

การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว

ณัฏริย์ วุฒิพันธุ์ชัย

สารนิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

พ.ศ. 2561

**Caloric restriction for longevity**

**Nachattri Vuthipandchai**

**A Thematic Paper Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements**

**for the Degree of Master of Science**

**Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine**

**College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University**

**2018**



## ใบรับรองสารนิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


หัวข้อสารนิพนธ์      การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว  
เสนอโดย              นางสาวฉัตรีย์ วุฒิพันธุ์ชัย  
สาขาวิชา              วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
กลุ่มวิชา              วิทยาศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์      ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์  
ได้พิจารณาเห็นชอบ โดยคณะกรรมการสอบสารนิพนธ์แล้ว

  
..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เอกราช บำรุงพืชน์)

  
..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธิฎิรัตน์ ทิมลศรี)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

  
..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
(นายแพทย์บรรจบ ชุมทสวัตติกุล)

วันที่ ...๑๑... เดือน ...กรกฎาคม... พ.ศ. ....๒๕๖๒....

หัวข้อสารนิพนธ์	การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว
ชื่อผู้เขียน	ณัฏริย์ วุฒิพันธุ์ชัย
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศศ.นพ.พันธ์ศักดิ์ ศุกระฤกษ์
สาขาวิชา	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2561

### บทคัดย่อ

บริบท: การบริโภคอาหารที่มากเกินไปก่อให้เกิดการสะสมไขมันที่เพิ่มขึ้นจนนำไปสู่โรคอ้วนและโรคอื่น ๆ ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (NCDs) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร มีหลักฐานการศึกษาระบุว่า การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหาร (Caloric restriction: CR) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพต่อการส่งเสริมสุขภาพที่ดีและการมีอายุขัยยืนยาว แต่ด้วยข้อจำกัดด้านจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ จึงรวบรวมองค์ความรู้ของการทำ CR ที่เกี่ยวข้องกับยีนที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาวและผลที่เกิดขึ้น รวมทั้งเสนอแนวทางการปรับใช้ในชีวิตประจำวันอย่างเหมาะสม

วิธีการศึกษา: สืบค้นจากฐานข้อมูลสารสนเทศที่น่าเชื่อถือและมีมาตรฐานด้านกระบวนการศึกษาวิจัย อาทิ PubMed, Google Scholar และ Science Direct รวมทั้งสิ้น 147 การศึกษา

ผลการศึกษา: หลักการทำ CR เป็นการจำกัดหรือลดปริมาณแคลอรี ลดระดับการใช้พลังงานที่ส่งผลต่อการลดลงของสารอนุมูลอิสระ ซึ่ง CR ทำให้ร่างกายเกิดภาวะเครียดต่ำ ๆ ที่จะกระตุ้น SIRT1 และ AMPK โดยมีบทบาทควบคุมปัจจัยการถอดรหัสที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการระดับเซลล์ รวมทั้งยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณของอินซูลินและ IGF-1 จึงช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs และส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว

สรุปและอภิปรายผล: การทำ CR ส่งผลทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาวในมนุษย์ โดยมีการปรับปรุงพารามิเตอร์ด้านสุขภาพให้ดีขึ้น ทำให้สามารถป้องกัน ชะลอ และลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs จากการศึกษาพบว่ามีปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับผลการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาวได้แก่ ระดับการทำ CR ช่วงเริ่มต้นของการทำ CR องค์ประกอบของอาหาร และกิจกรรมทางกาย โดยแนวทางที่เหมาะสมคือการทำ CR ให้ลดลงร้อยละ 25 ควรเริ่มต้นทำในช่วงหลังวัยเจริญพันธุ์ และลดการบริโภคน้ำตาล ควบคู่กับการออกกำลังกายในระดับเบาถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม การทำ CR อาจยากในทางปฏิบัติ และหากทำไม่เหมาะสมอาจเกิดความเสี่ยงกับมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก จึงควรอยู่ภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

**คำสำคัญ:** Caloric restriction, Longevity, Aging, Effect

Thematic Paper Title	Caloric restriction for longevity
Author	Nachattri Vuthipandchai
Thematic Paper Advisor	Assistant Professor Pansak Sugkraroek, M.D.
Department	Anti-Aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2018

### ABSTRACT

**Background:** Overeating causes to increase in accumulation of fat in the body and consequently leads to obesity and other NCDs which are the main reason for premature deaths. Many evidences show that caloric restriction (CR) are beneficial for improving health and longevity. Unfortunately, with limitation in ethics of human subjects, the author aims to conduct a review literature of CR that related with stimulation of longevity gene.

**Method:** Total review literature of 147 research papers are conducted mainly from searching through 131 research works from PubMed, Google Scholar and Science Direct.

**Results:** CR is an effective method to limit calories intake help to reduce metabolism process resulting in a diminishing in free radicals. CR incurs a low level of stress, leading to a stimulation of SIRT1 and AMPK. This plays an important role in transcription factors in cellular levels, including insulin signaling and IGF-1. This helps lower the risk of NCDs and extend longevity.

**Conclusion and discussion:** CR have indirect effects in human longevity by improving health's parameter resulting in preventing and reducing the risk factor causing NCDs. The study shows some relevant factors which included the severity level of CR, onset of CR, composition of food and physical activity. The optimal of CR level is at 25% and the onset should be conducted after puberty. In addition, reducing glucose intake and light to moderate exercise are recommended. However, CR can be difficult in practical and if conducted improper may cause the risk in muscle mass and bone density; thus, it is vital to conduct CR under the expert's supervision.

**Keywords:** Caloric restriction, Longevity, Aging, Effect

## กิตติกรรมประกาศ

สารนิพนธ์นี้เป็นผลงานที่ผู้วิจัยได้ทุ่มเทความตั้งใจ สติปัญญา กำลังกายและกำลังใจ จนกระทั่งสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี โดยได้รับความอนุเคราะห์และคำแนะนำจากบุคคลหลายท่าน โดยเฉพาะผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระฤกษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์ ที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าให้คำปรึกษา และชี้แนะแนวทางในการปรับปรุงแก้ไขในจุดบกพร่องต่าง ๆ ของงานสารนิพนธ์นี้จนเสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยซาบซึ้งในความกรุณาดังกล่าว และขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอระลึกถึงความกรุณาของคณาจารย์ สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ ถ่ายทอดประสบการณ์ และมุมมองแง่คิดต่าง ๆ ทั้งด้านวิชาการและด้านสังคม ผู้วิจัยตั้งปณิธานไว้ว่าจะนำความรู้และสิ่งดี ๆ ที่ได้รับเหล่านี้ไปปฏิบัติให้เกิดประโยชน์ทั้งต่อตนเองและผู้อื่นต่อไป

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ได้ส่งเสริมและสนับสนุนให้รักการเรียนรู้ และการแบ่งปันความรู้ ขอขอบคุณสมาชิกครอบครัว รวมถึงรองศาสตราจารย์ ดร.วีรพงศ์ วุฒิพันธุ์ชัย ซึ่งเป็นพี่ชายที่ให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจทำให้งานสารนิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ณัฏรีย์ วุฒิพันธุ์ชัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	๘
กิตติกรรมประกาศ.....	๑
สารบัญตาราง .....	๗
สารบัญภาพ .....	๘
บทที่	
1. บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย .....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตของการวิจัย .....	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย .....	5
2. แนวคิด และทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง .....	6
2.1 แนวคิดของการมีอายุขัยยืนยาว (Longevity).....	6
2.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการมีอายุขัยยืนยาว .....	7
2.2.1 กลไกของความชรา (Mechanism of aging).....	7
2.2.1.1 รูปแบบความชรา .....	7
2.2.1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับความชรา .....	8
2.2.2 ปัจจัยจากการเกิดกลุ่มโรค NCDs.....	9
2.3 แนวคิด Caloric restriction (CR).....	10
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
3.1 แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา.....	12
3.2 วิธีการเก็บรวบรวมและเกณฑ์ในการคัดเลือกข้อมูล .....	12
3.2.1 เกณฑ์คัดเลือกข้อมูลการศึกษาเพื่อใช้อ้างอิง (Inclusion criteria).....	13
3.2.2 เกณฑ์คัดข้อมูลการศึกษาออกจากการใช้อ้างอิง (Exclusion criteria) .....	13
3.3 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล .....	14

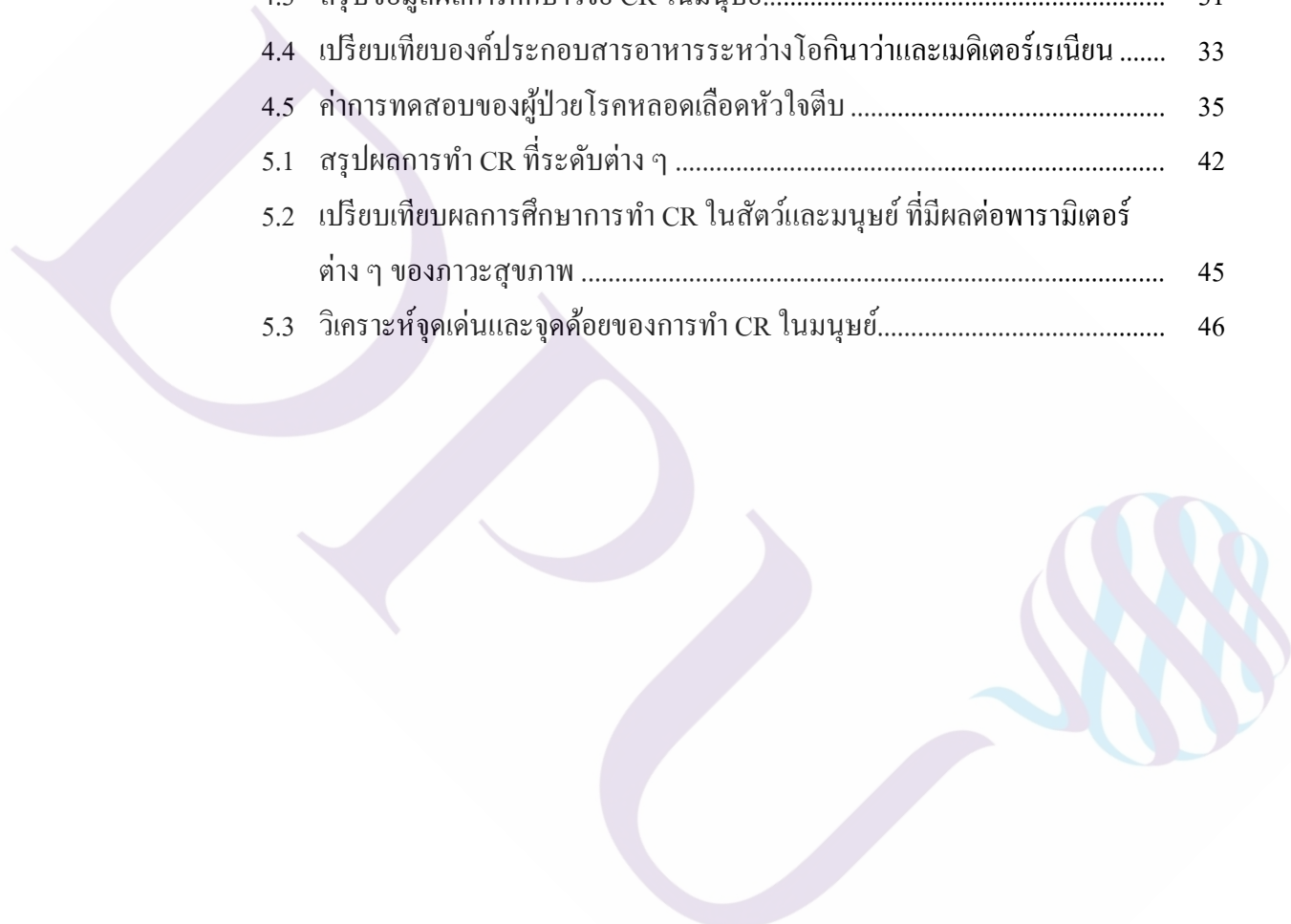
## สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4. ผลการศึกษา .....	16
4.1 CR คืออะไร .....	16
4.2 ประวัติของการศึกษาเกี่ยวกับ CR .....	17
4.3 กลไกการทำงานของ CR.....	17
4.4 ผลของ CR.....	21
4.4.1 ผลการศึกษา/ทดลองในสัตว์ .....	21
4.4.1.1 สัตว์ที่ใช้ฟันแทะ .....	21
4.4.1.2 สัตว์กลุ่มไพรเมต .....	24
4.4.2 ผลการศึกษาในมนุษย์.....	27
4.5 สิ่งที่ทำให้ผลเสมือนการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว .....	33
4.5.1 รูปแบบอาหารที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว .....	33
4.5.1.1 อาหารโอกินาว่า.....	33
4.5.1.2 อาหารเมดิเตอร์เรเนียน.....	35
4.5.2 Caloric restriction mimetics (CRM) .....	37
4.5.2.1 เรสเวอราทรอล (Resveratrol) .....	38
4.5.2.2 เมทฟอร์มิน (Metformin) .....	39
4.6 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง .....	40
5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	41
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	41
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	46
5.3 ข้อเสนอแนะ .....	50
บรรณานุกรม .....	51
ภาคผนวก .....	66
กลุ่มยีนเซอร์ทูอิน .....	68
ประวัติผู้เขียน .....	69



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1 จำนวนการศึกษาที่ใช้อ้างอิงแยกตามประเภทของการศึกษา .....	14
4.1 เปรียบเทียบความแตกต่างของการออกแบบงานวิจัยระหว่าง UW และ NIA .....	25
4.2 เปรียบเทียบความแตกต่างขององค์ประกอบอาหารระหว่าง UW และ NIA .....	25
4.3 สรุปข้อมูลผลการศึกษาวิจัย CR ในมนุษย์.....	31
4.4 เปรียบเทียบองค์ประกอบสารอาหารระหว่าง โอกินาว่าและเมดิเตอร์เรเนียน .....	33
4.5 ค่าการทดสอบของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ .....	35
5.1 สรุปผลการทำ CR ที่ระดับต่าง ๆ .....	42
5.2 เปรียบเทียบผลการศึกษากการทำ CR ในสัตว์และมนุษย์ ที่มีผลต่อพารามิเตอร์ ต่าง ๆ ของภาวะสุขภาพ .....	45
5.3 วิเคราะห์จุดเด่นและจุดด้อยของการทำ CR ในมนุษย์.....	46



สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 ปัจจัยที่มีผลต่อการมีอายุขัยยืนยาว.....	6
2.2 แนวคิดการทำ CR ต่อกระบวนการทำงานในระบบต่าง ๆ .....	11
3.1 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล .....	15
4.1 กลไกการทำงานของ CR ที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว.....	18
4.2 ผลการทำ CR และการออกกำลังกายต่อการมีอายุขัยยืนยาวของหนู.....	22
4.3 เปรียบเทียบน้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆ ของหนู CR และหนูควบคุม .....	23
4.4 พีรามิดอาหาร โอกินาว่า .....	34
4.5 พีรามิดอาหารเมดิเตอร์เรเนียน.....	36



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การบริโภคอาหารที่มากเกินไป (Overeating) เป็นสาเหตุหลักที่ก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพสำคัญของประชาคมโลกในปัจจุบัน เมื่อการควบคุมพลังงาน (Energy regulation) ภายในร่างกายขาดความสมดุลระหว่างการได้รับพลังงานที่มากเกินไปและการใช้ไปที่น้อยกว่า ส่งผลให้เกิดการสะสมไขมันในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายเพิ่มมากขึ้นจนกลายเป็นภาวะน้ำหนักเกิน และโรคอ้วนที่เป็นสาเหตุของโรคอื่น ๆ ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-communicable diseases: NCDs) (Redman & Ravussin, 2011) นอกจากนี้ รูปแบบการบริโภคของสังคมปัจจุบันที่เร่งรีบและกระแสนิยมการดำรงชีวิตที่เน้นความสะดวกสบาย การบริโภคอาหารแบบฟู้ดตะวันตก (Western diet) จึงเป็นที่นิยมอย่างมาก เช่น พิซซ่า เนื้อแดง ผลิตภัณฑ์อาหารแปรรูป อาหารแช่แข็ง คอรันเฟล็กส์ เค้กคุกกี้ เป็นต้น อาหารแบบฟู้ดตะวันตกส่วนใหญ่มีองค์ประกอบของคาร์โบไฮเดรตที่ขัดสี และผลิตภัณฑ์แปรรูปต่าง ๆ ในรูปแบบ Ultra-processed foods และ Processed foods สัดส่วนที่สูง คิดเป็นร้อยละ 58 และร้อยละ 9 (Steele et al., 2016) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ภาวะความไวต่ออินซูลินที่ลดลง ภาวะความผิดปกติต่าง ๆ ทางเมแทบอลิซึมและนำไปสู่ปัญหาการเกิดกลุ่มโรค NCDs (Willcox et al., 2009; Chan et al., 2011 and Steele et al., 2016) เช่นเดียวกัน ปัญหาสุขภาพดังกล่าวจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร

องค์การอนามัยโลกระบุว่ากลุ่มโรค NCDs เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของโลก และเป็นปัญหาใหญ่ที่ทวีความรุนแรงมากขึ้นในตลอดช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมา อุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มโรค NCDs ทั่วโลกมีจำนวน 987 ล้านคนในปี 2016 คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 13.2 ขณะเดียวกันการเสียชีวิตของประชากรโลกที่เกิดจากกลุ่มโรค NCDs มีจำนวนทั้งสิ้น 40.5 ล้านคน คิดเป็นอัตราร้อยละ 71.3 ของประชากรที่เสียชีวิตทั่วโลก เปรียบเทียบกับอัตราร้อยละ 67.1 ในปี 2010 และร้อยละ 60.5 ในปี 2000 ผู้หญิงมีอัตราการเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs สูงกว่าผู้ชาย ทั้งนี้ การเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs มีทิศทางเพิ่มขึ้นในแทบทุกกลุ่มประชากรของสังคมในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาและประเทศที่พัฒนาแล้ว ในขณะที่กลุ่มประเทศที่มีรายได้น้อยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 37 ส่วนกลุ่มประเทศที่มีรายได้สูงมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 88 ซึ่ง 9 ใน 10 อันดับของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรนั้นมาจากกลุ่มโรค NCDs ทั้งสิ้น (<https://www.who.int/>;

<https://www.worldbank.org>) ในปี 2016 กลุ่มประเทศในภูมิภาคยุโรป, ภูมิภาคแปซิฟิกตะวันตก และภูมิภาคอเมริกามีอัตราการเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs เฉลี่ยร้อยละ 89.4, 86.3 และ 80.7 ของประชากรในแต่ละภูมิภาคที่เสียชีวิต ตามลำดับ ซึ่งนับว่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของโลก ขณะที่ภูมิภาคเอเชียใต้และตะวันออกมีประชากรเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs จำนวนประมาณ 9.1 ล้านคน หรือเฉลี่ยวันละ 25,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.5 ของยอดรวมประชากรในภูมิภาคที่เสียชีวิต สำหรับประเทศไทยมีประชากรที่เสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs ในปี 2016 จำนวนทั้งสิ้น 399,100 คน คิดเป็นร้อยละ 74.0 ของประชากรไทยที่เสียชีวิต เห็นได้ชัดว่าประเทศไทยมีสถิติการเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs สูงกว่าอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยทั่วโลกและในภูมิภาคเอเชียใต้และตะวันออก ทั้งนี้โรค NCDs ที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด รองลงมาคือ โรคมะเร็ง โรคทางเดินหายใจอุดกั้น และโรคเบาหวาน ตามลำดับ (<https://www.who.int/>)

หลักฐานข้อมูลการศึกษาจำนวนมากระบุว่า การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารหรือ Caloric restriction (CR) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพต่อการส่งเสริมสุขภาพที่ดีและการมีอายุขัยยืนยาว (Redman & Ravussin, 2011; Anderson & Weindruch, 2012; Colman et al., 2014; Lee & Longo, 2016; Lopez-Lluch & Navas, 2016 and Balasubramanian et al., 2017) โดยส่วนใหญ่เป็นการกำหนดให้มีการทำ CR ด้วยการลดระดับพลังงานหรือปริมาณแคลอรี ร้อยละ 20-40 จากระดับ ad libitum ซึ่งส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย โดยมีการลดลงของน้ำหนักตัว ระดับความดันโลหิต ปริมาณไขมันในร่างกาย แอลดีแอล คอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ กลไกการควบคุมน้ำตาลกลูโคสและอินซูลิน ค่าบ่งชี้ภาวะการอักเสบของร่างกาย ขณะเดียวกันยังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล ภาวะความไวต่ออินซูลิน และการปรับสมดุลที่เกี่ยวข้องกับระบบเมแทบอลิซึมและฮอร์โมนบางชนิด ซึ่งสัมพันธ์กับการลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและกลุ่มโรค NCDs เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็ง (Colman et al., 2009; Fontana et al., 2010a; Speakman & Mitchell, 2011; Pallauf et al., 2013 and Rizza et al., 2014) เนื่องจากการทำ CR เป็นภาวะที่ทำให้เกิดความเครียดเกี่ยวข้องกับพลังงานที่ได้รับจากอาหาร (Chen et al., 2008 and Canto & Auwerx, 2012) โดยมีกลไกที่กระตุ้นผ่านการส่งสัญญาณของยีนที่ทำให้มีอายุขัยยืนยาว (Longevity genes) ซึ่งคือ กลุ่มยีนเซอร์ทูอิน (Sirtuins) โดยเฉพาะ SIRT1 ซึ่งจะออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการปรับสมดุลของโปรตีนหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่าง ๆ ในระดับเซลล์ อีกทั้งการทำงานของ SIRT1 มีความเชื่อมโยงกับเอนไซม์ AMPK ในวัฏจักรเครบส์ ซึ่งเป็นกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่ควบคุมการปรับสมดุลของระบบเมแทบอลิซึม (Balasubramanian et al., 2017) และยังเชื่อมโยงกับกลไกการควบคุมที่เกี่ยวข้องกับความอยู่รอด ซึ่งรวมถึงการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ การซ่อมแซม

โมเลกุลที่เสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน การควบคุมระดับอินซูลินและไอจีเอฟ-วัน (Insulin-like growth factor1: IGF-1) กระบวนการอะพอพโทซิส (Apoptosis) และกระบวนการในการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) (Heydari et al., 2007; Ungvari et al., 2008; Imai & Guarente, 2014 and Bonkowski & Sinclair, 2016)

เป็นที่น่าสังเกตว่าข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการทำ CR กับสัตว์ทดลองต่าง ๆ ซึ่งให้ผลลัพธ์ที่สนับสนุนกรอบแนวคิดที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว ทั้งการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย (Cruzen & Colman 2009; Mattison et al., 2012 and Colman et al., 2014) ในช่วงแรกเป็นการทดลองกับสัตว์ที่ใช้ฟันแทะ (Rodents) เช่น หนู หลังจากนั้นมีการศึกษาในสัตว์หลากหลายสายพันธุ์ เช่น ยีซต์ หนอน แมลงวัน ปลา เป็นต้น (Masoro, 2010 and Dolinsky & Dyck, 2011) ต่อมาได้มีการขยายการศึกษาทำ CR ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีพัฒนาการสูง หรือสัตว์กลุ่มไพรเมต (Non-human primates) อย่าง ลิง ซึ่งให้ผลทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs จึงนำผลที่เกิดขึ้นนั้นมาศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์ แต่เนื่องจากอายุขัยของมนุษย์ที่ยืนยาวกว่า ทำให้ไม่สามารถพบหลักฐานว่า การทำ CR ในมนุษย์มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย ประกอบกับการทดลองในมนุษย์นั้น ทำได้ค่อนข้างยากในทางปฏิบัติ เพราะติดประเด็นด้านจริยธรรม รวมถึงความยุ่งยากในการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ ให้อยู่ภายใต้เงื่อนไขที่ต้องการศึกษา (Racette et al., 2006) เช่น ระดับการทำ CR ไม่เป็นไปตามที่กำหนด และตัวอย่างผู้เข้าร่วมทดลองไม่อยู่ร่วมในการศึกษาจนสิ้นสุด เป็นต้น ปัจจุบันงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำ CR ในมนุษย์ จึงเป็นการศึกษาทางอ้อมเพื่อฟื้นฟูสุขภาพและชะลอวัย ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงการเกิดกลุ่มโรค NCDs หรือชะลอพัฒนาการของโรคเหล่านั้น ส่งผลดีต่อการมีอายุขัยยืนยาว หรือมีการเพิ่มขึ้นของอายุขัยคาดเฉลี่ย (Life expectancy) (Fontana & Klein, 2007)

นอกจากนี้ ข้อมูลการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยมีจำนวนจำกัด ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาด้วยวิธีทบทวนวรรณกรรมเรื่องการทำ CR หรือการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการสืบค้นจากแหล่งอ้างอิงข้อมูลการศึกษาของต่างประเทศเป็นหลัก โดยรวบรวมองค์ความรู้และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ ณ ปัจจุบัน จากฐานข้อมูลสารสนเทศทางชีววิทยาการแพทย์ของ MEDLINE ผ่านสื่อออนไลน์ทางเว็บไซต์ PubMed และข้อมูลเพิ่มเติมจาก Google Scholar, Science Direct และ Google สำหรับใช้เป็นข้อมูลประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอการทบทวนวรรณกรรมนี้ เพื่อวิเคราะห์และสังเคราะห์งานวิจัยที่สอดคล้องกับแนวทางในการลดปัจจัยเสี่ยง การป้องกัน หรือบรรเทาอาการกลุ่มโรค NCDs รวมถึงการส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว อันจะเป็นประโยชน์ในการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับความสำคัญของการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาวให้กับบุคคลทั่วไป

## 1.2 คำถามงานวิจัย

การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารมีผลต่อการมีอายุขัยยืนยาว หรือไม่ อย่างไร

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) ศึกษาข้อมูลและวิเคราะห์ผลการศึกษารื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว
- 2) นำเสนอแนวทางที่เหมาะสมในการส่งเสริมให้มีอายุขัยยืนยาว ด้วยวิธีการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหาร

## 1.4 ขอบเขตของการวิจัย

งานสารนิพนธ์นี้เป็นการศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับเรื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว โดยศึกษาเฉพาะ 3 ประเด็นหลัก ได้แก่

- 1) กลไกร่างกายจากการทำ CR ที่มีผลต่อการกระตุ้นยีนที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว
- 2) ผลของการทำ CR ที่เกิดขึ้นกับสุขภาพร่างกาย
- 3) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผลต่อการทำ CR อย่างเหมาะสม

ทั้งนี้ ข้อมูลการศึกษาที่นำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมให้ครบถ้วน ตามวัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัยนี้ เป็นข้อมูลการศึกษาประเภททุติยภูมิ (Secondary data) ประกอบด้วย บทความวิชาการ บทความวิจัย วารสารทางวิชาการ และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีระเบียบการศึกษาวิจัยตามมาตรฐานและได้รับการยอมรับให้เผยแพร่ผ่านสื่อสารสนเทศจากหน่วยงานหรือสถาบันที่น่าเชื่อถือ โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลของ PubMed จำนวน 131 การศึกษา Google Scholar จำนวน 11 การศึกษา Science Direct จำนวน 3 การศึกษา และ Google จำนวน 2 การศึกษา รวมจำนวนทั้งสิ้น 147 การศึกษา

คำสำคัญที่ใช้สืบค้นข้อมูล ประกอบด้วย Caloric restriction (หรือ Calorie restriction หรือ Energy restriction), Longevity (หรือ Lifespan หรือ Life extension หรือ Aging หรือ Effect)

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) เกิดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเรื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารอย่างเหมาะสมที่มีผลต่อการมีอายุขัยยืนยาวเพื่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดี
- 2) แนวทางในการให้คำแนะนำวิธีดูแลสุขภาพด้วยการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารอย่างเหมาะสมเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว
- 3) สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในชีวิตประจำวันเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว และเป็นแนวทางป้องกันหรือชะลอการเกิดกลุ่มโรค NCDs

### 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย

- 1) Caloric restriction หรือ CR หมายถึง การจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหาร
- 2) Caloric restriction mimetics หรือ CRM หมายถึง กลุ่มสารประกอบ หรือ สารพฤกษเคมีที่ออกฤทธิ์เสมือนการเลียนแบบกลไกการทำงานตามธรรมชาติของ CR
- 3) Longevity หมายถึง การมีอายุขัยยืนยาว
- 4) Life expectancy หมายถึง อายุขัยคาดเฉลี่ย ซึ่งองค์การอนามัยโลกกำหนดให้เป็นตัวชี้วัดการมีอายุขัยยืนยาวของประชากร โดยคำนวณจากข้อมูลทางสถิติของการเสียชีวิต เพื่อนำมา กำหนดเป็นตัวเลขประมาณการของอายุขัยของมนุษย์ที่คาดว่าจะมีชีวิต (Vitetta & Anton, 2007)
- 5) ad libitum หมายถึง ระดับพลังงานปกติที่เคยได้รับเท่าที่ต้องการ
- 6) Malnutrition หรือภาวะทุพโภชนาการ หมายถึง ภาวะโภชนาการที่ไม่พอดี ซึ่งอาจเป็นภาวะที่ได้รับสารอาหารชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย หรือมากเกินไปกว่าความต้องการของร่างกาย

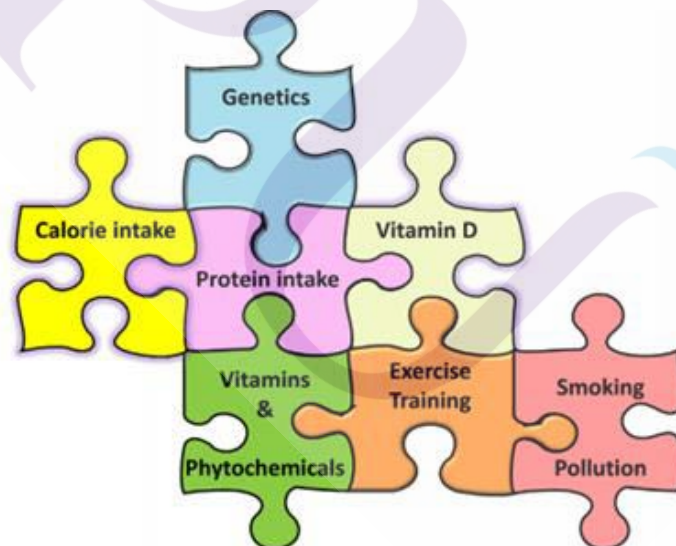


## บทที่ 2

### แนวคิด และทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 แนวคิดของการมีอายุขัยยืนยาว (Longevity)

การมีอายุขัยยืนยาว (Longevity) หมายถึง การดำรงชีวิตที่ยืนยาว ซึ่งเป็นวิวัฒนาการของกลไกความซับซ้อนทางสรีรวิทยาที่กำหนดการมีอายุขัย (Phelan & Rose, 2005) โดยได้รับอิทธิพลจากปัจจัยภายในด้านพันธุกรรม โดยเฉพาะยีนที่ทำให้มีอายุขัยยืนยาว (Longevity genes) และปัจจัยภายนอกด้านภาวะแวดล้อม (Sebastiani et al., 2012 and Gezer, 2018) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการมีอายุขัยยืนยาว คือ กลุ่มยีนเซอร์ทูอิน (Sirtuin) ประกอบด้วย SIRT1 ถึง SIRT7 มีบทบาทในการควบคุมกระบวนการทางชีวภาพและวงจรชีวิตระดับเซลล์ (Guarente, 2007 and Satoh et al., 2013) ซึ่งสามารถได้รับอิทธิพลจากปัจจัยภายนอกด้านภาวะแวดล้อม อาทิ รูปแบบการใช้ชีวิต การบริโภคอาหาร การออกกำลังกาย ความเครียด เป็นต้น (Sebastiani et al., 2012) ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของกลุ่มยีนเซอร์ทูอินได้



ภาพที่ 2.1 ปัจจัยที่มีผลต่อการมีอายุขัยยืนยาว

ที่มา: Rizza et al., 2014



จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการจัดการ (Manipulation) ที่มีต่อการมีอายุขัยยืนยาว อาทิ พันธุวิศวกรรม (Genetic) เภสัชวิทยา (Pharmaceutical) ภาวะแวดล้อม (Environmental) (Fontana et al., 2010b and Liang et al., 2018) และอาหาร/โภชนาการ (Dietary restriction) (Govindaraju et al., 2018) โดยการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารหรือการทำ CR เป็นหนึ่งในวิธีการด้านอาหาร/โภชนาการ (Fontana et al., 2010b; Rizza et al., 2014 and Speakman et al., 2016) โดยมีข้อมูลการศึกษาจำนวนมากพิสูจน์แล้วว่า CR มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการส่งเสริมอายุขัยให้ยืนยาว (Canto & Auwerx, 2009 and Jain & Singh, 2015) แต่ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการทดลองกับหนูซึ่งมีอายุขัยสั้น หรือถึงที่มีความคล้ายคลึงกับความเป็นมนุษย์ ขณะที่การศึกษาในมนุษย์ยังมีอยู่อย่างจำกัด

## 2.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการมีอายุขัยยืนยาว

### 2.2.1 กลไกของความชรา (Mechanism of aging)

ความชราหรือการสูงอายุ (Aging) คือกระบวนการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องจนถึงระยะสุดท้ายของช่วงชีวิต มีผลให้อวัยวะหลายระบบของร่างกายค่อย ๆ เกิดความเสื่อม เช่น ระบบสืบพันธุ์ ระบบเมแทบอลิซึม โครงสร้างทางกายภาพ กระบวนการด้านการเรียนรู้ เป็นต้น (Fontana & Klein, 2007) ทำให้ความชราเป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับต้น ๆ ในการเกิดโรค และส่งผลต่อการลดลงของสมรรถภาพทางกายและจิตใจโดยรวม (Lee & Longo, 2016)

2.2.1.1 รูปแบบความชรา แบ่งเป็นแบบปฐมภูมิ (Primary aging) และแบบทุติยภูมิ (Secondary aging) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ความสัมพันธ์ต่อกัน (Holloszy, 2000)

ความชราแบบปฐมภูมิ (Primary aging) เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับมนุษย์ทุกคนตามธรรมชาติ แสดงถึงอายุที่แท้จริง (Intrinsic aging) นับตั้งแต่เกิดจนถึงปัจจุบันตามปีปฏิทิน หลังช่วงวัยเจริญพันธุ์ร่างกายจะเริ่มเกิดความเสื่อม และเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ความเสื่อมจะชัดเจนยิ่งขึ้นทั้งด้านโครงสร้างทางกายภาพ (เช่น การลดลงของมวลกล้ามเนื้อและมวลกระดูก การสะสมไขมันบริเวณช่องท้อง) (Roubenoff, 2000) และหน้าที่ทางชีวภาพของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย (เช่น การทำงานที่ลดลงของหัวใจ ปอด ตับ ไต ระบบภูมิคุ้มกัน) (Lakatta, & Levy 2003 and Fontana & Klein, 2007) สาเหตุหลักคือ การควบคุมการแสดงออกของยีนลดลง (Gene deregulation)

ความชราแบบทุติยภูมิ (Secondary aging) เป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีปัจจัยอื่น ๆ เป็นตัวเร่งให้เกิดความเสื่อม ได้แก่ ภาวะแวดล้อม พฤติกรรมและรูปแบบการใช้ชีวิต (Kloting & Blüher, 2005 and Villareal et al., 2005) เช่น การบริโภคอาหารที่มากเกินไป การสูบบุหรี่ ภาวะความเครียด เป็นต้น ทำให้เกิดการสะสมสารอนุมูลอิสระ เกิดสภาวะไมโทคอนเดรียเสื่อมสภาพ

กระบวนการไกลโคเจน และการอักเสบ ส่งผลให้ร่างกายเจ็บป่วยหรือเกิดกลุ่มโรค NCDs เช่น โรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น (Fontana & Klein, 2007)

2.2.1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับความชรา มีอยู่หลายทฤษฎี แต่ที่เกี่ยวข้องกับการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว มีดังต่อไปนี้

ทฤษฎีไมโทคอนเดรีย และทฤษฎีอนุมูลอิสระ หลักการของทั้ง 2 ทฤษฎีนี้มีความสอดคล้องและเชื่อมโยงกัน สิ่งมีชีวิตทุกชนิดต้องใช้ออกซิเจนเผาผลาญอาหารให้เป็นพลังงาน (ATP) ซึ่งจะเกิดสารอนุมูลอิสระที่ไมโทคอนเดรีย (Halliwell & Gutteridge, 2015) สารอนุมูลอิสระบางส่วนสามารถกำจัดออกไปได้ แต่บางส่วนอาจทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบของเซลล์ทำให้เกิดความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidative damage) ซึ่งเป็นตัวเร่งกระบวนการความชรา (Leeuwen et al., 2002) โดยเข้าไปทำลายโครงสร้างผนังเซลล์ ดีเอ็นเอ ไมโทคอนเดรีย และไขมัน ให้เสียหายและมีของเสียเกิดขึ้นในเซลล์ (Halliwell & Gutteridge, 2015) ส่งผลให้หน้าที่ทางสรีรวิทยามีการทำงานลดลง และเป็นสาเหตุการตายของสิ่งมีชีวิต (Leeuwen et al., 2002)

ทฤษฎีครอสต์ลิงก์เกจ (Cross-linkage theory) อธิบายถึงปฏิกิริยาเคมีภายในร่างกายที่มีผลต่อกระบวนการความชรา สาเหตุเกิดจากน้ำตาลกลูโคสส่วนเกินมีการเชื่อมข้าม (Cross-link) กับโปรตีน โดยเฉพาะโปรตีนที่อยู่ภายนอกเซลล์ อาทิ คอลลาเจน และอีลาสติน ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เมื่ออายุสูงขึ้นการ Cross-link จะเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากร่างกายมีความสามารถในการกำจัดน้ำตาลส่วนเกินที่ลดลง ซึ่งจะมีผลต่อการซึมผ่านของสารอาหาร การขับของเสียออกจากเซลล์ การยืดหยุ่นของกล้ามเนื้อ ผนังหลอดเลือดขาดความยืดหยุ่น (Mercado-Saenz et al., 2010)

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ (Neuroendocrine theory) อธิบายถึงประสิทธิภาพการทำงานของระบบประสาทและระดับฮอร์โมนที่มีทิศทางลดลงเมื่อสูงวัยขึ้น ปกติการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ อยู่ภายใต้การสั่งการและควบคุมโดยไฮโปทาลามัส (Hypothalamus) ซึ่งตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน เมื่อฮอร์โมนมีระดับลดลง การซ่อมแซมและการฟื้นฟูของเซลล์ลดลง นอกจากนี้ การที่ฮอร์โมนตัวใดตัวหนึ่งลดลงจะมีผลกระทบต่อกลไกทั้งระบบ ทำให้อวัยวะอื่นหลังฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องลดลงตามลำดับ เช่น การหลั่งโกรทฮอร์โมนรีลีสซิงฮอร์โมน (Growth hormone releasing hormone: GHRH) ที่ลดลง จะทำให้การหลั่งโกรทฮอร์โมนลดลง และส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนไขมันต่อกล้ามเนื้อ เป็นต้น (Mercado-Saenz et al., 2010)

ทฤษฎีความผิดพลาดและการซ่อมแซม (Errors & repairs theory) อธิบายถึงเกิดความผิดพลาดในขั้นตอนการสังเคราะห์โปรตีน ส่งผลต่อกระบวนการซ่อมแซมตามธรรมชาติ ความผิดพลาดในการสังเคราะห์โปรตีนจะทำให้เซลล์ใหม่กลายเป็นสิ่งแปลกปลอมที่ถูกจัดการด้วย

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้มีการซ่อมแซมที่ไม่สมบูรณ์ การสะสมของโมเลกุลที่บกพร่องเหล่านี้สามารถทำให้เกิดโรคและการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ (Mercado-Saenz et al., 2010)

### 2.2.2 ปัจจัยจากการเกิดกลุ่มโรค NCDs

ในตลอดช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ปัญหาของกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังหรือ NCDs เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ได้แก่ โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดแดงแข็ง โรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม โรคมะเร็ง โรคไต รวมถึงภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิก เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เป็นต้น หนึ่งในสาเหตุหลักของการเกิดกลุ่มโรค NCDs ที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน (Redman & Ravussin, 2011 and Jain & Singh, 2015) เป็นผลจากปัจจัยของการบริโภคที่มากเกินไป และความนิยมในรูปแบบการบริโภคอาหารแบบฝั่งตะวันตก (Western diet) เช่น พิซซ่า เนื้อแดง ผลิตภัณฑ์อาหารแปรรูป อาหารแช่แข็ง คอร์นเฟล็กส์ เค้ก ลูกก๊ี้ เป็นต้น (Steele et al., 2016) ส่งผลเชิงลบต่อสุขภาพของร่างกาย (Govindaraju et al., 2018) นอกจากนี้ทำให้มีการสะสมของไขมันแล้ว ยังเกิดการอักเสบเพิ่มมากขึ้น และมีการลดลงของภาวะความไวต่ออินซูลิน (Willcox et al., 2009)

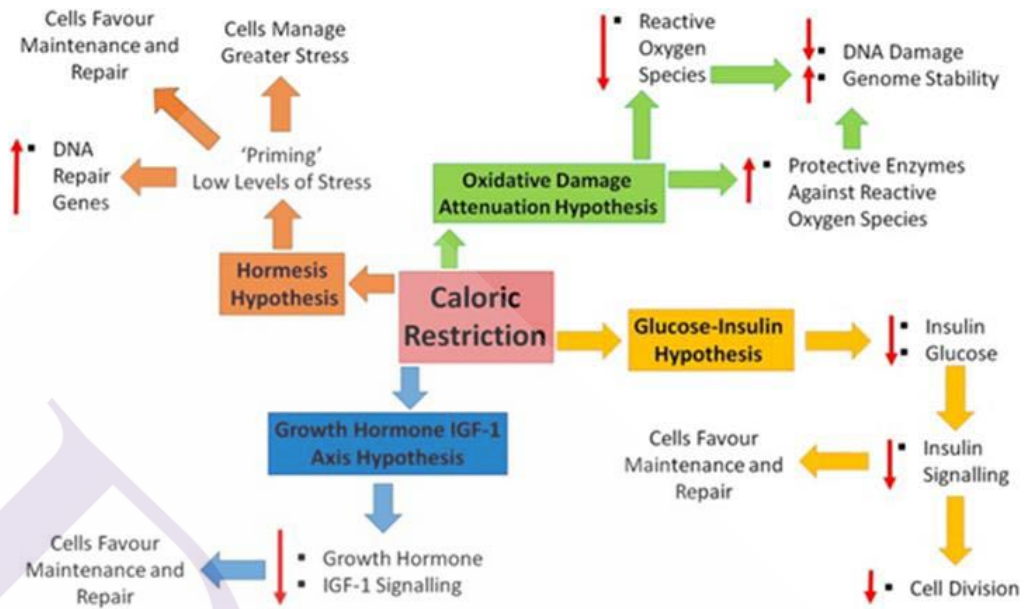
อาหารจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อสภาวะสุขภาพในแง่ความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มโรค NCDs ดังกล่าวข้างต้น (Govindaraju et al., 2018) นำไปสู่การเสียชีวิตก่อนวัยอันควร (Jain & Singh, 2015) ขณะเดียวกันอาหารสามารถมีบทบาทสำคัญในการป้องกันโรคและส่งเสริมสุขภาพ (Rizza et al., 2014 and Govindaraju et al., 2018) ด้วยการทำ CR ซึ่งการลดปริมาณแคลอรีที่ได้รับจากอาหารยังเป็นกลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก และการดูแลโครงสร้างร่างกาย (Heilbronn et al., 2006) นอกจากนี้ มีรูปแบบการบริโภคอาหารที่ส่งเสริมสุขภาพและการมีอายุขัยยืนยาว อาทิ อาหารโอกินาว่า (Okinawan diet) (Yusuf et al., 2004; Willcox et al., 2009; Jain & Singh, 2015 and Govindaraju et al., 2018) อาหารเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean diet) (Yusuf et al., 2004; Willcox et al., 2009; Jain & Singh, 2015; Govindaraju et al., 2018 and Gezer, 2018) สามารถป้องกันบรรเทา และชะลอปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือด (Govindaraju et al., 2018) อาหารมังสวิรัต (Vegetarian diet) มีการศึกษารายงานว่าช่วยเพิ่มอายุขัยเฉลี่ย (Life expectancy) ได้ 3.6 ปี (Singh et al., 2003 and Gezer, 2018) อาหารแดช (DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension) เพื่อควบคุมภาวะความดันโลหิตสูงและลดความเสี่ยงจากโรคไต (Govindaraju et al., 2018) เป็นต้น

### 2.3 แนวคิด Caloric restriction (CR)

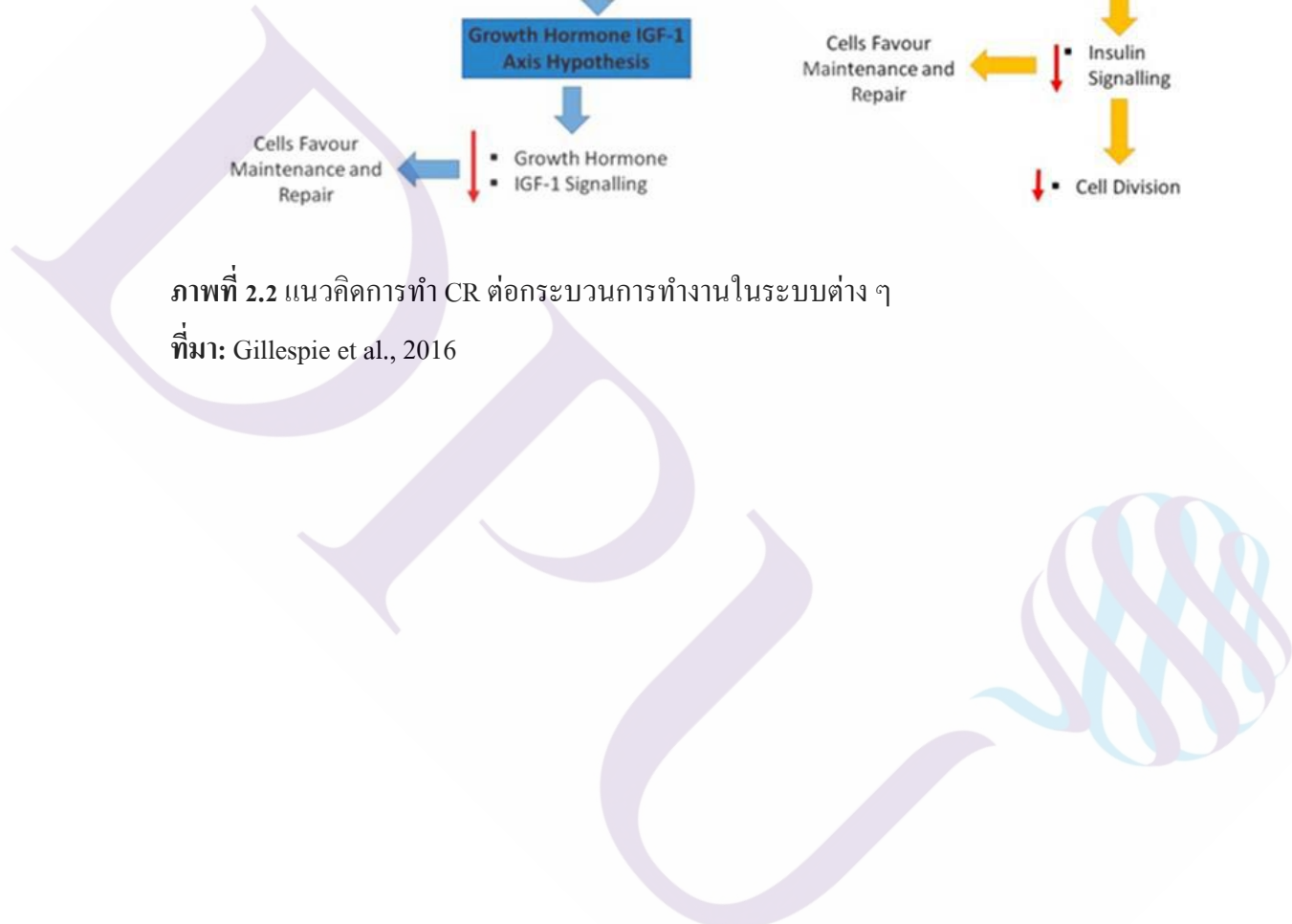
CR เป็นวิธีการหนึ่งของการจัดการด้านอาหาร/โภชนาการที่มีประสิทธิภาพในการส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว โดยเป็นการควบคุมระดับพลังงานที่ได้รับจากอาหารอย่างเหมาะสมหรือลดปริมาณแคลอรีที่ได้รับจากอาหารแต่ละมื้อจากระดับปกติที่เคยได้รับเท่าที่ต้องการ (ad libitum) (Lee & Longo, 2016) เน้นบริโภคอาหารพลังงานต่ำ เส้นใยอาหารสูง และลดการบริโภคอาหารพลังงานสูง (Das et al., 2007; Holloszy & Fontana, 2007 and Redman & Ravussin, 2011) ภายใต้งै่ื่อนไขที่ต้องได้รับปริมาณสารอาหารหลักและสารอาหารรองครบถ้วน เพื่อมิให้ร่างกายเกิดภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition) (Redman & Ravussin, 2011; Bales & Kraus, 2013 and Colman et al., 2014)

การทำ CR สามารถส่งเสริมการมีอายุขัยเพิ่มทั้งค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของสิ่งมีชีวิต (Cruzen & Colman 2009; Mattison et al., 2012 and Colman et al., 2014) ตั้งแต่สัตว์เซลล์เดียว สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ไปถึงสัตว์ที่ใช้ฟันแทะให้ยืนยาวขึ้น (Anderson & Weindruch, 2012; Colman et al., 2014 and Lee & Longo, 2016) และส่งผลต่ออายุขัยเฉลี่ยของสัตว์ในกลุ่มไพรเมต ช่วยป้องกันความเสื่อมสภาพของหน้าที่ทางชีวภาพต่าง ๆ จัดการกับปัญหาสุขภาพที่สัมพันธ์ตามวัย (Canto & Auwerx, 2009) ส่งเสริมการรักษากระบวนการทางสรีรวิทยาและหน้าที่ทางชีวภาพในระยะช่วงวัยหนุ่มสาว คงสภาพความอ่อนเยาว์ (Masoro, 2000; Willcox et al., 2006 and Hou et al., 2011) และชะลอหรือป้องกันการเกิดกลุ่มโรค NCDs เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง ลดอุบัติการณ์ในการเกิดก้อนเนื้องอก (Redman & Ravussin, 2011; Colman et al., 2014; Lopez-Lluch & Navas, 2016 and Balasubramanian et al., 2017) ในขณะที่เดียวกันยังไม่สามารถหาหลักฐานที่ชัดเจนว่า การทำ CR ในมนุษย์มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย เนื่องจากอายุขัยของมนุษย์ที่ยืนยาวนานกว่า จึงเป็นการประเมินผลของการทำ CR ทางอ้อมจากการลดปัจจัยเสี่ยงของอุบัติการณ์การเกิดกลุ่มโรค NCDs หรือชะลอพัฒนาการของโรคต่าง ๆ เหล่านั้น ส่งผลทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาว (Fontana & Klein, 2007)

แนวคิดการทำ CR เพื่อส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว และชะลอกระบวนการความชรานั้น มีผลต่อกระบวนการทำงานในระบบต่าง ๆ ได้แก่ การบรรเทาความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidative damage) กลไกควบคุมระดับน้ำตาลและอินซูลิน การปรับสมดุลฮอร์โมนของโกรทฮอร์โมนและ IGF-1 รวมถึงการกระตุ้นในการตอบสนองต่อภาวะความเครียดต่ำ ๆ ในร่างกาย (Hormesis) (Gillespie et al., 2016)



ภาพที่ 2.2 แนวคิดการทำ CR ต่อกระบวนการทำงานในระบบต่าง ๆ  
 ที่มา: Gillespie et al., 2016





## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 3.1 แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

งานสารนิพนธ์นี้เป็นการศึกษาเรื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว ซึ่งเป็นการสืบค้นข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องเพื่อรวบรวมและนำมาทบทวนวรรณกรรม โดยแหล่งข้อมูลในการวิจัยนี้มาจากการใช้ข้อมูลการศึกษาแบบทุติยภูมิ (Secondary data) ประกอบด้วย บทความวิชาการ บทความวิจัย วารสารทางวิชาการ และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีระเบียบการศึกษาตามมาตรฐาน และได้รับการยอมรับให้เผยแพร่ผ่านช่องทางสื่อสารสนเทศจากหน่วยงานหรือสถาบันที่น่าเชื่อถือ ด้วยการใช่วิธีการสืบค้นข้อมูล เพื่อสำรวจ ตรวจสอบ และเก็บรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้อง แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้มีจำนวนจำกัดมากในประเทศไทย ผู้เขียนจึงใช้แหล่งอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาของต่างประเทศเป็นหลัก

การสืบค้นเริ่มจากฐานข้อมูลสารสนเทศทางชีววิทยาการแพทย์ของ MEDLINE ผ่านทางเว็บไซต์ PubMed และสืบค้นเพิ่มเติมจากบรรณานุกรมของข้อมูลศึกษานั้น ๆ รวมถึงเนื้อหาอื่นจากฐานข้อมูล Google Scholar, Science Direct และ Google เพื่อนำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอข้อมูลงานทบทวนวรรณกรรมให้ครบถ้วนตามวัตถุประสงค์และขอบเขตของการศึกษารวมจำนวนแหล่งข้อมูลอ้างอิงทั้งสิ้น 147 การศึกษา ประกอบด้วยข้อมูลจาก PubMed จำนวน 131 การศึกษา จาก Google Scholar จำนวน 11 การศึกษา จาก Science Direct จำนวน 3 การศึกษา และจาก Google จำนวน 2 การศึกษา

#### 3.2 วิธีการเก็บรวบรวมและเกณฑ์ในการคัดเลือกข้อมูล

ในการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อการทบทวนวรรณกรรมนี้ใช้วิธีการสืบค้นข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลสารสนเทศ โดยคำสำคัญ (Keywords) ที่ใช้สืบค้นข้อมูลประกอบด้วยคำว่า “Caloric restriction” (หรือ “Calorie restriction” หรือ “Energy restriction”) และ “Longevity” (หรือ “Lifespan” หรือ “Life extension” หรือ “Aging” หรือ “Effect”) ซึ่งข้อมูลที่ได้ในเบื้องต้นมีการคัดกรองเฉพาะที่มีความเกี่ยวข้อง โดยพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ เพื่อประกอบโครงร่างงานสารนิพนธ์ให้สอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหาตามวัตถุประสงค์ที่วางไว้แล้วทำ

การคัดกรองจากเนื้อหาที่มีความเกี่ยวข้อง และสืบค้นเพิ่มเติมจากบรรณานุกรมของข้อมูลการศึกษานั้น ๆ รวมถึงเนื้อหาอื่นจากฐานข้อมูล PubMed, Google Scholar, Science Direct และ Google เพื่อนำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอข้อมูลงานทบทวนวรรณกรรมนี้

### 3.2.1 เกณฑ์คัดเลือกข้อมูลการศึกษาเพื่อใช้อ้างอิง (Inclusion criteria)

1. เลือกข้อมูลจากฐานข้อมูลสารสนเทศที่น่าเชื่อถือและมีมาตรฐานรับรอง
2. คัดการศึกษาที่มีกระบวนการเป็นระบบ มีความถูกต้องชัดเจนตามเกณฑ์กำหนดของมาตรฐานระเบียบวิธีวิจัย

3. คัดกรองเฉพาะข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์และสอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหาสารนิพนธ์ คือ เป็นข้อมูลหรือความรู้เรื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหารเพื่อการมีอายุขัยยืนยาว ประกอบด้วย

- 1) กลไกของร่างกายจากการทำ CR ที่มีผลต่อการกระตุ้นยีนที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว

- 2) ผลของการทำ CR ที่เกิดขึ้นกับสุขภาพร่างกาย

- 3) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผลต่อการทำ CR อย่างเหมาะสม

4. ในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับพัฒนาการของการทำ CR ผู้วิจัยคัดกรองข้อมูลการศึกษาเฉพาะกลุ่มการศึกษา 3 กลุ่มหลัก ได้แก่

- 1) กลุ่มสัตว์ที่มีอายุขัยสั้น เลือกศึกษาเฉพาะสัตว์ที่ใช้ฟันแทะ (หนู)

- 2) กลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีพัฒนาการสูงหรือ (ลิง)

- 3) มนุษย์

### 3.2.2 เกณฑ์คัดข้อมูลการศึกษาออกจากการใช้อ้างอิง (Exclusion criteria)

1. ข้อมูลการศึกษาที่มีความเกี่ยวข้องกับการตลาดโดยตรงหรือแอบแฝง

2. เป็นข้อมูลหรือการศึกษาที่ไม่เปิดการเข้าถึงแบบสาธารณะ ไม่สามารถสืบค้นแหล่งอ้างอิงที่ใช้ประกอบในการศึกษาได้

ตารางที่ 3.1 จำนวนการศึกษาที่ใช้อ้างอิงแยกตามประเภทของการศึกษา

ลำดับ	ประเภทของการศึกษา	จำนวน (การศึกษา)
1	Meta-analysis	6
2	Review / Systematic review	107
3	Randomized controlled trial	21
4	Cohort	2
5	Cross sectional	6
6	Case control	1
7	Case series	1
8	Case report	1
9	Others	2
รวม		147

### 3.3 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบการนำเสนองานทบทวนวรรณกรรม มีขั้นตอนดังนี้

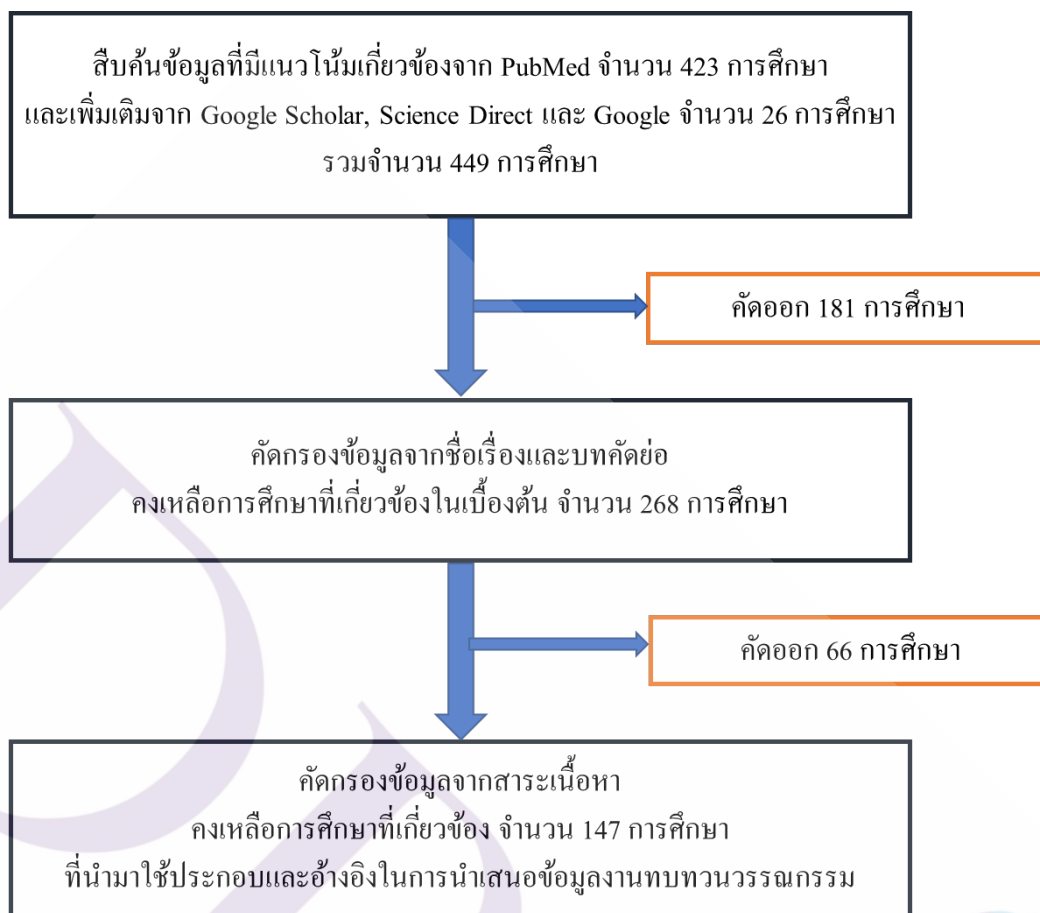
1. สืบค้น ตรวจสอบ และเก็บรวบรวมการศึกษาที่สอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหาตามวัตถุประสงค์ที่วางไว้ จากฐานข้อมูลสารสนเทศที่มีมาตรฐานรับรองของ PubMed, Google Scholar และ Science Direct รวมจำนวน 447 การศึกษา และ Google เพิ่มเติมจำนวน 2 การศึกษา รวมเป็นจำนวนทั้งสิ้น 449 การศึกษา

2. คัดกรองชื่อเรื่องและบทคัดย่อ คงเหลือจำนวน 268 การศึกษา

3. คัดกรองจากสาระเนื้อหา คงเหลือจำนวน 147 การศึกษา ที่นำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอข้อมูลงานทบทวนวรรณกรรมนี้

จากนั้นนำข้อมูลการศึกษาที่ได้มาทำการประมวลผล วิเคราะห์ และสังเคราะห์เนื้อหา รายละเอียดภายใต้ขอบเขตของงานวิจัยที่ศึกษานี้ โดยพิจารณาถึงหลักการ แนวคิด องค์ความรู้ ขอบเขตเนื้อหา ความน่าเชื่อถือของระเบียบวิธีวิจัย รวมถึงผลการศึกษาของข้อมูลการศึกษานั้น ๆ เป็นสำคัญ





ภาพที่ 3.1 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมเรื่องการจำกัดพลังงานที่ได้รับจากอาหาร (Caloric restriction : CR) นี้ มุ่งเน้นการสืบค้นและรวบรวมข้อมูลผลการศึกษาในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับยีนการทำให้มีอายุขัยยืนยาว โดยมีขอบเขตเนื้อหาของผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องในด้านต่าง ๆ ดังนี้

- 4.1 CR คืออะไร
- 4.2 ประวัติของการศึกษาเกี่ยวกับ CR
- 4.3 กลไกการทำงานของ CR
- 4.4 ผลของ CR
  - 4.4.1 ผลการศึกษา/ทดลองในสัตว์ – สัตว์ที่ใช้ฟันแทะและสัตว์กลุ่มไพรเมต
  - 4.4.2 ผลการศึกษาในมนุษย์
- 4.5 สิ่งที่ทำให้ผลเสมือนการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว
  - 4.5.1 รูปแบบอาหารที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว
  - 4.5.2 Caloric restriction mimetics (CRM)
- 4.6 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง

#### 4.1 CR คืออะไร

CR เป็นวิธีการที่พิสูจน์แล้วว่าทำให้มีอายุขัยยืนยาว ช่วยปรับปรุงพารามิเตอร์ด้านสุขภาพและตัวชี้วัดการเกิดโรคให้ดีขึ้น (Canto & Auwerx, 2009 and Jain & Singh, 2015) โดยมุ่งเน้นการจำกัดระดับพลังงานที่ได้รับจากอาหาร แต่ยังคงได้รับสารอาหารที่จำเป็นอย่างเพียงพอ (Canto & Auwerx, 2009; Jain & Singh, 2015 and Speakman et al., 2016) เพื่อมิให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (Redman & Ravussin, 2011; Bales & Kraus, 2013 and Colman et al., 2014) การทำ CR ส่วนใหญ่มักกำหนดให้มีการลดปริมาณแคลอรี ร้อยละ 20-40 ของปกติที่เคยได้รับเท่าที่ต้องการในระดับ ad libitum (Canto & Auwerx, 2009 and Speakman et al., 2016) โดยเน้นการบริโภคอาหารพลังงานต่ำ เส้นใยอาหารสูง และลดอาหารพลังงานสูง (Heilbronn et al., 2006; Das et al., 2007; Holloszy & Fontana, 2007 and Redman & Ravussin, 2011)

## 4.2 ประวัติของการศึกษาเกี่ยวกับ CR

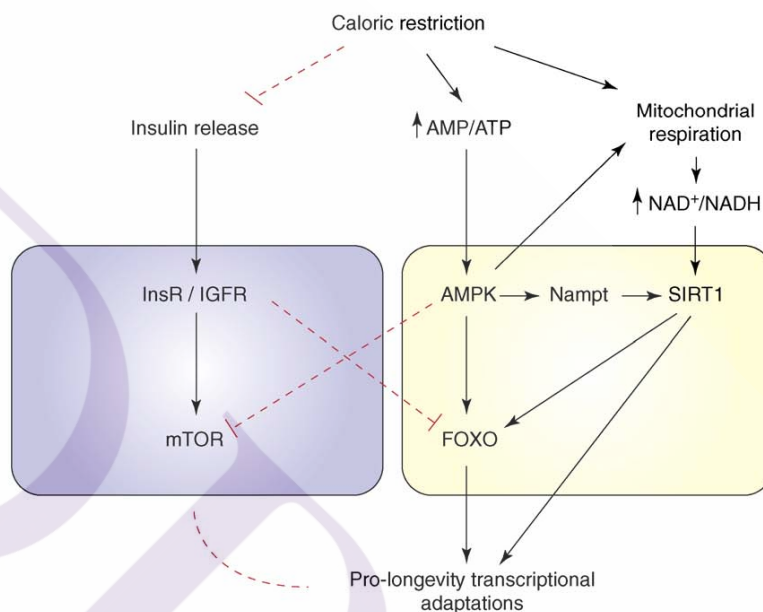
ในปี 1934 McCay CM และ Crowell MF นักวิจัยมหาวิทยาลัยคอร์เนล สหรัฐอเมริกา ได้ค้นพบว่าการให้อาหารหนูด้วยปริมาณแคลอรีที่ลดลงกว่าปกติ โดยที่หนูเหล่านี้ยังคงได้รับสารอาหารหลัก วิตามินและแร่ธาตุเป็นอย่างดี มีผลส่งเสริมการเพิ่มอายุขัยหนูส่วนใหญ่ทั้งเพศผู้และเพศเมียได้ (McCay et al., 1935) งานทดลองนี้จุดประกายให้มีการศึกษาเพิ่มเติมในหนูหลากหลายสายพันธุ์ (Masoro, 2005; Harper et al., 2006 and Fontana & Klein, 2007) รวมถึงสัตว์อื่น ๆ ที่มีอายุขัยสั้น เช่น ยีสต์ หนอน แมลงวัน ปลา เป็นต้น (Dolinsky & Dyck, 2011 and Roth & Polotsky, 2012)

ในช่วงปลาย 1980s มีการขยายการศึกษาการทำ CR ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีพัฒนาการสูง หรือสัตว์กลุ่มไพรเมต (Non-human primates) โดยเฉพาะลิงหลากหลายสายพันธุ์ (Masoro, 2005; Fontana et al., 2010(b) and Rizza et al., 2014) ซึ่งให้ผลทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค หลังจากนั้นจึงนำผลที่เกิดขึ้นนั้นมาศึกษาวิจัยและติดตามผลในมนุษย์ ทั้งระยะสั้นและระยะยาว (Racette et.al., 2006) แต่เนื่องด้วยอายุขัยของมนุษย์ที่ยืนยาวกว่า ทำให้ไม่สามารถพบหลักฐานว่าการทำ CR ในมนุษย์มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย ในระยะต่อมานักวิจัยมุ่งให้ความสำคัญเกี่ยวกับปัจจัยด้านอาหารซึ่งเป็นปัจจัยแวดล้อมภายนอกที่ส่งผลต่อการเกิดโรคต่าง ๆ (Jain & Singh, 2015) โดยมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับรูปแบบของการบริโภคอาหารที่มีแนวโน้มส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว และศึกษาพัฒนาตัวแทนทางเภสัชวิทยาขึ้นมาเพื่อเลียนแบบกลไกตามธรรมชาติของการทำ CR ที่เรียกว่า Caloric restriction mimetics (CRM)

## 4.3 กลไกการทำงานของ CR

การทำ CR เป็นภาวะที่ก่อให้เกิดความเครียดต่ำ ๆ จากการขาดแคลนพลังงานอาหาร (Anderson & Weindruch, 2012) ทำให้กระตุ้นกลไกการตอบสนองต่อความเครียด (Stress pathway) ด้วยการหลั่งฮอร์โมน เช่น คอร์ติซอล กลูคากอน และ โกรทฮอร์โมน เป็นต้น (Ingram & Roth, 2015) ส่งผลต่อการส่งสัญญาณไปยังระบบต่าง ๆ เช่น การตอบสนองต่อภาวะเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของกระบวนการหายใจระดับเซลล์ กระบวนการเมแทบอลิซึม การอักเสบ การปรับสมดุลโปรตีนต่าง ๆ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ กระบวนการอะพอพโทซิส (Apoptosis) และกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) เป็นต้น (Lopez-Lluch & Navas, 2016 and Balasubramanian et al., 2017) ซึ่งระบบต่าง ๆ เหล่านี้มีส่วนเชื่อมโยงกัน ผ่านการทำงานของกลุ่มยีนเซอร์ทูอิน (Sirtuins) และเอนไซม์ AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) ในวัฏจักรเครปส์

รวมถึงกลไกการควบคุมน้ำตาลและอินซูลิน (Canto & Auwerx, 2009) จึงส่งผลต่อกระบวนการความชราและการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการชะลอ บรรเทา และป้องกันการเกิดกลุ่มโรค NCDs ตลอดจนรักษากระบวนการทางสรีรวิทยา และหน้าที่ทางชีวภาพทำให้คงสภาพความอ่อนเยาว์ (Canto & Auwerx, 2009; Lopez-Lluch & Navas, 2016 and Balasubramanian et al., 2017)



ภาพที่ 4.1 กลไกการทำงานของ CR ที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว

ที่มา: Canto & Auwerx, 2009

ขั้นตอนของกลไกการทำงานของ CR ที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว

1) กระตุ้น SIRT1 ผ่านการตอบสนองต่อภาวะเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันในกระบวนการหายใจระดับเซลล์: CR ทำให้ลดปฏิกิริยาออกซิเดชันเพื่อเผาผลาญอาหารและผลิตสารให้พลังงาน ATP หรืออะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (Adenosine triphosphate) จึงส่งผลให้เกิดสารอนุมูลอิสระที่ลดลง (Redman et al., 2018) ในขณะเดียวกันการทำ CR มีผลต่อการเพิ่มระดับความเข้มข้นของสารนิโคตินาไมด์อะดีนีนไดนิวคลีโอไทด์ (Nicotinamide adenine dinucleotide: NAD) ในรูปออกซิไดซ์ หรือสาร NAD<sup>+</sup> ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อไมโทคอนเดรีย (Li & Sauve, 2015) และ/หรือทำให้อัตราส่วน NAD<sup>+</sup> ต่อ NADH ปรับสูงขึ้น (Canto & Auwerx, 2009 and Balasubramanian, et al., 2017) เป็นการส่งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของกลุ่มยีนเซอร์ทูอิน (Sirtuins) ซึ่งเป็นยีนของการมีอายุขัยยืนยาว (Longevity genes) (Guarente, 2007 and Li & Sauve, 2015)

กลุ่มซินเซอร์ทูอินประกอบด้วย SIRT1 ถึง SIRT7 มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการระดับเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับความชราและการมีอายุขัยยืนยาว หน้าที่หลักของกลุ่มซินเซอร์ทูอินคือ ควบคุมการแสดงออกของยีน ปิดการทำงานของยีนที่ไม่ควรทำงาน (Inactive) (Guarente, 2007 and Satoh et al., 2013) โดยเฉพาะ SIRT1 ฤทธิ์หลักของกลไกการมีอายุขัยยืนยาว เป็น Longevity gene ที่ถูกอนุรักษ์ไว้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม รวมถึงมนุษย์ (Oberdoerffer et al., 2008; Yi & Luo, 2010; Canto & Auwerx, 2012; Guarente, 2014 and Kane & Sinclair, 2018) ซึ่งมีบทบาทควบคุมปัจจัยการถอดรหัสที่เกี่ยวข้องกับกลไกและกระบวนการต่าง ๆ เช่น การตอบสนองต่อความเครียด กระบวนการเมแทบอลิซึม และการส่งสัญญาณของระบบต่อมไร้ท่อ (Bordone & Guarente, 2005 and Ungvari et al., 2008) เป็นต้น

กลไกการทำงานของ SIRT1 ขึ้นอยู่กับ NAD<sup>+</sup> ที่เป็นสารตั้งต้นร่วม (Co-substrate) (Imai et al., 2000 and Kane & Sinclair, 2018) เมื่อความเข้มข้น NAD<sup>+</sup> ภายในเซลล์มีไม่เพียงพอจากระดับพลังงานอาหารที่ลดลง (Balasubramanian et al., 2017) จะกระตุ้น SIRT1 ให้ทำงาน และมีการปรับสมดุลการสร้างพลังงาน (Energy output) ให้สอดคล้องกับความต้องการในการใช้พลังงานของเซลล์ (Canto & Auwerx, 2012 and Balasubramanian et al., 2017) รวมถึงมีการปรับสมดุลของสารต้านอนุมูลอิสระ เพื่อลดภาวะเครียดและความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Fontana & Klein, 2007) ส่งผลให้ความเสื่อมของเซลล์เกิดขึ้นช้าลง จึงช่วยชะลอกระบวนการความชรา และส่งเสริมต่อการมีอายุขัยยืนยาว (Ungvari et al., 2008 and Redman et al., 2018) นอกจากนี้ SIRT1 ยังกระตุ้นให้ปรับสมดุลโปรตีนหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการระดับเซลล์ และเชื่อมโยงกลไกควบคุมความอยู่รอด (Survival) (Masoro, 2000; Heydari et al., 2007; Ungvari et al., 2008; Imai & Guarente, 2014 and Bonkowski & Sinclair, 2016)

นอกจากนี้ การศึกษาเรื่อง Sir2 (Silent Information Regulator2) ในยีสต์ พบว่ามีบทบาทต่อกระบวนการความชราของยีสต์ และมีลำดับโปรตีนและกลไกการทำงาน ซึ่งมีความใกล้เคียงกับ SIRT1 ในมนุษย์ (Imai et al., 2000 and Smith et al., 2000)

2) กระตุ้น AMPK ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม: AMPK เป็นการส่งสัญญาณภายในเซลล์เพื่อควบคุมระบบเมแทบอลิซึม (Balasubramanian et al., 2017) ทำหน้าที่ตรวจสอบสถานะและรักษาสมดุลความเพียงพอพลังงานของเซลล์ (Balasubramanian et al., 2017 and Dermaku-Sopjani & Sopjani, 2019) ซึ่งสามารถส่งผลต่อการแสดงออกของ SIRT1 โดยทั้ง SIRT1 และ AMPK มีกลไกการทำงานที่เชื่อมโยงกัน และมีบทบาทควบคุมกระบวนการทำงานอื่น ๆ เช่น กระตุ้นการทำงาน FOXO (Foxhead box transcription factor type 0) ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอให้มีความเสถียรมากขึ้น (Mihaylova & Shaw, 2011; Canto & Auwerx, 2012 and Dermaku-Sopjani & Sopjani,

2019) นอกจากนี้ AMPK ยังเหนี่ยวนำให้เกิด Autophagy และสนับสนุนการเกิด Apoptosis ด้วยการยับยั้งการทำงานของยีน mTOR จึงช่วยกำจัดเซลล์ผิดปกติและลดอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอก (Canto & Auwerx, 2012; Kennedy & Lamming, 2016; Balasubramanian et al., 2017 and Dermaku-Sopjani & Sopjani, 2019)

การทำ CR ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับพลังงานภายในเซลล์ โดยมีการลดลงของ ATP และมีการเพิ่มขึ้นของ AMP หรืออะดีโนซีนมอโนฟอสเฟต (Adenosine monophosphate) (Mihaylova & Shaw, 2011) ทำให้อัตราส่วนของ AMP ต่อ ATP ปรับสูงขึ้น ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ AMPK ในการเพิ่มขีดความสามารถของการใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นเชื้อเพลิงต่อหน่วย เพื่อเผาผลาญอาหารและผลิตพลังงาน (Masoro, 2000) ส่งผลต่อการเพิ่มจำนวนและเพิ่มขนาดของไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial biogenesis) รวมทั้งส่งเสริมประสิทธิภาพการทำงานของไมโทคอนเดรีย และทำให้ดีเอ็นเอมีความเสถียรเพิ่มขึ้น (Kennedy & Lamming, 2016 and Balasubramanian et al., 2017) นอกจากนี้ AMPK จะเร่งสลายแหล่งพลังงานต่าง ๆ ที่สะสมในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นไขมันหรือไกลโคเจน รวมถึงการลดการสร้างกลูโคสใหม่ที่ตับ (Balasubramanian et al., 2017) และเพื่อตอบสนองต่อการลดลงของปริมาณไขมัน ร่างกายจะมีการปรับสมดุลฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อไขมัน โดยเฉพาะมีการปรับเพิ่มขึ้นของอะดิโปเนกติน (Adiponectin) ซึ่งมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ และต่อต้านการแข็งตัวของหลอดเลือด (Ziemke & Mantzoros, 2010)

3) ยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณของอินซูลินและ IGF-1: โดยปกติการส่งสัญญาณของอินซูลินและ IGF-1 สามารถกระตุ้นการทำงานของยีน mTOR ที่ควบคุมการเจริญและการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ ซึ่งเป็นความเสี่ยงของโรคมะเร็ง ในขณะที่เดียวกันจะยับยั้ง FOXO ที่ทำหน้าที่ในการลดการอักเสบ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ รวมถึงกระบวนการ Autophagy แต่กลไกการทำงานของ CR จะไม่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าว (Canto & Auwerx, 2009) ด้วยเหตุนี้ การทำ CR จึงช่วยชะลอกระบวนการความชรา และส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว อีกทั้งยังช่วยป้องกันการเป็นโรคมะเร็ง (Balasubramanian et al., 2017)



#### 4.4 ผลของ CR

จากการรวบรวมและศึกษาข้อมูลในสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะสัตว์ที่ใช้ฟันแทะและสัตว์กลุ่มไพรเมต รวมถึงข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ สรุปดังนี้

##### 4.4.1 ผลการศึกษา/ทดลองในสัตว์

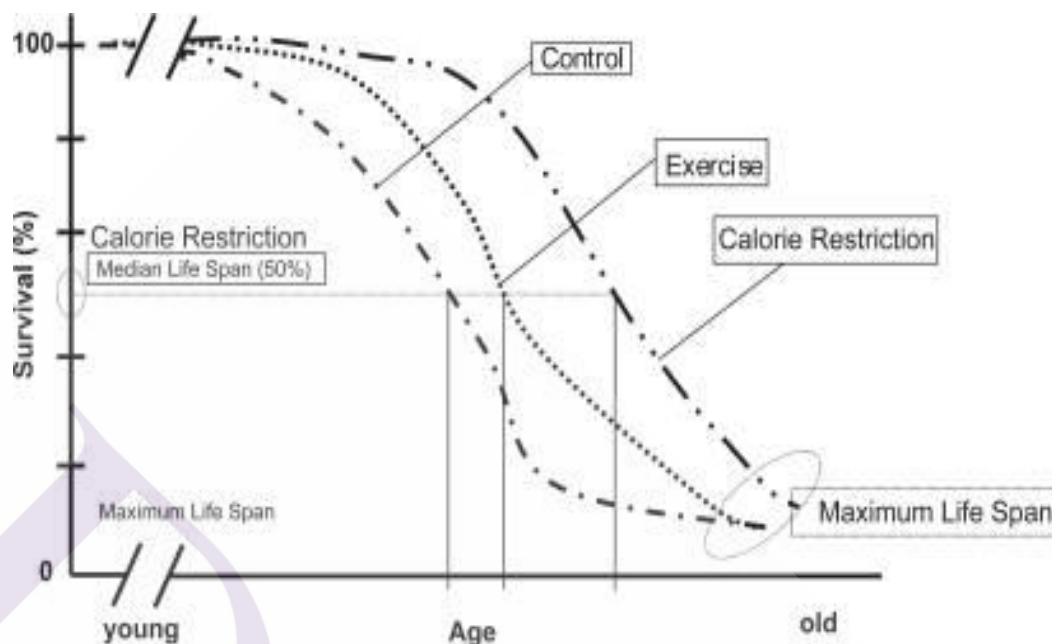
###### 4.4.1.1 สัตว์ที่ใช้ฟันแทะ

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ที่ใช้ฟันแทะส่วนใหญ่เป็นการทำ CR ในหนูที่มีอายุขัยสั้น พบว่าสามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย (Weindruch et al., 1986; Weindruch & Sohal, 1997 and Mattison et al., 2017) โดยมีปัจจัยเกี่ยวข้องที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของอายุขัยในหนู ดังนี้

ช่วงเริ่มต้นของอายุขัยที่ทำ CR พบว่าการทำ CR ในหนูตั้งแต่ช่วงต้นชีวิต (ตั้งแต่เริ่มหย่านม อายุ 1 ถึง 3 เดือน) สามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย มากกว่าการทำ CR ในช่วงกลางชีวิต (อายุ 12 เดือน) (Weindruch & Walford, 1982; Weindruch & Sohal, 1997 and Mattison et al., 2017)

ระดับของการทำ CR ที่ระดับแตกต่างกันให้ผลต่อการเพิ่มขึ้นของอายุขัยที่แตกต่างกัน การทำ CR ระดับร้อยละ 30 ส่งผลให้ค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัยเพิ่มขึ้นร้อยละ 30 และหากเป็นระดับร้อยละ 60 จะมีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย ร้อยละ 60 (Weindruch et al., 1986; Ramsey et al., 2000; Fontana & Klein, 2007; Anderson et al., 2009; Colman et al., 2014 and Mattison et al., 2017) โดยการทำ CR ระดับประมาณร้อยละ 60 เป็นระดับที่มีประสิทธิผลที่สุดต่อการเพิ่มขึ้นของค่าสูงสุดของอายุขัยในหนู (Bales & Kraus, 2013)

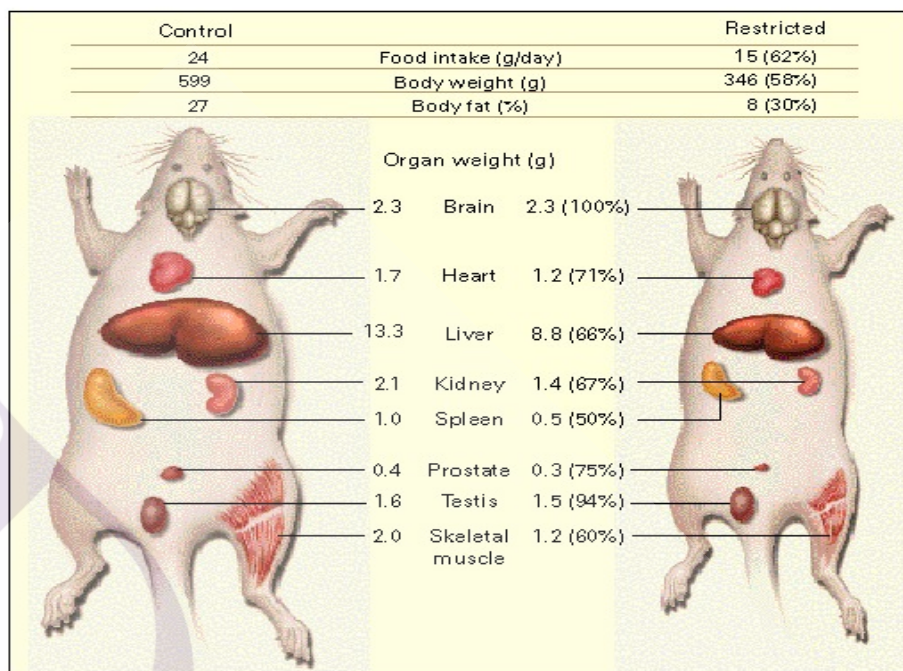
พันธุกรรมของหนู การทำ CR ในหนูที่มียืนอายุขัยสั้นให้ผลเพิ่มค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย มากกว่าการทำในหนูที่มียืนอายุขัยยาว (Fontana & Klein, 2007; Colman et al., 2014 and Mattison et al., 2017) และหนูที่มียืนอ้วนที่ทำ CR จะมีอายุขัยที่ยืนยาวกว่าหนูที่มียืนผอมที่ไม่ได้ทำ CR แม้ว่าหนูที่มียืนอ้วนมีปริมาณไขมันในร่างกายมากกว่าหนูที่มียืนผอม (Fontana & Klein, 2007) นอกจากนี้ การทำ CR ในหนูที่มีพฤติกรรมเนือยนิ่งจะสามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัย มากกว่าหนูที่ออกกำลังกาย (Exercise) เป็นประจำ (Fontana & Klein, 2007 and Villetta & Anton, 2007)



ภาพที่ 4.2 ผลการทำ CR และการออกกำลังกายต่อการมีอายุขัยยืนยาวของหนู  
ที่มา: Vitetta & Anton, 2007

ผลเรื่องการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย: จากข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ พบว่าการทำ CR ในหนูให้ผลสอดคล้องกันคือ มีการลดลงของขนาดและน้ำหนักของโครงสร้างร่างกายและอวัยวะส่วนใหญ่ เช่น หัวใจ ไต ตับ ไต ต่อมลูกหมาก ม้าม และกล้ามเนื้อ โดยที่ไม่ส่งผลกระทบต่อขนาดและน้ำหนักของสมอง (Weindruch & Sohal, 1997) ส่งผลต่อการลดลงของน้ำหนักตัว ปริมาณไขมันในร่างกายทั้งหมด และไขมันในช่องท้อง (ตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์) (Bodkin et al., 2003; Cefalu, et al., 2004 and Colman et al., 2009) รวมถึงมีการเปลี่ยนแปลงอื่น เช่น เซลล์กล้ามเนื้อแข็งแรงขึ้นและมีการสูญเสียลดลง และสมองทำงานดีขึ้น (Kuhla et al., 2013 and Ciobanu et al., 2017)





ภาพที่ 4.3 เปรียบเทียบน้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆ ของหนู CR และหนูควบคุม

ที่มา: Weindruch & Sohal, 1997

ผลเรื่องการปรับสมดุลฮอร์โมน: CR ส่งผลให้เกิดการลดลงของโกรทฮอร์โมน และ IGF-1 ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้การเจริญและการแบ่งตัวของเซลล์เกิดขึ้นช้าลง (Bartke et al., 2001) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาในหนูที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนมีอย่างจำกัด เพราะส่วนใหญ่เน้นผลของการเพิ่มอายุขัย และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคที่สัมพันธ์ตามช่วงวัย (Ramsey et al., 2000)

ผลเรื่องการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs: จากข้อมูลการศึกษากับสัตว์ที่ใช้ฟันแทะในห้องปฏิบัติการ พบว่าการทำ CR ทำให้มีการลดลงของความดันโลหิต แอลดีแอลคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ น้ำตาลกลูโคส อินซูลิน กรดยูริก และค่าบ่งชี้การอักเสบ (Walford et al., 2002; Cefalu et al., 2004 and Roth & Polotsky, 2012) จึงช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดกลุ่มโรค NCDs เช่น โรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหลอดเลือดแดงแข็ง โรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม โรคไต โรคมะเร็ง ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย และภาวะความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน (Weindruch & Sohal, 1997; Guo et al., 2002; Masoro, 2005 and Hursting et al., 2013) นอกจากนี้ ยังช่วยลดความผิดปกติของระบบประสาทและสมอง เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Zhu et al., 1999) โรคพาร์กินสัน (Duan & Mattson 1999) และโรคหลอดเลือดสมอง (Martin et al., 2006 and Manzanero et al., 2011) รวมถึงลดอุบัติการณ์ของการเกิดเนื้องอกในหนูมากกว่าร้อยละ 50 (Weindruch & Walford, 1982)

#### 4.4.1.2 สัตว์กลุ่มไพรเมต

การศึกษาเรื่องการทำ CR ในสัตว์กลุ่มไพรเมตส่วนใหญ่เป็นการทดลองในลิง ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับมนุษย์ (Lee & Longo, 2016) ทั้งในด้านกายวิภาค สรีรวิทยา ระบบต่อมไร้ท่อ (Colman & Anderson, 2011) และด้านอัตลักษณ์ในระดับพันธุกรรม คิดเป็นประมาณร้อยละ 93 เมื่อเทียบกับจีโนมของมนุษย์ (Zimin et al., 2014 and Mattison et al., 2017) โดยรูปแบบพฤติกรรมกรรมการบริโภค การนอนหลับ และความชุกของโรคเสื่อมต่าง ๆ มีความสอดคล้องกับมนุษย์ รวมถึงวิถีทางของความชรายังมีลักษณะค่อยเป็นค่อยไปเช่นเดียวกับมนุษย์ (Balasubramanian et al., 2017)

การศึกษาของ 4 สถาบัน ได้แก่ สถาบันวิจัยของมหาวิทยาลัยวิสคอนซิน (University of Wisconsin: UW) สถาบันชราศาสตร์แห่งชาติ (National Institute on Aging: NIA) มหาวิทยาลัยเวคฟอเรสต์ (Wake Forest University: WFU) และมหาวิทยาลัยแมริแลนด์ (University of Maryland: UM) โดย UW และ NIA มีการวิจัยคู่ขนานกันเรื่องการมีอายุขัยยืนยาว (Colman et al., 2014; Lee & Longo, 2016; Mattison et al., 2017 and Balasubramanian et al., 2017) ในขณะที่ WFU ศึกษาเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Cefalu et al., 2004) และ UM ศึกษาเกี่ยวกับโรคอ้วนและโรคเบาหวาน (Roth & Polotsky, 2012) ผลการศึกษาของ 4 สถาบัน สรุปดังนี้

ระดับของการทำ CR ส่งผลทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาว: การทดลองโดย UW และ NIA เป็นการทำ CR ร้อยละ 30 ให้ผลสอดคล้องกันคือ สามารถชะลอ บรรเทา และป้องกันอาการของโรค ซึ่งส่งผลดีต่อภาวะสุขภาพของลิง แต่มีความแตกต่างกันเรื่องผลของการเพิ่มอายุขัย ผลการศึกษาของ UW พบว่า CR ส่งผลทางอ้อมต่อการเพิ่มขึ้นของอายุขัยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาอัตราการเสียชีวิตจากกลุ่มโรค NCDs กลุ่ม CR มีอัตราเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ร้อยละ 13 : 37 (Colman et al., 2009; Roth & Polotsky, 2012 and Colman et al., 2014) ในขณะที่ผลการศึกษาของ NIA พบว่าความสัมพันธ์ของการทำ CR กับการเพิ่มขึ้นของอายุขัยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Ramsey et al., 2000; Mattison et al., 2012; Colman et al., 2014 and Lee & Longo, 2016) อาจเป็นเพราะการออกแบบการศึกษาที่แตกต่างกันในเรื่องแหล่งกำเนิดของลิง ช่วงวัยที่เริ่มต้นทำ CR และองค์ประกอบของอาหาร (Lee & Longo, 2016; Mattison et al., 2017 and Balasubramanian et al., 2017)

การทำ CR ร้อยละ 30 ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรค NCDs เมื่อมีการเริ่มต้นทำตั้งแต่วัยหนุ่มสาว สามารถชะลออุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มโรค NCDs ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Ramsey et al., 2000; Colman et al., 2009; Roth & Polotsky, 2012; Mattison et al., 2012 and Colman et al., 2014)

ตารางที่ 4.1 เปรียบเทียบความแตกต่างของการออกแบบงานวิจัยระหว่าง UW และ NIA

กลุ่มลิง	n (ราย)		อายุเริ่มทดลอง (ปี)	Genetic origin		
	กลุ่มควบคุม	กลุ่ม CR				
UW	เพศผู้ วัยผู้ใหญ่	23	23	7-14	อินเดีย	
	เพศเมีย วัยผู้ใหญ่	15	15	9-15	อินเดีย	
NIA	เพศผู้	วัยเด็ก	10	10	1-2	อินเดีย/จีน
		วัยหนุ่มสาว	12	10	3-5	อินเดีย/จีน
		วัยชรา	10	10	16-23	อินเดีย/จีน
	เพศเมีย	วัยเด็ก	9	9	1-3	อินเดีย
		วัยผู้ใหญ่	15	11	6-14	อินเดีย/จีน
		วัยชรา	8	7	16-21	อินเดีย

ที่มา: Mattison et al., 2017

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบความแตกต่างขององค์ประกอบอาหารระหว่าง UW และ NIA

	UW			NIA	
	กลุ่มควบคุม (%โดยน้ำหนัก)	กลุ่ม CR (%โดยน้ำหนัก)	แหล่งสารอาหาร	กลุ่มควบคุม/ CR (%โดยน้ำหนัก)	แหล่งสารอาหาร
โปรตีน	13.1	13.1	ถั่วถั่วเหลือง	17.3	ถั่วเหลือง ปลาเนื้อ
คาร์โบไฮเดรต	60.9	58.3	ข้าวโพด เดกซ์ทริน ซูโครส (45%)	56.9	ข้าวสาลี ข้าวโพด ซูโครส (6.8%)
ไขมัน	10.6	10.6	น้ำมันข้าวโพด	5.0	น้ำมันปลา น้ำมันข้าวโพด น้ำมันถั่วเหลือง
เส้นใยอาหาร	5.0	5.0	เซลลูโลส	6.5-9.0	เซลลูโลส
วิตามิน	100% RDA	130% RDA		140% RDA	

ที่มา: Mattison et al., 2017

ผลเรื่องการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย: การทำ CR ส่งผลให้เกิดการลดลงของขนาดและน้ำหนักตัวจากปริมาณไขมันในร่างกาย โดยเฉพาะไขมันในช่องท้องที่ลดลง (Ramsey et al., 2000; Cefalu, et al., 2004 and Balasubramanian et al., 2017) ถึงส่วนใหญ่มีพัฒนาการดีขึ้น ยกเว้นถึงที่ทำ CR 2 ตัวซึ่งได้รับผลกระทบรุนแรง โดยที่ปริมาณไขมันในร่างกายลดลงเหลือเพียง ร้อยละ 3 จนเกิดอาการป่วยและขนร่วง นอกจากนี้ มีการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ เช่น การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของมวลกระดูกชะลอตัวลง (Colman et al., 2009) เป็นต้น

ผลเรื่องกลไกควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคส: ผลการศึกษาของทั้ง 4 สถาบันพบว่า กลไกควบคุมระดับน้ำตาลมีพัฒนาการดีขึ้น ระดับน้ำตาลกลูโคสมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะความไวต่ออินซูลินปรับดีขึ้นมาก (Cefalu, et al., 2004; Colman, et al., 2009 and Roth & Polotsky, 2012) ขณะที่อัตราการเผาผลาญมีการปรับลดลง (Holloszy & Fontana, 2007) การทำ CR ต่อเนื่องระยะยาวเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและบรรเทาภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Heilbronn & Ravussin, 2003) จากการติดตามผลต่อเนื่องเป็นเวลา 20 ปีของ UW ถึงกลุ่ม CR ไม่พบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวาน ในขณะที่ถึงกลุ่มควบคุมที่ได้รับพลังงานระดับ ad libitum เป็นโรคเบาหวานหรือมีภาวะเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวาน ร้อยละ 50 (Colman et al., 2009 and Roth & Polotsky, 2012)

ผลเรื่องการปรับสมดุลฮอร์โมน: การทำ CR ส่งผลต่อการลดลงของความเข้มข้นอินซูลิน, IGF-1, ไทรอยด์ T3 (Triiodothyronine) (Heilbornn & Ravussin, 2003; Fontana & Klein, 2007 and Holloszy & Fontana, 2007) และโกรทฮอร์โมน (Walford et al., 2002) ขณะที่ผลทดสอบระดับ DHEAs (Dehydroepiandrosterone sulfate) ไม่ชัดเจน มีทั้งไม่เปลี่ยนแปลง (Ramsey et al., 2000) เพิ่มขึ้น (Heilbornn & Ravussin, 2003) แต่ส่วนใหญ่รายงานผลที่ลดลง (Lane et al., 1997; Roth et al., 2001; Walford et al., 2002 and Fontana & Klein, 2007)

ผลเรื่องการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs: ผลการศึกษาของ 4 สถาบันไม่สอดคล้องกัน อาจเป็นเพราะสัดส่วนอาหารประเภทไขมันที่ต่างกัน โดย WFU ให้อาหารประเภทไขมัน ร้อยละ 30 ของปริมาณแคลอรีรวม (Roth & Polotsky, 2012) ในขณะที่ NIA และ UW ให้อาหารประเภทไขมัน ร้อยละ 5 และ 10 ตามลำดับ (Ramsey et al., 2000) ผลการศึกษา WFU พบว่าไม่มีพัฒนาการของระดับความดันโลหิต คอเลสเตอรอล และปัญหาโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Cefalu et al., 2004) ส่วนผลการศึกษาของ NIA และ UW พบว่ามีพัฒนาการที่ดีของระดับไขมันในเลือด ไตรกลีเซอไรด์ต่ำกว่า และเอชดีแอลสูงกว่า (Verdery et al., 1997) และมีการลดลงของปริมาณไขมันในช่องท้อง (Colman et al., 2009 and Roth & Polotsky, 2012) อุณหภูมิร่างกาย และค่าบ่งชี้การอักเสบของร่างกาย (Holloszy & Fontana, 2007) ในขณะที่ UM ได้ข้อสรุปทิศทางเดียวกัน แต่ผลที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Bodkin et al., 2003) จากข้อมูลการศึกษาพบว่าการทำ CR

ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง (Balasubramanian et al., 2017) อุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกลดลงร้อยละ 50 (Colman et al., 2009) ชะลอการเสื่อมของระบบภูมิคุ้มกัน ระบบประสาทและสมอง ซึ่งสามารถลดภาวะสมองฝ่อ และการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (Qin et al., 2006)

#### 4.4.2 ผลการศึกษาในมนุษย์

จากข้อมูลทางระบาดวิทยา การทำ CR ส่งผลต่อปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดพยาธิสภาพของการเปลี่ยนแปลงตามช่วงวัย และอายุขัยเฉลี่ย (Life expectancy) ตัวอย่างเช่น ภาวะขาดแคลนอาหารช่วงสงครามโลกครั้งที่สองในยุโรปบางประเทศนั้นมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ แต่กลับมาเพิ่มขึ้นอีกครั้งภายหลังสงครามยุติลง (Fontana et al., 2004 and Fontana & Klein, 2007) ต่อมาการศึกษาเรื่องการทำ CR ในมนุษย์ได้รับความสนใจขึ้นในรูปแบบการศึกษาโดยการสังเกต (Observation) และการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีการควบคุม (Randomized controlled trial study: RCT) ทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยข้อมูลการศึกษาการทำ CR ในมนุษย์ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาทางอ้อม เกี่ยวกับผลของการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs หรือการลดหรือชะลออุบัติการณ์ของการเกิดโรค ซึ่งส่งผลดีทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาว

ตัวอย่างการศึกษา CR ในมนุษย์ด้วยวิธี Observation คือ โครงการไบโอสเฟียร์ 2 (Biosphere 2) เกิดขึ้นในปี 1991 เป็นโครงการที่มีระบบนิเวศน์แบบปิด ระยะเวลา 2 ปี กำหนดให้กลุ่มอาสาสมัครที่มีน้ำหนักปกติได้รับอาหารพลังงานต่ำ 1750-2100 กิโลแคลอรีต่อวัน จากที่เคยได้รับเฉลี่ยกว่า 2500 กิโลแคลอรีต่อวัน หรือเทียบเท่ากับการทำ CR ประมาณร้อยละ 22 และให้มีกิจกรรมเป็นประจำทุกวัน 70-80 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ (Walford et al., 2002) ในระหว่างการศึกษา กลุ่ม CR มีการลดลงของน้ำหนักตัว (Redman & Ravussin, 2011) ค่าดัชนีมวลกาย (Hollooszy & Fontana, 2007) ความดันโลหิต ปริมาณไขมันในร่างกาย คอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล เอชดีแอล ไตรกลีเซอไรด์ น้ำตาลกลูโคส อินซูลิน อุณหภูมิร่างกาย กรดยูริก และจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (Walford et al., 2002 and Redman & Ravussin, 2011) ซึ่งเป็นค่าบ่งชี้ของปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะความผิดปกติทางด้านเมแทบอลิก ผลลัพธ์นี้ค่อนข้างสอดคล้องกับผลของการทดลองในสัตว์ที่ใช้ฟันแทะและสัตว์กลุ่มไพรเมต ยกเว้นการปรับลดลงของเอชดีแอล ซึ่งน่าจะมาจากโครงการไบโอสเฟียร์ 2 มีองค์ประกอบของอาหารเป็นอาหารมังสวิรัตที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ร้อยละ 76 ของปริมาณแคลอรีรวม (Fontana et al., 2004) ภายหลังเสร็จสิ้นโครงการ ยังคงมีการติดตามประเมินผลต่อเนื่องเป็นเวลาหลายเดือน ปรากฏว่าน้ำหนักตัวและค่าการทดสอบอื่น ๆ ส่วนใหญ่กลับมาอยู่ในระดับก่อนเข้าร่วมศึกษา (Walford et al., 2002 and Roth & Polotsky, 2012)



ขณะที่การศึกษาเรื่อง CR ในรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบ RCT ที่เกิดขึ้นเป็นงานวิจัยแรกในมนุษย์คือ การประเมินที่ครอบคลุมถึงผลกระทบระยะยาวของการได้รับพลังงานที่ลดลง (Comprehensive Assessment of the Long Term Effects of Reducing Intake of Energy: CALERIE) แบ่งเป็น 2 โครงการ

โครงการแรก เป็นการประเมินเพื่อทดสอบผลการทำ CR ต่อระบบเมแทบอลิซึม (Heilbronn et al., 2006; Weiss et al., 2006; Das et al., 2017 and Redman et al., 2018)

โครงการที่สอง เป็นการทำ CR ระดับร้อยละ 20, 25 และ 30 เพื่อตรวจสอบประเด็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs และภาวะความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับระบบเมแทบอลิซึม (Rochon et al., 2011; Ravussin et al., 2015; Most et al., 2017 and Redman et al., 2018)

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลการศึกษาอื่น ๆ ให้ผลออกมาสนับสนุนกรอบแนวคิดของการมีอายุขัยยืนยาวที่ส่งผลต่อระบบของร่างกายมนุษย์ และการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs ดังต่อไปนี้

ผลเรื่องการปรับเปลี่ยนของโครงสร้างร่างกาย: จากข้อมูลการศึกษาการทำ CR ในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ ทั้งระยะสั้นและระยะยาว พบว่าส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างร่างกายนับตั้งแต่วินาทีแรก โดยน้ำหนักตัวและค่าดัชนีมวลกายมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fontana et al., 2004; Heilbronn et al., 2006; Racette et al., 2006; Gerstenblith, 2006; Das et al., 2007 and Villareal et al., 2016) และในขณะเดียวกันผลการตรวจด้วยเครื่อง DXA (Dual energy x-ray absorptiometry) มีการลดลงของปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้อง ไขมันใต้ผิวหนัง (Holloosy & Fontana, 2007; Redman & Ravussin, 2011 and Villareal et al., 2016) และ Trunk fat โดยเฉพาะผู้ชายที่ลดลงมากเมื่อเปรียบเทียบกับผู้หญิง (Fontana et al., 2004)

การลดลงของน้ำหนักจากการทำ CR จะส่งผลต่อการลดลงของมวลกล้ามเนื้อ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และความหนาแน่นของกระดูก (Morley et al., 2010) โดยพบว่าค่าความหนาแน่นของกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว และสะโพก ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะเป็นกระดูกเนื้อโปร่ง (Trabecular bone) (Villareal et al., 2016) แต่การเปลี่ยนแปลงบริเวณอื่น เช่น ข้อมือ หรือภาพรวมนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Redman et al., 2008 and Villareal et al., 2016)

ผลเรื่องการปรับเปลี่ยนระบบเมแทบอลิซึม: จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การทำ CR ระยะสั้น มีพัฒนาการที่ดีของภาวะความไวต่ออินซูลิน และค่าการทดสอบระดับไขมันในเลือด โดยมีการลดลงของคอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล และไตรกลีเซอไรด์ ขณะเดียวกันมีการเพิ่มขึ้นอย่างมากของเอชดีแอล (Racette et al., 2006; Das et al., 2007 and Bales & Kraus, 2013) และหากมีการทำ CR ต่อเนื่องระยะยาวพบว่า ระดับน้ำตาลกลูโคส และอินซูลิน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(Fontana et al., 2004) อีกทั้งมีการลดลงของอัตราเผาผลาญของร่างกายในขณะพัก (Resting metabolic rate) และค่าพลังงานที่ใช้ทั้งหมดในแต่ละวัน (Total daily energy expenditure) โดยที่ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (Ravussin et al., 2015 and Redman et al., 2018) นอกจากนี้ หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานดีขึ้นมาก (Meyer et al., 2006 and Gerstenblith, 2006) และการลดลงของกรดยูริกที่เป็นตัวชี้วัดความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Walford et al., 2002 and Redman et al., 2018) แสดงว่า CR ทำให้มีการปรับตัวทางด้านระบบเมแทบอลิซึม ส่งผลให้สารอนุมูลอิสระลดลงและลดความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชันต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะ (Redman & Ravussin, 2011; Most et al., 2017 and Redman et al., 2018)

ผลเรื่องการปรับสมดุลฮอร์โมน: การทำ CR ในระยะสั้นเริ่มมีการปรับสมดุลของฮอร์โมนอินซูลินและความเข้มข้นในซีรัมของไทรอยด์ T3 ที่ลดลง (Heilbronn et al., 2006 and Redman et al., 2018) ทำให้ลดภาวะดื้อต่ออินซูลินและลดอุณหภูมิในร่างกาย และเมื่อมีการทำ CR ต่อเนื่องระยะยาว พบว่าความเข้มข้นของไทรอยด์ T3 ยังปรับลดลง จากปริมาณความต้องการใช้พลังงานและการผลิตสารอนุมูลอิสระที่ลดลง (Fontana et al., 2006) โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ T4 (Thyroxine) และ TSH (Thyroid-stimulating hormone) (Walford et al., 2002) เช่นเดียวกับระดับ DHEAs ที่ไม่เปลี่ยนแปลง (Heilbronn et al., 2006 and Redman & Ravussin, 2011) นอกจากนี้ CR ยังส่งผลให้คอร์ติซอล วิตามินดี (25-hydroxyvitamin D) และอะดิโปเนกติน ปรับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Villareal et al., 2016) ขณะเดียวกันความเข้มข้นอินซูลินกลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fontana et al., 2004 and Villareal et al., 2016) อีกทั้งมีการลดลงของ IGF-1 (Villareal et al., 2016) และโกรทแฟกเตอร์จากเกล็ดเลือด (Platelet-derived growth factor) (Fontana et al., 2004)

ผลเรื่องการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs: นอกเหนือจากค่าการทดสอบระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลกลูโคสและความเข้มข้นของอินซูลินในเลือดที่ลดลงแล้ว การทำ CR ต่อเนื่องระยะยาวทำให้มีการลดลงของความดันโลหิต ค่าบ่งชี้การอักเสบ C-reactive protein (CRP) (Meyer et al., 2006 and Fontana & Klein, 2007) ค่าตรวจวัดค่าเฉลี่ยของน้ำตาลสะสมที่จับกับเม็ดเลือดแดงหรือ HbA1C (Hemoglobin A1C) (Bhatt et al., 2017) สารไซโตไคน์ IL-6 (Interleukin-6) (Bales & Kraus, 2013) TNF-alpha (Tumor necrosis factor-alpha) และ TGF-beta (Transforming growth factor-beta) (Meyer et al., 2006) นอกจากนี้ มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของสัดส่วน TNF-alpha ต่ออะดิโปเนกติน (Weiss et al., 2006) ซึ่งการลดลงของปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ทำให้ชะลอ ป้องกัน หรือบรรเทาการเกิดกลุ่มโรค NCDs เช่น โรคเบาหวาน (Bhatt et al., 2017) โรค

หลอดเลือดแดงแข็ง (Fontana et al., 2004) โรคหัวใจและหลอดเลือด (Meyer et al., 2006; Gerstenblith, 2006 and Bales & Kraus, 2013) และ โรคมะเร็ง (Hursting et al., 2013) เป็นต้น

ผลเรื่องอื่น ๆ : การทำ CR ยังส่งผลต่อพัฒนาการด้านความจำในมนุษย์ เช่นเดียวกับผลที่เกิดขึ้นกับหนู มีการศึกษาเรื่องความจำของผู้สูงอายุ (n=19) โดยมีการทดสอบความจำก่อนและหลัง พบว่าการทำ CR ร้อยละ 30 ระยะเวลา 3 เดือน ผู้สูงอายุมีพัฒนาการด้านความจำดีขึ้น เนื่องจากการลดลงของความเข้มข้นอินซูลิน และค่าบ่งชี้การอักเสบ CRP และ TNF-alpha ด้วยภาวะการอักเสบที่ลดลงนี้ อาจมีส่วนในการส่งเสริมต่อพัฒนาการของความจำผ่านการส่งสัญญาณของอินซูลิน (Witte et al., 2009)





ตารางที่ 4.3 สรุปข้อมูลผลการศึกษาวิจัย CR ในมนุษย์

ผู้ทำการศึกษา	n (ชาย)	ลักษณะของ ผู้ร่วมทดลอง	% CR	ระยะเวลา	ผลการศึกษาจากการทำ CR
Heilbronnen et al., 2006	11	น้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินเล็กน้อย (อายุ 26-48 ปี)	25	6 เดือน	-มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย -มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับอินซูลิน -มีพัฒนาการของภาวะความไวต่ออินซูลิน -มีการลดลงของ T3, อัตราการเผาผลาญ และอุณหภูมิร่างกาย -ระดับน้ำตาลกลูโคสและ DHEAs ไม่เปลี่ยนแปลง
Larson-Meyer et al., 2006	12	ภาวะน้ำหนักเกิน	25	6 เดือน	-มีการลดลงของเนื้อเยื่อไขมันช่องท้อง/ไขมันชั้นใต้ผิวหนัง -มีการลดลงของขนาดเซลล์ไขมัน
Racette et al., 2006	19 (ชาย 7, หญิง 12)	น้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินเล็กน้อย อายุ 55.6 ปี (+/-0.8)	20	1 ปี	-มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณไขมัน ไชมัน ช่องท้อง /ชั้นใต้ผิวหนัง -มีการลดลงของมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมัน -มีการลดลงของระดับกลูโคส และอินซูลิน -มีการเพิ่มขึ้นของภาวะความไวต่ออินซูลิน
Weiss et al., 2006	18 (ชาย 7, หญิง 11)	น้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินเล็กน้อย อายุ 59 ปี (+/-3.55)	20	1 ปี	-มีการลดลงของมวลกล้ามเนื้อ และสมรรถภาพร่างกาย -มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของภาวะความไวต่ออินซูลิน -มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของอะดิโปเนกติน -มีการลดลงของอัตราส่วน TNF-alpha ต่ออะดิโปเนกติน
Villareal et al., 2006	18 (ชาย 7, หญิง 12)	น้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินเล็กน้อย อายุ 55.6 ปี (+/-3)	20	1 ปี	-มีการลดลงของระดับเลปติน -มีการลดลงของความสามารถในการดูดซับไขมันของกระดูก บริเวณกระดูกสันหลังและสะโพก -มีการเพิ่มขึ้นของระดับ C-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen (CTX) ซึ่งเป็นสารบ่งชี้การสลายกระดูก

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

ผู้ทำการศึกษา	n (ราย)	ลักษณะของ ผู้ร่วมทดลอง	% CR	ระยะเวลา	ผลการศึกษาจากการทำ CR
Villareal et al., 2016	143 (ชาย 44, หญิง 99)	น้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินเล็กน้อย อายุ 37.9 ปี (+/-6.9)	25	2 ปี	<ul style="list-style-type: none"> <li>-มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของน้ำหนัก, มวลไขมัน, มวลน้ำหนักรั่ว</li> <li>-มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความหนาแน่นของมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว และสะโพก</li> <li>-มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอินซูลิน และเคปโปรตีน</li> <li>-มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคอรัลซอล วิตาไมนดี และอะดิโปเนคติน</li> </ul>
Fontana et al., 2004	18 (ชาย 15, หญิง 3)	น้ำหนักปกติ, สุขภาพดี ไม่มีโรคเรื้อรัง ไม่สูบบุหรี่ อายุ 50 ปี (+/-12)	~30-35	6.5 ปี	<ul style="list-style-type: none"> <li>-มีการลดลงของความดันโลหิตทั้งตัวบนและตัวล่างอย่างชัดเจน</li> <li>-มีการลดลงของปริมาณไขมัน, ไตรกลีเซอไรด์, คอเลสเตอรอลรวม และแอลดีแอล</li> <li>-มีการเพิ่มขึ้นของระดับแอสตีแอล</li> <li>-มีการลดลงของระดับน้ำตาลกลูโคส, อินซูลิน</li> <li>-มีการลดลงของการอักเสบ CRP</li> <li>-มีการลดลงของ CIMT ค่าบ่งชี้ถึงความเสียหายของการเกิดโรคเส้นเลือดแดงแข็ง</li> <li>-มีการลดลงของ Platelet-derived growth factor</li> </ul>
Fontana et al., 2006	28 (ชาย 24, หญิง 4)	น้ำหนักปกติ, สุขภาพดี ไม่มีโรคเรื้อรัง ไม่สูบบุหรี่ อายุ 52 ปี (+/-12)	~30	6.5 ปี (3-15 ปี)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-มีการลดลงของระดับ T3 แต่ T4, TSH ไม่เปลี่ยนแปลง</li> <li>-มีการลดลงของน้ำหนักตัว, BMI, มวลไขมัน และมวลน้ำหนักรั่วที่ไม่รวมไขมัน</li> <li>-มีการลดลงของค่า TNF-alpha</li> </ul>
Meyer et al., 2006	25 (ชาย 21, หญิง 4)	น้ำหนักปกติ, สุขภาพดี ไม่มีโรคเรื้อรัง ไม่สูบบุหรี่ อายุ 53 ปี (+/-12)	25	6.5 ปี (3-15 ปี)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานดีขึ้น</li> <li>-มีการลดลงของความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</li> <li>-มีการลดลงของน้ำหนักตัว, ดีเอ็นเอมวลกายและไขมันในร่างกาย</li> <li>-มีการลดลงของค่า CRP, TNF-alpha และ TGF-beta</li> </ul>

#### 4.5 สิ่งที่ทำให้ผลเสมือนการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว

##### 4.5.1 รูปแบบอาหารที่ส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว

นอกจากการบริโภคที่มากเกินไปที่ทำให้เกิดภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนแล้ว ยังเป็นปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับอาหาร เช่น องค์ประกอบของอาหาร และรูปแบบการบริโภค (Yusuf et al., 2004; Chan et al., 2011 and Govindaraju et al., 2018) เป็นต้น จากข้อมูลการศึกษาพบว่าอาหารที่มีผลต่อการมีอายุขัยยืนยาวคือ อาหารโอกินาว่า และอาหารเมดิเตอร์เรเนียน (Yusuf et al., 2004; Willcox et al., 2009; Jain & Singh, 2015 and Govindaraju et al., 2018)

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบองค์ประกอบสารอาหารระหว่างโอกินาว่าและเมดิเตอร์เรเนียน

(หน่วย: % ต่อกิโลแคลอรี)	โอกินาว่า แบบดั้งเดิม	โอกินาว่า แบบสมัยใหม่	เมดิเตอร์เรเนียน แบบดั้งเดิม
คาร์โบไฮเดรต	85	58	43
โปรตีน	9	15	13
ไขมันไม่อิ่มตัว	4	20	33
ไขมันอิ่มตัว	2	7	9

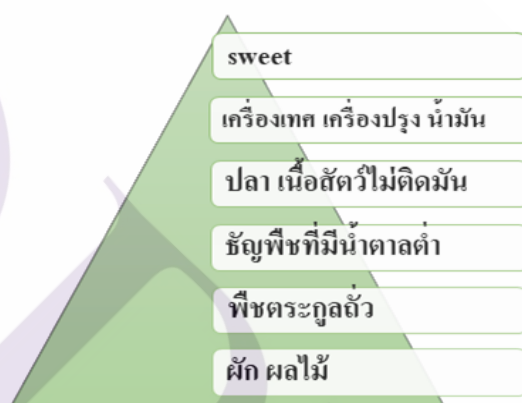
ที่มา: Willcox et al., 2009

##### 4.5.1.1 อาหารโอกินาว่า

อาหารชาวโอกินาว่ามีลักษณะคล้ายรูปแบบ Whole foods, plant based diet (Ostfeld, 2017) เป็นอาหารจากธรรมชาติที่ไม่ผ่านกระบวนการแปรรูป เน้นบริโภคผัก ผลไม้ พืชตระกูลถั่ว ธัญพืช ปลาทะเล รวมถึงอาหารที่ดัชนีน้ำตาลกลูโคสต่ำ อุดมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ เส้นใยอาหาร และสารพฤกษเคมี มีกรดไขมันที่ดีโดยเฉพาะ โอเมก้า 3 (Willcox et al., 2009; Willcox et al., 2014; Most et al., 2017 and Govindaraju et al., 2018) ซึ่งส่งผลต่อสุขภาพ คุณภาพชีวิต และการมีอายุขัยยืนยาว (Govindaraju et al., 2018)

อาหารจานหลักที่ชาวโอกินาว่านิยมบริโภค (Staple food) คือ อาหารที่มีส่วนประกอบเป็นมันเทศ (Sweet potatoes) ให้พลังงานต่ำกว่าข้าว แต่อุดมด้วยวิตามิน แร่ธาตุต่าง ๆ และมีเส้นใยอาหารสูงกว่าข้าว (Sho, 2001 and Willcox et al., 2009) มันเทศเป็นผักที่มีรากสีเหลืองและมีหลากหลายพันธุ์ ซึ่งมีสารพฤกษเคมีที่แตกต่างกัน และน้ำตาลกลูโคสต่ำ เส้นใยอาหารในมันเทศ

ส่วนใหญ่คือ เพกติน (Pectin) เป็นเส้นใยที่ละลายน้ำ และมีคุณสมบัติช่วยควบคุมคอเลสเตอรอลในเลือด (Willcox et al., 2009) สำหรับแหล่งโปรตีนหลักมาจากถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ถั่วเหลืองที่มากด้วยสารไอโซฟลาโวนและไฟโตรเอสโตรเจน (Phytoestrogen) โดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม โปรตีนยังได้มาจากสาหร่าย (Seaweed) มีโปรตีนสูงแต่ให้พลังงานต่ำ มีกรดไขมันจำเป็น (EPA, DPA, DHA) (Sho, 2001) เส้นใยอาหาร แร่ธาตุต่าง ๆ (เช่น ไอโอดีน แมกนีเซียม แคลเซียม เหล็ก) และสารพฤกษเคมีแคโรทีนอยด์ (โดยเฉพาะแอสตาแซนธิน) มักพบสาหร่ายเป็นส่วนผสมหลักในหลากหลายเมนู เช่น ซุปมิโซะ โซบะ สลัดหรือแม่แตโรยข้าว (Sho, 2001 ; Willcox et al., 2009) โดยมีการบริโภคเกลือต่ำที่สุดในญี่ปุ่น (Sho, 2001)



#### ภาพที่ 4.4 พีรามิดอาหารโอกินาว่า

ที่มา: Willcox et al., 2009

จากการศึกษา Esselstyn, 2017 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (n=198) อายุเฉลี่ย 62.9 ปี ส่วนใหญ่เคยใส่ขดลวดหรือผ่าตัดบายพาส (n=119) เคยมีอาการหัวใจวาย (n=44) และมีโรคอื่นร่วม ผลการติดตามต่อเนื่องในช่วง 4 ปี มีผู้ที่ปฏิบัติตามการบริโภคตามโปรแกรม (n=177) เกิดอาการ Stroke ร้อยละ 0.6 (n=1) ขณะที่ผู้ที่ไม่ปฏิบัติตามโปรแกรม (n=21) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 62 (n=13)

จากรายงานผู้ป่วย (Case report) ชายอายุ 60 ปี ประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่ามีพัฒนาการด้านสุขภาพที่ดีตั้งแต่เดือนที่ 4 ไม่ว่าจะป็นน้ำหนัก ความดันโลหิต หรือค่าการทดสอบระดับไขมัน รวมถึงความสามารถทางด้านร่างกายที่แข็งแรงขึ้น (Massera, 2015)

ตารางที่ 4.5 ค่าการทดสอบของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

	Sep 2012	Jan 2013	Oct 2013	Sep 2014
ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )	26	22	21	21
ความดันโลหิต (mmHg)	140 / 80	112 / 70	126 / 72	124 / 72
ไตรกลีเซอไรด์ (mg/dL)	165	155	126	120
แอลดีแอล (mg/dL)	158	83	73	78
เฮชดีแอล (mg/dL)	43	34	27	36
การออกกำลังกาย	เดิน 1-2 บล็อก	เดิน 1 ไมล์	วิ่ง 2 ไมล์	วิ่ง 4+ ไมล์

ที่มา: Massera, 2015

#### 4.5.1.2 อาหารเมดิเตอร์เรเนียน

อาหารเมดิเตอร์เรเนียนเป็นรูปแบบการบริโภคเฉพาะซึ่งมีพื้นฐานมาจากรูปแบบอาหารของเกาะครีต (Crete) ประเทศกรีซ ภาคใต้ของประเทศอิตาลี รวมถึงประเทศต่าง ๆ ที่มีพรมแดนติดกับทะเลเมดิเตอร์เรเนียน (Lasa et al., 2014) รูปแบบอาหารเมดิเตอร์เรเนียนส่วนใหญ่เป็นอาหารจากธรรมชาติที่ไม่ผ่านกระบวนการแปรรูปไม่ขัดสี (Whole food) เน้นบริโภคผัก ผลไม้ พืชตระกูลถั่ว ธัญพืช ซีเรียล และนมบริโภคไขมันอิ่มตัวซึ่งมีสารเรสเวอราทรอล (Willett et al., 1995 ; Bach-Faig et al., 2011 ; Lasa et al., 2014 ; Gezer, 2018) แหล่งไขมันหลักมาจากน้ำมันมะกอก ซึ่งสารโพลีฟีนอลในน้ำมันมะกอกมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ด้านสารอนุมูลอิสระ นอกจากนี้ ยังมีองค์ประกอบของกรดไขมันอิ่มตัวต่ำ (Martinez-Gonzalez et al., 2009 ; Gezer, 2018) ซึ่งการมีอัตราส่วนที่สูงของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยวต่อกรดไขมันอิ่มตัว ทำให้ช่วยลดความเสี่ยงและป้องกันจากโรค NCDs (Martinez-Gonzalez et al., 2009) โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด (Dalen & Devries, 2014 ; Gezer, 2018) โรคมะเร็ง (Schwingshackl & Hoffmann, 2015 ; Gezer, 2018) ภาวะไขมันในเลือดสูง และโรคเบาหวาน (Kastorini & Panagiotakos, 2009) พบว่าอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานลดลงร้อยละ 52 (Salas-Salvado et al., 2011) ถึงร้อยละ 58 (Knowler et al., 2002)



ภาพที่ 4.5 พีระมิดอาหารเมดิเตอร์เรเนียน

ที่มา: Willett et al., 1995 and Bach-Faig et al., 2011

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด อายุ 55-80 ปี โดยจุดสิ้นสุด (End point) คือการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ติดตามผลเฉลี่ย 4.8 ปี พบว่าอาหารเมดิเตอร์เรเนียนช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการบริโภคอาหารไขมันต่ำ และดีกว่าหรือเทียบเท่ากับการรักษาด้วยยาสแตติน (Dalen & Devries, 2014)

ข้อมูลการศึกษา Meta-analysis ของ Sofi et al., 2008 จากงานวิจัย 12 การศึกษา และของ Schwingshackl & Hoffmann, 2015 จากงานวิจัยแบบ Cohort และ Case control รวม 33 การศึกษา รายงานผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน อาหารเมดิเตอร์เรเนียนมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการลดลงของอัตราการเสียชีวิตของโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับอาหาร (Sofi et al., 2008; Schwingshackl & Hoffmann, 2015 and Gazer, 2018) โดยภาพรวมอัตราการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 9 เป็นการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดลงร้อยละ 9 และโรคมะเร็ง ลดลงร้อยละ 6 (Sofi et al., 2008) การเน้นบริโภคผัก ผลไม้ ธัญพืช ปลา ทำให้ช่วยลดความเสี่ยงจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารส่วนบน (Schwingshackl & Hoffmann, 2015) นอกจากนี้การบริโภคมะเขือเทศในปริมาณสูงช่วยลดความเสี่ยงมะเร็งต่อมลูกหมาก เนื่องจากสารไลโคปีนที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในมะเขือเทศมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ และต้านการอักเสบผ่านการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบที่มีการโปรแกรมไว้แล้ว (Programmed cell death) ในเซลล์ภูมิคุ้มกัน (Wertz, 2009)



#### 4.5.2 Caloric Restriction Mimetics (CRM)

ด้วยสภาพแวดล้อมในสังคมปัจจุบัน การทำ CR อย่างต่อเนื่องอาจทำให้เกิดความยุ่งยากในทางปฏิบัติ จึงทำให้มีความพยายามแสวงหาวิธีการอื่นที่ทำให้มนุษย์มีอายุขัยยืนยาว ด้วยการศึกษา ค้นคว้าและพัฒนาวิธีการเลียนแบบกลไกตามธรรมชาติของ CR pathway ขึ้นมาทำหน้าที่แทน เรียกว่า Caloric restriction mimetics (CRM) (Lee & Min, 2013)

CRM เป็นสารประกอบทางเภสัชวิทยาหรือสารพฤกษเคมีที่เลียนแบบประสิทธิภาพของกลไก CR ต่อระบบการเผาผลาญ ฮอโมน และผลกระทบทางสรีรวิทยา (Ingram & Roth, 2015) ซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกลไกเดียวกันในการออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ Stress pathway เสมือนหลอกให้ร่างกายตอบสนองต่อภาวะความเครียดจากการขาดพลังงานจากอาหาร และทำให้มีการปรับสมดุลฮอโมนต่าง ๆ ซึ่งรวมถึงฮอโมนที่เกี่ยวข้องกับการต่อต้านความเครียด และระบบการเผาผลาญ CRM สามารถป้องกันหรือลดการเกิดโรค NCDs เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (Weiskirchen & Weiskirchen, 2016) โรคเบาหวาน (Ripsin et al., 2009) และรักษากระบวนการทางสรีรวิทยาในช่วงวัยหนุ่มสาวให้ยืนนานขึ้น (Ingram & Roth, 2015)

กลุ่มสารประกอบ CRM แบ่งเป็น 3 กลุ่มหลัก (Fontana & Klein, 2007) ได้แก่

1) โมเลกุลของกลุ่มโพลีฟีนอลที่ได้มาจากสารพฤกษเคมี เช่น เรสเวอราทรอล (Resveratrol) (Baur et al., 2006; Fontana & Klein, 2007; Canto & Auwerx, 2009; Chung et al., 2012 and Balasubramanian et al., 2017) เควอซีทิน (Quercetin) (Fontana & Klein, 2007)

2) กลุ่มที่เพิ่มการปลดปล่อยและออกฤทธิ์ของอินซูลิน (Insulin-action enhancers) เช่น เมทฟอร์มิน (Metformin) (Fontana & Klein, 2007; Ripsin et al., 2009; Lee & Min, 2013 and Balasubramanian et al., 2017)

3) กลุ่มที่ยับยั้งกระบวนการไกลโคไลซิส เช่น 2-deoxy-D-glucose (Ingram et al., 2006 and Fontana & Klein, 2007)

ทั้งนี้ การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นที่เรสเวอราทรอล และเมทฟอร์มิน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Balasubramanian et al., 2017 ที่ระบุว่าเรสเวอราทรอลและเมทฟอร์มินเป็น CRM ที่มีผลส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว และชะลอกระบวนการความชรา

#### 4.5.2.1 เรสเวราทรอล (Resveratrol)

เรสเวราทรอลเป็นสารประกอบจากธรรมชาติในกลุ่มโพลีฟีนอล พบมากที่เปลือกองุ่นแดง แอปเปิ้ล ราสเบอร์รี่ บลูเบอร์รี่ ลูกพลัม ถั่วลิสง และพืชที่เจริญเติบโตภายใต้สภาวะความเครียด รวมถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้ (เช่น ไวน์แดง) (Weiskirchen & Weiskirchen, 2016 and Chung et al., 2012) เรสเวราทรอลมี 2 ไอโซฟอร์มคือ Trans-resveratrol และ Cis-resveratrol ซึ่งรูปแบบ Trans-resveratrol มีความเสถียรและออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ดีกว่า (Porro et al., 2015)

เรสเวราทรอลมีคุณสมบัติเสมือนกลไกการทำงานของ CR ตามธรรมชาติที่ส่งผลต่อการทำงานของ Sirtuins โดยกระตุ้นยีน SIRT1 ในมนุษย์ /Sir2 ในยีสต์ (Fontana & Klein, 2007; Baur, 2010 and Balasubramanian et al., 2017) และเอนไซม์ AMPK ในวัฏจักรเครบส์ (Balasubramanian et al., 2017) ซึ่ง SIRT1/Sir2 และ AMPK มีกลไกเชื่อมโยงกัน และมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับระบบเมแทบอลิซึม ส่งผลต่อการเพิ่มภาวะความไวต่ออินซูลิน (Baur et al., 2006) การเพิ่มจำนวนและขนาดไมโทคอนเดรีย และการเพิ่มความเสถียรให้กับดีเอ็นเอ (Kennedy & Lamming, 2016 and Balasubramanian et al., 2017) ด้วยคุณสมบัติที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ (Weiskirchen & Weiskirchen, 2016 and Berman et al., 2017) และ Antiproliferative (Porro et al., 2015 and Schwingshackl & Hoffmann, 2015) ทำให้ลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบเมแทบอลิก โรคหัวใจและหลอดเลือด (Baur, 2010 and Weiskirchen & Weiskirchen, 2016) โรคหลอดเลือดสมอง ความผิดปกติระบบประสาทและสมอง (Porro et al., 2015) โรคเบาหวาน การเกิดเนื้องอก โรคมะเร็ง (Baur, 2010 and Ko et al., 2017) และป้องกันความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (Kennedy & Lamming, 2016 and Balasubramanian et al., 2017)

ข้อมูลการศึกษา Meta-analysis ของ Hector et al., 2012 สรุปผลว่าเรสเวราทรอลออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ Sir2 และส่งผลต่อการยืดอายุขัยของหนอน ยีสต์ และปลาสายพันธุ์ที่มีช่วงอายุสั้น และส่งเสริมสุขภาพและลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค NCDs ในขณะที่ Baur, 2010 ได้ทดลองในหนู พบว่าเรสเวราทรอลช่วยบรรเทาปัญหาสุขภาพและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากโรคอ้วน

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Berman et al., 2017 เกี่ยวกับผลการทดลองทางคลินิก ซึ่งส่วนใหญ่เน้นโรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคไข้มันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ และความผิดปกติทางระบบประสาท พบว่าเรสเวราทรอลส่งผลดีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวาน ความผิดปกติทางระบบประสาท รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูง และการอักเสบ แต่โรคไข้มันพอกตับไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ และโรคมะเร็งบางชนิดนั้น ผลที่ออกมาไม่ชัดเจน

#### 4.5.2.2 เมทฟอร์มิน (Metformin)

เมทฟอร์มินเป็นสารประกอบในกลุ่มไบกวาไนด์ (Biguanide) ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food & Drug Administration) ให้เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และปัจจุบันมีการใช้เมทฟอร์มินแบบนอกข้อบ่งใช้ (Off-label use) ในฐานะที่มีการออกฤทธิ์เป็น CRM เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด และเพิ่มระดับความไวต่ออินซูลิน (Fontana & Klein, 2007; Lee & Min, 2013 and Balasubramanian et al., 2017)

เมทฟอร์มินมีกลไกทำงานที่เกี่ยวข้องกับระบบเมแทบอลิซึม โดยจะกระตุ้นเอนไซม์ที่สำคัญในวัฏจักรเครปส์คือ AMPK (Lee & Min, 2103 and Balasubramanian et al., 2017) ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (Lee & Min, 2103) ลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดโดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) ลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากระบบทางเดินอาหาร ลดการสร้างน้ำตาลกลูโคสจากตับ ด้วยการยับยั้งกระบวนการกลูโคเนอจีนิซิส (Gluconeogenesis) และเร่งสลายไขมันที่สะสมในร่างกาย (Ripsin et al., 2009) ประกอบกับมีกลไกทำให้มีการลดลงของปริมาณไขมัน แอลดีแอล และไตรกลีเซอไรด์ (Knowler et al., 2002) จึงช่วยลดปัจจัยเสี่ยงจากการเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะผู้สูงอายุ (Lee & Min, 2103) และภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม (Ripsin et al., 2009) รวมถึงโรค NCDs อื่น ๆ (Lee & Min, 2103)

ข้อมูลผลการศึกษา Meta-analysis จาก 31 การศึกษา (Salpeter et al., 2008) ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ระยะเวลาใช้เฉลี่ย 1.8 ปี เมทฟอร์มินทำให้มีการลดลงของน้ำหนักตัว ค่าการทดสอบระดับไขมันและภาวะคีโตอินซูลิน อุบัติการณ์ของโรคลดลงร้อยละ 40

จากข้อมูลการศึกษาในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคเบาหวาน เมทฟอร์มินช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคเบาหวาน ส่งผลให้อุบัติการณ์ของโรคเบาหวาน ลดลงร้อยละ 31 เทียบกับการปรับไลฟ์สไตล์ด้วยการบริโภคอาหารเมดิเตอร์เรเนียนซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดโรคลดลงร้อยละ 58 (Knowler et al., 2002 and Kastorini & Panagiotakos, 2009)

#### 4.6 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง

แม้การทำ CR ส่งผลดีต่อการชะลอการเกิดโรค NCDs และเป็นประโยชน์กับบางอวัยวะ เช่น หัวใจและหลอดเลือด แต่อาจส่งผลกระทบต่ออวัยวะอื่น ๆ เช่น กระดูก ซึ่งมีข้อถกเถียงในเรื่องผลกระทบทางด้านสุขภาพในระยะยาว เช่น การลดลงของมวลกล้ามเนื้อ (Weiss et al., 2006) การลดลงของความหนาแน่นของกระดูก (Villareal et al., 2006 and Most et al., 2017) ภาวะกระดูกบาง (Fontana & Klein, 2007 and Villareal et al., 2016) และสภาวะทางด้านอารมณ์ (Redman & Ravussin, 2011) เป็นต้น จากข้อมูลโครงการทดลองของมินนิโซตา (Minnesota starvation experiment) ในกลุ่มอาสาสมัครวัยหนุ่มที่มีสุขภาพดี ที่กำหนดให้มีการทำ CR ร้อยละ 50 ระยะเวลา 24 สัปดาห์ แม้ผลต่อระบบเมแทบอลิซึมปรับตัวดีขึ้น โดยมีการลดลงของความดันโลหิต ไขมันในร่างกาย ความเข้มข้น T3 ในซีรัม อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและความต้องการในการใช้พลังงานขณะพัก แต่เมื่อสิ้นสุดการทดลอง เกิดผลกระทบที่รุนแรงกับกลุ่มอาสาสมัคร เช่น อาการบวม ภาวะโลหิตจาง การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นช้า ภาวะการสูญเสียหน้าที่ของสมองอ่อนเพลีย หงุดหงิด และซึมเศร้า (Redman & Ravussin, 2011; Muller et al., 2015 and Most et al., 2017) ซึ่งค่อนข้างสอดคล้องกับการศึกษาในลิงซึ่งพบว่ามีลิงบางตัวเกิดอาการป่วย ขนร่วง และมีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ลดลง (Ramsey et al., 2000 and Roth & Polotsky, 2012)

นอกจากนี้ มีประเด็นของการทำ CR ที่เข้มงวดมากเกินไปหรือผิดวิธี ซึ่งอาจทำให้เกิดการภาวะขาดสารอาหารที่จำเป็น และก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพอื่น ๆ (Most et al., 2017) ประกอบกับมีการศึกษาระบุว่าค่าดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่า 18.5 มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตในวัยหนุ่มสาว วัยกลางคน และวัยสูงอายุ และการเสียชีวิตจากการอดอาหารมักเกิดขึ้นกับคนที่มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในระดับ 13 สำหรับผู้ชาย และ 11 สำหรับผู้หญิง (Fontana & Klein, 2007)

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

Caloric Restriction (CR) เป็นวิธีการจำกัดระดับพลังงานหรือลดปริมาณแคลอรีที่ได้รับจากอาหารลงต่ำกว่าปกติที่เคยได้รับเท่าที่ต้องการ (ad libitum) ทำให้ร่างกายเกิดภาวะความเครียดในระดับต่ำ ๆ จากการขาดแคลนพลังงานอาหาร และส่งสัญญาณกระตุ้น SIRT1 ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน ทำให้เกิดการปิดการทำงานของยีนที่ไม่ควรทำงาน ร่วมกับกลไกที่มีความเชื่อมโยงเอนไซม์ AMPK ในวัฏจักรเครบส์ และมีบทบาทควบคุมปัจจัยการถอดรหัสที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการระดับเซลล์ เช่น กระบวนการเมแทบอลิซึม การส่งสัญญาณของระบบต่อมไร้ท่อ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ การควบคุมการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ กระบวนการ Apoptosis และ Autophagy เป็นต้น

ข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ ให้ผลสอดคล้องกันว่าการทำ CR มีผลต่อการเพิ่มค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของอายุขัยในสัตว์ที่มีอายุขัยสั้นเป็นส่วนใหญ่ แต่ส่งผลกระทบต่ออายุขัยยืนยาวในลิงและมนุษย์ ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและกลุ่มโรค NCDs เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดสมอง โรคมะเร็ง โรคระบบประสาทและสมอง เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่ามีปัจจัยร่วมเรื่องระดับการทำ CR ที่สามารถส่งผลกระทบต่อแสดงออกของภาวะสุขภาพและส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว ตามข้อมูลที่ปรากฏในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 สรุปผลการทำ CR ที่ระดับต่าง ๆ

ระดับ	ผลที่พบ	ข้อจำกัด/ความเสี่ยง
15% 20% 22%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้อง น้ำตาลในเลือด และอินซูลินลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความเสี่ยงต่อการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าการทดสอบไขมันในเลือด และภาวะความไวของอินซูลินปรับดีขึ้น</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อะดีโปเนกตินและคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น</li> </ul>	
25% 30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้อง น้ำตาลในเลือด อินซูลิน ความดันโลหิต อัตราเผาผลาญ และอุณหภูมิร่างกายปรับลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความเสี่ยงต่อการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าการทดสอบไขมันในเลือด และภาวะความไวของอินซูลินปรับดีขึ้น</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อะดีโปเนกตินและคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3, Platelet-derived growth factor, IGF-1 ลดลง โดยที่ T4, TSH และ DHEAs ไม่เปลี่ยนแปลง</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าการอักเสบลดลง</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความจำดีขึ้น</li> </ul>	
30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้อง น้ำตาลในเลือด อินซูลิน ความดันโลหิต อัตราเผาผลาญ และอุณหภูมิร่างกายปรับลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูกลดลง</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าการทดสอบไขมันในเลือด และภาวะความไวของอินซูลินปรับดีขึ้น</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อะดีโปเนกตินและคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3, Platelet-derived growth factor, IGF-1 ลดลง โดยที่ T4 และ TSH ไม่เปลี่ยนแปลง</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ค่าการอักเสบลดลง</li> </ul>	



ตารางที่ 5.1 (ต่อ)

ระดับ	ผลที่พบ	ข้อจำกัด/ความเสี่ยง
45% 50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้อง น้ำตาลในเลือด อินซูลิน ความดันโลหิต อัตราเผาผลาญ และ อุณหภูมิร่างกายปรับลดลง</li> <li>- ค่าการทดสอบไขมันในเลือด และภาวะความไวของอินซูลินปรับดีขึ้น</li> <li>- อะดิโปเนกตินและคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น</li> <li>- T3, Platelet-derived growth factor, IGF-1 ลดลง โดยที่ T4 และ TSH ไม่เปลี่ยนแปลง</li> <li>- ค่าการอักเสบลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- มวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูกลดลง</li> <li>- ภาวะโลหิตจาง</li> <li>- ผลกระทบต่อสถานะด้านอารมณ์</li> </ul>
60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อายุขัยของหนูเพิ่มขึ้น (ไม่พบการศึกษาในลิงและมนุษย์)</li> </ul>	

สำหรับการทำ CR ในมนุษย์ที่ระดับร้อยละ 15, 20 และ 22 จะมีผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย ระบบเมแทบอลิซึม กลไกการควบคุมระดับน้ำตาล และการปรับสมดุลฮอร์โมน หากเป็นการทำ CR ในระดับความที่สูงขึ้นเป็นร้อยละ 25 และ 30 จะส่งผลดีทำให้การอักเสบลดลง จึงเป็นระดับที่ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรค NCDs แต่อาจมีความเสี่ยงต่อการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก สำหรับการทำ CR ที่ระดับร้อยละ 35 สามารถจัดการกับปัญหาสุขภาพที่เกิดจากกลุ่มโรค NCDs แต่มีผลกระทบเกิดขึ้นจากการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก ในขณะที่ระดับร้อยละ 45 และ 50 จัดเป็นระดับสูงสุดที่มีการทำ CR ในมนุษย์ นอกจากการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูกแล้ว อาจเกิดภาวะโลหิตจางและผลกระทบต่อสถานะด้านอารมณ์ เช่น ซึมเศร้า หดหู่ หงุดหงิด อารมณ์แปรปรวน เป็นต้น

นอกจากนี้ ยังมีสิ่งทำให้ผลเสมือนการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว เนื่องจากมีกลไกที่ส่งผลต่อระบบการทำงานของร่างกายใกล้เคียงกับหลักการทำ CR ได้แก่

1) รูปแบบอาหาร เช่น อาหารโอกินาว่าและอาหารเมดิเตอร์เรเนียน เน้นอาหารธรรมชาติที่มีดัชนีน้ำตาลต่ำ ไม่ผ่านกระบวนการแปรรูป เน้นผัก ผลไม้ ธัญพืช ปลาทะเล ถั่วเหลือง และผลิตภัณฑ์ถั่วเหลือง วิตามิน แร่ธาตุต่าง ๆ อุดมด้วยเส้นใยอาหาร สารพฤกษเคมี เน้นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว รวมถึงสารโพลีฟีนอลในน้ำมันมะกอกที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านสารอนุมูลอิสระ จึงช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรค NCDs

2) CRM เป็นกลุ่มสารประกอบ/สารพฤกษเคมี เช่น เรสเวอราทรอล และเมทฟออร์มิน เป็นต้น มีคุณสมบัติเลียนแบบกลไก CR ตามธรรมชาติในการต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคส เพิ่มภาวะความไวต่ออินซูลิน ทำให้ลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและกลุ่มโรค NCDs

เมื่อทำการเปรียบเทียบข้อมูลผลการศึกษาในสัตว์กลุ่มที่ใช้ฟันแทะ กลุ่มไพรเมต และในมนุษย์ พบว่าการทำ CR มีผลต่อพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของภาวะสุขภาพร่างกาย ประกอบด้วย การปรับเปลี่ยน โครงสร้างร่างกาย ระบบเมแทบอลิซึม กลไกการควบคุมน้ำตาลกลูโคส ระบบฮอร์โมน และอื่น ๆ ทั้งคล้ายคลึงและแตกต่างกัน ดังข้อมูลสรุปผลในตารางที่ 5.2



ตารางที่ 5.2 เปรียบเทียบผลการศึกษากการทำ CR ในสัตว์และมนุษย์ ที่มีต่อพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของภาวะสุขภาพ

ผลที่พบ	สัตว์ที่ใช้ฟันแทะ (หนู)	สัตว์กลุ่มไพรเมต (ลิง)	มนุษย์	ผลต่อภาวะสุขภาพ ในมนุษย์
<b>โครงสร้างร่างกายและระบบเมแทบอลิซึม</b>				
น้ำหนักตัว	↓	↓	↓	Positive
ไขมันในร่างกาย/ช่องท้อง/ใต้ผิวหนัง	↓	↓	↓	Positive
มวลกล้ามเนื้อ	↓	↓	↓	Negative
ค่าความหนาแน่นของกระดูก	-	↓	↓	Negative
ค่าพลังงานที่ใช้ทั้งหมดในแต่ละวัน	↓	↓	↓	Positive
อัตราการเผาผลาญ	↓	↓	↓	Positive
<b>ค่าทดสอบระดับไขมันในเลือด</b>				
คอเลสเตอรอล	↓	↔	↓	Positive
แอลดีแอล	↓	↔	↓	Positive
เอชดีแอล	↑	↑	↑	Positive
ไตรกลีเซอไรด์	↓	↓	↓	Positive
<b>กลไกการควบคุมน้ำตาล</b>				
ระดับน้ำตาลกลูโคส	↓	↓	↓	Positive
ความเข้มข้นของอินซูลิน	↓	↓	↓	Positive
ภาวะความไวต่ออินซูลิน	↑	↑	↑	Positive
<b>ค่าบ่งชี้การอักเสบ</b>				
CRP	↓	↓	↓	Positive
HbA1C	↓	↔	↓	Positive
IL-6	↓	↓	↓	Positive
TNF-alpha	-	-	↓	Positive
<b>ระดับฮอร์โมน</b>				
IGF-1	↓	↓	↓	Positive
DHEAs	-	↓	↔	Positive
คอร์ติซอล	↓	↓	↑	Positive
T3	-	↓	↓	Positive
TSH	-	-	↔	Positive
อะดิโปเนกติน	-	-	↑	Positive
<b>การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ</b>				
ความดันโลหิต	↓	↓	↓	Positive
อุณหภูมิร่างกาย	↓	↓	↓	Positive
กรดยูริก	↓	↓	↓	Positive

หมายเหตุ: ↓ ลดลง ; ↑ เพิ่มขึ้น ; ↔ ไม่เปลี่ยนแปลง ; - ไม่มีผลการศึกษา

ปรับปรุงข้อมูลเพิ่มเติมจาก Walford et al., 2002

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดที่ได้ทำการรวบรวมมาใช้อ้างอิงการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว พบว่ามีทั้งจุดเด่นและจุดด้อยที่แตกต่างกัน ดังนี้

ตารางที่ 5.3 วิเคราะห์จุดเด่นและจุดด้อยของการทำ CR ในมนุษย์

จุดเด่น	จุดด้อย
- ส่งผลดีทางอ้อมต่อการมีอายุขัยยืนยาวโดยเป็นการเพิ่มอายุขัยคาดเฉลี่ย ส่งเสริมคุณภาพชีวิต และการมีภาวะสุขภาพสมบูรณ์	- ยากในทางปฏิบัติสำหรับชีวิตประจำวัน
- ลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs สาเหตุหลักของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร	- เสี่ยงเกิดผลกระทบต่อระบบร่างกาย เช่น การลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก ภาวะโลหิตจาง
- มีพัฒนาการของการปรับเปลี่ยน โครงสร้างร่างกาย ระบบเมแทบอลิซึม ช่วยลดภาวะความเครียดและความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ส่งผลต่อการซ่อมแซมดีเอ็นเอให้มีความเสถียรมากขึ้น	- มีความเสี่ยงต่อการขาดสารอาหาร หากผิดวิธีหรือลดระดับพลังงานมากเกินไป
- กลไกควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสและอินซูลินมีประสิทธิภาพขึ้น ภาวะความไวต่ออินซูลินดีขึ้น ขณะที่ภาวะการอักเสบลดลง	- เสี่ยงเกิดผลกระทบต่อระบบร่างกาย เช่น การลดลงของมวลกล้ามเนื้อและความหนาแน่นของกระดูก ภาวะโลหิตจาง
- การปรับสมดุล IGF-1 ที่ลดลง ส่งผลต่อการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ที่ช้าลง เซลล์มีการซ่อมแซมตัวเอง ดีเอ็นเอมีความเสถียรขึ้น ทำให้รักษากระบวนการทางสรีรวิทยาและหน้าที่ทางชีวภาพให้ดูอ่อนเยาว์	
- เหมาะกับผู้ที่ป่วยโรคอ้วน เนื่องจาก CR ปรับสมดุลระบบเมแทบอลิซึมและฮอร์โมนที่เกี่ยวข้อง อีกทั้งเป็นวิธีลดน้ำหนักที่มีประสิทธิภาพ	

เมื่อนำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ด้วยองค์ความรู้ตามหลักเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ พบว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการทำ CR เพื่อการมีอายุขัยยืนยาว ที่ผู้สนใจการทำ CR ควรให้ความสำคัญ และคำนึงถึงหากต้องการนำมาปรับใช้ให้เกิดประโยชน์ในมนุษย์ เพื่อการดูแลสุขภาพ ดังนี้

#### 1) ระดับของการทำ CR

ข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ ไม่มีการแบ่งระดับการทำ CR ที่ชัดเจน แต่จากการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลสามารถสรุปแนวทางการทำ CR ออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้

ระดับต่ำประมาณร้อยละ 10-20 เป็นระดับพื้นฐานที่เหมาะสมกับผู้ที่ต้องการดูแลสุขภาพในเชิงป้องกัน ผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุ เนื่องจากสามารถส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย ระบบเมแทบอลิซึม การลดภาวะเครียดและความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน กลไกการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคส และการปรับสมดุลฮอร์โมน โดยมีการเพิ่มขึ้นของภาวะความไวต่ออินซูลิน และอะดิโปเนกติน และยังมี การลดลงของโกรทฮอร์โมนและ IGF-1

ระดับปานกลางประมาณร้อยละ 21-30 เป็นระดับที่เหมาะสมกับการดูแลสุขภาพ การป้องกันโรค และลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกลุ่มโรค NCDs จึงเหมาะสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค NCDs และผู้ที่มีน้ำหนักปกติ ภาวะน้ำหนักเกินที่ต้องการดูแลสุขภาพด้วยการทำ CR โดยจะส่งผลดีต่อเกือบทุกระบบ เริ่มตั้งแต่การปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย ประสิทธิภาพการทำงานของระบบเมแทบอลิซึม กลไกการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคส และการปรับสมดุลฮอร์โมน

ระดับสูงประมาณร้อยละ 31-60 อาจเหมาะเพื่อจัดการปัญหาภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิกและกลุ่มโรค NCDs เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะไขมันพอกตับ โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดสมอง โรคมะเร็ง เป็นต้น

#### 2) องค์ประกอบของอาหาร

หลักการในการทำ CR คือการได้รับสารอาหารที่ครบถ้วนและเพียงพอ โดยไม่เกิดภาวะทุพโภชนาการ และปัจจัยที่กำหนดประสิทธิผลของการทำ CR ยังมาจากองค์ประกอบของอาหาร ถึงแม้กำหนดระดับพลังงานที่ได้รับเท่ากัน แต่หากมีสัดส่วนของสารอาหารต่างกัน ผลที่เกิดขึ้นในบางเรื่องอาจแตกต่างกัน จากข้อมูลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการทำ CR ควรบริโภคอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลต่ำ เป็นลักษณะของอาหารที่มีประสิทธิภาพและเห็นผลของการปรับเปลี่ยนค่อนข้างเร็ว โดยเฉพาะการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย มีการลดลงของน้ำหนักตัว ความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด และยังมีพัฒนาการที่ดีต่อกลไกการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคส ค่าบ่งชี้การอักเสบ รวมถึงการปรับสมดุลฮอร์โมน ในขณะที่อาหารไขมันต่ำ อาจเหมาะกับผู้ที่มีการไขมันในเลือดสูง

โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ระยะยาวอาจมีผลต่อระดับฮอร์โมน และโครงสร้าง ความแข็งแรงของเยื่อหุ้มเซลล์ เนื่องจากการได้รับอาหารไขมันต่ำจะส่งผลต่อการลดลงของ คอเลสเตอรอล ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ฮอร์โมน

### 3) กิจกรรมทางกาย

ด้วยแนวคิดของการทำ CR เป็นการได้รับผลดีจากภาวะขาดสมดุลพลังงานของร่างกาย การเพิ่มระดับการใช้พลังงานด้วยการออกกำลังกาย เป็นการเผาผลาญพลังงาน จึงส่งผลให้เกิดภาวะ ขาดสมดุลพลังงานของร่างกายได้เช่นกัน แต่หากมีการออกกำลังกายที่หนักมากเกินไป จะก่อให้เกิด สารอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้น ดังนั้น การออกกำลังกายระดับเบาถึงปานกลางจึงเป็นวิธีเหมาะสม ร่วมกับการทำ CR เพื่อป้องกันการเกิดสารอนุมูลอิสระมากเกินไป ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพ

4) ช่วงวัยที่เหมาะสมสำหรับเริ่มต้นทำ CR แนะนำให้เริ่มทำในวัยผู้ใหญ่หลังพ้นวัย เจริญพันธุ์เป็นช่วงที่เหมาะสมที่สุด หรือหากเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิก และการเกิดโรค NCDs สามารถทำได้ก่อนเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น

5) เพศ โดยภาพรวม ผลการทำ CR ระหว่างเพศชายและเพศหญิงให้ผลสอดคล้องกัน ไม่ว่าจะเป็นเรื่องการปรับเปลี่ยนโครงสร้างร่างกาย ระบบเมแทบอลิซึม กลไกการควบคุมระดับ น้ำตาล หรือการปรับสมดุลฮอร์โมน แต่ผลการศึกษามักพบว่าเพศชายมีปริมาณไขมันในร่างกาย ไขมันในช่องท้องและไขมันใต้ผิวหนังที่ลดลงกว่าเพศหญิง ทั้งนี้ ข้อมูลหลักฐานการศึกษาที่ เกี่ยวข้องกับปัจจัยของความแตกต่างเรื่องเพศมีอย่างจำกัด

6) ยีน จากงานวิจัยต่าง ๆ ไม่พบข้อมูลการศึกษาเรื่องอิทธิพลของยีนที่มีผลต่อการทำ CR ในมนุษย์ แต่หากพิจารณาถึงผู้ที่มีการแสดงออกของยีนฮ้วน บุคคลเหล่านี้จะมีจำนวนเซลล์ ไขมันในร่างกายที่ผลิตอะดิพอกิน (Adipokine) มากกว่าคนปกติ เช่น รีซิสติน (Resistin) ที่เป็น ปัจจัยเสี่ยงของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รวมถึงกลุ่มโรค NCDs อื่น ๆ จึงน่าจะเป็นไปได้ว่าผู้ที่มีการ แสดงออกของยีนฮ้วนจะได้ผลการทำ CR ไม่ดีเท่ากับคนปกติ

7) ภาวะสุขภาพ ในคนที่มีภาวะสุขภาพดี ร่างกายจะมีความพร้อมในการทำ CR เพื่อ ป้องกันการเกิดกลุ่มโรค ส่งเสริมคุณภาพชีวิต และการมีอายุขัยยืนยาว ที่สามารถทำได้ง่ายและเห็น ผลเร็วกว่าคนที่มีปัญหาสุขภาพ ในขณะที่คนพอมและมีดัชนีมวลกายต่ำนั้นมีข้อจำกัดในการทำ CR มากกว่าคนที่น้ำหนักปกติ จากข้อมูลการศึกษา การทำ CR อาจส่งผลกระทบต่อภาวะมวล กล้ามเนื้อ มวลกระดูก และความหนาแน่นของกระดูก หรือบางรายอาจเกิดภาวะสูญเสียมวล กล้ามเนื้อ กระดูกบาง ผอมร่วง โลหิตจาง และอาจส่งผลกระทบต่อสภาวะทางด้านอารมณ์



8) รูปแบบการดำรงชีวิต (Lifestyle) เป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อการทำ CR โดยเฉพาะความเครียด จัดเป็นปัจจัยลบต่อประสิทธิภาพในการทำ CR ทั้งที่เป็นความเครียดทางกายจากการทำงานหนัก และความเครียดทางจิตใจ ทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระจำนวนมาก จึงควรมีการจัดการด้านความเครียด เพื่อลดผลกระทบดังกล่าว นอกจากนี้ การนอนหลับสนิทในบรรยากาศที่เหมาะสม และมีดซินทจะช่วยส่งเสริมการหลั่งฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น โกรทฮอร์โมน เพื่อซ่อมแซมฟื้นฟูเซลล์, เมลาโทนิน ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และเทสโทสเตอโรน เป็นต้น ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้จะทำงานประสานสอดคล้องกันในการป้องกันความเสื่อม ชะลอกระบวนการความชรา และส่งเสริมการมีอายุยืนยาว

ดังนั้น แนวทางที่เหมาะสมในการทำ CR เพื่อการส่งเสริมสุขภาพ คุณภาพชีวิต และการมีอายุยืนยาวคือ ที่ระดับร้อยละ 25 ของระดับ ad libitum และสามารถเสริมด้วย CRM ร่วมกับการจัดการด้านความเครียด เช่น นั่งสมาธิ เล่นดนตรี นอนหลับพักผ่อนให้เพียงพอ เป็นต้น และเพื่อเป็นการป้องกันและลดความเสี่ยงของการขาดสารอาหาร ควรติดตามประเมินผลด้านสุขภาพเป็นประจำทุก 6-12 เดือน เช่น ค่าการทดสอบระดับไขมัน ค่าบ่งชี้ระดับน้ำตาลสะสม HbA1C ค่าบ่งชี้การอักเสบในร่างกาย ระดับฮอร์โมน (เช่น Androgen, DHEAs, Pregnenolone, IGF-1) ความเพียงพอของระดับวิตามินและแร่ธาตุต่าง ๆ และความหนาแน่นของกระดูก เป็นต้น

แต่ทั้งนี้ การทำ CR อาจไม่เหมาะกับกลุ่มคนบางประเภท อาทิ กลุ่มวัยเจริญเติบโตและวัยเจริญพันธุ์ กลุ่มที่มีความอ่อนไหวต่อการได้รับสารอาหารจำเป็น (เช่น สตรีมีครรภ์และที่วางแผนตั้งครรภ์ และผู้ที่มีภาวะโลหิตจาง เป็นต้น) กลุ่มที่มีความอ่อนไหวต่อการเผาผลาญ (เช่น ภาวะไฮเปอร์ไทรอยด์ โรคคลังพอม) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อปัญหาเรื่องกระดูก มวลกล้ามเนื้อ

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

จากองค์ความรู้ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ CR เป็นเรื่องที่สำคัญต่อภาวะสุขภาพและการมีอายุขัยยืนยาวอย่างมีคุณภาพ แต่มีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทยมีอย่างจำกัด สำหรับงานวิจัยทบทวนวรรณกรรมนี้มีขอบเขตของการศึกษาเฉพาะในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับผลของการที่มีต่อการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการกระตุ้น Longevity gene และการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค NCDs ที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ซึ่งยังมีในแง่มุมอื่นที่สามารถศึกษาเพิ่มเติม เช่น การศึกษาผลการทำ CR ต่อการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน, การศึกษาเชิงลึกเกี่ยวกับกลไกและผลลัพธ์จากการทำ CR และ CE การศึกษาเปรียบเทียบผลการทำ CR ระหว่างผู้ที่มีการแสดงออกของยีนฮันอ้วนและคนปกติ เป็นต้น

จากการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลการศึกษา การทำ CR ให้ผลส่งเสริมการมีอายุขัยยืนยาว ด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรค NCDs แต่ค่อนข้างยากในทางปฏิบัติ เนื่องจากการลดระดับพลังงานอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดการขาดสารอาหารได้ จึงมีการพัฒนาเรื่องการทำ CR ร่วมกับการออกกำลังกาย (Caloric restriction with exercise: CE) (Heilbronn et al., 2006 and Holloszy & Fontana, 2007) ซึ่งไม่ได้อยู่ในวัตถุประสงค์ในการวิจัยฉบับนี้ แต่แนวคิดดังกล่าวมีแนวโน้มให้ผลดีต่อการดูแลสุขภาพของมนุษย์ เนื่องจากง่ายต่อการปฏิบัติต่อเนื่องในระยะยาว และสอดคล้องกับแนวคิดการดูแลสุขภาพอย่างยั่งยืน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในการศึกษาวิจัยครั้งถัดไป



บรรณานุกรม

## บรรณานุกรม

### ภาษาต่างประเทศ

- Anderson, R.M., Shanmuganayagam, D. & Weindruch, R. (2009). Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. *Toxicologic Pathology*, 37(1), 47–51.
- Anderson, R.M. & Weindruch, R. (2012). The caloric restriction paradigm: implications for healthy human aging. *American Journal of Human Biology*, 24, 101-106.
- Bach-Faig, A., Berry, E.M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., ... Mediterranean Diet Foundation Expert Group. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274–2284.
- Balasubramanian, P., Howell, P.R. & Anderson, R.M. (2017). Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective with Translational Potential. *EBioMedicine - Elsevier*, 21, 37-44.
- Bales, C.W. & Kraus, W.E. (2013). Caloric restriction: implications for human cardiometabolic health. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 33(4), 201-208.
- Bartke, A, Brown-Borg, H., Mattison, J., Kinney, B., Hauck, S. & Wright, C. (2001). Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Experimental Gerontology*, 36(1), 21-28.
- Baur, J.A. (2010). Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. *Mechanisms of Ageing & Development*, 131, 261–269.
- Baur, J.A., Pearson, K.J., Price, N.L., Jamieson, H.A., Lerin, C., Kalra, A., ... Sinclair, D.A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337–342.
- Berman, A.Y., Motechin, R.A., Wiesenfeld, M.Y. & Holz, M.K. (2017). The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *Npj Precision Oncology*, 1, 35.
- Bhatt, A.A., Choudhari, P.K., Mahajan, R.R., Sayyad, M.G., Pratyush, D.D., Hasan, I., ... Unnikrishnan, A.G. (2017). Effect of a Low-Calorie Diet on Restoration of Normoglycemia in Obese subjects with Type 2 Diabetes. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(5), 776–780.

- Bodkin, N.L., Alexander, T.M., Ortmeier, H.K., Johnson, E. & Hansen, B.C. (2003). Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *The Journal Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 58(3), 212–219.
- Bonkowski, M.S. & Sinclair, D.A. (2016). Slowing ageing by design: the rise of NAD<sup>+</sup> and sirtuin-activating compounds. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17 (11), 679–690.
- Bordone, L. & Guarente, L. (2005). Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nature reviews Molecular cell biology*, 6(4), 298-305.
- Canto, C. & Auwerx, J. (2009). Caloric restriction, SIRT1 and longevity. *Trends Endocrinology & Metabolism*, 7, 325–331.
- Canto, C. & Auwerx, J. (2012). Targeting SIRT1 to improve metabolism: all you need is NAD<sup>+</sup>? *Pharmacological Reviews*, 64(1), 166–187.
- Cefalu, W.T., Wang, Z.Q., Bell-Farrow, A.D., Collins, J., Morgan, T. & Wagner, J.D. (2004). Caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): metabolic, physiologic, and atherosclerotic measures from a 4-year intervention trial. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological sciences and medical sciences*, 59(10), 1007-1014.
- Chan, D.S.M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E. & Norat, T. (2011). Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*, 6(6), e20456.
- Chen, D., Bruno, J., Easlson, E., Lin, S.J., Cheng, H.L., Alt, F.W. & Guarente, L. (2008). Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes and Development*, 13, 1753–1757.
- Chung, J.H., Manganiello, V. & Dyck, JR.B. (2012). Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications. *Trends in cell biology*, 22(10), 546-554.
- Ciobanu, O., Sandu, R.E., Balseanu A.T., Zavaleanu, A., Gresita, A., Petcu, E.B., ... Popa-Wagner, A. (2017). Caloric restriction stabilizes body weight and accelerates behavioral recovery in aged rats after focal ischemia. *Aging Cell*, 16(6), 1394-1403.

- Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C. & Kastman, E.K. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 10, 325(5937), 201–204.
- Colman, R.J. & Anderson, R.M. (2011). Non-human Primate Calorie Restriction. *Antioxidants & Redox signaling*, 14, 2, 229-239.
- Colman, R.J., Beasley, T.M., Kemnitz, J.W., Johnson, S.C., Weindruch, R. & Anderson, R.M. (2014). Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nature Communication*, 5, 3557.
- Cruzen, C. & Colman, R.J. (2009). Effects of caloric restriction on cardiovascular aging in non-human primates and humans. *Clinics in geriatric medicine*, 25(4), 733–743.
- Dalen, J.E. & Devries, S. (2014). Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *The American journal of medicine*, 127(5), 364-369.
- Das, S.K., Gilhooly, C.H., Golden, J.K., Pittas, A.G., Fuss, P.J., Cheatham, R.A., ... Roberts. S.B. (2007). Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85, 1023–1030.
- Das, S.K., Roberts, S.B., Bhapkar, M.V., Villareal, D.T., Fontana, L., Martin, C.K., ... CALERIE-2 Study Group. (2017). Body-composition changes in the Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)-2 study: a 2-y randomized controlled trial of calorie restriction in nonobese humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4), 913-927.
- Dërmaku-Sopjani, M. & Sopjani M. (2019). Intracellular signaling of the AMP-activated protein kinase. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 116, 171-207
- Dolinsky, V.W. & Dyck, J.R. (2011). Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1812(11), 1477-1489.
- Duan, W. & Mattson, M.P. (1999). Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 57(2), 195–206.
- Esselstyn, C.B. (2017). A plant-based diet and coronary artery disease: a mandate for effective therapy. *Journal of Geriatric Cardiology*, 14, 317-320.



- Fontana, L., Meyer, T.E., Klein, S. & Holloszy, J.O. (2004). Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America*, 101(17), 6659-6663.
- Fontana, L. & Klein, S. (2007). Aging, Adiposity, and Calorie Restriction. *JAMA: Clinical Review*, 297(9), 986-994.
- Fontana, L., Klein, S., Holloszy, J.O., & Premachandra, B.N. (2006). Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(8), 3232-3235.
- Fontana, L., Klein, S. & Holloszy, J.O. (2010a). Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age*, 32, 97-108.
- Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V.D. (2010b). Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. *Science*, 16, 328(5976), 321–326.
- Gerstenblith, G. (2006). Cardiovascular aging: what we can learn from caloric restriction. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(2), 403-404.
- Gezer, C. (2018). Impact of Dietary Pattern on Human Life Quality and Life Expectancy: A Mini-Review. *Crimson Publisher*, 2(5), 4 pages.
- Gillespie, Z.E., Pickering, J. & Eskiw, C.H. (2016). Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan. *Frontiers in genetics*, 7(142), 21 pages.
- Govindaraju, T., Sahle, B.W., McCaffrey, T.A., McNeil, J.J. & Owen, A.J. (2018). Dietary Patterns and Quality of Life in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(8), 971.
- Guarente, L. (2007). Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72, 483-488.
- Guarente, L. (2014). Linking DNA damage, NAD(+) / SIRT1, and aging. *Cell Metabolism*, 20(5), 706-707

- Guo, Z., Mitchell-Raymundo, F., Yang, H., Ikeno, Y., Nelson, J., Diaz, V., ... Reddick, R. (2002). Dietary restriction reduces atherosclerosis and oxidative stress in the aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Mechanism of Ageing and Development*, 123, 1121-1131.
- Halliwell, B. & Gutteridge, J.M.C. (2015). Free radicals in biology and medicine. *Oxford University Press*, 5th edition.
- Harper, J.M., Leathers, C.W. & Austad, S.N. (2006). Does caloric restriction extend life in wild mice? *Aging Cell*, 5(6), 441-449.
- Hector, K.L., Lagisz, M. & Nakagawa, S. (2012). The effect of resveratrol on longevity across species: a meta-analysis. *Biology Letters*, 8(5), 790-793.
- Heilbronn, L.K. & Ravussin, E. (2003). Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 78(3), 361-369.
- Heilbronn, L.K., de Jonge, L., Frisard, M.I., DeLany, J.P., Larson-Meyer, D.E., Rood, J., ... Ravussin E. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295, 1539-1548.
- Heydari, A.R., Unnikrishnan, A., Lucente, L.V. & Richardson, A. (2007). Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic acids research*, 35(22), 7485-7496.
- Holloszy, J.O. (2000). The Biology of Aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 75, Suppl: S3-8, discussion S8-9.
- Holloszy, J.O. & Fontana, L. (2007). Caloric Restriction in Humans. *Experimental gerontology*, 42(8), 709-712.
- Hou, C., Bolt, K. & Bergman, A. (2011). A General Life History Theory for Effects of Caloric Restriction on Health Maintenance. *BioMed Central Systems Biology*, 5, 78.
- Hursting, S.D., Dunlap, S.M., Ford N.A., Hursting, M.J. & Lashinger, L.M. (2013). Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective. *Cancer & metabolism*, 1, 10.

- Imai, S., Armstrong, C.M., Kaeberlein, L. & Guarente, L. (2000). Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*, 403(6771), 795–800.
- Imai, S. & Guarente, L. (2014). NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology*, 24(8), 464-471.
- Ingram, D.K. & Roth, G.S. (2015). Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? *Ageing Research Reviews*, 20, 46-62.
- Ingram, D.K., Zhu, M., Mamczarz, J., Zou, S., Lane, M.A., Roth, G.S. & deCabo, R. (2006). Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell*, 5(2), 97-108.
- Jain, S. & Singh, S.N. (2015). Review Article Open Access Calorie Restriction – An Approach towards Obesity Management. *Journal of Nutritional Disorders & Therapy*, ISSN:2161-0509, 6 pages.
- Kane, A.E. & Sinclair, D.A. (2018). Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*, 123, 868-885.
- Kastorini, C.M. & Panagiotakos, D.B. (2009). Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes; from research to clinical practice; a systematic review. *Current Diabetes Reviews*, 5, 221–227
- Kennedy, B.K. & Lamming, D.W. (2016). The mechanistic target of rapamycin: the grand conductor of metabolism and aging. *Cell metabolism – Elsevier*, 990-1003.
- Kloting, N. & Bluher, M. (2005). Extended longevity and insulin signaling in adipose tissue. *Experimental gerontology*, 40(11), 878-883.
- Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Fowler, S.E., Hamman, R.F., Lachin, J.M., Walker, E.A. & Nathan, D.M. (2002). Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346, 393-403.
- Ko, J.H., Sethi, G., Um, J.Y., Shanmugam, M.K., Arfuso, F., Kumar, A.P., Bishayee, A. & Ahn, K.S. (2017). The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(12), pii: E2589.
- Kuhla, A., Lange, S., Holzmann, C., Maass, F., Petersen, J., Vollmar, B., & Wree A. (2013). Lifelong Caloric Restriction Increases Working Memory in Mice. *PLoS One*, 8(7), e68778.

- Lane, M.A., Ingram, D.K., Ball, S.S. & Roth, G.S. (1997). Dehydroepiandrosterone sulfate: a biomarker of primate aging slowed by calorie restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2093-2096.
- Lakatta, E.G. & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*, 107(2), 346-354.
- Larson-Meyer, D.E., Heilbronn, L.K., Redman, L.M., Newcomer, B.R., Frisard, M.I., Anton, S., ... Ravussin, E. (2006). Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*, 29(6), 1337-1344.
- Lasa, A., Miranda, J., Bulló, M., Casas, R., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., ... Portillo, M.P. (2014). *European Journal of Clinical Nutrition*, 68, 767-772.
- Lee, C. & Longo, V. (2016). Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging. *F1000 Research*, 29, 5.
- Lee, S.H. & Min, K.J. (2013). Caloric restriction and its mimetics. *BMB Reports*, 46(4), 181-187.
- Leeuwen, V., Kelpin, F. & Kooijman, S. (2002). A mathematical model that accounts for the effects of caloric restriction on body weight and longevity. *Biogerontology*, 3, 373-381.
- Li, W. & Sauve, A.A. (2015). NAD<sup>+</sup> content and its role in mitochondria. *Methods in Molecular Biology*, 241, 39-48.
- Liang, Y., Liu, C., Lu, M., Dong, Q., Wang, Z., ... Wang, Z. (2018). Calorie restriction is the most reasonable anti-ageing intervention: A meta-analysis of survival curves. *Scientific Reports*, 8(1), 5779.
- Lopez-Lluch, G. & Navas, P. (2016). Calorie restriction as an intervention in ageing. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2043-2060.
- Manzanero, M., Gelderblom, M., Magnus, T. & Arumugam TV. (2011). Calorie restriction and stroke. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, 3(8), 13 pages.
- Martínez-González, M.A., Bes-Rastrollo, M., Serra-Majem, L., Lairon, D., Estruch, R. & Trichopoulou, A. (2009). Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutrition Reviews*, 67(1), 111-116.

- Martin, B., Mattson, M.P. & Maudsley, S. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Research Reviews*, 5, 332-353.
- Masoro, E.J. (2000). Caloric restriction and ageing: an update. *Experimental Gerontology*, 35, 299-305.
- Masoro, E.J. (2005). Overview of caloric restriction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126, 913-922.
- Massera, D., Zaman, T., Farren, G.E. & Ostfeld, R.J. (2015). A Whole-Food Plant-Based Diet Reversed Angina without Medications or Procedures. *Case Report in Cardiology*, 978906.
- Mattison, J.A., Roth, G.S., Beasley, T.M., Tilmont, E.M., Handy, A.M., Herbert, R.L., ... Bryant, M. (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 489, 318–321.
- Mattison, J.A., Colman, R.J., Beasley, T.M., Allison, D.B., Kemnitz, J.W., Roth, G.S., ... Anderson, R.M. (2017). Caloric restriction improves health & survival of rhesus monkeys. *Nature Communications*, 17, 8, 14063.
- McCay, C.M., Crowell, M.F. & Maynard, L.A. (1935). The effect of retarded growth upon the length of the lifespan and upon the ultimate body size. *The Journal of Nutrition*, 10(1), 63-79.
- Meyer, T.E., Kovács, S.J., Ehsani, A.A., Klein, S., Holloszy, J.O. & Fontana L. (2006). Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 17, 47(2), 398-402.
- Mercado-Sáenz, S., Ruiz-Gómez, M.J., Morales-Moreno, F. & Martínez-Morillo, M. (2010). Cellular Aging: Theories and Technological Influence. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 53(6), 1319-1332.
- Mihaylova, M.M. & Shaw, R.J. (2011). The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nature cell biology*, 13(9), 1016-1023.
- Morley, J.E., Chahla, E. & Alkaade, S. (2010). Antiaging, longevity and calorie restriction. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 13(1), 40-45.
- Most, J., Tosti, V., Redman, L.M. & Fontana, L. (2017). Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Research Reviews*, 39, 36–45.

- Muller, M.J., Enderle, J., Pourhassan, M., Braun, W., Eggeling, B., Lagerpusch, M., ... Bosy-Westphal, A. (2015). Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *The American journal of Clinical Nutrition*, 102(4), 807-819.
- Oberdoerffer, P., Michan, S., McVay, M., Mostoslavsky, R., Vann, J., Park, S.K., ... Sinclair, D.A. (2008). SIRT1 Redistribution on Chromatin Promotes Genomic Stability but Alters Gene Expression during Aging. *Cell*, 135, 907-918.
- Ostfeld, R.J. (2017). Definition of a plant-based diet and overview of this special issue. *Journal of Geriatric Cardiology*, 14(5), 315.
- Pallauf, K., Giller, K., Huebbe, P. & Rimbach G. (2013). Nutrition and healthy ageing: calorie restriction or polyphenol-rich "MediterrAsian" diet? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 707421, 14 pages.
- Phelan, J.P. & Rose, M.R. (2005). Why dietary restriction substantially increases longevity in animal models but won't in humans. *Ageing Research Reviews*, 4(3), 339-350.
- Porro C, Cianciulli A, Calvello R, Panaro MA (2015). Reviewing the role of resveratrol as a natural modulator of microglial activities. *Curr Pharm Des*, 21, 5277-5291.
- Qin, W., Chachich, M., Lane, M., Roth, G., Bryant, M., de Cabo, R., ... Pasinetti, G.M. (2006). Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Alzheimer's Disease*, 10(4), 417-422.
- Racette, S.B., Weiss, E.P., Villareal, D.T., Arif, H., Steger-May, K., Schechtman, K.B., ... Holloszy, J.O. (2006). One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological sciences and medical sciences*, 61, 943-950.
- Ramsey, J.J., Colman, R.J., Binkley, N.C., Christensen, J.D., Gresl, T.A., Kemnitz, J.W. & Weindruch, R. (2000). Dietary restriction and aging in rhesus monkeys: the University of Wisconsin study. *Experimental Gerontology*, 35, 1131-1149.
- Ravussin, E., Redman, L.M., Rochon, J., Das, S.K., Fontana, L., Kraus, W.E., ... CALERIE Study Group. (2015). A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(9), 1097-1104.



- Redman, L.M. & Ravussin, E. (2011). Caloric Restriction in Humans: Impact on Physiological, Psychological, and Behavioral Outcomes. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14, 2, 275-287.
- Redman, L.M., Martin, C.K., Williamson, D.A. & Ravussin, E. (2008). Effect of Caloric Restriction in Non-Obese Humans on Physiological, Psychological and Behavioral Outcomes. *Physiology & Behavior*, 94(5), 643-648.
- Redman, L.M., Smith, S.R., Burton, J.H., Martin, C.K., Il'yasova, D. & Ravussin, E. (2018). Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metabolism*, 27(4), 805–815.
- Ripsin, C.M., Kang, H. & Urban, R.J. (2009). Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*, 79(1), 29-36.
- Rizza, W., Veronese, N. & Fontana, L. (2014). What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? *Ageing research reviews*, 13, 38-45.
- Rochon, J., Bales, C.W., Ravussin, E., Redman, L.M., Holloszy, J.O., Racette, S.B., ... CALERIE Study Group. (2011). Design and Conduct of the CALERIE Study: Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 66(1), 97-108.
- Roth, L.W. & Polotsky, A.J. (2012). Can we live longer by eating less? A review of caloric restriction and longevity. *Maturitas*, 71, 315-319.
- Roubenoff, R. (2000). Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904, 553-557.
- Salas-Salvado, J., Bullo, M., Babio, N., Martínez-González, M.A., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., ... Ros, E. (2011). Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with the Mediterranean Diet. *Diabetes care*, 34(1), 14-19.
- Salpeter, S.R., Buckley, N.S., Kahn, J.A. & Salpeter, E.E. (2008). Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 121(2), 149–157.

- Satoh, A., Brace, C.S., Rensing, N., Cliften, P., Wozniak, D.F., Herzog, E.D., ... Imai, S. (2013). Sirt1 Extends Life Span and Delays Aging in Mice through the Regulation of Nk2 Homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metabolism*, 18, 416–430
- Schwingshackl, L. & Hoffmann, G. (2015). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Medicine*, 4(12), 1933-1947.
- Sebastiani, P., Solovieff, N., Dewan, A.T., Walsh, K.M., Puca, A., Hartley, S.W., ... Perls, T.T. (2012). Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One*, 7(1), e29848.
- Sho, H. (2001). History and characteristics of Okinawan longevity food. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, 10(2), 159-164.
- Singh, P.N., Sabaté, J. & Fraser, G.E. (2003). Does low meat consumption increase life expectancy in humans? *The American journal of clinical nutrition*, 78(3 Suppl), 526S-532S.
- Smith, J.S., Brachmann, C.B., Celic, I., Kenna, M.A., Muhammad, S., Starai, V.J., ... Boeke, J.D. (2000). A phylogenetically conserved NAD<sup>+</sup>-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97(12), 6658-6663.
- Sofi, F. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 17(12), 2769-2782.
- Speakman, J.R. & Mitchell, S.E. (2011). Caloric restriction. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(3), 159–221.
- Speakman, J.R., Mitchell, S.E. & Mazadi, M. (2016). Calories or protein? The effect of dietary restriction on lifespan in rodents is explained by calories alone. *Experimental Gerontology – Elsevier*, 86, 28-38.
- Steele, E.M., Baraldi, L.G., da Costa Louzada, M.L., Moubarac, J.C., Mozaffarian, D. & Monteiro, C.A. (2016). Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(3), e009892.
- Trepanowski, J.F., Canale, R.E., Marshall, K.E., Kabir, M.M. & Bloomer, R.J. (2011). Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. *Nutrition Journal*, 10, 107.

- Ungvari, Z., Fernandez, C.M., Csiszar, A. & de Cabo, R. (2008). Mechanisms Underlying Caloric Restriction and Lifespan Regulation: Implications for Vascular Aging. *Circulation Research*, 102, 519-528.
- Valenzano, D.R., Terzibasí, E., Genade, T., Cattaneo, A., Domenici, L. & Cellerino, A. (2006). Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Current Biology*, 16(3), 296-300.
- Verdery, R.B., Ingram, D.K., Roth, G.S. & Lane, M.A. (1997). Caloric restriction increases HDL2 levels in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *The American Journal of Physiology*, 273(4 Pt 1), E714-719.
- Villareal, D.T., Apovian, C.M., Kushner, R.F., Klein, S; American Society for Nutrition; NAASO, The Obesity Society. (2005). Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(5), 923-934.
- Villareal, D.T., Fontana, L., Weiss, E.P., Racette, S.B., Steger-May, K., Schechtman, K.B., ... Holloszy, J.O. (2006). Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*, 166(22), 2502-2510.
- Villareal, D.T., Fontana, L., Das, S.K., Redman, L., Smith, S.R., Saltzman, E., ... CALERIE Study Group. Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 40-51.
- Vitetta, L. & Anton, B. (2007). Lifestyle and nutrition, caloric restriction, mitochondrial health and hormones: Scientific interventions for anti-aging. *Clinical interventions in aging*, 2(4).
- Walford, R.L., Mock, D., Verdery, R. & MacCallum, T. (2002). Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(6), 211-224.
- Weindruch, R. & Walford, R.L. (1982). Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*, 215, 1415-1418.

- Weindruch, R., Walford, R.L. & Fligiel S, Guthrie, D. (1986). The retardation of aging by dietary restriction in mice: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *Journal Nutrition*, 116, 641–654.
- Weindruch, R. & Sohal, R.S. (1997). Caloric intake and aging. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 986–994.
- Weiskirchen, S. & Weiskirchen, R. (2016). Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Advances in nutrition*, 15, 7(4), 706-718.
- Weiss, E.P., Racette, S.B., Villareal, D.T., Fontana, L., Steger-May, K., Schechtman, K.B., ... Washington University School of Medicine CALERIE Group. (2006). Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 84(5), 1033-1042.
- Wertz, P.W. (2009). Essential fatty acids and dietary stress. *Toxicology and Industrial Health*, 25(4-5), 279-283.
- Willcox, D.C., Willcox, B.J., Todoriki, H., Curb, J.D. & Suzuki, M. (2006). Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology*, 7, 173–177.
- Willcox, B.J., Willcox, D.C., Todoriki, H., Fujiyoshi, A., Yano, K., He, Q., Curb, J.D. & Suzuki, M. (2007). Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1114, 434-455.
- Willcox, D.C., Willcox, B.J., Todoriki, H. & Suzuki, M. (2009). The Okinawan Diet: Health Implications of a Low-Calorie, Nutrient-Dense, Antioxidant-Rich Dietary Pattern Low in Glycemic Load. *Journal of the American Colleges of Nutrition*, 28(4), 500-516.
- Willcox, D.C., Scapagnini, G. & Willcox, B.J. (2014). Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136–137, 148-162.
- Willett, W.C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1402S–1406S.

- Witte, A.V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S. & Flöel A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America*, 106(4), 1255-1260.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet (London, England)*, 364(9438), 937-952.
- Yi, J. & Luo, J. (2010). SIRT1 and p53, effect on cancer, senescence and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804(8), 1684–1689.
- Zhu, H., Guo, Q. & Mattson, M.P. (1999). Dietary restriction protects hippocampal neurons against the death-promoting action of presenilin-1 mutation. *Brain Research*, 842, 224–229.
- Ziemke, F. & Mantzoros, C.S. (2010). Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258–261.
- Zimin, A.V., Cornish, A.S., Maudhoo, M.D., Gibbs, R.M., Zhang, X., Pandey, S., ... Norgren, R.B. (2014). A new rhesus macaque assembly and annotation for next-generation sequencing analyses. *Biology Direct*, 9(20), 15 pages.
- Noncommunicable diseases. World Health Organization, retrieved January 21, 2019, from <https://www.who.int/gho/data/view.sdg.3-4-data-reg?lang=en>
- Cause of death, by non-communicable diseases (% of total). The World Bank, retrieved January 21, 2019, from <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DTH.NCOM.ZS?view>



ภาคผนวก



ภาคผนวก ก



### กลุ่มยีนเซอร์ทูอิน (The Sirtuins)

กลุ่มยีนเซอร์ทูอินของมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีโดเมนหลักทั้งสิ้น 7 ตัว ประกอบด้วย SIRT1 ถึง SIRT7 โดยเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา NAD-dependent histone deacetylase (Imai et al., 2000) เซอร์ทูอินแต่ละตัวแตกต่างกันที่ตำแหน่งที่อยู่ในแต่ละองค์ประกอบของเซลล์ และลำดับโปรตีนที่ขนาบข้างของแต่ละโดเมนหลัก (Canto & Auwerx, 2009) ซึ่งจะมีบทบาทและหน้าที่แตกต่างกันไป หน้าที่หลักของเซอร์ทูอินคือ การควบคุมการแสดงออกของยีน โดยเฉพาะปิดการทำงานของยีนที่ไม่ควรทำงาน และมีบทบาทสำคัญมากต่อกระบวนการในระดับเซลล์ที่หลากหลายที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการความชรา และการมีอายุขัยยืนยาว (Guarente, 2007 and Satoh et al., 2013)

ตาราง 1 กิจกรรมและหน้าที่ของกลุ่มยีนเซอร์ทูอิน

Sirtuins	ตำแหน่งที่อยู่	กิจกรรม	หน้าที่ทางชีวภาพ
SIRT1	Nucleus/Cytosol	Deacetylase	Cell survival, Metabolism, Stress response
SIRT2	Cytosol	Deacetylase	Cell cycle
SIRT3	Mitochondria	Deacetylase	Metabolism, Anti-oxidative stress, Thermogenesis
SIRT4	Mitochondria	ADP-ribosyl-transferase	Insulin secretion, Fatty acid oxidation
SIRT5	Mitochondria	Deacetylase	Urea cycle
SIRT6	Nucleus	Deacetylase / ADP-ribosyl-transferase	DNA repair, Metabolism, Inflammation
SIRT7	Nucleolus	Deacetylase	rDNA transcription

หมายเหตุ: ADP: Adenosine diphosphate

rDNA: Ribosomal deoxyribonucleic acid

ที่มา: Pallauf et al., 2013

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

ณัฏริย์ วุฒิพันธุ์ชัย

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2534 Master of Business Administration (MBA)

University of Wollongong, AUSTRALIA

ตำแหน่งและสถานที่ทำงานปัจจุบัน

ประธานเจ้าหน้าที่การเงิน บริษัท อีแอลซี โฮลดิ้ง จำกัด

กรรมการบริหาร บริษัท ออลอีลีท เวลเนส จำกัด

