



วารสาร ไทยโภชนาการ

ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความพื้นฐาวิชาการ สำหรับการศึกษาดูเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ฮอรโมนจากเนื้อเยื่อไขมัน: เลปทิน อดิโพเนคทิน และ รีซิสทิน Adipose tissue hormones: Leptin, Adiponectin and Resistin

ภก.ศ.ตอศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ศ.ดร.ปัทมวรรณ เปือกผอง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1112-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ธันวาคม พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 1 ธันวาคม พ.ศ.2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถ

1. เข้าใจเกี่ยวกับชนิดและการเจริญของเซลล์ไขมันและเนื้อเยื่อไขมัน และบทบาทต่างๆ นอกเหนือจากการทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมพลังงาน
2. อธิบายลักษณะโดยทั่วไป บทบาทและการออกฤทธิ์ของฮอรโมนที่มีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน
3. ทราบถึงความสำคัญของฮอรโมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน ความผิดปกติ แนวทางการประยุกต์ใช้ประโยชน์ รวมถึงยาที่เกี่ยวข้อง

บทคัดย่อ

ปริมาณไขมันที่สะสมภายในร่างกายมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบต่างๆ การมีปริมาณไขมันสะสมที่มากเกินไปในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน (overweight) หรือในผู้ป่วยโรคอ้วน (obesity) ก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพในระยะยาวและเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบได้มากขึ้นในปัจจุบัน ปริมาณไขมันในร่างกายมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของร่างกายหลายประการ ที่สำคัญเช่นเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) มีสารหลายชนิดที่มีการสร้างและคัดหลั่งจากเนื้อเยื่อไขมัน รวมถึงฮอรโมนบางชนิดที่มีผลต่อความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) ของเนื้อเยื่อต่างๆ หรือเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของกลูโคส (glucose metabolism) หรือการอักเสบ (inflammation)

ฮอร์โมนสำคัญที่พบว่ามีโครงสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันและเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพต่างๆ ได้แก่ เลปติน (leptin) อดิโปเนคติน (adiponectin) และรีซิสติน (resistin) บทบาทที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ของฮอร์โมนเหล่านี้ กำลังได้รับความสนใจมากขึ้น ตลอดจนมีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการใช้เป็นส่วนหนึ่งของแนวทางในการรักษาโรคต่างๆ มากขึ้น

คำสำคัญ: Adipocytokine, Adipose tissue hormones, Leptin, Adiponectin, Resistin

บทนำ

เนื้อเยื่อไขมันจัดเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) พบได้ทั่วไปในร่างกาย เนื้อเยื่อไขมันประกอบด้วยเซลล์ที่เรียกว่า อดิโปไซต์ (adipocyte) เป็นแหล่งสะสมพลังงานของร่างกายในขณะที่ร่างกายได้รับพลังงานเกินความต้องการ และนำมาใช้ในขณะที่ร่างกายได้รับพลังงานจากอาหารไม่เพียงพอ เนื้อเยื่อไขมันมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ในกระแสเลือด เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมแทบอลิซึมของร่างกาย เป็นแหล่งที่ผลิตสารต่างๆ หลายชนิด เรียกโดยรวมว่าอดิโปไคน์ (adipokine) หรืออดิโปไซโตไคน์ (adipocytokine) บรรดาสารต่างๆ เหล่านี้บางชนิดสามารถจัดเป็นฮอร์โมน ปัจจุบันพบว่าความผิดปกติของระดับฮอร์โมนต่างๆ ที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพต่างๆ ของร่างกายจำนวนมาก

เซลล์ไขมันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาเพื่อเก็บไขมันไว้ภายในเซลล์ โดยมีเอนไซม์ต่างๆ สำหรับกระบวนการสร้างไขมันและสลายไขมัน (lipogenesis และ lipolysis) โดยมีระบบอื่นๆ ของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการดังกล่าวทั้งในทางตรงและทางอ้อม ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง มีส่วนร่วมทางอ้อมโดยผ่านทางความหิวและความอยากอาหาร ระบบทางเดินอาหารเกี่ยวข้องกับการย่อยและดูดซึมสารอาหาร ระบบต่อมไร้ท่อมีฮอร์โมนหลายชนิดที่มีผลต่อการใช้หรือเก็บสะสมพลังงานหรือเกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึม ฮอร์โมนเหล่านี้จึงมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์หรือการสลายไขมันตามความต้องการของร่างกายในแต่ละระดับด้วย

เนื้อเยื่อไขมัน (Adipose tissues)

เนื้อเยื่อไขมันแบ่งได้เป็นสองประเภทใหญ่ๆ ได้แก่เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue, BAT) และเนื้อเยื่อไขมันขาว (white adipose tissue, WAT) เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลเป็นเนื้อเยื่อไขมันที่มีบทบาทในการสร้างความร้อน เซลล์มีขนาดเล็กกว่าเนื้อเยื่อไขมันขาวและมีไขมันสะสมภายในไซโทพลาสซึม (cytoplasm) ในลักษณะเป็นหยดเล็กๆ จำนวนมาก ส่วนเนื้อเยื่อไขมันขาวจะมีเซลล์ไขมันที่มีขนาดใหญ่กว่า และสะสมไขมันไว้ในไซโทพลาสซึมเป็นหยดใหญ่เพียงหยดเดียว พบกระจายอยู่ทั่วไปในร่างกายในลักษณะต่างๆ ทำหน้าที่สำคัญในการป้องกันเชิงกล (mechanical protection) เช่นลดแรงกระแทกจากภายนอก เป็นฉนวน

ความร้อนทำให้สามารถรักษาอุณหภูมิร่างกายไว้ได้ เนื่องจากเนื้อเยื่อไขมันชนิดนี้มีความสามารถในการสะสมพลังงานและมีความสามารถในการปลดปล่อยพลังงานมาใช้เมื่อร่างกายต้องการ จึงจัดเป็นเนื้อเยื่อสำคัญสำหรับการปรับสมดุลของพลังงานของร่างกาย

การสร้างเซลล์ไขมัน (Adipogenesis)

เซลล์ไขมันหรืออดีโพไซต์ มีการสร้างจากเซลล์ตั้งต้น (precursor cells) ที่เรียกว่าพรีอดีโพไซต์ (preadipocyte) โดยอาศัยการกระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) รูป gamma (PPAR γ) ที่อยู่ภายในนิวเคลียสของพรีอดีโพไซต์ ทำให้มีการเจริญของเซลล์และพัฒนาขึ้นเป็นเซลล์ไขมัน ซึ่ง PPAR เป็นตัวรับ (receptor) ที่อยู่ในกลุ่มของ steroid/retinoid nuclear receptor superfamily ซึ่งแยกได้เป็น 3 รูป (isoform) ได้แก่รูปแอลฟา (PPAR α) รูปบีตาหรือเดลตา (PPAR β หรือ PPAR δ) และรูปแกมมา (PPAR γ) โดย PPAR α มีการแสดงออกมากในตับและไตของสัตว์ฟันแทะ (rodent) ในคนพบมากในตับและกล้ามเนื้อ มีบทบาทสำคัญในการชักนำให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนไขมันเป็นพลังงาน PPAR β พบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ส่วน PPAR γ พบได้มากภายในเซลล์ไขมัน มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของเซลล์ไขมัน ในหนูถีบจักรที่ไม่มีการแสดงออกของ PPAR γ จะพบการเจริญของเซลล์ไขมันผิดปกติ (lipodystrophy) ส่วนในหนูถีบจักรที่มีการแสดงออกของ PPAR γ น้อย พบว่ามีการยับยั้งการเปลี่ยนพรีอดีโพไซต์เป็นอดีโพไซต์ ยาบางชนิดในกลุ่มไทเอโซลิดีนไดโอน (thiazolidinediones, TZDs) ซึ่งในปัจจุบันใช้เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) จัดเป็นไลแกนด์ (ligand) ของ PPAR γ สามารถชักนำให้เกิดการเปลี่ยนสภาพของพรีอดีโพไซต์ (preadipocyte differentiation) และมีผลต่อการแสดงออกของยีนบางชนิดในเซลล์ไขมันได้

การสร้างไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน (Adipose tissue lipogenesis)

การสร้างไขมันในร่างกายเป็นการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) โดยการรวมกันระหว่างกรดไขมัน (fatty acid) กับกลีเซอรอล-3-ฟอสเฟต (glycerol-3-phosphate, glycerol-3-P) โดยที่กรดไขมันได้จากสาร Acetyl-CoA หรือจากกระบวนการไฮโดรไลซิสของไลโปโปรตีน (lipoprotein) หรือโคไลไมครอน (chylomicron) โดยอาศัยเอนไซม์ ไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) ส่วนกลีเซอรอล-3-ฟอสเฟตได้จากกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) กระบวนการสังเคราะห์ไขมันนี้เป็นกระบวนการหลักในร่างกายเรียกว่า glycerol phosphate pathway ในคนปกติพบว่าการสังเคราะห์ไขมันเพิ่มมากขึ้นหลังจากการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต และถูกยับยั้งเมื่อมีการอดอาหาร การสะสมไขมันในเนื้อเยื่อไขมันขึ้นอยู่กับปริมาณของกรดไขมันในกระแสเลือดที่นำเข้าสู่เซลล์ หลังจากที่กรดไขมันเหล่านี้ถูกนำเข้าสู่เซลล์ไขมัน จากนั้นจึงมีกระบวนการเอสเทอร์ฟิเคชันอีกครั้ง (reesterification) กระบวนการนี้เป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้มีการสะสมไขมันไว้ในรูปของ

ไตรกรีเซอไรด์ อินซูลินมีบทบาทสำคัญในการชักนำให้เกิดการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างไขมัน ได้แก่ fatty acid synthase (FAS), acetyl CoA carboxylase (ACC) และ malic enzyme (ME) อินซูลินที่ออกฤทธิ์ได้เป็นปกติจึงเป็นส่วนสำคัญในการสังเคราะห์ไขมันเพื่อเก็บไว้ในเซลล์²

ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน

เลปติน (Leptin)

เลปตินถูกค้นพบในปี ค.ศ.1994 เป็นฮอร์โมนสำคัญชนิดหนึ่งที่สร้างจากเซลล์ไขมัน จัดเป็นโปรตีนฮอร์โมนมีขนาด 16 กิโลดาลตัน (kDa) ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 167 ตัว ระดับของเลปตินจะขึ้นอยู่กับปริมาณของไขมันที่มีอยู่ในร่างกายและน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง โดยเนื้อเยื่อไขมันขาวเป็นแหล่งสำคัญของการสร้างเลปติน โดยพบเฉพาะในเซลล์ไขมันที่เจริญเต็มที่ (mature adipocyte) แต่ไม่พบในพรีออดีพอไซต์ นอกจากนี้ยังพบการสร้างจากเนื้อเยื่ออื่นๆ เช่น เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล กล้ามเนื้อลาย รังไข่ กระจกตา ลำไส้และตับเป็นต้น² หลังจากการรับประทานอาหาร เลปตินจะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกจากเซลล์ และมีการสังเคราะห์ขึ้นใหม่ทดแทนเลปตินที่มีการคัดหลั่งออกไป ระดับของเลปตินมักพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนอื่นๆ เช่น ระดับเลปตินที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับปริมาณอินซูลินที่เพิ่มขึ้น แต่มีระดับลดลงถ้าระดับของกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) เพิ่มขึ้น สารหลังไฮโดรโคโรนิน กระบวนการอักเสบ (inflammatory cytokine) บางชนิดเช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 (IL-1), leukemia inhibitory factor (LIF) มีส่วนในการกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์เลปตินเพิ่มมากขึ้น³

ตัวรับของเลปตินมี 6 ชนิดคือ Ob-Ra ถึง Ob-Rf ตัวรับที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งความอยากอาหารคือ Ob-Rb ซึ่งพบได้ในบริเวณต่างๆ ของไฮโปทาลามัส (hypothalamus) จัดเป็นตัวรับที่เชื่อมโยงฤทธิ์ยับยั้งความอยากอาหาร (anorexic effect) ของเลปติน ตัวรับสำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ Ob-Re เป็นตัวรับที่พบละลายอยู่ในพลาสมา (soluble receptor) และจับกับเลปตินเป็นสารประกอบเชิงซ้อน มีผลทำให้การกำจัดเลปตินออกจากกระแสเลือดช้าลงและทำให้สภาพพร้อมใช้งาน (availability) ของเลปตินเพิ่มขึ้นและพบว่าตัวรับ Ob-Re จะมีระดับลดลงในผู้ป่วยโรคอ้วน⁵

เลปตินมีบทบาทยับยั้งความอยากอาหารและเพิ่มอัตราการใช้พลังงานของร่างกาย โดยมีผลเกี่ยวกับพฤติกรรมรับประทานอาหารและมีบทบาทเกี่ยวกับการสะสมไขมัน ในสัตว์ทดลองที่เซลล์ไขมันมีการตอบสนองต่อเลปตินจะเร่งกระบวนการออกซิเดชันของไขมัน (lipid oxidation) และทำให้ปริมาณไขมันที่เก็บสะสมไว้ภายในเซลล์ลดลง การลดระดับของเลปตินในกระแสเลือดหรือการลดการทำงานของตัวรับมีผลทำให้การกินอาหารเพิ่มขึ้นและลดการใช้พลังงานลง ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเลปตินทำให้เกิดโรคอ้วนที่เร็วและรุนแรง (severe early-onset

obesity) ในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนพบว่าระดับของเลปตินสูงขึ้นแต่ไม่มีผลต่อการยับยั้งความอยากอาหาร เนื่องจากจะมีภาวะดื้อต่อเลปติน (leptin resistance) โดยภาวะดื้อเลปตินนี้อาจเกิดได้เนื่องจากมีภาวะการส่งสัญญาณจากตัวรับเลปตินบกพร่อง (leptin receptor signaling defect) หรือมีความบกพร่องในการขนส่งเลปตินผ่านเข้าสู่ไฮโปทาลามัส หรือมีการกำจัดเลปตินเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีปริมาณตัวรับ Ob-Re ลดลง⁵

การมีระดับเลปตินสูงในช่วงที่มีน้ำหนักเกินหรือในโรคอ้วนและภาวะดื้อเลปตินเป็นเงื่อนไขสำคัญที่ทำให้มีการเพิ่มการเก็บไขมันไว้ในเซลล์และลดกระบวนการออกซิเดชันของไขมันเพื่อนำไปใช้เป็นพลังงาน เนื่องจากเลปตินมีบทบาททำให้มีการเพิ่ม PPAR α ในเซลล์ตับทำให้เกิดการสังเคราะห์เอนไซม์ในกระบวนการออกซิเดชันของไขมันที่สะสมไว้เพิ่มขึ้น เมื่อมีภาวะดื้อเลปตินจึงทำให้ปริมาณเอนไซม์เหล่านี้ลดลงและทำให้มีไขมันสะสมในตับเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้มีการสะสมไขมันในเนื้อเยื่ออื่นๆ เช่นกล้ามเนื้อลาย หัวใจและตับอ่อน ดังนั้นภาวะดื้อเลปตินจึงอาจมีบทบาทสำคัญที่ทำให้มีการสะสมไขมันในเนื้อเยื่ออื่นๆ นอกเหนือจากเนื้อเยื่อไขมัน⁶

เลปตินมีบทบาทที่เกี่ยวกับฮอร์โมนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของสารอาหาร เช่นควบคุมการทำงานของเซลล์ต่อมไร้ท่อในตับอ่อน (pancreatic islet cells)⁷ ควบคุมระดับของฮอร์โมนเร่งการเจริญเติบโต (growth hormone)⁸ นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุลของระบบภูมิคุ้มกัน (immunology homeostasis) โดยการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ T-helper และเพิ่มการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine)⁹ กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) การสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และการหายของบาดแผล (wound healing)¹⁰ มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างกระดูก (osteogenesis)¹¹ และการทำงานของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal functions)¹² นอกจากนี้ยังพบว่าเลปตินมีบทบาทในการตั้งครรภ์โดยมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของโทรโฟบลาสต์ (trophoblast) กระตุ้นการสร้างฮอร์โมนและควบคุมการเติบโตและการพัฒนาของทารกในครรภ์¹³⁻¹⁵

เนื่องจากความสมดุลของเลปตินมีความสำคัญเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากระดับของเลปตินอยู่ในภาวะที่ไม่เหมาะสมแล้วจะทำให้มีความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน ถ้าระดับเลปตินต่ำกว่าปกติ ร่างกายมักติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเลปตินโดยกำเนิด (congenital leptin deficiency) มีแนวโน้มของการติดเชื้อได้ง่าย¹⁶ และหากระดับของเลปตินสูงกว่าปกติจนเกิดภาวะดื้อเลปติน จะส่งผลให้เกิดการควบคุมสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติได้เช่นกัน โดยอาจทำให้ติดเชื้อได้ง่ายหรืออาจมีการตอบสนองเกี่ยวกับการอักเสบผิดปกติ (abnormal inflammatory response)⁹

ในปัจจุบันมีการใช้เลปตินทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีภาวะพร่องเลปติน และมีการศึกษาในโรคอื่นๆ เช่น การใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีการฝ่อลีบของไขมัน (lipoatrophy) เป็นต้น¹⁷

อดิโปเนคติน (Adiponectin)

อดิโปเนคตินเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันที่มีความสำคัญอีกชนิดหนึ่ง แม้ว่าในปัจจุบันพบว่ามีการสร้างอดิโปเนคตินมาจากเซลล์อื่นๆ ได้ เช่น มีการสร้างจากไขกระดูก (bone marrow) เนื้อเยื่อทารกในครรภ์ (fetal tissue) เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocyte) เซลล์บุโพรงหลอดเลือดในตับ (hepatic endothelial cells) แต่แหล่งสำคัญที่ผลิตอดิโปเนคตินในผู้ใหญ่ก็คือเนื้อเยื่อไขมัน อดิโปเนคตินเป็นฮอร์โมนประเภทโปรตีน มีขนาด 30 kDa ประกอบด้วยกรดอะมิโน 244 ตัว อาจู้จักกันในชื่ออื่นคือ AdipoQ, adipocyte complement-related protein หรือ Acrp30, apM1 หรือ GBP-28 ฮอร์โมนชนิดนี้ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1995 อดิโปเนคตินในพลาสมาจะอยู่ในรูปของสารเชิงซ้อนมัลติเมอร์ (multimer complex) โดยมีการจับกันเองทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นเป็นไตรเมอร์ (trimer) เป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight) แต่ไตรเมอร์จะจับกันเป็นเฮกซะเมอร์ (hexamer) เป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลขนาดกลาง (middle molecular weight) หรือรวมกันเป็น 12-18 mers ซึ่งเป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลสูง (high molecular weight, HMW) ในคนปกติสามารถพบอดิโปเนคตินในพลาสมาปริมาณค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับฮอร์โมนชนิดอื่นๆ โดยพบประมาณ 5-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ($\mu\text{g/ml}$) ลักษณะของอดิโปเนคตินมีความแตกต่างกันระหว่างเพศหญิงและเพศชาย (sexual dimorphism) โดยระดับของอดิโปเนคตินในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย และมีสัดส่วนของอดิโปเนคตินชนิด HMW มากกว่า^{18, 19}

อดิโปเนคตินออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ โดยตัวรับของอดิโปเนคตินมีอยู่ 3 ชนิดได้แก่ ตัวรับอดิโปเนคติน 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) ตัวรับอดิโปเนคติน 2 (adiponectin receptor 2, AdipoR2) ตัวรับสองชนิดนี้เป็นตัวรับหลักที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกลูโคสและไขมัน ตัวรับ AdipoR1 พบที่กล้ามเนื้อโครงร่าง และตัวรับชนิด AdipoR2 พบได้ทั้งที่ตับ ตัวรับอีกชนิดหนึ่งเป็นตัวรับในกลุ่ม T-cadherin (T-Cad) เป็นตัวรับสำหรับอดิโปเนคตินในรูปเฮกซะเมอร์และรูปที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ปริมาณของตัวรับเหล่านี้จะมีความสัมพันธ์กับระดับของอินซูลิน^{20, 21}

แม้ว่าอดิโปเนคตินจะมีการคัดหลั่งจากเซลล์ไขมัน แต่พบว่าหากปริมาณไขมันในร่างกายลดลงปริมาณอดิโปเนคตินจะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการลดน้ำหนักจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับอดิโปเนคตินเพิ่มสูงขึ้น การใช้ยาในกลุ่มไทเอโซลิดินไดโอนทำให้ระดับอดิโปเนคตินเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอดิโปเนคตินที่สูงขึ้นมีผลลดความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพได้หลายประการ อดิโปเนคตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารอาหารโดยเฉพาะเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและกระบวนการแคแทบอลิซึมของกรดไขมัน โดยลดการนำกรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์ เพิ่มกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมันในตับและกล้ามเนื้อ อดิโปเนคตินมีความสำคัญในการเพิ่มความไวต่ออินซูลิน พบว่าในผู้ที่มีอดิโปเนคตินต่ำกว่าปกติจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติในกลุ่มอาการเมแทบอลิค (metabolic syndrome) และเบาหวาน (diabetes mellitus)^{22, 23}

อดิโพนีคตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการอักเสบ²⁴ ระดับของอดิโพนีคตินที่ลดลงจะส่งผลให้มีระดับ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบทั่วกาย (systemic inflammation marker) สูงขึ้น โดยระดับของ CRP นี้มีความสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและสัดส่วนของไขมันในร่างกายด้วย และยังมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่าอดิโพนีคตินมีผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด²⁵ โดยมีส่วนยับยั้งการแสดงออกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเช่น vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ selectin ซึ่งถูกกระตุ้นโดย TNF- α อดิโพนีคตินมีบทบาทในการเพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดการเกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) มีส่วนในการยับยั้งการทำงานของแมโครฟาจ (macrophage) และลดการสะสมของโฟมเซลล์ (foam cells) ลดระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะลิ่มเลือด (thrombi) และการแตกของ atherogenic plaques กล่าวโดยรวมคือระดับอดิโพนีคตินที่สูงขึ้นสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดต่างๆ โรคความดันโลหิตสูง รวมถึงความผิดปกติของหัวใจ การลดลงของอดิโพนีคตินในร่างกายมีความเชื่อมโยงกับโรคต่างๆ มากมาย เช่นโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)²⁶ โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)²⁷ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease)²⁸ ภาวะตับอักเสบไขมันมาก (steatohepatitis)⁵ ภาวะดีอินซูลิน²⁹ ภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver)³⁰ การลดลงของอดิโพนีคตินยังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารต่างๆ ที่มีความเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดภาวะท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)³¹ บทบาทของอดิโพนีคตินที่เป็นประโยชน์ ทั้งผลต่อเมแทบอลิซึม (metabolic effects) ผลต่อหลอดเลือด (vascular effects) และผลทั่วกาย (systemic effects) สรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลของอดิโพนีคตินที่เป็นประโยชน์ในลักษณะต่างๆ³²

| ผลทางเมแทบอลิซึม (Metabolic effects) | ผลทั่วกาย (Systemic effects) | ผลต่อหลอดเลือด (Vascular effects) |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> เพิ่มสัญญาณผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มกระบวนการ oxidation ของกรดไขมัน ลดปริมาณไขมันในกล้ามเนื้อ ลดปริมาณไขมันในตับ ลดการสร้างกลูโคสจากตับ ลดไตรกลีเซอไรด์และเพิ่ม HDL-C ลด Apo B ลด Lp(a) | <ul style="list-style-type: none"> ลด CRP ลด IL-6 ลด TNF-α ลดไฟบริโนเจน ลด PAI-I ลด ICAM-1, VCAM-1 และ p-selectin ลด Lp(a) | <ul style="list-style-type: none"> ลดการแสดงออกของ adhesion molecules ในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ลดการเกิด apoptosis ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ลดการสร้างชั้นบุโพรงหลอดเลือด ลดการแบ่งตัวเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ลดการทำลายไนตริกออกไซด์ • ลดการเปลี่ยนแมโครฟาจเป็น foam cells • เพิ่ม tissue PA |
|--|---|

คำย่อ: AMP = adenosine monophosphate; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; Apo B = apolipoprotein B; Lp (a) = lipoprotein a; CRP = C reactive protein; IL-6 = interleukin-6; TNF- α = tumor necrosis factor α ; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, ICAM = intercellular adhesion molecule; VCAM = vascular cell adhesion molecule; EC = endothelial cells; VSMC= vascular smooth muscle cells; PA = plasminogen activator

รีซิสทิน (Resistin)

รีซิสทินถูกค้นพบในปี ค.ศ. 2001 เป็นฮอร์โมนมีขนาด 12.5 kDa ประกอบด้วยกรดอะมิโน 108 ตัว ภายในโมเลกุลของรีซิสทินมีกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) เป็นส่วนประกอบจำนวนมาก ในหนูถีบจักรมีการสร้างรีซิสทินส่วนใหญ่ในเนื้อเยื่อไขมัน และพบในนมโตมได้สมอง ไฮโปทาลามัส ส่วนในหนูขาวพบการหลั่งรีซิสทินจากเนื้อเยื่อไขมัน ระบบทางเดินอาหาร ต่อมหมวกไต กล้ามเนื้อลาย ตับอ่อนและม้าม สำหรับในคนนั้นพบว่ามีความแตกต่างจากหนูถีบจักรเนื่องจากการหลั่งรีซิสทินจากเนื้อเยื่อไขมันในระดับต่ำ แต่จะพบมากในไขกระดูกเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่ออื่น³³ การคัดหลั่งของรีซิสทินขึ้นกับปริมาณไขมันสะสมในร่างกาย โดยพบว่า มีระดับรีซิสทินสูงขึ้นในผู้ที่เป็นโรคอ้วน

รีซิสทินชักนำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) เมื่อให้รีซิสทินในสัตว์ทดลองพบว่าทำให้เกิดความพร่องของการทนต่อกลูโคส (impaired glucose tolerance) ทำให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้น้อยลง ทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอพอพโทซิส (apoptosis) ของเซลล์ตับอ่อน ยับยั้งการการดึงน้ำตาลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและยับยั้งการนำน้ำตาลไปสังเคราะห์เป็นไกลโคเจน นอกจากนี้รีซิสทินยังกระตุ้นให้ตับผลิตน้ำตาลส่งออก (glucose output) ซึ่งมีผลลดกระบวนการสังเคราะห์ไกลโคเจน (glycogenesis) และเพิ่มกระบวนการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) ของเซลล์ตับ³³

บทบาทสำคัญอีกประการหนึ่งของรีซิสทินที่มีการศึกษากันมากคือ บทบาทเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ³³ พบว่าการแสดงออกของรีซิสทินมีเพิ่มมากขึ้นในขณะที่มีการเจริญของ monocyte-macrophage รีซิสทินมีผลชักนำให้มีการหลั่งของไซโตไคน์ (cytokine) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น TNF- α และ interleukin 12 (IL-12) แสดงให้เห็นว่ารีซิสทินมีบทบาทในกระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis disease) พบว่ารีซิสทินมีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบบริเวณข้อต่อต่างๆ ในผู้ป่วย เนื่องจากพบว่าภายในน้ำไขข้อ (synovial fluid) ของผู้ป่วย มีระดับของรีซิสทินเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของรีซิสทินในพลาสมา การแสดงออกของโรค

และสารหลังระยะเฉียบพลัน (acute phase reactant) แสดงให้เห็นว่ารีซิสตินอาจเป็นตัวกลางที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์^{33, 34}

รีซิสตินเป็นตัวกลาง ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเสียหายที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และมีคุณสมบัติที่สามารถกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ VCAM-1 และ ICAM-1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด และพบว่ามีผลทำให้มีการแบ่งตัวและการเคลื่อนที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และทำให้เกิดเป็นท่อสำหรับสร้างหลอดเลือดชั้นใหม่ สามารถทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งตัวได้ ลักษณะดังกล่าวแสดงถึงบทบาทของรีซิสตินในการทำให้เกิดการความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด³⁵⁻³⁸ อย่างไรก็ตามมีผลการศึกษาที่บางส่วนที่ยังขัดแย้งเกี่ยวกับบทบาทของรีซิสตินต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน^{39, 40}

โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นจึงมีการศึกษาบทบาทของรีซิสตินกับการเกิดมะเร็งด้วย เช่นมีการศึกษาในมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer)⁴¹ มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer)⁴² มะเร็งเต้านม (breast cancer)⁴³ พบว่ารีซิสตินมีคุณสมบัติบางประการที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งเช่น กระตุ้นการสร้างตัวรับปัจจัยกระตุ้นการเจริญของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ทำให้มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่มีความสำคัญต่อการเจริญของเนื้อเยื่อมะเร็งเป็นต้น

รีซิสตินนับเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการคิดค้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจากเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่หลากหลาย โดยเฉพาะบทบาทที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกลูโคสที่มีฤทธิ์ต้านการทำงานของอินซูลินและบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ปัจจุบันพบว่ายาที่ให้ผลการรักษาโรคบางชนิดที่มีใช้ในปัจจุบัน หลายชนิดมีผลต่อระดับของรีซิสตินและฮอร์โมนจากไขมันอื่นๆ ในพลาสมา เช่นยาในกลุ่ม TZDs⁴⁴⁻⁴⁷ มีผลลดระดับรีซิสตินทั้งในหนูถีบจักรและในคน และยังพบว่าสามารถลดการกร่อนของกระดูกในภาวะข้ออักเสบที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune arthritis) การศึกษายารักษาไขมันในเลือดสูงในกลุ่ม statin^{48, 49} มีผลทำให้ระดับของรีซิสตินลดลง ผลดีของยาเหล่านี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หรือผลลดการอักเสบในโรคข้อ อาจเป็นผลส่วนหนึ่งจากการที่ระดับของรีซิสตินลดลง ความผิดปกติต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์กับระดับของรีซิสตินและบทบาทของรีซิสตินในความผิดปกติดังกล่าวได้สรุปไว้ในตารางที่ 2

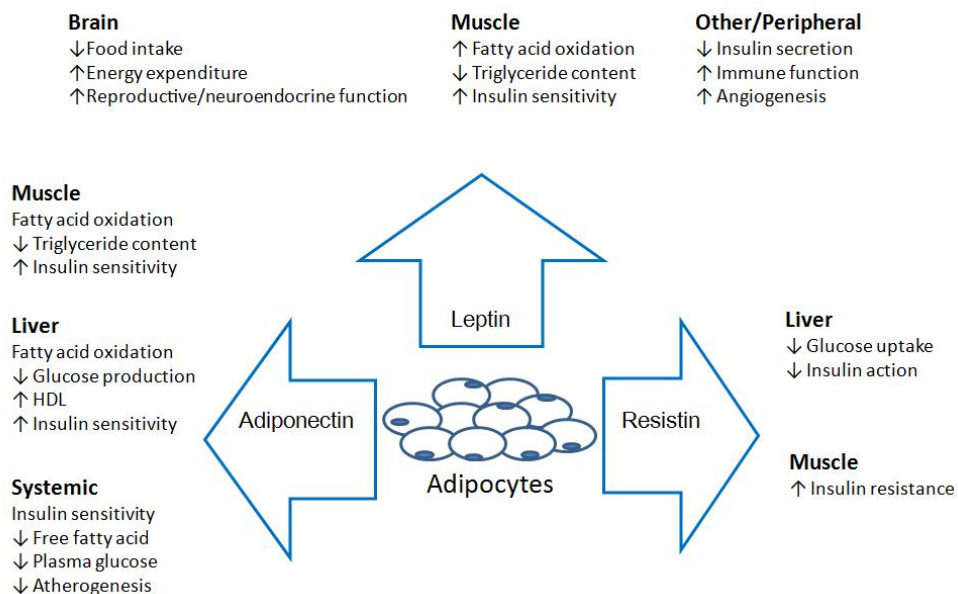
ตารางที่ 2 ความผิดปกติต่างๆ และบทบาทของรีซิสตินที่เกี่ยวข้อง

| ความผิดปกติ | บทบาทของรีซิสติน |
|---|---|
| การอักเสบ (inflammation) | กระตุ้นการทำงานของ NFκB, MAPK, PI3K เพิ่มระดับ TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12, MCP-1 |
| ภาวะดื้ออินซูลินและเบาหวาน (insulin resistance and diabetes mellitus) | ทำให้เกิดอพอพโทซิสของ B-cells, ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินในตับ เซลล์ไขมัน กล้ามเนื้อ |
| ภาวะท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines, VCAM-1, ICAM-1, |

| ความผิดปกติ | บทบาทของรีซิสทีน |
|---|---|
| (atherosclerosis) | VGFR, ET-1, เพิ่มการเกิด foam cells, เพิ่มระดับ MCP-1, MMPs |
| ภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วยที่ไม่ได้ดื่มแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver) | เพิ่มระดับ TNF- α , IL-6, MCP-1 ใน hepatic stellate cells และเพิ่มการสะสมไขมันในตับ |
| มะเร็ง (tumorigenesis) | เพิ่ม VEGFR และการเจริญของหลอดเลือด |
| โรครูมาติก (Rheumatic disease) | เพิ่มระดับ TNF- α , IL-6, IL-8, NF κ B activation ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรครูมาติก ทำให้มีเม็ดเลือดขาวแทรกใน synovial tissue |
| ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) | เพิ่มระดับ TNF- α , IL-6 เพิ่มการทำงานของ osteoclast |
| การอักเสบในระบบทางเดินอาหาร | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines, RELM- β ในผู้ป่วย Crohn's disease และ ulcerative colitis. |
| โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines |
| โรคหอบหืด (bronchial asthma) | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines |

คำย่อ : TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; MCP, monocyte chemoattractant protein; ET-1, endothelium derived vasoactive factor; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule; ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1; MMPs, matrix metalloproteinases; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; RELMs, resistin-like molecules

เลปติน อติโพเนคตินและรีซิสทีน นอกจากจะเป็นฮอร์โมนที่มีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันเหมือนกันแล้ว ยังมีความสัมพันธ์กันโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมและการใช้พลังงานของร่างกาย บทบาทและความสัมพันธ์ของฮอร์โมนทั้งสามชนิดสรุปไว้ตามรูปที่ 1



รูปที่ 1: ความสัมพันธ์ระหว่างเลปติน อดิโปเนคตินและรีซีสติน และบทบาทสำคัญของฮอริโมนทั้งสามชนิด เครื่องหมาย ↑= เพิ่ม และ ↓= ลด (ดัดแปลงจาก Zavalza-Gomez et al. 2008)⁵⁰

สรุป

ปัญหาเกี่ยวกับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเป็นปัญหาสุขภาพที่พบเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน การมีน้ำหนักเกินและโรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ อีกจำนวนมาก เช่น เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคข้อ และความผิดปกติที่เกี่ยวกับการอักเสบต่างๆ สารหลังจากไขมันมีหลายชนิดมีความเกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัว แต่ละชนิดมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพในลักษณะต่างๆ กัน นอกจากฮอริโมนสำคัญที่พบว่ามีโครงสร้างจากไขมันที่กล่าวถึงในที่นี้แล้ว ยังมีสารคัดหลั่งจากไขมันอีกมากมายหลายชนิดที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพต่างๆ และมีแนวโน้มที่จะพัฒนาและนำเอาความรู้ที่เกี่ยวข้องมาประยุกต์ใช้จริง นอกจากนี้ปัจจุบันมีการใช้ชื่อของผลิตภัณฑ์ป้องกันชื่อของฮอริโมนจากไขมันบางชนิด และอาจก่อให้เกิดความเข้าใจผิดแก่ผู้ซื้อ จึงจำเป็นที่เภสัชกรต้องติดตามข่าวสารต่างๆ เกี่ยวกับสารคัดหลั่งจากไขมันอยู่เสมอ เพื่อการให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่ผู้บริโภคหรือผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Tao H, Aakula S, Abumrad NN, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression and function of very-low-density lipoprotein receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E68-79.
2. Vazquez-Vela ME, Torres N & Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-728.
3. Gualillo O, Eiras S, Lago F, et al. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67: 2433-2441.
4. Singh M, Bedi US, Singh PP, et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2010; 140: 266-271.
5. Kamada Y, Takehara T & Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008; 43: 811-822.
6. Unger RH, Zhou YT & Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2327-2332.
7. Haddad N, Howland R, Baroody G, et al. The modulatory effect of leptin on the overall insulin production in ex-vivo normal rat pancreas. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 157-162.
8. Liu Y, Zhong Y, Pei J, et al. Inhibitory effect of leptin on growth hormone secretion of GH3 cells: involvement of cell proliferation, apoptosis and intracellular free Ca²⁺. *Cytokine* 2009; 46: 245-250.
9. Matarese G, Moschos S & Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-3142.
10. Lin J & Yan G. [Roles of leptin-mediated intracellular signaling pathways on wound healing]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007; 21: 1254-1258.
11. Zofkova I. [Relationships of hormones of adipose tissue and ghrelin to bone metabolism]. *Vnitr Lek* 2009; 55: 560-564.
12. Guilmeau S, Buyse M & Bado A. Gastric leptin: a new manager of gastrointestinal function. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 561-566.
13. Perez-Perez A, Maymo J, Gambino Y, et al. Leptin stimulates protein synthesis-activating translation machinery in human trophoblastic cells. *Biol Reprod* 2009; 81: 826-832.

14. Maymo JL, Perez AP, Gambino Y, et al. Review: Leptin gene expression in the placenta--regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2: S146-153.
15. Henson MC & Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006; 74: 218-229.
16. Ozata M, Ozdemir IC & Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-3695.
17. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31: 377-393.
18. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
19. Fujimatsu D, Kotooka N, Inoue T, et al. Association between high molecular weight adiponectin levels and metabolic parameters. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 553-559.
20. Fang X & Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 798-801.
21. Bonnard C, Durand A, Vidal H, et al. Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice. *Diabetes Metab* 2008; 34: 52-61.
22. Hara K, Yamauchi T & Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 136-140.
23. Vasseur F, Meyre D & Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-12.
24. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, et al. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with the relative change in body mass index between childhood and adulthood. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 328-331.
25. Juge-Aubry CE, Henrichot E & Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547-566.

26. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 10.
27. Marousi S, Theodorou G, Karakantza M, et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 277-284.
28. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3357-3364.
29. Ziemke F & Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 258S-261S.
30. Trujillo ME & Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167-175.
31. Parul SS, Mazumder M, Debnath BC, et al. Serum adiponectin in patients with coronary heart disease. *Mymensingh Med J* 2011; 20: 78-82.
32. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clin Cornerstone* 2008; 9: 32-38; discussion 39-40.
33. Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-170.
34. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-463.
35. Chu S, Ding W, Li K, et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2008; 72: 1249-1253.
36. Mahadik SR, Deo SS & Mehtalia SD. Association of adiposity, inflammation and atherosclerosis: the role of adipocytokines and CRP in Asian Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 121-128.
37. Guzik TJ, Mangalat D & Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-528.
38. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.

39. Wildman RP, Mancuso P, Wang C, et al. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to cardiovascular disease risk factors in women at midlife: longitudinal associations. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 740-748.
40. Rho YH, Chung CP, Solus JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1259-1264.
41. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44: 685-690.
42. Wagsater D, Mumtaz M, Lofgren S, et al. Resistin in human colorectal cancer: increased expression independently of resistin promoter -420C > G genotype. *Cancer Invest* 2008; 26: 1008-1014.
43. Sun CA, Wu MH, Chu CH, et al. Adipocytokine resistin and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010.
44. Nam JS, Nam JY, Yoo JS, et al. The effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and mid-thigh low-density muscle in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27: 30-36.
45. Miyazaki Y & DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1204-1211.
46. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Al-Rubeaan K, et al. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 20.
47. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6098-6106.
48. Shyu KG, Chua SK, Wang BW, et al. Mechanism of inhibitory effect of atorvastatin on resistin expression induced by tumor necrosis factor-alpha in macrophages. *J Biomed Sci* 2009; 16: 50.
49. Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 87-93.
50. Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, et al. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 8-15.

คำถาม

- ข้อใดเป็นลักษณะของเนื้อเยื่อไขมันชนิดขาว
 - เก็บไขมันในลักษณะ multiple droplet ในเซลล์
 - ใช้เป็นแหล่งความร้อนในขณะเป็นทารก
 - อาศัย glycerol phosphate pathway ในการสังเคราะห์ไขมัน
 - มีกระบวนการ lipid oxidation เกี่ยวข้องกับ PPAR γ
 - เซลล์มีขนาดเล็กกว่าเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล
- ตัวรับชนิดใดมีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาพรีอติโพไซต์
 - Ob-Re
 - PPAR α
 - PPAR β
 - PPAR γ
 - AdipoR-1
- ตัวรับของเลปตินชนิดใดในไฮโปทาลามัส (hypothalamus) มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเลปติน
 - Ob-Ra
 - Ob-Rb
 - VEGFR
 - PPAR- γ
 - AdipoR-1
- ข้อใดผิดเกี่ยวกับเลปติน
 - ระดับเลปตินที่ต่ำมีผลเสียต่อระบบภูมิคุ้มกัน
 - การมีเลปตินระดับสูงทำให้ร่างกายมีระบบภูมิคุ้มกันที่ดี
 - เลปตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบต่อมไร้ท่ออื่นๆ
 - เลปตินสามารถอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นโดยจับกับตัวรับ Ob-Re
 - เลปตินมีบทบาทต่อระดับของ pro-inflammatory cytokine

5. ข้อใดเป็นลักษณะของเลปติน
 - 1) คนอ้วนมีระดับเลปตินที่ต่ำกว่าคนผอม
 - 2) พบการสร้างชัดเจนในพรีอติโพไซต์
 - 3) เลปตินทำให้มีการสะสมของไขมันในตับ
 - 4) ความอยากอาหารของคนอ้วนจะลดลงเนื่องจากมีเลปตินสูง
 - 5) เลปตินมีบทบาทเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายผ่าน PPAR α

6. ข้อใดผิดเกี่ยวกับอติโพเนคติน
 - 1) หมายถึง adipocyte complement-related protein
 - 2) มีการจับตัวกันเป็นรูป multimer
 - 3) เป็นฮอร์โมนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง
 - 4) เพศชายมีอติโพเนคตินชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูงมากกว่าเพศหญิง
 - 5) ระดับของอติโพเนคตินในเลือดจะมีค่ามากในคนผอม

7. ข้อใดเป็นผลที่เกิดจากบทบาทของอติโพเนคติน
 - 1) เพิ่ม ICAM-1 และ VCAM-1
 - 2) ลดการสร้างและเพิ่มการสลายในตริกออกไซด์
 - 3) ลดการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด
 - 4) กระตุ้นการทำงานของ macrophage
 - 5) ทำให้มีระดับ C-reactive protein เพิ่มขึ้น

8. ข้อใดเป็นบทบาทเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของอติโพเนคติน
 - 1) เพิ่มกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมัน
 - 2) เพิ่ม glucose output จากตับ
 - 3) เพิ่มไตรกลีเซอไรด์
 - 4) เพิ่มการสะสมไขมันในกล้ามเนื้อ
 - 5) เพิ่มการสะสมไขมันในตับ

9. ข้อใดเป็นลักษณะของรีซีสติน
 - 1) ในคนมีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันมากกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ
 - 2) จัดเป็นฮอร์โมนในกลุ่มที่ละลายได้ดีในไขมัน (lipid soluble hormone)
 - 3) ในคนอ้วนมีระดับสูงขึ้นกว่าคนปกติ
 - 4) ต้องจับกับโปรตีนในเลือดเพื่อขนส่งไปยังอวัยวะเป้าหมาย
 - 5) ตัวรับของรีซีสตินอยู่ภายในเซลล์เป้าหมาย

10. ข้อใดไม่ใช่บทบาทของรีซิทิน

- 1) เกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของกลูโคส
- 2) เกี่ยวข้องกับการเจริญของ monocyte-macrophage
- 3) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokine
- 4) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ glucose output จากเซลล์ตับ
- 5) ยับยั้งความอยากอาหาร