

กรณีศึกษา EFSA ข้อคิดเห็นทางวิชาการและการพิสูจน์การกล่าวอ้างเชิงสุขภาพ  
(EFSA case study: Scientific opinion and health claim substantiation)

โกโก้ฟลาโวนอลและการคงภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด

จุฑา ทาคาฮาชิ ยูปันคี<sup>1</sup> อาณัติ นิตธิธรรมยง<sup>2</sup>

อริศร์ เทียนประเสริฐ<sup>3</sup> สายวรุฬ ชัยวานิชศิริ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>สถานวิจัยความเป็นเลิศอาหารสุขภาพและนวัตกรรมผลิตภัณฑ์อาหาร คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา

<sup>2</sup>สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา พุทธมณฑล นครปฐม

<sup>3</sup>กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันบำราศนราดูร นนทบุรี

<sup>4</sup>สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ

### ที่มา (Background)

ความคิดเห็นทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับการพิสูจน์การกล่าวอ้างทางสุขภาพเกี่ยวกับโกโก้ฟลาโวนอล และการคงภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด ตามมาตรา 13(5) ของระเบียบ (EC) เลขที่ 1924/2006 วารสาร EFSA 2012; 10 (7): 2809. บริษัทหนึ่งได้ยื่นขออนุญาตภายใต้ Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 ในการขออนุญาตกล่าวอ้างทางสุขภาพเกี่ยวกับโกโก้ฟลาโวนอล (Cocoa flavanols) และการคงภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด (Maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation, EDV) คณะผู้เชี่ยวชาญด้านผลิตภัณฑ์อาหาร โภชนาการและการแพทย์ (NDA) ได้รับการขอให้พิจารณาข้อคิดเห็นเกี่ยวกับเอกสารหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนการกล่าวอ้างดังกล่าว ซึ่งขอบเขตในการยื่นขออนุญาตจัดอยู่ในการขอกกล่าวอ้างทางสุขภาพ

**คำค้น (key words):** โกโก้ฟลาโวนอล การขยายตัวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด การกล่าวอ้างทางสุขภาพ

### อาหาร/ส่วนประกอบของอาหาร (Food / constituent)

โกโก้ฟลาโวนอล เป็นฟลาโวนอลที่จัดอยู่ในกลุ่มพอลิฟีนอล (Polyphenols) ประกอบด้วยมอโนเมอร์ของคาเทชิน (Monomeric catechins) ที่ส่วนใหญ่คืออพิคาเทชิน (Epicatechin) และโอลิโกเมอร์ของฟลาโวนอล (Oligomeric flavanols) ที่เป็นโปรไซยานิดินส์ (Procyanidins) ต่อเชื่อมกัน

### ข้อความที่ขอกกล่าวอ้าง (The proposed wording of the claim)

คำกล่าวอ้างที่ยื่นขอพิจารณาคือ “โกโก้ฟลาโวนอล ช่วยรักษากภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อบุผนังหลอดเลือด ซึ่งมีผลต่อการไหลเวียนของโลหิตปกติ (Flow-mediated dilation, FMD)” กลุ่มเป้าหมายคือ คนทั่วไปที่มีสุขภาพแข็งแรงโดยควรบริโภควันละ 200 มิลลิกรัม ปริมาณดังกล่าวนี้มาจากผงโกโก้ที่มีปริมาณฟลาโวนอลสูง (High-flavanol

เอกสารนี้เป็นความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องใดๆ กับสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย

และอาจไม่สอดคล้องกับความคิดเห็นของหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรง

ทางสมาคมฯ ไม่รับผิดชอบในความเสียหายใดๆ ที่เกิดขึ้นจากการนำเอกสารหรือความคิดเห็นนี้ไปใช้

cocoa) 2.5 กรัม หรือจากช็อคโกแลตเข้ม (Dark chocolate) 10 กรัม

### **คุณลักษณะของอาหาร/ส่วนประกอบของอาหาร**

#### **(Characterisation of the food/constituent)**

ฟลาโวนอลเป็นอนุพันธ์ของฟลาโวนส์ (flavans) ประกอบด้วยโครงสร้างหลักคือ 2-phenyl-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol มีหมู่ไฮดรอกซิลในตำแหน่งที่ 3 ของวงแหวนคาร์บอน ซึ่งสารประกอบในกลุ่มนี้คือ กลุ่มคาเทชิน (catechin) และโพรไซยานิดินส์ (procyanidins) ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีที่สามารถวิเคราะห์หาได้เพียงพอ

#### **ผลทางสรีรวิทยา (Physiological effect)**

สารฟลาโวนอลในโกโก้ ช่วยรักษาภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อผนังหลอดเลือด ซึ่งมีผลต่อการไหลเวียนของโลหิต โดยเพิ่มการผลิตไนตริกออกไซด์ของเอนโดเธลิออสินเทส (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) โดยสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารฟลาโวนอลในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น (ส่วนใหญ่เป็นคาเทชินและเอพิคาเทชิน) และระดับ RXNO ในพลาสมาส่งผลให้เกิดการขยายตัวของผนังหลอดเลือดอย่างเฉียบพลันหลังจากรับประทานโกโก้ฟลาโวนอลในเวลา 2 ชั่วโมง

#### **การพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ (Scientific substantiation)**

ผู้ยื่นขอกล่าวอ้างได้ยื่นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องจำนวน 6 ฉบับ ประกอบด้วย การศึกษาวิจัยในมนุษย์ (ตีพิมพ์ 5 ฉบับ และงานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials, RCT) ที่ไม่ได้ตีพิมพ์ 1 ฉบับ) ซึ่งได้ศึกษาในประชากรทดสอบที่แข็งแรงมากกว่า 50 คน ทั้งเพศหญิงและเพศชาย พบว่า ผลการศึกษาในมนุษย์ 5 เรื่อง ที่เกี่ยวข้องกับการช่วยรักษาภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อผนังหลอดเลือด (Epithelial-dependent ที่มีผลเชิงบวกต่อการไหลเวียนโลหิตที่ดี (Healthy blood flow) 1 ใน

5 เรื่องทำการศึกษาในประชากรทดสอบที่แข็งแรง พบว่าการบริโภคโกโก้ ฟลาโวนอลสามารถรักษาภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อผนังหลอดเลือดได้ โดยมีผลการศึกษาดังนี้

1. การศึกษาวิจัยในมนุษย์ (ตีพิมพ์ 5 ฉบับ และงานวิจัยแบบ RCT ที่ไม่ได้ตีพิมพ์ 1 ฉบับ) ที่เกี่ยวกับผลของ ฟลาโวนอลต่อ ED-FMD ในภาวะการอดอาหารจากการบริโภคอาหารที่มีองค์ประกอบดังกล่าวเป็นเวลานาน 1-12 สัปดาห์ พบว่ามีรายงานวิจัย 1 เรื่องที่การบริโภคโกโก้ฟลาโวนอล มีผลต่อ ED-FMD อย่างเฉียบพลัน ส่วนการวิจัยอีก 2 เรื่องคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนที่สนับสนุนการกล่าวอ้างดังกล่าวเนื่องจากข้อจำกัดของวิธีการทดลอง และในการศึกษาอีก 1 เรื่องรายงานว่า การบริโภคโกโก้ฟลาโวนอล นาน 12 สัปดาห์มีผลต่อ ED-FMD ในภาวะการอดอาหาร และในรายงานการศึกษาอีกเรื่องแสดงให้เห็นว่าการบริโภคโกโก้ฟลาโวนอล นาน 1 สัปดาห์ให้ผลเชิงบวกและขึ้นกับปริมาณที่ให้ และมีรายงานการศึกษาอีก 2 เรื่องที่ไม่มีการควบคุมองค์ประกอบอื่นในอาหารได้แสดงผลเชิงบวกของโกโก้ฟลาโวนอล

2. ผู้ยื่นขออนุญาตได้ส่งหลักฐานการศึกษาในมนุษย์เพิ่มเติมอีก 3 เรื่องเพื่อสนับสนุนการกล่าวอ้างในเชิงวิทยาศาสตร์ ซึ่งทดสอบในประชากรที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease, CAD) และได้รับการรักษาด้วยยา (Pharmacological treatment) โดยให้บริโภคอาหารที่มีโกโก้ฟลาโวนอลเป็นเวลา 30 วันถึง 6 สัปดาห์พบว่างานวิจัย 2 ใน 3 เรื่อง แสดงผลของการบริโภคโกโก้ฟลาโวนอล นาน 30 วันมีผลต่อ ED-FMD ในภาวะการอดอาหาร โดยเห็นผลดังกล่าวหลังการบริโภคนาน 7 วัน อย่างไรก็ตามคณะผู้เชี่ยวชาญ EFSA มีข้อสังเกตว่าในงานวิจัยนี้ใช้ประชากรทดสอบที่ไม่ใช่กลุ่มตัวแทนเป้าหมายของการกล่าวอ้างที่ระบุเป็นบุคคลที่แข็งแรง

3. การศึกษาในประชากรกลุ่มแตกต่างกัน (เช่น ผู้ที่สูบบุหรี่ ผู้สูงอายุ ผู้ที่เป็นโรคอ้วน ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานประเภท 2 และ

CAD) ที่มีการรายงานว่าการบริโภคโกโก้ฟลาวานอล มีผลอย่างเฉียบพลันต่อ ED-FMD โดยมีผลการศึกษา 1 เรื่องที่แสดงผลเชิงบวกของการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลต่อเนื่องนาน 7 วัน มีรายงานการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลในคราวเดียว (Single occasion) มีผลเชิงบวกที่เร็วที่สุดคือ 2 ชั่วโมงหลังบริโภค และจากการวิเคราะห์ฟลาวานอลเมทาบอลิซึมในเลือดพบว่าหลังการบริโภค 6 ชั่วโมง ฟลาวานอลเมทาบอลิซึมมีค่ากลับมาที่เดิมและคงอยู่หลังการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลซ้ำอีก ผู้เชี่ยวชาญ EFSA มีข้อสังเกตว่าประชากรทดสอบไม่ใช่ตัวแทนกลุ่มเป้าหมายที่ระบุเป็นบุคคลที่แข็งแรง และจากเอกสารที่ยื่นมาเพื่อสนับสนุนกลไกของการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลต่อเนื่องว่าอาจเหนี่ยวนำให้เกิดผลระยะยาวต่อ ED-FMD ในภาวะการอดอาหารยังไม่ชัดเจน

การให้นำหน้าของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ คณะผู้เชี่ยวชาญได้พิจารณาว่าจากการศึกษาในมนุษย์หนึ่งเรื่อง ที่รายงานว่าการบริโภคโกโก้ ฟลาวานอล นาน 12 สัปดาห์ทำให้เพิ่ม ED-FMD ในภาวะการอดอาหาร ในขณะที่การศึกษาในมนุษย์อีกเรื่องที่รายงานว่าผลดังกล่าวขึ้นกับปริมาณการบริโภค (Dose-dependent) และแสดงผลหลังการบริโภค 1 สัปดาห์ โดยมีเอกสารการศึกษาเพิ่มเติมอีก 2 เรื่องที่สนับสนุนผลดังกล่าว และจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 2 เรื่องก็แสดงผลเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามกลไกของการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลทุกวันนี้อาจเหนี่ยวนำให้เกิดผลต่อ ED-FMD ในภาวะการอดอาหารยังไม่ชัดเจน และการบริโภคโกโก้ฟลาวานอลในคราวเดียวทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของปริมาณ ED-FMD อย่างเฉียบพลัน การเพิ่ม (ขึ้นกับปริมาณที่ได้รับ) ของ ED-FMD ในภาวะอดอาหารอาจเนื่องจากการสร้าง NO ที่ผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้นในทุกครั้งที่บริโภค

ผู้เชี่ยวชาญ EFSA สรุปว่ามีหลักฐานเพียงพอที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคโกโก้ฟลาวานอล กับการรักษาภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อผนังหลอดเลือด และเสนอให้ใช้คำว่า “โกโก้ฟลาวานอลช่วยรักษา

ระดับการขยายตัวของหลอดเลือดที่เป็นปกติ ซึ่งนำไปสู่การไหลเวียนเลือดที่เป็นปกติ” และเพื่อให้ได้รับประโยชน์ต่อสุขภาพตามที่กล่าวอ้าง ควรบริโภคโกโก้ฟลาวานอลอย่างน้อย 2.5 มิลลิกรัม/วัน ในรูปของผงโกโก้ที่มีปริมาณฟลาวานอลสูง (High-flavanol cocoa) 2.5 กรัม/วัน หรือจากช็อคโกแลตเข้ม (Dark chocolate) 10 กรัม/วัน ซึ่งเป็นปริมาณที่สมเหตุผลในการบริโภคในลักษณะของการเป็นส่วนหนึ่งของมื้ออาหารที่มีความสมดุลของสารอาหาร (balanced diet) โดยกลุ่มเป้าหมายคือ คนทั่วไปที่มีสุขภาพแข็งแรง

### ความเห็นของคณะผู้เรียบเรียงไทย (Thai panel conclusions)

คณะทำงานไทยที่เข้าอบรมฯ มีความเห็นว่ามีการศึกษาวิจัยเพียงฉบับเดียวจาก 6 เรื่องที่มีการวางแผนวิจัยที่ดี น่าเชื่อถือ สำหรับเอกสารหลักฐานงานวิจัยที่ไม่น่าเชื่อถือ เนื่องจากการวางแผนไม่ครอบคลุมหรือคลุมเครือ เช่น การวัดผลทุก 24 ชั่วโมงแทนที่จะเป็น 28 ชั่วโมง (เวลาครึ่งอายุหรือ Half-life ของฟลาวานอล คือ 28 ชั่วโมง) งานวิจัยไม่มีกลุ่มควบคุม (Control) หรือการให้ยาหลอก (Placebo) การทดสอบในคนที่เป็นโรคอ้วนหรือคนที่ต้องบริโภคยาประจำซึ่งไม่ใช่กลุ่มตัวแทนของคนแข็งแรงทั่วไป

คณะทำงานไทยสรุปว่ามีหลักฐานเพียงพอที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคโกโก้ฟลาวานอล กับการรักษาภาวะปกติของการขยายตัวของเยื่อผนังหลอดเลือด

### แหล่งอ้างอิง (References)

Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, Lauer T, Merx M, Heussen N, Gross HB, Keen CL, Schroeter H and Kelm M, 2008. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, random-

- ized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 51, 2141-2149.
- Davison K, Coates AM, Buckley JD and Howe PR, 2008. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *International Journal of Obesity*, 32, 1289-1296.
- Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, Paul SM, Blumberg J and Mietus-Snyder ML, 2004. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *Journal of the American College of Nutrition*, 23, 197-204.
- Grassi D, Desideri G, Necozione S, Di Giosia P, Cheli P, Barnabei R, Allegaert L, Bernaert H and Ferri C, 2011. Cocoa consumption dose dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness and decreases blood pressure in healthy subjects. (Unpublished, claimed as proprietary by the applicant).
- Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB and Ferri C, 2008. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *Journal of Nutrition*, 138, 1671-1676.
- Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, Desideri G, Blumberg JB and Ferri C, 2005. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*, 46, 398-405.
- Heiss C, Finis D, Kleinbongard P, Hoffmann A, Rassaf T, Kelm M and Sies H, 2007. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 49, 74-80.
- Heiss C, Jahn S, Taylor M, Real WM, Angeli FS, Wong ML, Amabile N, Prasad M, Rassaf T, Ottaviani JI, Mihardja S, Keen CL, Springer ML, Boyle A, Grossman W, Glantz SA, Schroeter H and Yeghiazarians Y, 2010. Improvement of endothelial function with dietary flavanols is associated with mobilization of circulating angiogenic cells in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 56, 218-224.
- Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A, Perre S, Schroeter H, Sies H and Kelm M, 2005. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 1276-1283.
- Monahan KD, Feehan RP, Kunselman AR, Preston AG, Miller DL and Lott ME, 2011. Dose dependent increases in flow-mediated dilation following acute cocoa ingestion in healthy older adults. *Journal of Applied Physiology*, 111, 1568-1574.