

## บทความพิเศษ

# The Update of Brown Adipose Tissue in Adult Human: Possible Target to Battle Obesity?

จิตรวีณา มหาศีตะ

ภาควิชาสรีรวิทยา กองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เนื้อเยื่อไขมันในร่างกายแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ไขมันสีขาว (white adipose tissue; WAT) และไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue; BAT) ไขมันสีขาวจะเป็นแหล่งกักเก็บพลังงาน (energy anabolism) ในขณะที่ไขมันสีน้ำตาลมีบทบาทในการสลายพลังงาน (energy catabolism) และผลิตความร้อนจึงมีส่วนช่วยรักษาสสมดุล อุณหภูมิกาย หน้าที่ที่แตกต่างกันของไขมันทั้ง 2 ชนิดจึงเปรียบเหมือนการถ่วงดุล energy metabolism ซึ่งกันและกันให้แก่ร่างกาย<sup>1,2</sup> ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แต่เดิมเชื่อว่าไขมันสีน้ำตาลจะพบและมีบทบาทน้อยมากในผู้ใหญ่<sup>3-7</sup> จึงไม่ได้รับความสนใจมากนัก อย่างไรก็ตามในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการวิจัยพบไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่มากขึ้นซึ่งแตกต่างจากความเชื่อเดิม และเป็นไปได้ว่าไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่มีบทบาทในการใช้พลังงานของร่างกาย การผลิตความร้อน และการรักษาอุณหภูมิกายเมื่อมีการกระตุ้นด้วยความเย็น<sup>8,9</sup> จึงมีความเป็นไปได้ที่ความรู้จากการศึกษาวิจัยเรื่องไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่นี้อาจพัฒนาไปสู่การป้องกันและการรักษาโรคอ้วน หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนต่อไป บทความพิเศษนี้จะกล่าวถึงไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ ลักษณะและตำแหน่งที่พบ กลไกควบคุมการทำงาน ปัจจัยที่ส่งผลต่อไขมันสีน้ำตาล และความสัมพันธ์ระหว่างไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่กับโรคอ้วน

### ลักษณะและตำแหน่งที่พบ

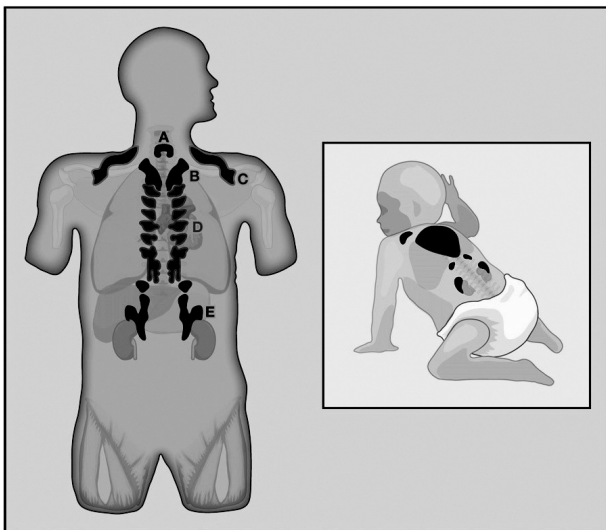
การศึกษาเรื่องไขมันสีน้ำตาลเกิดขึ้นอย่างแพร่หลายระหว่าง ค.ศ. 1960-1980 แต่การศึกษาส่วนมากในขณะนั้นมักพบไขมันสีน้ำตาลเฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมขนาดเล็กและทารก จึงเชื่อว่าไม่พบไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่หรือพบน้อยมากเนื่องจากผู้ใหญ่มีระบบควบคุมอุณหภูมิกายที่พัฒนาสมบูรณ์แล้ว แม้ว่าในปี ค.ศ. 1972 Heaton<sup>10</sup> จะรายงานการพบไขมันสีน้ำตาลในมนุษย์ตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 80 ปี แต่ก็ไม่ได้รับความสนใจมากนัก อาจเป็นไปได้ว่าการวิจัยส่วนมากศึกษาอ้างอิงตามบริเวณที่พบมากในเด็กทารก คือ

interscapular brown adipose tissue (iBAT) ซึ่ง Heaton แสดงผล histology ว่าจะพบ iBAT ลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากช่วงอายุ 10 ปี และอาจไม่พบเลยหลังจากอายุ 30 ปี การศึกษาเรื่องไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่จึงได้รับความสนใจลดลงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ซึ่ง Nedergaard<sup>11</sup> และ Weber<sup>12</sup> กล่าวถึงการเรียนรู้เรื่องไขมันสีน้ำตาลไว้ว่า "because it was generally believed that brown adipose tissue is not present in relevant amounts in adults," making it difficult to see what "is in front of your eyes."

การศึกษาเรื่องไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่เพิ่งจะเริ่มขึ้นอีกครั้งด้วยความบังเอิญจากการใช้เครื่อง positron emission tomography (PET) เพื่อตรวจการดำเนินโรคของโรคมะเร็งโดยใช้ [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) เป็นตัวบ่งชี้ cellular activity ของเนื้องอกที่มีการนำ glucose เข้าเซลล์สูงจากการเพิ่ม glycolysis ที่มากกว่าเซลล์ปกติ แต่นอกเหนือจากพบการขนส่ง FDG ที่กลุ่มเซลล์เนื้องอก และบางอวัยวะตามที่คาดหมายแล้ว (สมอง ลำไส้เล็ก ตับ ไต กระเพาะปัสสาวะ ฯลฯ) ยังพบการขนส่ง FDG แบบสมมาตรที่บริเวณคอ thoracic paravertebrae และไหล่บริเวณ clavicle<sup>13</sup> ซึ่งมีลักษณะแตกต่างจากเซลล์เนื้องอกที่จะกระจายแบบไม่สมมาตร แต่ยังไม่ทราบว่าเป็นโครงสร้างใด สันนิษฐานว่าเป็นกล้ามเนื้อ<sup>14</sup> หรือกล้ามเนื้อที่ตั้งตัวว่าปกติจากความเครียดหรือท่าทางที่ไม่สบายขณะผู้ป่วยรับการตรวจวัด<sup>13</sup> แต่เมื่อตรวจสอบควบคู่กับ computer tomography (CT) พบว่าบริเวณที่พบการขนส่ง FDG แบบสมมาตรนี้เป็นลักษณะของเนื้อเยื่อไขมัน ไม่ใช่กล้ามเนื้อ เช่นเดียวกับ Cohade และคณะ<sup>15</sup> ที่ศึกษาด้วย PET-CT พบว่าบริเวณที่ไขมันดังกล่าวมีการขนส่ง FDG สูง คือ supraclavicle แต่ยังไม่แน่ชัดว่าเป็นไขมันอะไรจึงตั้งชื่อไว้ก่อนว่า USA-fat (Uptake in Supraclavicular Area Fat) ในขณะที่ Hany และคณะ<sup>16</sup> ตั้งสมมุติฐานว่าเป็นเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล สอดคล้องกับผลการ

ศึกษาด้วย PET-CT ต่อมาที่เสนอว่าเป็นไขมันชนิดสีน้ำตาล<sup>16-18</sup> โดยพบการขนส่ง FDG สูงบริเวณคอ ไหล่ intercostal space ของ paravertebrae, mediastinum และรอบๆ ไต จากนั้นจึงเริ่มมีการศึกษาไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่เพิ่มขึ้นอีกครั้งโดยเฉพาะหลังจาก ค.ศ. 2007

ผลการศึกษาต่อมาพบว่าไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่กระจายอยู่หลายที่ โดยพบมากบริเวณ supraclavicle และกระดูกอก<sup>19,20</sup> ซึ่งเป็นบริเวณที่ตอบสนองได้มากที่สุดเมื่อกระตุ้นด้วยความเย็น<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังพบที่ paravertebrae (ทั้งระดับคอและอก) mediastinum บริเวณรอบๆ ไต<sup>21,22</sup> รักแร้<sup>23</sup> ต่อมไทรอยด์และหลอดลม<sup>24</sup> ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Heaton ในปี 1972 เป็นอย่างมาก ในปี ค.ศ. 2010 Lee และคณะ<sup>25</sup> พบว่าในผู้ป่วยมะเร็ง 2,934 คน จะพบไขมันสีน้ำตาล 250 คน และใน 250 คนนี้จะพบไขมันสีน้ำตาลบริเวณ supraclavicle มากที่สุด คือ 60.4%, anterior cervical 58.1%, costovertebrae 37.6%, mediastinum 19.1% และ บริเวณรักแร้ 8.9% ตามลำดับ การกระจายตัวของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ตามบริเวณดังกล่าวนี้มีความแตกต่างจากทารกที่พบมากบริเวณกลางหลังส่วนบนระหว่างกระดูกสะบัก (iBAT) แม้กระจายเป็นชั้นบางๆ ลักษณะคล้ายรูปดาว<sup>24</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยคุณสมบัติและบริเวณที่พบไขมันสีน้ำตาลในทารกจะมีความคล้ายคลึงกับที่พบในกลุ่ม rodents มากกว่าในผู้ใหญ่<sup>26</sup> ส่วนความซุก



**รูปที่ 1** การกระจายของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่และทารก A: thyroid/trachea, B: mediastinum, C: paracervical/supraclavicular area, D: parathoracic, E: supra/perirenal area

ดัดแปลงจาก Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 2010;11:248-52.

ในการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่พบว่ามีความแตกต่างกันไป ตั้งแต่ 5% จนถึง 96%<sup>9,19,27-29</sup> ซึ่ง Saito และคณะ<sup>30</sup> สันนิษฐานว่าเกิดจากไขมันสีน้ำตาลมีความไวในการตอบสนองต่อความเย็น เช่นเดียวกับ Ouellet และคณะ<sup>31</sup> ที่กล่าวว่าอุณหภูมิของสภาพแวดล้อมในวันที่ทำการศึกษาเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลได้ จึงอาจเป็นสาเหตุให้ความซุกของการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลแตกต่างกัน และเมื่อนำผลงานวิจัยที่ตรวจพบความซุกของไขมันสีน้ำตาลสูงมากกว่า 90% มาวิเคราะห์ พบว่าเป็นการศึกษาการทำงานของไขมันสีน้ำตาลขณะใช้ความเย็นกระตุ้น<sup>9,28</sup> และด้วยเหตุนี้จึงอาจทำให้การประเมินปริมาณและน้ำหนักที่แน่นอนของไขมันสีน้ำตาลเป็นไปได้ยาก Virtanen และคณะ<sup>9</sup> ได้ทดลองคำนวณน้ำหนักของไขมันสีน้ำตาลที่ตรวจพบบริเวณ supraclavicle ทั้ง 2 ข้างของอาสาสมัครรายหนึ่ง โดยใช้ PET-CT วัดการขนส่ง FDG ของไขมันสีน้ำตาลขณะกระตุ้นด้วยความเย็น พบว่ามีน้ำหนักรวมกันประมาณ 63 กรัม การค้นพบนี้มีความสำคัญต่อการศึกษารื่อง energy metabolism เนื่องจากมีการประเมินว่าหากกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลประมาณ 40-50 กรัม ให้ทำงานอย่างเต็มที่ที่ได้ จะเกิดการเผาผลาญพลังงานคิดเป็น 20% ของ energy expenditure ของร่างกาย<sup>24</sup>

นอกจากการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ด้วย PET-CT ยังมีการศึกษายืนยันเพิ่มเติมด้วย histology การวัด gene expression และระดับโปรตีน เซลล์ไขมันสีน้ำตาล (หรือสีน้ำตาลอมแดงเข้ม) ลักษณะเป็นรูปทรงหลายเหลี่ยม มีนิวเคลียสตรงกลางประกอบด้วย lipid droplets ขนาดเล็กจำนวนมาก (multilocular lipid droplets) มี mitochondria มาก พบเส้นประสาทและเส้นเลือดมาเลี้ยงอย่างหนาแน่นทำให้มีสีแดงเข้มออกน้ำตาลและกระจายความร้อนได้ดีเมื่อมีการผลิตความร้อน (nonshivering thermogenesis) มีโปรตีนจำเพาะที่พบเฉพาะไขมันสีน้ำตาล คือ uncoupling protein 1 (UCP1) แตกต่างจากเซลล์ไขมันสีขาวที่มีลักษณะเป็นทรงกลม มีนิวเคลียสอยู่ตามแนวเส้นรอบวง ภายในเซลล์ประกอบด้วย lipid droplet เดียว (โตกว่าที่พบในเซลล์ไขมันสีน้ำตาล) มี mitochondria น้อย ไม่พบโปรตีน UCP1 แต่มีโปรตีนที่จำเพาะ คือ leptin<sup>2,32,33</sup> จากลักษณะเฉพาะของไขมันสีน้ำตาลเช่นนี้ หลังจากตรวจด้วย PET-CT แล้วจึงมีการตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่ตั้งสมมุติฐานว่าเป็นไขมันสีน้ำตาลมาศึกษายืนยันเพิ่มเติม ซึ่งจากผลตรวจ histology พบคุณสมบัติที่ถูกต้องตรงตามลักษณะเฉพาะของไขมันสีน้ำตาลดังกล่าว<sup>8,10,11,16</sup> และเมื่อนำ

มาวิเคราะห์ด้วย real time PCR จะพบ gene expression ของกลุ่ม gene ที่ช่วยยืนยันว่าเป็นไขมันสีน้ำตาล คือ UCP1, DIO2 (deiodinase iodothyronine type 2), PGC1 $\alpha$  (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ), PRDM16 (PR domain containing 16) และ ADRB3 ( $\beta_3$  adrenergic receptor) ซึ่งจะไม่พบในไขมันสีขาวหรือพบน้อยมาก สำหรับ UCP1 ในระดับโปรตีนทำหน้าที่เป็นโปรตีนที่ช่วยขนส่งโปรตอนหรือ H<sup>+</sup> transporter มีบทบาทสร้างความร้อนได้ พบเฉพาะในไขมันสีน้ำตาล ยังไม่พบในเนื้อเยื่อชนิดอื่นแม้แต่ไขมันสีขาว จึงใช้ UCP1 gene เป็น molecular marker ที่จำเพาะกับไขมันสีน้ำตาล ส่วน DIO2 จะช่วยให้ triiodothyronone (thyroid hormone; T<sub>3</sub>) เข้าสู่นิวเคลียสของไขมันสีน้ำตาลเพื่อกระตุ้นการแสดงออกของ UCP1 gene ในขณะที่ PGC1 $\alpha$  มีความสำคัญมากในการกระตุ้นการแสดงออกของ UCP1 gene เมื่อมีการกระตุ้นด้วยความเย็น PRDM16 เป็นตัวควบคุมหลักในการสังเคราะห์เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล และ ADRB3 เป็น  $\beta$ -adrenergic receptor type 3 ที่เชื่อว่าช่วยควบคุมและกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลมากที่สุด ใน subtype 3 ชนิด;  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  และ  $\beta_3$ <sup>9,30</sup> ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไปในเรื่องกลไกควบคุมการทำงาน นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์โปรตีนจากชิ้นเนื้อตัวอย่างของไขมันสีน้ำตาลโดยพบระดับของโปรตีน UCP1 และ cytochrome C (mitochondrial marker) สูง แต่ไม่พบในไขมันสีขาว<sup>9</sup> สอดคล้องกับลักษณะทาง histology ที่พบ mitochondria หนาแน่นในไขมันสีน้ำตาล จากผลการศึกษาด้วย PET-CT, histology, gene expression และระดับโปรตีนดังกล่าว นักวิทยาศาสตร์จึงเริ่มกลับมาเชื่อว่าในผู้ใหญ่ยังคงพบไขมันสีน้ำตาล นำไปสู่การศึกษาถึงกลไกควบคุมการทำงานต่อไป

### กลไกควบคุมการทำงาน

การทำงานของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ถูกควบคุมโดยระบบประสาทและฮอร์โมนเช่นเดียวกับในทารกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมขนาดเล็ก มีระบบประสาทซิมพาเทติกมาเลี้ยงไขมันสีน้ำตาลอย่างหนาแน่น<sup>29</sup> โดยมีกลุ่มนิวเคลียสที่บริเวณ hypothalamus และ brain stem ช่วยควบคุมจากระบบประสาทส่วนกลาง<sup>22</sup> ที่ปลายประสาทของระบบประสาทซิมพาเทติกจะหลั่ง norepinephrine ไปจับกับ  $\beta$ -adrenergic receptor ของไขมันสีน้ำตาล<sup>34</sup> กระตุ้นกระบวนการสลายไขมัน ได้กรดไขมันอิสระซึ่งมีส่วนช่วยกระตุ้นการทำงานของ UCP1 ให้เกิดการขนส่ง H<sup>+</sup> เข้าสู่ mitochondria<sup>27,25</sup>

และเกิดความร้อนซึ่งจะได้กล่าวถึงผลการศึกษาที่สนับสนุนกลไกดังกล่าวต่อไป

ระบบประสาทซิมพาเทติกกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลโดยหลั่ง norepinephrine ไปจับกับ  $\beta$ -adrenergic receptor ของไขมันสีน้ำตาล Zingaretti และคณะ<sup>29</sup> ได้นำไขมันจากบริเวณคอของอาสาสมัครมาศึกษาด้วย immunohistochemistry พบว่าไขมันสีน้ำตาลมีเส้นประสาทซิมพาเทติกมาเลี้ยงเป็นจำนวนมากแต่ไม่พบในไขมันสีขาว และเมื่อทดลองให้ nonselective  $\beta$ -blocker ชนิด propranolol ขนาด 20 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยมะเร็ง 26 ราย Parysow และคณะ<sup>35</sup> พบว่าไขมันสีน้ำตาลมีการขนส่ง FDG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับ Söderlund และคณะ<sup>36</sup> ที่ได้ให้ propranolol ขนาด 80 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยมะเร็ง 11 ราย 2 ชั่วโมงก่อนวัดการขนส่ง FDG พบว่า propranolol ไม่มีผลต่อการขนส่ง FDG เข้าสู่เซลล์มะเร็ง แต่ทำให้การขนส่ง FDG เข้าสู่ไขมันสีน้ำตาลเกิดขึ้นน้อยมากหรือไม่พบเลย แสดงถึงกลไกการทำงานของไขมันสีน้ำตาลผ่าน  $\beta$ -adrenergic receptor การควบคุมการทำงานของไขมันสีน้ำตาลด้วยฮอโมนในกลุ่ม catecholamine ยังแสดงในผู้ป่วย pheochromocytoma ซึ่งมีกลุ่มเซลล์เนื้องอกบริเวณต่อมหมวกไต จึงมีการหลั่ง catecholamine สูงกว่าปกติระดับ catecholamine ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการขนส่ง FDG เข้าสู่ไขมันสีน้ำตาลที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจเป็นไปได้จากทั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมันสีน้ำตาลหรือการทำงานที่เพิ่มขึ้น<sup>31-33</sup> และเมื่อมีการตัดเนื้องอกดังกล่าวออกพบว่าผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของ catecholamine ในเลือดลดลงสู่ค่าปกติ พร้อมกับมีความดันโลหิตและการขนส่ง FDG เข้าสู่ไขมันสีน้ำตาลลดลง<sup>37,38</sup> แสดงให้เห็นถึงการควบคุมการทำงานของไขมันสีน้ำตาลด้วย catecholamine นอกจากนี้การกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกยังสามารถกระตุ้นการเปลี่ยนเซลล์ไขมันสีขาวในหนู rat ให้กลายเป็นเซลล์ไขมันสีน้ำตาลได้<sup>39</sup> เรียกไขมันสีน้ำตาลที่เปลี่ยนแปลงมาจากไขมันสีขาวนี้ว่า beige หรือ brite adipocyte ซึ่งยังต้องทำการศึกษาในมนุษย์ต่อไป

สำหรับ  $\beta$ -receptor ของไขมันสีน้ำตาลนั้น เชื่อว่า  $\beta_3$  adrenergic receptor จะจับกับ norepinephrine เป็นหลัก<sup>40</sup> อย่างไรก็ตาม Mattsson และคณะ<sup>41</sup> ได้ศึกษาถึง subtype อื่นด้วย โดยพบว่าเมื่อ  $\beta_3$ -knockout mice ถูกกระตุ้นด้วยความเย็นทั้งแบบเฉียบพลัน และแบบระยะยาว 7 สัปดาห์ พบว่า  $\beta_3$ -knockout mice ยังคงรักษาอุณหภูมิกายผ่าน nonshivering

thermogenesis ของไขมันสีน้ำตาลและรอดชีวิตได้แม้จะไม่มี  $\beta_3$ -adrenergic receptor โดย norepinephrine จะจับกับ  $\beta_1$ -adrenergic receptor เกิดการส่งสัญญาณผ่าน cyclic AMP กระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลแทน  $\beta_3$  adrenergic receptor ดังนั้น Mattsson และคณะจึงได้ศึกษาเพิ่มเติมด้วยสารที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ  $\beta$ -adrenergic receptor แต่ละชนิดใน human multipotent adipose-derived stem (hMADS) cell ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่พัฒนาไปเป็นเซลล์ไขมันสีน้ำตาล พบว่าทั้งการกระตุ้น  $\beta_1$ -adrenergic receptor (ด้วย dobutamine) หรือการกระตุ้น  $\beta_3$ -adrenergic receptor (ด้วย CL-316243) ชนิดใดชนิดหนึ่งสามารถเพิ่มระดับ mRNA และโปรตีน UCP1 ได้ แต่เมื่อกระตุ้นเฉพาะ  $\beta_2$ -adrenergic receptor เพียงอย่างเดียว ระดับ mRNA และโปรตีน UCP1 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Mattsson และคณะจึงเสนอว่านอกจาก  $\beta_3$ -adrenergic receptor แล้ว  $\beta_1$ -adrenergic receptor ยังมีบทบาทช่วยควบคุมการทำงานของไขมันสีน้ำตาลด้วย

เมื่อ norepinephrine จับกับ  $\beta$ -adrenergic receptor แล้วจะเกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม แต่เชื่อว่าเกิดขึ้นเช่นเดียวกับไขมันสีน้ำตาลในทารก คือ noradrenaline จะเพิ่ม cyclic AMP และ protein kinase A<sup>42</sup> ไปกระตุ้นเอนไซม์ lipase ให้สลายไขมันชนิด triglyceride กลายเป็นกรดไขมันอิสระ ซึ่งจะถูก oxidized เกิด nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) และ flavin adenine dinucleotide (FADH) ให้อิเล็กตรอนแก่ออกซิเจนในระบบขนส่งอิเล็กตรอนภายใน mitochondria และเกิดการพา  $H^+$  ออกจาก mitochondria จนเกิด electrochemical gradient ของ  $H^+$  ระหว่างข้างในและข้างนอก mitochondria ทำให้เกิดการขนส่ง  $H^+$  กลับเข้าสู่ mitochondria ต่อไป แต่เนื่องจาก biological membrane ไม่ยอมให้สารที่มีประจุผ่านได้อย่างอิสระ  $H^+$  จึงต้องอาศัยโปรตีนในการขนส่ง ถ้า  $H^+$  กลับเข้าสู่ mitochondria ผ่านทาง ATP synthase จะเกิดการสร้าง ATP ขึ้น แต่ในไขมันสีน้ำตาลจะมีโปรตีน UCP1 อยู่ที่ membrane ชั้นในของ mitochondria ช่วยขนส่ง  $H^+$  เข้าสู่ mitochondrial matrix โดยไม่มีการสร้าง ATP เช่นเดียวกับการขนส่ง  $H^+$  ผ่านทาง ATP synthase<sup>21,43,44</sup> (เกิด  $O_2$  consumption โดยไม่มีการสร้าง ATP จึงเรียกว่าเป็น uncoupling protein) ซึ่งการขนส่ง  $H^+$  ผ่าน UCP1 และกระบวนการ oxidation ของกรดไขมันอิสระที่เกิดขึ้นใน mitochondria ของ

ไขมันสีน้ำตาลเช่นนี้ทำให้ไขมันสีน้ำตาลสามารถสร้างความร้อนแบบ nonshivering thermogenesis และช่วยรักษาอุณหภูมิร่างกายได้<sup>12</sup> นอกจากนี้กรดไขมันอิสระยังอาจมีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของ UCP1 ได้ โดย Fedorenko และคณะ<sup>45</sup> ได้ศึกษาการทำงานของ UCP1 ของไขมันสีน้ำตาลในหนู mouse ด้วยเทคนิค patch clamp พบว่า UCP1 เป็น long chain fatty acid (LCFA) anion/ $H^+$  symporter คือขนส่ง  $1 H^+$  เข้าสู่ mitochondria ควบคู่กับ  $1 LCFA$  anion โดย UCP1 จะขนส่ง  $H^+$  ไม่ได้หากไม่มี LCFA anion ดังนั้น Fedorenko และคณะจึงเสนอว่า UCP1 เป็นโปรตีนที่ขนส่ง  $H^+$  แบบ LCFA-dependent mechanism และได้เสนอกลไกการทำงานของ UCP1 แบบ LCFA-shutting model โดยหางของ LCFA จะจับกับ UCP1 ที่ฝั่ง cytosol ด้วยแรง hydrophobic ทำให้  $H^+$  สามารถจับกับ UCP1 ผ่าน LCFA anion ที่ติดอยู่กับ UCP1 นี้ได้ และเกิด conformational change พา  $H^+$  และ LCFA anion เคลื่อนเข้าไปภายใน mitochondria จากนั้น LCFA anion จะเคลื่อนกลับคืนไปทางฝั่ง cytosol เพื่อรอจับกับ  $H^+$  ต่อไป จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นว่ากรดไขมันอิสระมีความสำคัญทั้งเป็น substrate ในกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนใน mitochondria และยังช่วยกระตุ้นการขนส่ง  $H^+$  ผ่าน UCP1 จนเกิดเป็นพลังงานความร้อน อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาการทำงานของ UCP1 เพิ่มเติมต่อไป สำหรับแหล่งของกรดไขมันอิสระของไขมันสีน้ำตาลมีทั้งจากการสลาย triglyceride ที่สะสมอยู่ในไขมันสีน้ำตาล และกรดไขมันอิสระที่ลอยอยู่ในกระแสเลือด<sup>44</sup> เพื่อให้เพียงพอที่จะเกิดการสร้างความร้อนได้อย่างรวดเร็วเมื่อมีสิ่งกระตุ้น และช่วยรักษาอุณหภูมิร่างกายได้

นอกจากระบบประสาทซิมพาเทติก norepinephrine และสารที่ออกฤทธิ์ต่อ  $\beta$ -adrenergic receptor แล้ว ยังพบปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการทำงานของไขมันสีน้ำตาลอีกด้วย

### ปัจจัยที่ส่งผลต่อไขมันสีน้ำตาล

จากผลการศึกษาวิจัยในช่วงที่ผ่านมาพบว่า มีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อไขมันสีน้ำตาล เช่น ฮอร์โมน ความเย็น ฤดูกาล อาหารบางชนิด body mass index (BMI) เพศ และอายุ

1. ฮอร์โมน นอกจาก catecholamine ดังกล่าวแล้ว ยังมีฮอร์โมนที่มีผลต่อไขมันสีน้ำตาล ดังนี้

- ฮอร์โมนไทรอยด์ มีบทบาทกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาล โดย Lee และคณะ<sup>46</sup> พบว่าระดับของ UCP1 expression



และ oxygen consumption ใน human preadipocytes จะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ triiodothyronine ( $T_3$ ) สอดคล้องกับกลไกการทำงานของไขมันสีน้ำตาลในทารกซึ่ง  $T_3$  ช่วยกระตุ้น gene expression ของ UCP1<sup>47</sup>

- ฮอริโมนเพศเป็นฮอริโมนอีกกลุ่มที่มีผลต่อการทำงานของไขมันสีน้ำตาล ในการเลี้ยงเซลล์ human brown adipocytes พบว่า  $17\beta$ -estradiol จะเพิ่มระดับ mRNA ของ UCP1 และเพิ่ม lipolysis แต่ testosterone จะออกฤทธิ์ในทางตรงข้ามคือยับยั้ง<sup>48,49</sup> ทำให้ฮอริโมนเพศชายและฮอริโมนเพศหญิงส่งผลต่อการทำงานของไขมันสีน้ำตาลแตกต่างกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Cypess และคณะที่พบว่าในวัยผู้ใหญ่ เพศหญิงจะมีปริมาณและการทำงานของไขมันสีน้ำตาลสูงกว่าเพศชาย<sup>19</sup>

- Cardiac natriuretic peptide ทั้ง atrial และ ventricular natriuretic peptide สามารถกระตุ้น human adipocyte ให้เจริญไปเป็น brown adipocyte โดยกระตุ้นการทำงานของ PGC1 $\alpha$  จึงเพิ่ม UCP1 gene expression และยังกระตุ้นการสร้าง mitochondria ในไขมันสีน้ำตาลด้วย<sup>50</sup>

- ฮอริโมนอินซูลิน ผลของของฮอริโมนอินซูลินต่อไขมันสีน้ำตาลนั้น Orava และคณะ<sup>51</sup> พบว่า ไขมันสีน้ำตาลมีการขนส่ง FDG สูงขึ้น 5 เท่าเมื่อให้อินซูลินขนาด 1 มิลลิยูนิตต่อกิโลกรัมต่อนาทีทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง แสดงถึงผลของฮอริโมนอินซูลินที่กระตุ้นการขนส่ง glucose เข้าสู่ไขมันสีน้ำตาล สัมพันธ์กับผลการศึกษาของ Ouellet และคณะ<sup>31</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีไขมันสีน้ำตาลน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

2. ความเย็น ช่วยกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาล โดย Van Marken Lichtenbelt และคณะ<sup>28</sup> พบว่าเมื่อให้อาสาสมัครอยู่ในห้องเย็นอุณหภูมิ 16 องศาเซลเซียส จะมีการขนส่ง FDG ในไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นมากกว่าอยู่ในห้องอุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส ในขณะที่ Virtanen และคณะ<sup>9</sup> ใช้ PET-CT ศึกษาการขนส่ง FDG ในไขมันสีน้ำตาลที่ supraclavicle และบริเวณ paracervical ของอาสาสมัคร สุขภาพแข็งแรง จำนวน 5 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างสถานะที่เย็นและอุ่น ก่อนทำการศึกษาให้อาสาสมัครพักในห้องอุณหภูมิ 17-19 องศาเซลเซียส 2 ชั่วโมง จากนั้นให้จุ่มเท้า 1 ข้างลงในถังน้ำเย็นอุณหภูมิ 5-9 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที สลับไปมากับการยกเท้าขึ้น 5 นาที พบว่าอาสาสมัครทั้ง 5 คนมีการขนส่ง FDG ของไขมันสีน้ำตาลสูงขึ้นมากกว่าสถานะที่อุ่นเฉลี่ยประมาณ 12 เท่า สอดคล้องกับ Orava และคณะ<sup>51</sup>

ที่ทำการศึกษารูปแบบเดียวกันในอาสาสมัครที่กลุ่มใหญ่ขึ้น ( $n = 27$ ) พบว่าในสถานะที่เย็นจะมีการขนส่ง FDG ในไขมันสีน้ำตาลสูงขึ้น 12 เท่า และยังพบการเพิ่มขึ้นของ blood flow ที่ไขมันสีน้ำตาล 2 เท่าด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yoneshiro และคณะ<sup>52</sup> ที่ให้อาสาสมัคร สุขภาพแข็งแรง 13 คน ยืนในถังน้ำแข็ง และตรวจด้วย PET-CT พบว่าอาสาสมัคร 6 คนมีการขนส่ง FDG เข้าสู่ไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้น (กลุ่ม BAT-positive) แต่อีก 7 คน ไม่พบการขนส่ง FDG ในไขมันสีน้ำตาล (กลุ่ม BAT-negative) นอกจากนี้ยังพบว่าขณะยืนในถังน้ำแข็งอาสาสมัครกลุ่ม BAT-positive จะมี energy expenditure ( $410 \pm 293$  กิโลแคลอรีต่อวัน) สูงกว่าอาสาสมัครกลุ่ม BAT-negative ( $42 \pm 114$  กิโลแคลอรีต่อวัน) 10 เท่า แสดงถึงการเผาผลาญพลังงานในร่างกายที่มากขึ้นเมื่อการทำงานของไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้น และเมื่อวัดอุณหภูมิผิวหนังของอาสาสมัครกลุ่ม BAT-positive ขณะยืนในถังน้ำแข็ง พบว่าผิวหนังบริเวณที่มีไขมันสีน้ำตาลอยู่จะมีอุณหภูมิต่ำกว่าผิวหนังบริเวณอื่นที่ไม่มีไขมันสีน้ำตาล จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าไขมันสีน้ำตาลยังคงมีบทบาทในผู้ใหญ่ คือ ตอบสนองอย่างรวดเร็วต่อความเย็นที่เข้ามากระทบเพื่อช่วยรักษาอุณหภูมิกาย นอกจากนี้ energy expenditure ในร่างกายที่มากขึ้นเมื่อมีการทำงานของไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นอาจเป็นแนวทางการศึกษาไปสู่การรักษาโรคอ้วนต่อไป

3. ฤดูกาล ในช่วงฤดูหนาวการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลจะมีความชุกมากกว่าช่วงฤดูร้อน<sup>19,27,31,53</sup> ซึ่งในอาสาสมัครบางรายจะตรวจพบการทำงานของไขมันสีน้ำตาลเฉพาะช่วงฤดูหนาว แต่ไม่พบในช่วงฤดูร้อน<sup>31</sup> นอกจากฤดูกาลจะมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเรื่องสภาพอากาศเย็นที่ช่วยกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลดังกล่าวแล้ว Au-Yong และคณะ<sup>27</sup> ยังเสนอว่าในฤดูหนาวไขมันสีน้ำตาลมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระยะเวลาช่วงกลางคืน (night length) ที่นานขึ้นด้วย (Pearson correlation;  $r^2 = 0.876$ ,  $p < 0.00001$ )

4. อาหารบางชนิดส่งผลให้เกิด nonshivering thermogenesis ผ่านการกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลได้ กลุ่มที่ได้รับการศึกษามากที่สุดในขณะนี้ คือ อาหารที่มี capsaicin และ capsinoids เป็นองค์ประกอบ capsaicin เป็นสารที่ทำให้เกิดความเผ็ด ร้อน พบมากในพริก (genus *Capsicum*) ที่พบมากในประเทศไทยคือ พริกชี้ฟ้า ส่วน capsinoids เป็น analog ของ capsaicin แต่มีรสหวานกว่าและไม่เผ็ดร้อนจึงรับประทาน

น่ายกว่า พบมากในพริกแดงกลุ่ม *Capsicum anuum L.* ที่พบมากในประเทศไทย คือ พริกชี้ฟ้าแดง ทั้ง capsaicin และ capsinoids สามารถกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลและเพิ่ม energy expenditure<sup>54</sup> โดยเกิดความร้อนและเพิ่มอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายผ่านการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และ  $\beta$ -adrenergic receptor ตามลำดับ<sup>55</sup> สารหรืออาหารชนิดอื่นที่กระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลด้วยกลไกคล้ายคลึงกับ capsaicin และ capsinoids ได้แก่ เม็นทอล มัสตาร์ด และ วาซาบิ<sup>44</sup> นอกจากชนิดของอาหารแล้ว การอดอาหารก็มีผลต่อการทำงานของไขมันสีน้ำตาล โดยเมื่อใช้ความเย็นกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลแล้ววัดการขนส่ง FDG ด้วย PET-CT พบว่าหลังจากอดอาหาร 1 คืน การขนส่ง FDG ของไขมันสีน้ำตาลจะมีค่ามากกว่าหลังจากรับประทานอาหาร (90 นาที)<sup>56</sup> แต่ยังไม่ทราบกลไกอธิบายที่ชัดเจน

5. Body mass index และปริมาณไขมันในร่างกาย ผู้ที่มี BMI สูง หรือปริมาณไขมันมากจะตรวจพบไขมันสีน้ำตาลน้อยกว่าผู้ที่มี BMI ต่ำ หรือผู้ที่มีปริมาณไขมันน้อย<sup>28,57,58</sup> เมื่อทดลองให้อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงอยู่ในห้องที่สภาพอากาศเย็น 16 องศาเซลเซียส พบว่าไขมันสีน้ำตาลของอาสาสมัครที่อ้วนจะตอบสนองต่อความเย็นได้น้อยกว่าอาสาสมัครที่ผอม<sup>28</sup> แสดงถึงประสิทธิภาพการทำงานของไขมันสีน้ำตาลในคนอ้วนที่น้อยกว่าคนผอม อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยโรคอ้วนมีน้ำหนักลดลง การทำงานของไขมันสีน้ำตาลสามารถกลับมาสูงขึ้นได้ เช่น ในผู้ป่วยโรคอ้วน 10 ราย ตรวจพบไขมันสีน้ำตาล 2 ราย แต่หลังจากได้รับการผ่าตัดรักษาโรคอ้วน (bariatric surgery) เป็นเวลา 1 ปี ตรวจพบน้ำหนักที่ลดลง และพบไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นเป็น 5 ราย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย 2 ราย ที่ตรวจพบไขมันสีน้ำตาลก่อนการผ่าตัดรักษาโรคอ้วน มีประสิทธิภาพการทำงานของไขมันสีน้ำตาลเพิ่มขึ้นมากกว่าก่อนรับการผ่าตัด<sup>59</sup> แสดงให้เห็นถึงการฟื้นฟูไขมันสีน้ำตาลให้กลับมาทำงานได้อีกครั้งเมื่อน้ำหนักตัวลดลง ซึ่งอาจเป็นแนวทางการป้องกัน ดูแล และรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนและโรคที่เกี่ยวข้องต่อไป

6. เพศ ในวัยผู้ใหญ่ เพศหญิงจะมีความชุกของการพบไขมันสีน้ำตาลมากกว่าเพศชาย จากผลการศึกษาของ Cypess และคณะ<sup>20</sup> โดยใช้ PET-CT ตรวจหาไขมันสีน้ำตาลในผู้ป่วย 1,972 คน พบไขมันสีน้ำตาลในเพศหญิง 76 คน จาก 1,013 คน (7.5%) และพบในเพศชาย 30 คน จาก 959 คน (3.1%) คิดเป็นอัตราส่วนที่พบ

ในเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 2 ต่อ 1 ใกล้เคียงกับ Au-Yong และคณะ<sup>27</sup> ที่ตรวจพบไขมันสีน้ำตาลในวัยผู้ใหญ่ เพศหญิง และเพศชายร้อยละ 7.2 และ 2.8 ตามลำดับ แต่การตรวจพบไขมันสีน้ำตาลในเด็กชาย (43.3%) และเด็กหญิง (45.3%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>60</sup> สนับสนุนผลการศึกษาปัจจัยเรื่องฮอริโมนเพศที่ส่งผลต่อปริมาณและการทำงานของไขมันสีน้ำตาลที่แตกต่างกัน

7. อายุ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นจะตรวจพบไขมันสีน้ำตาลลดลง<sup>19,52,57,60</sup> ทั้งในเพศชายและเพศหญิง<sup>31</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Heaton<sup>10</sup> ในปี ค.ศ. 1972 โดย Heaton พบว่าช่วงอายุ 0 - 10 ปีแรกจะตรวจพบไขมันสีน้ำตาลมากที่สุด ในขณะที่ Drubach และคณะ<sup>60</sup> ตรวจพบไขมันสีน้ำตาลมากที่สุดในเด็กอายุ 13 - 14.99 ปีทั้งเด็กชายและเด็กหญิง นอกจากนี้เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงอยู่ในห้องเย็นที่ปรับอุณหภูมิ 19 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าอาสาสมัครกลุ่มอายุ 23-35 ปี เกิดการกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลเมื่อได้รับความเย็น 17 ราย จาก 32 ราย (53%) ในขณะที่กลุ่มอายุ 38-65 ปี เกิดการตอบสนองเพียง 2 ราย จาก 24 ราย (8%)<sup>57</sup> แสดงให้เห็นถึงการทำงานของไขมันสีน้ำตาลที่ลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น

### ความสัมพันธ์ระหว่างไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่และโรคอ้วน

การค้นพบไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่อาจเป็นแนวทางนำไปสู่การศึกษาเพื่อป้องกัน และรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนหรือโรคที่เกี่ยวข้องต่อไปเนื่องจากไขมันสีน้ำตาลมีบทบาทช่วยผลิตความร้อนให้แก่ร่างกาย (nonshivering thermogenesis) ผ่านกลไกการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ไปกระตุ้นกระบวนการสลายไขมัน นอกจากนี้การทำงานของไขมันสีน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นยังสัมพันธ์กับ energy expenditure ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับการตรวจพบไขมันสีน้ำตาลสูงในคนผอมมากกว่าคนอ้วน ซึ่งในเรื่องสมดุลพลังงานนั้นการเพิ่มการใช้พลังงานเป็นหลักการที่สำคัญในการช่วยควบคุมน้ำหนักนอกเหนือจากการลดการรับประทานอาหารซึ่งเป็นไปได้ยากเนื่องจากอิทธิพลทางด้านจิตใจและอารมณ์ที่เข้ามาเกี่ยวข้อง การกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลจึงอาจเป็นอีกหนทางที่จะเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายได้นอกเหนือจากการออกกำลังกาย ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์กำลังพยายามศึกษา ค้นคว้าถึงวิธีการเพิ่มปริมาณ และการกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ทั้งการกระตุ้นไขมันสีน้ำตาลที่มีอยู่แล้วให้มีประสิทธิภาพการทำงานดีขึ้น

และการเหนี่ยวนำให้สร้างไขมันสีน้ำตาลใหม่ เช่น การกระตุ้นในระดับ gene expression และการปลูกถ่าย stem cell เพื่อเพิ่มการสร้างไขมันสีน้ำตาลใหม่ รวมถึงการกระตุ้นให้เซลล์ไขมันสีขาวเปลี่ยนเป็นเซลล์ไขมันสีน้ำตาลด้วย

## สรุป

จากผลการศึกษาเรื่องไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่จาก PET-CT, histology, gene expression และระดับโปรตีนในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าในผู้ใหญ่วัยยังคงพบไขมันสีน้ำตาลได้ในปริมาณหนึ่งซึ่งแตกต่างจากความเชื่อเดิม และจากการกระจายตัวของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ที่พบตรงส่วนกลางของร่างกาย คือ supraclavicle, paravertebrae ทั้งระดับคอและอก ต่อมไทรอยด์ mediastinum รักแร้ และบริเวณรอบๆ ไตนั้น เป็นไปได้ว่าไขมันสีน้ำตาลที่พบในผู้ใหญ่มีบทบาทช่วยรักษาอุณหภูมิแกนกลางของร่างกาย เช่น ในขณะที่ร่างกายเผชิญต่อสภาพอากาศเย็น โดยกลไกการทำงานของไขมันสีน้ำตาลถูกควบคุมด้วยระบบประสาทซิมพาเทติก ผ่าน norepineprine และ b-adrenergic receptor เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ไปกระตุ้นการสลายไขมันให้เป็นการดไขมันอิสระซึ่งส่งเสริมกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนภายใน mitochondria และยังอาจมีส่วนช่วยกระตุ้นการทำงานของ UCP1 ในไขมันสีน้ำตาลให้เกิดการขนส่ง  $H^+$  เข้าสู่ mitochondria และเกิดการสร้างความร้อนได้ นอกจากนี้การทำงานของไขมันสีน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นยังสัมพันธ์กับ energy expenditure ที่มากขึ้น ปัจจัยที่สามารถกระตุ้นการทำงานของไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่ ได้แก่ ความเย็น ฮอร์โมนบางชนิด และอาหารบางชนิด โดยจะพบไขมันสีน้ำตาลในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย การตรวจพบไขมันสีน้ำตาลและการทำงานของไขมันสีน้ำตาลจะลดลงสัมพันธ์กับน้ำหนักที่มากขึ้น หรืออายุที่มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีความเป็นไปได้ว่าไขมันสีน้ำตาลในผู้ใหญ่สามารถถูกกระตุ้นและฟื้นฟูให้กลับมาทำงานได้อีกครั้งเมื่อมีปัจจัยที่เหมาะสม ดังนั้นการศึกษาถึงกลไกการทำงาน การควบคุมทั้งในระดับโมเลกุลและระดับเซลล์จะเป็นประโยชน์และอาจเป็นแนวทางในการป้องกัน การรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนและโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr. Drug Targets* 2004;5:241-50.
2. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 2012;58:15-23.

3. Sherwood L. Energy Balance and Temperature Regulation. In: *Human Physiology: From Cells to Systems*. 6<sup>th</sup> ed. Australia: Thomson Brooks/Cole 2007:633-50.
4. Widmaier EP, Hershel R, Strang KT. Regulation of Total-Body Energy Balance and Temperature. In: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 11<sup>th</sup> ed. Boston: McGraw-Hill Higher Education 2008:583-96.
5. Berne R, Levy M. Hormonal Regulation of Energy Metabolism. In: *Physiology*. 6<sup>th</sup> ed. Boston: Mosby 2008:633-50.
6. Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. Energy Balance, Metabolism, and Growth. In: *Human Physiology, An Integrated Approach*. 5<sup>th</sup> ed. New Jersey: Pearson 2001:640-8.
7. Guyton AC, Hall JE. Body Temperature, Temperature Regulation, and Fever. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders 2006:889-901.
8. Van Marken Lichtenbelt WD, Daanen HAM. Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:469-75.
9. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009 9;360:1518-25.
10. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972;112:35-9.
11. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E444-52.
12. Weber WA. Brown adipose tissue and nuclear medicine imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2004;45:1101-3.
13. Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1996;37:1127-9.
14. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Böni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1996;37:441-6.
15. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2003;44:170-6.
16. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1393-8.
17. Yeung HWD, Grewal RK, Gonen M, Schöder H, Larson SM. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2003;44:1789-96.
18. Minotti AJ, Shah L, Keller K. Positron emission tomography/computed tomography fusion imaging in brown adipose tissue.

- Clin Nucl Med* 2004;29:5-11.
19. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360:1509-17.
  20. Cypess AM, White AP, Vernochet C, Schulz TJ, Xue R, Sass CA, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med* 2013;19:635-9.
  21. Tews D, Wabitsch M. Renaissance of brown adipose tissue. *Horm Res Paediatrics*. 2011;75:231-9.
  22. Richard D, Monge-Roffarello B, Chechi K, Labbé SM, Turcotte EE. Control and physiological determinants of sympathetically mediated brown adipose tissue thermogenesis. *Front Endocrinol* 2012;3:36.
  23. Lee P, Swarbrick MM, Ho KKY. Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance. *Endocr Rev* 2013;34:413-38.
  24. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 2010;11:248-52.
  25. Lee P, Greenfield JR, Ho KKY, Fulham MJ. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E601-6.
  26. Lidell ME, Betz MJ, Leinhard OD, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med* 2013 Apr 21;
  27. Au-Yong ITH, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*. 2009;58:2583-7.
  28. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500-8.
  29. Zingaretti MC, Crosta F, Vitali A, et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *Faseb J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2009;23:3113-20.
  30. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013;37:22-9.
  31. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:192-9.
  32. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:319-25.
  33. Stephens M, Ludgate M, Rees DA. Brown fat and obesity: the next big thing? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:661-70.
  34. Bartness TJ, Vaughan CH, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes* 2005. 2010;34 (suppl 1):S36-42.
  35. Parysow O, Mollerach AM, Jager V, Racioppi S, San Roman J, Gerbaudo VH. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans. *Clin Nucl Med* 2007;32:351-7.
  36. Söderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1018-22.
  37. Fukuchi K, Tatsumi M, Ishida Y, Oku N, Hatazawa J, Wahl RL. Radionuclide imaging metabolic activity of brown adipose tissue in a patient with pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2004;112:601-3.
  38. Kuji I, Imabayashi E, Minagawa A, Matsuda H, Miyauchi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 2008;22:231-5.
  39. Cousin B, Cinti S, Morrioni M, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 1992;103(Pt 4):931-42.
  40. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84:277-359.
  41. Mattsson CL, Csikasz RI, Chernogubova E, et al.  $\beta_1$ -Adrenergic receptors increase UCP1 in human MADS brown adipocytes and rescue cold-acclimated  $\beta_3$ -adrenergic receptor-knockout mice via nonshivering thermogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E1108-18.
  42. Van Marken Lichtenbelt W. Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012 Nov;15(6):547-52.
  43. Ravussin E, Galgani JE. The implication of brown adipose tissue for humans. *Annu Rev Nutr* 2011;31:33-47.
  44. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013;37:22-9.
  45. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell* 2012;151:400-13.
  46. Lee J-Y, Takahashi N, Yasubuchi M, et al. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302:C463-72.
  47. Boron WF, Boulpaep E. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. 2<sup>nd</sup> ed. Canada: Saunders 2009.
  48. Rodríguez AM, Monjo M, Roca P, Palou A. Opposite actions of testosterone and progesterone on UCP1 mRNA expression in cultured brown adipocytes. *Cell Mol Life Sci Cmls* 2002;59:1714-23.
  49. Monjo M, Rodríguez AM, Palou A, Roca P. Direct effects of testosterone, 17 beta-estradiol, and progesterone on adrenergic regulation in cultured brown adipocytes: potential mechanism for



- gender-dependent thermogenesis. *Endocrinology* 2003;144:4923-30.
50. Bordicchia M, Liu D, Amri E-Z, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012;122:1022-36.
51. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011;14:272-9.
52. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obes Silver Spring Md* 2011;19:13-6.
53. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2003;44:1267-70.
54. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:845-50.
55. Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:71-7.
56. Vriese A, Schopman JE, Admiraal WM, et al. Fasting and postprandial activity of brown adipose tissue in healthy men. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2012;53:1407-10.
57. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009;58:1526-31.
58. Wang Q, Zhang M, Ning G, et al. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *Plos One* 2011;6:e21006.
59. Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1229-33.
60. Drubach LA, Palmer EL 3<sup>rd</sup>, Connolly LP, Baker A, Zurakowski D, Cypess AM. Pediatric brown adipose tissue: detection, epidemiology, and differences from adults. *J Pediatr* 2011;159:939-44.

