

โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และสารอะดีโปไคน์

กาญจนา สุริยะพรหม*

เขาวลัทธิ พิทยานอก*

บทคัดย่อ : โรคเบาหวานชนิดที่พบบ่อยและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทย คือ โรคเบาหวานชนิดที่ไม่พึ่งอินซูลินหรือโรคเบาหวานชนิดที่ ๒. ภาวะอ้วนเกิน (obesity) เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดนี้. เซลล์ไขมันสร้างสารอะดีโปไคน์หลายชนิด ซึ่งเป็นตัวช่วยรักษาสมดุลของเซลล์และมีความสัมพันธ์กับกระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต รวมถึงการทำงานของอินซูลิน. อะดีโปเนคตินและวิสฟาทินเป็นอะดีโปไคน์ที่มีฤทธิ์เสริมการทำงานของอินซูลิน. ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ มีระดับอะดีโปเนคตินในกระแสเลือดลดลง ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน ขณะที่ TNF- α มีฤทธิ์ทำให้การส่งสัญญาณของอินซูลินบกพร่อง. อย่างไรก็ตามบทบาทของ อะดีโปเนคติน, TNF- α และวิสฟาทิน ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ยังจะต้องทำการศึกษาและวิจัยเพิ่มเติมต่อไป.

คำสำคัญ : โรคเบาหวานชนิดที่ ๒, อะดีโปไคน์, ภาวะดื้ออินซูลิน

บทนำ

ปัจจุบันโรคเบาหวาน กำลังเป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลกและมีแนวโน้มของการป่วย และเสียชีวิตด้วยโรคนี้ในอัตราสูงขึ้น ใน พ.ศ. ๒๕๔๓ ได้มีการประมาณการความชุกของการเกิดโรคเบาหวานทั่วโลกว่ามีประมาณ ๑๗๑ ล้านคนและจะเพิ่มเป็น ๓๖๖ ล้านคนในปี ๒๕๗๓. ประชากรในประเทศกำลังพัฒนาส่วนมากเป็นโรคเบาหวานมีช่วงอายุ ๔๕-๖๔ ปี ขณะที่ประชากรในประเทศที่พัฒนาแล้วเป็นโรคนี้เมื่ออายุมากกว่า ๖๔ ปี^๑. ในประเทศไทย โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ใหญ่คือประมาณร้อยละ ๔-๖ ของประชากรทั่วไป และพบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย ในสัดส่วน ๒ ต่อ ๑ และผู้ที่มีอายุ ๖๐ ปีขึ้นไปมีอัตราป่วยสูงที่สุดคือมีประมาณร้อยละ ๔๕.๕^๒.

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ซึ่งมีการนำน้ำตาลกลูโคสไปใช้น้อยกว่าปกติทำให้เกิดภาวะเลือดมีน้ำตาลกลูโคสสูงเกิน (hyperglycemia) ซึ่งอาจเนื่องจากร่างกายผลิตอินซูลินไม่เพียงพอ, ความบกพร่องในการหลั่งอินซูลิน หรือความบกพร่องในการทำงานของอินซูลิน. ดับเบิลเป็นอวัยวะที่สร้างสารจำเป็นต่อร่างกายหลายชนิด รวมทั้งกลูคาгонและอินซูลิน. ฮอร์โมน ๒ ชนิดนี้เกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของร่างกาย. กลูคาгонผลิตจากกลุ่มเซลล์อัลฟาในตับอ่อน มีหน้าที่กระตุ้นการสร้างกลูโคสในตับโดยผ่านกระบวนการสลายกลัยโคเจน และกระบวนการสร้างกลูโคสจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตได้แก่ กรดอะมิโนและกลัยเซอรอล เป็นต้น. อินซูลินผลิตจากกลุ่มเซลล์เบต้าในตับอ่อน มีหน้าที่เกี่ยวกับการเผาผลาญกลูโคสมาใช้

*คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต อ.เมือง จ.ปทุมธานี

เป็นพลังงาน, การกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าไปไว้ในเซลล์ต่างๆ, ส่งเสริมการเปลี่ยนกลูโคสให้เป็นกลัยโคเจนหรือไขมันเพื่อเก็บสะสมไว้, ยับยั้งการผลิตกลูโคสโดยตับ, และกระตุ้นการสร้างโปรตีน เป็นต้น^๖ หรืออาจกล่าวได้ว่าอินซูลินเป็นฮอร์โมนที่ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด.

ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานจะมีระดับกลูโคสในเลือดสูงเป็นเวลานาน ซึ่งอาจส่งผลให้อวัยวะต่างๆ ถูกทำลายหรือสูญเสียหน้าที่ไป และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา เช่น ภาวะไตล้มเหลวเรื้อรัง, โรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการที่หลอดเลือดเลี้ยงหัวใจตีบ, โรคหลอดเลือดปลายมือปลายเท้าอุดตัน.

การตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวานทำได้โดยการตรวจระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหารนาน ๘ ชั่วโมง (fasting plasma glucose). ผู้ป่วยเบาหวานจะมีกลูโคสในพลาสมาเท่ากับหรือมากกว่า ๑๒๖ มก./ดล. อย่างน้อย ๒ ครั้งในวันที่แตกต่างกัน หรือระดับน้ำตาลในพลาสมาที่ไม่เจาะจงเวลาเท่ากับ ๒๐๐ มก./ดล. ขึ้นไป ร่วมกับมีอาการของโรคเบาหวาน เช่น บัสสาวะบ่อยและมาก, กระหายน้ำบ่อย, น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่มีสาเหตุ. หมายเหตุ ระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหาร ๑๒๖ มก./ดล. เทียบได้กับระดับน้ำตาลจากเลือดครบที่เจาะจากหลอดเลือดดำ หรือจากหลอดเลือดฝอยปลายนิ้ว ๑๔๐ มก./ดล. ในขณะที่ผู้ที่มิระดับน้ำตาลในเลือดบกพร่องจะมีระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหาร ๑๑๐ ถึง ๑๒๕ มก./ดล. คนปกติมีน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหารน้อยกว่า ๑๑๐ มก./ดล.

โรคเบาหวานที่พบโดยทั่วไปมี ๒ ชนิดหลักคือ โรคเบาหวานชนิดที่ ๑ เป็นโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน (insulin-dependent diabetes mellitus; IDDM) เกิดจากกลุ่มเซลล์เบต้าในตับอ่อนถูกทำลาย จึงสร้างอินซูลินได้น้อย หรือไม่ได้เลย ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะไร้อินซูลินอย่างสมบูรณ์. โรคเบาหวานชนิดนี้ส่วนมากพบในเด็กหรือวัยรุ่น และมักจะพบบ่อยเนื่องจากมีการเผาผลาญไขมันเพื่อมาใช้เป็นพลังงานทดแทนน้ำตาลทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีภาวะคั่งสารคีโตน (ketosis) ร่วมด้วย. คีโตนเป็นสารที่ได้จากกระบวนการสลายไขมันและเป็นสารพิษต่อระบบประสาท ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องรับการรักษาโดยฉีดอินซูลิน.

โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ เป็นโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน (non-insulin-dependent diabetes mellitus; NIDDM) มีลักษณะเด่นคือร่างกายไม่ตอบสนองต่ออินซูลินหรือมีภาวะดื้ออินซูลิน ถึงแม้ว่าเซลล์ตับอ่อนของผู้ป่วยยังสามารถผลิตอินซูลิน^๗. โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ มักพบในวัยกลางคน หรือสูงอายุ แต่ในปัจจุบันพบอุบัติการณ์โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ในเด็กเพิ่มขึ้น^๘. โรคเบาหวานชนิดนี้จะตรวจไม่พบในระยะแรกของโรค ผู้ป่วยมีระดับอินซูลิน ปกติหรือสูงก็ได้.

ในประเทศไทย โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ เป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อย และผู้ป่วยมีความเสี่ยงการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นประมาณ ๓-๕ เท่า^๙. อย่างไรก็ตาม กลไกที่เกี่ยวกับการเกิดพยาธิสภาพนี้ยังจะต้องศึกษาต่อไป. สำหรับยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ มีหลายชนิด เช่นยาในกลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) มีฤทธิ์กระตุ้นกระบวนการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ ลดภาวะดื้ออินซูลิน และช่วยฟื้นฟูกลุ่มเซลล์เบต้าในตับอ่อน^{๑๐}. ยา metformin มีฤทธิ์ช่วยให้เซลล์มีความไวต่ออินซูลิน ช่วยเพิ่มการนำน้ำตาลเข้าเซลล์ โดยรวมแล้วยาในกลุ่ม thiazolidinediones และยา metformin ช่วยทำให้การควบคุมน้ำตาลในเลือดดีขึ้น และลดภาวะดื้ออินซูลิน. อย่างไรก็ตาม ยาทั้ง ๒ ชนิดนี้มีกลไกงานในการทำงานต่างกัน^{๑๑}. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ ๒ จะเพิ่มขึ้นในคนอ้วน, คนสูงอายุ, ผู้ที่มีไขมันไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด, ผู้ที่มีประวัติทางครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน^{๑๒}, และผู้ที่ไม่ออกกำลังกายมีความเสี่ยงโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ เพิ่มขึ้น ๒-๔ เท่า โดยการออกกำลังกายมีความสัมพันธ์ในทางตรงกันข้ามกับการเกิดโรคเบาหวาน^{๑๐-๑๒}. ในผู้ที่ไม่ออกกำลังกายพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมีโอกาสที่จะพัฒนาจากระดับน้ำตาลปกติในพลาสมาหลังอดอาหาร ไปสู่ภาวะน้ำตาลในเลือดบกพร่อง และกลายเป็นโรคเบาหวานได้^{๑๓}. การทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อไขมัน และภาวะอ้วนมีส่วนสำคัญในการเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒. ภาวะอ้วนเกินสัมพันธ์กับการขยายขนาดของเซลล์ไขมันซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลิน^{๑๔}. การลดน้ำหนัก และ/หรือ การลดระดับกลูโคสในเลือดด้วยยาจะทำให้ภาวะดื้ออินซูลินลดลง^{๑๕}. ภาวะอ้วนเกินและ

ภาวะดื้ออินซูลินในประชากรไทย ถือว่าเป็นลักษณะเด่นที่ทำให้เกิดความทนต่อน้ำตาลกลูโคสของร่างกายบกพร่อง^{๕๕}. การที่เซลล์ต่างๆ ลดความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินลง อาจเนื่องจากผลของการสะสมไขมันมากอยู่ภายในเซลล์ ทำให้กระบวนการส่งสัญญาณของอินซูลิน (lipotoxicity) หรือความผิดปกติที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของระดับกรดไขมันอิสระ และความไม่สมดุลของอะดิพอกินซินชนิดต่างๆ ที่หลั่งมาจากเซลล์ไขมัน^{๖๖,๖๗}.

เซลล์ไขมัน

เซลล์ไขมัน (adipocyte) ทำหน้าที่สะสมพลังงานส่วนเกิน โดยเก็บไว้ในรูปไขมันไตรกลีเซอไรด์. นอกจากนี้เซลล์ไขมันยังสามารถหลั่งอะดิพอกินซิน ซึ่งเป็นโปรตีนหลายชนิดเช่น อะดิพอกินซิน, tumor necrosis factor- α (TNF- α , วิสฟาทีน. อะดิพอกินซินเหล่านี้ทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลต่างๆ ของร่างกายให้อยู่ในสภาวะปกติ^{๖๘}. เซลล์ไขมันสามารถเปลี่ยนแปลงขนาดได้ อย่างไรก็ตามการที่เซลล์ไขมันสามารถเพิ่มจำนวน และขยายขนาดขึ้นได้นี้ อาจทำให้การรักษาสมดุลต่างๆ ของเซลล์ และรูปแบบของการหลั่งอะดิพอกินซินชนิดต่างๆ เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเทียบกับเซลล์ไขมันที่มีขนาดปกติ^{๖๙} ซึ่งสามารถนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วนเกิน^{๗๐}. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ มีมากถึงร้อยละ ๘๐ ที่เป็นคนอ้วน ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่อ้วน จะพบว่าการกระจายตัวของไขมันเพิ่มขึ้นบริเวณหน้าท้อง^{๗๑}. เซลล์ไขมันของผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ ๒ จะดื้อต่ออินซูลิน^{๗๒}. การศึกษาหน้าที่ของอะดิพอกินซินชนิดต่างๆ พบว่าอาจมีผลทำให้ร่างกายไวต่ออินซูลินลดลง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒. ในบทความนี้จะกล่าวถึงอะดิพอกินซินเพียง ๓ ชนิด คือ อะดิพอกินซิน, tumor necrosis factor - α และ วิสฟาทีน.

อะดิพอกินซิน เป็นสารโปรตีนสร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน โดยยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีนอยู่บนโครโมโซม 3q27^{๗๓} ซึ่งเป็นบริเวณเดียวกับตำแหน่งที่เกิดความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒^{๗๔}. อะดิพอกินซิน ประกอบด้วยกรดอะมิโน ๒๔๗ ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ ๓๕ กิโลดาลตัน มีความเข้มข้นในซีรัมประมาณ ๕ มก./มล.^{๗๕} หรือมีอยู่ประมาณร้อยละ ๐.๐๑ ของโปรตีนทั้งหมดในกระแสเลือด.

อะดิพอกินซินทำหน้าที่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของกลูโคส และไขมัน ในเซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อลาย และเซลล์ไขมัน^{๗๖} มีคุณสมบัติคล้ายกับสารก่อความไวต่ออินซูลิน (insulin-sensitizing agent), ลดการผลิตกลูโคส และกระตุ้นการทำงานของอินซูลินที่ตับ^{๗๗}. จากการทดสอบในหลอดทดลองพบว่า เซลล์กล้ามเนื้อที่มีการใส่อะดิพอกินซินลงไป จะช่วยกระตุ้นกระบวนการ β -oxidation ในการสลายกรดไขมันและกระบวนการนำกลูโคสเข้าเซลล์. ในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานเมื่อได้รับการรักษาด้วยอะดิพอกินซิน อวัยวะต่างๆ มีการตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น ช่วยนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้มากขึ้น^{๗๘} ลดกระบวนการสร้างกลูโคสจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรตที่ตับ และการสะสมไตรกลีเซอไรด์ที่กล้ามเนื้อลาย เนื่องจากเกิดกระบวนการ β oxidation เพิ่มขึ้น^{๗๙,๘๐}. กลไกของการออกฤทธิ์อีกวิธีหนึ่งของอะดิพอกินซินอาจผ่านทางกระตุ้นของ 5-AMP-activated protein kinase (AMPK). การศึกษาโดยใช้เซลล์ตับ H4IIE cells พบว่า อะดิพอกินซินสามารถลดการผลิตกลูโคสโดยการยับยั้งการสร้างกลูโคสจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต ผ่านทางการลดการทำหน้าที่ของเอนไซม์ glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) และ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK). นอกจากนี้ผู้วิจัยยังชี้ให้เห็นว่า อะดิพอกินซินมีความสามารถควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมในภาวะไวอินซูลินได้^{๘๑} นอกจากนี้อะดิพอกินซินยังสามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบ, ยับยั้งการผลิต TNF- α จากเซลล์แมโครฟาจ^{๘๒} และมีสมบัติเป็นสารต้านการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ^{๘๓} เช่น อะดิพอกินซินสามารถยับยั้งการแปรรูปร่างเซลล์แมโครฟาจที่จะไปเป็นเซลล์ฟอง (foam cell) เมื่อมีไขมันสะสมภายในเซลล์^{๘๔} และลดกระบวนการกลืนกินของเซลล์^{๘๕}. การศึกษาด้วย rosiglitazone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม thiazolidinediones พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่ได้รับยาจะมีระดับอะดิพอกินซินในพลาสมาเพิ่มขึ้น ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ระดับอะดิพอกินซินในพลาสมาไม่เปลี่ยนแปลง ผู้วิจัยสรุปว่ายา rosiglitazone มีผลช่วยให้ระดับอะดิพอกินซินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ดีขึ้น^{๘๖,๘๗}. การศึกษาในคนอ้วนพบว่ามีระดับอะดิพอกินซินต่ำถึงแม้ว่าจะมีมวลของเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มมากขึ้น^{๘๘}. เพศหญิงมีระดับอะดิพอกินซินสูงกว่าในเพศชาย^{๘๙} การศึกษาใน

ผู้ชายชาวอเมริกันที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการเพิ่มขึ้นของอะดิพอกิตินสัมพันธ์กับการลดลงของดัชนีมวลกายและไขมันไตรกลีเซอไรด์^{๓๖}. ในคนอ้วนเกินมีระดับอะดิพอกิตินลดลงสัมพันธ์กับการลดความไวของร่างกายในการตอบสนองต่ออินซูลิน^{๓๗} ซึ่งผลการศึกษานี้คล้ายกับของ Weyer และคณะ ที่ศึกษาในชาวคอเคเซียนและชาวอินเดีย ที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะอ้วนเกินพบว่าระดับของอะดิพอกิตินในพลาสมาลดลง และสัมพันธ์กับการดื้ออินซูลิน^{๓๘}. การศึกษาในชาวญี่ปุ่น ชาวเยอรมัน และชาวเกาหลี พบว่าระดับของ อะดิพอกิตินในพลาสมาของคนที่เบาหวานชนิดที่ 2 ต่ำกว่าในคนปกติ^{๓๙-๔๐}. หนึ่งวิทย์หมดระดูที่เป็นโรคเบาหวานพบว่าระดับอะดิพอกิตินต่ำกว่าในกลุ่มคนปกติ^{๔๑}. รังสรรค์และคณะ^{๔๒} ศึกษาระดับอะดิพอกิตินในคนไทยพบว่า ผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนมีระดับอะดิพอกิตินต่ำกว่าคนปกติ. ชัยลักษณ์กิตและคณะพบว่า ระดับอะดิพอกิตินในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์ตรงกันข้ามกับการสูญเสียการทำงานของเซลล์เบต้า ซึ่งน่าจะนำไปสู่ภาวะดื้ออินซูลินตามมา^{๔๓}. มีผู้แนะนำว่าบุคคลที่มีระดับอะดิพอกิตินต่ำในเลือดจะมีโอกาสพัฒนาไปสู่การเป็นโรคเบาหวานได้บ่อยกว่าผู้ที่มีระดับอะดิพอกิตินในเลือดสูง^{๔๐,๔๓}. นอกจากนี้การลดน้ำหนักและการรักษาด้วยยา thiazolidinediones จะช่วยเพิ่มระดับอะดิพอกิตินในเลือดและการแสดงออกของหน่วยพันธุกรรมในเนื้อเยื่อไขมัน^{๔๔}.

Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)

TNF- α เป็นโปรตีนขนาด ๑๗ กิโลดาลตัน สร้างจากเซลล์ไขมัน. ปริมาณของ TNF- α จะเพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อไขมันของคนอ้วน และ ระดับ TNF- α ที่สูงขึ้นสามารถลดระดับการแสดงออกของหน่วยพันธุกรรมที่สร้างอะดิพอกิตินในเซลล์ไขมัน^{๔๕}. Pittas และคณะ^{๔๖} พบว่า ฤทธิ์ของ TNF- α จะทำให้เซลล์ต่างๆ เพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน รวมทั้งเพิ่มการหลั่งกรดไขมันจากเซลล์ไขมัน. ลดการสร้างอะดิพอกิตินและทำให้การส่งสัญญาณของอินซูลินบกพร่อง. ทั้งนี้เนื่องจาก TNF- α ไปยับยั้ง tyrosine phosphorylation ที่ตัวรับอินซูลินใน B-chain และที่ insulin receptor substrate-1 (IRS-1)^{๔๗}. Hotamisligil และคณะ^{๔๘} ยังชี้ให้เห็นว่า TNF- α น่าจะ

มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของเซลล์ในกรณีนี้ เซลล์ไม่ตอบสนองต่ออินซูลิน โดยระดับของ TNF- α mRNA ในเนื้อเยื่อที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดมีอินซูลินสูงเกิน. ความอ้วนมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการผลิต TNF- α ในเนื้อเยื่อไขมัน^{๔๙}. การลดน้ำหนักสามารถช่วยลดระดับ TNF- α รวมทั้งช่วยให้เซลล์มีความไวต่ออินซูลินมากขึ้น^{๕๐}. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กับระดับ TNF- α พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับ TNF- α สูงมากกว่าคนปกติ และระดับ TNF- α มีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับดัชนีมวลกาย กับระดับน้ำตาลและระดับไตรกลีเซอไรด์^{๕๑,๕๒}. การศึกษา rosiglitazone ซึ่งเป็นยารักษาผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่ม thiazolidinediones พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามาแล้ว ๑๒ สัปดาห์จะมีระดับ TNF- α ในพลาสมาลดลง ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา เมทฟอร์มิน มีระดับ TNF- α ในพลาสมาไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา^๕. การศึกษาในหนูอ้วนพบว่า ถ้ามีการทำลายฤทธิ์ของ TNF- α จะทำให้ภาวะดื้ออินซูลินลดลง และเพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้มากขึ้น^{๕๔} แต่เมื่อศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่พบการเปลี่ยนแปลง^{๕๓}. อย่างไรก็ตาม หน้าที่ของ TNF- α ที่เกี่ยวกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน ยังจะต้องทำการศึกษาต่อไป.

วิสฟาทีน

วิสฟาทีนเป็นอะดิพอไคน์ที่เพิ่งค้นพบโดย Fukuhara และคณะ^{๕๕} ว่าผลิตโดยเซลล์ไขมัน มีหน้าที่คล้ายกับอินซูลิน และมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในหนูด้วย. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับวิสฟาทีนสูงกว่าในคนปกติ^{๕๕,๕๖} และระดับวิสฟาทีนมีความสัมพันธ์โดยตรงกับสัดส่วนเอวต่อสะโพกหรือกับระดับอินซูลิน แต่มีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับอะดิพอกิติน^{๓๔,๕๖}. Hammarsteat และคณะ^{๕๗} พบว่าระดับ mRNA ของวิสฟาทีนในเนื้อเยื่อไขมันมีระดับสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเทียบกับคนปกติ แต่นักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่ง^{๕๘} กลับไม่พบความแตกต่างของระดับวิสฟาทีนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กับในคนสุขภาพปกติ; และไม่พบความสัมพันธ์ของระดับวิสฟาทีนกับกลูโคสและความไวต่ออินซูลิน^{๕๕,๕๙}. เนื่องจากวิสฟาทีนสามารถจับและกระตุ้นตัวรับอินซูลินได้ส่งผลให้ทำงานคล้ายกับอินซูลิน^{๕๔}. อย่างไร

ก็ตามกลไกการทำงานการทำงานของวิสาทิและคความสัพันธั
กับโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ยังต้องศึษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้
องคความรูัที่สมบูรณัต่อไป.

บทสรุป

โรคเบาหวานเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิสมของคาร์โบไฮเดรต โดยมีการนำกลูโคสไปใช้น้อยกว่าปรกติ ทำให้เกิดภาวะเลือดมีกลูโคสมากเกินไป ซึ่งส่วนมากผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ จะมีภาวะอ้วนเกินและดื้ออินสุลิน. เซลล์ไขมันสามารถผลิตอะดิโพไคโน์ชนิดต่างๆ ได้แก่ อะดิโพเนคติน, TNF- α และวิสาทิ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิสมของคาร์โบไฮเดรตและการทำงานของอินสุลิน. อะดิโพเนคตินและวิสาทิเป็นอะดิโพไคโน์ที่มีฤทธิ์เสริมการทำงานของอินสุลิน ในขณะที่ TNF- α มีฤทธิ์ทำให้การตอบสนองต่ออินสุลินบกพร่อง. ในปัจจุบันนี้ได้มีความพยายามศึษาเชื่อมโยงระหว่างอะดิโพไคโน์ชนิดต่างๆ กับภาวะอ้วนเกินและโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่ดื้ออินสุลิน แต่ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการทำงานของอะดิโพไคโน์ชนิดต่างๆ และการเกิดโรคเบาหวานยังไม่สมบูรณั จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีกมาก.

เอกสารอ้างอิง

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
- วนัสสนันท์ รุจิวิพพัฒน. รายงานการเฝ้าระวังโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และหัวใจขาดเลือด ปี ๒๕๔๘ กลุ่มงานระบาดวิทยาโรคไม่ติดต่อ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; ๒๕๔๘.
- Sacks DB. Carbohydrates. IN: Burtis CA, Ashwood ER. Eds. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 351-73.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes Care* 1998; 21: S5-S22.
- Wardlaw GM. Contemporary nutrition: issues and insights in 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2003: p.141-2.
- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., and Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.

- Ovalle F, Bell D.S.H. Clinical evidence of thiazolidinedione-induced improvement of pancreatic-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 56-9.
- Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 282-9.
- Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 89-96.
- Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, Rodriguez BL, Hwang LJ, Marcus EB, et al. Physical activity and incidence of diabetes: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 360-8.
- Monterrosa AE, Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Sex difference in lifestyle factors predictive of diabetes in Mexican-Americans. *Diabetes Care*. 1995; 18: 448-56.
- Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1331-9.
- Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett JA, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957-69.
- Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30-6.
- Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Chanprasertyothin S, Ongphiphadhanakul B. Insulin and C-peptide levels, pancreatic beta cell function, and insulin resistance across glucose tolerance status in Thais. *J Clin Lab Anal*. 2007; 21: 85-90.
- Friedman J. Fat in all the wrong places. *Nature* 2002; 415: 268-9.
- Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002; 277: 50230-6.
- Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 8456-60.
- Bluher M, Michael MD, Peroni OD, Ueki K, Carter N, Kahn BB, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3: 25-38.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3765-73.
- Kissebah AH, Videlund N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
- Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105: 331-45.

๒๓. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999; 229: 67-73.
๒๔. Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1470-80.
๒๕. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G Polymorphism in Adiponectin (Exon 2) with Obesity and Insulin Sensitivity Interaction with Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 37-41.
๒๖. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts J, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secreted during in vitro adipogenesis: Evidence that tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β -treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005; 32: 94-103.
๒๗. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2003; 7: 947-53.
๒๘. Duntas LH, Popovic V, Panotopoulos G. Adiponectin: novelties in metabolism and hormonal regulation. *Nutr Neurosci* 2004; 7: 195-200.
๒๙. Zhou H, Song X, Briggs M, Violand B, Salsgiver W, Gulve EA, et al. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 793-9.
๓๐. Yokota T, Oritani K, Takahashi I. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
๓๑. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
๓๒. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
๓๓. Pfützner A, Schindorf T, Seidel D, Winkler K, Matthaei S, Hamann A, et al. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 2006; 55: 20-5.
๓๔. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
๓๕. Hotta K, Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
๓๖. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1680-7.
๓๗. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
๓๘. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
๓๙. Lee YY, Lee NS, Cho YM, Moon MK, Jung HS, Park YJ, et al. Genetic association study of adiponectin polymorphisms with risk of type 2 diabetes mellitus in Korean population. *Diabet Med* 2005; 22: 569-75.
๔๐. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-8.
๔๑. Jaleel F, Jaleel A, Aftab J, Rahman MA. Relationship between adiponectin, glycemic control and blood lipids in diabetic type 2 postmenopausal women with and without complication of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 76-81.
๔๒. Tungtrongchitr R, Srichaen P, Pongpaew P, Phonrat B, Arthan D, Vudhivai N, et al. Adiponectin/ACp30, a collagen-like plasma protein in relation to anthropometric measurement in Thai overweight and obese subjects. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 193-201.
๔๓. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
๔๔. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-3.
๔๕. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-9.
๔๖. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-52.
๔๗. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83: S39-S48.
๔๘. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
๔๙. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
๕๐. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *European Journal of Clinical Investigation* 2004; 34: 766-73.
๕๑. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor- α and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1199-202.
๕๒. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 859-62.
๕๓. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitiv-

- ity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881-5.
๕๔. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 366-7.
๕๕. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 24-9.
๕๖. Chen MP, Chung FM, Chang DM. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-9.
๕๗. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1181-4.
๕๘. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007; 56: 451-8.
๕๙. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-6.

Abstract : Type 2 Diabetes Mellitus and Adipokines

Karnchana Suriyaprom*, Yauwalak Pimynok*

*Faculty of Medical Technology, Rungsit University, Pathumthani Province

The most prevalent form of diabetes mellitus is non-insulin-dependent diabetes mellitus or type 2 diabetes mellitus, which is a serious health problem in Thailand. Obesity is considered to be a risk factor for type 2 diabetes. Adipocytes secrete several adipokines that notably influence the homeostasis of cells. Adipokines have been associated with carbohydrate metabolism as well as insulin function. Adiponectin and visfatin are adipokines that work synergistically with insulin. Decreased concentrations of adiponectin in blood may be associated with insulin resistance in type 2 diabetes. The physiological role of TNF- α has been shown to impair insulin signaling. However, further studies should elucidate the relationship between the insulin resistance in type 2 diabetes and the functions of adiponectin, TNF- α and visfatin.

Key words : type 2 diabetes mellitus, adipokine, adiponectin, TNF-alpha, visfatin, insulin resistance