

來自大自然的共軛脂肪酸 苦瓜降低體脂肪之研究 與開發

撰文/趙蓓敏

前言

肥胖問題席捲全球，幾無國家倖免，即使抗肥胖保健食品市場廣大，但在國內能夠提供消費者保障的健康食品卻有限，除茶類、纖維及結構油脂外，少有其他新穎又安全的食材。本實驗室自從民國 93 年開始參與國科會農業生技國家型計畫「抗代謝症候群苦瓜保健食品研發—研發改善體脂肪及其葡萄糖代謝利用之苦瓜保健食品」，至今陸續證實苦瓜及苦瓜籽油具有降低體脂肪功能，發表於國際期刊 (1-3)。苦瓜含有特殊脂肪酸 -- 共軛次亞麻油酸，也許是改變體內脂質代謝與熱量恆定的關鍵，苦瓜籽油則是共軛次亞麻油酸的豐富來源。本文將分享目前在學術上有關苦瓜及共軛脂肪酸降體脂相關研究證據，並淺談目前脂肪細胞生理研究進展。未來希望積極開發苦瓜籽油及其功能成分以供未來應用於體重控制市場，成為臺灣本土研發、高經濟產能特色商品。

肥胖流行病

過去 20 年肥胖比率以倍數成長，成人的平均身高只增加 1%，但平均體重與 BMI 卻分別增加 15 與 11%。除了成人肥胖，兒童肥胖也是潛在隱憂，WHO 統計 2010 年五歲以下兒童體重過重人數高達

4 千 3 百萬，2008 年全球成人超重有 15 億（男性 2 億、女性 3 億為肥胖），估計到 2015 年超重人口將高達 23 億。過去以為肥胖只發生於高收入國家，但如今低、中收入國家都會地區也淪陷。肥胖常增加其它慢性病風險包括糖尿病、心血管疾病、關節炎與某些癌症（子宮內膜癌、乳癌與結腸癌），世界上有 65% 人口所在之國家其超重致死率遠超過因體重不足而致死 (4)。考量肥胖相關疾病死亡率與健保支出，肥胖已成為當今各國政府與社會努力對抗的健康公敵。

肥胖之所以成為「流行病」，追根究底是人類祖先源起環境與現代環境的差異過大 (5)，當然我們已不可能回復過去生活方式，因此培養整個社會及個人健康且能永續的生活型態才是當務之急；同時肥胖的普遍性也帶動科學研究，近十年來對於脂肪細胞生理的了解有快速進展，醫藥界也寄望利用生物科技或開發降體脂機能成分，以校正或延緩人類越來越肥的趨勢。

醫藥與保健食品市場現況

世界各地的人們為了減肥已經在藥品、食品和運動計劃上花費了 3,600 億美元。在臺灣有 1/3 男性超重、女性 1/5，再加上國內年輕女性一向熱衷減

肥，粗估臺灣減重市場一年逾 600 億元。即使減肥市場廣大，但經衛生署認證不易形成體脂肪產品只有五項（表一），且陷於除茶類的兒茶素、纖維或結構油脂 (structured lipids) 外，少有其他通過嚴謹科學驗證、新穎安全食材的困境。

苦瓜機能研究

（一）苦瓜簡介

苦瓜學名 *Momordica charantia*，又名涼瓜、錦荔枝、癩瓜、癩葡萄，屬葫蘆科 (*Cucurbitaceae*)、苦瓜屬 (*Momordica*)，是亞洲人民日常食用蔬菜，產區包括臺灣、大陸南方、東南亞及日本沖繩。在臺灣苦瓜年產約 3,000 公噸，品種繁多（包括山苦瓜系列），是臺灣最普遍的瓜果類蔬菜之一。

苦瓜果實為漿果，屬寒性、無毒，中國藥理記載有消暑解熱、清心明目、解毒與補腎潤脾等功效，現今研究具有抗腫瘤、抗病毒、抗發炎、降血糖或降血脂等治療潛力。事實上苦瓜在印度早被視為一種藥用植物，在臺灣民間也流傳將山苦瓜切片曬乾泡茶飲用，用於降血糖。苦瓜降血糖功能也受到西方科學家注意，有關其作用機制與功能成分已有大量研究。目前歸納主要降血糖成分有 charantin、

vicine、polypeptide-p 或其它三萜類等成分，不同成分循不同機制發揮類胰島素作用或增加組織胰島素敏感性，因此對於胰島素缺乏或胰島素阻抗都有正面功效 (6)。

（二）苦瓜降體脂研究

相較於調節血糖，苦瓜降體脂研究並不多。香港大學團隊首度提出苦瓜汁可抑制高脂飲食誘發大鼠肥胖，並以體脂降低來解釋苦瓜改善胰島素敏感性 (7)；同一團隊進一步提出證據認為苦瓜的降體脂功能來自於血液兒茶酚胺（如腎上腺素與正腎上腺素荷爾蒙）提升，促進脂肪組織脂解、同時加速脂肪酸氧化代謝 (8,9)。台大團隊以 transactivation assay 篩選活化 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 食材時，發現苦瓜乙酸乙酯萃可顯著活化 PPAR α 與 PPAR γ ，推測可同時降血脂與降血糖，具有發展為抗代謝症候群保健食品之潛力 (10)；將苦瓜乙酸乙酯萃區分後，確認 c9,11,13-CLN 為苦瓜中的 PPAR α 活化劑 (11)。

基於苦瓜可同時活化 PPAR α 與 PPAR γ 之發現，本實驗室開始投入苦瓜降體脂研究。首先假設苦瓜如同糖尿病 TZD 類藥物（已知的 PPAR γ 配體），可

表一 衛生署認證不易形成體脂肪功能產品

品名	許可證字號	廠商	功能成分	作用機制
御茶園每朝健康綠茶	衛署健食字第A00061號	維他露食品股份有限公司	兒茶素	刺激 β -3 adrenergic receptor，促進脂肪細胞脂解及生熱等
統一綺麗健康油	衛署健食字第A00067號	統一企業股份有限公司	中鏈脂肪酸	促進熱量支出及脂肪酸 β 氧化
双健茶王	衛署健食字第A00117號	愛之味股份有限公司	難消化性麥芽糊精（膳食纖維）	抑制腸道吸收、提供飽足感
黑烏龍茶	衛署健食字第A00152號	台灣三得利股份有限公司	烏龍茶聚合多酚	有助於減低飲食脂肪的吸收
茶裏王濃茶阿里山烏龍茶	衛署健食字第A00159號	統一企業公司	兒茶素	刺激 β -3 adrenergic receptor，促進脂肪細胞脂解及生熱等

資料來源：TFDA食品藥物消費者知識服務網。



有效改善胰島素敏感性，但勝出之處在不會有肥胖副作用 -- 因同時活化 PPAR α 加速脂肪酸氧化代謝。實驗使用預先誘發肥胖之 Wistar 大鼠，給予山苦瓜全果凍乾粉 5% 劑量添加於飼料，同時調整飼料其它成分（包含纖維素），以使各組飼料營養成分相當，在小心控制攝食量不變下，證實苦瓜與 TZD 藥物均可降低高脂飲食誘發之高胰島素血症，但 TZD 有肥胖副作用，相較下苦瓜凍乾粉有助減少腹部脂肪堆積、縮小腹部脂肪細胞體積並抑制脂肪組織脂質合成基因表現（包括 aP2, LPL, FAS, ACC）(1)。此實驗使用劑量相當於成人每天攝取 25 g 山苦瓜凍乾粉或 250 g 新鮮苦瓜。另外 Shih 等也觀察到餵食苦瓜有效抑制小鼠腹部肥胖 (12)。

近年國內外陸續有團隊發表從苦瓜中分離出三類化合物可活化 AMPK(13,14)，雖然研究主題是針對糖尿病，但眾所皆知，AMPK 活化可關閉耗能的同化作用、促進產能的異化作用，因此可能降低體脂肪。此外也有利用苦瓜汁與 3T3-L1 前脂肪細胞共培養，發現調節脂肪細胞分化的轉錄因子表現降

低，抑制脂肪細胞分化可能有抗肥胖功效 (15)。

苦瓜籽油降體脂潛力

（一）共軛脂肪酸與調節體組成

大自然的多元不飽和脂肪酸其雙鍵彼此間常間隔甲烯基，若是以共軛型態出現（包含順式 cis 或反式 trans 立體異構物）則稱共軛脂肪酸。共軛脂肪酸中最有名的當屬 18 碳 2 個雙鍵的共軛亞麻油酸 (conjugated linoleic acid, CLA)，可於反芻動物肌肉、體脂、乳汁中發現，來自於這些動物胃囊中微生物異構化酶將牧草所含亞麻油酸 (linoleic acid; C18:2 n-6) 轉化為主要異構物 *cis9,trans11*-conjugated linoleic acid (*c9,t11*-CLA) 形式，含量只占總脂肪的 1% 以下。苦瓜中並沒有 CLA，而市面販售 CLA 膠囊補充品則是鹼處理紅花籽油或葵花油而得，經化學反應生成含等比例的 *c9,t11*-CLA 與 *t10,c12*-CLA 兩種主要異構物。CLA 補充品訴求降體脂或增加肌肉量，此功能已廣泛在多種動物驗證，人體試驗則因受試者特性、補充劑量時間等條件不同而有不同結果。已知 CLA 降體脂功能來自於 *t10,c12*-CLA，作用機制包含改變脂質代謝、促進生熱、抑制脂肪細胞分化與促進（前）脂肪細胞凋亡等 (16,17)。

雖然 CLA 在動物實驗降體脂功效顯著，但應用於人體仍有安全顧慮。CLA 在細胞實驗與小鼠試驗均發現會導致（前）脂肪細胞凋亡；在測試過的動物當中小鼠可說是對 CLA 最敏感的，以 1% 劑量 (*c9,t11*- 與 *t10,c12*-CLA mixture) 添加於正常油脂飼料中，會導致嚴重體脂萎縮 (lipodystrophy)，伴隨胰島素阻抗及脂肪肝發生。這可能是 *t10,c12*-CLA 促進脂肪細胞發炎或凋亡，在缺乏脂肪細胞及有益脂肪細胞激素（如 adiponectin）下，脂質異位堆積於其它組織並降低胰島素敏感性，嚴重的高胰島素血症更加劇脂質合成而惡化脂肪肝 (16,17)。此例也見證了胰島素阻抗可發生於脂肪組織過多或缺乏兩種極端。CLA 在人體使用劑量一般建議 3.4 g/d (18)，雖然體脂下降程度遠不如在小鼠般，但少數人體實

驗也提出使用後血液中檢測到發炎與過氧化指標上升警訊 (19)。

CLA 為共軛雙烯，另有含共軛三烯的共軛次亞麻油酸 (conjugated linolenic acid, CLN)，多數存在於植物種籽，例如來自石榴籽或基因改良芥花油的 *c9,t11,c13*-CLN 又稱 punicic acid、來自梓樹籽的 *t9,t11,c13*-CLN 又稱 catalpic acid、來自金盞花種籽的 *t8,t10,c12*-CLN 又稱 calendic acid，這些再加上化學合成的 CLN 混合異構物、具有共軛雙鍵的 EPA 與 DHA 或共軛 19 碳雙烯脂肪酸，均在動物實驗證實可有效抑制體脂堆積 (3)，雖然這些共軛脂肪酸在體內的代謝途徑與作用機制並不清楚，但暗示脂肪酸具有共軛雙鍵結構或許是具有降體脂潛能的 biolipids。

(二) 苦瓜籽富含共軛次亞麻油酸(CLN)

苦瓜籽中含有 *c9,t11,t13*-CLN 異構物，又稱 α -eleostearic acid，約占總脂肪酸的 60% 以上，也有少量存在苦瓜果肉中 (20)，除了苦瓜籽，*c9,t11,t13*-CLN 也存在蛇瓜及桐油中。圖一為各種 CLA 與 CLN 異構物之結構。

有關 *c9,t11,t13*-CLN 機能性研究多數集中在抗癌 (尤其是大腸癌細胞)，極少數抗氧化或降血脂報告。基於共軛脂肪酸可能普遍具有降體脂潛能之假設，以 3T3-L1 作為體外脂肪細胞新生 (adipogenesis) 研究模式，我們首度嘗試探討 *c9,t11,t13*-CLN 對 3T3-L1 前脂肪細胞增生與分化影響 (2)。日本學者 Nishimua 等人雖然曾經在 2002 及 2004 年發表 *c9,t11,t13*-CLN 促進 3T3-L1 細胞凋亡，但他們使用自行分離自苦瓜 *c9,t11,t13*-CLN rich fraction，且僅測試對細胞增生影響 (21,22)。

3T3-L1 源自小鼠纖維母細胞，在適當刺激下可由紡垂形狀的前脂肪細胞分化為圓鼓帶油滴的脂肪細胞；細胞分化前具備活躍增生能力，長滿後停止生長，經給予適當荷爾蒙刺激可進入 mitotic clonal expansion (MCE)，再經 1 到 2 回合細胞週期後停止

生長，進入 terminal differentiation。我們使用市售 *c9,t11,t13*-CLN 純品 (純度 >98%)，並以不含共軛雙鍵的 α 次亞麻油酸 (LN) 作為脂肪酸對照，在前脂肪細胞增生及 MCE 階段，*c9,t11,t13*-CLN 相較於 LN 有明顯細胞毒性，進一步檢測證實發生細胞凋亡。接著在細胞分化階段投予 *c9,t11,t13*-CLN，相較一般脂肪酸如 LN 及其它 18C 不飽和脂肪酸，細胞分化指標 (經校正細胞數) 呈現明顯下降，這當然或許與 *c9,t11,t13*-CLN 獨特的細胞毒性有關，同時也觀察到 *c9,t11,t13*-CLN 會顯著延長細胞分化期間的 MAPK/ERK 磷酸激酶活化，已知 ERK 持續活化將加速 PPAR γ (脂肪細胞分化轉錄调控重要因子) 被蛋白酶體 (proteasome) 分解，因此降低脂肪細胞特定基因表現 (2)。

(三) 苦瓜籽油降體脂研究

既然 *c9,t11,t13*-CLN 脂肪酸在細胞模式證實比起一般脂肪酸有較弱的促脂肪細胞新生能力，接著我們嘗試探討 *c9,t11,t13*-CLN 在高脂飲食誘發肥胖動物是否有延緩體脂堆積功效。考量 *c9,t11,t13*-CLN 純品成本，於是我們選擇苦瓜籽油 (BMSO) 作為天然 *c9,t11,t13*-CLN 來源，設計以不同劑量、不同處理時間、於治療或預防模式下對飲食誘發肥胖小鼠體脂堆積影響。

BMSO 製備方式如一般食用油，將種子粉碎後以有機溶劑萃取，脂肪酸組成分析確定 *c9,t11,t13*-CLN 占總脂肪酸 50%，動物實驗以 Lee's index (相當於動物的 BMI)、脂肪組織量、脂肪細胞大小、血液瘦體素 (leptin) 濃度評估肥胖程度，結果證實 BMSO 相較於一般烹調常用大豆油可有效延緩體脂堆積，且呈現劑量反應。補充 BMSO 小鼠可見抑制脂質生合成、促進脂肪組織脂解及促進生熱反應，推測因此有效延緩體脂生成 (3)。BMSO 可能影響與熱量代謝相關傳訊途徑目前正是我們探索目標，同時我們也正全面篩選 BMSO 可能影響蛋白質表現，希望對其功能與安定性有更全盤的掌握。



在我們的實驗當中也發現高劑量長期給予 BMSO，小鼠脂肪組織量雖然顯著下降，卻出現嚴重發炎反應，伴隨偵測到大量 crown-like structure (CLS)，並以 TUNEL 技術偵測到凋亡細胞核。CLS 是巨噬細胞圍繞在死亡的脂肪細胞四周，除了吞噬死亡細胞內油滴，也釋放大量 TNF- α 及 IL-6 發炎因子，通常發現於肥胖者脂肪組織，許多證據顯示脂肪組織的慢性發炎與全身胰島素抵抗及代謝失調有關，稱之為“metaflammation” (23)。然而近年來也注意到脂肪組織的發炎及 CLS 也會發生於體脂萎縮 (lipodystrophy)，包括在基因轉殖鼠模式、餵食 *t10,c12-CLA* 鼠、或 HIV 病人身上，且情況相較於肥胖者更形嚴重。雖然 lipodystrophy 模式下的脂肪組織發炎一度被懷疑是導致 lipodystrophy 併發胰島素抵抗原因之一，但也有主張 lipodystrophy 併發的胰島素抵抗與脂肪組織發炎無關，而是因為極端缺乏脂肪細胞分泌的 leptin 與 adiponectin，它們可調控食慾、促進熱量支出及增加胰島素敏感性 (24)。已有研究指出 lipodystrophy 的 adipose tissue macrophages(ATM) 與肥胖狀態的不同，推測這種 ATM 扮演的是修復、抗發炎角色 (24,26)；尤其最新一篇研究利用基因轉殖在小鼠脂肪組織特定活化 NF- κ B (控制發炎的重要傳訊路徑)，結果轉殖鼠產熱增加並增加胰島素敏感性，證實脂肪組織發炎可與全身胰島素抵抗脫鉤，衝擊傳統觀念，作者認為

其中玄機乃在於熱量支出是否同時增加 (25)。

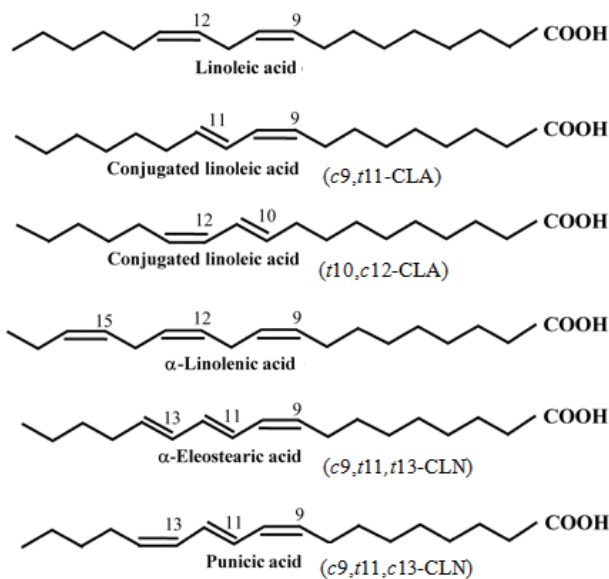
相對於促進癌細胞凋亡公認是抗癌可行策略，脂肪細胞凋亡通常不是減肥目標下策略運用的優先選項，係基於其它代謝安全考量，畢竟於目前主流觀念下脂肪細胞凋亡仍難脫胰島素抵抗陰影，但隨著脂肪細胞生理研究逐漸進展，也開始出現不同聲音，認為脂肪細胞凋亡本身是一個維持組織恆定的健康過程 (26)，相信不久未來，科學界對於脂肪細胞凋亡會有更清楚定位。

總之，我們在動物實驗證實 BMSO 確實可有效降低體脂生成，雖然高劑量長時間給予在小鼠引發脂肪細胞凋亡與類似 lipodystrophy 發炎反應，提醒未來在安全性方面要謹慎評估。在開發 BMSO 為商品前對於共軛脂肪酸在體內代謝、作用機制、有效安全劑量以及進展至人體實驗前，還需更多學術研究作根基。

開發優勢與挑戰

目前市面減肥藥作用多在抑制食慾或腸道吸收，副作用常見有失眠、焦慮或腸胃脹氣、直腸漏油的不良反應；民間流行不明減肥食材來源可能含有麻黃素或馬兜鈴酸，危險性太大；不可諱言，能夠有效延緩體脂生成、安全兼之新穎的健康食品或藥物有廣大需求。目前市面上已有 CLA 商品用於抗體脂生成，但 CLA 商品為化學方式生產；苦瓜，尤其苦瓜籽油特色是含大量共軛次亞麻油酸 CLN，為天然來源，在消費者心理“天然尚好”心態下具市場競爭優勢。此外考量成本，苦瓜籽保存容易、不被食用，甚至在罐頭工廠視為廢棄物，相較於苦瓜全果利用更具經濟優勢。未來就精緻農業發展及藥用/保健植物開發上，可另開發高種籽量或高 CLN 量苦瓜品系。

未來開發苦瓜籽油商品應用於不易形成體脂肪保健食品市場可考量以添加於食用油形式或製成膠囊，但須克服 CLN 脂肪酸的不耐貯存性。CLN 是含三個雙鍵的不飽和脂肪酸，共軛形式使它比起同



圖一 共軛脂肪酸CLA與CLN化學結構

數目雙鍵的一般脂肪酸更容易氧化，酯化有助其安定性，並可考慮抗氧化劑添加。

雖然目前還難斷定共軛脂肪酸是否普遍具有抗體脂堆積效應，畢竟學界對共軛脂肪酸從消化、吸收、代謝、機能、甚或病理相關研究仍屬少數。但我們在 BMSO 動物實驗經驗看到樂觀成果，值得未來投入更多心力開發。富含 CLN 植物種籽中只有苦瓜與石榴為可食，石榴並非臺灣盛產，我們應把握臺灣生產苦瓜優勢，就其不同成分生理機能發揚光大，發展為本土特色高經濟價值農作物之一。 **AgBIO**

趙蓓敏 中國醫藥大學 營養系 教授

參考文獻

- Huang, H. L., Hong, Y. E., Wong, Y. H., Chen, Y. N., Chyuan, J. H., Huang, C. and Chao, P. M. (2008) *Bitter melon (Momordica charantia L.) inhibits adipocytes hypertrophy and down-regulates the lipogenic genes expression in adipose tissue of diet induced obese rats.* Br J Nutr 99:230-9.
- Chou, Y. C., Su, H. M., Lai, T. W., Chyuan, J. H. and Chao, P. M. *Cis-9, trans-11, trans-13-conjugated linolenic acid induces apoptosis and sustained ERK phosphorylation in 3T3-L1 preadipocytes.* Nutrition (Accept).
- Chen, P. H., Chen, G. C., Yang, M. F., Hsieh, C. H., Yang, H. L., Kuo, Y. H., Chyuan, J. H. and Chao, P. M. *The bitter melon seed oil attenuates body fat accumulation in diet-induced obesity mice is associated with cAMP-dependent protein kinase activation and cell death in white adipose tissue.* (Submit).
- WHO website, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- Power, M. L. and Schulkin, J. (2009) *The evolution of obesity-chapter 1.* 1st ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- 蔡崇煌、陳靖棻、蔡新聲、黃青真 (2010) 苦瓜於血糖控制之功效及安全性回顧。台灣營誌，35:115-26。
- Chen, Q., Chan, L. L. and Li, E. T. (2003) *Bitter melon (Momordica charantia) reduces adiposity, lowers serum insulin and normalizes glucose tolerance in rats fed a high fat diet.* J Nutr 133:1088-93.
- Chen, Q. and Li, E. T. (2005) *Reduced adiposity in bitter melon (Momordica charantia) fed rats is associated with lower tissue triglyceride and higher plasma catecholamines.* Br J Nutr 93:747-54.
- Chan, L. L., Chen, Q., Go, A. G., Lam, E. K. and Li, E. T. (2005) *Reduced adiposity in bitter melon (Momordica charantia)-fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression.* J Nutr 135:2517-23.
- Chao, C. Y. and Huang, C. J. (2003) *Bitter melon (Momordica charantia) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and upregulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells.* J Biomed Sci 10:782-91.
- Chuang, C. Y., Hsu, C., Chao, C. Y., Wein, Y. S., Kuo, Y. H. and Huang, C. J. (2006) *Fractionation and identification of 9c, 11t, 13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPAR in bitter melon (Momordica charantia L.).* J Biomed Sci 13:763-72.
- Shih, C. C., Lin, C. H. and Lin, W. L. (2008) *Effects of Momordica charantia on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet.* Diabetes Res Clin Pract 81:134-43.

參考文獻

13. Tan, M. J., Ye, J. M., Turner, N., Hohnen-Behrens, C., Ke, C. Q., Tang, C. P., Chen, T., Weiss, H. C., Gesing, E. R., Rowland, A., James, D. E. and Ye, Y. (2008) *Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway*. Chem Biol 15:263-73.
14. Cheng, H. L., Huang, H. K., Chang, C. I., Tsai, C. P. and Chou, C. H. (2008) *A cell-based screening identifies compounds from the stem of Momordica charantia that overcome insulin resistance and activate AMP-activated protein kinase*. J Agric Food Chem 56:6835-43.
15. Nerurkar, P. V., Lee, Y. K. and Nerurkar, V. R. (2010) *Momordica charantia (bitter melon) inhibits primary human adipocyte differentiation by modulating adipogenic genes*. BMC Complement and Altern Med 10:34.
16. Domeneghini, C., Di Giancamillo, A. and Corino, C. (2006) *Conjugated linoleic acids (CLAs) and white adipose tissue: how both in vitro and in vivo studies tell the story of a relationship*. Histo Histopathol 21:663-72.
17. Kennedy, A., Martinez, K., Schmidt, S., Mandrup, S., LaPoint, K. and McIntosh, M. (2010) *Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid*. J Nutr Biochem 21:171-9.
18. Blankson, H., Stakkestad, J. A., Fagertun, H., Thom, E., Wadstein, J. and Gudmundsen, O. (2000) *Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans*. J Nutr 130:2943-8.
19. Risrus, U., Basu, S., Jovinge, S., Fredrikson, G. N., Arnlöv, J. and Vessby, B. (2002) *Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance*. Circulation 106:1925-9.
20. Suzuki, R., Arato, S., Noguchi, R., Miyashita, K. and Tachikawa, O. (2001) *Occurrence of conjugated linolenic acid in flesh and seed of bitter melon*. J Oleo Sci 50:753-8.
21. Nishimura, K., Tsumagari, H., Morioka, A., Yamauchi, Y., Miyashita, K., Lu, S., Jisaka, M., Nagaya, T. and Yokota, K. (2002) *Regulation of apoptosis through arachidonate cascade in mammalian cells*. Appl Biochem Biotechnol 102-103:239-50.
22. Nishimura, K., Hatano, Y., Setoyama, T., Tsumagari, H., Miyashita, K., Lu, S., Jisaka, M., Nagaya, T. and Yokota, K. (2004) *Control of life cycle of mouse adipogenic 3T3-L1 cells by dietary lipids and metabolic factors*. Appl Biochem Biotechnol 118:97-114.
23. Hotamisligil, G. S. (2006) *Inflammation and metabolic disorders*. Nature 444:860 - 7.
24. Herrero, L., Shapiro, H., Nayer, A., Lee, J. and Shoelson, S. E. (2010) *Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice*. Proc Natl Acad Sci U S A 107:240-5.
25. Tang, T., Zhang, J., Yin, J., Staszkiwicz, J., Gawronska-Kozak, B., Jung, D. Y., Ko, H. J., Ong, H., Kim, J. K., Mynatt, R., Martin, R. J., Keenan, M., Gao, Z. and Ye, J. (2010) *Uncoupling of inflammation and insulin resistance by NF- κ B in transgenic mice through elevated energy expenditure*. J Biol Chem 285:4637-44.
26. Fischer-Posovszky, P., Wang, Q. A., Asterholm, I. W., Rutkowski, J. M. and Scherer, P. E. (2011) *Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages*. Endocrinology 152:3074-81.