່ຄ້າຮະດັບຂອງ malonyl CoA ໃນໄຊໂທຂອລລົດລົງ ກາຍຍັບຍັ້ນ CPT-1 ຈະໄມ່ເກີດຂຶ້ນ fatty acyl CoA ກີຈສາມາດຜ່ານເຂົ້າສູ່ໄມໂທຄອນເດີຢໍ ແລະເກີດປົງກິກີຍາບີຕາອອກອົງເດັ່ນໄດ້¹⁹



ຮູບທີ 1 ກລົກໄກທີ່ການຂັດ stearoyl-CoA desaturase (SCD-1) ມີຜົດຕ່ອງກະບວນການແປຮູບອຸນຸງຂອງໄຟມັນແລກງານຂອງຮັງກາຍ (ACC = acetyl CoA carboxylase, CPT-1 = carnitine palmitoyl transferase-1, FAS = fatty acid synthases)

[ຕັດແປລູງຈູ່ຈາກເອກສາຮ້ອງອັງອິງໜາຍເລີ່ມ 7 ແລະ 19]

ດັ່ງໄດ້ກ່າວແລ້ວວ່າ SCD1 ເປັນເອນໄໝ໌ທີ່ທຳນານທີ່ເຮັດວຽກການເປົ້າມີມັນອື່ນດັ່ງໄປເປັນກົດໄຟມັນ ໄນອື່ນດັ່ນີ້ທີ່ມີພັນຮະຄູໃນໂມເລກຸລເພີ່ງ 1 ພັນຮະໃນເຊລົດຕັບ ກົດໄຟມັນທີ່ເກີດຂຶ້ນອາຈາກປົງກິກີຍາເດີມໝູ່ເອສເທອຣ (esterification) ກັບກລືເຊອຮອລ (glycerol) ໄດ້ໄກຮອັບກລືເຊອຮອລ (triacylglycerols) ຮີ່ວ້ອໄກກລືເຊອໄຣດ ຮີ່ວ້ອຈາກປົງກິກີຍາເດີມໝູ່ເອສເທອຣ (esterification) ກັບຄອເລສເຕອຮອລ ໄດ້ຄອເລສເຕອຮອລເອສເທອຣ ທັ້ງໄກກລືເຊອໄຣດ ແລະ ຄອເລສເຕອຮອລເອສເທອຣຈຳສະສົມໃນເຊລົດຕັບ ຮີ່ວ້ອຈັບກັບ very low density lipoproteins (VLDLs) ແລະ ຖຸກ VLDLs ພາອອກຈາກຕັບເຂົ້າສູ່ກະແສເລືດໄປຢັງເນື້ອເຢືນໆ ຂອງຮັງກາຍ ໃນການຟີ່ທີ່ເຊລົດຕັບຂາດ SCD1 ກົດໄຟມັນອື່ນດັ່ວຈະໄມ່ສາມາດເປົ້າມີມັນອື່ນແປ່ງເປົ້າມີມັນໄຟມັນໄຟມັນດັ່ນີ້ທີ່ມີພັນຮະຄູໃນໂມເລກຸລເພີ່ງ 1 ພັນຮະໄດ້ ດັ່ງນັ້ນ ກົດໄຟມັນອື່ນດັ່ວຈຶ່ງຄົ່ງໃນໃນໄຊໂທຂອລຂອງເຊລົດຕັບ ການຄົ່ງຂອງກົດໄຟມັນອື່ນດັ່ວໃນໃນໄຊໂທຂອລຂອງເຊລົດຕັບມີຜລຍັບຍັ້ງການທຳນານຂອງເອນໄໝ໌ ACC ດັ່ງນັ້ນ ເຊລົດຕັບຈຶ່ງໄມ່ສາມາດສັງເຄຣະທີ່ malonyl CoA ຈາກ acetyl CoA ໄດ້ ຜົດທີ່ເກີດຂຶ້ນຕາມນາຄືອ ກົດໄຟມັນໃນໄຊໂທຂອລສາມາດຜ່ານເຂົ້າສູ່ໄມໂທຄອນເດີຢໍແລະເກີດປົງກິກີຍາບີຕາອອກອົງເດັ່ນໄດ້ ເພຣາເອນໄໝ໌ CPT-1 ທີ່ກຳນົດທີ່ ຄອຍຍັບຍັ້ງການທຳນານຂອງ CPT-1 ດ້ວຍເຫຼຸ່ນ ກາຍໃຊ້ພັນງານໃນຮັງກາຍຂອງສັດວົດທົດລອງທີ່ຂາດ SCD1 ຈຶ່ງສູງກວ່າໃນສັດວົດທົດລອງປົກຕິ ຜົດອີກປະກາດທີ່ນີ້ຂອງກົດໄຟມັນອື່ນດັ່ວໃນໃນໄຊໂທຂອລຂອງເຊລົດຕັບຄືອ ເຊລົດຕັບສາມາດສັງເຄຣະທີ່ ກົດໄຟມັນອື່ນດັ່ວໄດ້ນ້ອຍລົງ¹⁹

นอกจากการขาด SCD1 จะทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้นตามกลไกที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังมีผู้เสนอกลไกอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้อีกหลายกลไก ตัวอย่างเช่น การขาด SCD1 มีผลทำให้ร่างกายเกิดการปรับตัวในระดับยีน โดยยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ทำหน้าที่สังเคราะห์กรดไขมัน เช่น sterol regulatory binding protein 1C (SREBP-1C), fatty acids synthase (FAS), glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT) และ ACC มีการแสดงออกน้อยลง (downregulation) ส่วนยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกริยาบีตาออกซิเดชัน เช่น very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD), acyl-CoA oxidase (ACO) และ CPT-1 มีการแสดงออกมากขึ้น (upregulation) การลดลงของกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันและการเพิ่มขึ้นของกระบวนการสลายไขมัน จึงทำให้น้ำหนักตัวของร่างกายลดลง²⁰ นอกจากนี้ ยังมีผู้ดัง述มติฐานว่า การขาด SCD1 มีผลทำให้ร่างกายสร้างลิแกนด์ (ligand) ของ peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) มากขึ้น⁶ PPARα เป็นแฟกเตอร์ต่อรหัส (transcription factor) ที่สำคัญของยีนที่ควบคุมการเกิดปฏิกริยาบีตาออกซิเดชันของกรดไขมัน ดังนั้น การกระตุ้น PPARα โดยลิแกนด์ที่มีปริมาณมากขึ้นร่างกาย จึงเห็นได้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนดังกล่าวมากขึ้น ร่างกายจึงมีการเผาผลาญไขมันโดยปฏิกริยาบีตาออกซิเดชันมากขึ้น อย่างไรก็ตาม สมมติฐานนี้ยังมีข้อโต้แย้งและต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เพราะมีรายงานว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีน SCD1 และยีน PPARα ยังคงมีการใช้พลังงานในร่างกายสูง แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของการใช้พลังงานในร่างกายเนื่องจากการขาด SCD1 ไม่ได้เกิดผ่าน PPARα²¹

ในธรรมชาติของร่างกาย มีโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีหน้าที่ควบคุมปริมาณไขมันในร่างกายคือ เลปทิน (leptin) เป็นทินถูกสังเคราะห์และหลังจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ของร่างกายเข้าสู่กระแสเลือด และผ่านสิ่งกั้นกรองระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) เข้าไปจับกับตัวรับ (receptor) ของเลปทินที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus)²² ถุทธิ์ที่สำคัญของเลปทินคือ ทำให้รู้สึกเบื่ออาหาร (anorectic effects) ทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้น และทำให้น้ำหนักตัวลดลง¹⁹ จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของเลปทินพบว่า ถุทธิ์ในการควบคุมปริมาณไขมันในร่างกายของเลปทิน เกิดจากการที่เลปทินกดการแสดงออกของยีน SCD1 และยังบังคับการทำงานของ SCD ที่ตับ²³ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาในหนูถีบจักร ซึ่งพบว่าหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีนเลปทิน เป็นหนูที่เกิดภาวะอ้วนเกินอย่างรุนแรง เพราะร่างกายมีการใช้พลังงานน้อย แต่หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีนเลปทิน และยีน SCD1 มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีนเลปทิน เพราะหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีนเลปทิน และยีน SCD1 มีการใช้พลังงานมากเนื่องจากขาด SCD¹⁹

จากการล้มพั้นธ์ระหว่าง SCD กับภาวะอ้วนเกินตามที่ได้กล่าวมา จะเห็นได้ว่า SCD เป็นเอนไซม์ที่บันทາบทสำคัญในการควบคุมกระบวนการเผาผลาญไขมันในร่างกาย ดังนั้น การพัฒนายาที่มีถุทธิ์บังคับการทำงานของ SCD หรือลดระดับของ SCD ในร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกิน จึงจะสามารถลดการสะสมของไขมันในร่างกาย และลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยลงได้ นอกจากการพัฒนายาที่มีผลต่อ SCD จะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะอ้วนเกินแล้ว ยาที่มีผลต่อ SCD ยังสามารถป้องกันการเกิดโรคที่มีผลลัพธ์เนื่องมาจากการอ้วนเกินอีกหลายโรคได้โดยตรง ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

Stearoyl-CoA desaturase กับกลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปอณู

โรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

ภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์²⁴ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีโอกาสเกิดภาวะผื่นผืดที่ตับ (fibrosis) และพัฒนาไปเป็นโรคตับอักเสบ (hepatitis) โรคตับแข็ง (cirrhosis) และโรคตับล้มเหลว (liver failure) ได้โดยง่าย⁴ การเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่คาดว่าเกิดจากการที่

เซลล์ตับของบุคคลอ้วนเกินมีการนำเข้า (uptake) กรดไขมันจากพลาสมาเข้าสู่เซลล์มากผิดปกติ และเซลล์ตับสูญเสียความสามารถในการเผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีต้าออกซิเดชัน แต่มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่อีกเทอเรหิแก่กรดไขมันสูงขึ้น ดังนั้น กรดไขมันในเซลล์ตับจึงถูกเปลี่ยนแปลงเป็นกลีเซอรอลและคอเลสเตอรอลสะสมอยู่ในเซลล์ตับในปริมาณสูง¹⁶

การศึกษาที่ยืนยันว่า SCD มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์คือ การศึกษาของ Araya และคณะ²⁵ ที่พบว่ากรดไขมันที่สะสมในเซลล์ตับของผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ส่วนใหญ่คือ กรดโอลีอิก (oleic acid) ซึ่งเป็นกรดไขมันที่เป็นผลิตภัณฑ์ (product) สำคัญจากปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิมตัวโดยมี SCD เร่งการเกิดปฏิกิริยา ผลการศึกษาเชี้ยวเห็นว่า ผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ มีระดับการทำงานของ SCD สูงผิดปกติ ดังนั้น การลดระดับการทำงานของ SCD จึงสามารถลดการทำงานสังเคราะห์กรดไขมันในเซลล์ตับให้น้อยลงได้ นอกจากนี้ การลดระดับการทำงานของ SCD ยังช่วยให้เซลล์ตับสามารถเผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีต้าออกซิเดชันได้มากขึ้นดังได้กล่าวในรายละเอียดมาแล้วข้างต้น ดังนั้น การลดระดับการทำงานของ SCD หรือการยับยั้งการทำงานของ SCD จึงสามารถลดปริมาณไขมันที่สะสมในเซลล์ตับ และสามารถด้านการเกิดภาวะตับคั่งไขมันได้โดยตรง (direct anti-steatotic effect)¹⁶

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์ต่างๆ ของร่างกายไม่สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้ แม้ว่าจะได้รับการกระตุ้นจากฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ก็ตาม การต้านทานอินซูลิน (insulin resistance) ของเซลล์ต่างๆ ในร่างกายมีสาเหตุมาจากปัจจัยหลายประการ แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะอ้วนเกิน คือการที่ไขมันส่วนเกินมีผลยับยั้งกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลิน (insulin signaling) ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ไขมันชนิดใดในร่างกายก่อให้เกิดผลดังกล่าว แต่สันนิษฐานว่าจะเป็นไขมันชนิด fatty acyl CoA, diacylglycerol และ ceramide²⁰ สำหรับกลไกระดับโมเลกุลที่ไขมันส่วนเกินยับยั้งกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินนั้น มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าจะเกิดขึ้นเนื่องจากไขมันทำให้ insulin receptor substrate 1 (IRS-1) ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินทำงานได้น้อยลง²⁶ ดังนั้น การลดการทำงานสังเคราะห์กรดไขมันและการเพิ่มการเผาผลาญกรดไขมันในร่างกาย โดยการลดระดับการทำงานหรือยับยั้งการทำงานของ SCD จึงสามารถลดไขมันส่วนเกินในร่างกาย ซึ่งจะส่งผลให้กระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินสามารถเกิดขึ้นได้ เพราะ IRS-1 สามารถทำงานได้ตามปกติ

จากการศึกษาในหนูถึบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 พบร่วมกับหนูถึบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ของร่างกายได้มากกว่าหนูถึบจักรปกติ ทั้งๆ ที่หนูถึบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 มีระดับอินซูลินในพลาสมามากกว่าหนูถึบจักรปกติ นอกจากนี้ ยังพบว่า IRS-1 ในเซลล์กล้ามเนื้อลายของหนูถึบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 สามารถทำงานได้มากกว่า IRS-1 ในเซลล์กล้ามเนื้อลายของหนูถึบจักรปกติ²⁰ จากผลการศึกษาที่กล่าวมา นี้ พอสรุปได้ว่า การขาด SCD ทำให้เซลล์ต่างๆ ของร่างกายสามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น เพราะเซลล์ไวต่ออินซูลินมากขึ้น ดังนั้น การพัฒนายาที่มีผลต่อการทำงานของ SCD จึงมีประโยชน์ทั้งการรักษาภาวะอ้วนเกินและโรคเบาหวานที่มีสาเหตุมาจากการอ้วนเกิน

โรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

โรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งเป็นโรคที่มีสาเหตุมาจากการสะสมของคอเลสเตอรอลในช่องภายใน (lumen) ของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดง ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การมีระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคตั้งกล่าว จากการศึกษาพบว่า SCD มีความสัมพันธ์กับระดับ

คอลเลสเตอรอลและไทรกลีเซอไรต์ในเลือด เพราะ SCD เป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์กรดโอลิอิก ซึ่งเป็นกรดไขมันที่เป็นขั้นสุดท้ายของการสังเคราะห์คอลเลสเตอรอลในร่างกาย โดยมีเอนไซม์ acetyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) ช่วยเร่งปฏิกิริยา¹⁶ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า หนูถูกจักรที่เกิดภาวะไทรกลีเซอไรต์สูงในเลือด (hypertriglyceridemia) มีระดับการทำงานของ SCD สูงผิดปกติ²⁷ และพบว่าระดับของไทรกลีเซอไรต์ในเลือดของคน มีความสัมพันธ์กับระดับการทำงานของ SCD อย่างมีนัยสำคัญ²⁷ ดังนั้น SCD จึงมีผลทำให้เกิดโรคที่มีลักษณะคล้ายไขมัน ดังนั้น SCD จึงเป็นเอนไซม์ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอ้วนเกินอย่างใกล้ชิด จากการศึกษาพบว่า การขาด SCD มีผลทำให้เซลล์ตับมีการสังเคราะห์กรดไขมันอื่นๆลดลง แต่มีการเพาะปลูกกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาบีต้าออกซิเดชันมากขึ้น ดังนั้น SCD จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาภาวะอ้วนเกินที่นักเภสัชวิทยาสนใจ เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของ SCD สามารถทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีน้ำหนักตัวลดลงได้ โดยทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการใช้พลังงานในร่างกายมากขึ้น นอกจากนี้ การยับยั้งการทำงานของ SCD ยังมีประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดที่มีผลลัพธ์เนื่องมาจากการอ้วนเกิน เช่น โรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โรคเบาหวาน และโรคที่มีลักษณะคล้ายไขมันในร่างกายลดลง

บทสรุป

SCD เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สังเคราะห์กรดไขมันไม่อิมตัวชนิดที่มีพันธุ์คู่ในโมเลกุลเพียง 1 พันประชุม เป็นกรดไขมันที่เป็นขั้นสุดท้ายของการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิดในร่างกาย เช่น กรดโอลิอิก นอกจากนี้ SCD ยังมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการแปรรูปอ่อนของไขมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กระบวนการสังเคราะห์และกระบวนการเพาะปลูกไขมัน ดังนั้น SCD จึงเป็นเอนไซม์ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอ้วนเกินอย่างใกล้ชิด จากการศึกษาพบว่า การขาด SCD มีผลทำให้เซลล์ตับมีการสังเคราะห์กรดไขมันอื่นๆลดลง แต่มีการเพาะปลูกกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาบีต้าออกซิเดชันมากขึ้น ดังนั้น SCD จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาภาวะอ้วนเกินที่นักเภสัชวิทยาสนใจ เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของ SCD สามารถทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีน้ำหนักตัวลดลงได้ โดยทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการใช้พลังงานในร่างกายมากขึ้น นอกจากนี้ การยับยั้งการทำงานของ SCD ยังมีประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดที่มีผลลัพธ์เนื่องมาจากการอ้วนเกิน เช่น โรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โรคเบาหวาน และโรคที่มีลักษณะคล้ายไขมันในร่างกายลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000;404(6778):635-643.
3. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of prevalence, etiology, and treatment. Phys Ther 2003;83(3):276-288.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346(16):1221-1231.
5. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 2002;346(8):591-602.
6. Ntambi JM, Miyazaki M, Dobrzyn A. Regulation of stearoyl-CoA desaturase expression. Lipids 2004;39(11):1061-65.
7. Ntambi JM, Miyazaki M. Recent insights into stearoyl-CoA desaturase-1. Curr Opin Lipidol 2003;14:255-61.
8. Kim JH, Kim Y, Lee SD, et al. Selective activation of phospholipase D₂ by unsaturated fatty acid, FEBS Lett 1999;454(1-2):42-6.
9. Tabernero A, Lavado EM, Granda B, et al. Neuronal differentiation is triggered by oleic acid synthesized and released by astrocytes. J Neurochem 2001;79(3):606-16.

10. Hardy S, Langelier Y, Prentki M. Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects. *Cancer Res* 2000;60(22):6353-8.
11. Jones BH, Maher MA, Banz MB, et al. Adipose tissue stearoyl-CoA desaturase mRNA is increased by obesity and decreased by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol* 1996;271(1 Pt 1):E44-9.
12. Waters KM, Ntambi JM. Insulin and dietary fructose induce stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression of diabetic mice. *J Biol Chem* 1994;269(44):27773-7.
13. Li J, Ding SF, Habib NA, et al. Partial characterization of a cDNA for human stearoyl-CoA desaturase and changes in its mRNA expression in some normal and malignant tissues. *Int J Cancer* 1994;57(3):348-52.
14. Miyazaki M, Jacobson MJ, Man WC, et al. Identification and characterization of murine SCD4: A novel heart-specific stearoyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J Biol Chem* 2003;278(36):33904-11.
15. Wang J, Yu L, Schmidt RE, et al. Characterization of HSCD5, a novel human stearoyl-CoA desaturase unique to primates. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 8;332(3):735-42.
16. Dobrzon A, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obese Rev* 2005;6(2):169-74.
17. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(17):11482-6.
18. Horton HR, Moran LA, Ochs RS, et al. Principles of biochemistry 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 2002:490-529.
19. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004;134(9):2455S-63S.
20. Dobrzon A, Ntambi JM. The role of stearoyl-CoA desaturase in body weight regulation. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14(2):77-81.
21. Miyazaki M, Dobrzon A, Sampath H, et al. Reduced adiposity and liver steatosis by stearoyl-CoA desaturase deficiency are independent of peroxisome proliferators-activated receptor- α . *J Biol Chem* 2004;279(33):35017-24.
22. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324(3):127-37.
23. Cohen P, Miyazaki M, Sacci ND, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297(5579):240-3.
24. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004;5(1):27-42.
25. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):635-43.

26. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):171-6.
27. Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, et al. Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2002;43(11):1899-1907.

คำถาม

1. SCD เป็นเอนไซม์ที่พบในออร์แกเนลล์ (organelle) ใดของเซลล์
 1. Endoplasmic reticulum
 2. Golgi apparatus
 3. Lysosome
 4. Mitochondria
 5. Nucleus
2. SCD เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันชนิดใดในร่างกาย
 1. กรดไขมันอิ่มตัวชนิดที่มีพันธะเดี่ยวในโมเลกุล 1 พันธะ
 2. กรดไขมันอิ่มตัวชนิดที่มีพันธะเดี่ยวในโมเลกุลหลายพันธะ
 3. กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุล 1 พันธะ
 4. กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุลหลายพันธะ
 5. กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะสามในโมเลกุล
3. การขาด SCD ทำให้เกิดผลใดในเซลล์ดับ
 1. VLDL คั่ง
 2. กรดไขมันไม่อิ่มตัวคั่ง
 3. fatty acyl CoA มีปริมาณน้อยลง
 4. acetyl CoA มีปริมาณน้อยลง
 5. malonyl CoA มีปริมาณน้อยลง
4. การขาด SCD ทำให้เซลล์ดับสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัวลดลงเนื่องจากผลในข้อใด
 1. acetyl CoA ใน mitochondria ถูกขนส่งออกสู่ cytosol ได้น้อยลง
 2. acetyl CoA ถูกเปลี่ยนเป็น malonyl CoA ได้มากขึ้น
 3. fatty acid synthase ถูกยับยั้งการทำงาน
 4. acetyl CoA carboxylase (ACC) ถูกยับยั้งการทำงาน
 5. carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) ถูกยับยั้งการทำงาน
5. การขาด SCD ทำให้เซลล์ดับแพคลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีต้าออกซิเดชันมากขึ้น เนื่องจากผลในข้อใด
 1. acetyl CoA carboxylase (ACC) ทำงานมากขึ้น
 2. carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) ทำงานน้อยลง
 3. carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) ทำงานมากขึ้น
 4. glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT) ทำงานน้อยลง
 5. glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT) ทำงานมากขึ้น

6. SCD มีความสัมพันธ์กับเลปตินอย่างไร
 1. SCD เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์เลปติน
 2. SCD และเลปตินเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน
 3. SCD กดการแสดงออกของยีนเลปติน
 4. เลปตินกดการแสดงออกของยีน SCD
 5. เลปตินหนีจากทำงานนำการแสดงออกของยีน SCD
7. การยับยั้งการทำงานของ SCD ในผู้ป่วยอ้วนเกิน ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลงเนื่องจากสาเหตุใดเป็นสำคัญ
 1. ไม่อยากรับประทานอาหาร
 2. อาหารประเภทไขมันถูกคัดซึ่งได้น้อยลง
 3. ไขมันไม่สามารถเข้าไปสะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้
 4. เนื้อเยื่อไขมันถูกการดึงไขมันไม่อิ่มตัวทำลาย
 5. ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้น
8. SCD มีบทบาทในกระบวนการเกิดโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์เนื่องจาก SCD ทำให้เกิดผลในข้อใด
 1. เพิ่มการสังเคราะห์กรดไขมัน
 2. เพิ่มการสังเคราะห์ acetyl CoA
 3. เพิ่มการสังเคราะห์ VLDL
 4. กระตุ้นปฏิกิริยาเติมหมู่อีสเทอร์
 5. กระตุ้นปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชัน
9. การยับยั้งการทำงานของ SCD สามารถรักษาโรคเบาหวานที่มีสาเหตุมาจากการอ้วนเกินได้เพรากระบวนการใดในร่างกายกลับคืนสู่ภาวะปกติ
 1. การสังเคราะห์อินซูลิน
 2. การจับกันระหว่างอินซูลินกับตัวรับ (receptor)
 3. การถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลิน
 4. การทำงานของตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter)
 5. การสลายกลูโคส (glycolysis)
10. โรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งอาจมีสาเหตุมาจาก什么原因ที่ SCD ทำให้เกิดผลในข้อใด
 1. ผนังท่อเลือดและหลอดเลือดแดงเสียความยืดหยุ่น
 2. ผนังท่อเลือดและหลอดเลือดแดงสังเคราะห์คอเลสเตอรอลมากขึ้น
 3. เชลล์ตับสังเคราะห์กรดไขมันที่เร่งการจับตัวกันของคอเลสเตอรอลมากขึ้น
 4. เชลล์ตับสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรต์มากขึ้น
 5. กระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของการสลายคอเลสเตอรอลถูกยับยั้ง