

การอักเสบในภาวะอ้วนและโรคหลอดเลือดสมอง

นรณรงค์ คำอ่อน¹, สุภาพร มีชนิมะปุระ^{2,3}

¹นักศึกษาระดับปริญญาเอก สาขาวิชาประสาทวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

²ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

³สถาบันพัฒนเภสัชกรรมและเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ: นายนรณรงค์ คำอ่อน หลักสูตรศึกษาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาประสาทวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์ ++6643348394 โทรสาร ++6643348394 E-mail: narongk10@gmail.com

บทนำ

ภาวะอ้วนเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญอย่างหนึ่งของประชากรโลก โรคอ้วนทั่วโลกเพิ่มขึ้นเกือบสามเท่าระหว่างปี 2518 ถึง ปี 2559 โดยในปี 2559 ประชากรโลกผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ประมาณร้อยละ 39 (ผู้ชายร้อยละ 39 และผู้หญิงร้อยละ 40) คือจำนวนมากกว่า 1.9 พันล้านคนมีน้ำหนักเกิน โดยคนเหล่านี้มากกว่า 650 ล้านคนเป็นโรคอ้วนคิดเป็นร้อยละ 13 (ผู้ชายร้อยละ 11 และผู้หญิงร้อยละ 15) โดยพบว่าประชากรที่มีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเสียชีวิตมากกว่าประชากรที่มีภาวะน้ำหนักตัวต่ำกว่ามาตรฐานเกณฑ์ที่เป็นข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก กำหนด น้ำหนักเกินและโรคอ้วนสำหรับผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปี น้ำหนักเกินมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ โรคอ้วนมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคอ้วนส่งผลกระทบต่อคนทุกวัย

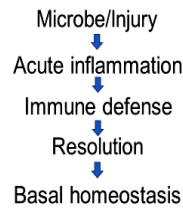
จากทุกกลุ่มสังคมทั้งในประเทศพัฒนาแล้วและประเทศกำลังพัฒนา โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญสำหรับโรคไม่ติดต่อต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 โรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดสมองและมะเร็งในรูปแบบต่างๆ¹ ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเกิดใหม่ราว 15 ล้านรายต่อปี ในจำนวนนี้เสียชีวิตประมาณ 5 ล้านราย ที่เหลือพิการเป็นส่วนใหญ่ ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคนี้เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนารวมถึงประเทศไทย สำหรับสถานการณ์ของโรคนี้ในประเทศพบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองประมาณ 1,880 รายต่อแสนราย หรือร้อยละ 2 โดยประมาณ ปัจจุบันถือเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในเพศหญิง รองจากอุบัติเหตุและมะเร็ง ดังนั้นจะเห็นว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสำคัญของประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันที่กำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ซึ่ง จะพบโรคนี้มากขึ้นเรื่อยๆ^{2,3} ทั้งนี้พบว่าความเสี่ยง

ส่งต้นฉบับ 23 มีนาคม 2563, แก้ไขต้นฉบับ 1 เมษายน 2563, ตอรับตีพิมพ์ 3 เมษายน 2563

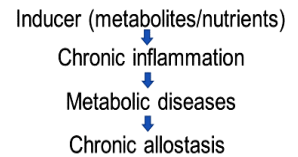
ของคนในวัยทำงานที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m² ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองประเภทที่เกิดจากการตีบของหลอดเลือด (ischemic stroke) มีมากกว่ากลุ่มที่ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ถึงร้อยละ 70⁴⁻⁶ ภาวะอ้วนไม่เพียงแต่จะมีผลในการเพิ่มความเสียหายในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง แต่ยังพบว่า มีผลเพิ่มความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย⁷ โดยพบว่าโรคอ้วนมีการสร้างสารที่ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นได้แก่ C-reactive protein และ interleukin-6 การอักเสบเรื้อรังในโรคอ้วนมีบทบาทสำคัญที่ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองรวมทั้งผลกระทบเมื่อเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มมากขึ้น โรคหลอดเลือดสมองสามารถป้องกันได้ถึงร้อยละ 90 แต่คนทั่วไปไม่รู้หรือไม่ตระหนักถึงความสำคัญ ถึงผลเสียที่เกิดขึ้นคือเป็นแล้วพิการตลอดชีวิต เพราะฉะนั้นป้องกันไว้ดีกว่า สำหรับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองแบ่งเป็นสองประเภทคือ ชนิดที่ป้องกันได้ กับชนิดที่ป้องกันไม่ได้ ปัจจัยเสี่ยงที่ป้องกันไม่ได้คือ อายุ โดยโรคนี้สามารถเกิดได้กับทุกเพศทุกวัย ตั้งแต่แรกเกิดถึงบั้นปลายของชีวิต โดยยิ่งอายุมากขึ้นจะมีโอกาสเป็นมากขึ้น เพศชายจะมีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าเพศหญิง โรคทางพันธุกรรมบางชนิดที่เพิ่มความเสียหายของโรคหลอดเลือดสมองแตก เช่น โรคถุงน้ำในไต สำหรับ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ป้องกันได้ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะไขมันสูง บุหรี่ แอลกอฮอล์ โรคหัวใจและภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน

การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ อาหาร ความเครียด และมลภาวะในอากาศ ปัจจุบันคือ PM2.5 โดยเฉพาะในเมืองใหญ่พบว่า เป็นปัจจัยให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองได้²

Classical inflammation



Meta-inflammation



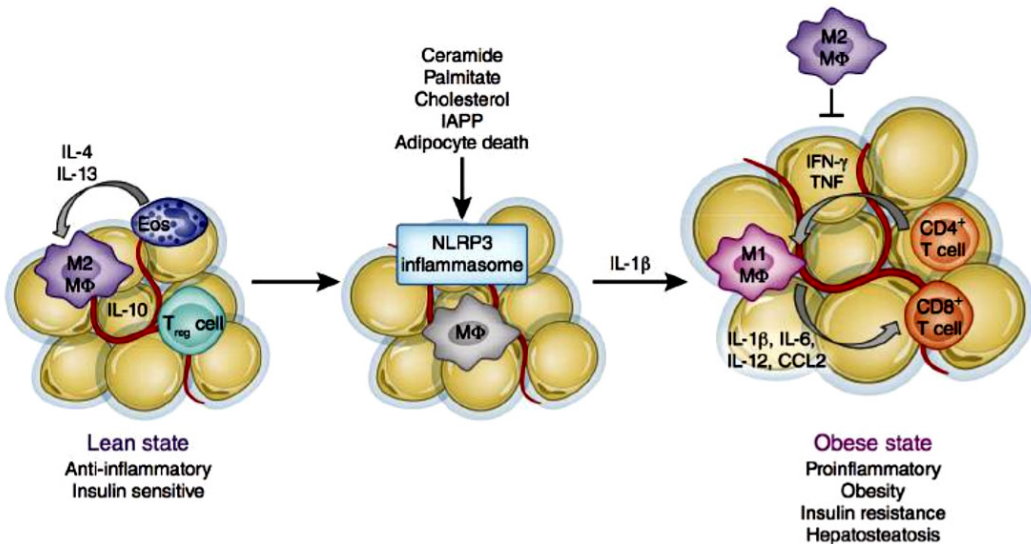
รูปที่ 1 เปรียบเทียบระหว่าง classical inflammation และ meta-inflammation

โรคอ้วนและการอักเสบ

โรคอ้วนสร้างการตอบสนองการอักเสบระดับต่ำที่รู้จักกันในชื่อ meta-inflammation⁸ ซึ่ง meta-inflammation แตกต่างจาก classical inflammation ดังนี้ classical inflammation เป็นผลจากการได้รับบาดเจ็บหรือการติดเชื้อจุลชีพ ส่งผลให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลัน จากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและเมื่อระบบภูมิคุ้มกันทำงานสำเร็จร่างกายก็กลับเข้าสู่ภาวะปกติ ต่างจาก meta-inflammation ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบโดยสารอาหารหรือสารเมแทบอลิท์ ส่งผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง เกิดเป็นโรคเมแทบอลิกขึ้นซึ่งส่งผลต่อการปรับตัวของร่างกายตอบสนองต่อภาวะเรื้อรังดังกล่าว (รูปที่ 1)⁹ meta-inflammation เกี่ยวข้องเซลล์ภูมิคุ้มกัน, cytokines, chemokines หรือ adipokines โดยการกระตุ้น

การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันนี้อาจมีบทบาทเป็นตัวกำหนดความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองเนื่องจากในทุกระยะของการเกิดการขาดเลือดของ

โรคหลอดเลือดสมองจะมีการทำงานของภูมิคุ้มกันทั้งแบบที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการปรับตัวตอบสนองต่อการขาดเลือดทำงานร่วมกัน¹⁰



รูปที่ 2 Inflammasomes fuel obesity-induced inflammation. ในภาวะผอม (lean state), M2 macrophages และ Treg cells ช่วยควบคุมการอักเสบในเนื้อเยื่อไขมันและรักษาภาวะธำรงดุลของเมตาบอลิซึม (metabolic homeostasis) Mf: Macrophage, Eos: Eosinophil, IAPP: Islet amyloid polypeptide, CCL2: Chemokine (C-C motif) ligand β . (Anna Meiliana, Nurrani Mustika Dewi, Andi Wijaya, Adipose Tissue, Inflammation (Meta-inflammation) and Obesity Management. Indones Biomed J 2015;7:129-46.) (cover page)

เนื้อเยื่อไขมัน หรือ adipose tissue (AT) เป็นเนื้อเยื่อต่อมไร้ท่อที่ซับซ้อนที่มีเซลล์หลายประเภทรวมถึง adipocytes และ เซลล์ที่กำเนิดของ adipocyte เซลล์หลอดเลือด เซลล์ภูมิคุ้มกัน และเซลล์ประสาท ซึ่งเซลล์ทั้งหมดมีส่วนร่วมทำให้เกิดตอบสนองด้วยการอักเสบในโรคอ้วน การได้รับโภชนาการที่มากเกินไปส่งผลให้เกิดการขยายตัว

ของ adipocyte ส่งผลให้การทำงานของ adipocyte ผิดปกติไป โดยทำให้ adipocytes คัดหลั่ง adipokines, cytokines และ chemokines เช่น leptin, resistin, TNF- α , interleukin (IL) -6, และ monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 สิ่งเหล่านี้ทำให้เกิดการสะสมของเซลล์ภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อไขมันและทำให้เกิดการอักเสบเกิด

ขึ้นอย่างต่อเนื่องส่งผลทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วนทำให้พบเซลล์ภูมิคุ้มกันเกือบทุกชนิดปรากฏชัดเจนภายในเนื้อเยื่อไขมันอย่างมาก โดยเซลล์แมคโครฟาจที่พบมากมายในเนื้อเยื่อไขมันนั้นมีความแตกต่างระหว่างคนผอมกับคนอ้วน ในคนผอมแมคโครฟาจพบในเนื้อเยื่อไขมันจะเป็นไฟโนไทป์ที่ต้านการอักเสบ โดยจะแสดงออกบนพื้นผิวจะพบคลัสเตอร์ของ differentiation (CD) β 06 และ macrophage galactose-type C lectin 1 (MGL-1) ซึ่งผลิตสารตัวกลางต้านการอักเสบ เช่น IL-10 และมีบทบาทสำคัญในการรักษาความไวของอินซูลินของเนื้อเยื่อไขมัน ในโรคอ้วนส่วนใหญ่แมคโครฟาจที่พบเป็น pro-inflammatory M1 profile ที่มีการแสดงออกของ CD11c, inducible nitric oxide synthase (iNOS), TNF- α และ IL-6 และอาศัยอยู่ในโครงสร้างคล้ายมงกุฎที่ล้อมรอบเนื้อเยื่อไขมันที่ตาย (adipocytes necrotic)

นอกจากแมคโครฟาจ M1 และ M2 แล้วเนื้อเยื่อไขมันของโรคอ้วนมีประชากรแมคโครฟาจผสมที่แสดงทั้ง CD11c และ CD β 06 ซึ่งมีไฟโนไทป์ของ pro-inflammatory ที่ส่งเสริมให้เกิดไซโตไคน์ของเนื้อเยื่อไขมัน และภาวะดื้อต่ออินซูลิน พบว่านิวโทรฟิลกระตุ้นให้เข้าสู่เนื้อเยื่อไขมันในแม่ในจำนวนที่ไม่มากนักภายในหนึ่งสัปดาห์หลังจากการเริ่มรับประทานอาหารไขมันสูง (HFD) การยับยั้งการทำงานของนิวโทรฟิลอีลาสเทสโดยความบกพร่องทางพันธุกรรมหรือการใช้ยาพบว่าช่วยเพิ่มความทนทานต่อน้ำตาลและความไวของอินซูลิน โดยกลไกจากการลดลง

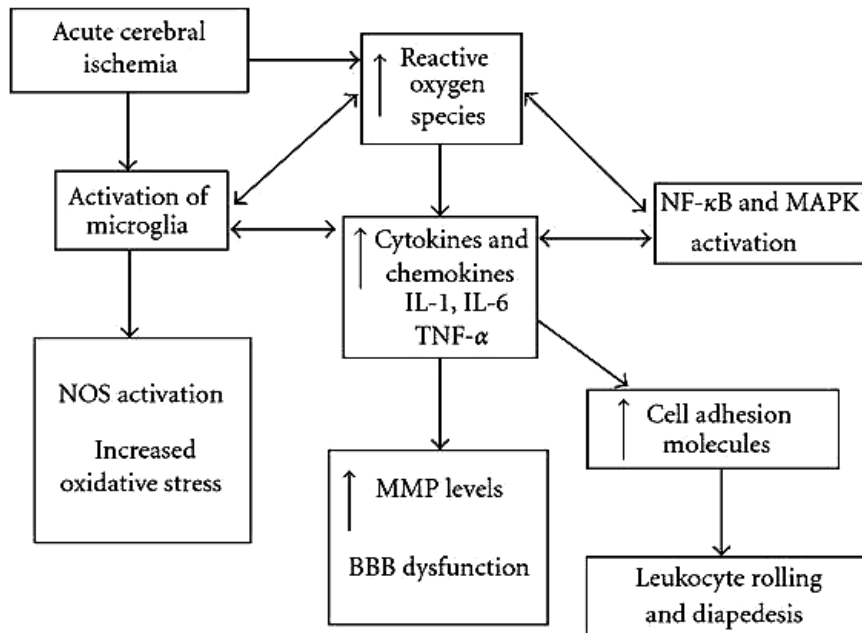
ของนิวโทรฟิลอีลาสเทสที่ไปทำลาย insulin receptor substrate (IRS) -1 และ ลดการอักเสบของเนื้อเยื่อไขมันเนื่องจากค่า Toll-like receptor (TLR)-4-dependent expression of proinflammatory mediators ใน AT macrophages (ATM).¹⁰

T-cells ประกอบไปด้วย stromal vascular fraction (SVF) ประมาณร้อยละ 10 ของเนื้อเยื่อไขมันในคน พร้อมด้วย CD4⁺ T เซลล์มีจำนวนมากกว่า CD8⁺ T-เซลล์ ซึ่งประมาณร้อยละ 50 ของ CD4⁺ เหล่านี้คือ anti-inflammatory regulatory T-cells (Tregs) ในขณะที่ T helper (Th)1 CD4⁺ เซลล์และ Th2 CD4⁺ เซลล์จะพบในปริมาณที่เท่าๆกัน ในระหว่างการเหนี่ยวนำด้วยอาหารให้เกิดโรคอ้วน พบว่าจำนวน T เซลล์ของเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับอัตราส่วนของ CD8⁺/CD4⁺ T-cell ในขณะที่ในเวลาเดียวกัน ร้อยละของ Tregs ลดลงอย่างมาก การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ T-cell เป็นผลจากการทำงานของ signal transducer and activator of transcription γ (STAT γ) โดยพบว่า CD8⁺ T-cell จะพบก่อนการแทรกซึมของแมคโครฟาจและส่งเสริมการระดมของแมคโครฟาจของเนื้อเยื่อไขมัน โดยคัดหลั่ง MCP1, MCP-3 และควบคุมการกระตุ้นการสร้างและการคัดหลั่ง T เซลล์ปกติ ในระยะต่อมาของโรคอ้วนทั้ง CD4⁺ และ CD8⁺ T-cells มีความสำคัญและ M1 โพลีไซโตไคน์ของแมคโครฟาจผ่าน interferon (IFN)- γ . B-cells ถูกกระตุ้นในเนื้อเยื่อไขมันของโรคอ้วน และการกระตุ้นให้ B-cell ทำงานเพิ่มขึ้นพบได้ในคนอ้วน จากการศึกษา

ทดลองในหนูไม่ชี้พบว่า B-cells จากโรคอ้วนหนู จะหลั่ง proinflammatory cytokines (IFN- γ , IL-6 และ IL8) มากขึ้น และหลังไซโตไคน์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบน้อยกว่า (IL-5 และ IL-10) นอกจากนี้ในโรคอ้วน B-cells นั้นจะกระตุ้นโดยตรงหรือโดยอ้อมผ่าน lipid-induced TLR signaling หรือผ่านกลไก T-cell-dependent ตามลำดับเพื่อผลิตอิมมูโนโกลบูลิน G β c (auto antibody) ที่ส่งเสริมการอักเสบของเนื้อเยื่อไขมัน และภาวะดื้อต่ออินซูลิน จากรูปที่ 2 แสดงให้เห็นบทบาทของเซลล์ภูมิคุ้มกันในกระบวนการทำงานของเนื้อเยื่อไขมันตอบสนองการอักเสบของโรคอ้วนที่สุขภาพดี (ไวต่ออินซูลิน) และสุขภาพไม่ดี (ดื้อต่ออินซูลิน) โดยในคนผอมจะไม่มีการอักเสบเกิดขึ้น ในภาวะที่ที่ได้รับสารอาหารเกิน ในคนอ้วนที่ไวต่ออินซูลินก็จะไม่ก่อให้เกิดการอักเสบ แต่ในคนอ้วนที่ดื้อต่ออินซูลินในภาวะที่ได้รับสารอาหารเกิน เซลล์ไขมันจะเครียด มีการระดมเซลล์ภูมิคุ้มกัน เนื้อเยื่อไขมันเกิดการปรับโครงสร้างส่งผลให้เกิดการอักเสบขึ้นในเนื้อเยื่อไขมันได้

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคอ้วนและโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน

จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโรคอ้วนและโรคหลอดเลือดสมองตีบตันซึ่งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของโลก สองประการที่มีผลกระทบทางเศรษฐกิจและทางคลินิกที่รุนแรง พบว่าแม้จะมีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่ผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนไม่ได้มีการดำเนินโรคที่แย่กว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคอ้วนหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองแบบขาดเลือด เพราะภาวะอ้วนสามารถถ่วงดุลปฏิกริยาการอักเสบที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาแรกของโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดีขึ้น¹¹ โรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงหลายประการสำหรับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและผลลัพธ์ รวมถึงเมตาบอลิกซินโดรม ความดันโลหิตสูง เบาหวานและไขมันในเลือดสูง อย่างไรก็ตามโรคอ้วนโดยตัวของมันเองได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระสำหรับโรคหลอดเลือดสมองและมักจะเกี่ยวข้องกับผลทางคลินิกที่เลวร้ายยิ่งขึ้น¹²



รูปที่ 3 Acute cerebral ischemia and neuroinflammation. (Mario Di Napoli and Imaz M. Shah. Neuroinflammation and Cerebrovascular Disease in Old Age: A Translational Medicine Perspective. Journal of Aging Research Volume 2011, Article ID 857484, 18 pages)

จากรูปที่ 3 โรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน จะก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบโดยผ่านการกระตุ้นของโมเลกุลตัวกลางหลายตัว ในระยะเริ่มแรกนั้นเกี่ยวข้องกับการสร้าง reactive oxygen-species (ROS) ภายในเนื้อเยื่อสมองที่ขาดเลือด แล้วตามมาด้วยการปล่อย inflammatory cytokines และ chemokines ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ microglia และเพิ่มปริมาณโมเลกุลการยึดเกาะ (cell adhesion molecules, CAMs) โดย chemokines มีส่วนร่วมในการระดมของเม็ดเลือดขาวและเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเหล่านี้ให้ไปจับกับ CAMs ส่งผลให้เกิดการแทรกผ่านของเซลล์เม็ดโลหิตขาว

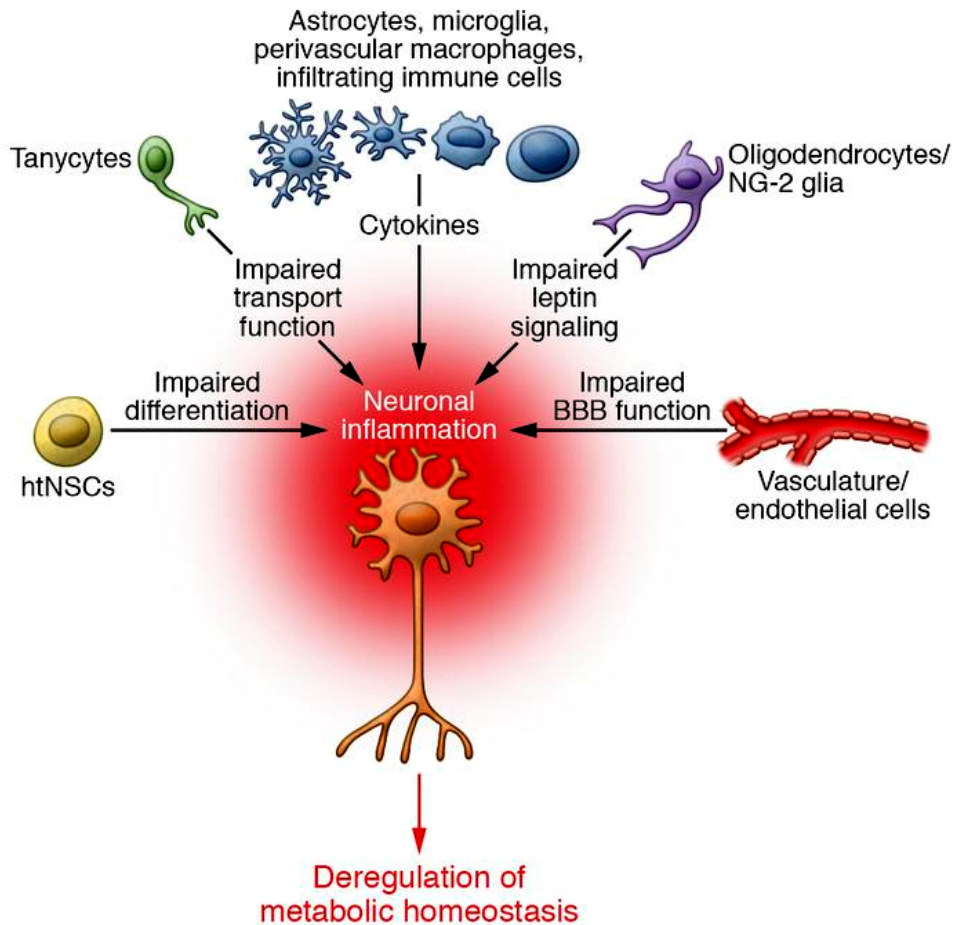
เข้าไปในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด (diapedesis) ซึ่งยิ่งทำให้การอักเสบรุนแรงขึ้น ในกระบวนการกระตุ้นการทำงานของ nuclear factor kappa-B (NF-κB) และ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ทำให้เกิดความเครียดออกซิเดชันเพิ่มขึ้นและการกระตุ้นการทำงานของ cytokines นี้ส่งผลให้เกิดการปลดปล่อย matrix metalloproteinases (MMPs) จากแอสโตรไซต์และไมโครเกลียส่งผลให้การทำงานของ blood brain barrier (BBB) ผิดปกติไป สมองบวม และการตายของเซลล์ประสาท โรคอ้วนตอนนี้ถือว่าเป็น การอักเสบและเป็นสภาวะ prothrombotic นั้นมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของรูปแบบก่อนการอักเสบทั้งใน

ร่างกายและหลอดเลือด^{13,14} โรคหลอดเลือดสมอง เหนียวนำไปให้เกิดการอักเสบของสมองและร่างกายอย่างรวดเร็วรวมการแสดงออกของ pro-inflammatory cytokines และ chemokines จำนวนมากใน ไขกระดูก ตับและม้าม ซึ่งส่งผลเสียต่อผลลัพธ์ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง¹⁵ การตอบสนองต่อการอักเสบในโรคอ้วนมีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เหนียวนำไปให้เกิดภาวะอ้วน¹⁶ และในหนูอ้วนที่เป็นโรคเบาหวานที่เหนียวนำด้วยอาหาร¹⁷ การเปลี่ยนแปลงในการตอบสนองต่อการอักเสบของโรคอ้วนอาจทำให้เกิดผลเสียต่อโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับโรคอ้วนที่เหนียวนำไปเกิดด้วยอาหารมีผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อการอักเสบในโรคหลอดเลือดสมองยังมีไม่มาก มีรายงานการทดลองในหนูอ้วนที่เหนียวนำไปเกิดโรคหลอดเลือดสมองพบว่า ความเสียหายของเยื่อกั้นระหว่างสมองและหลอดเลือด (blood brain barrier) จากการขาดเลือดและอุบัติการณ์ของภาวะการเปลี่ยนแปลงจากสมองขาดเลือดไปสู่ภาวะเลือดออกในสมองจะเพิ่มขึ้น¹⁸⁻²² การศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่มีทำในหนูที่มีความบกพร่องทางพันธุกรรม appetite-regulating adipokine leptin (ob/ob mice) หรือมีตัวรับ leptin ที่บกพร่อง (db / db mice และ fa / fa Zucker rat) โดย leptin นอกจากมีผลต่อภาวะสมดุลพลังงานแล้ว leptin ยังควบคุมหน้าที่ทางชีวภาพที่สำคัญอื่นๆ เช่นระบบภูมิคุ้มกัน²³ และการให้ leptin ทันทีสามารถปกป้องประสาทต้านต่อการขาดเลือดในหนูได้²⁴ อย่างไรก็ตาม การให้ leptin ต่อหนูที่เป็นโรคอ้วน

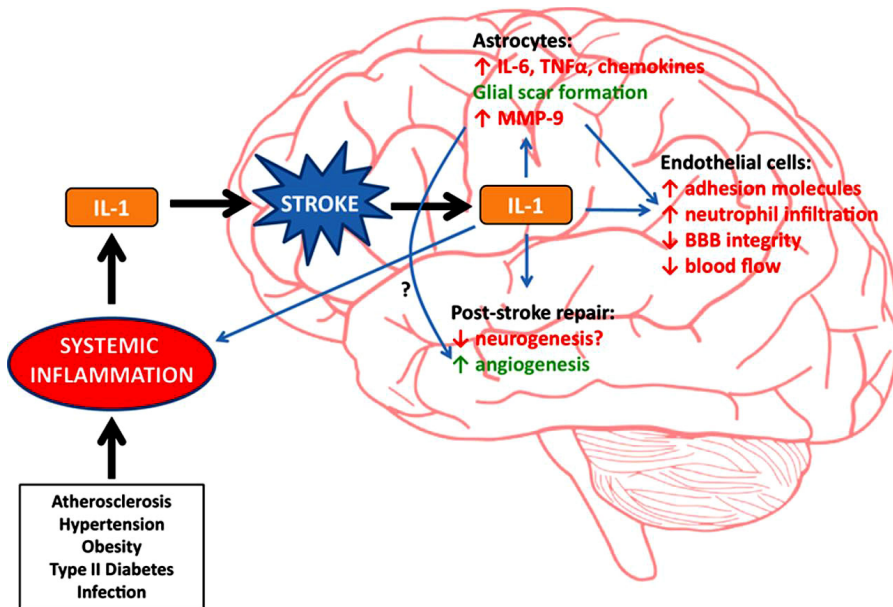
(ob/ob mice) ไม่สามารถทำให้ความเสียหายที่เกิดต่อสมองย้อนกลับคืนได้เมื่อสมองขาดเลือด²⁵ และดังนั้นจึงน่าจะเกิดจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความอ้วนและไม่ใช้จากการขาด leptin ข้อมูลล่าสุดแสดงให้เห็นว่าผลกระทบที่เป็นอันตรายของโรคอ้วนต่อการบาดเจ็บที่สมองอย่างเฉียบพลันนั้นพบได้ในหนูขาว^{26,27} หนูไมซ์^{28,29} หรือหนูเจอร์บิล³⁰ ในแบบจำลองของโรคอ้วนที่เหนียวนำจากอาหาร ซึ่งในมนุษย์ที่เป็นโรคอ้วน มีกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีนที่ขาด leptin จำนวนน้อย แต่กลุ่มที่เป็นโรคอ้วนที่เกิดจากอาหารมีความเกี่ยวข้องทางคลินิกมากกว่า³¹

เป็นที่ทราบกันดีว่าเซลล์ประสาทจะรวมอยู่กับเซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์ประสาทเป็นเครือข่ายที่ซับซ้อน พบว่าอาหารไขมันสูง (HFD) เหนียวนำไปให้เกิดการอักเสบที่จะบั่นทอนการทำงานของเครือข่ายที่ซับซ้อนของเซลล์ชนิดต่างๆ อย่างรวดเร็ว อาหารไขมันสูงทำให้การทำงานของเยื่อกั้นระหว่างสมองและหลอดเลือดที่ระดับของเซลล์บุผนังหลอดเลือดและ astrocytes ลดลงและทำให้การทำงานของขนส่งของ hypothalamic tanycytes ลดลงโดยการปล่อย pro-inflammatory cytokines จาก microglia, astrocytes, perivascular macrophages และเซลล์ภูมิคุ้มกันที่แทรกซึม ส่งผลทำให้การทำงานของเซลล์ประสาทลดลงและส่งผลต่อพฤติกรรมการกินอาหารและการใช้พลังงานเปลี่ยนแปลงไป สภาพแวดล้อมของ proinflammatory นี้ไปสู่การเสื่อมสภาพการทำงานของเซลล์ต่างๆ เช่น oligodendrocytes และความสามารถในการทำงานของ

เซลล์ประสาทของ hypothalamus ด้วย ซึ่ง hypothalamus เป็นสมองส่วนที่สำคัญเกี่ยวข้อง กับการควบคุมความอ้วน ความหิว และควบคุม สภาวะน้ำตาลในร่างกาย (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. (Alexander Jais, Jens C. Brýning. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):24-32. <https://doi.org/10.1172/JCI88878>.) (cover page)



รูปที่ 5 Interleukin-1 in Stroke. A. Sobowale, Adrian R. Parry-Jones, Craig J. Smith, Pippa J. Tyrrell, Nancy J. Rothwell, and Stuart M. Allan. Interleukin-1 in Stroke. From Bench to Bedside. Originally published 1 Mar 2016 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010001> Stroke. 2016;47:2160-2167 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010001> (cover page)

รูปที่ 5 แสดงให้เห็นความเกี่ยวเนื่องกันระหว่างโรคอ้วนและโรคหลอดเลือดสมอง โดยดัชนีชี้วัดทางชีวภาพตัวที่สำคัญคือ Interleukin-1 (IL-1) ซึ่งเป็นตัวกลางการอักเสบที่สำคัญของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติ³² IL-1 เป็น pleiotropic cytokine คือไซโตไคน์ที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์หลายชนิด เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่มีผลกระทบต่อการทำงานเฉพาะต่อการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ การสื่อสารระหว่างเซลล์หรือพฤติกรรมของเซลล์ โดย IL-1 มีผลกระทบทางชีวภาพมากมายในเซลล์หลายชนิดซึ่งมีความเกี่ยวข้องในบริบทของความเสียหายโรคหลอดเลือดสมองและผลลัพธ์

ของโรคหลอดเลือดสมอง โดยผลกระทบต่อเนื่องของ IL-1 รวมถึงการแสดงออกของไซโตไคน์ เคโมไคน์และปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญเติบโต การกระตุ้นเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส การเพิ่มขึ้นของโมเลกุลยึดเกาะ เพิ่มการแทรกซึมของเม็ดเลือดขาว การกระตุ้นเกล็ดเลือด การเปลี่ยนแปลงการไหลของเลือด การสร้างหลอดเลือดใหม่ ลดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่และผลกระทบอื่นๆ อีกมากมาย

กลไกการทำงานของ interleukin-1 (IL-1) ในโรคหลอดเลือดสมอง (รูปที่ 5) มีดังนี้โรคที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองและปัจจัย

เสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองเช่น หลอดเลือดแข็ง ความดันโลหิตสูง อ้วน เบาหวานชนิดที่ 2 และการติดเชื้อ ส่งผลให้เกิดการอักเสบในระบบของร่างกาย ทำให้มีการสร้าง IL-1 เพิ่มมากขึ้น IL-1 ส่งผลต่อสมองโดยทำให้โรคหลอดเลือดสมองแย่ลงหลังเกิดภาวะสมองขาดเลือด โดยกระบวนการอักเสบในระยะเฉียบพลันหลังเกิดภาวะสมองขาดเลือดจะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่เลวร้ายยิ่งขึ้นจากการที่เซลล์แอสโตรไซต์เพิ่มการสร้าง IL-6, TNFalpha และคีโมไคน์ มี glia scar formation มีการกระตุ้นแมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส และ endothelial cells การเพิ่มขึ้นของโมเลกุลยึดเกาะ เพิ่มการแทรกซึมของเม็ดเลือดขาว ลดประสิทธิภาพของ blood brain barrier และลดการไหลเวียนของเลือด แต่ในระยะกึ่งเฉียบพลันและเรื้อรัง การทำงานบางอย่างของ IL-1 อาจเป็นประโยชน์ได้ เช่น ทำให้มีการปล่อยปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญเติบโต เซลล์มีการเพิ่มจำนวนและมีการสร้างหลอดเลือดใหม่^{33,34}

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Health Topic "Obesity". [online] 2020 [cited 2020 March 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
2. นิตยา พันธุเวทย์ และลินดา จำปาแก้ว ประเด็นสารวันอังคารที่ ๒๖ ธันวาคม ๒๕๖๓ ปี พ.ศ. ๒๕๖๓ สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค [online] 2020 [cited 2020 March 1]. Available from: <http://thaincd.com/document/file/download/knowledge/pradentinsarwanranongk%20ammphatlokg58.pdf>
3. ศูนย์โรคหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลศิริราช สถานการณ์ปัจจุบันของโรคหลอดเลือดสมอง [online] 2020 [cited 2020 March 1]. Available from: <https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=1256>
4. Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr* 2014;168:561-6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.21
5. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-7. doi: 10.1001/archinte.167.13.1420
6. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy woman. *Circulation* 2005; 111:1992-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000161822.83163.B6

7. Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, Ishikawa M, Kawase T, Granger DN. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice. *Stroke* 2008;39:943-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.494542.
8. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111-7.
9. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Mar Poultry Sci* 2020.
10. Ladeola C, Anrathner J. The immunology of stroke: from mechanism to translation. *Nat Med* 2012;17:796-808.
11. Emilio Rodriguez-Castro, Manuel Rodriguez-Yaoez, Jose Castillo. Obesity paradox in ischemic stroke: clinical and molecular insights. *Medicine Translational Stroke Research* 2019.
12. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418-26
13. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol* 2014;222:R113-27.
14. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Daví G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2011;13:27-42.
15. Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, Allan SM. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun*. 2010;24:708-23.]
16. Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, Ishikawa M, Kawase T, Granger DN. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice. *Stroke* 2008;39:943-50.
17. Kim E, Tolhurst AT, Cho S. Dereglulation of inflammatory response in the diabetic condition is associated with increased ischemic brain injury. *J Neuroinflammation* 2014;11:83.
18. Kumari R, Willing LB, Patel SD, Baskerville KA, Simpson IA. Increased cerebral matrix metalloprotease-9 activity is associated with compromised recovery in the diabetic db/db mouse following a stroke. *J Neurochem* 2011; 119:1029-40.
19. McColl BW, Rose N, Robson FH, Rothwell NJ, Lawrence CB. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke.

- J Cereb Blood Flow Metab 2010 30:267-72.
20. Nagai N, Van Hoef B, Lijnen HR. Plasminogen activator inhibitor-1 contributes to the deleterious effect of obesity on the outcome of thrombotic ischemic stroke in mice. *J Thromb Haemost* 2007;5:1726-31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02631.x.
 21. Ritter L, Davidson L, Henry M, Davis-Gorman G, Morrison H, Frye JB, et al. Exaggerated neutrophil-mediated reperfusion injury after ischemic stroke in a rodent model of type 2 diabetes. *Microcirculation* 2011;18:552-61. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00115.x
 22. Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, Ishikawa M, Kawase T, Granger DN. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice. *Stroke* 2008;39:943-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.494542.]
 23. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* 2012;94:2082-8. doi: 10.1016/j.biochi.2012.05.018
 24. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007;38:2329-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482786.
 25. McColl BW, Rose N, Robson FH, Rothwell NJ, Lawrence CB. Increased brain microvascular MMP-9 and incidence of haemorrhagic transformation in obese mice after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:267-72. doi: 10.1038/jcbfm.2009.217.]
 26. Langdon KD, Clarke J, Corbett D. Long-term exposure to high fat diet is bad for your brain: exacerbation of focal ischemic brain injury. *Neuroscience* 2011;182:82-7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.028.
 27. Li W, Prakash R, Chawla D, Du W, Didion SP, Filosa JA, et al. Early effects of high-fat diet on neurovascular function and focal ischemic brain injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304:R1001-8. doi: 10.1152/ajpregu.00523.2012.
 28. Nagai N, Van Hoef B, Lijnen HR. Plasminogen activator inhibitor-1 contributes to the deleterious effect of obesity on the outcome of thrombotic ischemic stroke in mice. *J Thromb Haemost* 2007;5:1726-31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02631.x
 29. Kim E, Tolhurst AT, Cho S. Deregulation of inflammatory response in the diabetic

- condition is associated with increased ischemic brain injury. *J Neuroinflammation* 2014;11:83. doi: 10.1186/1742-2094-11-83
30. Park S, Da Sol K, Kang S, Kwon DY. Ischemic hippocampal cell death induces glucose dysregulation by attenuating glucose-stimulated insulin secretion which is exacerbated by a high fat diet. *Life Sci* 2011;88:766-73. doi: 10.1016/j.lfs.2011.02.021.
31. Farooqi IS. Monogenic human obesity. *Front Horm Res* 2008;36:1-11. doi: 10.1159/000115333.
32. Sobowale OA, Parry-Jones AR, Smith CJ, Tyrrell PJ, Rothwell NJ, Allan SM. From Bench to Bedside Basic Sciences Advances for Clinicians Interleukin-1 in Stroke. *Stroke* 2016;47:2160-7.
33. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci* 2015; 9:18. doi: 10.3389/fncel.2015.00018.
34. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:633-52. doi: 10.1038/nrd3800.