

21

Obesity and Pulmonary Disorders in Children: An Overview

สุชาภา ศรีทิพย์วรรณ

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า โรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในหลายๆ ระบบของร่างกาย เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคทางเมตาบอลิก และโรคทางระบบหายใจ ในปัจจุบันเชื่อว่าภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเป็นผลมาจากเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มมากขึ้นตามอวัยวะต่างๆ และสารบางอย่างที่หลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อไขมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่ม adipokines ซึ่งมีผลทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้นในอวัยวะต่างๆ¹⁻³

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจเป็นความผิดปกติที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคอ้วนเชื่อว่าส่วนหนึ่งเป็นผลจากการที่มีไขมันสะสมอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ที่มีผลต่อการหายใจ ทำให้ตรวจพบสมรรถภาพปอดที่ผิดปกติในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่สนับสนุนมากขึ้นว่า โรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับการเกิด asthma และ airway hyperresponsiveness ซึ่งเป็นผลมาจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยเหล่านี้

บทความนี้จะกล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคอ้วนอย่างคร่าวๆ โดยจะเน้นเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดที่ผิดปกติ การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับการเกิด asthma และ airway hyperresponsiveness ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจอื่นๆ เช่น sleep-related breathing disorders และ obesity hypoventilation syndrome จะไม่กล่าวถึงในที่นี้

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคอ้วน

ปริมาณไขมันที่เพิ่มมากขึ้นในเด็กอ้วนมีผลกระทบต่อระบบหายใจดังนี้

1. สมรรถภาพการทำงานของปอดลดลง เป็นผลจากไขมันที่สะสมอยู่ตามผนังทรวงอก ผนังหน้าท้อง ปอด และทางเดินหายใจ ทำให้มีความผิดปกติของ respiratory mechanics, respiratory resistance, respiratory muscle function, lung volumes และ gas exchange ผู้ป่วยต้องใช้พลังงานในการหายใจมากขึ้น มี exercise capacity ลดลง และมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด respiratory failure มากขึ้น⁴

2. เกี่ยวข้องกับการเกิด sleep-disordered breathing เช่น obstructive sleep apnea ซึ่งเป็นผลจากการที่มีไขมันสะสมอยู่ในทางเดินหายใจ ทำให้ทางเดินหายใจตีบแคบลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะนอน

หลับ⁴ นอกจากนี้ การมีไขมันสะสมอยู่ตามผนังทรวงอก และผนังหน้าท้องยังทำให้ความสามารถในการหายใจลดลง เกิดภาวะ obesity hypoventilation syndrome ได้อีกด้วย⁴

3. อาจเกี่ยวข้องกับอาการเกิด asthma และภาวะ airway hyperresponsiveness โดยมีหลายการศึกษาทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่พบอุบัติการณ์ของ asthma สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคอ้วน⁵⁻⁸ อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาในเด็ก⁹ ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ดังนั้น คงจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเรื่องนี้ให้มากขึ้นต่อไป ภาวะอ้วนอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด asthma ได้โดยผ่านทางหลายขบวนการ เช่น มีผลต่อ lung mechanic, lung volume และขนาดของทางเดินหายใจโดยตรง และอาจเกี่ยวข้องกับ systemic inflammatory response ที่มากขึ้นในคนอ้วน¹⁰ รายละเอียดเกี่ยวกับเรื่องนี้ จะกล่าวเพิ่มเติมต่อไป

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับสมรรถภาพปอดที่ผิดปกติ

การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางระบบหายใจในคนอ้วน พบว่า คนอ้วนจะมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางโครงสร้างและหน้าที่ของทางเดินหายใจซึ่งเป็นผลจากการที่มีไขมันไปสะสมอยู่ในทางเดินหายใจและทำให้ทางเดินหายใจแคบลง นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่อ้วนมากๆ จะมี bifurcation ของ trachea ที่กว้างมากกว่าปกติ และเห็น cartilage rings ของ trachea ไม่ชัดเจนในขณะที่ทำ bronchoscopy¹¹

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบหายใจที่พบในคนอ้วน ได้แก่ การมี airway hyperresponsiveness มากขึ้นเมื่อทดสอบด้วย methacholine¹¹ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในเด็กที่ยืนยันเกี่ยวกับเรื่องนี้อย่างชัดเจน¹² การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบหายใจอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ การมี oxygen consumption และ carbon dioxide production เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ การที่มีไขมันไปสะสมที่ผนังทรวงอก กะบัง-

ลม และภายในช่องท้องจะมีผลทำให้ความยืดหยุ่นและการเคลื่อนไหวของผนังทรวงอกลดลงในขณะหายใจเข้าออก ทำให้คนอ้วนมี expiratory reserve volume (ERV) และ functional residual capacity (FRC) ลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในท่านอนซึ่ง FRC อาจต่ำกว่า closing volume ของปอด ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดแฟบ, ventilation/perfusion mismatch และเกิดภาวะ hypoxemia ได้ง่าย¹³

มีการศึกษาเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดในเด็กอ้วน^{12,14,15} พบว่า เด็กอ้วนมีค่า ERV ลดลง นอกจากนี้ ยังมีค่า forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity (FEF_{25-75%}) และ FEV₁/FVC ลดลงกว่าปกติ ร่วมกับมีค่า residual volume (RV), RV/total lung capacity (TLC) สูงกว่าปกติซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะ air trapping การลดลงของ lung volume และการเกิด airway narrowing ในเด็กอ้วนอาจอธิบายได้จากการที่มีไขมันสะสมอยู่ที่ทางเดินหายใจและผนังทรวงอกทำให้มี extrinsic mechanical compression ต่อปอดและผนังทรวงอก¹⁵ นอกจากนี้ ยังพบว่า เด็กอ้วนมี resting energy expenditure (REE) สูงกว่าปกติ¹⁵ และมี cardiorespiratory performance ในขณะ exercise หรือ physical fitness ต่ำกว่าปกติอีกด้วย^{16,17}

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับ immunity และ inflammatory response ของร่างกาย

ในปัจจุบันมีหลักฐานที่ยืนยันสนับสนุนมากขึ้นว่า ภาวะอ้วนเป็น proinflammatory state หรือ chronic low-grade systemic inflammation อย่างหนึ่ง^{10,18} การที่มีไขมันสะสมอยู่ในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งตาม visceral organs มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอักเสบดังกล่าว โดยพบว่า เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เป็นแหล่งสร้างและหลั่ง inflammatory mediators (adipokines) หลายชนิด¹¹ ทำให้คนอ้วนมีระดับของ acute

phase proteins และ inflammatory cytokines บางชนิดในเลือดสูงกว่าคนปกติ¹ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า adipokines บางตัว เช่น leptin มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด inflammatory diseases บางชนิด เช่น inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis เป็นต้น¹ ดังนั้น ในปัจจุบันจึงเชื่อว่า adipokines, cytokines และสารอื่นๆ ที่หลั่งมาจากเนื้อเยื่อไขมันทำให้เกิดภาวะ chronic inflammatory reaction ในคนอ้วนและเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด atherosclerosis และเบาหวาน¹

โดยทั่วไปแล้ว เนื้อเยื่อไขมันแบ่งเป็น 2 ชนิด¹ คือ

- **Brown adipose tissue** มีหน้าที่เกี่ยวกับ non shivering thermogenesis ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมอุณหภูมิร่างกายของทารกแรกเกิด
- **White adipose tissue** เป็นเนื้อเยื่อไขมันส่วนใหญ่ของร่างกาย เป็นแหล่งสะสมพลังงานที่สำคัญ และมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิด inflammatory response ของร่างกาย

White adipose tissue ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ไขมัน (adipocytes) เซลล์อื่นๆ จะแทรกอยู่ในส่วนของ stromavascular fraction ของเนื้อเยื่อไขมัน ที่สำคัญได้แก่ macrophages จำนวนของ macrophages ที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมันจะแปรตามจำนวนและขนาดของเซลล์ไขมัน กล่าวคือ คนอ้วนจะมี macrophages ในเนื้อเยื่อไขมันมากกว่าคนผอม macrophages ที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมันมาจาก circulating monocytes

ไม่ได้เป็น macrophages ที่อยู่ในเนื้อเยื่อไขมันตั้งแต่แรก นอกจากนี้ ยังเป็น activated macrophages ซึ่งสามารถสร้างและหลั่ง inflammatory mediators หรือ cytokines ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด inflammatory และ immune response ของร่างกาย¹ ตัวอย่างของ inflammatory mediators ที่ถูกสร้างและหลั่งโดยเนื้อเยื่อไขมัน ดังแสดงในตารางที่ 1¹¹

Inflammatory mediators เหล่านี้เป็นตัวอย่างของสารที่ถูกหลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อไขมันที่เรียกว่า adipokines ในปัจจุบัน มีการค้นพบ adipokines มากกว่า 50 ชนิด ซึ่งแต่ละชนิดต่างก็มีบทบาทหน้าที่ที่แตกต่างกันไป เช่น¹⁹

1. มีหน้าที่เกี่ยวกับ immune และ inflammatory response ของร่างกาย ตัวอย่างของ inflammation-related adipokines ได้แก่ leptin, adiponectin, adipisin, resistin, TNF- α , TGF- β , IL- β , IL-6, IL-8, IL-10, monocytes chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), vascular endothelial growth factor, nerve growth factor และ acute phase proteins ต่างๆ เช่น haptoglobin, amyloid-A และ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)^{19,20}
2. ควบคุมความดันโลหิตของร่างกาย เช่น angiotensinogen
3. ควบคุมเกี่ยวกับ vascular homeostasis เช่น PAI-1
4. ควบคุมเกี่ยวกับ lipid metabolism เช่น reti-

ตารางที่ 1 Inflammatory mediators ที่ถูกสร้างโดยเนื้อเยื่อไขมัน¹¹

Mediators released	Visceral fat	Subcutaneous fat
Leptin	+	++
TNF- α	+	+
IL-6	++	+
Plasminogen activator inhibitor 1	++	+
Insulin-like growth factor 1	+	+

nol binding protein, cholesteryl ester transfer protein

5. ควบคุมเกี่ยวกับ glucose homeostasis เช่น adiponectin

6. เกี่ยวข้องกับ angiogenesis เช่น vascular endothelial growth factor

ในที่นี้ จะขอกล่าวเฉพาะ adipokines บางชนิด คือ leptin และ adiponectin ซึ่งเป็น adipokines ที่มีผู้ทำการศึกษามากมายและมีความสัมพันธ์กับ inflammatory และ immune response ของร่างกายและอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด asthma และภาวะแทรกซ้อนบางอย่างในคนอ้วน เช่น atherosclerosis, hypertension, hyperlipidemia และเบาหวาน เป็นต้น¹⁹

Leptin เป็น adipokine ที่ได้รับความสนใจมากในขณะนี้ นอกจากจะถูกสร้างโดยเนื้อเยื่อไขมันแล้วยังถูกสร้างได้ที่รก กระเพาะอาหาร กระดู และ hair follicles อย่างไรก็ดีตาม leptin ที่ถูกสร้างโดยอวัยวะเหล่านี้มักออกฤทธิ์เฉพาะที่อวัยวะนั้นๆ (paracrine action) ไม่ไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะอื่น (endocrine action) ซึ่งต่างจาก leptin ที่ถูกสร้างจากเซลล์ไขมัน¹²

การสร้าง leptin ถูกควบคุมโดย *ob gene*¹ การทำงานของ gene ดังกล่าวถูกควบคุมโดยอาหารที่กินเข้าไปและฮอร์โมนบางชนิด เช่น อินซูลิน นอกจากนี้ภาวะ acute infection, sepsis และ inflammatory cytokines บางชนิด เช่น IL-1, TNF- α , IL-6 เป็นต้นสามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง leptin มากขึ้น²¹

ระดับของ leptin ในเลือดจะแปรตามปริมาณเนื้อเยื่อไขมันในร่างกาย¹ ดังนั้น คนอ้วนจะมีระดับ leptin ในเลือดสูงขึ้น¹⁸ leptin มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการควบคุมความอยากอาหารของร่างกาย โดยออกฤทธิ์ที่ hypothalamus ทำหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับความรู้สึกอิ่มของร่างกายและทำให้ basal metabolic rate ของร่างกายเพิ่มขึ้น¹⁸ การศึกษาทั้งในคนและสัตว์ทดลองพบว่า mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง leptin จะเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะอ้วนอย่างรุนแรงได้^{1,18}

บทบาทของ leptin ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

Leptin เป็น cytokine ที่อยู่ในตระกูลเดียวกับ IL-6¹⁸ มี hematopoietic cells มากมายที่มี leptin receptors อยู่บนผิวเซลล์ เช่น monocytes และ macrophages cells เหล่านี้จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ leptin โดยการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและหลั่ง cytokines มากขึ้น¹⁰ นอกจากนี้ ยังพบ leptin receptors ได้บนผิวของ endothelial cells¹ ในปัจจุบัน เชื่อว่า leptin มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการ immune response และ host defense mechanism ของร่างกาย

บทบาทของ leptin ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้แก่¹

- ควบคุม proliferation และ activation ของ T-cells ทำให้มีการหลั่ง cytokines จาก T cells และก่อให้เกิด Th-1 response การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะ leptin deficiency ทำให้ขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นใน autoimmune disease ลดลง และทำให้ humoral และ cellular immune response ของร่างกายลดลงเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัสและมีปฏิกิริยากับ endotoxin และ TNF- α มากขึ้น¹ ซึ่งภาวะเหล่านี้จะหายไปเมื่อให้ exogenous leptin²¹

- ควบคุมและกระตุ้นการทำงานของ monocytes ทำให้เกิด phagocytosis และมีการหลั่ง cytokines มากขึ้น²¹

- กระตุ้นให้มี expression ของ adhesion molecules และก่อให้เกิด oxidative stress ของ endothelial cells

- ผลอื่นๆ ต่อ immune response ของร่างกาย เช่น ทำให้เกิด neutrophils activation, macrophage activation, natural killer cytotoxicity, increase maturation และ survival ของ thymic cells นอกจากนี้ leptin ยังมี synergistic effects กับ inflammatory cytokines อื่นๆ เช่น IFN- γ และ IL-1 ในการกระตุ้นให้มีการอักเสบมากขึ้นด้วย²¹