



## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

### โครงการวิจัย

การศึกษาระดับรีซิสตินและการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนรีซิสติน

ในคนไทยที่มีภาวะน้ำหนักเกินและอ้วน

Study of Resistin and Its Gene Polymorphism in  
Thai Overweight and Obese Subjects

มหาวิทยาลัยรังสิต โดย Rangsit University

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ กาญจนา สุริยะพรหม

สนับสนุนโดย

สถาบันวิจัย มหาวิทยาลัยรังสิต

## บทคัดย่อ

รีชีสตินเป็นโปรตีนที่หลั่งมาจากเซลล์ไขมัน ซึ่งถูกเสนอแนะว่ามีความสัมพันธ์กับความอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รีชีสตินมีฤทธิ์ด้านการทำงานของอินซูลินและยีนของรีชีสตินก็เป็นตัวเลือกหนึ่งที่น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะต้านการทำงานของอินซูลิน วัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้เพื่อตรวจวัดระดับรีชีสติน น้ำตาลในเลือด อินซูลิน คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ ความดันโลหิต และค่าสัดส่วนร่างกายต่างๆ ในคนอ้วนและคนไม่อ้วนที่เป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวาน และตรวจหาอัตราความชุกของการเกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนรีชีสตินที่ตำแหน่ง-420(C>G) การวิจัยในครั้งนี้ใช้อาสาสมัครทั้งหมด 200 ราย และใช้เกณฑ์ของความอ้วน (OB, น้ำหนักเกินหรืออ้วน; nOB, น้ำหนักไม่เกินหรือไม่อ้วน) และการเป็นเบาหวาน (DM, เป็นโรคเบาหวาน; nDM, ไม่เป็นโรคเบาหวาน) ในการแบ่งกลุ่มอาสาสมัครได้ดังนี้ nOB/nDM, OB/nDM, nOB/DM และ OB/DM ระดับรีชีสติน น้ำตาลในเลือด อินซูลิน คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ ความดันโลหิต และค่าสัดส่วนร่างกายต่างๆ จะถูกตรวจวัด ส่วนการศึกษาความแปรผันของยีนรีชีสตินที่ตำแหน่ง -420(C>G) จะใช้เทคนิคของ PCR-RFLP ผลการศึกษาพบว่าระดับรีชีสตินในกลุ่มของคนอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวานจะมีระดับรีชีสตินที่สูงกว่าในกลุ่มของคนที่ไม่อ้วนที่ไม่เป็นเบาหวาน ( $p < 0.05$ ) ส่วนกลุ่มของคนอ้วนที่เป็นเบาหวานจะมีระดับรีชีสตินที่สูงที่สุดเมื่อนำ 2 กลุ่มของคนที่ไม่อ้วนมารวมกันเป็น 1 กลุ่ม และนำ 2 กลุ่มของคนที่อ้วนมารวมกันเป็นอีก 1 กลุ่มจะพบว่าค่ากลางของรีชีสตินในกลุ่มคนที่อ้วนจะมีค่าสูงกว่าในกลุ่มคนที่ไม่อ้วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบความสัมพันธ์ของรีชีสตินกับค่าของดัชนีมวลกาย อัตราส่วนของเอวต่อสะโพก น้ำตาลในเลือด ไขมันและความดันโลหิต การศึกษาความแปรผันของยีนรีชีสตินที่

ตำแหน่ง-420(C>G) พบว่าระดับของรีชีสตินไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติระหว่างกลุ่มคนที่มิจีโนไทป์เป็น CG/GG (3.33 ng/ml) กับกลุ่มคนที่มิจีโนไทป์เป็น CC genotype (2.39 ng/ml) นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดความแปรผันของยีนรีชีสตินที่ตำแหน่งนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับความอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยสรุปจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้พบข้อเสนอที่ว่าระดับรีชีสตินในกลุ่มคนที่อ้วนจะมีค่าสูงกว่าในกลุ่มคนที่ไม่อ้วนและการเกิดความแปรผันของยีนรีชีสตินที่ตำแหน่ง-420(C>G) อาจไม่มีผลที่สำคัญต่อการเกิดภาวะอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในคนไทย

คำสำคัญ : รีชีสติน, ความแปรผันทางพันธุกรรม, ความอ้วน

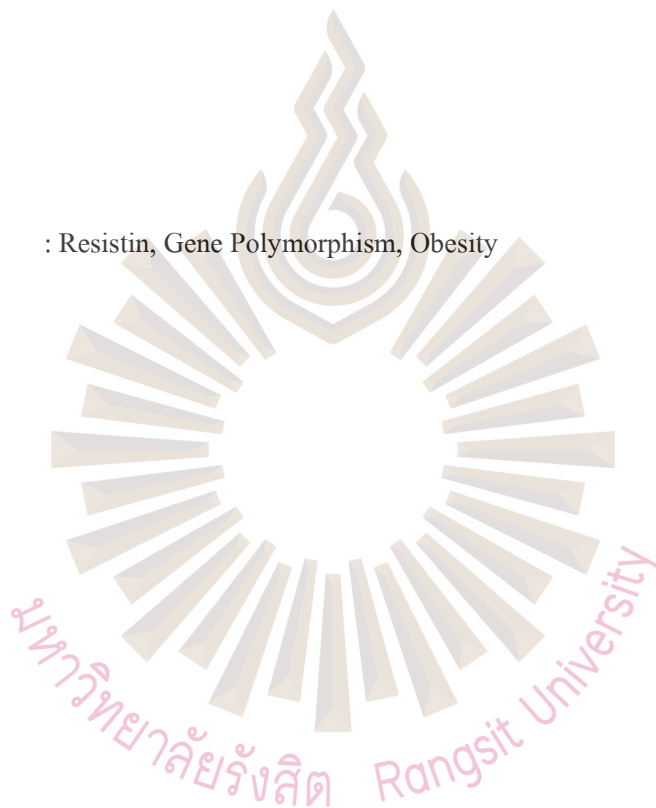


## Abstract

Resistin is an adipokine that has been suggested to be associated with obesity and type II diabetes. It antagonizes insulin and is a candidate gene for insulin resistance. Aims of this study were to detect the levels of resistin, fasting blood sugar, insulin, total cholesterol, triglycerides, blood pressures, and anthropometric variables in obese and non-obese with and without type II diabetes and to investigate the prevalence of resistin gene polymorphism at position -420(C>G), in those subjects. We investigated 200 individuals who voluntarily participated in the study. Subjects were allocated by obesity status (OB, overweight or obese; nOB, non-overweight or non-obese) and diabetic status (DM, diabetes; nDM, non-diabetes) including the groups of nOB/nDM, OB/nDM, nOB/DM and OB/DM. The levels of resistin, insulin, fasting blood sugar, total cholesterol, triglycerides, blood pressures and anthropometric variables were determined. The polymorphisms of resistin gene at the position -420(C>G) were genotyped by PCR-RFLP technique. The OB/nDM group had higher resistin concentrations than in nOB/nDM group ( $p < 0.05$ ). The OB/DM groups had highest resistin levels. When participants of the two nOB groups were pooled into one group and the subjects of the two OB groups were combined into another group, the median resistin levels of the OB groups were significantly higher compared with the nOB groups. A significant correlation of resistin with BMI, waist to hip ratio, fasting blood sugar, lipids and blood pressure had been observed. At the position -420(C>G) of resistin gene polymorphism, the resistin concentration was not significantly difference between CG/GG

genotypes (3.33 ng/ml) and CC genotype (2.39 ng/ml). Moreover, the resistin gene polymorphism at this position was not significantly associated with obesity as well as Type 2 diabetes. In conclusions, these finding suggest that the resistin levels in obese subjects had higher than those in non-obese subjects and resistin gene polymorphism at the position -420(C>G) may not significantly appear to effect on susceptibility to obesity and Type 2 diabetes in Thais.

KEY WORD : Resistin, Gene Polymorphism, Obesity



## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้จะไม่อาจสำเร็จได้ถ้าไม่ได้รับความร่วมมือจากคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต และภาควิชาโภชนศาสตร์เขตร้อนและวิทยาศาสตร์อาหาร คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ในการให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือต่างๆ และขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านจากแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลราชวิถี และที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พร้อมทั้งขอพระขอบคุณ ศ. ดร. รังสรรค์ ตั้งตรงจิตร ที่ให้คำปรึกษาและความช่วยเหลือในด้านต่างๆ จนประสบความสำเร็จ สุดท้ายนี้ขอขอบคุณสถาบันวิจัย มหาวิทยาลัยรังสิต ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนงานวิจัยงานวิจัยครั้งนี้



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ค
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูป	ญ
คำย่อ	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
2. ทบทวนเอกสาร	4
ความอ้วน	4
โรคเบาหวาน	7
อะดิโปไคน์	10
3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	15
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	15

<b>บทที่ 2</b>	<b>ระเบียบวิธีวิจัย</b>	<b>16</b>
1.	การเก็บตัวอย่าง	16
2.	วิธีเก็บข้อมูล	17
3.	การตรวจวัดทางชีวเคมี	19
4.	การทำ genotyping ของยีน resistin	19
5.	วิธีวิเคราะห์ข้อมูล	21
<b>บทที่ 3</b>	<b>ผลการทดลอง</b>	<b>22</b>
<b>บทที่ 4</b>	<b>อภิปรายผลการทดลอง</b>	<b>38</b>
<b>บรรณานุกรม</b>		<b>43</b>





## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงอัตราความชุกของคนไทยที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนปี 2540	5
ตารางที่ 2 แสดงการจำแนกภาวะโภชนาการตามระดับของดัชนีมวลกาย	18
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 ราย	26
เมื่อมีการแบ่งกลุ่มตามความอ้วนและการเป็นเบาหวาน	
ตารางที่ 4 แสดง ค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ	27-28
ค่าสัดส่วนร่างกาย, ค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆที่แบ่งตามกลุ่มทั้ง 4 กลุ่ม	
ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Resistin กับค่าทางสัดส่วนร่างกาย	31
และค่าทางชีวเคมีต่างๆ ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 200 ราย	
ตารางที่ 6 แสดงค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ	32-33
ค่าสัดส่วนร่างกายค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆ ในกลุ่มของผู้ที่มี	
น้ำหนักเกินและอ้วน เมื่อแบ่งตามการแปรผันของยีนที่ตำแหน่ง-420 C >G	
ตารางที่ 7 แสดงความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin	34
ที่ตำแหน่ง-420 C >G กับค่าดัชนีมวลกาย ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 200 ราย	
ตารางที่ 8 แสดงความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin	35
ที่ตำแหน่ง-420 C >G กับค่าดัชนีมวลกายเฉพาะในผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน	
ทั้งหมดจำนวน 105 ราย	

## สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 9 แสดงความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง-420 C >G กับการเป็นโรคเบาหวานในกลุ่มตัวอย่าง ทั้งหมดจำนวน 200 ราย	36
ตารางที่ 10 แสดงความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง-420 C >G กับการเป็นโรคเบาหวานเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่มีน้ำหนักเกิน และอ้วนทั้งหมดจำนวน 98 ราย	37



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 การทำงานของโปรตีน resistin	11
รูปที่ 2 ค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักปกติ และกลุ่มผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน	29
รูปที่ 3 ค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน และกลุ่มผู้ที่เป็นเบาหวาน	30



## คำย่อ

%	percentage
$\beta$	beta
$\mu$ l	microliter
A	absorbance
ATP	adenosine triphosphate
BMI	body mass index
C	cytosine
DM	diabetes mellitus
DNA	deoxyribonucleic acid
et al	et alibi, et alli
FBS	fasting blood sugar
g	gram
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
l	liter
mg	milligram
ml	milliliter
ng	nanogram
OB	overweight/obese

**คำย่อ (ต่อ)**

PCR-RFLP	polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism
TC	total cholesterol
TG	triglycerides
TSF	triceps skinfold thickness
W/H	waist hip ratio



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ความอ้วน (obesity) เป็นภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันเพิ่มขึ้น ในสังคมที่ประชากรมีเศรษฐกิจดี มีการเปลี่ยนแปลงจากสังคมชนบทเป็นสังคมเมือง สภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม เช่น การทำงานโดยใช้กำลังกายน้อยลง และปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย จะมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงต่อภาวะการสะสมไขมันเพิ่มขึ้นในร่างกาย ปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยที่น่าสนใจมากในขบวนการสะสมพลังงานและไขมันของมนุษย์ทำให้เกิดโรคอ้วน ในปัจจุบันพบว่าภาวะอ้วนได้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในเกือบทุกประเทศและเป็นที่ยอมรับกันว่าภาวะอ้วนจะเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคหัวใจ ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะการมีฮอร์โมน insulin ผิดปกติ อันจะนำมาซึ่งโรคเบาหวาน เป็นต้น จากการสำรวจในประเทศต่างๆ อาทิเช่น ประเทศอังกฤษ สหรัฐอเมริกา บราซิล และญี่ปุ่น พบว่าอัตราความชุกของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนกำลังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ในประเทศไทยจากข้อมูลของกองโภชนาการ กรมอนามัยพบว่า อัตราชุกของการเป็นโรคอ้วน ในกลุ่มเด็กวัยเรียนยังคงมีอยู่ในอัตราที่สูงเช่น ในเด็กที่มีอายุในช่วง 11-17 ปีจะมีอัตราความชุกของภาวะอ้วนร้อยละ 15.9-20.5 เป็นต้น และคาดว่าจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้ในคนที่เป็โรคอ้วนจะมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคเรื้อรังอื่นๆ ตามมาได้ง่ายกว่าคนที่มิภาวะโภชนาการปกติ และหนึ่งในโรคเรื้อรังที่สำคัญคือโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มของความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ซึ่งมีการนำกลูโคสไปใช้น้อยกว่าปกติทำให้เกิดภาวะกลูโคสในเลือดสูง (hyperglycemia) โดยมีผลมาจากความบกพร่องในการหลั่ง insulin หรือความบกพร่องในการทำงานของ insulin หรือทั้งสองอย่าง การที่ร่างกายมีระดับกลูโคสในเลือดสูงเป็นเวลานานจะมีผลทำให้อวัยวะต่างๆถูกทำลายหรือสูญเสียหน้าที่ไป ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆในผู้ที่เป็นเบาหวาน ปัจจุบันนี้มีรายงานว่าการขาดการออกกำลังกาย โรคเบาหวาน ของประชากรไทยมีแนวโน้มสูงขึ้น ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าโรคเบาหวาน กำลังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของคนไทย โรคเบาหวานชนิดที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทยคือ โรคเบาหวานชนิดที่ไม่พึ่งอินซูลินหรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคยังคงต้องศึกษากันไป โดยทั่วไปโรคเบาหวานชนิดนี้มักจะพบได้ทั่วไปในผู้ใหญ่ และคนอ้วน ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่อ้วนจะพบว่ามีภาวะไขมันพอกตับเพิ่มขึ้นบริเวณหน้าท้อง การทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และภาวะอ้วนพบว่ามีส่วนสำคัญในการเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ มีรายงานว่าภาวะอ้วนจะมีความสัมพันธ์กับการที่เซลล์ไขมันที่ขยายขนาดขึ้นซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการไม่ตอบสนองต่อ insulin ของร่างกาย (insulin resistance) ซึ่งภาวะ insulin resistance ถือได้ว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเซลล์ไขมันสามารถสร้างโปรตีนหลายชนิด และหนึ่งในนั้นก็คือ resistin ออกมาสู่กระแสเลือด โดย resistin จะมีผลทำให้เซลล์ทั่วไปลดความไวต่ออินซูลินลง ดังนั้นในคนอ้วนก็อาจจะเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินตามมาได้ง่าย

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะตรวจวัดระดับของ resistin ในพลาสมาและ การศึกษาความแปรผันของยีน resistin ในกลุ่มคนไทยอ้วนที่เป็นเบาหวานและที่ไม่เป็นเบาหวาน

โดยใช้ดัชนีความหนาของร่างกาย (BMI) เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติ ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้น่าจะได้ข้อมูลพื้นฐานที่อาจจะทำให้ทราบว่าคนอ้วนในประเทศไทยจะมีการผลิตฮอร์โมน resistin มากหรือน้อยเพียงไร หรือมีความชุกของความแปรผันของยีน resistin เป็นเช่นไรสำหรับการที่จะเกิดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานหรือภาวะอ้วน ซึ่งความรู้โดยรวมที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้จะสามารถนำมาใช้วางแผนในการส่งเสริมสุขภาพหรือปรับปรุงคุณภาพชีวิตแก่คนไทยทั่วไปได้ในอนาคต





## 2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

- ความอ้วน (obesity)

เป็นภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันเพิ่มขึ้น ตามปกติการประเมินภาวะอ้วนใช้เกณฑ์การตัดสินที่เป็นมาตรฐานขององค์การอนามัยโลกคือใช้ค่าดัชนีความหนาของร่างกาย (body mass index, BMI) ซึ่งคำนวณมาจากน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม/ส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง ( $\text{weight/height}^2$ ) โดยใช้เกณฑ์ตัดสินว่ามีน้ำหนักตัวเกินเมื่อค่า BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 และอ้วนเมื่อค่า BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 30 (1) ในสังคมที่ประชากรมีเศรษฐกิจดี มีการเปลี่ยนแปลงจากสังคมชนบทเป็นสังคมเมือง สภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม เช่น การทำงานโดยใช้กำลังกาย น้อยลง และปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย จะมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงต่อการสะสมไขมันเพิ่มขึ้นในร่างกาย (2) ปัจจัยทางพันธุกรรมก็เป็นปัจจัยที่น่าสนใจมากในขบวนการสะสมพลังงานและไขมันของมนุษย์

อัตราความชุกของภาวะน้ำหนักเกินและอ้วนในประเทศไทยได้มีการสำรวจสุขภาพระดับชาติครั้งแรกในปี 2534 จากประชากรทั้งหมด 13,300 คนที่มีอายุมากกว่า 20 ปีพบว่าร้อยละ 16.7 จากกลุ่มประชากรทั้งหมดมีภาวะน้ำหนักเกิน โดยแบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 12 และเพศหญิงร้อยละ 19.5 และพบว่ามีภาวะอ้วนทั้งหมดร้อยละ 4 โดยแบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 1.7 เพศหญิงร้อยละ 5.6 (3) ต่อมาในปี 2540 ได้มีการสำรวจเป็นครั้งที่ 2 พบว่ามีอัตราความชุกของผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.5 ส่วนอัตราความชุกของภาวะอ้วนพบว่าลดลงร้อยละ 0.5 เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลของการสำรวจในครั้งแรกข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอัตราความชุกของคนไทยที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนปี 2540

ดัชนีมวลกาย	เพศชายร้อยละ	เพศหญิงร้อยละ	ทั้งหมดร้อยละ
> 25.00	19.2	33.9	28.3
> 30.00	3.5	8.8	6.8

ที่มา Aekplakorn et al., 2004 (4)

นอกจากนี้ข้อมูลจากกองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขรายงานในปี 2544 พบว่าภาวะโภชนาการของผู้ที่มีอายุในช่วง 15-59 ปีในเพศหญิงและเพศชายพบว่ามีภาวะน้ำหนักเกินประมาณร้อยละ 20.6 และมีภาวะอ้วนร้อยละ 5.1 ส่วนในผู้ที่สูงอายุพบว่าร้อยละ 18.0 เป็นผู้ที่มีน้ำหนักเกิน ในขณะที่ร้อยละ 4.1 พบว่าเป็นโรคอ้วน การสำรวจภาวะโภชนาการของเด็กในช่วงอายุที่ไม่เกิน 5 ปีพบว่ามีเด็กอ้วนอยู่ร้อยละ 17.7 ในปี 2544 ได้มีการสำรวจในกลุ่มนักเรียนอนุบาลและประถมศึกษาทั่วประเทศ พบว่าเด็กมีภาวะโภชนาการเกินหรืออ้วนอยู่ร้อยละ 12.3 (5) จากข้อมูลการศึกษาอัตราความชุกของเด็กมีภาวะโภชนาการเกินและอ้วนในประเทศแถบเอเชียจะอยู่ระหว่างร้อยละ 3-16 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราความชุกในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งอยู่ระหว่างร้อยละ 12-33 จากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าต่อไปในอนาคตปัญหาเรื่องโรคอ้วนน่าจะเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศต่างๆ เนื่องจากเด็กอ้วนเหล่านี้มีแนวโน้มอย่างมากที่จะเป็นโรคอ้วนเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ (6-7) การมีน้ำหนักเกินและอ้วนทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่ถือได้ว่าเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญและควรจะมีวิธีป้องกันตั้งแต่วัยเด็ก ถึงแม้ว่าปัญหาโรคอ้วนอาจจะมีสาเหตุมาจากพันธุกรรมร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงทางวิถีชีวิต สิ่งแวดล้อมและ

ปัจจัยทางสังคม รวมทั้งการเลียนแบบวิถีชีวิตของสังคมทางประเทศตะวันตกยังคงเป็นสาเหตุที่สำคัญ เช่นการนิยมบริโภคอาหารจานด่วน แสมเบอร์เกอร์ ไก่ทอด ฯลฯ ซึ่งอาหารเหล่านี้มีปริมาณพลังงานที่ได้รับจากไขมัน โปรตีนและคาร์โบไฮเดรตสูงกว่าปกติ ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะอ้วนตามมา ซึ่งการที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจะมีความสัมพันธ์กับสุขภาพเพราะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงของโรคต่างๆ และชักนำให้เกิดโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับวิถีชีวิตความเป็นอยู่หลายโรคตามมาเช่น โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น มีการศึกษาในรูปแบบของสัดส่วนอาหารที่รับประทาน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980-1990 ในประเทศที่กำลังพัฒนาอย่างรวดเร็วของเอเชียจำนวน 4 ประเทศได้แก่ จีน อินโดนีเซีย มาเลเซีย และไทยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบในการรับประทานอาหารจำพวก เนื้อสัตว์ น้ำตาล และไขมัน ไปในแนวที่อาจจะทำให้เกิดโรคในกลุ่มเรื้อรังที่ไม่ติดต่อเพิ่มขึ้นได้ในอนาคต (8) เป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ที่มีภาวะอ้วนจะมีความผิดปกติจากขบวนการเมตาโบลิซึมที่เกิดขึ้นมากมาย มีการเปลี่ยนแปลงสารชีวเคมีบางชนิดซึ่งเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงภาวะที่แตกต่างจากคนปกติ ตัวอย่างเช่น ระดับไขมันในเลือดสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งไขมันชนิดที่เรียกว่า low density lipoprotein cholesterol และ triglycerides ซึ่งพบว่าในผู้ชายที่มีน้ำหนักตัวเกินเกณฑ์ปกติและอ้วนจะมีระดับความสูงของไขมันในเลือดสูงกว่าในผู้หญิงที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน และยังพบว่ามี ความสัมพันธ์กับความดันโลหิตอีกด้วย การที่ร่างกายของผู้มีน้ำหนักเกินและอ้วนมีระดับไขมันสูง ทำให้ร่างกายมีการเผาผลาญไขมันและมีการปล่อยอนุมูลอิสระ (free radical) จากขบวนการเผาผลาญไขมันเพิ่มมากขึ้นทำให้มีการใช้ antioxidant enzymes เพิ่มขึ้น ซึ่งพบว่าระดับ antioxidant enzymes เหล่านี้ (ได้แก่ superoxide dismutases (SOD), glutathione peroxidase (GPX) และ catalase (CAT)) จะลดต่ำลงในกลุ่มคนน้ำหนักเกินและอ้วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9) นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ที่มีภาวะโภชนาการเกินและอ้วนมีภาวะการขาดวิตามิน บีสองและวิตามิน ซี

มากกว่ากลุ่มปกติ นอกจากนี้ผู้ที่มิภาวะโภชนาการเกินและอ้วนชายและหญิงมีสติการขาดวิตามินบีสองถึงร้อยละ 19.7 และ 28.7 ตามลำดับ และขาดวิตามินซีถึงร้อยละ 51.5 ในผู้ชายและผู้หญิง (10) มีรายงานว่าอัตราการเป็นโรคเบาหวานในเด็กที่อ้วน ตั้งแต่ ปีค.ศ. 1986-1995 เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5 เป็นร้อยละ 17.9 ในปี ค.ศ. 1996-1999 (11) ภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์กันในทางบวกกับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ไม่พึ่งฮอร์โมนอินซูลิน (12) ผู้หญิงที่มีอายุอยู่ระหว่าง 30-55 ปีที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนมีโอกาสที่จะเกิดเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้สูงถึง 40 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติ (13) นอกจากนี้ได้มีการศึกษาปัจจัยอื่นอีกหลายชนิดที่มีความเกี่ยวข้องกับการเป็นโรคเบาหวาน โดยพบว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะพบอัตราการเป็นโรคเพิ่มขึ้นประมาณ 2-4 เท่าเมื่อไม่มีการออกกำลังกาย (14) และพบว่าการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงและปริมาณใยอาหารน้อยจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานด้วย (15)

- **โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)**

โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ไทย คือประมาณร้อยละ 4-6 ของประชากรทั่วไป โรคเบาหวานชนิดที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย คือ โรคเบาหวานชนิดที่ไม่พึ่งอินซูลินหรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดนี้จะพบว่ามักจะเป็นคนอ้วน ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่อ้วนจะพบว่ามีภาวะกระจายตัวของไขมันเพิ่มขึ้นบริเวณหน้าท้อง (16) โรคเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญอันดับแรกที่ทำให้เกิดโรคไตวายเรื้อรัง นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยสำคัญ ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปลายมือปลายเท้าอุดตัน เป็นต้น ด้บอ่อนเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่สร้างสารที่จำเป็นต่อร่างกายหลายชนิด รวมทั้งฮอร์โมนกลูคากอน และอินซูลิน ซึ่งเป็น

ฮอร์โมน 2 ตัวที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของร่างกาย ฮอร์โมนกลูคาگون เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากกลุ่มเซลล์อัลฟาในตับอ่อน มีหน้าที่ กระตุ้นการสร้าง กลูโคสในตับ (โดยการสลาย glycogen และ gluconeogenesis) เป็นต้น ฮอร์โมนอินซูลิน เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากกลุ่มเซลล์เบต้า ในตับอ่อนมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการ anabolism ซึ่งมีผลกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าไปไว้ในเซลล์ต่าง ส่งเสริมการเปลี่ยนกลูโคสเป็น glycogen หรือไขมันเพื่อเก็บสะสมไว้ ยับยั้งการผลิตกลูโคสโดยตับ และกระตุ้นการสร้างโปรตีน เป็นต้น (17) โรคเบาหวานหมายถึง ภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งเกิดจากความบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน หรือการออกฤทธิ์ของอินซูลิน หรือทั้งสองอย่าง โดยมีการตรวจพบระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 mg/dl อย่างน้อย 2 ครั้ง ในวันที่ต่างกัน หรือระดับน้ำตาลในพลาสมาที่ไม่เจาะจงเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 200 mg/dl ร่วมกับการมีอาการสำคัญของโรคเบาหวานเช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นต้น อนึ่งระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหาร 126 mg/dl เทียบได้กับการตรวจระดับน้ำตาลจาก whole blood ที่เจาะจากหลอดเลือดดำ (vein) หรือเจาะจากปลายนิ้ว (capillary) 110 mg/dl (18) โรคเบาหวานสามารถแบ่งเป็นชนิดหลักๆ ได้ 2 ชนิดคือ

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 [Type 1 diabetes หรือ Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)] (19)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดนี้มักจะเกิดในผู้ที่มีอายุน้อย ในเด็กและวัยรุ่น โดยมีภาวะขาดอินซูลิน (insulinopenia) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดมาจาก autoimmune ทำลาย  $\beta$ -cell ในตับอ่อน ทำให้มีปริมาณ  $\beta$ -cell ลดลง ส่งผลให้มีการขาดอินซูลินในร่างกาย โดยโรคเบาหวานชนิดนี้จะพบ islet autoantibodies ชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของโรคเบาหวานที่เกิดมาจากภาวะ autoimmune

นอกจากนี้ปัจจัยทางกรรมพันธุ์ก็มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จากการศึกษาพบว่าในเด็กที่มีบิดาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีความเสี่ยงสูงร้อยละ 7 ที่จะพัฒนาไปสู่การเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าการที่มีมารดาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีความเสี่ยงร้อยละ 2 มีการศึกษาต่างๆ พบว่ามีตำแหน่งของยีน HLA (human leukocyte antigen) บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ด้านแขนสั้น มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ดังนี้ HLA-DR1, HLA-DR3 และ HLA-DR4 มีความสัมพันธ์กับการทำให้เกิดเป็นโรคเบาหวาน

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีดังนี้

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 20 ปีหรืออยู่ในวัยเด็กและวัยรุ่น
- พบอาการของโรคเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว
- มีรูปร่างผอม
- พบระดับอินซูลินในพลาสมาต่ำหรือไม่มี
- ถ้าขาดการรักษาด้วยอินซูลิน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดภาวะ Diabetes ketoacidosis อย่างฉับพลัน
- ตรวจพบ autoantibodies หรือ พบความสัมพันธ์กับ HLA-D

## 2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 [Type 2 diabetes หรือ Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)] (19-20)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือโรคเบาหวานชนิดที่ไม่พึ่งอินซูลิน จากการศึกษาในผู้ที่เป็นเบาหวานพบว่ามีความเสี่ยงร้อยละ 80 ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มักพบในผู้ใหญ่หรือผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศ

ชาย ผู้ที่เป็นโรคชนิดนี้ร้อยละ 60-80 จะเป็นคนอ้วนและมีการกระจายตัวของไขมันสะสมบริเวณหน้าท้อง แต่ผู้ป่วยจะมีแนวโน้มของการเกิดภาวะ ketoacidosis ต่ำ ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจไม่มีอาการแสดงมาก่อน หรือถ้ามีอาการก็จะเป็นแบบค่อยๆ เป็นค่อยๆ ไป และเมื่อแสดงอาการก็จะค่อนข้างรุนแรงจนอาจถึงขั้นโคม่าและหมดสติเนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมาก ความผิดปกติที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องมาจากร่างกายต่อต้านการทำงานของอินซูลินที่ผลิตมาจากตับอ่อน ทำให้เกิดภาวะ insulin resistance โดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อลาย ตับ และเนื้อเยื่อไขมัน ภาวะ insulin resistance หมายถึงภาวะที่ต่อต้านอินซูลิน ทำให้อินซูลินในระดับปกติไม่เพียงพอในการช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดหรือภาวะที่ร่างกายต้องการอินซูลินเพิ่มขึ้นเพื่อให้สามารถรักษาระดับการตอบสนองต่ออินซูลินให้อยู่ในภาวะปกติ ในการที่จะนำน้ำตาลเข้าเซลล์เพื่อเปลี่ยนเป็นพลังงาน ภาวะ insulin resistance จะส่งผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง

ลักษณะของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีดังนี้

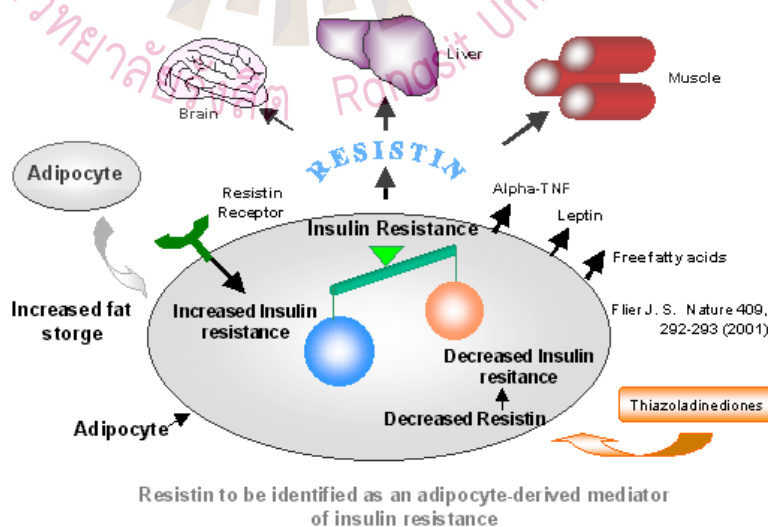
- ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 40 ปีขึ้นไปหรืออยู่ในวัยผู้ใหญ่หรือผู้สูงอายุ
- อาการของโรคเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไป
- มีรูปร่างอ้วนหรือมีการสะสมไขมันบริเวณหน้าท้อง
- มักมีประวัติโรคเบาหวานในครอบครัวชัดเจน
- มักไม่พบภาวะ Diabetes ketoacidosis

- **อะดิโปไคน์ (Adipokines)**

เซลล์ไขมัน (adipocyte) จะทำหน้าที่ในการสะสมพลังงานส่วนที่เกิน โดยจะเก็บอยู่ในรูปของไขมันต่างๆ และสามารถเปลี่ยนแปลงขนาดของเซลล์ได้ แต่อย่างไรก็ตามการที่เซลล์ไขมัน

สามารถเพิ่มจำนวน และขยายขนาดให้ใหญ่ขึ้นได้นี้ อาจทำให้การรักษาสมดุลต่างๆ ของเซลล์ และรูปแบบของการหลั่งสารชนิดต่างๆ เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเทียบกับเซลล์ไขมันที่มีขนาดปกติ (21) ซึ่งสามารถนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วน เซลล์ไขมันสามารถสร้างสารสารชนิดต่างๆ เพื่อควบคุมสมดุลของร่างกายให้อยู่ในสภาวะปกติ (22-23) เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เป็นเนื้อเยื่อที่สามารถหลั่งโมเลกุลที่ทำหน้าที่ในการช่วยส่งสัญญาณต่างๆ ที่เรียกว่า adipokines ซึ่งอาจจะมีอิทธิพลต่อการตอบสนองของอวัยวะต่างๆ ต่อฮอร์โมนอินซูลิน (insulin sensitivity) (24)

Resistin เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนชนิดหนึ่ง ที่ถูกสร้างจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) มีขนาดน้ำหนักโมเลกุล 12.5 กิโลดาลตัน เป็นโปรตีนที่มีกรดอะมิโนชนิด cysteine เป็นส่วนประกอบมาก (cysteine rich protein) (25) เซลล์ไขมันสามารถสร้างฮอร์โมน resistin ออกมาในกระแสเลือด ทำให้เซลล์ทั่วไปลดความไวต่อระดับอินซูลินลงไป ดังนั้นคนอ้วนก็อาจจะมี การดื้อต่ออินซูลิน มากได้ (25-27) ดังรูปที่ 1





### รูปที่ 1 แสดงการทำงานของโปรตีน resistin

Steppan และคณะศึกษาในหนูพบว่าระดับ resistin จะสูงในหนูที่อ้วนซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งที่สามารถอธิบายภาวะ insulin resistance (26) การศึกษาใน transgenic mice ที่มีการแสดงออกของยีน resistin มากในเนื้อเยื่อไขมันจะมีการต้านต่อฮอร์โมนอินซูลิน (insulin resistance) (28)

กลไกการทำงานของโปรตีน resistin ที่มีผลต่อความไวของอินซูลิน ยังไม่ทราบชัดเจน อย่างไรก็ตามพบเพียงว่า ในหนูที่เป็นโรคอ้วนจากการกินอาหารจะทำให้ระดับของโปรตีน resistin สูงขึ้น ในขณะที่ใน fat cell line ของหนูที่ให้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione (TZDs) ซึ่งเป็นยาที่ลดการต้านฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin resistance) และใช้รักษาโรคเบาหวานประเภทที่ 2 (Type II DM) พบว่าระดับการแสดงออกของยีน resistin จะลดลง (up-regulated) และเมื่อให้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีน resistin กับหนูที่อ้วนจากการกินอาหาร จะทำให้ลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดและช่วยทำให้เซลล์มีความไวต่อการถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนอินซูลินดีขึ้น ในหนูที่มีการแสดงออกของยีน resistin (-/-) พบว่าจะมีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดต่ำซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการฉีด resistin เข้าไป (29) นอกจากนี้ยังพบว่า resistin น่าจะมีส่วนสำคัญในการรักษาระดับกลูโคสในเลือด โดยเฉพาะในช่วงที่มีการอดอาหาร โดยการเพิ่มการผลิตกลูโคสจากตับ

ในซีกโลกตะวันตกผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณร้อยละ 80–85 มักจะเป็นโรคอ้วน และมีรายงานว่าโปรตีน resistin เกี่ยวข้องกับโรคอ้วน ชนิดที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการต้านฮอร์โมนอินซูลิน (obesity-associated insulin resistance) จากการวิจัยของนักวิจัยกลุ่มหนึ่งพบว่าโปรตีน resistin สามารถยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์ไขมันได้ประมาณร้อยละ 80 ในเซลล์ของ3T3-L1 ซึ่งกลุ่มผู้ทดลองได้เสนอแนะว่าโปรตีน resistin สามารถส่งเสริมให้เกิดภาวะต้านอินซูลิน โดยการเพิ่มการสะสมของไขมันไตรกลีเซอไรด์ในกล้ามเนื้อและ

ดัชนีจะเป็นในเนื้อเยื่อไขมัน (30) จากรายงานของนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งพบว่า ในกลุ่มผู้ใหญ่  
 อ้วนจะมีระดับของโปรตีน resistin ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มผู้ใหญ่ผอมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยัง  
 พบความสัมพันธ์ในเชิงบวกระหว่างโปรตีน resistin และดัชนีมวลกาย (body mass index) (31,33)  
 Lu และคณะ พบว่าระดับของโปรตีน resistin ในพลาสมา มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลกลูโคส  
 และระดับไขมันในคนที่ เป็นเบาหวาน (32) ในกรณีที่ผู้หญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน พบว่า  
 อาจจะมีแนวโน้มที่ทำให้เกิดโรค metabolic syndrome ได้ ซึ่งส่วนใหญ่ก็คือโรคอ้วน โรคเบาหวาน  
 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นต้น และจากการศึกษาพบว่าในผู้หญิงกลุ่มนี้ มักจะ  
 มีการเพิ่มขึ้นของระดับ resistin ร่วมด้วย (34) ในขณะที่ Heilbronn และคณะ ไม่พบความ  
 ความสัมพันธ์ของระดับของโปรตีน resistin ในซีรัมกับเปอร์เซ็นต์ไขมัน BMI และ ขนาดของเซลล์  
 ไขมัน หรืออาจจะกล่าวได้ว่าระดับของโปรตีน resistin ในซีรัมไม่มีความสัมพันธ์ เมื่อศึกษาในกลุ่ม  
 คนปกติ คนอ้วนและคนอ้วนที่เป็นโรคเบาหวาน (35) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาหน้าที่ของโปรตีน  
 resistin ในโรคอ้วนยังคงไม่มีข้อบ่งชี้ที่แน่ชัดและยังมีความขัดแย้งกันมาก จึงต้องมีการศึกษา  
 คืบหน้าต่อไป

การศึกษาการแปรผันทางพันธุกรรม (polymorphism) ของยีน resistin ในกลุ่มประชากร  
 ชาว Sicilian และ Gargano พบมีการซ้ำกันของเบส ATG 3 ครั้ง ที่บริเวณ 3'-Untranslated  
 region (3'-UTR) บนอัลลีลที่ 3 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการลดลงของดัชนีบ่งชี้ของการต้านอินซูลิน  
 (resistance insulin index) หรืออีกนัยหนึ่งคือมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความไวของ  
 ฮอร์โมนอินซูลิน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (36) Cao และ Hegele ได้รายงานเกี่ยวกับ single  
 nucleotide polymorphism 2 ชนิด บนบริเวณ 3'-Untranslated region (3'-UTR) และได้อธิบายถึง  
 การแปรผันของยีน resistin ที่บริเวณ 3'-Untranslated region (3'-UTR) ว่าอาจจะมีผลต่อการ

แสดงออกของของยีน resistin (37) จากการศึกษาความแปรผันของยีน resistin ในกลุ่มประชากรชาวเกาหลีที่เป็นและไม่เป็น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าเกิดความแปรผันของยีนในบริเวณโปรโมเตอร์ คือที่ตำแหน่ง -537A>C and -420C>G และพบความสัมพันธ์ของความแปรผันของยีนเหล่านี้กับการเพิ่มปริมาณของโปรตีน resistin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามความแปรผันของยีน resistin ที่บริเวณโปรโมเตอร์ ชนิดนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (38) และจากการตรวจหาความแปรผันของยีน resistin โดย Mattevi และคณะ ในกลุ่มประชากรหญิง Europe ในกลุ่มที่เป็นโรคอ้วน ผลปรากฏว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C>G 5'-flanking region ในกลุ่มประชากรที่มีจีโนไทป์ แบบhomozygous ชนิด G/G จะมีค่า BMI โดยเฉลี่ยต่ำกว่าชนิด C/C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถบอกเป็นนัยได้ว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่งนี้อาจจะมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน (39)

การศึกษาระดับของโปรตีน resistin ในที่คนอ้วนจะทำให้ทราบถึงแนวโน้มของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคตได้ ซึ่งในประเทศไทยความรู้ที่เกี่ยวกับโปรตีน resistin และความเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมระดับ resistin ยังคงมีน้อยมาก ดังนั้นคณะผู้วิจัยมีความสนใจที่จะตรวจหาระดับของโปรตีน resistin ในพลาสมาและ ศึกษาการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ในกลุ่มคนอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวานและเป็นเบาหวาน เปรียบเทียบกับกลุ่มคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานที่ทำให้ทราบถึงระดับและการเปลี่ยนแปลงระดับยีนของ resistin ในคนอ้วน ซึ่งในอนาคตอาจจะใช้ความรู้ที่ได้นี้นำมาใช้วางแผนสำหรับการส่งเสริมสุขภาพหรือปรับปรุงคุณภาพชีวิตแก่คนไทยทั่วไปได้

### 3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อตรวจหาปริมาณโปรตีน resistin และ ฮอร์โมนอินซูลินในคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนปกติ รวมทั้งคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนที่เป็นเบาหวาน เปรียบเทียบกับคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ
2. เพื่อตรวจหาความถี่ของการเกิดการผันแปรทางพันธุกรรม (polymorphism) ของยีน resistin ในคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน เปรียบเทียบกับคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ

### 4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบระดับโปรตีน resistin และ ฮอร์โมนอินซูลินในคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนปกติ รวมทั้งคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนที่เป็นเบาหวาน
2. ทราบความถี่ของการเกิดการผันแปรทางพันธุกรรมของยีน resistin ในคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน
3. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาระดับโปรตีน resistin และการผันแปรทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าว น่าจะเป็นความรู้พื้นฐานสำหรับการศึกษาขั้นต่อไปที่เกี่ยวกับการรักษาคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนที่เป็นเบาหวาน

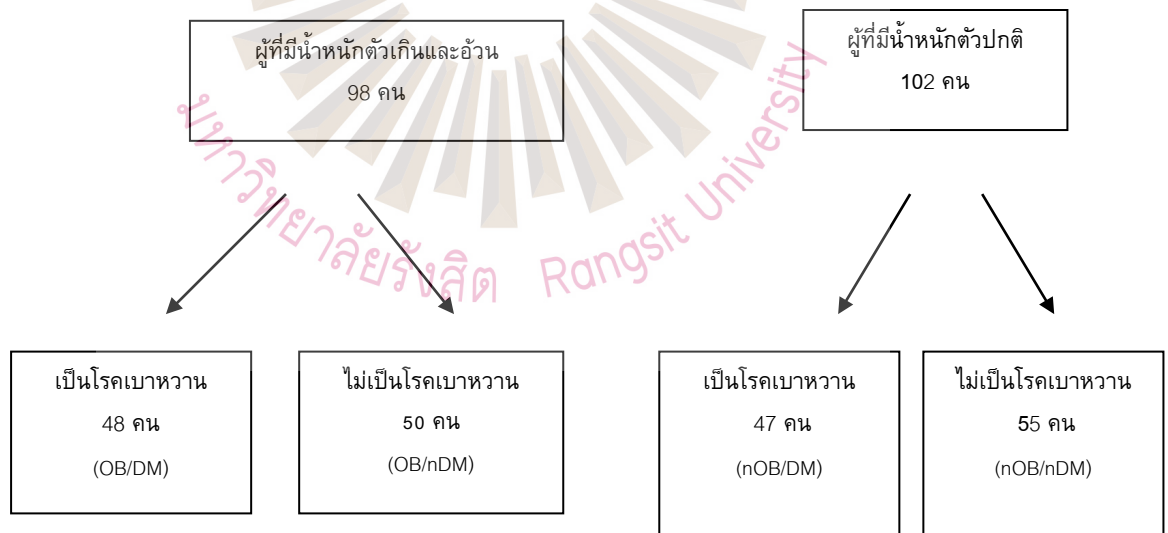


## บทที่ 2

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 1. การเก็บตัวอย่าง

การศึกษานี้จะใช้กลุ่มอาสาสมัครตัวอย่างทั้งหญิงและชายจากผู้มารับการตรวจสุขภาพที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลราชวิถี และที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรีจำนวน 200 คน อายุระหว่าง 40-70 ปี โดยอาสาสมัครได้รับการตรวจร่างกายจากแพทย์ และแบ่งกลุ่มดังนี้



OB/DM = Overweight/obese with diabetes mellitus. (ผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วนที่เป็นเบาหวาน)

OB/nDM = Overweight/obese without diabetes mellitus. (ผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวาน)

nOB/DM = Non-overweight/obese with diabetes mellitus. (ผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติแต่เป็นเบาหวาน)

nOB/nDM = Non-overweight/obese without diabetes mellitus. (ผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติและไม่เป็นเบาหวาน)

- กลุ่มคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน ( $BMI \geq 25$ ) จะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่มีอาการของโรคเบาหวานจำนวน 48 คนและกลุ่มคนที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 50 คน

-กลุ่มเบาหวานถูกวินิจฉัยโดยคัดกรองด้วยการวัดน้ำตาลในเลือดเกินค่าปกติ และมีความผิดปกติของการทดสอบ oral glucose tolerance test (OGTT) ซึ่งจะถูกวินิจฉัยโดยแพทย์ตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association 2008 (19)

- กลุ่มคนที่มีน้ำหนักปกติ ( $BMI < 25$ ) จะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มเช่นเดียวกับกลุ่มคนอ้วนคือกลุ่มที่มีอาการของโรคเบาหวานจำนวน 47 คนและกลุ่มที่มีสุขภาพดี ไม่มีโรคประจำตัวจำนวน 55 คน

## 2. วิธีเก็บข้อมูล

เก็บตัวอย่างเลือดหลังจากการตรวจร่างกายโดยแพทย์แล้ว เพื่อตรวจหาระดับ resistin, insulin, ระดับไขมัน [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)] และน้ำตาลในเลือด (fasting blood sugar (FBS) โดยเจาะเลือดจากเส้นเลือดดำ ประมาณ 8 มิลลิลิตร (fasting) สอบถามข้อมูลประวัติ วัดสัดส่วนของร่างกายแบบมาตรฐาน (standard anthropometric method) ซึ่งประกอบด้วยการวัด น้ำหนัก (weight), ส่วนสูง (height), ความหนาของไขมันใต้ผิวหนัง (triceps skinfold thickness), และวัดเส้นรอบเอวและรอบสะโพก เพื่อคำนวณหาค่า waist-hip ratio (W:H ratio) พร้อมทั้งวัดความดันโลหิต (blood pressure: BP) ในอาสาสมัครทุกคน เพื่อให้เป็นตัวชี้วัดภาวะทางโภชนาการและเป็นการตรวจสอบสุขภาพ การวัด

สภาวะโภชนาการเหล่านี้จะวัดโดยบุคคลคนเดียวกัน และวัดอย่างน้อย 2 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยในการวัดแต่ละครั้ง

การคำนวณค่าดัชนีมวลกายหรือ Body mass index (BMI)

= น้ำหนัก (กิโลกรัม)

ส่วนสูง(เมตร)<sup>2</sup>

ตารางที่ 2 การจำแนกภาวะโภชนาการตามระดับของดัชนีมวลกาย

ภาวะโภชนาการ	ค่าดัชนีมวลกาย(กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )
น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์	< 18.50
ปกติ	18.50-24.99
น้ำหนักเกิน	> 25.00
อ้วน	25.00-29.99
อ้วนระดับที่ 1	30.00-34.99
อ้วนระดับที่ 2	35.00-39.99
อ้วนระดับที่ 3	> 40.00

ที่มา WHO 2000 (40)



### 3. การตรวจวัดทางชีวเคมี

การหาระดับฮอร์โมน resistin ใช้วิธี sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (41) การตรวจหาระดับฮอร์โมน insulin ใช้วิธี radio immunometric assay (42) การตรวจหาดัชนีชี้วัดทางชีวเคมีได้แก่ ระดับไขมัน [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)] และน้ำตาลในเลือด [fasting blood sugar (FBS)] ใช้วิธี enzymatic และ colorimetric method โดยใช้เครื่อง DADE Dimension<sup>®</sup> AR.

### 4. การทำ genotyping ของยีน resistin

- ขั้นตอนการสกัด DNA

โดยชุดสกัด DNA Flexi gene DNA Kit (Qiagen, Hilden, Germany)

1. ผสมน้ำยา Buffer FG1 750  $\mu$ L กับเลือดครบส่วน 300  $\mu$ l โดยใช้ microtube ขนาด 1.5 ml ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่อง vortex mixer เป็นเวลา 5 นาที
2. นำไปปั่นที่ความเร็ว 10,000  $\times$  g เป็นเวลา 20 วินาที
3. เทส่วนใสทิ้งและคว่ำหลอด หลังจากนั้นชนน้ำออกเป็นเวลา 2 นาที โดยระวัง ไม่ให้ตะกอนหลุดออกจากกันหลอด
4. เติม Buffer FG2 / QIAGEN protease 150  $\mu$ L นำไปผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วย เครื่อง vortex mixer
5. นำไปปั่นที่ความเร็ว 10,000  $\times$  g เป็นเวลา 3 – 4 วินาทีและนำไปอุ่นที่ 65 °C เป็น เวลา 30 นาทีใน water bath

6. เติม isopropanol 100 % 150  $\mu$ L ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันโดย inversion technique จนกระทั่งมองเห็นการตกตะกอนของสาย DNA

7. นำไปปั่นที่ความเร็ว 10,000  $\times$  g เป็นเวลา 3 นาที

8. เทส่วนใสทิ้งและซับให้แห้งโดยระวังไม่ให้ตะกอนหลุดออกจากก้นหลอด

9. เติม 70 % ethanol 150  $\mu$ L ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน

10. นำไปปั่นที่ความเร็ว 10,000  $\times$  g เป็นเวลา 3 นาที

11. เทส่วนใสทิ้งและซับให้แห้งโดยระวังไม่ให้ตะกอนหลุดออกจากก้นหลอด

12. ทิ้งตะกอนไว้ให้แห้งเองที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้เวลาอย่างน้อย 5 นาที

13. เติม Buffer FG3 200  $\mu$ l ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน นำไปอุ่นด้วย water bath ที่ 56 °C 10 นาทีจากนั้นนำไปเก็บที่ -20 °C จนกว่าจะทำการตรวจวิเคราะห์

- การตรวจสอบปริมาณและความบริสุทธิ์ของ DNA

การตรวจสอบปริมาณและความบริสุทธิ์ของ DNA ที่สกัดได้ สามารถตรวจสอบได้โดยวิธี spectrophotometry ด้วยเครื่อง ND-1000 Spectrophotometer (Nano Drop Technologies Inc., USA)

- การหาความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน (polymorphism) โดยใช้วิธี Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique

การศึกษาความผิดปกติจากการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ของยีนจะใช้เทคนิค PCR และตัดผลิตภัณฑ์ของ PCR ด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ ทำโดยแยกเม็ดเลือดขาว (leukocytes) จากเลือด สกัด genomic DNA โดยใช้ Flexi Gene DNA kit

(QIAGEN, Hilden, Germany). นำมาขยายส่วนของ resistin gene โดยวิธี PCR (polymerase chain reaction) ที่บริเวณตำแหน่ง -420 C>G โดยใช้ปริมาณของ genomic DNA ประมาณ 50 ng, primers--(5'-3'): SNP-420 forward TGTCATTCTCACCCAGAGACA, reverse TGGGCTCAGCTAACCAAATC, ประมาณ 20 pmol และ 2 Unit ของ Taq polymerase ทำ PCR โดยประยุกต์ใช้ตามวิธีของ Kunnari *et al.* (43). หลังจากนั้นใช้ 5 U ของเอนไซม์ *Bpi I* ตัดชิ้นส่วนของ product แล้วนำมาแยกชิ้นส่วนด้วย electrophoresis ใน 2% agarose gel และ stained ethidium bromide เทียบกับ standard molecular weight โดยใช้วิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method

การศึกษาในครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจากมหาวิทยาลัยรังสิต

## 5. วิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลในส่วนของความจำของคอมพิวเตอร์ ทดสอบการกระจายของข้อมูล normality ทั้ง skew ness และ kurtosis พบว่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็น normal distribution ดังนั้นจึงใช้วิธีการทางสถิติแบบ non-parametric method การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Kruskal-Wallis analysis of variance และ Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรใช้ Spearman's rank correlation นอกจากนี้ใช้ The Minitab statistical computer program ในการคำนวณหาค่า odds ratio (OR).

### บทที่ 3

#### ผลการทดลอง

จากการศึกษานี้มีอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการจำนวน 200 ราย ซึ่งมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 40-70 ปีและมีช่วงของดัชนีมวลกาย (BMI) แสดงดังตารางที่ 3 โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่จะมีอายุอยู่ระหว่าง 51-60 ปี ตารางที่ 4 แสดงค่ากลางและ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย ระดับไขมัน น้ำตาล โปรตีน resistin, insulin และค่าความดันโลหิต ที่แบ่งตามดัชนีมวลกาย และการเป็นโรคเบาหวานได้เป็น 4 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 คือผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติและไม่เป็นเบาหวาน (Non-overweight/obese without diabetes mellitus; nOB/nDM) กลุ่มที่ 2 คือผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติแต่เป็นเบาหวาน (Non-overweight/obese with diabetes mellitus; nOB/DM) กลุ่มที่ 3 คือผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวาน (Overweight/obese without diabetes mellitus; OB/nDM) และกลุ่มที่ 4 คือผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วนที่เป็นเบาหวาน (Overweight/obese with diabetes mellitus; OB/DM) ค่ากลางของอายุ และระดับ HDL-C ของทั้ง 4 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจะพบว่ามีค่า BMI และค่า TSF ที่มากกว่าในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติ ระดับ TC และ TG ในกลุ่ม OB/nDM จะมีค่าที่สูงกว่าในกลุ่ม nOB/nDM ส่วนในกลุ่ม OB/DM จะมีค่า TC และ TG สูงกว่าในกลุ่ม nOB/DM โดยรวมระดับ TC และ TG ในกลุ่ม OB จะมีค่าสูงกว่าในกลุ่ม nOB ระดับน้ำตาลในเลือดของกลุ่ม nOB/nDM จะมีต่ำที่สุด และพบว่าระดับน้ำตาลของทั้ง 4 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ กลุ่ม OB/nDM จะมีค่าต่างๆ ที่แสดงในตาราง 4 สูงกว่ากลุ่ม nOB/nDM อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นค่าอินซูลินและ HDL-C ส่วนกลุ่ม OB/DM จะมีค่าอินซูลินสูงมากที่สุดเมื่อเทียบกับทั้งสี่กลุ่ม ระดับ resistin ในกลุ่ม nOB/nDM จะมีค่าที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มต่างๆ ส่วนกลุ่ม OB/DM พบว่ามีค่า resistin สูงที่สุด ระดับ resistin ในกลุ่ม OB/nDM จะมีค่าสูงกว่าในกลุ่ม nOB/nDM ( $p < 0.05$ ) รูปที่ 2 แสดงค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักปกติ จำนวน 102 คน (nOB/nDM และ nOB/DM) และกลุ่มผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจำนวน 98 คน (OB/nDM และ OB/DM) พบว่าในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจะมีระดับ resistin เท่ากับ 2.21 ng/ml ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักปกติคือ 1.30 ng/ml ที่  $p = 0.011$  รูปที่ 3 แสดงค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 105 คน (nOB/nDM และ OB/nDM) และกลุ่มผู้ที่เป็นเบาหวานจำนวน 95 คน (nOB/DM และ OB/DM) พบว่าระดับ resistin ในกลุ่มของผู้ที่เป็นเบาหวานมีค่า 3.35 ng/ml ซึ่งมีค่าสูงกว่าในกลุ่มของผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานที่มีค่า 1.97 ng/ml ที่  $p < 0.01$  ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ resistin กับค่าทางสัดส่วนร่างกาย ความดันโลหิต และค่าทางชีวเคมีต่างๆ พบว่าค่า resistin มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวอย่างมีนัยสำคัญกับค่า BMI, W:H ratio, TG, TC, FBS, Systolic BP และ Diastolic BP ตารางที่ 6 แสดงค่ากลาง และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย, ระดับไขมัน น้ำตาล resistin, insulin และค่าความดันโลหิต ในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินและอ้วนเมื่อแบ่งตามความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G จากการศึกษานี้ไม่พบว่าการเกิด ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าสัดส่วนร่างกาย ค่าทางชีวเคมีต่างๆ และความดันโลหิต ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน ตารางที่ 7 แสดงความถี่ของการแปรผันทางจีโนไทป์ ในยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับค่าดัชนีมวลกาย

จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 200 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 26 จะเป็นผู้ที่มิได้ชั่งน้ำหนักกาย  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  ร่วมกับการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ทำให้เกิดจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG ส่วนกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 31 พบว่าเป็นผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกาย  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ร่วมกับมีจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG ดังนั้นการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะน้ำหนักเกินและอ้วน (CG/GG v CC odds ratio (OR) 0.73 [95% confidence interval (C.I.) 0.4 -1.3]  $p= 0.272$ ) เมื่อมีการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานก็ไม่พบว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง-420 C >G จะมีผลต่อการเกิดภาวะน้ำหนักเกินและอ้วน (CG/GG v CC odds ratio (OR) 0.9 [95% confidence interval (C.I.) 0.4-1.9]  $p= 0.783$ ) ดังตารางที่ 8 เมื่อศึกษาความถี่ของการแปรผันทางจีโนไทป์ ในยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับการเกิดโรคเบาหวาน จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 200 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 30 มีการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ทำให้เกิดจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG ร่วมกันเป็นโรคเบาหวาน ส่วนกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 27 พบว่ามีจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG แต่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ดังนั้นการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดโรคเบาหวาน (CG/GG v CC odds ratio (OR) 1.6 [95% confidence interval (C.I.) 0.9-2.8]  $p= 0.095$ ) ดังแสดงในตารางที่ 9 แต่เมื่อศึกษาเฉพาะผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนเท่านั้น พบว่าผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนร้อยละ 27.6 มีการแสดงออกทางจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG ร่วมกันเป็นโรคเบาหวาน ส่วนผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนที่ไม่เป็นโรคเบาหวานจะมีร้อยละ 25.5 ที่มีการแสดงออกทางจีโนไทป์เป็น CG หรือ GG จากการศึกษาครั้งนี้จึงไม่พบว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง-420 C >G จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของ

การเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนแสดงในดังตารางที่ 10 (CG/GG v CC odds ratio  
(OR) 1.2 [95% confidence interval (C.I.) 0.6-2.8] p= 0.535)



ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 รายเมื่อมีการแบ่งกลุ่มตามความอ้วนและการเป็นเบาหวาน

	nDM/nOB		nDM/OB		DM/nOB		DM/OB	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	8 : 47		7 : 43		5 : 42		6 : 42	
(ชาย : หญิง)								
Age								
distribution	16	29.1	14	28.0	12	25.5	11	22.9
40 - 50	27	49.1	22	44.0	23	49.0	23	47.9
51 - 60	12	21.8	14	28.0	12	25.5	14	29.2
61 - 70	55	100.0	50	100.0	47	100.0	48	100.0
total								
BMI								
Distribution	1	1.8	0	0.00	0	0.00	0	0.00
< 18.5	54	98.2	0	0.00	47	100.0	0	0.00
18.5 – 24.9	0	0	35	70.00	0	0.00	26	54.2
25 – 29.9	0	0	15	30.00	0	0.00	22	45.8
> 30	55	100.0	50	100.0	47	100.0	48	100.0
total								



ตารางที่ 4 ค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย, ค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆที่แบ่งตามกลุ่มทั้ง 4 กลุ่ม

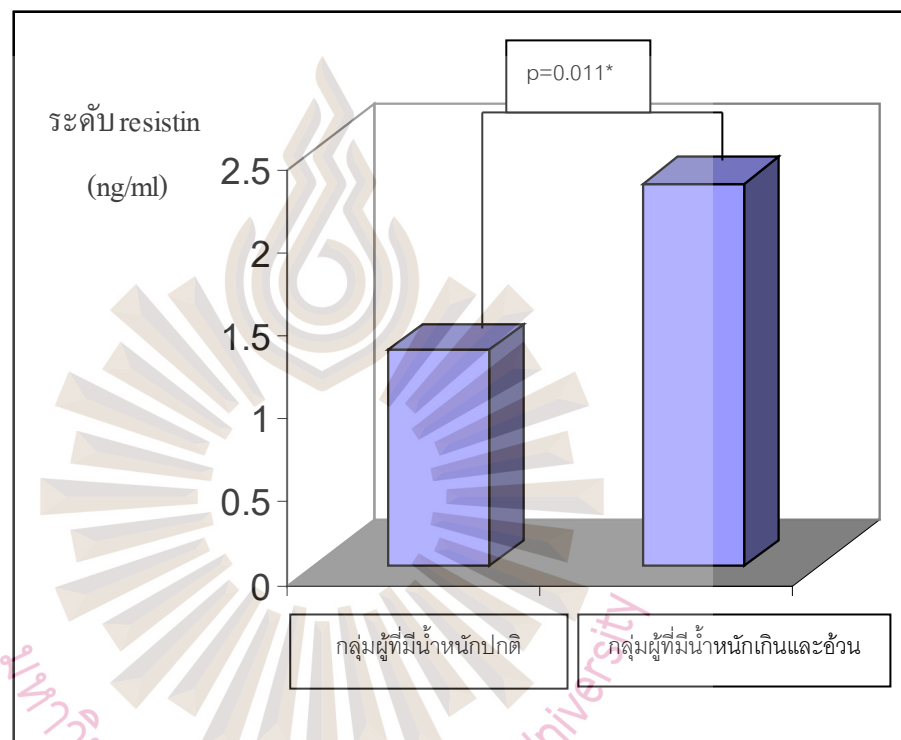
Parameters	nOB/ nDM	OB/ nDM	nOB/ DM	OB/ DM	p -value
	n=55	n=50	n=47	n=48	
	Median	Median	Median	Median	
	(95 % C.I)	(95 % C.I)	(95 % C.I)	(95 % C.I)	
Age (years)	54.0 (52.0-59.0)	55.50 (53.0-58.3)	58.0 (54.0-63.6)	57.5 (53.8-62.0)	0.180
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.85 <sup>a</sup> (22.12-23.34)	28.31 <sup>b</sup> (27.46-29.45)	22.67 <sup>a</sup> (21.79-23.54)	28.74 <sup>bc</sup> (27.96-30.24)	0.000
TSF (mm.)	24.0 <sup>a</sup> (22.0-26.0)	33.5 <sup>b</sup> (31.0-37.3)	20.0 <sup>c</sup> (16.0-21.0)	26.5 <sup>d</sup> (22.0-28.0)	0.000
W:H ratio	0.86 <sup>a</sup> (0.85-0.88)	0.88 <sup>b</sup> (0.87-0.90)	0.91 <sup>c</sup> (0.87-0.92)	0.93 <sup>cd</sup> (0.90-0.94)	0.000
TG (mg/dl)	114 <sup>a</sup> (67-119)	142 <sup>b</sup> (98.4-159.6)	143 <sup>bc</sup> (106-175)	177 <sup>bcd</sup> (122-203)	0.000
TC (mg/dl)	196 <sup>a</sup> (177-200)	226 <sup>b</sup> (205-236)	230 <sup>bc</sup> (195-252)	244 <sup>bcd</sup> (216-256)	0.000
HDL-C(mg/dl)	46 (42-52)	45 (39-48)	45 (39-47)	45 (40-48)	0.260

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดง ค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย, ค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆที่แบ่งตามกลุ่มทั้ง 4 กลุ่ม

Parameters	nOB/ nDM	OB/ nDM	nOB/ DM	OB/ DM	p -value
	n=55	n=50	n=47	n=48	
	Median	Median	Median	Median	
	(95 % C.I)	(95 % C.I)	(95 % C.I)	(95 % C.I)	
FBS (mg/dl)	80 <sup>a</sup> (76-82)	87 <sup>b</sup> (83-91)	148 <sup>c</sup> (129-168)	129 <sup>d</sup> (119-135)	0.000
Insulin ( $\mu$ U/dl)	15.4 <sup>a</sup> (11.6-15.7)	14.3 <sup>a</sup> (12.4-15.1)	16.9 <sup>a</sup> (10.5-18.2)	20.5 <sup>b</sup> (16.4-23.3)	0.001
Resistin(ng/ml)	1.30 <sup>a</sup> (1.04-1.73)	2.21 <sup>b</sup> (1.95-2.76)	3.02 <sup>bc</sup> (1.91-3.56)	3.38 <sup>cd</sup> (2.08-3.97)	0.000
Systolic BP (mmHg)	122 <sup>a</sup> (110-128)	130 <sup>b</sup> (127-142)	130 <sup>abd</sup> (120-137)	139 <sup>bcd</sup> (130-140)	0.005
Diastolic BP (mmHg)	80 <sup>a</sup> (70-80)	85 <sup>b</sup> (80-90)	80 <sup>a</sup> (70-80)	89 <sup>bc</sup> (80-90)	0.001

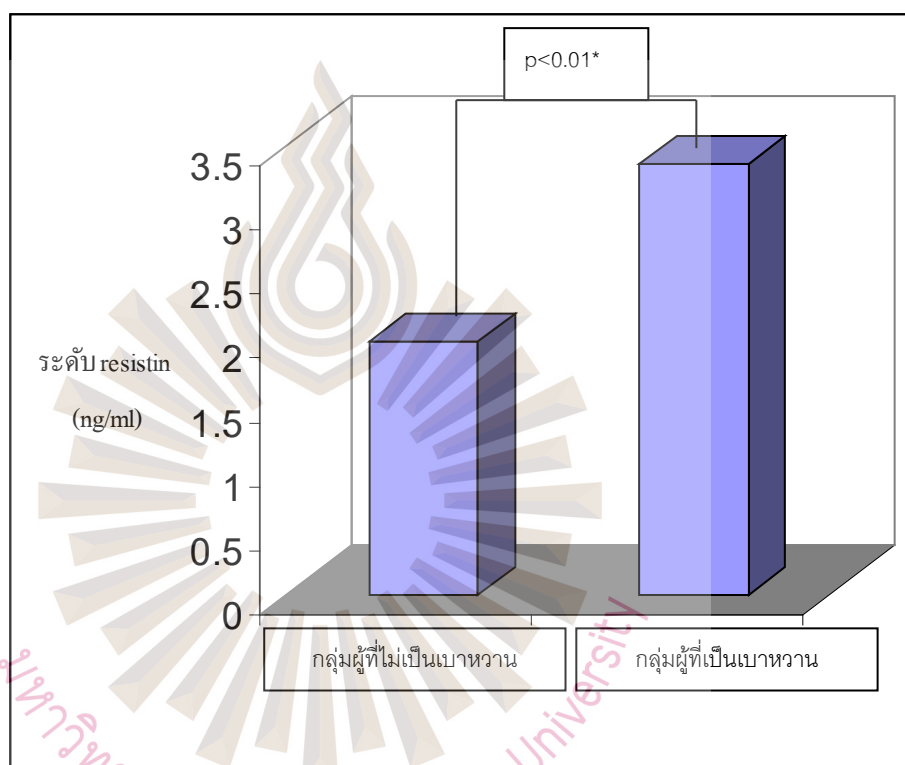
a,b,c,d = Any difference in index letters along the same horizontal line indicates difference of the values in comparison between the four group. ( $p < 0.05$  using Kruskal-Wallis analysis of variance for multiple comparison). nOB/nDM = Non-overweight/obese without diabetes mellitus; OB/nDM = Overweight/obese without diabetes mellitus; nOB/DM = Non-overweight/obese with diabetes mellitus; OB/DM = Overweight/obese with diabetes mellitus.

รูปที่ 2 ค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักปกติจำนวน 102 คน และกลุ่มผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจำนวน 98 คน



(\*p<0.05 using Mann-Whitney U test)

รูปที่ 3 ค่ากลางของระดับ resistin ระหว่างกลุ่มของผู้ไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 105 คนและกลุ่มผู้ที่เป็นเบาหวานจำนวน 95 คน



(\* $p < 0.01$  using Mann-Whitney U test)

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ resistin กับค่าทางสัດส่วนร่างกายและค่าทางชีวเคมีต่างๆ  
ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 200 ราย

Parameters	Resistin	
	r	p-value
BMI	.203**	.006
TSF	.118	.126
W:H ratio	.208**	.006
TG	.221**	.003
TC	.216**	.004
HDL-C	-.035	.803
FBS	.331**	.000
Insulin	.120	.132
Systolic BP	.179*	.017
Diastolic BP	.179*	.017
Resistin	1.000	-

\*\* Spearman's rank correlation coefficient is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Spearman's rank correlation coefficient is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ตารางที่ 6 ค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย ค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆ ในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน เมื่อแบ่งตามการการแปรผันของยีนที่ตำแหน่ง -420 C >G

Parameters	-420 C >G Polymorphism		p- value
	CC (n=46) (95 % C.I.)	CG /GG (n=52) (95 % C.I.)	
Age (years)	55.0 (52.9-59.0)	57.0 (54.0-59.5)	0.716
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.92 (27.95-29.68)	28.18 (27.67-29.91)	0.641
TSF (mm.)	31.0 (26.9-33.0)	29.5 (26.1-31.5)	0.653
W:H ratio	0.90 (0.88-0.91)	0.90 (0.88-0.91)	0.935
TG (mg/dl)	153 (111-174)	164 (119-179)	0.912
TC (mg/dl)	222 (199-239)	233 (221-248)	0.396
HDL-C(mg/dl)	42 (39-45)	44 (41-47)	0.618

ตารางที่ 6 (ต่อ) ค่ากลาง (Median) และ 95 % confidence interval (C.I.) ของอายุ ค่าสัดส่วนร่างกาย, ค่าความดันโลหิตและค่าทางชีวเคมีต่างๆ ในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วน เมื่อแบ่งตามการแปรผันของยีนที่ตำแหน่ง -420 C >G

Parameters	-420 C >G Polymorphism		p- value
	CC (n=46) (95 % C.I.)	CG /GG (n=52) (95 % C.I.)	
FBS (mg/dl)	103 (87-115)	108 (100-116)	0.411
Insulin ( $\mu$ U/dl)	16.4 (13.4-18.5)	16.3 (14.1-19.0)	0.868
Resistin(ng/ml)	2.39 (1.91-3.38)	3.33 (2.06-3.80)	0.310
Systolic BP	134 (129-139)	133 (129-139)	0.923
Diastolic BP	89 (80-90)	86 (80-90)	0.815

\*=  $p < 0.05$  by using Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test (Two-Tailed).

ตารางที่ 7 ความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับ  
ค่าดัชนีมวลกาย ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 200 ราย

SNP-420	Genotype frequencies		OR (95% C.I.)	p-value <sup>a</sup>
	BMI $\geq$ 25	BMI < 25		
CG and GG	26% (n=52)	31% (n=62)	0.7 (0.4-1.3)	0.272
CC	23% (n=46)	20% (n=40)		

<sup>a</sup> Pearson chi-square, \* $p < 0.05$

OR =odds ratios, C.I.=confidence interval.



ตารางที่ 8 ความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับ  
ค่าดัชนีมวลกายเฉพาะในผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานทั้งหมดจำนวน 105 ราย

SNP-420	Genotype frequencies		OR (95% C.I.)	p-value <sup>a</sup>
	BMI $\geq$ 25	BMI < 25		
CG and GG	23.8% (n=25)	27.6% (n=29)	0.9 (0.4-1.9)	0.783
CC	23.8% (n=25)	24.8% (n=26)		

<sup>a</sup> Pearson chi-square, \* $p < 0.05$

OR =odds ratios, C.I.=confidence interval.

ตารางที่ 9 ความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับ  
การเป็นโรคเบาหวานในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 200 ราย

SNP-420	Genotype frequencies		OR (95% C.I.)	p-value <sup>a</sup>
	Diabetic subjects	Non-diabetic subjects		
CG and GG	30% (n=60)	27% (n=54)	1.6 (0.9-2.8)	0.095
CC	17.5% (n=35)	25.5% (n=51)		

<sup>a</sup> Pearson chi-square, \* $p < 0.05$

OR =odds ratios, C.I.=confidence interval.

ตารางที่ 10 ความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดขึ้นจากการแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C >G กับ  
การเป็นโรคเบาหวานเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนทั้งหมดจำนวน 98 ราย

SNP-420	Genotype frequencies		OR (95% C.I.)	p-value <sup>a</sup>
	Diabetic subjects	Non-diabetic subjects		
CG and GG	27.6% (n=27)	25.5% (n=25)	1.2 (0.6-2.8)	0.535
CC	21.4% (n=21)	25.5% (n=25)		

<sup>a</sup> Pearson chi-square, \*= $p < 0.05$

OR =odds ratios, C.I.=confidence interval.

## บทที่ 4

### อภิปรายผลการทดลอง

ประเทศไทยพบว่าโรคอ้วนมีความชุกที่เพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงเวลา 30 ปี และภาวะอ้วนก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะคือต่ออินซูลิน และโรคเบาหวานตามมา ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของประชากรเป็นอย่างมาก ปัจจุบันได้มีการศึกษาหน้าที่ของอะดิโปไคน์ชนิดต่างๆ ที่หลั่งมาจากเซลล์ไขมัน กับโรคอ้วนและโรคเบาหวานพบว่าอะดิโปไคน์บางชนิดจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของอวัยวะต่างๆ ต่อฮอร์โมนอินซูลินหรือภาวะคือต่ออินซูลิน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามมาเช่น resistin พบว่าเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่ถูกสร้างจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ถูกสร้างมาจากยีนที่ชื่อว่า resistin (*Retn*) resistin มีขนาดน้ำหนักโมเลกุล 12,5 กิโลดาลตัน resistin จะมีผลทำให้การทำงานของอินซูลินบกพร่อง ความทนต่อกลูโคสลดลงและทำให้ตับเพิ่มการผลิตน้ำตาลรวมทั้งลดการนำเข้าของกลูโคสที่เซลล์กล้ามเนื้อ (25,44-45) Steppan et al., 2001 ได้ให้ข้อเสนอแนะว่า โปรตีน resistin สามารถเชื่อมโยงระหว่างความอ้วนกับภาวะการต้านอินซูลิน (insulin resistance) ในโรคเบาหวานได้ (25) ระดับโปรตีน resistin ในกระแสเลือดจะเพิ่มมากขึ้นในหนูที่กินอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง หรือหนูที่ถูกทำให้บกพร่องทางพันธุกรรมและถูกทำให้อ้วนโดยอาหารที่มีไขมันสูง (44) ระดับโปรตีน resistin ในกระแสเลือดจะสูงขึ้นในหนูที่เกิดจากพันธุกรรมที่มีจีโนไทป์แบบ ob/ob (ภาวะอ้วน) และ (db/db) โรคเบาหวาน (45) การศึกษาในหนูที่ถูกทำให้อ้วนจากการกินอาหารและให้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีน resistin จะสามารถลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด ช่วยทำให้เซลล์มีความไวต่อ

ฮอร์โมนอินซูลินดีขึ้น (46) แต่อย่างไรก็ตามกลไกโดยละเอียดการลดความไวต่อฮอร์โมนอินซูลินหรือเกี่ยวกับระดับน้ำตาลก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัด การศึกษาในมนุษย์พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ ร้อยละ 80-85 ซึ่งมีภาวะอ้วนร่วมด้วย และเชื่อว่าโปรตีน resistin มีความเกี่ยวข้องกับโรคอ้วนชนิดที่มีความสัมพันธ์กับภาวะการดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลิน (obesity-associated insulin resistance) จากรายงานของนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งได้รายงานในกลุ่มผู้ใหญ่ที่อ้วนจะมีระดับของโปรตีน resistin ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มผู้ใหญ่ผอมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบความสัมพันธ์ในเชิงบวกระหว่างโปรตีน resistin และดัชนีความหนาของร่างกาย (body mass index) (31) ระดับของโปรตีน resistin จะเพิ่มขึ้นตามปริมาณไขมันในร่างกายมากกว่าโดยเฉพาะการที่มีไขมันสะสมในอวัยวะภายใน (47) จากการศึกษาที่พบว่าระดับ resistin จะมีระดับสูงในผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนเมื่อเทียบกับผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติ และระดับ resistin มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญกับค่า BMI, W:H ซึ่งอาจจะบ่งบอกได้ว่าระดับ resistin มีความสัมพันธ์กับความอ้วนโดยเฉพาะอ้วนแบบลงพุง (central obesity) ซึ่งจากการศึกษานี้ได้สนับสนุนผลการศึกษาของ Degawa-Yamauchi และคณะ (31), ซึ่งศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา และ Azuma และคณะ (48), ศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ที่พบว่าระดับ resistin จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ที่อ้วนมากกว่าในผู้ที่ผอม และระดับ resistin มีความสัมพันธ์กับค่า BMI ขณะที่ผู้วิจัยบางคณะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง resistin กับความอ้วน BMI และเส้นรอบเอว (35,49-50) มีการศึกษาระดับ resistin ในผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีระดับสูงขึ้น (51-52) ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าในกลุ่มคนที่เป็นเบาหวานจะมีระดับ resistin ที่สูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยในกลุ่ม nOB/DM จะมีระดับ resistin สูงมากกว่ากลุ่ม nOB/nDM หรือในกลุ่มที่OB/DMจะมีระดับ resistin สูงมากกว่ากลุ่ม OB/nDM ในขณะที่มีการศึกษาของบางคณะไม่พบความแตกต่างกันของระดับ resistin ในกลุ่มของผู้ที่เป็นเบาหวานเมื่อ

เทียบกับกลุ่มคนปกติ (53) Heilbronn และคณะไม่พบความสัมพันธ์ของระดับโปรตีน resistin ในซีรัมกับปริมาณของไขมัน ดัชนีความหนาของร่างกาย และขนาดของเซลล์ไขมัน หรืออาจจะกล่าวได้ว่าระดับของโปรตีน resistin ในซีรัมไม่มีความความสัมพันธ์กับโรคอ้วนและโรคเบาหวาน เมื่อศึกษาในกลุ่มคนปกติ คนอ้วนและคนอ้วนที่เป็นโรคเบาหวาน (35) กล่าวโดยสรุปแล้วจะเห็นว่าบทบาทและหน้าที่ของโปรตีน resistin ในโรคอ้วนและโรคเบาหวานในมนุษย์ ยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่แน่ชัดและมีความขัดแย้งกันมาก จึงต้องมีการศึกษาค้นคว้าต่อไป

การศึกษาวิจัยในเรื่องความสัมพันธ์ของการเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ในมนุษย์ กับโอกาสของการเกิดโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มีผู้ศึกษาในประชากรกลุ่มต่างๆ เช่น ในกลุ่มประชากร Caucasians ในกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มคนที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ผลปรากฏว่าพบการเกิดความแปรผันของยีน resistin มีจำนวน 8 ชนิด และพบว่าในกลุ่มคนที่มีการแปรผันของยีนที่ตำแหน่ง 299 G > A ของยีน resistin ที่เป็นแบบโฮโมไซกัส จะมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk factor) ในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประมาณ 4-5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติ โดยความสัมพันธ์นี้จะพบเฉพาะในกลุ่มคนที่เป็นโรคเบาหวานและมีน้ำหนักตัวสูงกว่าค่าเกณฑ์ปกติเท่านั้น ดังนั้นการเกิดความแปรผันของยีนที่ตำแหน่งนี้น่าจะมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน ในขณะที่การเกิดความแปรผันของยีนที่ตำแหน่งอื่นๆ อาจจะไม่มีความสัมพันธ์กับโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2

(54) นอกจากนี้ยังมีคณะผู้วิจัยอื่น ได้ทำการศึกษาความแปรผันของยีน resistin ที่บริเวณ promoter ในตำแหน่ง -394 C > G และ ที่บริเวณ intron 2 ตำแหน่ง คือ 191 C > T และ 585 C > T พบว่ามีความสัมพันธ์กับการลดลงของดัชนีบ่งชี้ความไวต่อฮอร์โมนอินซูลิน (insulin sensitivity index) โดยการเกิดความแปรผันที่บริเวณ promoter และบริเวณ intron นี้ อาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง

ระดับของ mRNA ซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อระดับโปรตีน resistin และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของดัชนีความหนาของร่างกายและขนาดของก้อนไขมัน (fat mass) (55) การศึกษาในประชากรชาว Scandinavian ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดความแปรผันของยีน resistin กับโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ในประชากรชาวฝรั่งเศส-แคนาดา พบว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่บริเวณ 5' flanking ในตำแหน่งที่ -537 A > C และ -420 C > G มีความสัมพันธ์กับภาวะเสี่ยงที่จะมีดัชนีความหนาของร่างกาย > 30 kg/m<sup>2</sup> หรือเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะอธิบายได้ว่าการเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่บริเวณ 5'-flanking อาจจะเปลี่ยนแปลงบริเวณที่มีจับของโปรตีน transcription factor ซึ่งจะส่งผลต่อระดับการแสดงออกของ mRNA ของโปรตีน resistin แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดความแปรผันของยีนที่ตำแหน่งอื่นๆ กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (56) Mattevi และคณะ รายงานการตรวจหาความแปรผันของยีน resistin ในกลุ่มผู้หญิงยุโรปที่อ้วน พบการเกิดความแปรผันที่ตำแหน่ง -420 C>G 5'-flanking region ของยีน resistin จะทำให้กลุ่มตัวอย่างมีค่า BMI โดยเฉลี่ยที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่มีจีโนไทป์แบบ C/C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น การเกิดความแปรผันชนิดนี้อาจมีความสัมพันธ์กับค่า BMI ในผู้หญิง (57) แต่จากการศึกษาของคณะผู้ทำวิจัยในครั้งนี้พบว่า การเกิดความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่ง -420 C>G นี้ ไม่มีผลต่อระดับโปรตีน resistin รวมทั้งไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะน้ำหนักเกินและอ้วน หรือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Conneely และคณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดความแปรผันของยีน resistin ในส่วนของ promoter ที่ตำแหน่ง -420 C>G กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (58) ส่วนการศึกษาในกลุ่มประชากรชาวเกาหลีก็ให้ผลที่สอดคล้องกัน คือการเกิดความแปรผันของยีน resistin ในบริเวณ promoter คือที่ตำแหน่ง -537A>C และ -420

C>G ไม่มีความสัมพันธ์กับโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (59) แต่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณโปรตีน resistin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ Suriyaprom และคณะพบว่าในกลุ่มประชากรชาวไทยการเกิดความแปรผันที่ตำแหน่ง +299(G>A) ของยีน resistin จะทำให้มีผลต่อโปรตีน resistin ทำให้มีระดับเพิ่มขึ้นและการเกิดความแปรผันที่ตำแหน่งนี้จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน (60) ถึงแม้ว่าการศึกษาวิจัยเรื่องความสัมพันธ์ของการเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน resistin ในมนุษย์ กับโอกาสของการเกิดโรคอ้วนและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรกลุ่มต่างๆ จะให้ผลไม่สอดคล้องกันทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างทางด้านชาติพันธุ์ ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมต่างๆที่เข้ามาเกี่ยวข้องกับประชากรในกลุ่มต่างๆ หรือแม้แต่อาจเนื่องมาจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษายังมีขนาดเล็ก เป็นต้น

จากการศึกษาในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่ากลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนจะมีระดับ resistin สูงกว่าในกลุ่มของผู้ที่มีน้ำหนักปกติ ระดับโปรตีน resistin มีความสัมพันธ์กับความอ้วนโดยเฉพาะบริเวณกลางลำตัวและระดับน้ำตาล แต่เมื่อศึกษาการเกิดความแปรผันของยีน resistin ในส่วนของ promoter ที่ตำแหน่ง -420 C>G ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีน resistin รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะน้ำหนักเกินและอ้วนหรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่มตัวอย่างคนไทย ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาในเรื่องที่เกี่ยวกับหน้าที่ของโปรตีน resistin และในส่วนของความแปรผันของยีน resistin ที่ตำแหน่งต่างๆ ให้เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนและโรคเบาหวาน เพื่อจะได้นำข้อมูลมาเป็นหลักฐานในการที่จะสนับสนุนเรื่องดังกล่าวต่อไปในอนาคต



## บรรณานุกรม

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity Geneva, World Health Organization Technical Report No. 894, 2000.
2. ประณีต ผ่องแผ้ว เบ็ญจลักษณ์ ผลรัตน์ การประเมินภาวะโภชนาการโดยวิธีการวัดสัดส่วนของร่างกาย โภชนศาสตร์ชุมชน: ในสังคมที่มีการเปลี่ยนแปลงภาวะเศรษฐกิจอย่างรวดเร็ว ประณีต ผ่องแผ้ว บรรณาธิการ พ.ศ. 2539 พิมพ์โดยบริษัท ลิฟวิงทรานส์ มีเดีย หน้า 271-332.
3. Chuprapavarn J. First report on survey of health status in Thai populations by questionnaires and physical examination, 1991-92. Bangkok: Institute of Public Health, 1996.
4. Aekplakorn W, Chaiyapong Y, Neal B, Chariyalertsak S, Kunanusont C, Phoolcharoen W, et al. Prevalence and determinants of overweight and obesity in Thai adults: Results of the Second National Health Examination Survey. J Med Assoc Thai 2004; 87: 685-93.
5. สถานการณ์ภาวะโภชนาการของประเทศไทย [www.Anemia.moph.go.th/nutria/newpage3.html](http://www.Anemia.moph.go.th/nutria/newpage3.html)
6. Langendijk G, Wellings S, van Wyk M, Thompson S, McComb J, Chusilp K. The prevalence of childhood obesity in primary school children in urban Khon Kaen, North-east Thailand. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 66-72.

7. Figueroa-Colon R, Franklin FA, Lee JY, Aldridge R, Alexander L. Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school-aged children. *Southern Medical Journal* 1997; 90: 806-13.
8. Popkin BM. The nutrition transition in low income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994; 52: 285-98.
9. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, et al. Erythrocyte antioxidant enzyme and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 2000; 31: 325-34.
10. Harnroongroj T, Jintaridhi P, Vudhivai N, et al. B vitamins, vitamin C and haematological measurements in overweight and obese Thai in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2001.
11. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatanakul K, Punnakanta L, Angsusingha K, Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 71-7.
12. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583-9.
13. Marshall JA, Hamman RF, Baxter J, Mayer EJ, Fulton DL, Orleans M. Ethnic differences in risk factors associated with the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 706-18.

14. Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type 2 diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1331-9.
15. Chou P, Liao MJ, Tsai ST. Associated risk factors of diabetes in Kin-Hu, Kinmen. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 26: 229-35.
16. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(2): 254-60.
17. Sacks DB. Carbohydrates. IN: Burtis CA, Ashwood ER. Eds. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders 1996: 351-73.
18. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes care* 1998; 21: S1-S17.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008; 31: S12-54.
20. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 585-593.
21. Bluher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3: 25-38.
22. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144(9): 3765-73.

23. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, et al. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 8456–60.
24. Mohamed-Ali V, Pinkney J, Coppask S. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998; 22: 1145-58.
25. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
26. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 502-6.
27. Way JM, Gorgun CZ, Ton Q, et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists. *J Biol Chem* 2001; 276: 25651-3.
28. Pravenec M, Kazdova L, Landa V, et al. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem* 2003; 278(46): 45209-15.
29. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303(5661): 1195-8.
30. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2001; 276(14): 11252-6.

31. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1977-8.
32. Lu HL, Wang HW, Wen Y, Zhang MX, et al. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2006; 12(11): 1747-1751.
33. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1730-6.
34. Chu MC, Cospser P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):100-4.
35. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1844-8.
36. Pizzuti A, Argirolus A, Paola R, Baratta R, Rauseo A, Bozzali M, et al. An ATG repeat in the 3'-untranslated region of the human resistin gene is associated with a decreased risk of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4403-4406.
37. Cao H, Hegele RA. Single nucleotide polymorphisms of the resistin (RSTN) gene. *J Hum Genet* 2001; 46: 553-5.

38. Cho YM , Youn B-S , Chung SS, Kim KW , Lee HK, Yu K.-Y, Park HJ, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia*. 2004; 47: 559-65.
39. Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH. A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum Genet*. 2004; 115: 208-12.
40. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO obesity technical report series 894. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
41. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 285: 561-4.
42. Morgan, C.R. and Lazarow, A. Immunoassay of Insulin: Two antibody system. Plasma insulin levels in normal, Subdiabetic, and diabetic rats. *Diabetes* 1963; 12: 115-126.
43. Kunnari A, Ukkola O, Kesäniemi YA. Resistin polymorphisms are associated with cerebrovascular disease in Finnish Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 583-9.
44. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-11256.
45. Shojima N, Ogihara T, Inukai K, Fujishiro M, Sakoda H, Kushiyama A, *et al*. Serum concentrations of resistin-like molecules beta and gamma are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice, with increased production in the intestinal tract and bone marrow. *Diabetologia* 2005; 48: 984-92.

46. Chen L, Nyomba BL, Glucose intolerance and resistin expression in rat offspring exposed to ethanol in utero: modulation by postnatal high-fat diet. *Endocrinology* 2003; 144: 500-8.
47. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, *et al.* Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1081-6.
48. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, *et al.*, (2003) Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. *Obes Res.* 11, 997-1001.
49. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. *et al.* (2003) Circulating Resistin Levels are not Associated with Obesity or Insulin Resistance in Humans and are not Regulated by Fasting or Leptin Administration: Cross-Sectional and Interventional Studies in Normal, Insulin-Resistant, and Diabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 4848–4856.
50. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L.G., and Murphy L.J. (2003) Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology* 149, 331–335.
51. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, *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: 6098–106.

52. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 57–63
53. Fehmman H-C, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res* 2002; 34: 671–3.
54. Ma X, Warram JH, Trischitta V, Doria A. Genetic variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4407-10.
55. Wang H, Chu WC, Hemphill C, and Elbein SC. Human resistin gene: Molecular scanning and evaluations of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. . *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2520-4.
56. Engert JC, Vohl M-C, Williams SM, Lepage P, Loredó-Osti JC, Faith J, *et al.* 5'-flanking variants of resistin are associated with obesity. *Diabetes* 2002; 51: 1629-34.
57. Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum Genet* 2004; 115: 208-12.
58. Conneely KN, Silander K, Scott LJ, Mohlke KL, Lazaridis KN, Valle TT, *et al.* Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia* 2004; 47: 1782-8.
59. Cho YM, Youn B-S, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu K.-Y, *et al.* Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47: 559-65.



60. Suriyaprom K, Namjuntra P, Phonrat B, Chanchay S, Tungtrongchitr R. The +299(g>a) resistin gene polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes in thais. J Clin Biochem Nutr. 2009; 44: 104-10.

