

บทปริทัศน์

บทบาทของอะดิโปเนกทินต่อกลุ่มอาการเมแทบอลิก

วิมล พันธุ์เวทย์

บทคัดย่อ

อะดิโปเนกทิน (ApN) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์ไขมันสีขาว มีผลต่อความไวของอินซูลิน ApN แสดงฤทธิ์ทางสรีรวิทยา โดยจับกับตัวรับจำเพาะ ได้แก่ AdipoR1 และ AdipoR2 ทำให้ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ เพิ่มการเก็บกลับกลูโคส และเพิ่มการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมัน ระดับ ApN ในเลือดลดลงในผู้ป่วยโรคอ้วน มีความสัมพันธ์เชิงลบกับโรคอ้วน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และภาวะดื้ออินซูลิน ระดับ ApN ในเลือดต่ำเกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก และภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หลักฐานเชิงประจักษ์จากการทดลองชี้ให้เห็นว่า ApN มีฤทธิ์ต้านเบาหวาน ด้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และด้านการอักเสบ ในอนาคต ApN อาจใช้ประโยชน์เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในการวินิจฉัยและทำนายการเกิดโรค ร่วมกับเป็นเป้าหมายในการป้องกันและบำบัดภาวะผิดปกติดังกล่าว

คำสำคัญ: อะดิโปเนกทิน, กลุ่มอาการเมแทบอลิก, โรคอ้วน, ภาวะดื้ออินซูลิน, โรคเบาหวานชนิดที่ 2, โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง

บทนำ

กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) เป็นกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ (type 2 diabetes) และโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular disease) ซึ่งกลุ่มความผิดปกติดังกล่าว ได้แก่ ๑) ภาวะอ้วนลงพุง (abdominal obesity) ๒) ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด เช่น ระดับคอเลสเตอรอลความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C), อะโพลิโปปrotein บี (apolipoprotein B; apo B) และ ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และ/หรือ ระดับคอเลสเตอรอลความหนาแน่นสูง (high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) ในเลือดต่ำ ๓) ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia) ๔) ความดันเลือดสูง (hypertension) และ ๕) ความผิดปกติของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น ระดับ C-reactive protein (CRP) ในเลือดสูง และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด เช่น ระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) และไฟบริโนเจนสูง^{๑-๕} ปัจจุบันเชื่อว่า สาเหตุของกลุ่มอาการเมแทบอลิกเกิดจากโรคอ้วน (obesity) และภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance)^{๑-๕}

ภาวะอ้วน โดยเฉพาะอ้วนลงพุง เป็นหนึ่งในสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ทั้งนี้เนื่องจากการที่เซลล์ไขมันในร่างกายมีจำนวนเพิ่มขึ้นและมีขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้มีการหลั่งสารสื่อต่างๆ จากเซลล์ไขมันออกมาสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น เช่น non-esterified fatty acids (NEFA), cytokines, PAI-1 เป็นผลให้เกิดกลุ่มความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น^{๑-๕} นอกจากนี้เซลล์ไขมันในคนอ้วนจะสร้างฮอโมนอะดิพเนกทิน (adiponectin; ApN) ลดลง^{๑-๕} ระดับ ApN ในเลือดที่ต่ำเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และเป็นตัวทำนายการเกิดโรคเบาหวานและโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด เนื่องจาก ApN มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมสมดุลกลูโคส และความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน^{๑-๕} ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับ ApN ในด้านต่างๆ กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก^{๕, ๗-๘}

การสร้างและโครงสร้างของ ApN

อะดิพเนกทิน (ApN) หรือที่รู้จักกันในชื่อ AdipoQ, Acrp30, ApM1 หรือ GBP28 เป็นโปรตีนที่ถูกค้นพบในปี ค.ศ. ๑๙๙๕ มีขนาด ๓๐ กิโลดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน ๔๒๔ ตัว^{๕, ๖, ๑๐-๑๔} โครงสร้างของสายโปรตีน ApN ประกอบด้วย ๓ โดเมน ได้แก่ N-terminal variable domain, collagenous domain และ C-terminal globular domain (รูปที่ ๑)^{๑๔-๑๗} ApN มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ collagens VIII,

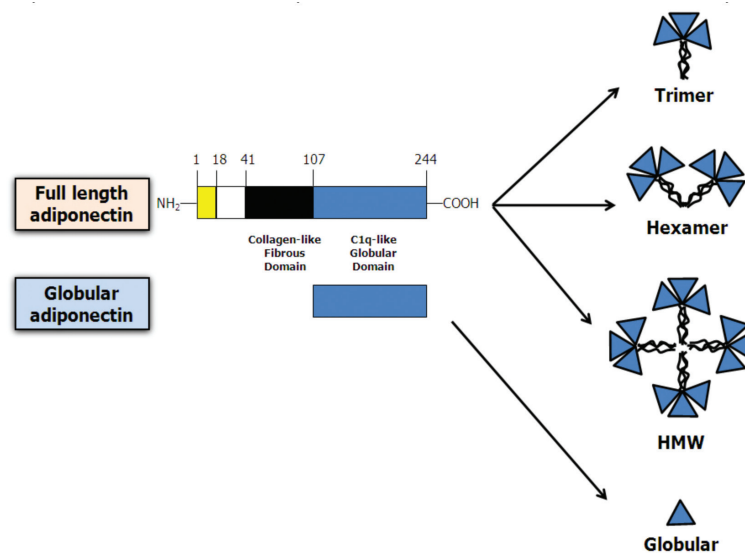
collagens X และ complementary factor C1q^{๑๖-๑๗} ApN สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันสีขาว (white adipose tissue; WAT) และหลั่งเข้าสู่กระแสเลือด^{๑, ๕} เซลล์ไขมันเป็นแหล่งหลักของการสร้าง ApN ในคนปกติ^๕ เนื้อเยื่ออื่นที่สามารถสร้าง ApN ในปริมาณน้อย ได้แก่ ไชกระดูก เซลล์สร้างกระดูก (bone-forming cell) เนื้อเยื่อของทารกในครรภ์ เซลล์กล้ามเนื้อ และต่อมน้ำลาย^๑ ในภาวะปกติความเข้มข้นของ ApN ในเลือดอยู่ในช่วง ๕-๓๐ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นปริมาณที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับปริมาณฮอโมนส่วนใหญ่ที่พบในเลือด^{๑๖} ระดับ ApN ในเลือดมีการเปลี่ยนแปลงตามจังหวะรอบวัน (circadian rhythm) กล่าวคือ ระดับ ApN จะสูงสุดในช่วงเช้า และต่ำสุดในช่วงกลางคืน^๕ ปริมาณ ApN ทั้งหมดในเลือดคิดเป็นร้อยละ ๐.๐๑ ของปริมาณโปรตีนทั้งหมดในเลือด^๕ ค่าครึ่งชีวิตของ ApN ในเลือดประมาณ ๒.๕-๖ ชั่วโมง ApN ถูกกำจัดออกจากร่างกายทั้งทางไตและตับ^๕

ApN ที่อยู่ในกระแสเลือดมีทั้ง full-length ApN และ globular ApN (รูปที่ ๑) Full-length ApN ซึ่งพบเป็นปริมาณมากในเลือด แบ่งได้ ๓ รูปแบบตามน้ำหนักโมเลกุล ได้แก่ ๑. low molecular weight (LMW) trimer ๒. medium molecular weight (MMW) hexamer และ ๓. high molecular weight (HMW) multimer (รูปที่ ๑)^{๒, ๓, ๘, ๑๘}

Full-length ApN เกิดจากการรวมตัวของ monomer, trimer และ hexamer กล่าวคือ trimer เกิดจากการรวมตัวของ 3 monomers, hexamer เกิดจากการรวมตัวของ 2 trimers โดยอาศัยพันธะไดซัลไฟด์เชื่อมบริเวณ N-terminal cysteine residues และ HMW multimer เกิดจากการรวมตัวของ 2 hexamers ซึ่งอาศัยพันธะไดซัลไฟด์เช่นกัน (รูปที่ ๒)^{๑๘}

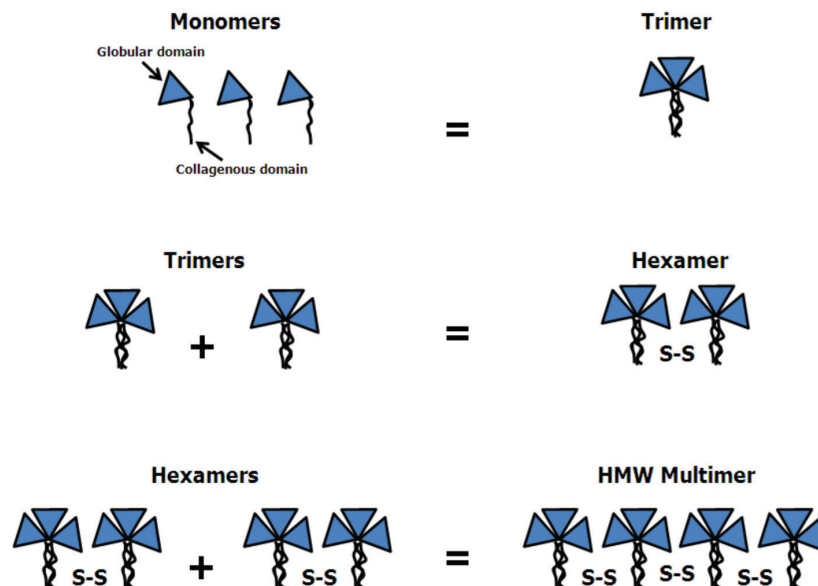
ส่วน globular ApN ซึ่งพบปริมาณน้อยในเลือดนั้น เกิดจากการตัด N-terminal variable domain และ collagenous domain ออกจาก full-length ApN (proteolytic cleavage) โดยเอนไซม์ leukocyte elastase ทำให้โครงสร้างของ globular ApN มีเฉพาะ globular domain เท่านั้น (รูปที่ ๑)^{๑๗-๑๘}

ปัจจุบันบทบาททางสรีรวิทยาของ ApN แต่ละรูปแบบยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยที่รายงานว่า ApN แต่ละรูปแบบนั้นมีฤทธิ์แตกต่างกัน และ HMW multimer เป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์ต่อความไวของอินซูลิน และมีฤทธิ์ป้องกันการเกิดโรคเบาหวานได้มากกว่ารูปแบบอื่น^{๒, ๑๗}



รูปที่ ๑ โดเมนและโครงสร้างของ adiponectin (ApN) ในรูป full-length ApN และ globular ApN (HMW = high molecular weight multimer)

(ดัดแปลงจาก Yoshihisa Okamoto และคณะ; ๒๐๐๖)^{๑๔}



รูปที่ ๒ โครงสร้างของ full-length ApN ๓ รูปแบบ ได้แก่ trimer, hexamer และ HMW multimer (s-s = disulfide bond)

(ดัดแปลงจาก Charalambos Antoniadis และคณะ; ๒๐๐๙)^{๑๕}

ผู้หญิงมีระดับ ApN ในเลือดสูงกว่าผู้ชาย ประมาณร้อยละ ๔๐ ทั้งนี้เนื่องจากผลของฮอร์โมนเพศเทสโทสเตอโรนในชาย^{๑๔, ๒๐} จากการศึกษาทดลองในมนุษย์และสัตว์ทดลองพบว่า ฮอร์โมนเพศเทสโทสเตอโรนมีผลยับยั้งการหลั่ง ApN ที่เกิดจากการกระตุ้นการหลั่งโดยระดับ ApN ที่ต่ำลง^{๑๕, ๒๑-๒๒} นอกจากนี้ระดับของ ApN ในเลือดยังแตกต่างกันตามเชื้อชาติ

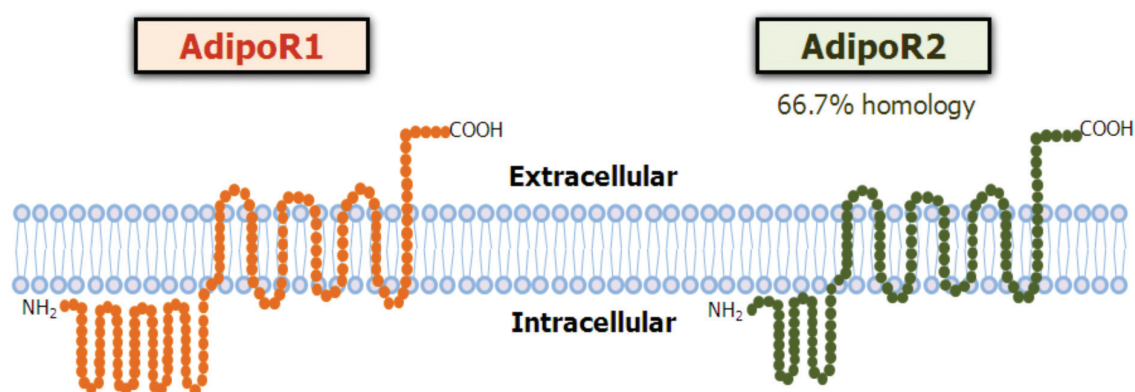
เนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น ชาวญี่ปุ่นมีระดับ ApN ในเลือดค่อนข้างต่ำ เฉลี่ยอยู่ในช่วง ๕-๑๐ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร^{๑๖, ๒๓-๒๔}

นอกจากในเลือดแล้ว ApN พบได้ในน้ำนมและน้ำไขสันหลัง ในปริมาณน้อย^{๑๖}

กลไกการออกฤทธิ์ของ ApN

ApN แสดงฤทธิ์ทางสรีรวิทยา โดยจับกับตัวรับจำเพาะ ได้แก่ AdipoR1 และ AdipoR2 AdipoR1 และ AdipoR2 เป็นตัวรับที่เชื่อมเซลล์ซึ่งจับอยู่กับ G-protein (G-protein coupled receptor; GPCR) ดังโครงสร้างแสดงในรูปที่ ๓ โครงสร้างของ AdipoR1 และ AdipoR2 แตกต่างจาก GPCR ทั่วไปคือ มีหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) อยู่ภายนอกเซลล์ ส่วนหมู่อะมิโน (-NH₂) อยู่ภายในเซลล์^{๑๔} AdipoR1 และ AdipoR2 มีความคล้ายคลึงของกรดอะมิโนในโครงสร้างร้อยละ ๖๖.๗^{๑๔} ตัวรับ

AdipoR1 พบมากที่เซลล์กล้ามเนื้อลาย และมีสัมพรรคภาพ (affinity) สูงต่อ globular ApN ส่วนตัวรับ AdipoR2 พบมากที่เซลล์ตับ และมีสัมพรรคภาพปานกลางต่อทั้ง globular ApN และ full-length ApN^{๑๔, ๒๕} นอกจากเซลล์กล้ามเนื้อลายและตับแล้ว ตัวรับดังกล่าวสามารถพบที่เซลล์ไขมัน เซลล์บีตาของตับอ่อน แมโครฟาจ เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด สมอง และบริเวณรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic lesion)^{๑๖, ๑๘}



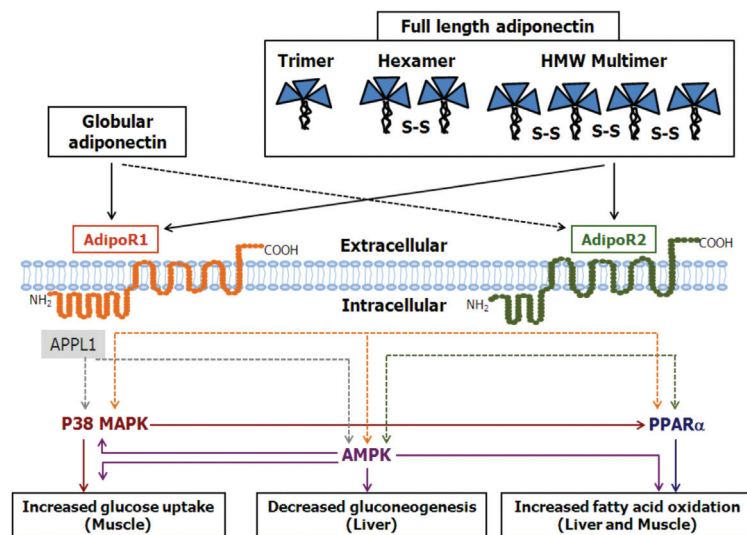
รูปที่ ๓ โครงสร้างของตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2

(ดัดแปลงจาก Takashi Kadowaki และคณะ; ๒๐๐๕ และ Takashi Kadowaki และคณะ; ๒๐๐๖)^{๑๔, ๒๖}

หลังจากที่ ApN เข้าจับกับตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2 แล้วจะเกิดกระบวนการถ่ายโอนสัญญาณ (signal transduction) ต่างๆ ตามมา ได้แก่ การกระตุ้น p38-mitogen activated protein kinase (p38-MAPK), adenosine monophosphate protein kinase (AMP kinase) และ peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α)^{๑๔, ๒๖} จากการกระตุ้นดังกล่าวทำให้เกิดผลลัพธ์ดังนี้ ๑) เพิ่มการเคลื่อนย้ายตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter-4 translocation; GLUT-4 translocation) ไปที่เยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อลาย นำไปสู่การเพิ่มการเก็บกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลาย ๒) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) และ glucose-6-phosphatase (G6Pase) ทำให้ลดการสร้างกลูโคสใหม่ (gluconeogenesis) ที่ตับ และ ๓) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetyl coenzyme-A carboxylase (ACC) ทำให้เพิ่มการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมัน (fatty acid oxidation) ที่เซลล์ตับและกล้ามเนื้อลาย

(รูปที่ ๔-๕)^{๑๗-๑๘, ๒๖-๒๘}

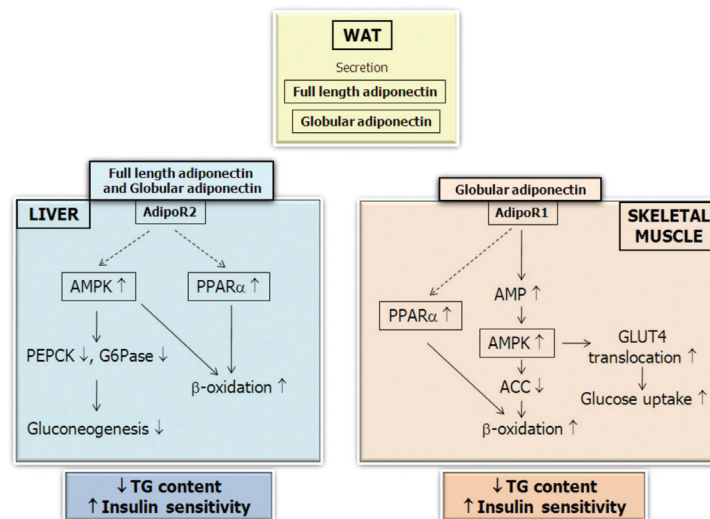
นอกจากนี้ ApN ยังสามารถจับกับ T-cadherin ซึ่งเป็น glycosylphosphatidylinositol-anchored extracellular protein ซึ่ง T-cadherin พบได้ทั่วไปในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด และระบบประสาท แต่ไม่พบที่เซลล์ตับ^{๑, ๒๔} โครงสร้างของ T-cadherin จะไม่มี transmembrane และ cytoplasmic domains^{๒๖} ดังนั้นการจับของ ApN ที่ T-cadherin จึงไม่เกิดกระบวนการถ่ายโอนสัญญาณ ทำให้สันนิษฐานว่า T-cadherin อาจมีบทบาทเป็นตัวรับร่วม (co-receptor) หรือเป็นโปรตีนที่จับกับ ApN (ApN-binding protein)^{๑๔, ๒๔, ๒๘} อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการรายงานถึงกระบวนการถ่ายโอนสัญญาณที่เกิดจากการจับของ ApN ที่ T-cadherin มีแต่เพียงการรายงานว่าการกระตุ้น T-cadherin มีผลป้องกันเนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือดจากภาวะ oxidative stress-induced apoptosis^๔



รูปที่ ๔ กระบวนการถ่ายโอนสัญญาณจากการจับของ ApN ที่ตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2

(APPL1 = adapter protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine-binding domain, and leucine zipper motif, p38-MAPK = mitogen activated protein kinase, AMPK = adenosine monophosphate protein kinase, PPAR- α = peroxisome proliferator-activated receptor- α , GPCR = G-protein coupled receptor, Ca = calcium, cAMP = cyclic-adenosine monophosphate, cGMP = cyclic-guanosine monophosphate, s-s = disulfide bond)

(ดัดแปลงจาก Takashi Kadowaki และคณะ; ๒๐๐๖)^{๒๖}



รูปที่ ๕ กลไกการออกฤทธิ์ของ full-length ApN และ globular ApN ที่ตับและกล้ามเนื้อลาย

(WAT = white adipose tissue, AMP = adenosine monophosphate, AMPK = adenosine monophosphate protein kinase, PPAR- α = peroxisome proliferator-activated receptor- α , PEPCK = phosphoenolpyruvate carboxykinase, G6Pase = glucose-6-phosphatase, ACC = acetyl coenzyme-A carboxylase, GLUT4 = glucose transporter 4, TG = triglyceride, $\uparrow$ = เพิ่ม, $\downarrow$ = ลด)

(ดัดแปลงจาก Takashi Kadowaki และคณะ; ๒๐๐๕)^{๒๗}

บทบาททางสรีรวิทยาของ ApN

จากกลไกการออกฤทธิ์ข้างต้นของ ApN ที่ตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2 ทำให้ ApN มีผลลดระดับกลูโคส ไตรกลีเซอไรด์ และกรดไขมันอิสระในเลือด และเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน (รูปที่ ๕)^{๑๖, ๑๘} นอกจากนี้ ApN ยังมีผลต่อการควบคุมสมดุลกลูโคสและความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน การต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และการต้านการอักเสบ (ตารางที่ ๑)

บทบาทของ ApN ต่อการควบคุมสมดุลกลูโคสและความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน

ApN มีผลเพิ่มการเก็บกลับกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลาย ลดการสร้างกลูโคสที่เซลล์ตับ ลดการเก็บกรดไขมันเข้าสู่เซลล์ตับ เพิ่มการเกิดปฏิกิริยาปิตาออกซิเดชันของกรดไขมันที่เซลล์ตับและกล้ามเนื้อลาย เพิ่มการสลายไขมันในเซลล์กล้ามเนื้อลาย ทั้งหมดที่กล่าวมานำไปสู่การลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด และเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน (รูปที่ ๕)^{๑๘, ๑๘}

บทบาทของ ApN ต่อการต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

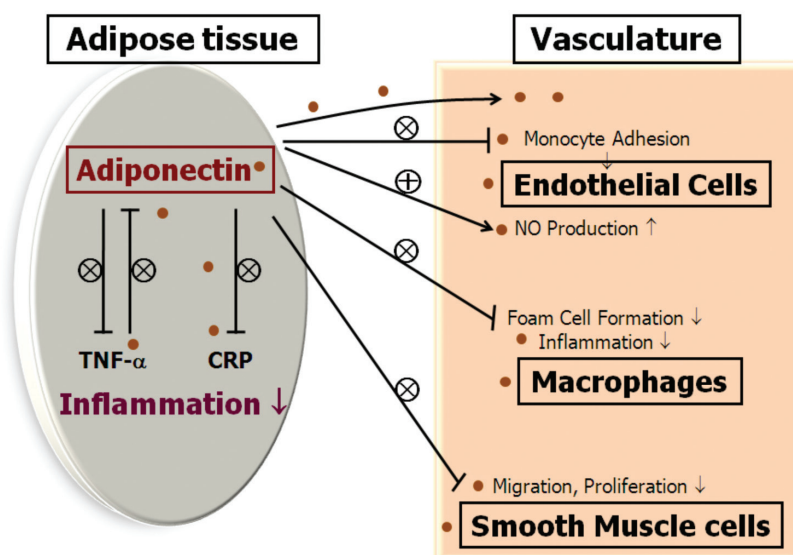
ApN มีผลกระตุ้นการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ที่เยื่อบุโพรงหลอดเลือด ทำให้เพิ่ม

การสร้างไนตริกออกไซด์ ApN ยับยั้ง cell adhesion molecule ลดการเคลื่อนที่และการรวมตัวของโมโนไซต์ที่ผนังหลอดเลือด ยับยั้งการแสดงออก (expression) และการทำงานของตัวรับ scavenger receptor class A1 (SR-A1) บนแมโครฟาจ ทำให้ลดการนำ oxidized LDL เข้าสู่แมโครฟาจ ยับยั้งการเกิด foam cell และยับยั้งการกระตุ้นโดย growth factor ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้ลดการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (รูปที่ ๖)^{๑๖, ๑๘, ๓๐-๓๑}

บทบาทของ ApN ต่อการต้านการอักเสบ

การที่ ApN เข้าจับกับตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2 ที่โมโนไซต์ แมโครฟาจ และเยื่อบุโพรงหลอดเลือด ทำให้ยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines และ chemokines จากทั้งเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและเยื่อบุโพรงหลอดเลือด ซึ่งเซลล์ดังกล่าวจะถูกกระตุ้นให้สร้าง proinflammatory cytokines และ chemokines เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น นอกจากนี้ ApN มีผลลดระดับ TNF- α , interleukin-6 (IL-6) และ CRP และควบคุมการทำงานของ inflammatory cell (รูปที่ ๖)^{๑๘, ๑๘, ๑๗}

นอกจากนี้ มีรายงานการวิจัยที่แสดงถึงบทบาททางสรีรวิทยาของ ApN ในด้านอื่นๆ อีก เช่น ด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่^{๓๒} และด้านการเกิดเนื้องอก^{๑๘, ๓๓}



รูปที่ ๖ บทบาทของ ApN ต่อการต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และการต้านการอักเสบ

(TNF- α = tumor necrosis factor- α , CRP = C-reactive protein, NO = nitric oxide,

⊕ = กระตุ้น, ⊗ = ยับยั้ง, ↑ = เพิ่ม, ↓ = ลด)

(ดัดแปลงจาก Yoshihisa Okamoto และคณะ; ๒๐๐๖)^{๑๘}

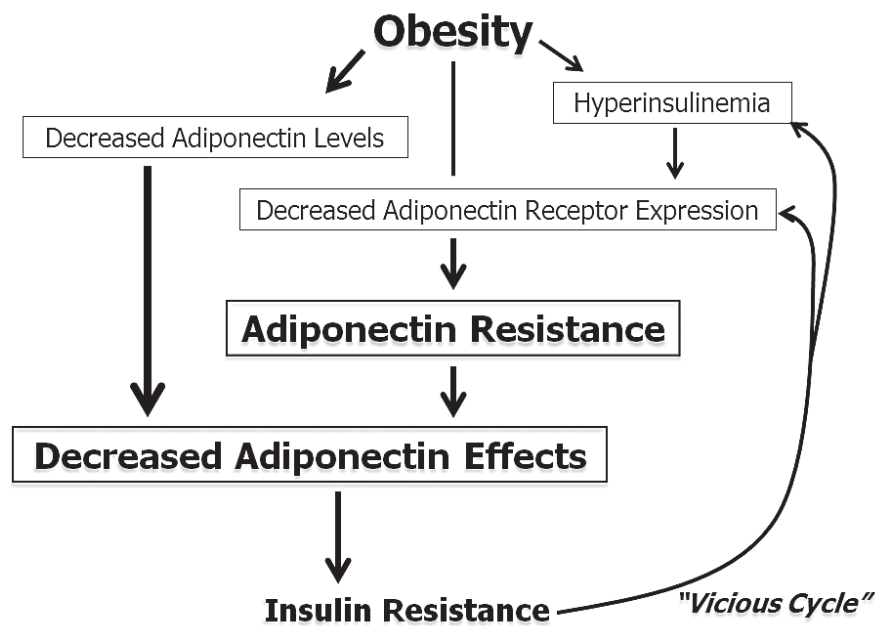
ตารางที่ ๑ สรุปบทบาททางสรีรวิทยาของ ApN^(๑-๑๒, ๑๔, ๑๗-๑๘)

การควบคุมสมดุลกลูโคสและความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน	• เพิ่มการเก็บกลับกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลาย • ลดการสร้างกลูโคสที่เซลล์ตับ • ลดการนำกรดไขมันเข้าสู่ตับ • เพิ่มการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมันที่เซลล์ตับและกล้ามเนื้อลาย • เพิ่มการสลายไขมัน VLDL ในเซลล์กล้ามเนื้อลาย ทำให้ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
ด้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง	• กระตุ้นการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ที่เยื่อบุโพรงหลอดเลือด ทำให้เพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ • ยับยั้ง cell adhesion molecule • ลดการเคลื่อนที่และการรวมตัวของโมโนไซต์ที่ผนังหลอดเลือด • ยับยั้งการแสดงออกและการทำงานของ scavenger receptor class A1 (SR-A1) บนแมโครฟาจ ทำให้ลดการนำ oxidized LDL เข้าสู่แมโครฟาจ จึงยับยั้งการเกิด foam cell • ลดการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด
ด้านการอักเสบ	• ลดระดับ TNF-α, IL-6, CRP • ควบคุมการทำงานของ inflammatory cell

พยาธิสรีรวิทยาของ ApN ในโรคอ้วน

คนอ้วนมีปริมาณเนื้อเยื่อไขมันที่พุงและรอบอวัยวะภายในมากขึ้น รวมทั้งมีการขยายขนาดของเซลล์ไขมันดังกล่าวเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้เพิ่มการผลิต TNF- α จากเซลล์ไขมัน^๑ TNF- α เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบในร่างกาย มีผลยับยั้งการสร้างและหลั่ง ApN จากเซลล์ไขมัน ลดจำนวนตัวรับของ ApN และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเลือดมีอินซูลินมาก (hyperinsulinemia) การลดจำนวนตัวรับของ ApN

ในคนอ้วน ทำให้เกิดภาวะดื้อ ApN (adiponectin resistance) และลดผลที่เกิดจากการออกฤทธิ์ของ ApN นำไปสู่ภาวะดื้ออินซูลิน เมื่อเกิดภาวะดื้ออินซูลินขึ้นแล้ว ภาวะดื้ออินซูลินจะเหนี่ยวนำให้จำนวนตัวรับของ ApN ลดลง และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเลือดมีอินซูลินมากขึ้นไปอีก ด้วยเหตุนี้จึงเกิดเป็นวงจรร้าย (vicious cycle) ที่ก่อให้เกิดความเสื่อมโทรมลงเรื่อยๆ (รูปที่ ๓)^(๑๔, ๒๖)



รูปที่ ๗ พยาธิสรีรวิทยาของ ApN ในโรคอ้วน

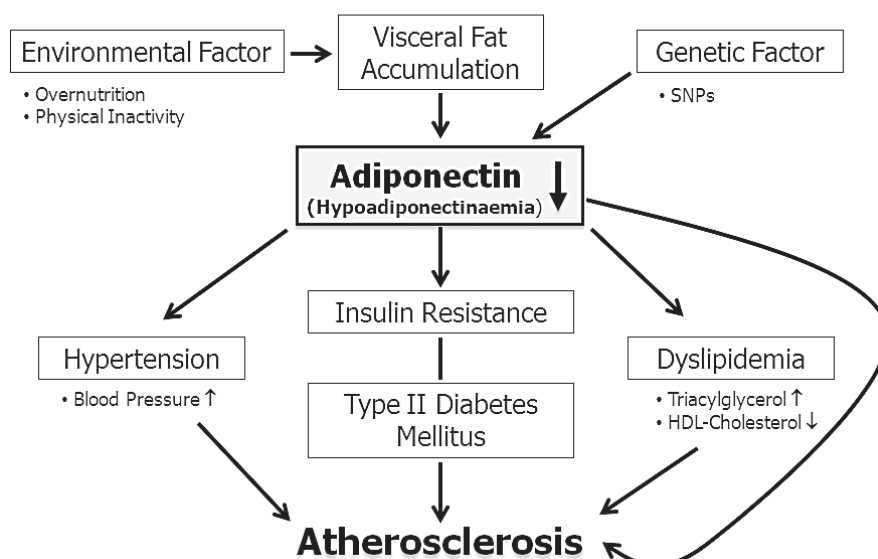
(ดัดแปลงจาก Takashi Kadowaki และคณะ; ๒๐๐๕)^{๑๔}

ภาวะเลือดมี ApN น้อย (Hypoadiponectinemia)

การศึกษาวิจัยทางคลินิกจำนวนมากรายงานว่า ในผู้ป่วยโรคอ้วน โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ โรคความดันเลือดสูง และกลุ่มอาการเมแทบอลิก มีระดับ ApN ในเลือดต่ำกว่าปกติ^{๑๔, ๒๖} ภาวะเลือดมี ApN น้อย หมายถึง ภาวะที่ระดับ ApN ทั้งหมดในเลือดต่ำกว่า ๔ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ซึ่งภาวะดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับภาวะอ้วนลงพุง ภาวะเลือดมีไตรกลีเซอไรด์มาก ภาวะเลือดมีคอเลสเตอรอลความหนาแน่นสูงน้อย ภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก ความดันเลือดสูง และกลุ่มอาการเมแทบอลิก (รูปที่ ๘)^{๒, ๔, ๑๔, ๑๗, ๓๔}

Metabolic Syndrome



รูปที่ ๘ ภาวะเลือดมี ApN น้อย ในกลุ่มอาการเมแทบอลิก

(SNPs = single-nucleotide polymorphisms, ↑ = เพิ่ม, ↓ = ลด)

(ดัดแปลงจาก Yoshihisa Okamoto และคณะ; ๒๐๐๖)^{๑๔}

อย่างไรก็ตาม มีรายงานการวิจัยที่เสนอว่าการประเมินระดับ ApN ในเลือด ควรพิจารณาจากระดับ HMW multimer หรือในรูปอัตราส่วนของระดับ HMW multimer ต่อระดับ ApN ทั้งหมดในเลือด ด้วยเหตุที่ค่าทั้งสองสะท้อนให้เห็นถึงความสัมพันธ์ต่อความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลินได้อย่างถูกต้องมากกว่า และสามารถใช้เป็นตัวทำนายภาวะดื้ออินซูลินและกลุ่มอาการเมแทบอลิกได้ดีกว่าการพิจารณาจากระดับ ApN ทั้งหมดในเลือดเพียงอย่างเดียว^{๓๓, ๓๔}

ความสัมพันธ์ทางคลินิกของระดับ ApN ในเลือด

บทบาททางสรีรวิทยาของ ApN ที่กล่าวข้างต้น ช่วยสนับสนุนความสัมพันธ์ของระดับ ApN ในเลือดที่ต่ำลงกับการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง มีงานวิจัยที่วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของระดับ ApN ในเลือดกับโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะอ้วน ได้แก่ การศึกษาของ Hotta K และคณะ ซึ่งรายงานว่ากลุ่มผู้ป่วยชายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ มีระดับ ApN ต่ำกว่ากลุ่มชายปกติ (๖.๖ ± ๐.๔ เทียบกับ ๗.๕ ± ๐.๕ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; $p < ๐.๐๐๑$) และกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ มีระดับ ApN ต่ำกว่ากลุ่มหญิงปกติ (๗.๖ ± ๐.๗ เทียบกับ ๑๑.๗ ± ๑.๐ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; $p < ๐.๐๐๑$) นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มผู้ป่วยชายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease; CAD) มีระดับ ApN ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยชายที่เป็นโรคเบาหวานเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (๔.๐ ± ๐.๔ เทียบกับ ๖.๖ ± ๐.๔ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; $p < ๐.๐๐๑$) ถึงแม้ว่าตัดปัจจัยค่าดัชนีมวลกายและปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดออกแล้วก็ตาม^{๓๕-๓๖}

งานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งของ Ouchi N และคณะ รายงานว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ มีระดับ ApN ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มคนปกติ อย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มผู้ป่วยชายโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ มีระดับ ApN ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มชายปกติ (๓.๔ ± ๑.๘ เทียบกับ ๗.๔ ± ๓.๕ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; $p < ๐.๐๑$) และกลุ่มผู้ป่วยหญิงโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ มีระดับ ApN ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มหญิงปกติ (๔.๓ ± ๑.๕ เทียบกับ ๙.๓ ± ๖.๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; $p < ๐.๐๕$) เมื่อตัดปัจจัยของอายุและค่าดัชนีมวลกายออกแล้ว^{๓๗}

ข้อสรุปจากการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในมนุษย์ แสดงให้เห็นว่าภาวะเลือดมี ApN น้อย เป็น

ตัวทำนายการเกิดโรคเบาหวานและโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด แต่ไม่เป็นตัวทำนายการเกิดโรคอ้วน^{๓๘} ในขณะที่ระดับ ApN ในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)^{๓๙} นอกจากนี้ได้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์เชิงลบของระดับ ApN ในเลือดกับระดับอินซูลินในพลาสมา, non HDL-C apoB100, ไตรกลีเซอไรด์, ไขมันในช่องท้อง, proinflammatory cytokines, body fat, อัตราส่วนของเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก ดัชนีมวลกาย และภาวะดื้ออินซูลิน^{๓๔-๓๖} ในขณะที่พบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับ ApN ในเลือดกับระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล การลดน้ำหนักตัว และการออกกำลังกาย^{๓๕-๓๖}

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ ApN ในเลือด

ยีน (gene) ที่ควบคุมการสร้าง ApN อยู่บนโครโมโซม 3q27 ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับยีนที่เกี่ยวข้องกับภูมิไวรับต่อโรคเบาหวาน^{๔๐} จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกชี้ให้เห็นว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีความสำคัญต่อการควบคุมระดับ ApN ในเลือด กล่าวคือ ภาวะพหุลักษณะทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ในลักษณะของการกลายพันธุ์ และ single-nucleotide polymorphisms (SNPs) ของ *ApN gene* ส่งผลทำให้ระดับ ApN ในเลือดของคนแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน^{๔๑} ข้อมูลจากงานวิจัยรายงานว่า missense mutation ที่ตำแหน่ง +164I/T และ SNPs ที่ตำแหน่ง -11391G/A, -11377C/G, +45T/G, และ +276G/T ของ *ApN gene* มีความสัมพันธ์กับระดับ ApN ในเลือด และเป็นตัวบ่งชี้โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ โรคอ้วน และภาวะดื้ออินซูลิน แต่ variants ดังกล่าวไม่จัดเป็นตัวทำนายที่ดีต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด^{๓๘-๔๐}

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ระดับ ApN ในเลือดยังถูกควบคุมด้วยปัจจัยทางฮอร์โมน และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอีกด้วย^{๔๒} ปัจจัยที่กระตุ้นการสร้าง ApN ได้แก่ การลดน้ำหนักตัว การตัดต่อหมวกไต (adrenalectomy) อินซูลิน และ insulin growth factor-1 ในขณะที่ปัจจัยที่ยับยั้งการสร้าง ApN ได้แก่ ภาวะอ้วน กลูโคคอร์ติคอยด์ β -agonist, angiotensin II (Ang II) และ $\text{TNF-}\alpha$ ^{๔๓}

แนวทางการใช้ ApN เป็นเป้าหมายในการรักษา

ตัวอย่างข้อมูลในสัตว์ทดลองที่นำไปสู่แนวคิดในการใช้ ApN เป็นเป้าหมายการรักษา เช่น ในหนูที่ไม่มี ApN (ApN knockout mice) ที่ได้รับอาหารไขมันสูงและน้ำตาลสูง มีผล

ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินขั้นรุนแรงและระดับกรดไขมันอิสระในเลือดเพิ่มขึ้น^{๑๔, ๒๖, ๔๐} การกระตุ้นให้หนูดังกล่าวมีการสร้าง ApN เพิ่มขึ้นโดยใช้ adenovirus (adenoviral overproduction of ApN) ในขณะที่หนูยังคงได้รับอาหารไขมันสูงและน้ำตาลสูงอยู่ มีผลลดระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร กรดไขมันอิสระ และอินซูลินในเลือด และเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน จากผลงานวิจัยที่พบได้ยืนยันบทบาทสำคัญของ ApN ต่อความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน ถึงแม้ว่าในหนูที่ไม่มี ApN ที่ได้รับอาหารปกติ จะไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร กรดไขมันอิสระ และอินซูลินในเลือด และการขาด ApN ไม่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก็ตาม^{๑๔, ๒๖}

จากการศึกษาจำนวนมากทั้งในสัตว์ทดลองที่ไม่มี ApN และในมนุษย์ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ *ApN gene* นอกจากจะชี้ให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของ ApN ต่อความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลินแล้ว ยังบ่งชี้ว่าระดับ ApN ในเลือดที่สูงอาจมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิกอีกด้วย รวมถึงพยาธิสรีรวิทยาของ ApN ในโรคอ้วนและความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างระดับ ApN ในเลือดต่ำกับโรคอ้วน โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และภาวะดื้ออินซูลิน^{๒๖} ข้อมูลที่กล่าวมาจึงนำไปสู่แนวคิดต่างๆ ที่จะนำมาใช้ในการเพิ่มระดับ ApN ในเลือด เพื่อป้องกันและรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะ ApN ในเลือดต่ำ เช่น การให้ recombinant ApN ทดแทน การคิดค้นพัฒนาสารที่ออกฤทธิ์เลียนแบบ ApN (ApN mimetics) ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2 (AdipoR1 และ AdipoR2 agonists) หรือยาที่มีผลกระตุ้นการสร้างและหลั่ง ApN รวมไปถึงยาที่มีผลเพิ่มจำนวนตัวรับ AdipoR1 และ AdipoR2^{๑๔, ๒๓, ๒๖} ทั้งนี้แนวทางใหม่ที่กล่าวมา กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก ขณะนี้การทดสอบผลการรักษาอยู่ระหว่างการศึกษาดูแลขั้นพรีคลินิกในสัตว์ทดลอง จึงยังไม่มีผลการรายงานข้อมูลของการศึกษาทางคลินิกของยาที่มีเป้าหมายหลักของการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับชีววิทยาของ ApN ในมนุษย์^{๑๖, ๒๓}

ตัวอย่างการให้ recombinant ApN ในสัตว์ทดลองพบว่า recombinant ApN มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งในหนูปกติและหนูเบาหวาน ผลดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน แต่เป็นผลจากการที่ recombinant ApN เพิ่มความสามารถของอินซูลินในการยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ^{๒๖} นอกจากนี้มีผลการรายงานว่าการฉีด recombinant ApN ทดแทนในหนูอ้วนและหนูเบาหวาน มีผลลดน้ำหนักตัว ลดภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก ลดภาวะเลือดมีอินซูลินมาก และลดภาวะดื้ออินซูลิน อีกทั้งยังเพิ่มปฏิกิริยา

ออกซิเดชันของกรดไขมัน และเพิ่มการกำจัดกรดไขมัน ซึ่งส่งผลดีต่อระดับไขมันในเลือดในสัตว์ทดลองดังกล่าว^{๔๑, ๑๔, ๒๖}

ยาที่มีผลต่อระดับ ApN ในเลือด

ถึงแม้ว่ายังไม่มีผลการรายงานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยาที่มีเป้าหมายหลักของการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับชีววิทยาของ ApN ในมนุษย์โดยตรงก็ตาม แต่มีผลการรายงานข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษาโรคต่างๆ ในปัจจุบันที่มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด ได้แก่ ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และยารักษาโรคความดันเลือดสูง^{๔๒} ซึ่งสรุปได้ดังนี้

ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒

ยากลุ่ม thiazolidinediones (TZDs)

TZDs ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) ที่เซลล์ไขมัน ทำให้กระตุ้นการเปลี่ยนสภาพเซลล์ไขมัน (adipocyte differentiation) และเพิ่มจำนวนเซลล์ไขมันขนาดเล็กที่มีความไวต่ออินซูลินมากขึ้น^{๒๖} จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า pioglitazone และ rosiglitazone สามารถเพิ่มระดับ ApN ในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ได้อย่างน้อย ๒-๓ เท่า ซึ่งเกิดจากการที่ TZDs กระตุ้นการแสดงออกของ *ApN gene* โดยตรงทำให้เพิ่มการสร้างและหลั่ง ApN จากเซลล์ไขมันมากขึ้น^{๑๖-๑๗} นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า TZDs มีผลเพิ่มสัดส่วนของ HMW multimer ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์ได้มากกว่ารูปแบบอื่น โดยคาดว่าเป็นผลจากการที่ TZDs เพิ่มกระบวนการ multimerization ของ ApN ปัจจุบันมีการรายงานว่า ผลของ TZDs ต่อการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และผลต่อการต้านภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ส่วนหนึ่งมาจากการที่ TZDs มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด^{๑๔, ๒๖, ๔๓}

ส่วนยารักษาน้ำตาลในเลือดสูงที่มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด ได้แก่ acarbose และ glimepiride แต่สามารถเพิ่มได้ในปริมาณน้อยกว่า TZDs^{๔๔, ๔๕-๔๖}

ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ยากลุ่ม statins

การศึกษาทางคลินิกพบว่า pravastatin, simvastatin, rosuvastatin และ atorvastatin มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด^{๒๖, ๔๗-๔๘} แม้ว่ากลไกที่ statins เพิ่มระดับ ApN ยังไม่ชัดเจน แต่มีข้อมูลการวิจัยที่สรุปว่าผลดังกล่าวอาจเกิดจากฤทธิ์ของ statins ในการลดภาวะ oxidative stress ซึ่งภาวะดังกล่าว

มีผลทำให้การสร้าง ApN ลดลง^{๖, ๑๔}

นอกจากยาในกลุ่ม statins แล้ว ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด ได้แก่ fenofibrate^{๑๕-๑๖} และ niacin^{๑๖-๑๗}

ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง

ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs)

ยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ที่มีผลเพิ่มระดับ ApN ในเลือด ได้แก่ ramipril, quinapril, losartan, telmisartan, irbesartan, และ candesartan^{๖, ๑๓-๑๕} การปิดกั้น angiotensin pathway ด้วยยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs มีผลทำให้เพิ่มการสร้างและหลั่ง ApN ซึ่งผลดังกล่าวเกิดจากการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงเซลล์ไขมัน รวมทั้งการลดปริมาณ angiotensin II (Ang-II) และด้านฤทธิ์ Ang-II ซึ่งมีผลทำให้ระดับ ApN ลดลง^{๑๓, ๒๓}

บทสรุป

ระดับ ApN ในเลือดต่ำและภาวะดื้ออินซูลินเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก อันจะนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด การบำบัดกลุ่มอาการเมแทบอลิกทำได้โดยการแก้ไขปัจจัยที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ โรคอ้วน และภาวะดื้ออินซูลิน ปัจจุบันจึงมุ่งเน้นที่การปรับพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเป็นอันดับแรก ได้แก่ การปรับเปลี่ยนอุปนิสัยการกินอาหาร การออกกำลังกาย และการลดน้ำหนักตัว ส่วนการบำบัดด้วยยานั้นอาจพิจารณาจากกลุ่มความผิดปกติร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด และ/หรือความดันเลือด^{๑, ๕}

จากบทบาทสำคัญของ ApN ต่อการควบคุมสมดุลกลูโคสและความไวของเนื้อเยื่อต่ออินซูลิน รวมถึงความผิดปกติของระดับ ApN ในเลือดที่พบในผู้ป่วยโรคอ้วน โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ โรคความดันโลหิตสูง และกลุ่มอาการเมแทบอลิก นำไปสู่การคิดค้นหาแนวทางการรักษาใหม่ที่มีเป้าหมายที่ ApN เพื่อป้องกันและรักษากลุ่มอาการเมแทบอลิก รวมถึงเพื่อลดอัตราป่วยและอัตราการตายจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด^{๑, ๕} ถึงแม้ว่าจะมีข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ยืนยันประโยชน์ของการรักษาโดยการให้ ApN ทดแทนก็ตาม ประเด็นอื่นๆ ที่ต้องการความชัดเจนก่อนการนำ ApN มาใช้เป็นเป้าหมาย

ในการรักษา และ/หรือ ใช้เป็นตัวบ่งชี้สำหรับการวินิจฉัยและการทำนายการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะอ้วน เช่น ๑) รูปแบบ ApN ที่ใช้เป็นตัวบ่งชี้สำหรับการวินิจฉัยการทำนายการเกิดโรคร่วมกับเป็นเป้าหมายในการป้องกันและรักษาภาวะผิดปกติดังกล่าว ๒) การศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่มีเป้าหมายที่ ApN และ ๓) การศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มระดับ ApN ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: a review of emerging markers and management. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2009;3:240-54.
2. Ricci R, Bevilacqua F. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Veterinary J* 2012;191:292-8.
3. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012;17:880-9.
4. Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: A link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*. 2012;2012:175245.
5. ชัยชาญ ติโรจนวงศ์. Metabolic syndrome (โรคอ้วนลงพุง). *สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ* ๒๕๕๔;๒๓:๕-๑๗.
6. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:676-83.
7. Kawano J. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Cardiometa Syndr* 2009;4:44-9.
8. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol* 2012;155:188-93.
9. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care* 2011;15:221-9.

๑๐. Scherer PE, William S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
๑๑. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
๑๒. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004;53:123-9.
๑๓. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008;51:8-14.
๑๔. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipokine in metabolic syndrome. *Clin Sci* 2006;110:267-78.
๑๕. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin; action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Rev* 2005;6:13-21.
๑๖. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:126-40.
๑๗. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;74:11-8.
๑๘. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;20:439-51.
๑๙. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obesity Rev* 2009;10:269-79.
๒๐. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
๒๑. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
๒๒. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trend Pharmacol Sci* 2009;30:234-9.
๒๓. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
๒๔. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
๒๕. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones* 2012;11:8-20.
๒๖. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
๒๗. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
๒๘. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc, Itani SI, et al. Enhances muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16309-13.
๒๙. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10308-13.
๓๐. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-KB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.

๓๑. 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.
๓๒. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304-9.
๓๓. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2476-81.
๓๔. 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.
๓๕. 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. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006;55:1954-60.
๓๗. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
๓๘. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006;188:231-44.
๓๙. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, Vasseur-Delannoy V, Dina C, Clément K, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia* 2005;48:892-9.
๔๐. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002;11:2607-14.
๔๑. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
๔๒. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006;55:249-59.
๔๓. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.
๔๔. Wanders D, Plaisance EP, Judd RL. Pharmacological effects of lipid-lowering drugs on circulating adipokines. *World J Diabetes* 2010;1:116-28.
๔๕. Ochiai H, Ooka H, Shida C, Ishikawa T, Inoue D, Okazaki R. Acarbose treatment increases serum adiponectin levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2008;55:549-56.
๔๖. Araki T, Emoto M, Konishi T, Ikuno Y, Lee E, Teramura M, et al. Glimepiride increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:143-8.
๔๗. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Gómez-Guerreiro C, Masramon X, de Teresa E, Farsang C, et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk. *Eur J Pharmacol* 2008;586:259-65.

๔๘. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. The effect of 6 months of treatment with pravastatin on serum adiponectin concentrations in Japanese patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther* 2006;28:1012-21.
๔๙. Rosenson RS. Effect of fenofibrate on adiponectin and inflammatory biomarkers in metabolic syndrome patients. *Obesity* 2009;17:504-9.
๕๐. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005;28:1419-24.
๕๑. Westphal S, Luley C. Preferential increase in high-molecular weight adiponectin after niacin. *Atherosclerosis* 2008;198:179-83.
๕๒. Plaisance EP, Grandjean PW, Brunson BL, Judd RL. Increased total and high-molecular weight adiponectin after extended-release niacin. *Metabolism* 2008;57:404-9.
๕๓. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004;110:3687-92.
๕๔. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest* 2006;29: 957-61.
๕๕. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.

Abstract

Roles of adiponectin in metabolic syndrome

Wimon Phuntuwate

Department of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

Adiponectin (ApN) is a white adipose tissue hormone that has insulin sensitizing effects. ApN exerts its actions through specific receptors, AdipoR1 and AdipoR2, thereby contributing to reduce hepatic glucose production and increase glucose uptake and fatty acid oxidation. ApN level is decreased in obesity and is inversely correlated to obesity, type 2 diabetes and other insulin-resistant states. Hypoadiponectinemia is implicated in the pathogenesis of the metabolic syndrome and atherosclerosis. Experimental evidences indicate that ApN possesses anti-diabetic, anti-atherogenic and anti-inflammatory properties. In the future, ApN may be used beneficially as a diagnostic and prognostic biomarker as well as the promising therapeutic target to prevent and treat these disorders.

Key words: Adiponectin, Metabolic syndrome, Obesity, Insulin resistance, Type 2 diabetes, Atherosclerosis