Obesity in dermatology

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACTS:

PUVABANDITSIN P. OBESITY IN DERMATOLOGY. THAI J DERMATOL 2005; 21: 58-75.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Obesity has reached worldwide epidemic. The hazards of health from obesity involve many internal organs such as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular diseases, gall bladder diseases etc. All health professionals should be proactive in this field. Dermatologists who may the first who recognized the skin changes such as acanthosis nigricans, striae and hersutism. They should be able to provide the proper advise. This article reviews the recent knowledge in epidemiology, etiology and obesity-relate comorbidity both to general health and specifically to the skin. Diet, exercise, drugs and surgical treatments for obesity were also included.

Key words: Obesity, diabetes, insulin resistance

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน. โรคอ้วนในวิชาโรคผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2548;21: 58-75.

สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การระบาดของโรคอ้วนได้กระจายไปทั่วโลก โรคแทรกซ้อนจากโรคอ้วนพบได้ในหลายระบบ เช่น เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ ไขมันผิดปกติและโรคถุงน้ำดี ฯลฯ แพทย์ผิวหนังอาจเป็นผู้สังเกตเห็นรอยผื่นซึ่งบ่งชี้ถึงโรคอ้วน เช่น รอยดำ รอยแตกลาย การเปลี่ยนแปลงของขนและผิวหนังจากฮอร์โมนเอนโดเจน แพทย์ผิวหนังจึงควรมีความเข้าใจเรื่องโรคอ้วน เพื่อให้คำแนะนำได้ถูกต้อง บทความนี้ได้ทบทวนการระบาด สาเหตุของโรคอ้วนและโรคซึ่งพบแทรกซ้อนรวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง การรักษาด้วยการจำกัดอาหาร การออกกำลังกาย การใช้ยาเพื่อลดน้ำหนัก และการผ่าตัด

คำสำคัญ: โรคอ้วน, เบาหวาน, การดื้อยาอินซูลิน

โรคอ้วนกำลังระบาดทั่วโลก ในประเทศที่พัฒนา เช่น สหรัฐอเมริกาพบคนอ้วนสูงถึงหนึ่งในสามของประชากร และในระหว่างปี ค.ศ.1980 ถึง 2000 น้ำหนักเด็กสูงกว่าเกณฑ์เพิ่มขึ้น 3 เท่าตัว ในประเทศบราซิลพบคนอ้วนร้อยละ 32.8 และมากกว่าร้อยละ 50 ของประชากรของประเทศยุโรปตะวันออกเป็นโรคอ้วน ส่วนในประเทศซึ่งยากจนทวีปอัฟริกาพบร้อยละ 5 และในประเทศฝรั่งเศสพบคนอ้วนเพียงร้อยละ 7 ในเอเชียเช่นประเทศจีนพบร้อยละ 4.3-17.4 ปัญหาโรคอ้วนก็พบมากขึ้นในประเทศไทย แต่ยังไม่มีตัวเลขที่แน่นอน จากการสังเกตผู้ป่วยซึ่งมารักษาโรคผิวหนังในคลินิกโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบเด็กอ้วนเพิ่มขึ้น และถ้าตรวจผิวหนังอย่างละเอียดจะพบการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังจากโรคอ้วนร่วมด้วย เด็กอ้วนมักจะโตเป็นโรคอ้วนและการอ้วนในวัยเด็กยังเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น เช่น เบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด โรคถุงน้ำดี ฯลฯ และน้ำหนักตัวที่สูงในวัยเด็กยังทำให้กระดูกรับน้ำหนักมากขึ้นเกิดการบิดของกระดูกเท้าหรือข้อเข่า มีผลต่อการทรงตัว ความอ้วนซึ่งแตกต่างจากคนธรรมดายังมีผลทางด้านจิตใจ

หลายประเทศมีการเตือนภัยถึงอันตรายจากความอ้วน แม้แต่องค์การอนามัยโลกก็ได้ประชุมเพื่อหาสาเหตุของการระบาดของโรคอ้วน ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาโรคอ้วนกำลังเป็นภัยคุกคามของมนุษยชาติ นักวิจัยทั่วโลกกำลังศึกษาสาเหตุของโรคอย่างละเอียดและพบว่าโรคอ้วนมีสาเหตุซับซ้อนมาก จึงทำให้ยังไม่มีวิธีรักษาโรคอ้วนอย่างมีประสิทธิภาพ แพทย์ทุกสาขาควรจะต้องมีความรู้ความเข้าใจเรื่องโรคอ้วน เพราะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบต่อมไร้ท่อคงมีไม่พอที่จะดูแลโรคอ้วนซึ่งระบาดเพิ่มขึ้น และโรคอ้วนยังทำให้เกิด

ภาวะแทรกซ้อนเกิดโรคอื่นได้ ในเกือบทุกสาขาวิชา สำหรับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนังสามารถเห็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังได้ก่อนจึงช่วยเตือนภัยได้ก่อนแพทย์สาขาอื่น แพทย์ผิวหนังควรแนะนำและรักษาโรคอ้วนได้ ถ้าดูจากกระแสสังคมจะเห็นว่าโรคอ้วนกำลังเป็นธุรกิจซึ่งมีหลายอาชีพเข้ามารับผลประโยชน์ ในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นธุรกิจซึ่งมีค่าถึงปีละ 47.6 พันล้านดอลล่าร์ แพทย์เป็นอาชีพที่ต้องรับผิดชอบกับสังคม ควรมีความรู้ความเข้าใจปัญหาโรคอ้วนและรู้เท่าทันเพื่อปกป้องประโยชน์ของผู้บริโภค บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเพื่อให้แพทย์ผิวหนังมีความรู้ที่ทันสมัยและสามารถให้การรักษาและแนะนำผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 1 Classification of weight by BMI in adult Europids (WHO 1998)

Classification	**BMI (kg/m^2)**	**Risk of co-morbidities**
Underweight	<18.5	Low (but increased risk of other clinical problems)
Normal range	18.5-24.9	Average
Overweight:	≥25	
Pre-obese	25-29.9	Increased
Obese I	30-34.9	Moderate
Obese II	35-39.9	Severe
Obese III	≥40	Very severe

ตารางที่ 2 Proposed classification of weight by BMI in adult Asians

Classification	**BMI (kg/m^2)**	**Risk of co-morbidities**
Underweight	<18.5	Low (but increased risk of other clinical problems)
Normal range	18.5-22.9	Average
Overweight:	≥23	
At risk	23-24.9	Increased
Obese I	25-29.9	Moderate
Obese II	≥30	Severe

ตารางที่ 3 Co-morbidities risk associated with different levels of BMI and suggested waist circumference in adult Asians

Classification	BMI (kg/m^2)	Risk of co-morbidities	
		Waist circmference	
		<90 cm (men)	≥90 cm (men)
		<80 cm (women)	≥80 cm (women)
Underweight	<18.5	Low (but increased risk of other clinical problems)	Average
Normal range	18.5-22.9	Average	Increased
Overweight:	≥23		
At risk	23-24.9	Increased	Moderate
Obese I	25-29.9	Moderate	Severe
Obese II	≥30	Severe	Very severe

คำจำกัดความของโรคอ้วน เดิมจะใช้น้ำหนักตัวสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน แต่ปัจจุบันจะใช้ดัชนีมวลร่างกาย (Body Mass Index (BMI)) คือน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมต่อความสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง [weight(kg)/height(m^2)] ในคนปกติจะเท่ากับ 18.5-24.9 ถ้าสูงกว่า 25 ถือว่าน้ำหนักสูงกว่ามาตรฐาน ถ้า BMI 25.0-29.9 เป็น pre-obese จะมีโอกาสเสี่ยงเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนสูงขึ้น และใน obese class 1 BMI 30-34.9, obese class 2 BMI 35-39.9 และ obese class 3 BMI มากกว่า 40 และยังพบปัจจัยซึ่งเพิ่มการเสี่ยงเป็นโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคอ้วนนอกจาก BMI คือการอ้วนบริเวณลำตัว (waist circumference) ซึ่งจะบ่งบอกถึงการสะสมไขมันภายในช่องท้อง เส้นรอบเอวในชายถ้าสูงเท่ากับหรือมากกว่า 90 ในหญิงเท่ากับหรือมากกว่า 80 จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงการพบโรคอื่นแทรกซ้อนร่วมเพิ่มขึ้น บางแห่งใช้เปรียบเทียบเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก ถ้ามากกว่า 1 ในชาย หรือมากกว่า 0.9 ในหญิงจะเป็นการเพิ่มปัจจัยการเสี่ยงเกิดโรคอื่นร่วมด้วย

เนื่องจากคนเอเชียจะมีโครงสร้างร้างกายเล็กกว่าชาวตะวันตกจึงมีการประชุมของกลุ่มประเทศ Asia-Paeific โดย WHO ในปี ค.ศ.2000 และผลสรุปร่วมกันว่าในคนเอเชีย BMI เท่ากับหรือมากกว่า 23 จะจัดว่ามีน้ำหนักเกินมาตรฐานและ BMI 23-24.9 คือ ภาวะ pre-obese; BMI 25-29.9 เป็น obese I และ BMI มากกว่า 30 เป็น obese II และกำหนดเส้นรอบเอวซึ่งมีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนในชายเท่ากับหรือมากกว่า 90 และหญิงเท่ากับหรือมากกว่า 80

ทำไมจึงอ้วน

ยังไม่ทราบสาเหตุแน่นอน ปัจจุบันเข้าใจว่าเกิดจากพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อม

ต่างจากเดิมที่เข้าใจว่าอ้วนเกิดจากความไม่สมดุล ร่างกายได้รับพลังงานมากกว่าการใช้พลังงานจึงสะสมเป็นไขมัน จากการศึกษาพบว่าโรคอ้วนมีสาเหตุ ซับซ้อนหลายประการ

1. พันธุกรรมมีข้อสนับสนุนว่ามีพันธุกรรมควบคุมความอ้วน เพราะมักพบคนอ้วนในครอบครัวหลายคน การพบโรคอ้วนในฝาแฝด พบโรคอ้วนในผู้ซึ่งขาดสาร leptin หรือมีความผิดปกติของ leptin receptor หรือผู้ป่วยซึ่งมีการสร้าง pro-opiomelanocortin pro-covertase, TSH-β และ PDAR-α บกพร่อง จะทำให้เกิดการสะสมของไขมัน แต่โรคดังกล่าวพบน้อย จากการศึกษาในหนูพบพันธุกรรมโรคอ้วน คือ ob/ob จะขาด leptin และหนูซึ่งเป็นเบาหวาน db/db มีรายงานในผู้ป่วย 2 ครอบครัวซึ่งขาด leptin เมื่อให้สาร leptin จะลดความหิว และน้ำหนักตัวลดลง แต่ในคนอ้วนทั่วไปพบว่ามีระดับ leptin ปกติ

เชื่อว่าพันธุกรรมของโรคอ้วนในคนน่าจะเกี่ยวข้องกับ melanocortin receptor system โดยมีการแย่งโปรตีน MSH ที่ melanocortin receptor ปัจจุบันเชื่อว่ามีพันธุกรรมควบคุมโรคอ้วนหลายขั้นตอน อาจเป็นหน่วยพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการสะสมของไขมัน การกระจายของไขมัน การสันดาปของการสันดาปของร่างกายการตอบสนองต่อการออกกำลังกายและอาหาร พันธุกรรมอาจระบบควบคุมการรับประทานอาหาร ความรู้สึกอิ่ม และการเลือกชนิดอาหาร จากการศึกษา ค้นพบหน่วยพันธุกรรมแล้วประมาณ 25 แห่ง เช่น leptin gene,melanocortin receptor 4 gene และ gene ควบคุมปริมาณ gamma – aminobutyric acid (GABA) ในสมอง หน่วยพันธุกรรมคงแอบแฝงและหลายหน่วยพันธุกรรมจะแสดงออกหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงของการดำเนินชีวิต อาหาร สิ่งแวดล้อมและพฤติกรรม เช่น การทำงานซึ่งเปลี่ยนจากการใช้กำลังเป็นทำงานโดยไม่ค่อยเคลื่อนไหว การทำงานซ้ำซากจำเจก็อาจทำให้หน่วยพันธุกรรมแสดงออก หน่วยพันธุกรรมบางตัวมีผลต่อระบบควบคุมในสมองซึ่งควบคุมพฤติกรรมการรับประทานอาหาร

2. การเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อม เช่น การเปลี่ยนแปลงของชนิดอาหารจะมีผลกับ BMI จากการศึกษาในแง่ระบาดวิทยาพบว่า

- เด็กทารกที่ดื่มนมมารดานานกว่า 3 เดือนเมื่อโตเข้าสู่วัยรุ่นจะอ้วนน้อยกว่าเด็กซึ่งดื่มนมมารดาน้อยกว่า 3 เดือน
- เด็กซึ่งเกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวานหรือสูบบุหรี่จะมีโอกาสเป็นโรคอ้วนเพิ่มขึ้น
- ระดับแคลเซียมในอาหารจะเป็นปฏิภาคกลับกับ BMI และภาวะ insulin resistance syndrome ดังนั้นการรับประทานอาหารเสริมแคลเซียมอาจช่วยควบคุมน้ำหนักได้
- เครื่องดื่มผสมน้ำตาลจะเพิ่ม BMI เนื่องจากในปัจจุบันพฤติกรรมการดื่มนมลดลงเปลี่ยนเป็นดื่มเครื่องดื่มผสมน้ำตาลจึงทำให้อุบัติการณ์โรคอ้วนเพิ่มขึ้น และในเครื่องดื่มซึ่งใส่น้ำตาลฟรุคโตสก็สามารถกระตุ้นให้สร้างไขมันได้เหมือนน้ำตาลกลูโคส

3. การติดเชื้อไวรัส เนื่องจากในสัตว์ทดลองเมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่สมองจะทำให้สัตว์ทดลองอ้วนขึ้น ในมนุษย์ยังไม่มีหลักฐาน แต่มีการพบสาร

ต่อต้านเชื้อไวรัส AM36 ในคนอ้วนเพิ่มขึ้น คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

4. การควบคุมการใช้พลังงานผิดปกติ เนื่องจากการสร้างไขมันในเซลล์ไขมันเป็นระบบ feed back แบ่งเป็น 4 ระยะคือ

4.1 ศูนย์ควบคุม (control center) ในสมองจะมีศูนย์ควบคุมทำหน้าที่คล้ายแผงควบคุมอุณหภูมิอัตโนมัติ เมื่อสมองได้ข้อมูลจะมีการแปลผลและหลั่งสารหลายชนิดที่จะช่วยกระตุ้นหรือยับยั้งการรับประทานอาหาร

4.2 มีสัญญาณจากภายนอกที่จะรับข้อมูลส่งเข้าในสมอง (afferent loop)

4.3 การรับรู้ของสมอง (brain's response) จะเกิดการกระตุ้นหรือการยับยั้ง

4.4 controlled system ที่ภายนอกสมอง เช่น ระบบ motor ทำให้มีการเคลื่อนไหวเพื่อหาอาหาร ระบบอัตโนมัติกระตุ้นความอยากอาหารและระบบต่อมไร้ท่อก็กระตุ้นความอยากอาหาร การสะสมอาหาร ฯลฯ เมื่ออาหารผ่านเข้าไปในลำไส้ย่อยได้สารอาหารและมีการดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ร่างกายจะมีสัญญาณถึง vagus nerve ซึ่งเป็นเส้นประสาทควบคุมการทำงานของระบบทางเดินอาหารและควบคุมการหลั่งฮอร์โมนจากเยื่อบุทางเดินอาหาร สารอาหารให้พลังงานกับร่างกายตามปกติและมีการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเมื่อระดับน้ำตาลกลูโคสสูงขึ้น อินซูลินจะเปลี่ยนน้ำตาลส่วนที่เหลือจากการใช้เป็นไกลโคเจนสะสมในตับ กล้ามเนื้อและน้ำตาลบางส่วนเปลี่ยนเป็นไขมันสะสมในเซลล์ไขมัน พลังงานที่ร่างกายต้องใช้ในสภาวะปกติคือ ใช้เพื่อเคลื่อนย้ายโมเลกุลเกลือแร่เข้าออกเซลล์ใช้ซ่อมแซม DNA, สังเคราะห์โปรตีน สูบฉีดโลหิต เป็นพลังงานให้สมอง หัวใจ ตับ ไต ฯลฯ โดยพลังงานที่นำมาใช้ได้จากการรับประทานอาหารแป้งร่างกายมักจะไม่ใช้พลังงานจากไขมันที่สะสม เนื่องจากตับและกล้ามเนื้อมีเนื้อที่จำกัดในการสะสมสารอาหารส่วนเกิน แต่เนื้อเยื่อไขมันสามารถสะสมในไขมันได้ไม่จำกัด แต่ร่างกายกลับไม่สามารถนำออกมาใช้ได้เพราะเมื่อขาดพลังงาน ร่างกายมักจะรับประทานอาหารแป้งทดแทนซึ่งอาจมีส่วนเกินเหลือจึงมีการเพิ่มของน้ำหนักตัว และในภาวะที่มีการเผาผลาญแป้งอย่างรวดเร็วจะทำให้ร่างกายต้องการอาหารแป้งเพิ่มขึ้นเกิดอาการหิวต้องรับประทานอาหารเพิ่มเติมบ่อยขึ้น น้ำตาลในเลือดก็จะสูงขึ้นเป็นวัฏจักรกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ซึ่งจะนำระดับน้ำตาลต่ำลงไปกลับกระตุ้นการหิวใหม่ การเปลี่ยนของแป้งเป็นไขมันก็จะเพิ่มขึ้นเพราะมีน้ำตาลส่วนเกินเพิ่มขึ้น เนื่องจากร่างกายไม่สามารถเผาผลาญไขมันหรือโปรตีนมาเป็นพลังงานได้ จึงมีแต่การสะสมไขมันจากอาหารที่รับประทานเกิน ดังนั้นในการลดน้ำหนักด้วย การจำกัดอาหารจึงมักไม่ได้ผล เพราะน้ำหนักจะกลับมาเหมือนเดิมภายหลังเลิกจำกัดอาหาร จากการศึกษาในคนอ้วนยังพบว่าคนอ้วนจะสันดาปไขมันจากอาหารเป็นพลังงานได้ลดลง จึงยิ่งทำให้อ้วนง่าย

เนื่องจากร่างกายจะมีกิจกรรมในชีวิตประจำวันน้อยลงเมื่อวัยสูงขึ้น ดังนั้นการออกกำลังกายเท่าเดิมจึงมีโอกาสที่น้ำหนักจะเพิ่มขึ้นถึงแพ้จะรับประทานเท่าเดิม การออกกำลังกายจะไม่ลดน้ำหนักแต่จะมีประโยชน์ช่วยลดความรุนแรงของโรคแทรกซ้อน เช่น หัวใจขาดเลือด โรคเบาหวาน และช่วยให้มีการ

ใช้ไขมันซึ่งได้รับจากอาหารได้หมดไม่ไปสะสมเพิ่ม

และจากทฤษฎี “energy wasting” พบว่า uncoupling protein-1 (UCP1) ใน brown fat จะช่วยให้เด็กแรกเกิดควบคุมอุณหภูมิได้ โดยโปรตีนนี้ทำให้เกิดขบวนการ oxidative phosphorylation ของไขมันเปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อน แต่ในผู้ใหญ่ brown fat พบน้อยมาก แต่ผลการศึกษาในระยะหลังพบว่าในเนื้อเยื่อผู้ใหญ่มีสารโปรตีน UCP2 และ UCP3 ซึ่งอาจจะช่วยตอบคำถามเรื่องโรคอ้วนได้ถ้าโปรตีนมีประสิทธิภาพสลายไขมันได้ เช่น UCP 1 ใน brown fat

เซลล์ไขมันในชั้นไขมันจะมีหน้าที่ 2 อย่างคือ เป็นที่สะสมและหลั่งออกของกรดไขมัน (fatty acid) ซึ่งได้จากอาหารไขมันโดยตรงหรือไขมันที่สร้างจากจากน้ำตาลกลูโคสที่เหลือใช้ พบว่าเซลล์ไขมันยังมีหน้าที่สร้างฮอร์โมน และสารคัดหลั่ง (cytokine) หลายชนิด เช่น leptin, lipoprotein lipase, adipsin (complement D), complement C, adiponectin, tumor necrosis factor (TNF) α, interleuken (IL) 6, plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, angiotensinogen, bradykinin, resistin และ metabolite ของสารหลายชนิด เช่น lactate, fatty acids, glycerol และ prostacyclin มีรายงานพบสาร resistin สูงในคนอ้วน และยา thiazolidinediones ซึ่งใช้รักษาโรคเบาหวานสามารถลดปริมาณสาร resistin ได้ และยังลดภาวะ insulin resistance สารดังกล่าวซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้าน resistin อาจนำมาปรับใช้เป็นยาลดความอ้วนในอนาคต

สัญญาณจากภายนอก (afferent signals) คือ ภาพ กลิ่น เสียงซึ่งอาจกระตุ้นให้อยากรับประทานอาหาร หลักฐานที่พบในปัจจุบัน คือ การรับรส กรดไขมันบางชนิดของลิ้น จะส่งสัญญาณเข้าระบบควบคุมการรับประทานอาหาร

สารหลายชนิดจะควบคุมระบบรับประทานอาหารสาร peptide สร้างจากเยื่อบุทางเดินอาหาร เช่น cholecystokinin จะลดการรับประทานของมนุษย์และสัตว์ สาร gastrin releasing peptide, neuromedin B และ bombesin (เป็นสาร peptide จากหนังกบ) ก็ลดพฤติกรรมการรับประทานอาหารในสัตว์และมนุษย์ และยังพบว่า ghrelin ซึ่งเป็นฮอร์โมนสร้างจากกระเพาะอาหารจะกระตุ้นการรับประทานอาหาร เมื่อร่างกายได้รับสาร ghrelin โดยการฉีดสารเข้าในร่างกายหรือฉีดสารเข้าในเนื้อสมองโดยตรงจะรับประทานอาหารน้อยลง แต่ในคนอ้วนบางคนพบระดับ ghrelin ต่ำ

Peptide จากตับอ่อน เช่น glucagons และ 6-29 amino acid glucagons, glucagons-like peptide 1 (GLP-1) จะลดความอยากรับประทานอาหารของมนุษย์และสัตว์ ส่วน enterostatin ซึ่งเป็น pentapeptide signal portion ของ pancreatic co-lipase ก็ลดการรับประทานอาหารประเภทไขมันในสัตว์ทดลองและทำให้เกิดความรู้สึกอิ่มในคนและสารนี้ยังลดการกินอาหารของลิงบาบูน

พบว่าอาหารที่ทำให้ระดับกลูโคสลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของระดับกลูโคสก่อนการรับประทานจะลดสัญญาณความรู้สึกอิ่ม (afferent satiety) ดังนั้นถ้าไม่มีการลดลงของระดับกลูโคสจะทำให้สามารถยืดเวลาที่จะรับประทานออกไป การลดลง

ของสัญญาณ afferent satiety อาจลดได้แม้จะไม่มีอาหารเหลือในระบบทางเดินอาหารและยังช่วยลดสัญญาณกระตุ้นอินซุลิน

การควบคุมการรับประทานอาหารและการใช้พลังงานของเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย สมองจะเป็นที่แปลรับสัญญาณจากภายนอก และส่งสัญญาณผ่านกลับระบบประสาทสัมผัสรวม อาจมีการปรับสัญญาณ โดยอาศัย neurotransmitters เช่น monoamine, amino acid และ neuropeptide

สาร monoamine เช่น norepinephrine, serotonin, amino acid บางตัวและ neuropeptide จะควบคุมการรับประทานอาหาร ปัจจุบันมีการศึกษาเรื่องระบบการออกฤทธิ์ของสาร serotonin อย่างกว้างขวาง พบว่า receptor ของ serotonin จะควบคุมปริมาณการรับประทานอาหาร และการเลือกชนิดของอาหารที่จะรับประทาน การกระตุ้น serotonin receptor ใน paraventicular nucleus จะลดการรับประทานอาหารไขมัน แต่ไม่ลดการรับประทานโปรตีนและแป้ง เชื่อว่ามีขบวนการกระตุ้นผ่าน $5HT_{2c}$ receptor แต่ถ้ากระตุ้น α_1 noradrenergic receptor จะลดการรับประทานอาหารลง ดังนั้นยา phenylpropanolamine ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้าน receptor นี้จะมีผลให้มีการรับประทานอาหารเพิ่มขึ้น จึงพบว่ายารักษาความดันโลหิตสูงซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้าน α_1 receptor มักมีผลข้างเคียงทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ถ้ามีการกระตุ้น α_2 receptor จะทำให้สัตว์กินอาหารเพิ่มขึ้น และถ้าพบ polymorphism ของ $\alpha_{2\beta}$ adenoreceptor จะลด metabolic rate ในคนพบว่าการกระตุ้น β_2 receptor ในสมองจะลดการสันดาปของร่างกายและรับประทานอาหารลดลง ดังนั้นเมื่อ receptor ถูกเกาะจับด้วยยาต่อต้านจะทำให้มีการหลั่งออกของ norepinephrine จากบริเวณใกล้เคียงของ receptor และยังป้องกันการเกาะ norepinephrine กับ receptor ส่วน opioid receptor ชนิด μ, K receptor จะกระตุ้นการรับประทานอาหาร

ในปี 1994 มีการพบสาร leptin ซึ่งควบคุมการรับประทานอาหารและควบคุมน้ำหนักตัว สารนี้สร้างจากเซลล์ไขมันและอาจสร้างจากเซลล์รกและกระเพาะอาหาร สาร leptin จะมีผลต่อเซลล์หลายชนิด สารจะผ่าน blood brain barrier ไปเกาะกับ receptor ใน arcuate neucleus ใกล้ก้านสมองและมีฤทธิ์กดการสร้าง neuropeptide Y (NPY) และ agouti-related peptide (AGRP) และกระตุ้นการสร้าง pro-opiomelanocortin (POMC) และ cocaine and amphetamine regulated transcript (CART)

สาร NPY จะกระตุ้นการรับประทานอาหารโดยมีการทำงาน interactive กับ Y-1 หรือ Y-5 receptor ส่วนการหลั่ง AGRP พบร่วมกับการหลั่ง NPY เข้าใน paraventricular neucleus จะทำงานต่อต้าน α MSH ซึ่งกดการรับประทานอาหาร สาร α MSH จะมีผลที่ melanocortin receptor ใน medial hypothalamus ในหนูทดลองซึ่งไม่มี receptor ชนิดนี้จะมีน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ ในคนซึ่งพันธุกรรมมีความผิดปกติของ melanocortin receptor ก็จะมีโรคอ้วนร่วมด้วย

สำหรับ CART/POMC system จะกดการรับประทานอาหาร ดังนั้นถ้ามีการพัฒนายาหรือ peptide ลดการทำลายสารนี้ได้คงมีประโยชน์ในการรักษาโรคอ้วน ส่วน peptide system อื่นๆ ที่ช่วย

ควบคุมการรับประทาน เช่น melanin-concentrating hormone ซึ่งเมื่อฉีดเข้า ventrical system จะกระตุ้นการรับประทานอาหารทำให้อ้วน ส่วน peptide hypocretin (Orexin A) จะกระตุ้นการรับประทานอาหารและการนอนหลับ

การเคลื่อนไหวของร่างกายและการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อโดยมีสัญญาณควบคุมจากสมองจะเป็นไปเพื่อตอบสนองการอยู่รอดของร่างกาย ระดับฮอร์โมนหลายชนิดถ้าสูงก็จะก่อให้เกิดการสะสมของไขมัน ฮอร์โมนที่สำคัญคือ growth hormone, thyroid hormone, gonodal hormone (estrogen และ testosterone), glucocorticoid และ insulin ในวัยเด็กซึ่งกำลังเจริญเติบโต growth hormone และ thyroid hormone จะทำงานเสริมกัน และเมื่อเข้าวัยหนุ่มสาวฮอร์โมนเพศทำให้เกิดการเปลี่ยนสรีระร่างกายของชายหรือหญิงมีมวลกล้ามเนื้อและการสะสมไขมันต่างกัน โดย testosterone จะเพิ่มการสะสมกล้ามเนื้อมากกว่าไขมัน ส่วน estrogen จะทำให้มีการสะสมของไขมันมากกว่ากล้ามเนื้อ และเมื่อวัยสูงขึ้นระดับ testosterone ลดลงการสะสมของไขมันในอวัยวะเพิ่มขึ้นทั่วร่างกาย มวลกล้ามเนื้อมีน้อยลง และเนื่องจากระดับ growth hormone ก็ลดลงตามวัย การใช้พลังงานสร้างเนื้อเยื่อต่างๆ ก็ลดลงตามอายุจึงเกิดการสะสมไขมันมากกว่าการสร้างกล้ามเนื้อ ไขมันจะสะสมบริเวณหน้าท้อง และยังพบว่าเอนไซม์ 11-β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 ซึ่งจะเปลี่ยน cortisone เป็น cortisol เพิ่มขึ้น จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงและการกระจายตัวของเซลล์ไขมันในอวัยวะภายในร่างกายหลังหมดประจำเดือนในหญิงจะมี visceral fat เพิ่มขึ้น ไขมันมักสะสมบริเวณสะโพกและต้นขา ซึ่งยังมีระดับเอนไซม์นี้สูงอยู่

ปัญหาสุขภาพจากโรคอ้วน (medical consequences of obesity)

โรคแทรกซึ่งอาจพบในโรคอ้วน คือ

1. Type 2 diabetes mellitus

โรคอ้วนโดยเฉพาะอ้วนลงพุง จะมีโอกาสเป็นเบาหวานสูงเพราะกรดไขมัน (fatty acid) จาก portal vein ผ่านเข้าตับเพิ่มขึ้นทำให้เกิด hepatic insulin resistance และลด hepatic insulin clearance ตับอ่อนจะสร้างฮฮร์โมน insulin เพิ่มขึ้นจนหมดความสามารถก็จะเกิดภาวะ hyperglycemia

ในหญิงอ้วน BMI มากกว่า 30 จะมีโอกาสเสี่ยงเป็นเบาหวานเพิ่มขึ้น 28 เท่า และถ้า BMI มากกว่า 35 โอกาสจะเพิ่มเป็น 93 เท่า และถ้าเส้นรอบเอวมากกว่า 102 เซนติเมตรโอกาสเป็นเบาหวานสูง 3.5 เท่า ถึงแม้จะควบคุม BMI ได้ พบว่าถ้าน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 2 จะลดระดับน้ำตาลลงได้ 8.2-6.5 mmol/L. ถ้าน้ำหนักลดลงร้อยละ 10 ระดับน้ำตาลจะลดลง 12-8 mmol/L การรักษาด้วยยาเบาหวาน metformin จะช่วยลดน้ำหนักลงได้ ส่วนยา rosiglitazone ก็อาจช่วยลดน้ำหนักได้

ในผู้ป่วย type II diabetes mellitus อาจพบผื่นแบบ acanthosis nigricans ร่วมกับ insulin resistance และบางรายอาจมี necrobiosis lipoidica diabeticorum (NLD) ร่วมด้วย

2. ความผิดปกติของระดับไขมัน (dyslipidemia)

ในโรคอ้วนอาจพบความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดร่วมแต่ยังไม่ทราบกลไก เข้าใจว่า

ภาวะ insulin resistance และ hyperinsulinemia กระตุ้นให้ตับสร้าง triglyceride จาก free fatty acid เพิ่มขึ้น จึงพบระดับไขมันสูงหลังรับประทานอาหาร เป็น smaller และ denser low-density lipoprotein (LDL) พบ high density cholesterol lipoprotein (HDL) ลดลง ไขมันซึ่งสูงอาจพบสะสมในชั้นผิวหนังจึงพบผื่น xanthoma หลายแบบร่วมด้วย

3. ความดันโลหิตสูง

ยังไม่ทราบกลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในโรคอ้วน อาจเกิดจากการกระตุ้นของประสาทอัตโนมัติ sympathetic หรืออาจเป็นผลจากไต หรือไซโตไคย์ หรือเกลือโซเดียมถูกดูดซึมกลับในไตมากขึ้น พบว่าการลดน้ำหนักอาจช่วยลดระดับความดันโลหิตลง มีรายงานเมื่อลดน้ำหนักลงร้อยละ 4-8 พบความดันโลหิตลดลง 3/3mmHg แต่ในบางรายงานพบว่าการลดน้ำหนักจะไม่มีผลต่อความดันโลหิต ข้อพึงระวังในคนซึ่งรับประทานยาขับปัสสาวะบางขนาน เช่น thiazide จะทำให้เกิดความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดได้ ส่วนยาลดความดันโลหิตกลุ่ม β blocker จะเพิ่มน้ำหนักตัวในคนอ้วนจึงควรหลีกเลี่ยง ส่วนยาลดน้ำหนัก sibutramine อาจทำให้ความดันโลหิตสูงได้

4. โรคหัวใจและหลอดเลือดอุดตัน

เนื่องจากมวลของเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มขึ้นทั่วร่างกายจะทำให้หัวใจต้องทำงานเพิ่มขึ้นขนาดของหัวใจจึงขยายโตขึ้น และจากความดันโลหิตที่สูงขึ้นจะส่งเสริมให้หัวใจต้องทำงานเพิ่มขึ้นอีก จึงเพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจขาดเลือด การลดน้ำหนักจะช่วยลดความเสี่ยงลง แต่ถ้าการทำงานของหัวใจล้มเหลวแล้วการลดน้ำหนักจะไม่ช่วยให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น และผลของการสูบฉีดโลหิตของหัวใจที่ผิดปกติจะก่อให้เกิดการขาดออกซิเจนเรื้อรัง และถ้าผู้ป่วยมีการหายใจขณะนอนหลับผิดปกติร่วมด้วยจะยิ่งเพิ่มภาวะขาดออกซิเจนมากขึ้น จะยิ่งทำให้การทำงานของหัวใจด้านขวาผิดปกติและมีผลต่อเนื่องต่อหัวใจซีกซ้ายตามมา

ความผิดปกติของกลไกการห้ามเลือดในโรคอ้วน จะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำเกิดโรค pulmonary embolism และ atherosclerotic arterial disease จึงตรวจพบมี C-reactive protein สูงขึ้น พบ plasminogen activation inhibitor 1 (PAI-1) และ fibrinogen เพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น PAI-1 จะกระตุ้น tissue plasminogen activator (t-PA) ทำให้เกิด fibrin เพิ่ม ร่างกายจะอยู่ในภาวะ prothrombic ส่วนสาร fibrinogen จะกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหลอดเลือดแบ่งตัวและสารยังแทรกซึมเข้าไปในผนังหลอดเลือดกลายเป็น atherosclerotic plaque เป็นที่เกาะของเกร็ดเลือดเป็นเหตุทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด

ในคนอ้วนพบหลอดเลือดดำขอด (varicosity) เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการบวมของขาจากน้ำเหลืองคั่งและเกิดแผลเรื้อรังบ่อยขึ้น

5. การหายใจผิดปกติขณะนอนหลับ (sleep-disorder breathing)

ไขมันที่สะสมในช่องท้องและช่องอกทำให้การขยายตัวของปอดลดลงโดยเฉพาะในท่านอน การหยุดหายใจขณะหลับจะยาวขึ้น มีผลให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนซึ่งจะมีผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นอีก ภาวะขาดออกซิเจนยังทำให้ความดันโลหิตในปอด

สูงขึ้น ผู้ป่วยอาจเกิดอาการง่วงในเวลากลางวันและเวลากลางคืนจะกระวนกระวายและผวาตื่นขณะหลับ การพักผ่อนจะไม่เพียงพอ ในบางรายอาจเกิดอันตรายจากอุบัติเหตุเพราะหลับขณะขับรถ

6. Fatty liver

คนอ้วนโดยเฉพาะอ้วนลงพุง จะพบความผิดปกติของตับ เชื่อว่าเป็นผลจาก hyperinsulinemia ปิดกั้นการทำงานของ mitochondria ของตับ ทำให้ไม่สามารถสลายกรดไขมันในเลือดได้ ระดับกรดไขมันในตับจึงสูงขึ้น ซึ่งอาจเป็นพิษต่อตับแต่พบน้อยมีรายงานผู้ป่วยบางรายเกิดตับแข็ง ดังนั้นการให้ยารักษาโรคอ้วนต้องระวังผลข้างเคียงของยาซึ่งอาจมีพิษต่อตับ ซึ่งจะเสริมผลข้างเคียงต่อตับเพิ่มมากขึ้น

7. Polycystic ovary syndrome

ในคนอ้วนอาจมี POS (hyperandrogenic features, oligo/amenorrhea และ inferlility) จึงพบสิวและหนวด เครา หัวล้านในหญิง POS

8. มะเร็ง

พบมะเร็งของเต้านมและมะเร็งผนังมดลูกเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรคอ้วนจะมีความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ เนื่องจาก sex hormone binding protein ลดลง และ androgen สามารถเปลี่ยนเป็น estrogen ภายในเซลล์ไขมันเพิ่มขึ้น ในคนอ้วนการขาดประจำเดือน และมีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะทำให้พบมะเร็งของผนังมดลูกเพิ่มขึ้น และเนื่องจากพบ insulin-like growth factor สูงขึ้น สารนี้จะกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์จึงทำให้เกิดมะเร็งของลำไส้และเต้านมเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันความอ้วนเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดมะเร็งเป็นอันดับสองรองจากบุหรี่

9. โรคข้อเสื่อม

ข้อซึ่งรับน้ำหนักมากกว่าปกติจะเสื่อม ทำให้เกิดอาการปวด ซึ่งจะยิ่งทำให้คนอ้วนลดการเคลื่อนไหว น้ำหนักตัวจึงมีโอกาสเพิ่มขึ้นอีก

10. การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังในโรคอ้วน

10.1 Physical effects

1. ความรู้สึกถูกบีบกดหรือเจ็บจะเกี่ยวข้องกับความหนาของชั้นไขมัน เมื่อชั้นไขมันเพิ่มมากขึ้นความรู้สึกทั้งสองจะลดลง จึงเป็นปัจจัยทำให้เกิดแผลกดทับง่าย เพราะขาดความรู้สึก และน้ำหนักของคนอ้วนที่ส่งผ่านลงขาและเท้ายังทำให้รูปเท้าเปลี่ยน ฝ่าเท้าจะแบนราบจึงมีการเสียดสีของเนื้อเยื่อฝ่าเท้า กับพื้นรองเท้าเพิ่มขึ้น ผิวหนังฝ่าเท้าจะหนาขึ้น

2. ชั้นไขมันจะควบคุมอุณหภูมิภายในร่างกาย ไขมันที่หนาขึ้นจะลดการสูญเสียความร้อนทางผิวหนัง จึงควรประคบความเย็นนานกว่าปกติเมื่อต้องการห้ามเลือดด้วยความเย็น ในคนอ้วนพบมีการหดตัวของหลอดเลือดมากกว่าปกติ เมื่อสัมผัสความเย็น ผื่น cutis memorata จึงพบได้บ่อย

3. ความผิดปกติของหลอดเลือด ความดันภายในหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อไขมัน มีความต้านทานสูงขึ้นจากความเครียด และความเครียดยังเป็นปัจจัยของการเกิดโรคความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจขาดเลือดง่ายขึ้น ส่วนการอุดตันของหลอดเลือดดำ และความผิดปกติของลิ้นหลอดเลือดดำบริเวณขาจะทำให้เกิดแผลเรื้อรัง (stasis dermatitis) ซึ่งพบง่ายในโรคอ้วนและอาจเกิดการ

อักเสบแบบภูมิแพ้สัมผัส (contact dermatitis) ซ้ำซ้อนจากใช้ยาใส่แผล ถ้าผู้ป่วยมีโรคเบาหวานร่วมด้วย แผลจะรักษายาก และยิ่งหายยากมากขึ้นถ้ามีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงร่วมด้วย

10.2 การติดเชื้อ

โรคอ้วนจะมีโอกาสติดเชื้อง่าย พบร้อยละ 50 มีการติดเชื้อของชั้นผิวหนัง ที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อแคนดิดา กลาก การติดเชื้อในต่อมขน และเป็นฝีพบผื่นบ่อยในบริเวณอับชื้น เช่น ซอกข้อพับ ในผู้ป่วยซึ่งมีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะพบการติดเชื้อเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ การติดเชื้อกลากเรื้อรังบริเวณเท้าและเล็บเท้า ส่วนการติดเชื้อรุนแรงเช่นไฟลามทุ่งหรือติดเชื้อในชั้นไขมัน (cellulitis) อาจพบได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยซึ่งรับไว้รักษาในโรงพยาบาล บางครั้งการติดเชื้อเป็นจากเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรง

ในรายอ้วนมากหนังซึ่งยืดยานออกอาจเสียดสีกัน ขณะเคลื่อนไหวอุณหภูมิของผิวหนังบริเวณนั้นจะสูงขึ้นร่วมกับการมีเหงื่อหมักหมมระหว่างรอยซ้อนของผิวหนังรวมกับการหมักหมมของหนังขี้ไคลและแบคทีเรียในบริเวณดังกล่าวจะเป็นปัจจัยให้เกิดการระคายเคือง และอุณหภูมิสูงขึ้นจะเร่งให้เชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อแคนดิดาจะมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น ลักษณะผื่นระคายเคืองจากการเสียดสี (intertrigo) และผื่นติดเชื้อพบเป็นปื้นแดง บริเวณซอกขาหนีบ รักแร้ กระเบนก้น ใต้ราวนม และบริเวณหน้าท้องซึ่งผิวหนังห้อยยานเสียดสีกัน

10.3 รอยแตกในหนังแท้ (striae)

รอยยืดของผิวหนังในบริเวณหน้าอก สะโพก หน้าท้องด้านข้างและต้นขา พบเป็นรอยบุ๋มของหนังซึ่งบางออกเป็นทางยาว อาจเป็นรอยสีแดงในระยะแรก ต่อมาเปลี่ยนเป็นสีม่วง และจางหายเป็นสีขาว การตรวจทางพยาธิมีลักษณะคล้ายรอยแผลเป็น คือพบมีใยคอลลาเจนติดสีแดงในบริเวณ striae ไม่มี rete peg และ ไม่พบ adnexal structure

10.4 ผิวหนังบวมหนาเป็นลูกคลื่นจากการคลั่งของน้ำเหลือง (lymphedema) พบบ่อยบริเวณหน้าแข้ง เพราะการไหลกลับของน้ำเหลืองไม่สะดวก ท่อน้ำเหลืองจะขยายออก ในระยะแรกผิวหนังบวมจากการคลั่งของน้ำเหลือง กดบุ๋ม แต่เนื่องจากการอุดตันของท่อน้ำเหลืองจะเพิ่มโอกาสการติดเชื้อแบคทีเรียบ่อยครั้งเมื่อเป็นซ้ำซ้อนหลายครั้งจึงมีการอุดตันลามเข้าในท่อน้ำเหลืองขนาดใหญ่ ผิวหนังจึงบวมแข็งเพราะมี fibrosis ลึกและขยายกว้างเพิ่มขึ้น พบเป็นผิวหนังแข็ง หนา ขรุขระแบบ lipodermosclerosis

10.5 ผื่นผิวหนังจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน

Insulin resistance acanthosis nigricans เป็นผิวหนังหนาเห็นคล้ายผ้ากำมะหยี่สีดำบริเวณคอและรักแร้ เป็นลักษณะผิวหนังในโรคอ้วนที่พบบ่อยที่สุดถึงร้อยละ 74 โดยเฉพาะในคนสีผิวคล้ำ รอยดำเป็นผลจากระดับ insulin สูงขึ้นกระตุ้น insulin-like growth factor receptor ของเซลล์ทำให้เซลล์ผิวหนังบริเวณดังกล่าวแบ่งตัวเพิ่มขึ้นและยังพบ fibroblast growth receptor ในเซลล์ fibroblast ผิดปกติเมื่อถูกกระตุ้นด้วยอินซูลินจะทำให้ผิวหนังแท้หนาขึ้นด้วย จากการศึกษาในเด็กอ้วนพบว่าถ้ามีผื่น acanthosis nigricans จะมีระดับอินซูลินสูงและเป็นเบาหวานร่วมด้วยสูงกว่ากลุ่มไม่มีผื่นและรอยผื่นจะจางหาย

ถ้าสามารถควบคุมน้ำหนักได้ ผื่น acanthosis nigricans ในโรคอ้วนซึ่งจะแตกต่างจาก acanthosis nigricans ที่พบร่วมกับมะเร็ง adenocarcinoma ในระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยคือมะเร็งกระเพาะอาหารอุบัติการณ์พบน้อยกว่าที่พบร่วมกับโรค insulin resistance syndrome ผื่นที่พบร่วมกับมะเร็งมักเป็นรุนแรงและมีผื่นในเยื่อบุร่วมด้วย ในบางรายมีผื่นที่ฝ่ามือ (tripe palms) ผื่นอาจเป็นตัวนำหรือพบพร้อมหรือพบหลังตรวจพบมะเร็ง และเมื่อรักษามะเร็งหายผื่นอาจจะหายไปได้

10.6 ระดับฮอร์โมนชาย androgen จากต่อมหมวกไตจะเพิ่มขึ้น จากภาวะ hyperinsulinemia กระตุ้นการสร้างฮอร์โมนเพศ บางรายมี polycystic ovary disease ร่วมด้วย ระดับฮอร์โมนที่สูงจะพบลักษณะ hersutism คือ สิว หนวด เครา ประจำเดือนผิดปกติ และอาจพบผมบางบริเวณกลางศีรษะ (androgenic alopecia)

การลดน้ำหนักโดยวิธีควบคุมอาหาร

อาหาร 35,000 แคลอรีสามารถเปลี่ยนเป็นไขมันหนัก 0.45 กิโลกรัม พบว่าถ้ารับประทานอาหารมากกว่าพลังงานเผาผลาญร้อยละ2 ต่อวัน ใน 1 ปีจะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 2-3 กิโลกรัม โดยทั่วไปนักโภชนาการจะแนะนำให้คนอ้วนลดอาหารไขมัน (low fat diet) รับประทานแป้งแทน แต่ในปัจจุบันมีสูตรอาหารสำหรับคนอ้วนหลายแบบให้เลือก และที่น่าสนใจคือ low-glycemic index diet และ high protein diet

- **อาหารไขมันต่ำ (low fat diets)**

นานกว่า 20 ปีที่แพทย์และนักโภชนาการแนะนำให้คนโรคอ้วนรับประทานอาหารไขมันต่ำ เพราะอาหารไขมันให้พลังงานสูงเป็น 2 เท่าของอาหารแป้งหรือโปรตีน เนื่องจากไขมันที่ถูกนำไปสะสมในเซลล์ที่ไขมันมักไม่ค่อยถูกนำออกมาใช้เผาผลาญเป็นพลังงาน อาหารกลุ่มแป้งและโปรตีนจะให้พลังงานได้ง่ายกว่าอาหารไขมัน พบว่าการรับประทานอาหารไขมันต่ำจะลดน้ำหนักได้ 3-4 กิโลกรัมแต่เมื่อกลับมารับประทานอาหารปกติน้ำหนักจะเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็ว จากการศึกษาพบว่าหลังรับประทานอาหารไขมันต่ำ 1 ปี น้ำหนักลดลง 1-6 กิโลกรัม แต่เมื่อได้ติดตามผู้ป่วยต่อนาน 5 ปี ปรากฏว่าน้ำหนักของกลุ่มรับประทานอาหารไขมันต่ำและกลุ่มไม่ได้ควบคุมอาหารจะเท่ากัน ดังนั้นการควบคุมด้วยอาหารจึงไม่ได้ผล เพราะความเบื่อของผู้ป่วยที่ถูกควบคุมอาหารเป็นเวลานาน

- **อาหาร low glycemic index diet (low GIdiet)**

แป้งเป็นอาหารหลักในการลดน้ำหนัก เพราะเป็นอาหารแคลอรีต่ำจึงรับประทานได้ในปริมาณมาก แต่ถ้ารับประทานในปริมาณสูงเกินกว่าที่ร่างกายจะเผาผลาญ ร่างกายก็สามารถเปลี่ยนแป้งเป็นไขมันได้เช่นกัน แต่การรับประทานอาหารแป้งที่ไม่มีการขัดสีหรือมีเปลือกหุ้ม เช่น ข้าว ถั่ว ผัก และผลไม้ ซึ่งให้พลังงานต่ำจะทำให้มีรู้สึกอิ่มได้นานกว่าการรับประทานอาหารจานด่วนของชาติตะวันตกซึ่งเป็นแป้งสำเร็จรูปไขมันต่ำ เช่น มันฝรั่ง ขนมปังและ low-fat cereal products เพราะอาหารกลุ่มนี้จะย่อยง่ายดูดซึมรวดเร็ว ทำให้ระดับน้ำตาลสูงขึ้นรวดเร็ว (high glycemic index diet) ระดับน้ำตาลจะกระตุ้นการสร้างอินซูลินเพิ่มขึ้นและ

อินซูลินจะทำให้มีการสะสมของไกลโคเจนและไขมันตามมา

การลดน้ำหนักโดยการจำกัดชนิดและปริมาณอาหารจะไม่ได้ผลในประเทศไทย ซึ่งมีอาหารอุดมสมบูรณ์ รสชาติอร่อยระดับโลก และวิธีการทางการตลาด ส่งเสริมการขายอาหารคงทำให้คนอ้วนอดใจไม่ได้ ในปัจจุบันคนอ้วนอาจถูกชักจูงให้รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในราคาแพงเพื่อลดน้ำหนัก ซึ่งอาจได้ผลในช่วงแรก เพราะมีการลดจำนวนแคลอรีอาหารลง แต่ในระยะยาวความหิวก็คงทำให้กลับมารับประทานอาหารแบบเดิม น้ำหนักก็จะกลับมาเหมือนเดิม แต่หลายท่านก็ยังคงอยากลดน้ำหนักจึงตกเป็นเหยื่อของนักขายตรงโดยเปลี่ยนหมุนเวียนรับประทานผลิตภัณฑ์หลายขนานตามกระแสการโฆษณา

อาหารซึ่งเพิ่มน้ำตาลแบบค่อยเป็นค่อยไป (low glycemic index diet) เช่น ผัก ผลไม้ และเมล็ดธัญพืช ทำให้รู้สึกอิ่มนาน และยังส่งเสริมให้เกิดการเผาผลาญไขมันดีขึ้นในขณะที่มีการเผาผลาญแป้ง (carbohydrate oxidation) เนื่องจากอาหารชนิดนี้จะย่อยได้ช้า การดูดซึมจึงช้าลง ระดับน้ำตาลไม่สูงทันที จึงทำให้ระดับอินซูลินไม่สูงตาม พบว่า low GI diet ยังจะกระตุ้น cholecystokinin ให้หลั่งเพิ่มขึ้น จึงรู้สึกอิ่มได้นานถึง 180 นาที จากการศึกษาพบว่าถ้ารับประทานอาหารซึ่งเพิ่ม GI ขึ้นร้อยละ 50 ก็จะลดความรู้สึกอิ่มลงร้อยละ 50 ดังนั้นอาหาร low GI จะทำให้รู้สึกอิ่มนานกว่า high GI ซึ่งมีปริมาณแคลอรีเท่ากัน

ความแตกต่าง GI ของอาหารทำให้สัดส่วนการใช้พลังงานและการสันดาปสารของอาหารแตกต่างกัน อาหารซึ่งทำให้ระดับน้ำตาลและอินซูลินสูงขึ้นหลังรับประทานอาหาร มีผลทำให้อาหารแป้งถูกใช้หรือนำไปสะสมอย่างรวดเร็วโดยมีการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์หลายอย่าง เช่น malonyl-CoA ที่ปริมาณเพิ่มขึ้นจะลดการเคลื่อนย้ายกรดไขมัน เข้า mitochondria และพบว่าถ้าร่างกายมีระดับอินซูลินสูงอยู่นานเรื้อรัง จะลดการเผาผลาญกรดไขมัน จึงพบคนอ้วนมีการเผาผลาญไขมันลดลง หลักฐานที่ยืนยันว่า low GI diet ช่วยลดน้ำหนักได้ โดยพบว่าหลังรับประทาน low GI diet นาน 12 สัปดาห์จะสามารถลดน้ำหนักและลด fasting insulin level และการรับประทาน low GI และ high GI ในปริมาณแคลอรีเท่ากัน 5 สัปดาห์พบว่า low GI ลดมวลไขมันได้มากกว่า ส่วนการศึกษาระยะยาวในวัยรุ่นที่รับประทาน low GI และอาหารไขมันต่ำ 6 เดือนเมื่อติดตามหลังหยุดอาหารดังกล่าว 6 เดือน พบว่าในกลุ่มรับประทาน low GI มี BMI และมวลไขมันต่ำกว่ากลุ่มรับประทานอาหารไขมันต่ำ

Low GI diet นอกจากช่วยลดน้ำหนัก พบว่ายังช่วยลดปริมาณไกลโคเจน และไตรกลีเซอไรด์ในเซลล์กล้ามเนื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับ high GI ในนักกีฬาซึ่งรับประทาน high GI หลังหยุดพักจากออกกำลังกายเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมงก็ยังพบไกลโคเจนในเซลล์กล้ามเนื้อเหลืออยู่มากกว่าร้อยละ 48 และในหญิงตั้งครรภ์หลังรับประทาน low GI หรือ high GI diet นาน 8 สัปดาห์ พบน้ำหนักทารกในกลุ่มมารดารับประทาน high GI จะสูงมากกว่ากลุ่ม low GI

- **High protein diet**

ส่วนอาหารโปรตีนสูง (high protein diet) ได้กลับนำมารักษาโรคอ้วน หลังจากอาหารไขมันต่ำไม่สามารถลดน้ำหนักได้ การรับประทานโปรตีนเพื่อทดแทนอาหารแป้งอาจช่วยลดน้ำหนัก เพราะโปรตีนทำให้รู้สึกอิ่มนานกว่า ไม่เพิ่มระดับอินซูลิน และเร่งการใช้ไขมัน จากการศึกษาอาหารไขมันต่ำซึ่งมีอาหารแป้งสูงหรืออาหารโปรตีนสูง 6 เดือน พบกลุ่มรับประทานอาหารไขมันต่ำโปรตีนสูงจะมีน้ำหนักตัวลดมากกว่า

ส่วนอีกรายงานพบว่าการรับประทานอาหารซึ่งมีแป้งต่อโปรตีน 3:5 และ 1:4 จะไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องการลดน้ำหนัก แต่กลุ่มรับประทานโปรตีนสูงมีสัดส่วนของรูปร่างดีกว่า และในเพศหญิงจะมีการลดของไขมันที่หน้าท้อง แต่น้ำหนักเท่าเดิม มีการศึกษาพบว่ากลุ่มรับประทานโปรตีนสูงจะลดน้ำหนักในผู้ป่วยซึ่งมีระดับอินซูลินสูงดีกว่าผู้ป่วยซึ่งมีระดับอินซูลินปกติ

การลดน้ำหนักด้วยอาหารกำลังย้อนกลับสู่อดีต เพราะในสมัยโบราณกลุ่มผู้ล่าสัตว์เป็นอาหารจะมีสุขภาพแข็งแรงไม่อ้วน และเมื่อศึกษาการรับประทานอาหารพบว่าเป็นอาหารโปรตีนร้อยละ 19-35 ผลไม้ เมล็ดธัญพืชร้อยละ 22-40 จะมีไขมันต่ำ มีสารต่อต้านอนุมูลอิสระ ใยอาหารและสารอาหารซึ่งมีประโยชน์ในปริมาณสูง และคนในสมัยนั้นต้องออกกำลังเคลื่อนไหวเพื่อหาอาหารโดยมีกิจวัตรประจำวันนานมากกว่า 8 ชั่วโมงต่อวัน ซึ่งตรงกันข้ามกับการทำงานในปัจจุบันเป็นการนั่งทำงานแบบซ้ำซากและมีการเคลื่อนไหวน้อยมาก และการรับประทานอาหารสำเร็จรูปซึ่งสะดวกสบาย จึงมีปัญหาการสะสมพลังงานสูงมาก ดังนั้นอาหารโปรตีนสูงคงจะมีประโยชน์น้อยถ้ายังไม่มีการเปลี่ยนพฤติกรรม

การออกกำลังกายเพื่อลดน้ำหนัก

ควรส่งเสริมการใช้พลังงานในกิจวัตรประจำวัน (physical activity) ให้มากขึ้น แต่การเคลื่อนไหวของร่างกายจะยังไม่สามารถเผาผลาญพลังงานที่ได้รับจากการรับประทานอาหารหมด พลังงานที่เหลือจะยังสะสมเป็นไขมัน และด้วยการพัฒนาทางวัตถุมีเทคโนโลยีทำให้ความเป็นอยู่ที่สะดวกสบาย การประกอบกิจกรรมที่ใช้กำลังกายลดน้อยลง จึงยิ่งมีผลให้มีพลังงานเหลือเพิ่มขึ้น

การออกกำลังกาย (exercise) แบบมีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อแบบที่กำหนดซ้ำๆ เพื่อเพิ่มสมรรถภาพของปอดและหัวใจ (aerobic exercise) จะทำให้มี metabolic fitness แต่จะไม่ค่อยช่วยลดน้ำหนัก คือป้องกันการเกิด impaired glucose intolerance ช่วยลดความดันโลหิตสูง และระดับไขมันผิดปกติ แต่การออกกำลังกายแบบแอโรบิคจำเป็นต้องรับประทานอาหารซึ่งมีแคลอรีสูงร่วมด้วยจึงอาจทำให้การควบคุมน้ำหนักไม่ได้ผล

เนื่องจากวิธีและระยะเวลาการออกกำลังกายเพื่อเพิ่มสมรรถภาพของร่างกายจะต่างกัน การออกกำลังกายเบาๆ เป็นเวลานาน ถ้าทำแบบสม่ำเสมอจะมีผลต่อ metabolic fitness แต่การออกกำลังกายเพื่อการลดน้ำหนักจะต้องออกกำลังกายแบบออกแรงมาก (moderate-intensity activity) และนานมากกว่า 200-300 นาทีต่อสัปดาห์ หรือ 45-60 นาทีต่อวัน ในคนอ้วนการออกกำลังกายดังกล่าวจะมีปัญหากับกล้ามเนื้อ ข้อ และการเสียดสีของผิวหนังทำให้

ผิวหนังอักเสบ ระคายเคือง ทำให้คนอ้วนไม่ชอบออกกำลังกาย การออกกำลังกายด้วยการเดิน หรือว่ายน้ำเป็นการออกกำลังกายแบบเบาๆ เหมาะกับโรคอ้วนแต่ถ้าจะให้ลดน้ำหนักได้จะต้องทำนานเป็นชั่วโมง จึงน่าเบื่อดังนั้นการลดน้ำหนักโดยการออกกำลังกายจะได้ผลเฉพาะรายที่ทำได้สม่ำเสมอร่วมกับการควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด ซึ่งมีน้อยรายที่จะประสบความสำเร็จ คนอ้วนจึงมักเปลี่ยนวิธีการออกกำลังกายไปตามกระแสนิยม โดยหวังว่าอาจมีวิธีซึ่งอาจช่วยได้แต่คงจะผิดหวังเพราะยังไม่มีวิธีที่จะได้ผลแบบถาวร คงต้องเสียค่าใช่จ่ายไปตามศูนย์ fitness อีกนาน

ปัญหาโรคอ้วนจึงกลายเป็นปัญหาของสังคม ถ้าไม่ควบคุมจะทำให้โรคระบาดเพิ่มขึ้น ในวัยรุ่นควรควบคุมน้ำหนักโดยเปลี่ยนวิถีชีวิต สร้างพฤติกรรมให้มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อขณะทำงาน การออกกำลังกายวันละ 30 นาที จะช่วยเผาผลาญอาหารส่วนเกินและถ้ามีโอกาสควรก็ออกกำลังกายแบบปานกลางให้นานขึ้นเพื่อป้องกันโรคอ้วน

การลดน้ำหนักด้วยยา

โรคอ้วนเป็นโรคเรื้อรังต้องให้การรักษาต่อเนื่องระยะยาว เช่นโรคเบาหวาน หรือโรคความดันโลหิตสูง แพทย์หรือผู้ให้การบำบัดควรให้คำแนะนำ ให้ความรู้เรื่องอาหาร ปรับพฤติกรรมการรับประทานอาหาร ชนิดและปริมาณของอาหาร แนะนำการทำกิจวัตรประจำวันเพื่อส่งเสริมให้มีการเคลื่อนไหวเพื่อเพิ่มการเผาผลาญพลังงานส่วนการรักษาด้วยยาอาจช่วยให้การลดหรือควบคุมน้ำหนักได้ผลมากขึ้น ยารักษาโรคอ้วนที่ปลอดภัยและได้ผลอาจลดความอยากอาหารหรือช่วยเผาผลาญอาหารเพิ่มขึ้น เช่น

1. Orlistat (Xenical) เป็น specific pancreatic lipase inhibitor จะลดการดูดซึมของอาหารไขมันเมื่อรับประทานยาร่วมกับอาหารมากกว่าร้อยละ 30 ของไขมันที่ผ่านมาในทางเดินอาหารจะถูกขับถ่ายออก ดังนั้นถ้ารับประทานอาหารไขมันสูงร่วมด้วยจะเกิด steatorhea ได้ จากการศึกษาผลการรับประทานยาติดต่อกันนาน 2 ปี พบน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 10 ยาค่อนข้างปลอดภัย ในบางรายอาจมีผลให้ขาดวิตามินซึ่งละลายไขมัน แต่แก้ไขโดยให้วิตามินเสริม ขนาดยา orlistat 120 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร ยาจะมีผลอยู่นาน 1 ชั่วโมง แต่ถ้าอาหารที่รับประทานไม่มีไขมันจะไม่มีประโยชน์ ยาไม่ดูดซึมจึงไม่มีผลข้างเคียง แต่ไม่ควรใช้ในรายซึ่งมีปัญหาการย่อยอาหารหรือการดูดซึมของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ และไม่ใช้ในรายซึ่งรับประทานยา cyclosporine พบว่า orlistat สามารถให้ร่วมกับยาอื่นได้ในยาในผู้ป่วยซึ่งรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่

2. Sibutramine (Reductil) ยามีผลต่อ serotonin และ reuptake receptate noradrenaline ในสมองส่วนกลาง ยามี anorectic และ thermogenic effects ผลข้างเคียงพบแบบ adrenergic reaction คือ กระสับกระส่าย ท้องผูก ชีพจรเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เพิ่มความดันโลหิตเล็กน้อย พบน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 10 ภายใน 2 ปี ขนาดยา 10 มิลลิกรัม/วัน และถ้าไม่ได้ผลอาจเพิ่มเป็น 15 มิลลิกรัม/วัน

3. Metformin มักใช้ในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีโรคอ้วนร่วม หรือเป็น polycystic ovary syndrome ยาทำให้น้ำหนักลดลงได้ คงมีการปรับยานี้มารักษาโรคอ้วนในอนาคต

4. Ephedrine –Caffeine ยาจะกระตุ้นการหลั่ง noradrenaline และสาร caffeine ยังลดการสลายตัวของ noradrenaline ยาเป็น anorectic และ thermogenic effect น้ำหนักลดลงร้อยละ 10 ใน 6 เดือน ผลข้างเคียงของยาทำให้นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ใจสั่น อาการอาจค่อยๆ ดีขึ้น มีสมุนไพร ma-huang (ephedra) และ guarana (caffeine) ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายกับ ephedrine-caffeine เป็นที่นิยมใช้กันแพร่หลายเพราะเข้าใจว่าปลอดภัย ในปัจจุบันความกังวลว่ายาอาจมีผลทางจิตประสาทและกระตุ้นหัวใจได้เช่นกัน

การลดน้ำหนักโดยการผ่าตัด (bariatric surgery)

ในต่างประเทศมีการผ่าตัดเพื่อลดความอ้วน เมื่อ BMI มากกว่า 35 เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อน การผ่าตัดมีหลายวิธี เช่น gastric restriction คือลดความจุของกระเพาะอาหาร เช่น vertical banded gastroplasty หรือ adjustable gastric banding หรือผ่าตัดเพื่อลัดเส้นทางอาหาร ทำให้อาหารย่อยได้ไม่สมบูรณ์ (malabsorption) เช่น jejunoileal bypass, bilio-pancreatic diversion, biliopancreatic diversion with duodenal switch และ Roux-en-Y gastric bypass. ข้อดีหรือข้อเสียของแต่ละวิธีแสดงในตารางที่ 3

หลังผ่าตัดน้ำหนักจะลดลงอย่างรวดเร็ว และยังคงลดต่อเนื่องอีกนาน18-24 เดือน การผ่าตัดในคนอ้วนอาจเกิดปัญหาแทรกซ้อนในระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดได้สูง

ปัญหาสุขภาพจิตของคนอ้วน

พบหญิงจะมีอาการซึมเศร้ามากกว่าชาย ความอ้วนอาจทำให้เกิดปัญหาทางจิตใจ เพราะสังคมอาจเข้าใจว่าความอ้วนเป็นเพราะตะกละในการรับประทานอาหาร ซึ่งในปัจจุบันพบว่าคนอ้วนเป็นปัญหาจากศูนย์ควบคุมซึ่งแปรปรวนจากการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมกระตุ้น จึงควรให้ความเข้าใจและเป็นกำลังใจจะช่วยให้คนอ้วนผ่อนคลาย

ตารางที่ 4 วิธีการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก

	VBG	Gastric Banding	BPD with DS	RYGBP
Type of procedure	Restrictive	Restrictive	Malabsorptive	Restrictive/ Malabsorptive
Excess weight loss (%)	40-50	40-50	60-80	50-70
Relief of co-morbidities	Good	Good	Excellent	Very good
Advantages	No changed metabolism of ingested foods.	No changed metabolism of ingested foods.	Very durable results.	Well tolerated

	VBG	Gastric Banding	BPD with DS	RYGBP
Disadvantages	Staple line breakdown	Band erosion	Protein-calorie malnutrition; diarrhea, gas, and stones	Vitamin B_{12} and iron deficiency; dumping
	Inadequate weight loss and frequent vomiting.	Inadequate weight loss and frequent vomiting		

VBG – Vertical banded gastroplasty, BPD -Bilio-pancre-atic diversion with duodenal switch, RYGBP-Roux-en-Y Gastric Bypass

สรุป

โรคอ้วนคงจะพบมากขึ้นตามกระแสความเจริญทางด้านวัตถุ ความสะดวกสบายซึ่งมาจากเทคโนโลยี การทำงานมีการเคลื่อนไหวน้อยลง อาหารซึ่งอร่อยถูกปากก็มีเพิ่มขึ้นหาเชื้อได้ง่าย ราคาถูกลงปัจจุบันแม่บ้านไม่ต้องเข้าครัวทำอาหารและการพักผ่อนแบบนิ่งๆ เช่นการนั่งชมโทรทัศน์หรือเล่นคอมพิวเตอร์ ในบางรายก็จะรับประทานอาหารว่างซึ่งมีขายและโฆษณาชวนชิมในโทรทัศน์ เครื่องใช้ทุกอย่างมีระบบผ่อนแรงใช้ระบบสัมผัสไม่ต้องเดิน ซึ่งปัจจัยทั้งหมดจะก่อให้เกิดการสะสมของไขมัน แพทย์ทุกสาขาคงจะต้องมีความรู้เรื่องโรคอ้วน โดยเฉพาะแพทย์ผิวหนังซึ่งเป็นแพทย์ที่ต้องดูแลสุขภาพภายนอกจะเห็นการเปลี่ยนแปลงก่อนแพทย์สาขาอื่น ในปัจจุบันมีความรู้ใหม่ๆ เพื่อหาทางรักษาโรคอ้วนซึ่งระบาดอยู่ทั่วโลกในคลินิกทั่วไปคงจะใช้ยาเพื่อลดน้ำหนักเป็นหลักแต่จากความรู้ใหม่ การรักษาคงจะเปลี่ยนไปคงถึงยุคสุขภาพดีผิวสวยและไม่อ้วนโดยแพทย์ผิวหนัง **การสร้างกระแสคงช่วยควบคุมโรคอ้วนได้ดีขึ้น**

References

1. Steinbeele K. Obesity in Clinic in Dermatol 2004: 22; 275-332.
2. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacitfic perspective: redefining obesity and its treatment. February 2000. Available at http://www.idi.org.au/obesity_report.htm.
3. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 741-60.
4. Bray GA. Health Hazards of Obesity. Endocrinol Metab Clin N Am 1996; 4: 907-919
5. Bray GA. Risks of obesity. Endocrinal Metab Clin N Am 2003; 32: 787-804.
6. Wolfe RR. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. Am J Clin Nutr 1998; 67: 519s-26s.
7. Ludwig DS. Dietary Glycemic Index and Obesity. American Society for Nutritional Sciences 2000; 280s-283s.
8. Jenkins DJA, Axelsen M, Kendell CWC, et al. Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases. Br J Nutr 2000; 83: s157-s163.
9. Holt SHA, Miller JB. Particle size, satiety and the glycaemic response. Er J Clin Nutr 1994; 48: 496-502.
10. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. The N Engl J Med 1997; 337; 396-407.