

การรวบรวมข้อมูลทางวิชาการที่สนับสนุน  
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA  
ในการใช้ควบคุมน้ำหนักตัว

นางสาว ไพริน พอดี  
นางสาว สุดใจ วงษ์ประดับไชย

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2549

SCIENTIFIC EVIDENCE OF CONJUGATED  
LINOLEIC ACID IN WEIGHT CONTROL

MISS PAIRIN PORDEE  
MISS SUDJAI WONGPRADUBCHAI

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การรวบรวมข้อมูลทางวิชาการที่สนับสนุนประสิทธิภาพและ  
ความปลอดภัยของ CLA ในการใช้ควบคุมน้ำหนักตัว

.....  
(นางสาวไพริน พอดี)

.....  
(นางสาวสุดใจ วงษ์ประดับไชย)

.....  
(รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทคัดย่อ

# การรวบรวมข้อมูลทางวิชาการที่สนับสนุนประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของ CLA ในการใช้ควบคุมน้ำหนักตัว

ไพริน พอดี, สุดใจ วงษ์ประดับไชย

อาจารย์ที่ปรึกษา: ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**คำสำคัญ:** กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว 2 ตำแหน่งที่ประกอบด้วยคาร์บอน 18 อะตอม, ลดความอ้วน, น้ำหนักลดลง

ภาวะอ้วนเป็นสาเหตุของโรคเรื้อรังต่าง ๆ มากมาย ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหลอดเลือดในสมองผิดปกติ กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว 2 ตำแหน่งที่ประกอบด้วยคาร์บอน 18 อะตอม (CLA) เป็นสารตัวหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจอย่างมาก และมีการวางขายในรูปแบบอาหารเสริมมากมายเนื่องมาจากสรรพคุณที่อ้างว่าสามารถลดมวลไขมันและเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมัน จึงนำมาใช้ในการลดน้ำหนักและเสริมสร้างกล้ามเนื้อ ผลส่วนใหญ่เกิดจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยพบว่ากลไกการทำงานของ CLA เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่จะเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ไขมันและการปรับเปลี่ยนรูปแบบของเซลล์ไขมันให้เจริญเป็นเซลล์ไขมันที่ทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ ทั้งยังมีผลลดการสังเคราะห์กรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์ เพิ่มการใช้พลังงานของร่างกาย การสลายไขมัน และเร่งปฏิกิริยาการสลายกรดไขมัน แม้จะมีหลักฐานในสัตว์ที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ CLA แต่ข้อมูลทางวิชาการที่ทำการศึกษาในคนมีเพียงเล็กน้อย จึงเป็นการยากที่จะคาดเดาผลที่จะเกิดขึ้น โดยผลการศึกษาในคนพอสรุปได้คร่าว ๆ ว่าในผู้ที่มีดัชนีมวลกายมีค่าเท่ากับ 25-30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เมื่อได้รับ CLA ขนาด 3.4 กรัมต่อวัน สามารถลดน้ำหนักตัว มวลไขมันในร่างกายลงได้ และเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมัน แม้ในการศึกษาทดลองจะไม่มี ความแตกต่างเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระยะเวลาที่ทำการศึกษายาวนานที่สุดคือ 12 เดือน ฉะนั้นผลของ CLA ในระยะยาวกว่านั้นยังไม่ทราบแน่ชัด จากการทดลองดังกล่าว การได้รับ CLA ขนาด 3.4 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี พบว่าไม่มีผลในการป้องกันการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวหรือน้ำหนักไขมันในคนสุขภาพดีแต่น้ำหนักตัวเกินมาตรฐาน ดังนั้นการใช้ CLA อาจได้ประโยชน์ไม่มากเท่าที่มีการอ้างถึงและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงต่าง ๆ เช่น การเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะดีต่ออินสุลิน ดังนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม

## Abstract

### Scientific evidence of conjugated linoleic acid in weight control

Pairin Pordee, Sudjai Wongpradubchai

Project advisor: Srichan Phornchirasilp

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword:** conjugated linoleic acid, antiobesity, weight loss

Obesity increases the risk of several chronic diseases including diabetes, coronary heart disease, hypertension, and stroke. The conjugated linoleic acid (CLA) is attracting interest because of its purported effects on body composition, especially a reduction in body fat mass and an increase in lean body mass, numerous health food shelves sell CLA supplements or CLA-containing products as weight loss or ergogenic aids. Because research on CLA has been almost exclusively in animals and the mechanisms by which CLA include decreased preadipocyte proliferation and differentiation into mature adipocytes, decreased fatty acid and triglyceride synthesis, and increased energy expenditure, lipolysis, and fatty acid oxidation. Although there is evidence that CLA exerts positive health effects in animals, there is little scientific information on its effects in human beings, making it difficult to predict the long-term effects of CLA supplementation. In less than 1 year period, 3.4 g/d of CLA reduced body weight, body fat mass and increased lean body mass when administered to men and women with body mass index (BMI: in  $\text{kg/m}^2$ ) 25-30. However, CLA treatment with different time period but less than 12 months did not showed any significant different result. The longest period of study is 12 months. In contrast, a 3.4 g daily dose of CLA supplementation for 1 year did not prevent weight or fat mass regain in healthy obese population. Therefore, to use supplemental CLA may not contribute any health benefit as its purport and may increase the risk of the cardiovascular disease, insulin resistance, etc. More data are needed to support its efficacy and safety.

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือจากท่านอาจารย์ที่ปรึกษา คือ รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยให้คำแนะนำ ดูแลการทำงานในทุก ๆ ขั้นตอนของการทำโครงการพิเศษนี้ อีกทั้งท่านยังช่วยตรวจทานแก้ไขข้อมูลที่รวบรวมมาตั้งแต่เริ่มต้นจนแล้วเสร็จเรียบร้อยสมบูรณ์ ผู้ดำเนินงานรู้สึกซาบซึ้งและระลึกในความกรุณาของท่านอยู่เสมอ

ผลการรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้หากเกิดประโยชน์ต่อสังคมในภายภาคหน้า ผู้ดำเนินงานขอขอบคุณดีทั้งหมดให้แก่บิดา มารดา และครูบาอาจารย์ ผู้มีส่วนร่วมในการสนับสนุนและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด ผู้ดำเนินงานขอขอบพระคุณทุก ๆ ท่านไว้ ณ ที่นี้ด้วย

นศภ.ไพริน พอดี

นศภ.สุदीใจ วงษ์ประดับไชย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ฌ
วิธีรวบรวมข้อมูล	1
ภาวะอ้วน	2
เกณฑ์มาตรฐานสำหรับภาวะอ้วน	3
สาเหตุของภาวะอ้วน	7
กลไกการควบคุมความหิว/ความอิ่มของร่างกาย	8
ภาวะแทรกซ้อนของโรคอ้วน	15
วิธีการลดน้ำหนัก	18
ชนิดของยาลดความอ้วน	19
ยากุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ฉีดวัตถุประสงค์เพื่อลดน้ำหนัก	21
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA ในสัตว์และเซลล์เพาะเลี้ยง	24
ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย	24
ผลของ CLA ต่อ Lipid metabolism	25
ผลของ CLA ต่อระดับ glucose และ insulin ในกระแสเลือด	30
กลไกการออกฤทธิ์ของ CLA	32
ความปลอดภัยของ CLA ในสัตว์ทดลองและเซลล์เพาะเลี้ยง	36
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA จากการศึกษาในมนุษย์	36
ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย	38
ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน	39
ความปลอดภัยของ CLA ในมนุษย์	40

	หน้า
ตัวอย่างการศึกษาประสิทธิภาพของ CLA ในมนุษย์	41
ข้อจำกัดของการศึกษา	43
สรุปผลการรวบรวมข้อมูล	43
เอกสารอ้างอิง	46



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ส่วนสูงและน้ำหนักมาตรฐาน	3
2	การจำแนกระดับของดัชนีมวลกาย	4
3	การจำแนกระดับของดัชนีมวลกายตาม International Obesity Task Force (IOTF) สำหรับคนไทย	5
4	เกณฑ์ขั้นต่ำของเส้นรอบเอวที่ใช้ในการประเมินความอ้วน	5
5	ผลการรวบรวมข้อมูลการศึกษาผลของ CLA ในมนุษย์ในปี 2003	37

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	การควบคุมสมดุลพลังงานและส่วนของสมองที่มีผลในการควบคุมความหิว/อิ่มของร่างกาย	8
2	Mediators and pathways in appetite control.	12
3	การออกฤทธิ์ของ peptide ที่ลดความอยากอาหารของร่างกาย	13
4	กลไกการออกฤทธิ์ของ leptin และ insulin	14
5	ขนาดของ orlistat ที่มีผลลดการดูดซึมไขมันในร่างกาย	19
6	โครงสร้างของ linoleic acid (18:2 n-6), cis-9, trans-11 CLA, trans-10, cis-12 CLA	23
7	ผลของ linoleic acid, cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA ต่อ hepatic SREBP-1c and LXR $\alpha$ mRNA expression ใน male <i>ob/ob</i> mice.	27
8	ผลของ linoleic acid (lane 1), cis-9, trans-11 CLA (lane 2) และ trans-10, cis-12 CLA (lane 3) ต่อ hepatic cellular membrane precursor (A) และ nuclear SREBP-1 protein (B) ใน male <i>ob/ob</i> mice.	27
9	Immunostaining of insulin ใน pancreatic islets ของ C57BL/6J mice ที่ได้รับ 0% CLA (a) และ 1% CLA (b) เป็นเวลา 28 วัน	32
10	ผลของ trans-10, cis-12 CLA ต่อ mRNA expression ในเนื้อเยื่อไขมัน เมื่อ Wild-type (WT, SCD1 $+/+$ ) และ Knock out (KO, SCD1 $-/-$ ) mice ได้รับอาหารควบคุมหรือ 0.2% trans-10, cis-12 CLA เป็นเวลา 4 สัปดาห์	34

## สัญลักษณ์ และ คำย่อ

+	=	stimulates appetite
-	=	inhibits appetite
5-HT	=	serotonin
8-iso-PGF <sub>2α</sub>	=	F2-isoprostanes
α-MSH	=	alpha-melanocyte-stimulating hormone
ACO	=	acyl coenzyme A oxidase
AgRP	=	agouti-related peptide
aP2	=	adipose fatty acid binding protein
BBB	=	blood brain barrier
BMI	=	Body Mass Index
BW	=	body weight
c9, t11	=	cis-9, trans-11
CART	=	Cocaine and amphetamine-regulated transcript
CB	=	Cannabinoid
CCK	=	Cholecystokinin
C/EBPα	=	CCATT enhance binding protein alpha
CLA	=	Conjugated linoleic acid
cm	=	เซนติเมตร
CNS	=	Central Nervous System
CPT-I	=	Carnitine palmitoyltransferase-I
CRH	=	Corticotropin-releasing hormone
CRP	=	C-reactive protein
Δ	=	delta
d	=	วัน
DA	=	Dopamine
DHA	=	Docosahexaenoic acid
DM	=	Diabetes Mellitus

DXA	=	dual-energy X-ray absorptiometry
ECS	=	Endocannabinoid system
FAS	=	fatty acid synthase
FFM	=	fat-free mass
FM	=	fat mass
$\gamma$	=	gamma
g	=	กรัม
GAL	=	Galanin
GAPDH	=	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GH	=	growth hormone
GLP-1	=	Glucagon-like peptide1
GRP	=	Gastrin-releasing polypeptide
HDL-C	=	high density lipoprotein-cholesterol
HL-SAF	=	High linoleic safflower oil
IL-6	=	Interleukin-6
IOTF	=	International Obesity Task Force
Kcal	=	กิโลแคลอรี
kg	=	กิโลกรัม
KO	=	Knock out
LC	=	Locus coeruleus
LDL-C	=	low density lipoprotein-cholesterol
LH	=	Lateral hypothalamus
m	=	เมตร
MCH	=	Melanin-concentrating hormone
MC <sub>4</sub> R	=	Melanocortin-4 receptor
mg	=	มิลลิกรัม
$\mu$ M	=	micromolar
mRNA	=	messenger ribonucleic acid
MUFA	=	monounsaturated fatty acid

NA	=	not available
NE	=	noradrenaline
NIDDM	=	Noninsulin-dependent diabetes mellitus
NIR	=	near-infrared technique
NPY	=	Neuropeptides Y
NTS	=	Nucleus tractus solitarius
OLETF	=	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats
ORX	=	Orexin
PG	=	Prostaglandin
POMC	=	Pro-opiomelanocortin
PPAR $\gamma$	=	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$
PUFA	=	Polyunsaturated fatty acid
PVN	=	Paraventricular nuclei
PYY	=	Peptide YY
r	=	ความสูง (เซนติเมตร) / เส้นรอบข้อมือ (เซนติเมตร)
RAAS	=	Renin Angiotensin Aldosterone System
SCD	=	Stearoyl-CoA desaturase
SFA	=	Saturated fatty acid
SNc	=	Substantia nigra pars compacta
SOCS-3	=	Suppressor of cytokine signaling-3
SREBP	=	Sterol regulatory element-binding protein
t10, c12	=	trans-10, cis-12
TC	=	Total cholesterol
TG	=	Triglycerides
TNF- $\alpha$	=	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TZD	=	Thiazolidinedione
UCP	=	Uncoupling protein
VMH	=	Ventromedial hypothalamus
WHO	=	World Health Organization

WHR	=	Waist to Hip Ratio
WT	=	Wild-type
w/w	=	weight of solute in weight of solvent
Wy-14,643	=	Peroxisome proliferator
ZDF	=	Zucker Diabetic fatty rats

## วิธีรวบรวมข้อมูล

**หัวข้อที่สืบค้น:** ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Conjugated linoleic acid (CLA)

**ระยะเวลาที่สืบค้น:** 25 พฤษภาคม ถึง 31 สิงหาคม 2549

**เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย:**

- เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA
- เป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 – 2006

**คำที่ใช้สืบค้น:**

- CLA
- Antiobesity
- Weight loss
- Weight gain

**ฐานข้อมูล Electronic ที่ใช้สืบค้น:**

- Google
- Pubmed
- Scirus
- Scopus

## ภาวะอ้วน (Obesity)

ปัจจุบันทั่วโลกมีประชากรมากกว่า 1000 ล้านคน อยู่ในภาวะน้ำหนักเกิน (Overweight) และ 300 ล้านคนอยู่ในภาวะอ้วน โดยในประเทศที่พัฒนาแล้วหลายประเทศจะเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยภาวะอ้วนนี้ประมาณ 2-6% ของค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพทั้งหมด (1)

น้ำหนักเกิน คือ การที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐานที่กำหนดไว้ในความสูงหนึ่ง ๆ ซึ่งอาจเกิดจากมีเนื้อเยื่อไขมันมาก หรือกล้ามเนื้อมาก หรือทั้งสองอย่าง โดยเป็นผลมาจากความไม่สมดุลระหว่างพลังงานที่ได้รับจากอาหาร (Energy intake) กับพลังงานที่ร่างกายใช้ไปในแต่ละวัน (Energy expenditure) พลังงานเหลือใช้จะถูกสะสมไว้ตามร่างกายในรูปของไขมัน (Body fat) เพื่อนำไปใช้ในยามจำเป็น แต่นับวันก็ยิ่งสะสมมากขึ้น จนกลายเป็นภาวะอ้วนในที่สุด ปัจจัยที่ควบคุมสมดุลพลังงานดังกล่าวคือ พันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมซึ่งรวมถึงพฤติกรรมการบริโภคด้วย

โรคอ้วนมีผลต่อสุขภาพโดยเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อโรคต่าง ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ข้อเข่าอักเสบ นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดปัญหาในการดำรงชีวิตในสังคมอีกด้วย ดังนั้น เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักเกินมาตรฐานควรให้ลดน้ำหนักลง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลข้างเคียงอื่น ๆ ตามมาในระยะยาวดังที่กล่าวมาข้างต้น



## เกณฑ์มาตรฐานสำหรับภาวะอ้วน

1. ตารางส่วนสูงและน้ำหนักมาตรฐาน จะสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยนั้นมีน้ำหนักเกินมาตรฐานหรือไม่

ตารางที่ 1: ส่วนสูงและน้ำหนักมาตรฐาน (2)

ความสูง (cm.)	ผู้หญิง (kg.)			ผู้ชาย (kg.)		
	โครงเล็ก	กลาง	ใหญ่	โครงเล็ก	กลาง	ใหญ่
147	46-50	49-54	53-59			
150	46-51	50-55	54-60			
152	47-52	51-57	55-62			
155	48-53	52-58	56-63			
157	48-54	53-59	57-64	57-60	59-63	62-67
160	50-56	54-61	59-66	58-61	60-64	63-68
162	51-57	55-62	60-68	59-62	61-65	64-70
165	52-58	57-63	61-69	60-63	61-66	65-72
167	54-60	58-65	63-71	61-64	62-68	66-73
170	56-61	60-66	64-73	62-65	64-69	67-75
172	56-62	61-67	65-75	63-66	65-70	68-77
175	58-64	62-68	67-76	64-68	66-72	69-79
177	59-65	64-70	68-77	65-69	68-73	71-81
180	60-66	65-71	69-79	66-70	69-74	72-82
182				67-72	70-76	74-84
185				68-73	72-78	75-86
188				70-75	73-80	77-88
190				71-77	75-82	79-91
193				73-79	77-84	81-93

(ดัดแปลงจาก 1983 Metropolitan Life Insurance Company Height-Weight Table)

การหาขนาดโครงของร่างกายพิจารณาจากค่า r

$$r = \frac{\text{ความสูง (cm.)}}{\text{เส้นรอบข้อมือ (cm.)}}$$

	ผู้หญิง	ผู้ชาย
ขนาดเล็ก	> 11.0	> 10.4
กลาง	10.1 - 11.0	9.6 - 10.4
ใหญ่	< 10.1	< 9.6

## 2. ค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI)

$$\text{ค่าดัชนีมวลกายคำนวณได้จาก BMI} = \frac{\text{น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม}}{(\text{ส่วนสูงที่เป็นเมตร})^2} \quad (\text{kg/m}^2)$$

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วโลกว่า ค่า BMI สามารถใช้เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการจำแนกน้ำหนักของร่างกายในผู้ใหญ่ตั้งแต่อายุ 20 ปีขึ้นไป องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้จำแนกระดับของดัชนีความหนาของร่างกายไว้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2: การจำแนกระดับของดัชนีมวลกาย (1, 3)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Classification
< 18.5	Underweight
18.5–24.9	Normal
25.0–29.9	Pre-obese
30.0–34.9	Obese I
35.0–39.9	Obese II
≥ 40.0	Obese III

อย่างไรก็ตามการใช้ BMI ก็มีข้อจำกัดอยู่บ้าง เนื่องจากการวัดปริมาณไขมันที่สะสมในร่างกายทั้งหมด (Total body fat) ซึ่งไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นไขมันในส่วน Visceral fat หรือ Subcutaneous fat โดยค่าดัชนีมวลกายไม่ขึ้นกับอายุของทั้งเพศหญิงและเพศชาย แต่อาจขึ้นอยู่กับความแตกต่างระหว่างชาติพันธุ์ ซึ่งบางครั้งอาจขึ้นกับปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ เช่น อาหาร เชื้อชาติ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องพิจารณาร่วมกับดัชนีชี้วัดอื่น ๆ ด้วย เช่น การวัดเส้นรอบเอว (Waist circumference) การวัดรอบเอวหารด้วยรอบสะโพก (WHR) หรือความหนาของไขมันใต้ผิวหนัง (Skinfold thickness)

โดยทั่วไปการประเมินความอ้วน จะใช้ค่าดัชนีมวลกายที่มีค่า  $\geq 30.0$  เป็นเกณฑ์ตัดสิน (Cut-off point) อย่างไรก็ตาม เมื่อใช้เกณฑ์ตัดสินนี้ในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีความอ้วนเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น และพบว่าการศึกษาวิจัยในคนอ้วนเฉพาะที่มีค่าดัชนีมวลกายที่  $\geq 30.0$  ทำได้ค่อนข้างยากในเอเชีย เนื่องจากมีจำนวนไม่มากพอที่จะศึกษาวิจัยเพื่อหาความสัมพันธ์กับโรคเรื้อรังที่พบบ่อยในคนอ้วน ดังนั้นจึงมีการเสนอให้ใช้ค่าเกณฑ์ตัดสินของดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่า 30.0 เข้ามาช่วยด้วย และได้มีการเสนอเกณฑ์ตัดสินสำหรับการจำแนกระดับดัชนีมวลกายของคนเอเชีย โดยใช้ข้อมูลอ้างอิงจากประเทศญี่ปุ่นและจีนเป็นส่วนใหญ่ (4, 5) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การจำแนกระดับของดัชนีมวลกายตาม International Obesity Task Force (IOTF)

สำหรับคนเอเชีย

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Classification
< 18.5	Underweight
18.5–22.9	Normal
23.0–24.9	At-risk of obesity
25.0–29.9	Obese I
$\geq 30.0$	Obese II

### 3. เส้นรอบเอว (Waist circumference)

การวัดเส้นรอบเอวนั้น ตัวเทปที่ใช้วัดต้องขนานกับพื้น แล้ววัดบริเวณระหว่างชายโครง (The lower rib margin) กับสะโพก (The top of the iliac crest) ซึ่งจะวัดตอนหายใจออกเต็มที่ วิธีนี้เป็นวิธีที่วัดได้ง่าย ไม่สัมพันธ์กับส่วนสูง แต่มีความสัมพันธ์กับค่าดัชนีมวลกาย และเป็นดัชนีที่คาดคะเนมวลไขมันในช่องท้อง (Visceral fat) ได้ นอกจากนี้ยังสามารถบอกได้ถึงสถานะของสุขภาพแม้ว่าค่า BMI ที่คำนวณได้จะอยู่ในช่วงที่ปกติ (6) อย่างไรก็ตามไม่มีการกำหนดเกณฑ์สากลเพื่อตัดสินโรคอ้วนโดยใช้เส้นรอบเอว เนื่องจากประชากรแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันในเรื่องของความเสี่ยงต่อโรคต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับเส้นรอบเอว

ตารางที่ 4: เกณฑ์ขั้นต่ำของเส้นรอบเอวที่ใช้ในการประเมินความอ้วน (7)

เชื้อชาติ	เพศหญิง	เพศชาย
ชาวคอเคเซียน	> 88 cm (>35 inch)	>102 cm (>40 inch)
ชาวเอเชีย	> 80 cm (>32 inch)	> 90 cm (>36 inch)

#### 4. อัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก (Waist to Hip Ratio: WHR)

ค่า WHR นี้คำนวณได้โดยการวัดเส้นรอบเอวในระดับสะดือ (Waist circumference) หารด้วยเส้นรอบสะโพกซึ่งเป็นส่วนที่หนูนที่สุดของสะโพก (Hip circumference) ซึ่งเส้นรอบเอวเป็นดัชนีที่คาดคะเนมวลไขมันในช่องท้อง ส่วนเส้นรอบสะโพกเป็นดัชนีชี้วัดมวลกล้ามเนื้อและโครงสร้างกระดูกบริเวณสะโพก สำหรับ WHR นี้ ใช้เป็นตัวประเมินการกระจายตัวของไขมันในร่างกายได้ โดยใช้ตัดสินโรคอ้วนลงพุง (Abdominal Obesity) ในคนไทย (1) คือ

เพศชาย > 1.0

เพศหญิง > 0.8

สำหรับคนส่วนมาก โดยเฉพาะประชากรชาวเอเชีย จะมีไขมันบริเวณช่องท้อง เป็นต้นเหตุของปัญหาสุขภาพมากกว่าไขมันรอบ ๆ สะโพกหรือต้นขา

#### 5. ความหนาของไขมันในชั้นใต้ผิวหนัง (Skinfold thickness)

การวัดความหนาของชั้นไขมันใต้ผิวหนังโดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Caliper เพื่อชี้บ่งลักษณะการกระจายของไขมันตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย อ่านค่าได้ 4 จุด คือ biceps, triceps, subscapular และ supra-iliac ทั่วไปวิธีนี้ไม่นิยมใช้เนื่องจากวิธีนี้ทำยากและต้องอาศัยความชำนาญซึ่งอาจให้ค่าที่คลาดเคลื่อนไปโดยเฉพาะในผู้ที่อ้วนมาก (8)

ในปัจจุบันนี้เมื่อทราบว่าผู้ป่วยมีภาวะอ้วนแล้ว ยังต้องทราบถึงลักษณะของโรคอ้วนด้วย โดยดูการกระจายของไขมันตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ดังนี้

1) อ้วนลงพุง (Android Obesity, Apple Shape) กลุ่มนี้จะมีไขมันสะสมบริเวณกลางลำตัว (visceral fat หรือ abdominal fat) ได้แก่ ช่องท้อง หน้าอกมาก แต่มีสะโพกเล็ก และมีอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพกมากกว่า 0.8 ในผู้หญิง หรือมากกว่า 1.0 ในผู้ชาย ซึ่งผู้ป่วยที่มี android obesity ทั้งหญิงและชายจะนำไปสู่ปัญหาเกี่ยวกับอวัยวะส่วนต่าง ๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน stroke ความดันโลหิตสูง และนิ่วในถุงน้ำดีมากกว่าผู้ป่วยชนิดอื่น โดยภาวะอ้วนลักษณะนี้มักเกิดกับผู้ชายมากกว่าผู้หญิง แต่ผู้หญิงก็อาจมีแนวโน้มพัฒนาไปมีลักษณะแบบ apple shape ได้ในช่วงวัยกลางคน โดยเฉพาะในช่วงวัยหมดประจำเดือน สาเหตุเพราะฮอร์โมนเพศหญิงมีปริมาณลดน้อยลง รูปร่างจึงมีแนวโน้มไปมีลักษณะคล้ายเพศชายมากขึ้น (9)

Visceral fat อาจพัฒนาขึ้นมาได้ในผู้ที่มีความเครียดเป็นเวลานานเรื้อรัง ฮอร์โมน Cortisol จะถูกหลั่งออกมาจากต่อมหมวกไตเพิ่มขึ้นในช่วงที่เราเครียด ซึ่งการมี Cortisol ใน

ระดับสูงในร่างกายจะกระตุ้นให้เกิดการสะสมของไขมัน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ในผู้ชาย การพัฒนาขึ้นของ apple shape เกิดขึ้นได้ เมื่อมีความเครียดในทุกช่วงอายุ ส่วนผู้หญิงจะเกิดขึ้นเมื่อมีความเครียดในช่วงอายุเฉลี่ยวัยกลางคนขึ้นไป (9)

2) อ้วนสะโพก (Gynoid Obesity, Pear Shape) กลุ่มนี้จะมีความกว้างของสะโพกมากกว่าหัวไหล่ เนื่องจากร่างกายเก็บสะสมไขมันไว้ที่สะโพก ต้นขา น้ำหนักที่เกินมาส่วนใหญ่อยู่บริเวณใต้เส้นรอบเอวลงมา และดูเหมือนว่าจะมีความเสี่ยงต่อโรคร้ายแรงต่าง ๆ น้อยกว่า android obesity เมื่อลดน้ำหนักภาพรวมของรูปร่างจะไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก เนื่องจากจะสูญเสียไขมันในช่วงบนของร่างกายออกไป

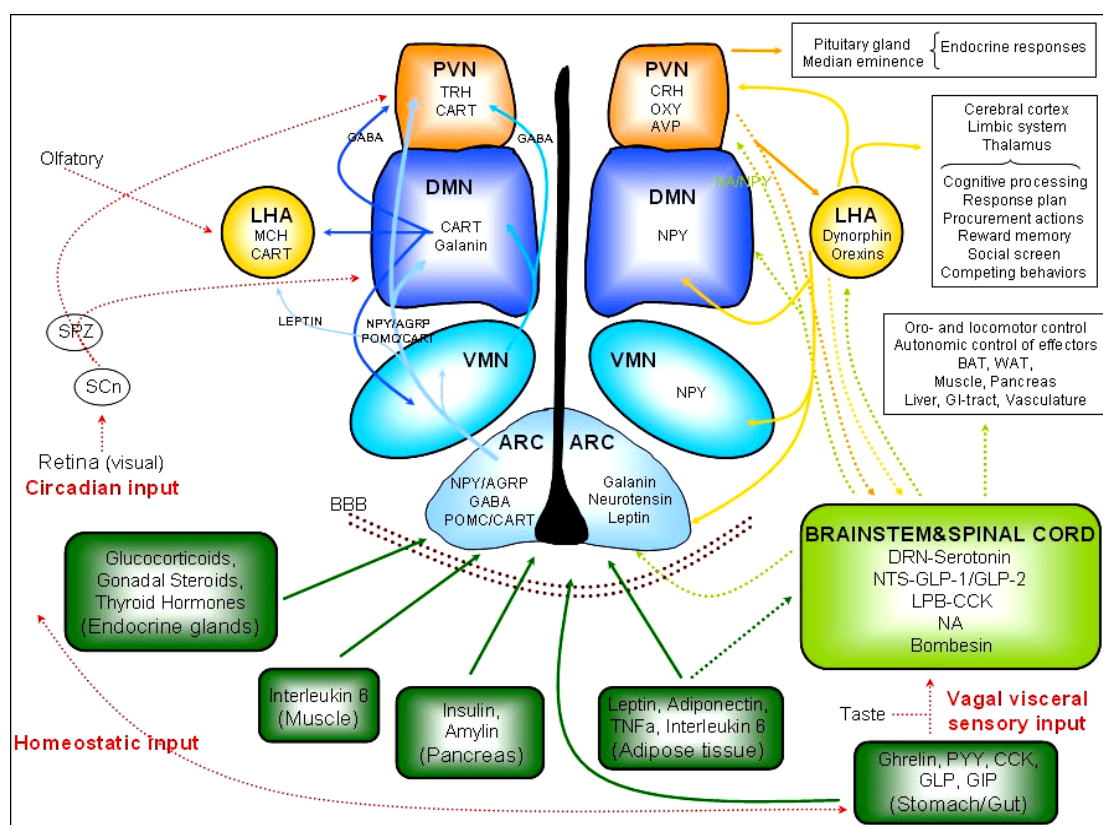
### สาเหตุของภาวะอ้วน

ส่วนใหญ่ 99% ของผู้ป่วยภาวะอ้วนทั้งหมดไม่ทราบสาเหตุ (Essential obesity) แต่อย่างไรก็ตามภาวะอ้วนอาจเกิดได้จาก

1. โรคทางกรรมพันธุ์
2. พฤติกรรมในการรับประทานอาหาร โดยรับประทานอาหารที่มีสัดส่วนของไขมันและแป้งมากเกินไป
3. ขาดการออกกำลังกาย หรือมีการเคลื่อนไหวร่างกายลดลง
4. จิตใจและอารมณ์
5. ความไม่สมดุลระหว่างความรู้สึกอิ่มกับความหิวหรือความอยากอาหาร
6. เพศ โดยเพศหญิงมักมีโอกาสอ้วนง่ายกว่าเพศชาย
7. อายุ เมื่อมีอายุมากขึ้นก็มีโอกาสอ้วนง่ายขึ้นทั้งเพศหญิงและเพศชาย
8. โรคทางต่อมไร้ท่อ เช่น Hypothyroidism, Cushing Syndrome
9. ยาบางชนิด เช่น การใช้สเตียรอยด์, ยาคุมกำเนิดบางชนิด, ยาลดน้ำตาลในกลุ่ม sulfonylurea, insulin, tricyclic antidepressants โดยเฉพาะ amitriptyline, antipsychotics รวมทั้งหมด antihistamine บางตัวด้วย
10. สาเหตุอื่นที่อาจพบได้ เช่น ความผิดปกติของฮอร์โมนของร่างกาย ความผิดปกติของสมองส่วนที่ควบคุมความอิ่ม

## กลไกการควบคุมความหิว/ความอ้วนของร่างกาย

สมองส่วน Hypothalamic arcuate nucleus เป็นส่วนที่ใช้ในการควบคุมพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร โดยมีศูนย์ควบคุมความอ้วนอยู่ที่บริเวณ Ventromedial hypothalamus (VMH) และ Paraventricular nuclei (PVN) ส่วนศูนย์ควบคุมความอยากอาหารอยู่บริเวณ Lateral hypothalamus (LH) (10) ซึ่งบริเวณเหล่านี้จะมี neurotransmitters ฮอริโมน และ neuropeptides มาทำหน้าที่ควบคุมการรับประทานอาหารให้สอดคล้องกับการใช้พลังงานของร่างกาย โดยสารเหล่านี้จะหลั่งออกมาจากทั้ง peripheral และ central nervous system



รูปที่ 1: การควบคุมสมดุลพลังงานและส่วนของสมองที่มีผลในการควบคุมความหิว/อ้วนของร่างกาย (11)

## การควบคุมการรับประทานอาหาร

### 1. Central mechanism

การควบคุมความหิวและความอิ่มโดยสมองนั้น มีการศึกษาวิจัยมากมายเกี่ยวกับผลของ neurotransmitters และ receptors ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมกรรมการบริโภคอันเป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันของ PVN, VMH และ LH โดย PVN และ VMH เป็น glucosensitive neurons (10) คือ สามารถ uptake glucose เข้าเซลล์ของมันเองได้และทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ทั้ง PVN และ VMH ถูก innervated โดย dorsal raphe nuclei ซึ่งเป็น nucleus ที่ใช้ serotonin (5-HT) เป็น neurotransmitter ส่วน receptor ที่ mediate effect ของ 5-HT ในการทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม คือ  $5-HT_{2C}$  receptor (12)

PVN นั้น นอกจากจะถูก innervated ด้วย dorsal raphe nuclei แล้วยังถูก innervated ด้วย locus coeruleus (LC) ซึ่งเป็น nucleus ที่ใช้ noradrenaline (NE) เป็น neurotransmitter NE ที่หลั่งออกมาจะจับกับ  $\alpha_2$  receptor บน PVN และมีผลกระตุ้นความอยากอาหาร (10, 12) แต่ NE ที่หลั่งออกมาก็ไปจับกับ  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  receptors บน PVN ได้ด้วยส่งผลให้ลดความอยากอาหาร (12) นั่นคือ pathway เหล่านี้จะมีผลต้านกัน เพื่อเป็นการควบคุมไม่ให้ pathway ใด pathway หนึ่งทำงานมากเกินไป ส่วนที่ LH นั้นถูก innervated โดย substantia nigra pars compacta (SNc) ซึ่งใช้ dopamine (DA) เป็น neurotransmitter DA ที่หลั่งออกมาจากปลายประสาท SNc จะจับกับ  $D_2$  receptors บน LH แล้วมีผลยับยั้งความอยากอาหาร นอกจาก  $D_2$  receptors แล้ว  $\alpha_2$  receptors บน LH cell ยังมีผลช่วย mediate การยับยั้งความอยากอาหารอีกด้วย (10, 12)

### Neuropeptides ที่ออกฤทธิ์ที่ hypothalamus แบ่งออกได้เป็น (13)

- Peptides ที่กระตุ้นความอยากอาหาร (Orexigenic peptides) ประกอบด้วย
  - Neuropeptides Y (NPY)
  - Agouti-related peptide (AgRP)
  - Melanin-concentrating hormone (MCH)
  - Orexin A และ B (ORX)
  - Galanin (GAL)
- Peptides ที่ยับยั้งความอยากอาหาร (Anorexigenic peptides) ประกอบด้วย
  - Corticotropin-releasing hormone (CRH)
  - Alpha-melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)

- Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)
- Urocortin

### Appetite Stimulating or Orexigenic Peptides

NPY เป็น peptides ที่กระตุ้นความอยากอาหารซึ่งสร้างจากเซลล์ใน hypothalamus บริเวณ arcuate nucleus และส่งไปที่ PVN, VMH และ LH โดย NPY จะทำงานผ่าน subtype ของ receptor ที่ต่างกัน เช่น Y1R, Y5R และ Y2R (14) นอกจากนี้ NPY ยังสร้างและหลั่งมาจาก adrenal gland และ sympathetic nerves ด้วย NPY จะจับกับ NPY receptor ซึ่งจะออกฤทธิ์ลดการใช้พลังงานของร่างกายโดยยับยั้ง sympathetic nervous system และเพิ่มไขมันในร่างกาย โดยเพิ่มการหลั่ง corticosteroid และ insulin ซึ่ง NPY นี้เป็นสาเหตุของการมีไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นและภาวะดื้ออินซูลิน การออกฤทธิ์ของ NPY จะลดลงโดย leptin, insulin และ estrogen (13)

AgRP เป็น peptides ที่กระตุ้นความอยากอาหารโดยพบใน arcuate nucleus และออกฤทธิ์โดยตรงต่อ CNS เหนียวน้ำให้เกิดการรับประทานอาหารมากขึ้น (hyperphagia) และทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น AgRP เป็น endogenous antagonist ที่แรงของ melanocortins ซึ่งเป็น neuropeptides ที่ยับยั้งความอยากอาหาร และเพิ่ม leptin, insulin ในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังเพิ่มไขมันในร่างกายด้วย (15)

MCH เป็น neuropeptides ที่สร้างจากเซลล์ประสาทส่วน lateral hypothalamus และออกฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหารโดยผ่าน PVN (16) ในการออกฤทธิ์ของ MCH นั้น MCH จะเพิ่มการปลดปล่อยของ neurotransmitters ที่กระตุ้นความอยากอาหาร (NPY และ AgRP) และลดการปลดปล่อยของ neurotransmitters ที่ยับยั้งความอยากอาหาร ( $\alpha$ -MSH และ CART)

Orexin A และ Orexin B เป็น peptides ที่พบในเซลล์ประสาทของ dorsal, lateral และ perifornical hypothalamus โดย Orexin A กระตุ้นความอยากอาหารได้แรงกว่า Orexin B (16)

GAL เป็น peptides ที่พบใน arcuate nucleus, dorsomedial nucleus และ PVN ของ hypothalamus ซึ่งเป็นตัวที่ควบคุมการดูดซึมไขมันเข้าสู่ร่างกายและเพิ่มการสะสมของไขมันโดยลดการใช้พลังงานของร่างกาย (16)



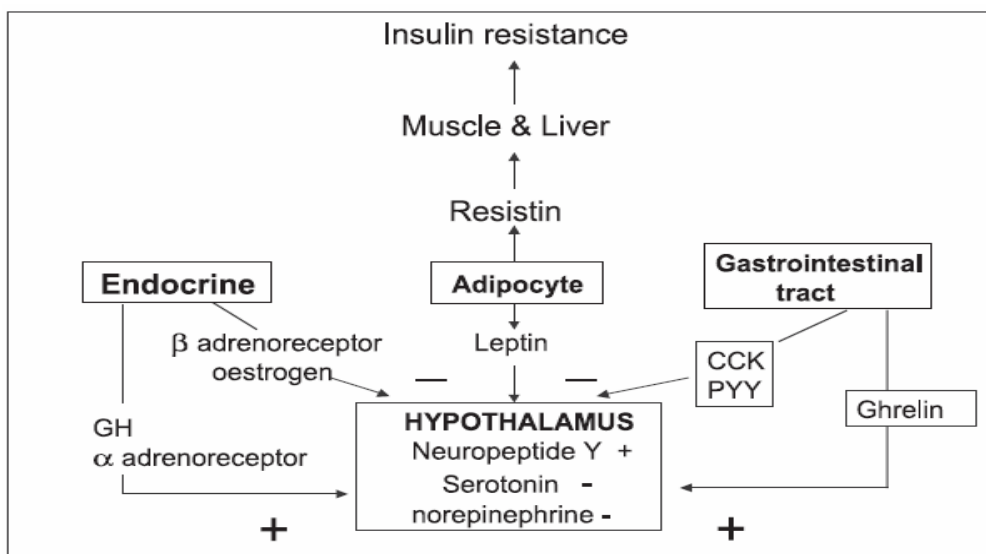
### Appetite Inhibiting or Anorexigenic Peptides

CRH เป็น neurohormone ที่พบที่ PVN มีฤทธิ์ลดความอยากอาหารและกระตุ้น sympathetic nervous system ทำให้เพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายและทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้นอกจากนี้ CRH อาจมีผลไปยัง NPY ได้ด้วย (16)

$\alpha$ -MSH เป็น neurohormone ที่ยับยั้งความอยากอาหาร ซึ่งได้มาจาก pro-opiomelanocortin (POMC) ที่ถูกสร้างใน arcuate nucleus โดยอาศัยเอนไซม์ proconvertase-1 ในการเปลี่ยนเป็น  $\alpha$ -MSH (12)  $\alpha$ -MSH นี้จะออกฤทธิ์เมื่อจับกับ melanocortin-4 receptor ( $MC_4R$ ) และถูกควบคุมโดย leptin ใน hypothalamus ด้วย (17)

CART เป็น peptides ที่ออกฤทธิ์ใน arcuate และ paraventricular nuclei สามารถยับยั้งความอยากอาหารที่ถูกกระตุ้นโดย NPY ได้ (17) ส่วนการสังเคราะห์ CART นั้นจะถูกกระตุ้นโดย leptin เช่นเดียวกับ POMC

Endocannabinoid system (ECS) เป็นระบบที่มีความสำคัญในการควบคุมสมดุลของพลังงานและการสะสมไขมันในร่างกาย ซึ่งปกติแล้วจะมีสาร anandamide และ 2-arachidonoylglycerol ทั้งสองตัวนี้เป็น endogenous lipid ที่มีฤทธิ์กระตุ้น cannabinoid receptors ซึ่งมีทั้ง  $CB_1$  และ  $CB_2$  receptors โดย  $CB_1$  receptor จะพบอยู่ที่ hypothalamus บริเวณ arcuate nucleus, adipose tissue ตับและกล้ามเนื้อ ส่วน  $CB_2$  receptor จะพบที่ immune cells ในกรณีที่ระบบ ECS นี้ มีการทำงานที่มากเกินไปจะมีผลกระตุ้นให้เกิดความอยากอาหาร มีการสร้างไขมันในเนื้อเยื่อไขมันและตับเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความไม่สมดุลของพลังงานในร่างกาย มีการสะสมของไขมัน เกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะดื้ออินซูลิน เกิด glucose intolerance และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงมีการพัฒนายาที่มาปิดกั้น  $CB_1$  receptor เพื่อให้ลดความอยากอาหารลง (18)



รูปที่ 2: Mediators and pathways in appetite control. GH = growth hormone.

CCK = cholecystikinin. PYY = gut hormone fragment peptide YY.

+ stimulates appetite. - inhibits appetite. (16)

## 2. Peripheral mechanism

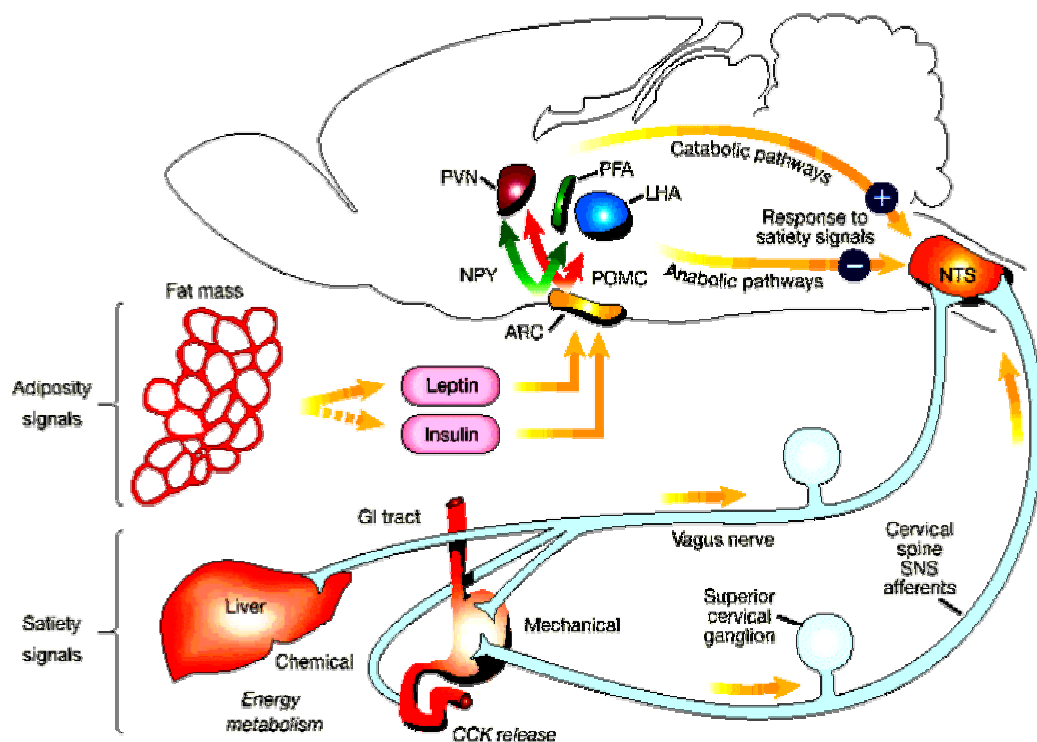
ปัจจัยจากอวัยวะส่วนปลายจำนวนมากที่ส่งสัญญาณไปที่ CNS เพื่อควบคุมการทำงานของ orexigenic และ anorexigenic neurotransmitters ทั้งช่วงสั้น ๆ และช่วงระยะยาว โดยสัญญาณที่ควบคุมช่วงสั้น ๆ นั้นจะเกี่ยวข้องกับมื้ออาหาร ซึ่งมาจากระบบทางเดินอาหารและมีศูนย์ควบคุมอยู่ที่สมอง ได้แก่ สารอาหารพวกกลูโคส กรดอะมิโน กรดไขมัน และฮอร์โมนในทางเดินอาหาร คือ glucagon-like peptide1 (GLP-1), peptide YY (PYY) และ cholecystikinin (CCK) สารและฮอร์โมนเหล่านี้เป็นตัวที่ทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ซึ่งสัญญาณที่ควบคุมในช่วงสั้น ๆ นี้ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงสมดุลของพลังงานและการสะสมไขมันในร่างกายได้

ตัวที่ควบคุมสมดุลของพลังงานในร่างกายในระยะยาว ประกอบด้วย insulin, leptin และ ghrelin ซึ่ง ghrelin นี้ เป็น peptides ที่กระตุ้นความอยากอาหารด้วย (16) ในภาวะปกติฮอร์โมนเหล่านี้จะควบคุมการกินอาหารและการใช้พลังงานของร่างกายให้สมดุลกัน เพื่อให้มีน้ำหนักและไขมันคงเดิม

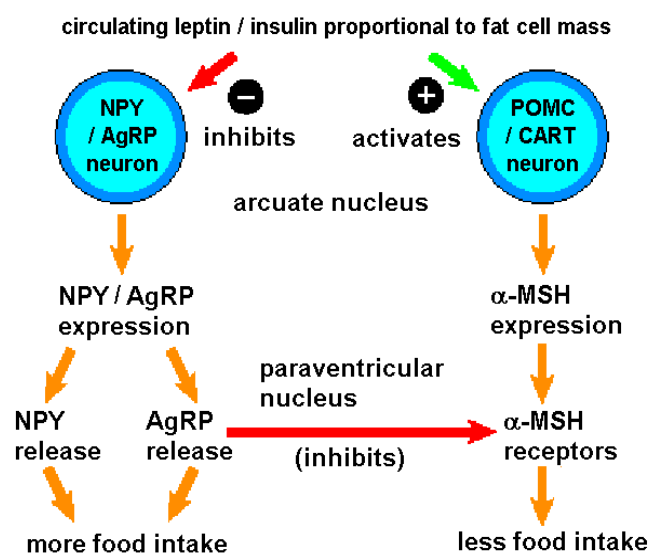
## Peptides ที่ลดความอยากอาหารหรือเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกาย

Leptin เป็นโปรตีนที่สร้างมาจากเซลล์ไขมันโดย *ob* gene ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมความอ้วน (10) และหลังเข้าสู่กระแสเลือด โดยสามารถผ่าน blood brain barrier (BBB) ได้จนถึง

hypothalamus ทั้งบริเวณ paraventricular, ventromedial และ arcuate nucleus แล้วออกฤทธิ์ลดความอยากอาหารเพื่อให้มีพลังงานที่ได้รับจากอาหารลดลง และเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกาย สัตว์ที่มี leptin จำนวนน้อย หรือมี leptin receptor ไม่เพียงพอจะเกิดภาวะอ้วนได้ แต่ในทางตรงกันข้าม คนอ้วนมักจะมี leptin ในเลือดสูง ซึ่งหมายความว่า คน ๆ นั้นเกิดภาวะดื้อต่อ leptin (leptin resistance) (19) โดยมีโปรตีนหลายชนิดที่มารบกวนการทำงานของ leptin ที่ leptin receptor เช่น suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) (20) นอกจากนี้ leptin ยังเป็นตัวกลางที่ยับยั้ง neuropeptides ที่กระตุ้นความอยากอาหาร เช่น NPY, MCH, GAL และกระตุ้น peptides ที่ลดความอยากอาหาร เช่น neurotensin ซึ่งอยู่ที่ศูนย์ควบคุมการกินใน hypothalamus (14) และมีผลเพิ่มการทำงานของ POMC (12, 21) ดังรูปที่ 3, 4



รูปที่ 3: การออกฤทธิ์ของ peptide ที่ลดความอยากอาหารของร่างกาย (22)



รูปที่ 4: กลไกการออกฤทธิ์ของ leptin และ insulin (22)

Cholecystokinin (CCK) เป็น peptides ที่มีความสำคัญตัวหนึ่งในการทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ซึ่งการรับประทานอาหารประเภทโปรตีนหรือไขมันจะกระตุ้นการหลั่ง CCK จากเซลล์บุผิวของลำไส้เล็กส่วนต้น โดย CCK ที่หลั่งออกมาจะไปจับกับ  $CCK_A$  receptors ในทางเดินอาหาร (23) และส่งกระแสประสาทผ่านไปยัง nucleus tractus solitarius (NTS) ในสมองโดย vagus nerve และ NTS จะทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทต่อไปยัง medial zone ของ hypothalamus ซึ่งได้แก่ สมองส่วน PVN และ VMH ทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม (11) ระดับของ CCK จะขึ้นสูงภายใน 30 นาที เมื่อรับประทานอาหาร ดังนั้นในช่วงเวลานี้ของคนปกติจะรู้สึกอิ่ม CCK นี้ไม่สามารถผ่าน BBB ได้ แต่มันสังเคราะห์ได้ในสมอง แล้วจับกับ  $CCK_B$  receptors ทำให้เกิดความรู้สึกอิ่มได้เช่นกัน (13)

Insulin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งมาจาก  $\beta$ -cells ของตับอ่อนและสามารถผ่าน BBB ได้ โดย insulin จะออกฤทธิ์เมื่อจับกับ insulin receptors ซึ่งมีอยู่ทั้งที่สมองส่วน hypothalamus, pituitary, mammillary bodies, lateral septum, amygdala, hippocampus และ olfactory bulb โดยที่ส่วน arcuate hypothalamic nucleus จะมีผลยับยั้งการทำงานของ NPY (24) ดังรูปที่ 3, 4 นอกจากนี้ insulin ยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการรับประทานอาหารและสมดุลพลังงาน โดยเพิ่มผลที่ทำให้รู้สึกอิ่มของ CCK (25) ปกติ insulin มีผลเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายโดยเพิ่มการเก็บกลับกลูโคสและกรดอะมิโนเข้าเซลล์ เมื่อร่างกายมีการเก็บกลับกลูโคสเข้าเซลล์แล้วจะกระตุ้นให้เกิด glucose oxidation และเปลี่ยนเป็น glycogen สะสมในร่างกาย ยับยั้งการเกิด glycogenolysis และ gluconeogenesis นอกจากนี้ insulin ยังมีผลลดการเกิด lipolysis,

proteolysis อีกด้วย (12) แต่ในทางตรงกันข้าม เมื่อให้ insulin จากภายนอก เช่น ในคนไข้โรคเบาหวาน หรือการมี insulin หลังมากเกินไป จะมีผลให้ร่างกายมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นได้ (26)

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) เป็น peptides ที่ถูกกระตุ้นเมื่อมีสารอาหารเข้าไปในลำไส้เล็กแล้วทำให้ L cells ในลำไส้เล็กส่วนปลาย หลัง GLP-1 ออกมา ซึ่งมีผลทำให้เกิดความรู้สึกอิ่ม (16)

Peptide YY เป็น peptides ที่ลดความอยากอาหาร ซึ่งจะถูกระตุ้นเมื่อรับประทานอาหารที่ให้พลังงานสูงโดยเฉพาะไขมัน ทำให้ L cells ในทางเดินอาหารส่วนปลายสร้างและหลั่ง PYY ออกมา (16)

Gastrin-releasing polypeptide (GRP) เป็น peptides ที่สร้างมาจากเซลล์บุผิวของกระเพาะอาหาร ทำหน้าที่ในการลดความอยากอาหาร และควบคุมการหลั่งของ gastrin ด้วย (16)

### Peptides ที่เพิ่มความอยากอาหารหรือลดการใช้พลังงานของร่างกาย

Ghrelin เป็นฮอร์โมนซึ่งมีโครงสร้างคล้าย motilin หลังจากจากกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (27) มีฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหาร จึงมีส่วนควบคุมความหิวในช่วงก่อนมื้ออาหาร และช่วงต้นของมื้ออาหาร ระดับ ghrelin ในกระแสเลือดจะลดลงในคนอ้วน โดย ghrelin นี้จะกระตุ้นการหลั่ง NPY และ AgRP ที่ Arcuate nucleus ซึ่งจะมีผลกระตุ้นความอยากอาหารและมีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น นอกจากนี้มันยังมีผลไปยับยั้งการหลั่ง serotonin จาก CNS อีกด้วย (16)

### ภาวะแทรกซ้อนของโรคอ้วน

ภาวะอ้วนไม่เพียงแต่ทำให้เกิดความไม่สบายเท่านั้น ยังมีผลต่อบุคลิกภาพและจิตใจของเจ้าของเรือนร่างอีกด้วย จากการศึกษาทางการแพทย์พบว่า ผู้ที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐานมักจะขาดความเชื่อมั่นในตนเอง และยิ่งเสี่ยงต่อโรคเรื้อรังต่าง ๆ มากกว่าผู้ที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ และผู้ที่เป็นโรคอ้วนจะมีอายุสั้นกว่าอายุเฉลี่ยของคนทั่ว ๆ ไปด้วย มีการศึกษาวิจัยมากมายจนมีหลักฐานแน่นอนว่าภาวะอ้วนทำให้อัตราการเกิดโรคต่าง ๆ ต่อไปนี้มากขึ้นด้วย :-

- โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) (16, 28)

โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากไขมันไปเกาะในชั้นผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดตีบหรืออุดตัน (Atherosclerosis) หัวใจทำงานเพิ่มมากขึ้น ถ้าเป็นกับเส้นเลือดที่เลี้ยงหัวใจ จะทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Myocardial

Infarction) และหัวใจวาย (Heart Failure) ถึงแก่ชีวิตได้ โดยจะพบในผู้ที่เป็โรคอ้วนลงพุงสูงกว่า ผู้ที่มีไขมันสะสมมากบริเวณสะโพกและต้นขา

- ภาวะที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia) (28)

คนอ้วนมักมีระดับ triglycerides ในเลือดสูง HDL-cholesterol ต่ำ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกตินำไปสู่ความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ด้วย

- โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) (16, 28)

อาหารไขมันสูงที่ทำให้เกิดโรคอ้วนนั้น มีผลกระตุ้น sympathetic nervous system และมีผลให้เกิดการดูดกลับของโซเดียมที่ไตเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังไปกระตุ้น Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) อีกด้วย ซึ่งหากมีความดันโลหิตสูงมาก ๆ อาจทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดในสมองแตก ถึงแก่ชีวิตหรือพิการ เป็นอัมพาตได้

- โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus: DM) (28)

โรคอ้วนลงพุงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน (NIDDM) ซึ่งจะสัมพันธ์กับฮอร์โมนและสารสื่อต่าง ๆ ที่เซลล์ไขมันสร้างขึ้นมา โดยฮอร์โมนและสารสื่อที่สำคัญ คือ

- Tumor Necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) เป็น cytokine ที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน มีผลทำให้ลด lipogenesis เพิ่ม lipolysis และทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (12)

- Interleukin-6 (IL-6) เป็น proinflammatory cytokine ที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน มีผลทำให้เกิดการปลดปล่อย glycogen, cortisol จากเซลล์ตับและทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน นอกจากนี้ IL-6 ยังมีผลกระตุ้นการสร้าง C-reactive protein (CRP) ที่ตับ ซึ่ง CRP นี้จัดเป็นเครื่องหมายของ cardiovascular inflammatory state (29, 30)

- Resistin เป็นโปรตีนที่สร้างมาจากเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และพบว่ามีปริมาณสูงในคนที่เป็โรคอ้วน แต่เมื่อรับประทานยาในกลุ่ม thiazolidinediones จะทำให้ระดับ resistin ลดลงได้ (16)

- Adiponectin เป็นโปรตีนที่สร้างมาจากเนื้อเยื่อไขมัน ทำให้เพิ่ม fatty acid oxidation ลด plasma triglycerides และเพิ่ม insulin sensitivity นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติเป็น anti-inflammatory และ anti-atherogenic อีกด้วย ซึ่งในคนอ้วนและคนที่มีความดื้ออินซูลิน จะมี adiponectin ในกระแสเลือดลดลง แต่เมื่อรับประทานยาในกลุ่ม thiazolidinediones จะทำให้ adiponectin เพิ่มขึ้นได้ (16)

- โรคข้อกระดูกเสื่อม (Osteoarthritis) (28)

โรคข้อจะทำให้เกิดข้อกระดูกเสื่อม โดยเฉพาะข้อเข่าและข้อเท้า เนื่องจากต้องรับน้ำหนักตัวมาก ในบางคนที่มีข้อมาก ๆ อาจจะมียืนหรือเดินไม่ได้เลย เพราะข้อเท้าไม่สามารถรับน้ำหนักได้

- โรคของระบบทางเดินหายใจ (Respiratory disease) (16, 28)

ในคนที่อ้วนมาก จะมีอาการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Sleep apnea) ซึ่งหมายถึงระยะเวลาหยุดหายใจแต่ละครั้ง นานไม่น้อยกว่า 10 วินาที อาการเหล่านี้จะเกิดเป็นร้อย ๆ ครั้งในหนึ่งคืน ทำให้การนอนหลับไม่ติดต่อกัน ระหว่างการเกิดอาการเหล่านี้ระดับออกซิเจนในเลือดอาจจะลดต่ำจนเป็นอันตราย ซึ่งจะทำให้หัวใจเต้นผิดปกติจนเป็นสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตได้ บุคคลที่มีอาการนี้มีอัตราการเป็นโรคหัวใจและอัมพาตสูง

- โรคนิ่วในถุงน้ำดี (Gallbladder disease) (28)

โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคนี้สำหรับผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ทั้งผู้ชายและผู้หญิง และความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้น เมื่อมีการสะสมไขมันในช่องท้อง

- โรคมะเร็งบางชนิด (28, 31)

คนอ้วนมีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคต่าง ๆ รวมทั้งการเกิดโรคมะเร็งได้มากกว่าคนที่มีความสุขภาพดี โรคมะเร็งที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน คือ มะเร็งเยื่อบุหลอดลม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งถุงน้ำดี

- ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (28)

คนอ้วนจะมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไร้ท่อ มีการหลั่งฮอร์โมนผิดปกติ ที่พบบ่อยและสัมพันธ์กับการมีไขมันสะสมในช่องท้อง คือ ภาวะดื้ออินซูลิน การเพิ่มการหลั่งอินซูลิน การสร้าง cortisol เพิ่มขึ้นและระดับ growth hormone ลดลง มีความผิดปกติของการตกไข่ เกิดภาวะ hyperandrogenism และมะเร็งที่ไวต่อฮอร์โมนได้ง่าย

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า ผู้ที่อยู่ในภาวะอ้วนควรได้รับการรักษา และคำแนะนำที่ถูกต้องในการลดน้ำหนักลง เพื่อลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้น

## วิธีการลดน้ำหนัก

ผู้ป่วยโรคอ้วนจำเป็นต้องหาสาเหตุของภาวะอ้วนก่อนการรักษา เช่น ผู้ป่วยอาจมีการกลายพันธุ์ของ NPY gene, pro-opiomelanocortin gene (POMC gene), มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ adrenergic receptors หรือ melanocortin-4 receptor (MC<sub>4</sub>R) การรับประทานอาหารที่ให้พลังงานสูง โดยเฉพาะอาหารพวกไขมันและขาดการออกกำลังกายทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ซึ่งหากทราบสาเหตุที่ชัดเจนและเป็นสาเหตุที่แก้ไขได้ก็ควรแก้ไขที่ต้นเหตุนั้น

### หลักการในการลดน้ำหนักที่สำคัญ มีดังนี้

1. การควบคุมอาหารซึ่งไม่ใช่การอดอาหารแต่เป็นการลดปริมาณอาหารและเลือกชนิดอาหารให้เหมาะสม โดยจำกัดปริมาณแคลอรีที่รับประทานเข้าไปให้ลดลงวันละ 500 -1000 Kcal จะทำให้น้ำหนักตัวลดลง 0.45 - 0.90 กิโลกรัมต่อสัปดาห์ (32) การเลือกรับประทานอาหารที่เหมาะสมนั้นทำได้โดย

- หลีกเลี่ยงอาหารที่ให้พลังงานสูง คือ อาหารกลุ่มไขมันที่แฝงในอาหารต่างๆ เนื่องจากในปริมาณน้ำหนักอาหารที่เท่ากัน ไขมันจะให้พลังงานมากกว่าอาหารพวกแป้งถึง 2 เท่า
- หลีกเลี่ยงอาหารที่ช่วยเสริมพลังงาน เช่น น้ำตาล น้ำอัดลม ไอศกรีม ขนมทั้งหวานและไม่หวาน ผลไม้หวานจัด ลูกอม แอลกอฮอล์ทุกประเภท เครื่องดื่มที่คิดว่าไม่หวานแต่มีน้ำตาลผสมอยู่ เช่น น้ำผลไม้ โยเกิร์ต เป็นต้น
- อาหารประเภทเครื่องดื่มไม่ควรใส่น้ำตาล แต่อาจใช้น้ำตาลเทียมแทนได้ในบางครั้ง
- อาหารพวกผักและผลไม้ควรรับประทานให้ได้ทุกมื้อ เพราะนอกจากจะให้พลังงานต่ำแล้วยังทำให้อิ่มเร็ว เพราะมีเส้นใยอาหารมาก ทั้งยังอุดมไปด้วยเกลือแร่และวิตามิน แต่ควรหลีกเลี่ยงผลไม้ที่จะทำให้ น้ำหนักเพิ่มขึ้น เช่น ทูเรียน ลำไย มังคุด ละครุด มะม่วงสุก ฯลฯ

2. การออกกำลังกาย ช่วยทำให้ร่างกายมีการเผาผลาญพลังงาน ถ้าควบคุมอาหารโดยไม่ออกกำลังกายจะต้องลดอาหารอย่างมากซึ่งจะทำให้ร่างกายมีไขมันและกล้ามเนื้อลดลง แต่การออกกำลังกายนั้นจะช่วยให้อวัยวะยังคงมีกล้ามเนื้ออยู่ ทั้งยังเป็นการบริหารหัวใจด้วย ดังนั้นผู้ป่วยโรคอ้วนจึงควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (32) ทั้งนี้ขึ้นกับโรคประจำตัวและอายุของผู้ป่วย

3. การปรับพฤติกรรม เป็นขั้นตอนที่สำคัญมาก เพราะหมายถึงการเปลี่ยนนิสัยส่วนตัวบางอย่างได้แก่ การเลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ เลือกชนิดอาหารโดยดูคุณค่าทางโภชนาการ และ



พยายามใช้พลังงานมากขึ้น โดยการออกกำลังกาย หลีกเลี้ยงเครื่องผ่อนแรงต่าง ๆ เช่น ลิฟต์ บันไดเลื่อน พยายามเดินแทน

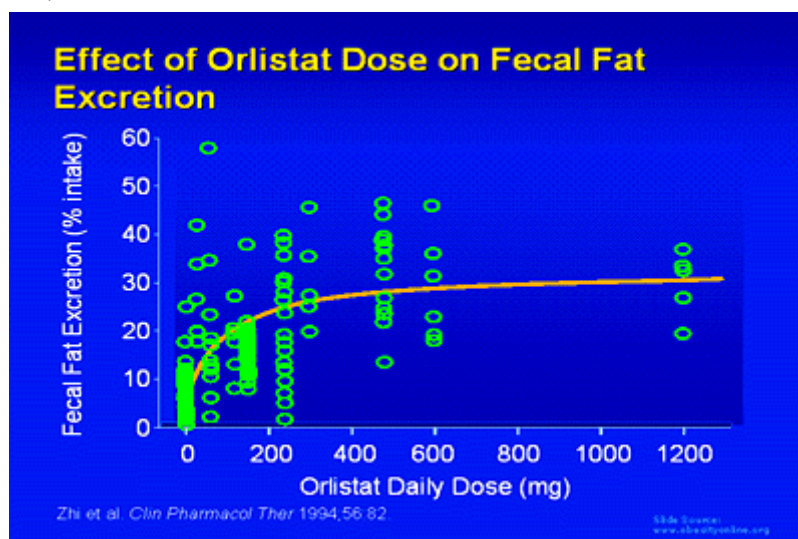
4. การใช้ยาลดความอ้วน โดยทั่วไปแล้วจะใช้ยาลดความอ้วน เมื่อมีการควบคุมพฤติกรรม การบริโภคและออกกำลังกาย อย่างน้อย 6 เดือนแล้วยังไม่ได้ผล ซึ่งจะให้เป็นยาเสริมร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย เฉพาะผู้ที่มีค่า BMI ตั้งแต่ 30 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไปในผู้ที่ไม่ใช่โรคหรือปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วยหรือผู้ที่มีค่า BMI ตั้งแต่ 27 kg/m<sup>2</sup> ในผู้ที่มีโรคหรือปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ หยุดหายใจขณะหลับ เป็นต้น (33, 34)

**ชนิดของยาลดความอ้วน มีดังนี้**

#### 4.1 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อทางเดินอาหาร

4.1.1 Bulk-forming agent เช่น Methylcellulose หัวบุก เม็ดแมงลัก โดยจะทำให้รู้สึกอิ่ม และมีผลช่วยลดการดูดซึมของอาหารพวกแป้งและไขมัน การใช้ยาในกลุ่มนี้ผู้ป่วยต้องดื่มน้ำมาก ๆ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการอุดตันทางเดินอาหาร ยากลุ่มนี้มีผลแทรกซ้อนที่สำคัญคือท้องอืด ถ้ารับประทานมากเกินไปขนาดอาจมีอาการคล้ายลำไส้อุดตันได้ (11)

4.1.2 Orlistat ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ lipase ทำให้ไขมันไม่ถูกย่อยจาก triglycerides ไปเป็น monoacylglycerols จึงไม่ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย และถูกขับถ่ายออกมาทางอุจจาระในที่สุด มีผลงานวิจัยที่เชื่อถือได้ว่า ยานี้ช่วยลดการดูดซึมไขมันจากอาหารลงประมาณร้อยละ 30 ขนาดยาที่ใช้ทั่วไป คือ 120 mg วันละ 3 ครั้ง พร้อมอาหารแต่ละมื้อ (35) ร่วมกับการควบคุมอาหาร



รูปที่ 5: ขนาดของ orlistat ที่มีผลลดการดูดซึมไขมันในร่างกาย (36)

Orlistat เป็นยาที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จึงไม่มีผลต่อสมองหรือกระเพาะอาหาร แต่อย่างไรก็ตามยานี้ก่อให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่แม้ไม่อันตรายแต่เป็นที่น่ารำคาญ เช่น ลมในท้องมาก ท้องอืด ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำมัน ผายลมมีน้ำมันปนออกมา อุจจาระบอย กลั้นอุจจาระไม่อยู่ เป็นต้น นอกจากนี้ Orlistat ยังมีผลลดการดูดซึมของวิตามินที่ละลายในไขมันด้วย (36, 37)

4.1.3 Butabindide ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ที่มีหน้าที่ทำลาย CCK ทำให้เหลือ CCK ในปริมาณสูงขึ้น จึงรู้สึกอิ่มอยู่นาน (38) ยาในกลุ่มนี้ยังไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากนัก

4.2 Thermogenic drugs เป็นยาที่เพิ่มการเผาผลาญพลังงานในร่างกาย ได้แก่ พวก  $\beta_3$ -agonist, thyroxine and sibutramine แต่การใช้ thyroxine ในการลดน้ำหนัก อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดให้ผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น ส่วนยาในกลุ่ม  $\beta_3$ -agonist จะจับกับ  $\beta_3$ -receptors ที่เนื้อเยื่อไขมัน มีผลให้เกิดการสลายไขมันขึ้น โดยมีผลข้างเคียงน้อยกว่า thyroxine (11)

4.3 Appetite suppressant drugs ยาที่ออกฤทธิ์โดยลดความอยากอาหารที่สมองส่วนกลาง โดยจะไปเพิ่ม neurotransmitters ที่ทำให้รู้สึกอิ่ม เช่น NE, 5-HT และ DA

4.3.1 กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน 5-HT ได้แก่ Fenfluramine, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT ที่ dorsal raphe nuclei ทำให้ระดับ 5-HT เพิ่มขึ้นที่ synaptic cleft จึงเพิ่มการจับกับ 5-HT<sub>2C</sub> receptors ที่ VMH ส่งผลให้เกิดความรู้สึกอิ่ม (39) นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังออกฤทธิ์ต้านกับ NPY ซึ่งถูกส่งมาที่ VMH ด้วย

ในปัจจุบันนี้ ยา fenfluramine และ dexfenfluramine ได้ถูกยกเลิกการจำหน่ายไปเมื่อปี ค.ศ. 1997 เนื่องจากมีรายงานว่ายานี้มีส่วนทำให้เกิดโรคของลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) (40)

4.3.2 กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน NE ได้แก่ Sibutramine, Phentermine, Diethylpropion, Phenylpropanolamine ยาในกลุ่มนี้จะไปยับยั้งการเก็บกลับของ NE ที่ locus coeruleus (LC) (39) ทำให้ที่ synaptic cleft มีระดับ NE เพิ่มขึ้น และเพิ่มการจับกับ  $\alpha_1$  receptors ที่ PVN ทำให้ไม่อยากอาหาร นอกจากนี้ที่ PVN ยังมี CART และ  $\alpha$ -MSH ส่งไปด้วย ซึ่ง NE ที่หลั่งออกมานั้นจะไปเสริมฤทธิ์กับ CART และ  $\alpha$ -MSH

ปัจจุบัน ยา Phenylpropanolamine ได้ถูกยกเลิกการจำหน่ายไปเมื่อปี ค.ศ. 2000 เนื่องจากมีรายงานว่ายานี้มีส่วนทำให้เกิด Hemorrhagic Stroke (41)

4.3.3 กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน DA ได้แก่ Amphetamine, Phentermine, Diethylpropion ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเก็บกลับของ DA ที่ Substantia nigra (39) ทำให้มี DA ไปจับกับ D<sub>2</sub> receptors ที่บริเวณ Lateral hypothalamus (LH) มากขึ้น ส่งผลให้ไม่อยากอาหาร นอกจากนี้ที่ LH ยังมี CART และ  $\alpha$ -MSH ส่งมาเช่นเดียวกับที่ PVN ด้วย ซึ่ง DA ที่หลั่งออกมานี้จะเสริมฤทธิ์กับ CART และ  $\alpha$ -MSH

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย (42, 43)

Fluoxetine : ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย นอนไม่หลับ

Sibutramine : ปวดศีรษะ ปากแห้ง เบื่ออาหาร ท้องผูก นอนไม่หลับ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต

Phentermine : อาการสั่น เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต ใจสั่น นอนไม่หลับ

Diethylpropion : ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต

ในผู้ป่วยที่มีความไวต่อyalลดความอ้วนที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง catecholamine pathway แม้ใช้ยาเพียงครั้งเดียวอาจทำให้มีอาการเหมือน amphetamine psychosis ได้ บางครั้งอาจมีอาการหวาดระแวง (paranoid) ซึ่งวิธีแก้ไข คือให้หยุดยา แล้วคุมอาการโดยใช้ antipsychotic drugs ในระยะสั้น ๆ

4.4 ยาที่เป็น CB<sub>1</sub> antagonist ได้แก่ Rimonabant

ผลของ Rimonabant ที่เนื้อเยื่อไขมัน ทำให้ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ลดการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด (atherosclerosis) และช่วยให้มีระดับไขมันต่าง ๆ ในร่างกายดีขึ้น ส่วนผลของ Rimonabant ในสมองบริเวณ hypothalamic arcuate nucleus ทำให้ลดความอยากอาหาร ซึ่งยาตัวนี้ส่งผลโดยรวมทำให้ลดน้ำหนักลงได้ (44) ส่วนอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ วิงเวียน ท้องเสีย และปวดข้อ โดยอาการเหล่านี้จะไม่รุนแรงและเกิดชั่วคราวเท่านั้น (45)

**ยากลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ผิดวัตถุประสงค์เพื่อลดน้ำหนัก**

➤ ยาระบาย ยาขับปัสสาวะ เป็นยาที่นิยมมากเนื่องจากเห็นผลเร็ว ใช้เพียงไม่กี่วันสามารถลดน้ำหนักลงได้มาก แต่สิ่งที่ลดไปนั้นไม่ใช่ไขมัน แต่เป็นน้ำในร่างกาย ซึ่งจะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายได้หลายอย่าง เช่น

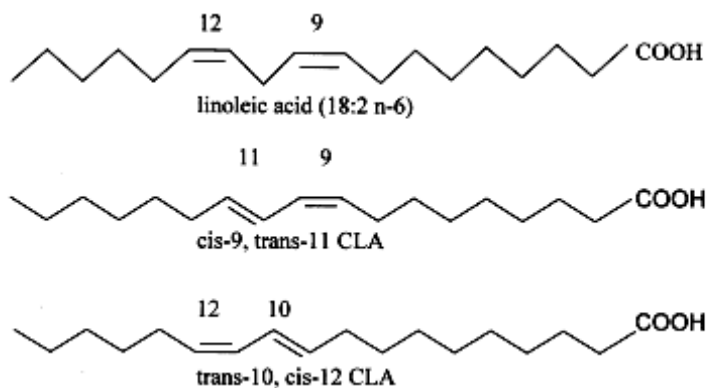
- เกิดภาวะโปแตสเซียมและโซเดียมในเลือดต่ำ ทำให้เกิดปากแห้ง อ่อนเพลีย เจ็บช้ำปวดกล้ามเนื้อ เกิดตะคริว ปัสสาวะน้อย ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็วและผิดจังหวะ เป็นต้น

- ผลเสียต่อลำไส้และการขับถ่าย เช่น กล้ามเนื้อลำไส้สูญเสียการบีบตัวเมื่อขาดสิ่งกระตุ้น ทำให้ต้องใช้ยาระบายเป็นประจำ และเกิดการติดยา
- ไตทำงานผิดปกติ เกิดปัญหาเกี่ยวกับไตและการขับถ่ายปัสสาวะ บางรายอาจถึงขั้นไตวายได้
- ผลเสียอื่น ๆ เช่น พิษต่อระบบเลือด ระบบสืบพันธุ์
  - ยาทำให้อาเจียน ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำและเกลือแร่ ไตมีการทำงานผิดปกติ และอาจเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำได้ นอกจากนี้ยังอาจเกิดต่อมน้ำลายอักเสบและติดเชื้อง่ายด้วย

5. การผ่าตัดดูดไขมัน มักทำในผู้ป่วยที่อ้วนมาก ซึ่งใช้ยาแล้วไม่ได้ผล โดยมี BMI ตั้งแต่ 40 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไป ในผู้ที่ไม่มีโรคหรือปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย หรือมี BMI ตั้งแต่ 35 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไปในกรณีที่มีโรคหรือปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย (16)

นอกจากวิธีดังกล่าวข้างต้นแล้ว การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคู่ไปกับวิธีการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายก็อาจลดน้ำหนักได้เช่นกัน รายงานนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลทางวิชาการที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ชื่อ Conjugated linoleic acid (CLA) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่นิยมใช้ลดน้ำหนักกันอย่างแพร่หลายในขณะนี้

CLA เป็นอนุพันธ์ของ conjugated dienoic ของ linoleic acid ซึ่งอยู่ในลักษณะของ positional และ geometric isomers โดยมี conjugated double bond (2 พันธะคู่ถูกคั่นด้วยพันธะเดี่ยว) ซึ่งแต่ละพันธะคู่อาจปรากฏอยู่ในรูปแบบ cis หรือ trans และอยู่ตรงตำแหน่งใดก็ได้ของสายโมเลกุลคาร์บอนอะตอม (46) แต่ส่วนใหญ่มักพบที่ตำแหน่ง 10, 9 และ 11, 10 และ 12 หรือ 11, 13



รูปที่ 6: โครงสร้างของ linoleic acid (18:2 n-6), cis-9, trans-11 CLA, trans-10, cis-12 CLA (47)

CLA เกิดขึ้นตามธรรมชาติในทางเดินอาหารของสัตว์เคี้ยวเอื้องโดยกระบวนการหมักของแบคทีเรีย ซึ่งเป็นการเปลี่ยนรูปแบบของไอโซเมอร์จาก linoleic acid ไปเป็น CLA โดยผ่านทางเอนไซม์  $\Delta^9$ -desaturase ของ trans-11 octadecanoic acid (48) แหล่งของ CLA ในอาหารสำหรับมนุษย์ส่วนใหญ่อยู่ในเนื้อสัตว์ เช่น เนื้อวัว เนื้อแกะ และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากนม ได้แก่ นำนม ชีส (48, 49) ทั้งนี้ปริมาณของ CLA ที่พบในอาหารแตกต่างกันไปตามการเลี้ยงดูและกระบวนการผลิตเนื้อสัตว์ (50) โดย cis-9, trans-11 CLA เป็นไอโซเมอร์หลักในอาหารจากธรรมชาติที่พบมากกว่า 90% (51, 52) CLA เป็นผลิตภัณฑ์ที่วางขายแล้วในสหรัฐอเมริกาสามารถหาซื้อได้ทั่วไปในห้างสรรพสินค้า ร้านยา ร้านสะดวกซื้อ และสามารถสั่งซื้อจากผู้แทนจำหน่ายโดยตรง นอกจากนี้ CLA ยังมีวางขายในเอเชีย แคนาดา ยุโรป ญี่ปุ่น รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งรูปแบบที่วางขายพบว่าประกอบด้วย 60-90% CLA ในรูปของกรดไขมันอิสระหรือ triglyceride และมักเป็นการผสมกันของ cis-9, trans-11 และ trans-10, cis-12 CLA isomers ในปริมาณเท่า ๆ กัน (53) และจากการรวบรวมข้อมูลผลการศึกษา พบว่าในการทดลองส่วนใหญ่จะใช้ CLA ที่เตรียมอยู่ในรูปแบบของ mixture isomers ซึ่งมักเป็น cis-9, trans-11 CLA ผสมกับ trans-10, cis-12 CLA isomers เป็นหลัก

## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA ในสัตว์และเซลล์เพาะเลี้ยง

### ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย

จากการรวบรวมข้อมูลทางวิชาการพบว่า มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CLA เป็นจำนวนมากในสัตว์ต่าง ๆ เช่น mice, hamsters, rats และในเซลล์เพาะเลี้ยงต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย เช่น ผลในการลดน้ำหนักตัวและมวลไขมันในร่างกาย เพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมัน (54-64) ซึ่งจากการศึกษาใน hamsters พบว่า trans-10, cis-12 CLA นั้นแสดงผลในการลดน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และลดไขมันในร่างกายมากกว่า cis-9, trans-11 CLA isomer (64) ส่วนการศึกษาใน Zucker Diabetic fatty (ZDF) rats พบว่า cis-9, trans-11 CLA มีผลต่อน้ำหนักตัวอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ mixture ระหว่าง cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA นั้น มีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ (65) ดังนั้นการศึกษาร่วมใหญ่จึงสนใจ CLA ที่อยู่ในรูป mixture isomers ขนาด 0.25-1.5% w/w ตัวอย่างเช่น West DM และคณะทำการศึกษาใน mice พบว่า เมื่อได้รับ 1.5 g/kg 1% w/w CLA นาน 6 สัปดาห์ มีผลให้น้ำหนักตัวและไขมันในร่างกายลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ CLA (55) Azain M และคณะได้ทำการศึกษาใน Sprague-Dawley rats โดยให้กิน 0.25-0.5% w/w mixture CLA นาน 5 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดน้ำหนักของ retro-peritoneal และ parametrial fat โดยไม่มีผลต่อความต้องการได้รับอาหารตามปกติ (57) ซึ่งการลดน้ำหนักไขมันนี้เป็นผลมาจากการลดขนาดของเซลล์มากกว่าการลดจำนวนเซลล์ไขมัน (57, 58) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใน mice ที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับ 1% mixed CLA isomers เป็นเวลา 5 สัปดาห์ พบว่า ไขมันที่สะสมไว้ในร่างกายลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนน้ำหนักตัวและพลังงานที่ได้รับไม่เปลี่ยนแปลง (58) และจากการศึกษาใน mice ที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับ 0.4% CLA และออกกำลังกาย พบว่ามีส่วนช่วยลดมวลไขมันและเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งมีระดับ insulin, glucose ลดลงด้วย ซึ่งผลจากการออกกำลังกายมีส่วนเหนี่ยวนำให้มี oxygen consumption และการใช้พลังงานในร่างกายเพิ่มมากขึ้น (60)

แต่ Muller H และคณะ ทำการศึกษาในหนูโดยได้รับ 1% w/w mixed CLA isomer นาน 8 สัปดาห์ พบว่าไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและพลังงานที่สะสมในร่างกาย (67) และเมื่อ Buison A และคณะ ทำการศึกษาใน Sprague-Dawley rats ที่อ้วน ซึ่งได้รับ 2% w/w mixed CLA isomers ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และในสัปดาห์ที่ 9 มีการควบคุมอาหาร พบว่าระดับไขมันไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม (68) ทั้งนี้ผลจาก CLA อาจจะขึ้นกับสายพันธุ์

เพศ เพราะการลดลงของมวลไขมันนั้นพบเฉพาะในลูกสัตว์เพศเมียที่อายุ 11 สัปดาห์แต่ไม่พบในเพศผู้ (69) ทั้งนี้ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกายอาจมีขอบเขตในสัตว์ที่มีไขมันน้อย โดยเมื่อให้ 0.5% CLA เป็นเวลา 5 สัปดาห์ มีผลในการเหนี่ยวนำให้มวลไขมันลดลงได้ใน rats ที่มีไขมันน้อย แต่ไม่พบผลนี้กับ rats ที่อ้วน (70)

### ผลของ CLA ต่อ Lipid metabolism

ผลของ CLA อย่างหนึ่งที่มีต่อสัตว์ทดลอง คือ ผลต่อ Lipid metabolism โดยเฉพาะผลที่มีต่อกระบวนการ fatty acid  $\beta$ -oxidation ซึ่งมีการผลการทำงานที่สนับสนุนมากพอสมควร

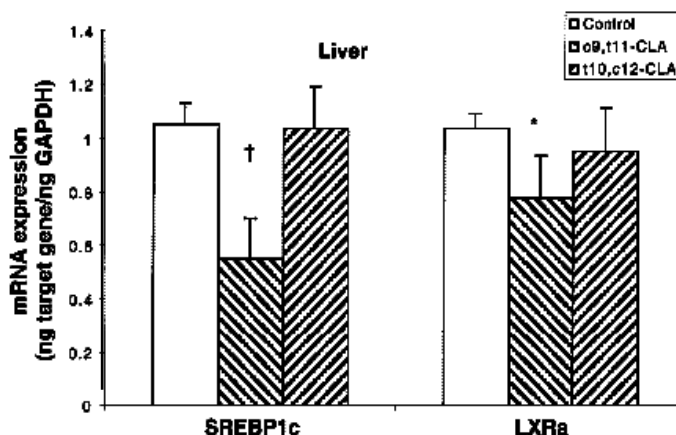
Mitochondria และ peroxisome เป็นส่วนของเซลล์ซึ่งมีหน้าที่เผาผลาญออกซิเจนและ oxidized กรดไขมัน เมื่อเกิด oxidative phosphorylation ใน mitochondria จะทำให้อัตราการเกิด fatty acid  $\beta$ -oxidation เพิ่มขึ้นโดยไม่มีผลในการเพิ่มการสังเคราะห์ ATP ที่เป็นสัดส่วนโดยตรง ทำให้มีการสูญเสียพลังงานออกมาในรูปของความร้อน ซึ่งการสูญเสียพลังงานนี้จะนำไปสู่การลดลงของไขมันในเนื้อเยื่อและในกระแสเลือด ทั้งนี้มีหลายการวิจัยที่ศึกษาผลของ CLA ที่มีต่อการเพิ่ม peroxisomal หรือ mitochondrial activity หรือ fatty acid  $\beta$ -oxidation โดยกระบวนการเกิด fatty acid  $\beta$ -oxidation นั้นมี rate-limiting oxidative enzyme ที่สำคัญที่ น่าสนใจ 2 ตัวคือ carnitine palmitoyltransferase-I (CPT-I) และ acyl coenzyme A oxidase (ACO) ดังตัวอย่างการทดลองของ Moya-Camarena S และคณะ (71) ซึ่งทำการทดลองใน rats โดยแบ่งกลุ่ม rats ให้ได้รับ 0.5-1.5% w/w mixed CLA isomers หรือ peroxisome proliferator (Wy-14,643) พบว่า CLA มีผลเล็กน้อยหรือไม่มีผลต่อ hepatic peroxisome proliferation เมื่อเทียบกับ rats ที่ได้รับ Wy-14,643 อย่างไรก็ตามทั้งกลุ่มที่ได้รับ 1.5% w/w CLA และกลุ่มที่ได้รับ Wy-14,643 จะมีไขมันที่ตับเพิ่มขึ้น (liver lipid content) ส่วนระดับ hepatic fatty acyl-CoA oxidase (ACO) มีเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ CLA เมื่อเทียบกับ rats ในกลุ่มควบคุม แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ Wy-14,643 โดย ACO นั้นเป็นเอนไซม์ที่เป็น rate-limiting step สำหรับกระบวนการเกิด peroxisomal  $\beta$ -oxidation อีกตัวอย่างการศึกษาที่สนับสนุนผลของ CLA ในการเพิ่ม fatty acid  $\beta$ -oxidation คือการทดลองกับ rats โดยพบว่า rats ที่ได้รับ cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA จะมี oxidized radiolabel มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ linoleic acid เป็นเวลา มากกว่า 24 ชั่วโมง (72)

ใน mice และสัตว์กัดแทะอื่น ๆ พบว่า CLA มีส่วนในการเหนี่ยวนำให้เกิด  $\beta$ -oxidation (55, 73) และใน 3T3-L1 preadipocyte พบว่า CLA เหนี่ยวนำให้เกิด  $\beta$ -oxidation เช่นกัน (74) มี

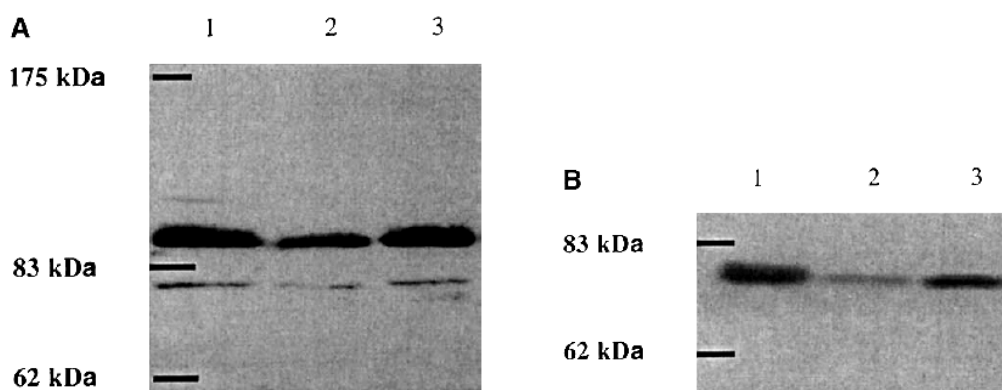
บางการศึกษารายงานว่า เมื่อ hamster ได้รับ CLA จะมีอัตราการเกิด fatty acid  $\beta$ -oxidation ในตับมากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย และมี activity ของ mitochondrial carnitine parmitoyltransferase (CPT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเกิด fatty acid  $\beta$ -oxidation ใน mitochondria เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (75) ส่วน Macarulla MT และคณะ ได้ทำการศึกษาใน Syrian golden hamsters เพศผู้ จำนวน 24 ตัว โดยใช้ atherogenic diets supplement ร่วมกับ linoleic acid, cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าการเพิ่ม trans-10, cis-12 CLA มีผลทำให้กระบวนการเกิด liver fatty acid  $\beta$ -oxidation เพิ่มขึ้น แต่ไม่เกิดกับ cis-9, trans-11 CLA (76) ทั้งนี้การให้ dietary protein และ fat ในปริมาณต่าง ๆ กันร่วมกับ CLA จะมีผลทำให้เกิดการปรับเปลี่ยน lipid metabolism ที่เกิดจากผลของ CLA นั่นคือส่งผลกระทบต่อกระบวนการกระตุ้นกระบวนการ fatty acid  $\beta$ -oxidation และการลดระดับ triglyceride, cholesterol ให้เป็นไปในทางที่ดีขึ้น (77) หากจำกัดปริมาณสารอาหารที่ได้รับร่วมกับ CLA ให้อยู่ในปริมาณที่เหมาะสมหรือเอื้อต่อการทำงานของ CLA

นอกจากนี้ CLA ยังมีผลต่อระดับ triglyceride ในกระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใน rats (78-79) และใน hamsters (80) โดยเกิดจากการที่ CLA ไปกระตุ้นกระบวนการเกิด liver fatty acid  $\beta$ -oxidation ซึ่งกระบวนการนี้ใช้เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในกระบวนการควบคุมการเกิดการสะสมของ triglyceride ที่ตับ ตัวอย่างเช่น Roche HM และคณะ (81) ได้ศึกษา metabolic effect ของ linoleic acid, cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA ใน *ob/ob* C57BL-6 mice เพศผู้ พบว่า cis-9, trans-11 CLA isomer สามารถลด triglyceride ในกระแสเลือด และ nonesterified fatty acid ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีส่วนช่วยในการเกิด lipid metabolism ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด down regulation ของ hepatic sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c และ LXR $\alpha$  mRNA expression ดังรูปที่ 7 และ 8 โดยการลดระดับของ nuclear SREBP-1 ทำให้มีการสร้างเซลล์ไขมันที่ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่า trans-10, cis-12 CLA สามารถช่วยไม่ให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.0001$ ) โดยไปลดมวลเนื้อเยื่อไขมันที่ epididymis และเหนี่ยวนำให้เกิด uncoupling protein (UCP)-2 mRNA expression ที่เนื้อเยื่อไขมันและ UCP-3 mRNA expression ที่กล้ามเนื้อลายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งส่งผลกระทบต่อกระบวนการเกิด fatty acid oxidation ทำให้ลดการสะสมของไขมันลงได้





รูปที่ 7: ผลของ linoleic acid, cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA ต่อ hepatic SREBP-1c and LXR $\alpha$  mRNA expression ใน male *ob/ob* mice. ค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (linoleic acid) \* $P < 0.05$ ; † $P < 0.01$ . (81)



รูปที่ 8: ผลของ linoleic acid (lane 1), cis-9, trans-11 CLA (lane 2) และ trans-10, cis-12 CLA (lane 3) ต่อ hepatic cellular membrane precursor (A) และ nuclear SREBP-1 protein (B) ใน male *ob/ob* mice (81)

จากการศึกษาของ Houseknecht K และคณะ พบว่าเมื่อ Zucker diabetic fatty *fa/fa* rat ได้รับ trans-10, cis-12 CLA เป็นเวลา 14 วัน สามารถลด triglyceride ได้บางส่วน โดยลดการสังเคราะห์ไขมันและลดกระบวนการ esterification เพื่อเปลี่ยนสารตั้งต้นไปเป็น triglyceride (54) นอกจากนี้ 3.0-7.5% CLA ยังมีผลลดระดับ cholesterol ใน rats (78-79) และในสัตว์สายพันธุ์อื่น ๆ ด้วยไม่ว่าจะเป็นกระต่าย hamsters และ piglets (65, 82-84) ยิ่งไปกว่านั้น CLA ยังสามารถเพิ่มอัตราการเกิด lipolysis ในหมู่อ้วน (85-86)

Kloss R และคณะ (87) ทำการทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ CLA ต่อระดับไขมันในเลือดและไขมันที่สะสมตามร่างกาย โดยเปรียบเทียบระหว่าง rats ที่ได้รับอาหารที่เป็นไขมันอิ่มตัวกับไขมันไม่อิ่มตัว ซึ่งทำการทดลองใน Sprague-Dawley rats เพศผู้ อายุ 6 สัปดาห์ จำนวน 28 ตัว โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ให้ได้รับ coconut oil (saturated fat), coconut oil + CLA, corn oil (unsaturated fat) หรือ corn oil + CLA นาน 28 วัน โดย CLA ที่ให้ นั้นเป็น CLA mixture ของ cis-9, trans-11 กับ trans-10, cis-12 isomers ผลการทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol ต่าง ๆ ในเลือดขึ้นอยู่กับชนิดของไขมันในอาหารที่ได้รับ ร่วมกับการเสริม CLA โดยกลุ่มที่ได้รับ coconut oil + CLA จะมีระดับ total cholesterol (TC) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ coconut oil เพียงอย่างเดียว แต่กลุ่มที่ได้รับ corn oil + CLA และ corn oil มี TC ต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ระดับ HDL-cholesterol (HDL-C) ไม่แตกต่างกันเมื่อ Sprague-Dawley rats เพศผู้ได้รับหรือไม่ได้รับ CLA เสริม และระดับ triglyceride ไม่แตกต่างกันระหว่าง 4 กลุ่มที่ทำการทดลอง ส่วนผลต่อไขมันที่สะสมในร่างกายนั้นได้พิจารณาจากน้ำหนักไขมันที่ epididymis ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับ coconut oil + CLA มีแนวโน้มที่จะลดน้ำหนักไขมันที่ epididymis มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ coconut oil ในขณะที่กลุ่ม corn oil + CLA อาจมีแนวโน้มเพิ่มน้ำหนักไขมันได้ จากการทดลองนี้จึงสรุปได้ว่า CLA มีประโยชน์เมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันอิ่มตัว

Nagao K และคณะ (88) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ conjugated linoleic acid (CLA) ในการเผาผลาญเพื่อให้ได้พลังงานของ Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats โดยออกแบบการทดลองเป็น 2 แบบ ในการทดลองที่ 1 จะแบ่ง rats ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้อาหารร่วมกับ 10% safflower oil จัดเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ให้อาหารร่วมกับ 9% safflower oil และ 1% CLA จัดเป็นกลุ่ม CLA ในการทดลองที่ 2 แบ่ง rats ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้อาหารร่วมกับ 9% safflower oil และ 1% cis-9, trans-11 CLA อีกกลุ่มให้อาหารร่วมกับ 9% safflower oil และ 1% trans-10, cis-12 CLA ผลที่ได้จากการทดลองที่ 1 คือ กลุ่ม CLA มีระดับ triglyceride ในกระแสเลือดและบริเวณตับลดลง โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของไขมันที่บริเวณตับ น้ำหนักเปียกของ visceral adipose tissue ของกลุ่ม CLA ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลที่ได้จากการทดลองที่ 2 คือ มีความแตกต่างของการลดลงของระดับ triglyceride ในกระแสเลือดและบริเวณตับระหว่างกลุ่มที่ได้รับ cis-9, trans-11 CLA และกลุ่มที่ได้รับ trans-10, cis-12 CLA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การทดลองที่ 2 นี้แสดงให้เห็นว่า trans-10, cis-12 CLA มีฤทธิ์ในการลดไขมันในสัตว์ทดลอง

ส่วนการทดลองโดยใช้ murine 3T3-L1 preadipocytes (58) พบว่า 44  $\mu\text{M}$  trans-10, cis-12 CLA isomer และ 100  $\mu\text{M}$  mixed CLA isomer มีผลในการลดระดับ triglyceride ได้ ดีกว่า cis-9, trans-11 CLA isomer และ trans-10, cis-12 ร่วมกับ linoleic acid แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบชัดเจน ซึ่งมีบางการศึกษาได้ให้ข้อมูลว่า trans-10, cis-12 CLA isomer อาจลดปริมาณของ triglyceride โดยลดกระบวนการเกิด adipogenesis (เช่น ลดการแสดงฤทธิ์ของ differentiation markers และลดการเกิด lipogenesis) เพิ่มกระบวนการ lipolysis หรือลดการเปลี่ยนกรดไขมันเป็น triglyceride นอกจากนี้เคยมีรายงานว่า 50  $\mu\text{M}$  linoleic acid มีส่วนในการต้านผลของ CLA ที่ไปยับยั้ง triglyceride ได้ และในปริมาณที่มากกว่า 50  $\mu\text{M}$  ไม่ทำให้ปริมาณ triglyceride เพิ่มขึ้นไปกว่ากว่าเดิม

Yanagita T และคณะ (89) ทำการศึกษาใน C57BL/6N mice เพื่อดูผลของ docosahexaenoic acid (DHA) ต่อฤทธิ์ลดการสะสมไขมันในตับของ CLA เมื่อสัตว์ทดลองได้รับ DHA ร่วมกับ CLA โดยเปรียบเทียบกัน 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ 6% high linoleic safflower oil (HL-SAF), 4% HL-SAF + 2% CLA และ 3.5% HL-SAF + 2% CLA + 0.5% DHA เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CLA มีการสะสมของไขมันในตับเพิ่มขึ้นควบคู่ไปกับการลดลงของน้ำหนักของเนื้อเยื่อไขมัน ส่วน DHA นั้นมีผลลดไขมันในตับโดยไม่ลดฤทธิ์ antiobesity ของ CLA ซึ่ง CLA จะส่งเสริมการสังเคราะห์กรดไขมันอิสระในตับ แต่ DHA จะลดการเร่ง activity ของ enzyme โดย CLA อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เมื่อ mice ได้รับ CLA จะมีระดับ leptin และ adiponectin ในเลือดจะลดลงอย่างมาก แต่ DHA ไม่ส่งผลกระทบต่อระดับ leptin และ adiponectin (89) แสดงว่า DHA จะลดการเหนี่ยวนำให้เกิดการสะสมไขมันในตับของ CLA โดยผ่านกลไกควบคุมการสังเคราะห์กรดไขมันอิสระในตับ ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ adipocytokines ใน C57BL/6N mice

อย่างไรก็ตาม มีหลายการทดลองที่แสดงให้เห็นว่า CLA ไม่สามารถลดระดับ triglyceride หรือระดับ cholesterol ได้ (70, 90) ตัวอย่างเช่น O'Hagan S และคณะ ทำการทดลองใน Wistar outbred [CrI: (WI) WU BR] rats ทั้งเพศเมียและเพศผู้ เป็นเวลา 90 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ 15% w/w CLA mixture มีระดับ triglycerides ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (91) นอกจากนี้ CLA ยังอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ตับของ mice มีขนาดใหญ่ขึ้น โดย CLA ไปเพิ่มการขนส่งกรดไขมันไปที่ตับ (56) ส่งผลให้ระดับเนื้อเยื่อไขมันที่ตับเพิ่มขึ้น (64)

### ผลของ CLA ต่อระดับ glucose และ insulin ในกระแสเลือด

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CLA ในการช่วยปรับปรุงระดับ glucose และ insulin ในกระแสเลือดให้ดีขึ้นในสัตว์ทดลองต่าง ๆ

Pariza MW ทำการทดลองใน rats ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin พบว่า CLA มีผลทำให้ระดับ fasting glucose, leptin และ insulin ในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92) Houseknecht K และคณะ ได้ทำการทดลองใน rats ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin เช่นเดียวกัน พบว่าเมื่อ rats ได้รับ 1.5% w/w mixed CLA isomers นาน 14 วัน จะมีผลเพิ่ม insulin sensitivity ได้ (54) ยังมีอีกหลายการทดลองที่ทำใน rats ที่อ้วนและเป็นโรคเบาหวานแล้ว พบว่า CLA มีผลช่วยปรับปรุงระดับ insulin และ glucose ในกระแสเลือดให้ดีขึ้นได้ (54, 66) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใน rats ที่ให้ผลว่า trans-10, cis-12 CLA ช่วยลดการเกิด insulin resistance โดยกลไกการออกฤทธิ์ของ CLA น่าจะเกิดจากผลต่อ lipid metabolism (66, 93) ในการทดลองของ Belury MA และคณะก็ให้ผลได้เช่นเดียวกัน โดยในการศึกษานี้ผู้วิจัยอธิบายว่า CLA น่าจะออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ที่คล้ายกันกับการออกฤทธิ์ของ Thiazolidinedione (TZD) ซึ่งมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด (92, 94) การเกิด insulin resistance นั้น พบว่าเกิดจากการเหนี่ยวนำของสารในร่างกายนั่นหนึ่ง นั่นคือ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ดังนั้นการลดระดับ TNF- $\alpha$  ในกระแสเลือดจะมีผลลดการเกิด insulin resistance ได้ ซึ่ง Yamazaki M และคณะ ทำการทดลองใน rats เพศผู้ อายุ 4 สัปดาห์ โดยให้ได้รับ 4, 7, 10% safflower oil + 1.5% w/w CLA เทียบกับกลุ่มควบคุม นาน 3 สัปดาห์ และได้ผลสอดคล้องกัน คือ CLA มีผลลดระดับ TNF- $\alpha$  ในกระแสเลือด (95) และเมื่อทำการศึกษาใน rats เพศผู้ที่ได้รับ 1% mixed CLA isomers เป็นเวลา 18 เดือน พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (96)

นอกจากการศึกษาใน rats แล้ว Tsuboyama-kasaoka N และคณะ ยังได้ทดลองกับ metabolic mice พบว่า CLA สามารถเพิ่ม fasting insulin ใน mice ได้ แต่เชื่อว่า CLA อาจไม่ได้ช่วยเพิ่ม insulin sensitivity ใน mice ที่มีระดับ glucose ปกติ (64) Delany JP และคณะ ก็ทำการทดลองใน mice และพบว่า CLA เพิ่มระดับ insulin ได้เช่นเดียวกัน (56, 59) ส่วน Ide T ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของ fish oil กับ CLA ใน mice เพศผู้ อายุ 5 สัปดาห์ เป็นเวลา 22 วัน โดยพบว่า mice ที่ได้รับ CLA สามารถลดระดับ leptin และ adiponectin ลงได้ และ mice ที่ได้รับ 1.5% fish oil ร่วมกับ CLA มีระดับ insulin เพิ่มขึ้นมากกว่า mice ที่ได้รับ CLA อย่างเดียว

เป็น 2 เท่า ซึ่งภาวะที่มีระดับ insulin ในกระแสเลือดสูงนี้ (hyperinsulinemia) สามารถแก้ไขได้ด้วยการเพิ่มขนาดของ fish oil (97)

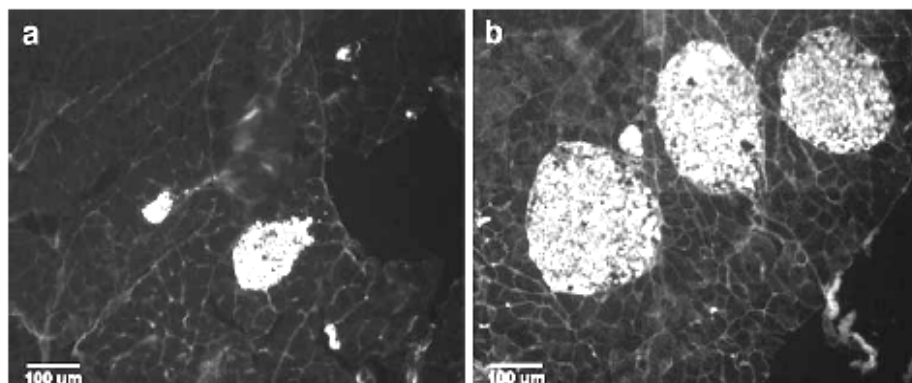
การทดลองในลิงเมื่อทดสอบฤทธิ์ของ CLA โดยใช้เซลล์ CV-1 จากไตของลิง mixed CLA isomers สามารถเพิ่มการกระตุ้นการสร้าง PPAR $\gamma$  receptor gene และการศึกษานี้ได้อธิบายว่า CLA มีผลต่อการเกิด insulin sensitizing ด้วย เนื่องจาก CLA ไปกระตุ้น PPAR $\gamma$  โดยออกฤทธิ์คล้ายกลไกของ TZD (54) เหมือนกับที่เกิดใน rats

โดยสรุปแล้วอธิบายได้ว่า การที่เซลล์ไขมันลดการสร้าง adiponectin, leptin นั้นเกี่ยวข้องกับ การที่เซลล์ไขมันมี adiponectin และ leptin gene expression ลดลง จึงทำให้มีระดับ adiponectin, leptin ลดลง ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า adiponectin เป็น target gene ของ peroxisome proliferation-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) อีกด้วย (98)

อย่างไรก็ตามมีการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า CLA ไม่ได้มีส่วนช่วยในการลดระดับ glucose หรือช่วยเพิ่มระดับ insulin ในกระแสเลือดแต่อย่างใด ตัวอย่างเช่น Poulos SP และคณะ ทำการศึกษาใน rats พบว่า trans-10, cis-12 CLA มีผลทำให้ระดับ glucose เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและทำให้ระดับ insulin มีแนวโน้มที่จะลดลง โดยผู้ทำการศึกษาอธิบายว่า การที่ระดับ glucose เพิ่มขึ้นเนื่องมาจากระดับ insulin ที่ลดลงนั่นเอง (69) ส่วน O'Hagan S และคณะ ได้ศึกษาความปลอดภัยของ CLA mixture ซึ่งประกอบด้วย cis-9, trans-11 และ trans-10, cis-12 CLA ในอัตราส่วน 1:1 โดยทำการทดลองใน Wistar outbred [Crl: (WI) WU BR] rats ทั้งเพศผู้และเพศเมีย เป็นเวลา 90 วัน พบว่า เพศเมียที่ได้รับ 15% w/w CLA mixture มีระดับ insulin เพิ่มขึ้นแต่ระดับ glucose ในกระแสเลือดไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนเพศผู้พบว่า ระดับ insulin แกว่งขึ้นลงจากค่าปกติ ที่น่าตกใจคือ จากการทดลองนี้ CLA ทำให้ rats เพศเมียเกิด hepatocellular hypertrophy แต่สามารถกลับเข้าสู่สภาวะปกติได้เมื่อหยุดให้ CLA (91) และก็มีงานวิจัยที่บ่งบอกว่า การได้รับ CLA มีส่วนทำให้เกิด insulin resistance ใน mice ซึ่งเป็นผลมาจาก trans-10, cis-12 CLA (64)

Roche HM และคณะ ได้ศึกษา metabolic effect ของ cis-9, trans-11 CLA และ trans-10, cis-12 CLA ใน *ob/ob* C57BL/6J mice เพศผู้ พบว่า trans-10, cis-12 CLA isomer มีผลเหนี่ยวนำให้เกิด insulin resistance ซึ่งพิจารณาจากการที่มี glucose และ insulin ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (81) Poirier H และคณะ ทำการศึกษาในปี ค.ศ.2004 โดยทดลองใน C57BL/6J mice เพศผู้ อายุ 10 สัปดาห์ ให้ได้รับ 3.9% sunflower oil เป็นกลุ่มควบคุม และอีกกลุ่มให้ได้รับ 2.9% sunflower oil + 1% CLA mixture (47% c9, t11+48% t10, c12) นาน 28

วัน พบว่า ระดับ glucose เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญ ระดับ leptin, adiponectin ลดลง และระดับ insulin เพิ่มขึ้น และพบว่า มี glucose-stimulated insulin secretion ใน pancreatic islets มากกว่ากลุ่มควบคุม (98) ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9: Immunostaining of insulin ใน pancreatic islets ของ C57BL/6J mice ที่ได้รับ 0% CLA (a) และ 1% CLA (b) เป็นเวลา 28 วัน (98)

ส่วนการศึกษาใน mice ที่ให้ผลไม่ชัดเจนนัก เช่น เมื่อให้ CLA แก่ mice เพศผู้ เป็นเวลา 12 เดือน พบว่าระดับ glucose ในกระแสเลือดต่ำลง 16% ในกลุ่มที่ได้รับ cis-9, trans-11 CLA และสูงขึ้นกว่า 30% ในกลุ่ม trans-10, cis-12 CLA เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนระดับ insulin ในกระแสเลือดนั้น พบว่าต่ำลง 26% ในกลุ่มที่ได้รับ cis-9, trans-11 CLA เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่ม trans-10, cis-12 CLA (99)

### กลไกการออกฤทธิ์ของ CLA

กลไกหนึ่งของ CLA ที่ลดมวลไขมันของร่างกายลงได้นั้นเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการใช้พลังงาน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการมีอัตราการเผาผลาญหรือการเคลื่อนไหวของร่างกายเพิ่มขึ้น (55, 59, 88, 100) อย่างไรก็ตามเคยมีการรายงานว่า CLA มีผลไปเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic ใน mice (101) เป็นผลให้มี catecholamines เพิ่มขึ้น จึงทำให้อัตราการใช้พลังงานเพิ่มสูงขึ้น (102) และเป็นไปได้ว่าการที่ CLA สามารถเพิ่มอัตราการใช้พลังงานได้นั้นอาจเนื่องมาจากการออกฤทธิ์ผ่าน adenosine monophosphate-activated protein kinase (103-104) แต่การสันนิษฐานการออกฤทธิ์ของ CLA เหล่านี้ยังไม่เคยมีการพิสูจน์อย่างจริงจัง

มีการศึกษาที่สนับสนุนผลของ CLA ในการลดมวลเนื้อเยื่อไขมันอันเนื่องจากการเกิด apoptosis ที่เซลล์ไขมัน (64, 105) โดยพบว่า Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) นั้นเป็นตัว

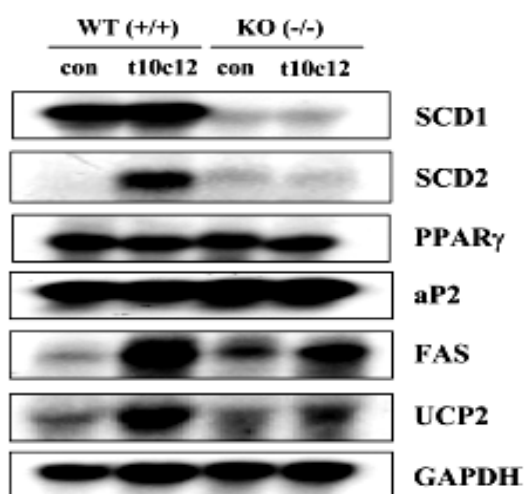
เหนียวหนาที่ทำให้เกิด apoptosis ที่เซลล์ไขมันได้ (106) Hargrave KM และคณะ ทำการศึกษาใน mice โดยให้อาหารที่ประกอบด้วยกรดไขมันที่จำเป็นร่วมกับ CLA พบว่าเนื้อเยื่อไขมันใน mice ที่ได้รับ CLA เสริมจะเกิด apoptosis เพิ่มขึ้น จึงมีผลทำให้เกิดการลดลงของไขมันในร่างกาย โดยผลนี้ไม่ได้เกิดจากแหล่งไขมันอื่นในร่างกายที่ได้รับ (107)

ส่วนกลไกการเพิ่มระดับ triglyceride ของ CLA นั้น มีผู้อธิบายไว้ว่า CLA เพิ่ม activity และ mRNA level ของ lipogenic enzyme ในตับ เช่น hepatic  $\Delta 5$ ,  $\Delta 6$ -desaturases และเพิ่ม sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการ expression ของ lipogenic enzyme (108) และผลของ CLA ที่สามารถลดการเกิด adipogenesis ได้นั้น พบว่ามีข้อมูลหลากหลาย ตั้งแต่ผลต่อ preadipocyte proliferation ไปจนถึง adipocyte differentiation และ metabolism โดยมีการทดลองที่พบว่า mixed CLA isomer ในขนาดต่ำ (1-6  $\mu$ M) สามารถลดการเกิด proliferation ของ 3T3-L1 preadipocytes ได้ แต่จะเพิ่มอัตราการเกิด differentiation (109) และ mixed CLA isomer ขนาด 25-100  $\mu$ M นั้นสามารถยับยั้งการเกิด proliferation ของ 3T3-L1 preadipocytes ได้ ยิ่งไปกว่านั้น ยังพบว่าระดับ mRNA ของ peroxisome proliferation-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), CCATT enhance binding protein alpha (C/EBP $\alpha$ ) และ adipose fatty acid binding protein (aP2) มีน้อยลงเมื่อ 3T3-L1 preadipocytes ได้รับ CLA โดยเทียบจากกลุ่มควบคุม (110)

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของ CLA ที่มีต่อ adipocyte differentiation และ gene expression นั้น Choi Y และคณะ ได้ทำการศึกษาผลของ trans-10, cis-12 CLA ในขนาด 10-100  $\mu$ M ต่อ 3T3-L1 adipocytes พบว่าสามารถลด stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) gene expression โดยไม่มีผลต่อ PPAR $\gamma_2$ , C/EBP $\alpha$ , aP2, SCD-2 หรือ fatty acid synthase (FAS) gene expression (111) ซึ่ง SCD-1 หรือ  $\Delta^9$ -desaturase นี้เป็นเอนไซม์หลักที่มีหน้าที่ในการเปลี่ยนกรดไขมันอิ่มตัวให้เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัว (monounsaturated fatty acid: MUFA) ในเนื้อเยื่อไขมันและ membrane phospholipids เช่น เปลี่ยน palmitate (16:0) และ stearic acid (18:0) เป็น palmitoleic acid (16:1) และ oleic acid (18:1) ตามลำดับ ซึ่งจำเป็นในการสังเคราะห์และการเก็บสะสม triglyceride ส่วนผลการศึกษาของ Brown JM และคณะ พบว่าให้ผลที่คล้ายกัน แม้ว่า differentiating human preadipocytes จะได้รับ trans-10, cis-12 CLA หรือ cis-9, trans-11 CLA ในระยะสั้นหรือระยะยาว ต่างไม่มีผลต่อระดับ PPAR $\gamma$  หรือ C/EBP $\alpha$  แต่ trans-10, cis-12 CLA นั้นมีผลทำให้อัตราส่วนระหว่าง saturated fatty acid (SFA) ต่อ MUFA เพิ่มขึ้น (112) ซึ่งหมายถึง trans-10, cis-12 CLA นั้นไปลดการสังเคราะห์ MUFA โดยไม่มี

ผลยับยั้ง adipocytes differentiation นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาอื่นที่พบว่า trans-10, cis-12 CLA ทำให้ 3T3-L1 adipocyte differentiation ลดลง โดยเนื่องมาจากมีการทำงานของ PPAR $\gamma$  ลดลง ซึ่ง PPAR $\gamma$  นี้เป็นตัวที่มีผลในการเหนี่ยวนำให้เกิด adipocyte differentiation (113-114)

Kang K และคณะ ได้ทดลองผลของ CLA โดยเปรียบเทียบระหว่าง male wild-type mice (SCD1+/+) กับ male SCD1-null mice (SCD1-/-) อายุ 7 สัปดาห์ ซึ่งได้รับ อาหารที่มีไขมันสูงร่วมกับ 0.2% trans-10, cis-12 CLA เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าทั้งสองกลุ่ม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว แต่มี epididymal fat และ retroperitoneal fat ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาที่ epididymal adipose tissue พบว่า trans-10, cis-12 CLA ไม่มีผลต่อ SCD1 mRNA expression ในทั้งสองกลุ่มการทดลอง แต่มี fatty acid synthase (FAS) และ uncoupling protein-2 (UCP-2) mRNA เพิ่มขึ้น (115) ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10: ผลของ trans-10, cis-12 CLA ต่อ mRNA expression ในเนื้อเยื่อไขมัน เมื่อ Wild-type (WT, SCD1+/+) และ Knock out (KO, SCD1-/-) mice ได้รับอาหารควบคุมหรือ 0.2% trans-10, cis-12 CLA เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (115) Stearoyl-CoA desaturase (SCD); peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ); adipocyte lipid binding protein (aP2); fatty acid synthase (FAS); uncoupling protein (UCP); และ glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH).

ดังนั้นการที่มี UCP-2 gene เพิ่มขึ้นใน adipose tissue แสดงว่า trans-10, cis-12 CLA มีส่วนทำให้มวลไขมันในร่างกายลดลง และมีการเผาผลาญพลังงานในร่างกายเพิ่มขึ้น ส่วน FAS gene ตามปกติจะถูกเหนี่ยวนำด้วย glucose หรือ insulin และถูกยับยั้งด้วย polyunsaturated



fatty acid (PUFA) หรือ leptin ดังนั้นจากการทดลองที่ได้นี้ แสดงให้เห็นว่า trans-10, cis-12 CLA มีส่วนทำให้ระดับ insulin ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และ/หรือมีระดับ leptin ลดต่ำลง ส่งผลโดยรวมให้ลดน้ำหนักไขมันในร่างกายลงได้ ทั้งนี้ยังมีการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ stromal vascular cell จากเนื้อเยื่อไขมันของมนุษย์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า trans-10, cis-12 CLA นั้นทำให้ triglyceride ลดลงได้ ผลนี้แสดงให้เห็นถึงการยับยั้งการเกิด lipogenesis ในขณะที่ cis-9, trans-11 CLA นั้นมีผลทำให้ triglyceride เพิ่มขึ้น (116-117) นอกจากนี้มีผู้รายงานว่ CLA สามารถลดการสร้าง adipogenic fatty acid เช่น linoleic acid, arachidonic acid และ eicosanoid metabolites ดังนั้น CLA อาจจะมีผลลด prostaglandins และ leukotrienes ซึ่งควบคุม cell growth, differentiation และ metabolism (47)

Nakanishi T และคณะ (118) ได้ทำการทดลองใน Male Sea:ddY mice น้หนัก 35-40 กรัม โดยให้อาหารที่มี high linoleic acid (72.8%), CLA mixture,  $\gamma$ -linoleic acid พบว่า mice ที่กิน CLA ในขนาด 300  $\mu$ L/day เป็นเวลาสั้น ๆ (12 ชม.) จะมี prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในระยะยาว (4 สัปดาห์) กลับพบว่า  $PGE_2$  ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังเพิ่มการสะสมของไขมันและ triglyceride ในตับด้วย อธิบายได้ว่าการสร้าง  $PGE_2$  เพื่อ hepatoprotective activity นั้นเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทาน CLA ในช่วงแรก ๆ แต่เมื่อกินต่อไปเรื่อย ๆ การสร้าง  $PGE_2$  นั้นจะมีขีดจำกัดเนื่องจากมี arachidonic acid ลดลง และมีรายงานว่า mice ที่กิน CLA จะมีระดับ arachidonic acid ในตับลดลงแต่เมื่อกิน CLA ร่วมกับ  $\gamma$ -linoleic acid เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าระดับ  $PGE_2$  เพิ่มขึ้น รวมทั้งมีการสะสมของไขมันและ triglyceride ในตับลดลง ป้องกันการที่ CLA เหนี่ยวนำให้เกิดการสะสมของไขมันและ triglyceride ในตับได้ ซึ่งเมื่อกิน CLA ร่วมกับ linoleic acid ไม่พบผลการป้องกันนี้ นอกจากนี้ Belury MA (119) ยังได้พบว่า กลไกของ CLA ในการลด arachidonic acid-derived eicosanoids นั้นอธิบายได้ด้วย 3 ทฤษฎี คือ

- 1) CLA ไปแทนที่ arachidonic acid ใน phospholipid
- 2) CLA ลดการแสดงฤทธิ์ cyclooxygenase-1 และ 2
- 3) CLA และกลไกการออกฤทธิ์ของมันทำหน้าที่เหมือนเป็น antagonist ของ cyclooxygenase

ยิ่งไปกว่านั้น Kliewer S และคณะ ยังพบว่า prostaglandin  $D_2$  และ  $J_2$  มีผลในการควบคุมการเจริญของ murine 3T3-L1 preadipocytes และกระตุ้น PPAR $\gamma$  (120) ซึ่งควบคุม adipogenic gene aP2 และ lipoprotein lipase (121) อีกด้วย

## ความปลอดภัยของ CLA ในสัตว์ทดลองและเซลล์เพาะเลี้ยง

ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองและเซลล์เพาะเลี้ยงแสดงให้เห็นว่า CLA อาจมีประโยชน์ต่อสุขภาพ แต่มีรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ จากการศึกษาใน mice ที่ได้รับ CLA พบว่าการลดลงของมวลไขมันโดย adipocytes apoptosis เป็นสาเหตุของ insulin resistance และ marked hepatomegaly characteristic ของ lipodystrophy (64) การมีระดับ leptin ลดลงอาจอธิบายการเกิด insulin resistance ได้ เพราะการทำงานของ leptin จะทำให้ระดับ insulin ในกระแสเลือดเป็นปกติ และลดการสะสมของ fat ในตับ (64) ในการศึกษาอื่น ๆ พบว่ามีรายงานที่คล้ายคลึงกันถึงผลของ CLA ต่อน้ำหนักตับและไขมันที่เพิ่มขึ้นใน rats (55, 56) รวมทั้งการเกิด insulin resistance (56, 81) ด้วย

## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA จากการศึกษาในมนุษย์

จากการรวบรวมข้อมูลทางวิชาการที่ทำการศึกษาในมนุษย์ พบว่าข้อมูลที่ทำการทดลองนั้นยังมีข้อจำกัดทั้งในด้านของการออกแบบการทดลองและวิธีการประเมินค่าต่าง ๆ ซึ่งแต่ละการศึกษานั้นจะมีแง่มุมที่ต้องการต่างกันไป ตัวอย่างเช่น Larsen TM และคณะ (51) ได้ทำการรวบรวมข้อมูลการศึกษาในปี 2003 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blinded, placebo-controlled studies จำนวน 13 การศึกษา โดยได้รวบรวมไว้ดังตารางที่ 5 พบว่า ใน 13 การศึกษานี้ไม่แสดงผลของการรับประทานอาหารเสริม CLA ที่มีต่อน้ำหนักตัวเลย และพบว่ามี 10 การศึกษา ที่มีการประเมินผลของมวลไขมัน โดยมีเพียง 3 การศึกษาเท่านั้นที่มีมวลไขมัน ลดลง และมีการศึกษาที่ประเมินผลต่อ fat-free mass (FFM) 7 การศึกษา ซึ่งพบว่ามีเพียง 1 การศึกษาเท่านั้นที่มี body FFM เพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดย FFM นั้นเป็นตัวที่แสดงถึงมวลกายที่ปราศจากไขมัน นอกจากนี้ในบางการศึกษายังมีการรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol และปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจด้วย

ตารางที่ 5: ผลการรวบรวมข้อมูลการศึกษาผลของ CLA ในมนุษย์ในปี 2003

Study Subjects (Women/Men)	Intervention Period and Dose	CLA Composition and Provider	Placebo Supplementation	Author-Conclusion	Blood Lipids or Other <sup>a</sup>	Comments
17 Subjects (17/0) BMI ~22	64 Days 9.9 g/day	65% CLA t10,c12, 22.6%: c9,t11, 17.6%; c11,t13, 23.6%; t8,c10, 16.6%; c9,t11+t10,t12, 7.7%; others: 11.9%; Tonalin™, Pharmnutrients, Inc	Sunflower oil (75% linoleic acid)	No effect on BW, FFM, or FM.	No change in lipids.	FM determined by bioimpedance and DXA.
20 Subjects (10/10) BMI ~23	12 Weeks 1.8 g/day	60% CLA t10,c12, ~50%; Natural ASA	Hydrogel (1.8 g/day)	No effect on BW. Decrease in FM.	NA	FM determined by NIR. FFM NA.
53 Subjects (26/27) BMI ~25	12 Weeks 4.2 g/day	75.9% CLA t10,c12, ~50%; c9,t11, ~50%; others: Minor Natural ASA	Olive oil (4.2 g/day)	No effect on BW. Decrease in FM.	No change in lipids or glucose.	FM determined by skin fold thickness. FFM NA.
22 Subjects (10/14) BMI ~23	8 Weeks 0.7-1.4 g/day	69% CLA t10,c12, 51%; c9,t11, 49% CLA 70; TrofoCell	Soybean oil	No effect on BW or FM.	Increase in HDL.	FM determined by skin fold thickness. FFM NA.
52 Subjects (35/17) BMI ~29	12 Weeks 1.7-6.8 g/day	75% CLA t10,c12, ~50%; c9,t11, ~50%; Tonalin™, Natural ASA	Olive oil (9 g/day)	No effect on BW or FFM. Decrease in FM (CLA groups compared with placebo).	No change in lipids.	FM and FFM determined by DXA.
24 Subjects (0/24) BMI ~32	4 Weeks 4.2 g/day	75% CLA t10,c12, ~97.0%; c9,t11, 36.9% CLA 80; Natural ASA	Olive oil (4.2 g/day)	No effect on BW. Decrease in sagittal abdominal diameter.	No change in lipids or glucose.	FM and FFM NA.
60 Subjects (0/60) BMI ~30	12 Weeks 3.4 g/day	J) Isomer mixture, 80%; CLA t10,c12, 95%; c9,t11, 35.4%; 2) t10,c12 preparation, 75% CLA t10,c12, 76.5%; c9,t11, 2.9%; Natural ASA	NA	No effect on BW, FM, or FFM.	Isomer mixture decreased HDL, t10,c12 decreased HDL, increased glucose and CRP, and decreased insulin sensitivity.	FM and FFM determined by bioimpedance.
60 Subjects (NA) BMI ~30	12 Weeks 3.4 g/day	75% CLA, Composition, NA; Tonalin™, Natural ASA	Olive oil (4.5 g/day)	No effect on BW, FM, or LRM.	No change in lipids.	FM and FFM determined by bioimpedance.
23 Subjects (NA) 6 g/day	28 Days	65% CLA Composition - Reference (75); Tonalin™, Pharmnutrients	Olive oil (9 g/day)	No effect on BW, FM, or FFM.	NA	Exercise study. FM and FFM determined by DXA.
51 Subjects (23/28) BMI ~23	8 Weeks 3.0 g/day	J) 67% CLA, 50:50 mix; c9,t11, 50%; t10,c12, 50%; 2) 59% CLA, 80:20 mix; c9,t11, 80%; t10,c12, 20%; Lodens Crokhan B.V.	Linoleic acid (3 g/day)	No effect on BW.	50:50 Mix reduced fasting TG, 80:20 Mix reduced VLDL. No change in glucose.	FM and FFM NA.
21 Subjects (NA) 8 g/day	8 Weeks	76% CLA t10,c12, 99%; c9,t11, 37%; Pharmnutrients	Safllower oil (8 g/day)	No effect on BW.	Increase in fasting glucose.	FM and FFM NA.
80 Subjects (NA) BW = 94 kg	6 Months 2.7 g/day	NA	NA	No effect on BW, FM, or FFM.	No change in glucose.	Weight loss study. FM and FFM determined by underwater weighing.
56 Subjects (26/28) 25 < BMI < 30	13 Weeks 1.8 or 3.6 g/day	CLA 75% TG; Tonalin™, Natural ASA, Hovdebygd	Oleic oil (1.8 or 3.6 g/day)	Increased regain of FFM. No effect on FM, BW, or % BW regain.	No change in glucose, insulin, or TG.	Weight loss/regain study. FM and FFM determined by hydrodensitometry and deuterium dilution.

BMI, body mass index; BW, body weight; c9,t11, c9-t11; c11,t13, CLA, conjugated linoleic acid; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FFM, fat-free mass; FM, fat mass; NA - not available; NIR, near-infrared technique; t10,c12, t10-c12; t8,c10, t8-c10; TG, triglycerides.

<sup>a</sup> Significance level for difference between CLA and placebo groups set at  $P < 0.05$ .

### ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย

ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนร่างกาย พบว่า มีการศึกษาที่แสดงผลของ CLA ในการลดมวลไขมันของร่างกาย ซึ่งทำการศึกษาในวัยรุ่นทั้งหญิงและชายที่ไม่อ้วนโดยได้รับ CLA ในขนาด 0.7-1.4 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 4-8 สัปดาห์ ผลคือ สามารถลดไขมันและมวลไขมันในร่างกายลงได้ (122) นอกจากนี้ยังมีการทดลองในคนที่มีน้ำหนักเกินและอ้วนโดยให้รับประทาน mixed CLA isomers ในขนาด 1.7-6.8 กรัมต่อวัน (1.7, 3.4, 5.1, 6.8 กรัมต่อวัน) นาน 12 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีกลุ่มไหนที่มีน้ำหนักตัวหรือ BMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าสามารถลดมวลไขมันในร่างกายลงได้ และกลุ่มที่รับประทาน CLA 6.8 กรัมต่อวัน นั้นมีผลในการเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมันได้ แต่กลุ่มนี้มีการออกกำลังกายร่วมด้วยในระหว่างการทดลอง (123) อีกการทดลองหนึ่งได้ทำในคนที่ออกกำลังกายเป็นประจำและมีสุขภาพดี โดยให้ออกกำลังกายสัปดาห์ละ 3 ครั้ง แต่ละครั้งนาน 90 นาที และให้ได้รับ mixed CLA 1.8 กรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดไขมันในร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว (124) ดังนั้นการออกกำลังกายอาจมีส่วนเสริมผลของ CLA ในการลดมวลไขมันลงและเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมันได้ แต่จากการทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่มี BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> ซึ่งได้รับ CLA ในรูปไตรกลีเซอไรด์และกรดไขมันอิสระ 3.6 กรัมต่อวัน นาน 1 ปี พบว่า CLA ทั้งสองรูปแบบสามารถลดมวลไขมันในร่างกายได้ และยังพบว่า CLA ในรูปกรดไขมันอิสระมีผลเพิ่มมวลกายที่ปราศจากไขมันโดยไม่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหารและออกกำลังกาย (125)

ในทางตรงกันข้าม พบว่ามีรายงานการศึกษาในผู้หญิงอายุ 20-41 ปี จำนวน 17 คน ให้ได้รับ mixed CLA isomers 3.0 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 94 วัน พบว่า ผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนร่างกายหรือการใช้พลังงานไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ CLA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทดสอบผลต่อการเปลี่ยนแปลงกรดไขมันและ glycerol โดยให้ได้รับ CLA 3.9 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีผลต่ออัตราการสลายไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (126) และจากการทดลองให้อาสาสมัครรับประทานอาหารเสริม CLA ในขนาด 3.0-3.4 กรัมต่อวัน นาน 12-18 สัปดาห์ พบว่าไม่มีผลต่อมวลไขมัน มวลกายที่ปราศจากไขมัน น้ำหนักตัว รวมทั้งปริมาณไขมันในกระแสเลือดด้วย (127) ส่วนการศึกษาในอาสาสมัครที่รับประทาน CLA ในขนาด 6 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 28 วัน พบว่า มีผลเปลี่ยนแปลง total body mass, fat-free mass, fat mass อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (128) นอกจากนี้ยังพบการศึกษาในคนที่มี BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> และมีสุขภาพดี อายุ 35-65 ปี พบว่า เมื่อรับประทาน CLA 1.5-3.0 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีผลทำให้น้ำหนักตัว BMI มวลไขมันลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (129) และเมื่อให้รับประทาน CLA

3.4 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี พบว่ามีน้ำหนักตัวหรือน้ำหนักไขมันที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งรายงานอันไม่พึงประสงค์และผลของ insulin resistance ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (130)

Mensink RP (131) ได้รวบรวมผลการศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร CLA ในมนุษย์ พบว่าการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร CLA ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักมากนัก และยังพบว่า t10, c12-CLA isomer นั้นมีผลข้างเคียงต่อ metabolic syndrome ยิ่งไปกว่านั้น การบริโภค CLA ในปริมาณสูง (>3 กรัมทุกวัน) แม้จะสามารถแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ CLA ได้ แต่ปริมาณนี้ไม่มีบทบาทในการป้องกัน metabolic syndrome

### ผลของ CLA ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน

ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol และ triglyceride พบว่ามีข้อมูลการศึกษาในสัตว์หลายสปีชีส์ พบว่า เมื่อรับประทาน CLA จะมีผลลดระดับ cholesterol ลงได้ (82-83, 65) แต่จากการทดลองในมนุษย์หลายการทดลองพบว่า CLA มีผลในการลดระดับ cholesterol อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (127-128, 132-133) และไม่มีผลต่อระดับ triglyceride อีกด้วย (123, 127, 133)

จากรายงานผลการศึกษาในคนที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน เมื่อรับประทาน mixed CLA ในขนาด 4.2 กรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดการสะสมไขมันที่บริเวณช่องท้องได้ (132) นอกจากนี้ยังพบว่า mixed CLA มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ leptin ในกระแสเลือด ซึ่งอาจจะสะท้อนให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องกับการลดลงของมวลไขมัน อย่างไรก็ตาม leptin นั้นอาจจะสัมพันธ์กับการลดไขมันที่ subcutaneous มากกว่าที่ intraabdominal (134) โดยผลของ CLA ในการลดการสะสมของไขมันนั้น อธิบายด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับอินซูลิน เนื่องจากการไปกระตุ้น sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1) dependent lipogenic pathway ทำให้ลดการสะสมไขมันในตับลงได้ (51, 129, 135)

## ความปลอดภัยของ CLA ในมนุษย์

จากข้อมูลการศึกษา พบว่าการได้รับ CLA ในขนาด 3.4 กรัมต่อวัน ถือว่าขนาดที่ปลอดภัยในคนสุขภาพดี (126) ส่วนการใช้ CLA ในผู้ป่วยเบาหวานนั้น Belury MA (89) ได้ทดลองผลของ CLA ในคนที่เป็นโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CLA ขนาด 6 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีระดับ fasting blood glucose ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อระดับ fasting insulin (89, 136) นอกจากนี้ในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ได้รับ CLA ในขนาด 3.0-4.2 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 64-84 วัน ไม่พบว่ามีผลใด ๆ ต่อระดับ insulin และ glucose เลย (137-138) แต่เมื่อทำการศึกษาในชายอ้วนลงพุง โดยให้รับประทาน CLA 4.2 กรัมต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ พบว่าผลต่อระดับ insulin ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (132) แต่จากการศึกษาของ Risérus U และคณะ ที่ประเมินถึง insulin sensitivity โดยให้ผู้ชายที่มีสัญญาณของ metabolic syndrome รับประทานอาหารเสริม CLA ซึ่งเป็น purified 75% t10, c12-CLA ในขนาด 3.4 กรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ พบว่ามีผลลด insulin sensitivity อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพิ่ม fasting plasma glucose และ C-reactive protein (CRP) ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (139-141) โดย CRP นี้เป็นตัวที่บ่งบอกถึงการเกิดการอักเสบและใช้เป็นตัวที่แสดงถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับ mixed CLA isomers นั้นไม่พบผลนี้ (139)

อย่างไรก็ดี Tricon S และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ cis-9, trans-11 CLA ในผู้ชายสุขภาพดี อายุ 34-60 ปี มีค่า BMI 18-32 kg/m<sup>2</sup> โดยใช้เวลานาน 6 สัปดาห์ พบว่า cis-9, trans-11 CLA มีผลต่อน้ำหนักตัว ระดับ CRP, insulin, glucose, TG, TC, LDL-C และ HDL-C อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า ผลิตภัณฑ์ที่มี cis-9, trans-11 CLA มีผลต่อการเกิด LDL-oxidation อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย จึงไม่มีผลในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (142) แต่เมื่อศึกษาในชายอ้วนลงพุงที่มีค่า BMI 27-35 kg/m<sup>2</sup> กลับพบว่า CLA ที่อยู่ในรูป purified cis-9, trans-11 isomer นั้นมีผลเพิ่ม insulin resistance และ lipid peroxidation โดยไม่มีความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของร่างกาย (143)

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าการรับประทานอาหารเสริม CLA ในมนุษย์แสดงให้เห็นว่ามีระดับ 8-iso-PGF<sub>2</sub>α (F2-isoprostanes) และ 15-keto-dihydro-PGF<sub>2</sub>α ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ซึ่งทั้งสอง PGF<sub>2</sub>α นี้ เป็นตัวที่บ่งบอกถึง nonenzymatic และ enzymatic lipid oxidation และ oxidation stress (140, 143-144)

ในกรณีที่ทำการศึกษากับสัตว์ทดลองและพบว่า CLA สามารถทำให้เกิด liver hypertrophy ได้นั้น (64, 91) เมื่อศึกษาในมนุษย์ก็พบว่า CLA ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงเกี่ยวกับตับ ตัวอย่างเช่น Berven G และคณะ พบว่าการได้รับ CLA ในขนาด 3 กรัมต่อวัน นาน 18 สัปดาห์ ไม่ทำให้การทำงานของตับแย่ลง (127) ส่วน Gaullier JM และคณะ ได้ทำการทดลองในคนที่มีน้ำหนักเกิน เป็นเวลา 12 เดือน โดยได้รับ CLA ในรูปไตรกลีเซอไรด์และรูปกรดไขมันอิสระ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CLA นี้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ glucose, insulin, liver function test อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า CLA จะช่วยลดไขมันในร่างกายได้ แต่ผลของน้ำหนักตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (145)

เมื่อพิจารณาอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการรับประทานอาหารเสริม CLA พบว่ายังมีข้อจำกัด ซึ่งส่วนใหญ่มักเริ่มต้นมาจากระบบทางเดินอาหาร (123, 127)

### ตัวอย่างการศึกษาประสิทธิภาพของ CLA ในมนุษย์

Whigham LD และคณะ (146) ทดลองแบบ randomized, double-blinded, placebo-controlled ในคนที่มีสุขภาพดี มีค่า BMI 27-35 kg/m<sup>2</sup> อายุ 18-50 ปี จำนวน 64 คน โดยให้ได้รับ 6 g/d mixed CLA isomers และใช้ high oleic acid เป็น placebo ซึ่งการทดลองนี้ใช้เวลา 1 ปี แบ่งเป็น 3 ระยะ โดยช่วง 12 สัปดาห์แรก ให้ได้รับอาหารที่ให้พลังงานต่ำ (13 kcal/kg) เพื่อช่วยในการลดน้ำหนัก ซึ่งจะให้จนครบ 12 สัปดาห์หรือจนกว่าจะมีน้ำหนักลดลง 10-20% ระยะที่ 2 เป็นช่วงสัปดาห์ที่ 12-28 ผู้เข้าร่วมการทดลองจะรับประทานอาหาร 25-30 kcal/kg และระยะที่ 3 (5 เดือน) ให้ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคนได้รับ 6 g/d CLA เพื่อทดสอบความปลอดภัยในระยะยาว ผลการทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนร่างกายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ระดับ glucose และ insulin ของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาที่เอนไซม์ตับ พบว่าทั้งสองกลุ่มให้ผลในการเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกัน

Riserus U และคณะ (139) ทำการทดลองแบบ randomized double-blind controlled ในผู้ชายที่เป็น metabolic syndrome (abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension) มีค่า BMI 27-39 kg/m<sup>2</sup> อายุ 35-65 ปี จำนวน 60 คน โดยสุ่มให้ได้รับ CLA mixture, purified trans-10, cis-12 CLA 3.4 g/d หรือ placebo เป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อทำการวัด insulin sensitivity ด้วย euglycemic clamp ก่อนและหลังได้รับสารอาหาร พบว่า trans-

10, cis-12 CLA มีผลในการลด insulin sensitivity เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo แต่ CLA mixture ไม่ส่งผลดังกล่าว ยิ่งไปกว่านั้น trans-10, cis-12 CLA ยังเพิ่มระดับของ fasting glucose อีกด้วย ส่วนผลต่อระดับ cholesterol พบว่าทั้ง CLA mixture และ trans-10, cis-12 CLA มีผลลด HDL-C, เพิ่ม makers ของ oxidative stress (urinary F2-isoprostanes) หลายเท่าเมื่อเทียบกับ placebo นอกจากนี้ยังพบว่า trans-10, cis-12 CLA สามารถเพิ่มระดับ inflammatory makers C-reactive protein (CRP) ในกระแสเลือดขึ้นเป็น 2 เท่า และที่น่าสนใจคือ การเพิ่ม insulin resistance นั้นแปรผันตามการเพิ่มของ oxidative stress แต่ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มของ CRP

จากการทดลองนี้จึงมีความสนใจว่า ผลข้างเคียงของ trans-10, cis-12 CLA ต่อ insulin sensitivity อาจเป็นสิ่งที่เฉพาะเจาะจงต่อ isomer นี้เท่านั้น จึงได้มีการทดลองโดยใช้ purified cis-9, trans-11 CLA ซึ่งออกแบบการทดลองและมีจำนวนประชากรคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind controlled study ในผู้ชายอ้วนลงพุงและมีภาวะ insulin resistance พบว่า cis-9, trans-11 CLA ก็มีผลในการลด insulin sensitivity เมื่อเทียบกับ placebo เช่นกัน ดังนั้น Riserus U และคณะ จึงสรุปว่า CLA isomers ส่งผลเสียต่อ insulin sensitivity ในผู้ที่มีภาวะ insulin resistance และผู้ที่เป็นเบาหวาน (139)

Malpuech-Brugère C และคณะ (129) ทำการศึกษาถึงผลของ CLA ที่มีต่อมวลไขมันในร่างกายในคนที่มีน้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐาน โดยทำการทดลองแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในอาสาสมัครสุขภาพดี มี BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> อายุระหว่าง 35-65 ปี จำนวน 90 คน เป็นชาย 45 คน และหญิง 45 คน ซึ่งแบ่งการทดลองเป็น 2 ช่วง คือ ใน 6 สัปดาห์แรก กำหนดให้ อาสาสมัครทุกคนดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของ high oleic sunflower oil 3 g/d (placebo) จากนั้นแบ่งอาสาสมัครเป็น 5 กลุ่ม ให้ได้รับเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของ high oleic sunflower oil 3 g/d, purified c9t11-CLA 1.5 g/d + high oleic sunflower oil 1.5 g/d, purified c9t11-CLA 3 g/d, purified t10c12-CLA 1.5 g/d + high oleic sunflower oil 1.5 g/d และ purified t10c12-CLA 3 g/d เป็นเวลาอีก 8 สัปดาห์ โดย CLA ที่ใช้อยู่ในรูปของ triglyceride และในระหว่างที่ทำการทดลองนี้ ได้มีการจับบันทึกความเจ็บป่วยหรืออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นด้วย ซึ่งผลการทดลองพบว่า ทุกกลุ่มมีน้ำหนักตัว ค่า BMI, fat mass, body fat mass และ lean body mass ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



## ข้อจำกัดของการศึกษา

ตัวแปรที่มีผลในการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA นั้น เกี่ยวข้องกับลักษณะของผู้เข้าร่วมการทดลอง (เช่น เพศ อายุ ระดับความอ้วน) ความเป็นอยู่ รูปแบบอาหารที่ได้รับ กิจกรรมที่ทำ ขนาดและระยะเวลาที่ได้รับ CLA รวมทั้งขีดจำกัดของเครื่องมือที่ใช้วิเคราะห์

หลายการศึกษาใช้ mixed CLA isomers ในการทดลองซึ่งให้ผลตรงข้ามกับการแยกใช้แต่ละ isomer และการใช้ mixed CLA isomers นี้ยังยากที่จะอธิบายผลหรือกลไกของ CLA โดยที่ไม่รู้ว่า isomer ไหนก่อให้เกิดผลนั้น ๆ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญเพราะ isomer ที่ต่างกัน ส่งผลต่อการทำงานและกลไกที่เกิดขึ้นต่อเนื่องและอวัยวะที่เฉพาะเจาะจง ดังตัวอย่างเช่น cis-9, trans-11 CLA isomer เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติในการต้านมะเร็ง ส่วน trans-10, cis-12 CLA isomer เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญไขมันและการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนร่างกาย (147)

## สรุปผลการรวบรวมข้อมูล

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองและเซลล์เพาะเลี้ยงจำนวนมากได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ isomer ที่เฉพาะเจาะจงของ CLA ในการป้องกันหรือลดความอ้วน จึงทำให้มีผู้สนใจนำ CLA มาใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับมนุษย์ ซึ่งในปัจจุบันนี้เราได้ทราบถึงประสิทธิภาพของ CLA ที่มีต่อ adipogenesis และ lipid metabolism ในสัตว์ โดยผลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับ isomer ขนาดที่ใช้ ระยะเวลาที่ได้รับ รวมทั้งสายพันธุ์ของสัตว์ที่นำมาทดลองด้วย ทั้งนี้ isomer ของ CLA ที่มีผลในการลดความอ้วนในสัตว์ และใน preadipocyte ซึ่งได้มาจากทั้งสัตว์ทดลองและมนุษย์ คือ trans-10, cis-12 CLA

ส่วนผลของ CLA ในมนุษย์ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดและไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเฉพาะเจาะจงกับแต่ละ isomer ในระยะเวลาที่นานพอ ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำในการรับรองผลในการลดน้ำหนักตัวของ CLA ที่มีต่อมนุษย์ อาจเป็นไปได้ที่สามารถลดไขมันในร่างกายได้เล็กน้อยเมื่อรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร CLA แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานยืนยันในการช่วยปรับ metabolic profile ในทางตรงกันข้ามมีรายงานการศึกษาออกมาพบว่า CLA ทำให้ HDL-C ลดลง เพิ่ม lipid peroxidation แต่ยังไม่ทราบผลในระยะยาว ยิ่งไปกว่านั้น CLA อาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงซึ่งประกอบไปด้วย lipodystrophy, insulin resistance และลดการสร้างไขมันในน้ำนม (148-149) จึงไม่เหมาะในการใช้กับหญิงที่ต้องให้นมบุตร และเมื่อมีการ

เปรียบเทียบการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ พบว่า ขนาดของ CLA ที่ใช้ในมนุษย์ต่ำกว่าที่ใช้ในสัตว์ทดลองมาก เช่น จากการศึกษาใน growing rats ที่หนัก 300 g พบว่าเมื่อได้รับ 0.5 % mixed CLA isomer ขนาด 15 g/d (จะเทียบเท่าประมาณ 75 mg CLA/d หรือ 250 mg/kg) เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์ สามารถลดไขมันในร่างกายได้ ในทางตรงกันข้ามมีการศึกษาในมนุษย์จำนวนมาก โดยให้ 3 g/d mixed CLA isomer นาน 6-12 สัปดาห์ ซึ่งที่มีน้ำหนัก 70 kg จะคิดเป็นประมาณ 43 mg/kg ซึ่งน้อยกว่า 0.5% w/w CLA ที่ใช้ทดลองใน growing rats ถึง 6 เท่า (88) ดังนั้น ขนาดของ CLA ที่ใช้ศึกษาประสิทธิภาพของ CLA อาจไม่ใช่ขนาดที่เหมาะสมที่จะก่อให้เกิดประสิทธิผลตามต้องการ

จากที่กล่าวมาข้างต้น จึงควรที่จะต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CLA เพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการทำงานของ CLA แต่ละ isomer ที่เฉพาะเจาะจงในระดับโมเลกุล โดยทั้งนี้จะต้องมีการควบคุมการทดลองทั้งบุคคลที่เข้าร่วมการทดลอง ขนาดของ CLA ที่ได้รับ ระยะเวลาที่ทำการศึกษา รวมทั้งคำนึงถึงความปลอดภัยด้วย

ผลของ CLA ที่ได้จากการรวบรวมข้อมูลนี้แต่ละการศึกษาแสดงให้เห็นเพียงแค่ช่วงเวลานั้น ๆ ซึ่งเมื่อหยุดรับประทานอาหารเสริม CLA แล้วอาจจะมีไขมันในร่างกายกลับมาเหมือนเดิมก่อนที่จะรับประทานอาหารเสริม CLA ได้ (150) แต่มีการศึกษาที่แสดงผลในระยะยาวจากการรับประทานอาหารเสริม CLA โดยมีน้ำหนักตัวลดลงและมีระดับ lean body mass ค่อนข้างคงที่ แสดงให้เห็นว่า CLA อาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการกลับมาที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอีกครั้ง ซึ่ง CLA ช่วยป้องกันการลดลงของ lean body mass ในระหว่างการลดน้ำหนัก จึงทำให้ basal metabolic rate อยู่ในระดับคงเดิม ซึ่งเป็นการลดโอกาสเสี่ยงที่จะทำให้น้ำหนักตัวกลับมาเพิ่มขึ้นอีก (151-153) ดังนั้นการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นเวลานาน จึงอาจจำเป็นถ้า CLA มีผลต่อการควบคุมความอ้วนเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ CLA ทั้งในสัตว์ทดลองหรือมนุษย์ในระยะยาว

อาหารพวก monounsaturated linoleic acid (MUFA) และ n-6 fatty acid เช่น linoleic acid อาจมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการลดความอ้วนของ CLA เปลี่ยนไป โดยให้ผลตรงกันข้ามได้ (123) ดังนั้นการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร CLA ร่วมกับอาหารที่มีไขมันต่ำอาจมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดความอ้วน ทั้งนี้ประสิทธิภาพของ CLA ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ประกอบกัน การที่จะหวังผลลดน้ำหนักจากอาหารเสริม CLA เพียงอย่างเดียวนั้นอาจไม่เพียงพอ หากแต่ผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักจะต้องควบคุมอาหารอย่างถูกวิธีและออกกำลังกายควบคู่ไปด้วย สร้างนิสัยการบริโภคอาหารอย่างพอเหมาะ เลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ถูกสุขลักษณะ

พร้อมกับบอกกำลังกายเป็นประจำสม่ำเสมอ ไม่หักโหมและถูกวิธี หากทำได้ดังที่กล่าวมาข้างต้น  
ปัญหาน้ำหนักตัวจะสามารถแก้ไขได้และไม่เสี่ยงต่อการกลับมาเป็นโรคอ้วนอีก

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. [http://www.pharm.chula.ac.th/physiopharm/2543\\_sem2/2/weight.html](http://www.pharm.chula.ac.th/physiopharm/2543_sem2/2/weight.html) [Accessed 2006 Aug 24]
3. World Health Organization expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Public Health. Lancet 2004; 363: 157–63.
4. Wang J, Thornton JC, Russell M, et al. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. Am J Clin Nutr 1994; 60: 23–8.
5. Steering Committee. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Melbourne: Int Diabetes Inst, 2000.
6. Molarius A, Sans S, Kuulasmaa K. Quality Assessment of Data on Waist and Hip Circumferences in the WHO MONICA Project. (1999).
7. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 1995; 311: 158–61.
8. NSW Department of Health. Recommendations for monitoring overweight and obesity in NSW. NSW Food and Nutrition Monitoring Project, 2000.
9. Duclos M, Pereira PM, Barat P, et al. Increased Cortisol Bioavailability, Abdominal Obesity, and the Metabolic Syndrome in Obese Women. Obes Res 2005; 13: 1157-66.
10. จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชณี เมฆมณี, บรรณารักษ์, เกสร์วิทยา. เล่ม 1. ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: นิเวศมิติการพิมพ์ (1996), 2546.
11. Fialova M. Food Intake Regulation. Fall 2004, BioE 452
12. Robert H. Obesity Mechanisms and Clinical Management. Lippincott Williams & Wilkins 2003: 128-141.

13. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Current Opinion in Clinical Nutr Metabolic Care* 2003; 6: 361–7.
14. Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 2004; 25: 473–504.
15. Olszewski PK, Wickwire K, Wirth MM, et al. Agouti-related protein: appetite or reward? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 994: 187–91.
16. Cheah M, Kam P. Obesity: basic science and medical aspects relevant to anaesthetists. *Anaesthesia* 2005; 60: 1009–21.
17. Zimanyi IA, Pelleymounter MA. The role of melanocortin peptides and receptors in regulation of energy balance. *Curr Pharmaceu Design* 2003; 9: 627–41.
18. Matteri RL. Overview of central targets for appetite regulation. *J Anim Sci* 2001; 79: E148–58.
19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM* 1996; 334: 292–5.
20. Bjorbaek C, Elmquist JK, Rubinstein M, et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998; 1; 619–25.
21. Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, automatic, and behavioral effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: S78–82.
22. Illingworth JA. Integration & Compartmentation of Metabolism; Lecture 4: Obesity. University of Leeds, Faculty of Biological Sciences. BIOC2120 Lectures 2006.
23. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, et al. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997; 18: 1275–8.
24. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 1992; 130: 3608–16.
25. Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, et al. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci* 1995; 109: 567–9.

26. The diabetes Control and Complication Trial Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988; 11: 567-73.
27. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Archives of Surgery* 2003; 138: 389–96.
28. Public Health Service National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on The Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults: The Evidence Report. NIH Publication September 1998: 12-28.
29. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
30. Ridker PM, Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391-418.
31. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2003; 4: 157–73.
32. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, et al. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Family Physician* 2001; 63: 2185–96.
33. Yanovski SZ, Yanovski JA. Drug therapy: obesity. *NEJM* 2002; 346: 591–602.
34. Yanovski SZ. Pharmacotherapy for Obesity-Promise and Uncertainty. *NEJM* 2005; 353: 2187-2189.
35. Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European J Pharmacol* 2002; 440; 109–17.
36. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82-5.
37. Padwal R, Majumdar S, Despres JP, et al. Metabolic Risk Factors, Drugs, and Obesity. *NEJM* 2006; 354: 974-975.

38. Tomkinson B, Lindsas AC. Tripeptidyl-peptidase II: A multi-purpose peptidase. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1933-7.
39. Nelson-Dooley L, Gehlert DR. Central nervous system biogenic amine targets for control of appetite and energy expenditure. *Endocrine* 2006 Feb; 29(1): 49-60.
40. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR* 1997; 46:1061-1066.
41. David Michaels. Regarding "Phenylpropanolamine and Hemorrhagic Stroke in the Hemorrhagic Stroke Project": Mercenary Epidemiology-Data Reanalysis and Reinterpretation for Sponsors With Financial Interest in the Outcome. *AEP* 2006; 16: 583-585.
42. Saltzman E, Hassoun M. Clinical Implications of Appetite Suppressants. *Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 1998; 17(4): 273-86.
43. Curzon G, Gibson EL. Pharmacological Treatment of Obesity. *American College of Neuropsychopharmacology*. 2000.
44. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *NEJM* 2005; 353: 2121-2134.
45. Van Gaal L, Rissanen AM, Scheen A, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-Year Experience From The RIO-Europe Study. *The Lancet* 2005; 365: 1389-97.
46. Wang Y, Jones P. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (suppl): 1153S-8S.
47. Evans M, Brown JM, McIntosh MK. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 508-16.
48. Grinari JM, Corl BA, Lacy SH, et al. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Delta (9)-desaturase. *J Nutr* 2000; 130: 2285-91

49. Chin SF, Liu W, Strokson JM, et al. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Comp Anal* 1992; 5:185-97
50. Lin H, Boylston TD, Chang MJ, et al. Survey of the conjugated linoleic acid contents in dairy products. *J Dairy Sci* 1995; 78: 2358-65
51. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J Lipid Res* 2003; 44: 2234-41
52. Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, et al. Intermediates and products of the biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 1966; 241: 1350-4
53. Ip C, Singh M, Thompson HJ, et al. Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res* 1994; 54: 1212-5
54. Houseknecht K, Heuvel J, Moya-Camarena S, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 678–82.
55. West DB, Delany JP, Camet PM, et al. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 1998; 275: R667–72.
56. DeLany JP, Blohm FY, Truett AA, et al. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* 1999; 276: R1172-9.
57. Azain M, Hausman D, Sisk M, et al. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. *J Nutr* 2000; 130: 1548–54.
58. Brown M, Evans M, McIntosh M. Linoleic acid partially restores the triglyceride content of conjugated linoleic acid-treated cultures of 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 381–7.



59. West DB, Blohm FY, Truett AA, et al. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr* 2000; 130: 2471–7.
60. Bhattacharya A, Rahman M, Sun D, et al. The Combination of Dietary Conjugated Linoleic Acid and Treadmill Exercise Lowers Gain in Body Fat Mass and Enhances Lean Body Mass in High Fat-Fed Male Balb/C Mice. *J Nutr* 2005; 135: 1124-30.
61. DeLany JP, West DB. Changes in body composition with conjugated linoleic acid. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 478S–93S.
62. Choi NJ, Kwon D, Suk Hoo Yun, et al. Selectively hydrogenated soybean oil with conjugated linoleic acid modifies body composition and plasma lipids in rats. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 411-7.
63. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, et al. Biological activities of conjugated fatty acids: conjugated eicosadienoic (conj. 20:2 $\Delta^{c11,t13/t12,c14}$ ), eicosatrienoic (conj. 20:3 $\Delta^{c8,t12,c14}$ ), and heneicosadienoic (conj. 21:2 $\Delta^{c12,t14/c13,t15}$ ) acids and other metabolites of conjugated linoleic acid. *BBA* 2005; 1687: 120-9.
64. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, et al. Conjugated Linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000; 49: 1534–42.
65. Gavino VC, Gavino G, Leblanc MJ, et al. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure cis-9, trans-11-octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr* 2000; 130: 27–9.
66. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, et al. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes* 2001; 50: 1149–57.
67. Muller H, Stangl G, Kirchgessner M. Energy balance of conjugated linoleic acid-treated pigs. *J Anim Physiol and Anim Nutr* 1999; 81: 150–6.

68. Buisson A, Ordiz F, Pillizzon M, et al. Conjugated linoleic acid does not impair fat regain but alters IGF-1 levels in weight-reduced rats. *Nutr Res* 2000; 20: 1591–601.
69. Poulos SP, Sisk MB, Hausman DB, et al. Pre- and postnatal dietary conjugated linoleic acid alters adipose development, body weight gain and body composition in Sprague-Dawley rats. *J Nutr* 2001; 131: 2722-31.
70. Sisk MB, Hausman DB, Martin RJ, et al. Dietary conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese Zucker rats. *J Nutr* 2001; 131: 1668-74.
71. Moya-Camarena S, Heuvel V, Belury M. Conjugated linoleic acid activates peroxisome proliferators-activated receptor and subtypes but does not induce hepatic peroxisome proliferation in Sprague-Dawley rats. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; 1436: 331–42.
72. Sergiel J, Chardigny J, Sebedio J, et al. Beta-oxidation of conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in rats. *Lipids* 2001; 36: 1327–9.
73. Deckere E, Amelvoort J, McNeill G, et al. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in the hamster. *Brit J Nutr* 1999; 82: 309–17.
74. Evans M, Lin X, Odle J, et al. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid increases fatty acid oxidation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr* 2002; 132: 450–5.
75. DeDeckere EAM, Van Amelsoort JMM, McNeill GP, et al. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) isomers on lipid levels and peroxisome proliferation in the hamster. *Br J Nutr* 1999; 82: 309–17.
76. Macarulla MT, Fernández-Quintela A, Zabala A, et al. Effects of conjugated linoleic acid on liver composition and fatty acid oxidation are isomer-dependent in hamster. *Nutr* 2005; 21: 512-9.
77. Akahoshi A, Koba K, Enmoto R, et al. Combined Effects of Dietary Protein Type and Fat Level on the Body Fat-Reducing Activity of Conjugated Linoleic Acid (CLA) in Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69 (12): 2409-15.

78. Rahman SM, Wang YM, Han SY, et al. Effects of short-term administration of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in white and brown adipose tissues of starved/refed Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Food Res Int* 2001; 34: 515–20.
79. Stangl GI. High dietary levels of conjugated linoleic acid mixture alter hepatic glycerophospholipid class profile and cholesterol-carrying serum lipoproteins of rats. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 184–91.
80. Wilson TA, Nicolosi RJ, Chrysam M, et al. Conjugated linoleic acid reduces early atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res* 2000; 20: 1795–805.
81. Roche HM, Noone E, Sewter C, et al. Isomer-dependent Metabolic Effects of Conjugated Linoleic Acid: Insights from Molecular Markers Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c and LXR $\alpha$ . *Diabetes* 2002; 51: 2037-44.
82. Corino C, Mourot J, Magni S, et al. Influence of conjugated linoleic acid on growth, meat quality, lipogenesis, plasma leptin and physiological variables of lipid metabolism in rabbits. *J Anim Sci* 2002; 80 (4): 1020–8.
83. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994; 108: 19–25.
84. Pietras M, Barowicz T, Pieszka M. The effect of feeding sows conjugated linoleic acid (CLA) in late pregnancy on blood thyroid hormone and cholesterol levels in piglets. *J Anim Sci* 2002; 11 (4): 651–9.
85. Ostrowska E, Muralitharan M, Cross RF, et al. Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J Nutr* 1999; 129: 2037–42.
86. Thiel RL, Parrish FC Jr, Sparks JC, et al. Conjugated linoleic acid improves performance and body composition in swine. *J Anim Sci* 2001; 79: 1821–8.
87. Kloss R, Linscheid J, Johnson A, et al. Effects of conjugated linoleic acid supplementation on blood lipids and adiposity of rats fed diets rich in saturated versus unsaturated fat. *Pharmacol Res* 2005; 51: 503-7.

88. Nagao K, Wang YM, Inoue N, et al. The 10trans, 12cis Isomer of Conjugated Linoleic Acid Promotes Energy Metabolism in OLETF Rats. *Nutr* 2003; 19: 652-6.
89. Yanagita T, Wang Y, Nagao K, et al. Conjugated Linoleic Acid-Induced Fatty Liver Can Be Attenuated by Combination with Docosahexaenoic Acid in C57BL/6N Mice. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 9629-33.
90. Sugano M, Akahoshi A, Koba K, et al. Dietary manipulations of body fat reducing potential of conjugated linoleic acid in rats. *Biosci Biotech Biochem* 2001; 65: 2535-41.
91. O'Hagan S, Menzel A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1749-60.
92. Pariza MW. Conjugated linoleic acid may be useful in treating diabetes by controlling body fat and weight gain. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4:335-8.
93. Henriksen EJ, Teachey MK, Taylor ZC, et al. Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E98-105.
94. Belury MA, Heuvel V. Modulation of diabetes by conjugated linoleic acid. In *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*. American Oil Chemists' Society Press, Champaign, IL 1999; Chapter 32: 405-10.
95. Yamasaki M, Ikeda A, Oji M, et al. Modulation of Body Fat and Serum Leptin Levels by Dietary Conjugated Linoleic Acid in Sprague-Dawley Rats Fed Various Fat-Level Diets. *Nutr* 2003; 19: 30-5.
96. Park Y, Albright KJ, Pariza MW. Effects of conjugated linoleic acid on long term feeding in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 1273-9.
97. Ide T. Interaction of Fish Oil and Conjugated Linoleic Acid in Affecting Hepatic Activity of Lipogenic Enzymes and Gene Expression in Liver and Adipose Tissue. *Diabetes* 2005; 54: 412-23.
98. Poirier H, Rouuault C, Clément L, et al. Hyperinsulinaemia triggered by dietary conjugated linoleic acid is associated with a decrease in leptin and adiponectin

- plasma levels and pancreatic beta cell hyperplasia in the mouse. *Diabetologia* 2005; 48: 1059-65.
99. Roos B, Rucklidge G, Reid M, et al. Divergent mechanisms of cis9, trans11- and trans10, cis12- conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E Knockout mice: a proteomics approach. *FASEB* 2005; 10.
  100. Ohnuki K, Haramizu S, Ishihara K, et al. Increased energy metabolism and suppressed body fat accumulation in mice by a low concentration of conjugated linoleic acid. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65: 2200-4.
  101. Ohnuki K, Haramizu S, Oki Km, et al. A single oral administration of conjugated linoleic acid enhanced energy metabolism in mice. *Lipids* 2001; 36: 583.
  102. Ratheiser KM, Brillon DJ, Campbell RG, et al. Epinephrine produces prolonged elevation in metabolic rate in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1046.
  103. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277: E1.
  104. Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1017.
  105. Nelson-Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, et al. Novel Treatments for Obesity and Osteoporosis: Targeting Apoptotic Pathways in Adipocytes. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2215-25.
  106. Niesler C, Urso B, Prins J, et al. IGF-I inhibits apoptosis induced by serum withdrawal, but potentiates TNF-alpha induced apoptosis, in 3T3-L1 preadipocytes. *J Endocrinol* 2000; 167: 165-74.
  107. Hargrave KM, Meyer BJ, Li C, et al. Influence of Dietary Conjugated Linoleic Acid and Fat Source on Body Fat and Apoptosis in Mice. *Obes Res* 2004; 12: 1435-44.
  108. Takahashi Y, Kushiro M, Shinohara K, et al. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis and oxidation in mice fed conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1631: 265-73.

109. Satory D, Smith S. Conjugated linoleic acid inhibits proliferation but stimulates lipid filling of murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr* 1999; 129: 92-7.
110. Brodie A, Manning V, Ferguson K, et al. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre- and post-confluent 3T3-L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in pre-confluent cells. *J Nutr* 1999; 129: 602-6.
111. Choi Y, Kim Y, Han Y, et al. The trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-coA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr* 2000; 130: 1920-4.
112. Brown JM, Fabiyi O, Lea-Currie R, et al. Cis-12 Conjugated linoleic acid decreases triglyceride content by altering lipid metabolism, but not PPAR or C/EBP expression, in primary cultures of human (pre)adipocytes. *FASEB J* 2002; 16: 1015.
113. Granlund L, Juvet LK, Pedersen JI, et al. Trans10, cis12 conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPARgamma modulator. *J Lipid Res* 2003; 44: 1441-52.
114. Kang K, Liu W, Albright KJ, et al. Trans-10, cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 795-9.
115. Kang K, Miyazaki M, Ntambi JM, et al. Evidence that the anti-obesity effect of conjugated linoleic acid is independent of effects on stearoyl-CoA desaturase1 expression and enzyme activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 532-7.
116. Brown JM, Halvorsen YD, Lea-Currie YR, et al. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11, conjugated linoleic acid attenuates lipogenesis in primary cultures of stromal vascular cells from human adipose tissue. *J Nutr* 2001; 131: 2316-21.
117. Brown JM, Boysen MS, Jensen SS, et al. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR {gamma} signaling by CLA in human preadipocytes. *J Lipid Res* 2003; 44: 1287-300.

118. Nakanishi T, Oikawa D, Koutoku T, et al.  $\gamma$ - Linoleic Acid Prevents Conjugated Linoleic Acid-Induced Fatty Liver in Mice. *Nutr* 2004; 20: 390-3.
119. Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 505-31.
120. Kliewer S, Lenhard J, Willson I, et al. A Prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813–9.
121. Clarke S, Thuillier P, Baille R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: a family of lipid-activated transcription factors. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 566–71.
122. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 585-94.
123. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130: 2943-8.
124. Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. *J Int Med Res* 2001; 29: 392-6.
125. Gaullier JM, Halse J, Høye K, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1118-25.
126. Rainer L, Heiss CJ. Conjugated Linoleic Acid: Health Implications and Effects on Body Composition. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 963-8.
127. Berven G, Bye A, Hals O, et al. Safety of conjugated linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers. *European J Lipid Sci Technol* 2000; 102: 455–62.
128. Kreider RB, Ferreira MP, Greenwood M, et al. Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. *J Strength Cond Res* 2002; 16 (3): 325-34.

129. Malpuech-Brugère C, Wilhelmine P, Ronald P, et al. Effects of Two Conjugated Linoleic Acid Isomers on Body Fat Mass in Overweight Humans. *Obes Res* 2004; 12: 591-8.
130. Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 606-12.
131. Mensink RP. Dairy products and the risk to develop type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Int Dairy J* 2006; 16: 1001-4.
132. Risérus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Int J Obes* 2001; 25: 1129–35.
133. Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-61.
134. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, et al. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005–15.
135. Terpstra AH, Javadi M, Beynen AC, et al. Dietary conjugated linoleic acids as free fatty acids and triacylglycerols similarly affect body composition and energy balance in mice. *J Nutr* 2003; 133: 3181–6.
136. Belury MA, Mahon A, Banni S. The Conjugated Linoleic Acid (CLA) Isomer, t10c12-CLA, Is Inversely Associated with Changes in Body Weight and Serum Leptin in Subject with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr* 2003; 133: 257S-60S.
137. Medina EA, Horn WF, Keim NL, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effect on circulating leptin concentrations and appetite. *Lipids* 2000; 35 (7): 783–8.
138. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans- metabolic effects. *Lipids* 2001; 36 (8): 773–81.



139. Risérus U, Arner P, Brismar K, et al. Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1516–21.
140. Risérus U, Basu S, Jovinge S, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002; 106: 1925–9.
141. Risérus U, Smedman A, Basu S, et al. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1146S-8S.
142. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, et al. Effects of dairy products naturally enriched with cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged me,. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 744-53.
143. Risérus U, Vessby B, Årnlöv J, et al. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 279-83.
144. Basu S, Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in humans. *FEBS Lett* 2000; 468: 33–6.
145. Gaullier JM, Berven G, Blankson H, et al. Clinical trial results support a preference for using CLA preparations enriched with two isomers rather than four isomers in human studies. *Lipids* 2002; 37: 1019-25.
146. Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, et al. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1701-9.
147. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progr Lipid Res* 2001; 40: 283-98.
148. Bee G. Dietary conjugated linoleic acid consumption during pregnancy and lactation influences growth and tissue composition in weaned pigs. *J Nutr* 2000; 130: 2981–9.
149. Masters N, McGuire MA, Beerman KA, et al. Maternal supplementation with CLA decreases milk fat in humans. *Lipids*.2002; 37: 133–8.

150. Borg P, Kukkonen-Harjula K, Fogelholm M, et al. Effects of walking or resistance training on weight loss maintenance in obese, middle-aged men: a randomized trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 676–83.
151. Gaullier JM, Halse J, Høye K, et al. Supplementation with Conjugated Linoleic Acid for 24 Months is Well Tolerated by and Reduces Body Fat Mass in Healthy, Overweight Humans. *J Nutr* 2005; 135: 778-84.
152. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, et al. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body-weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 840–7.
153. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, et al. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on appetite and food intake in overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1268–74.