

## วิตามินอี กับสุขภาพ

ประณิธิ หงสประภาส

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Vitamin E and Human Health

Pranithi Hongsaprabhas

Department of medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

ในกลุ่มวิตามิน (vitamin) ที่ละลายในไขมัน vitamin E กำลังเป็นที่รู้จักและได้รับความสนใจมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากสาธารณชนได้รับรู้จากสื่อต่างๆ ถึงประโยชน์ของ vitamin E ต่อสุขภาพ โดยเฉพาะในการป้องกันการเกิดโรคบางอย่าง เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคมะเร็ง ต้อกระจก เป็นต้น

Vitamin E ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Evans และ Bishop โดยพบว่าเป็นสารอาหารจากพืชที่มีความจำเป็นต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในหนู จึงเคยมีชื่อเรียกว่า antisterility vitamin ต่อมาจึงพบว่ามีความสำคัญในมนุษย์และรู้จักกันในรูปของ tocopherol และ tocotrienol ในฐานะเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ซึ่งในปัจจุบันคนให้ความสนใจในสารต้านอนุมูลอิสระกันมากขึ้น เนื่องจากความวิตกกังวลจากผลกระทบที่เกิดขึ้นจากขบวนการจากเมตาบอลิซึมในร่างกายหรือได้รับจากภายนอกอยู่ตลอดเวลา เช่น รังสี คิวบุนหรือสิ่งแวดล้อม สารเคมี เป็นต้น อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกายมีหลายชนิด เช่น hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), singlet oxygen ( $O^1$ ), hypochlorous acid (HOCl), superoxide radical ( $O_2^-$ ), hydroxyl radical ( $OH^1$ ) และ nitric oxide ( $NO^1$ ) ซึ่งถ้าหากไม่ถูกกำจัดแล้ว อนุมูลอิสระเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับไขมัน โปรตีน คาร์โบไฮเดรต หรือโครงสร้างพันธุกรรมที่อยู่ใกล้เคียง ก่อให้เกิดความเสียหายต่อโครงสร้างและหน้าที่ได้ ในร่างกายเองมีระบบต้านอนุมูลอิสระอยู่แล้ว ซึ่งประกอบไปด้วยระบบ superoxide dismutase และ glutathione peroxidase คอยกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น แต่ระบบนี้ก็ยังไม่สมบูรณ์พอที่จะป้องกันการเสียหายจาก oxidation ที่รุนแรง เป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเสื่อมและการตายของเซลล์ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาตามมาและเป็นที่ทราบกันว่าน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความชรา<sup>1</sup> โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคมะเร็ง และภาวะ apoptosis<sup>2,3</sup> เป็นต้น

นอกจากระบบต้านอนุมูลอิสระที่ร่างกายสร้างขึ้นแล้ว

สารจากพืชตามธรรมชาติหลายชนิดมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น vitamin C, E, folate, carotinoids, polyphenols และ flavanoids ซึ่งอาจจะป้องกันความเสียหายที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ oxidation และเป็นส่วนสำคัญในการรักษาโครงสร้างของเซลล์และมีประโยชน์ต่อสุขภาพ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าการรับประทานอาหารซึ่งประกอบไปด้วยสารต้านอนุมูลอิสระสูงเช่นจากผักและผลไม้สดจำนวนมาก เช่นผู้ที่รับประทานมังสวิรัตินี้จะพบอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและมะเร็งต่ำกว่ากลุ่มที่รับประทานเนื้อสัตว์ ในที่นี้จะกล่าวถึง vitamin E ซึ่งเป็น chain breaking antioxidant ที่สำคัญตัวหนึ่ง

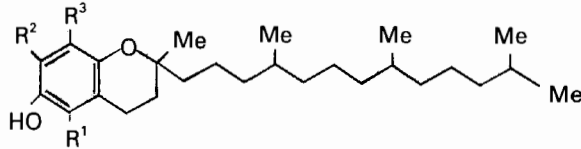
### โครงสร้างของ vitamin E

vitamin E เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายในไขมัน และเป็นชื่อสามัญที่ใช้เรียกสารประกอบอย่างน้อย 8 ชนิดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพของ  $\alpha$ -tocopherol สารในกลุ่มนี้ประกอบด้วย  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocopherol และ  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - และ  $\delta$ -tocotrienol vitamin E ที่สกัดได้จากธรรมชาติจะอยู่ในรูป RRR- $\alpha$ -tocopherol (d- $\alpha$ -tocopherol) และ  $\gamma$ -tocopherol ส่วน vitamin E สังเคราะห์คือ racemic form ทั้งหมด หรือ all-rac- $\alpha$ -tocopherol (dl- $\alpha$ -tocopherol)  $\alpha$ -tocopherol เป็น vitamin E ที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุด<sup>4</sup> ฤทธิ์ทางชีวภาพของ vitamin E ชนิดต่างๆจึงถูกเปรียบเทียบกับ  $\alpha$ -tocopherol เป็นหลัก ปริมาณของ vitamin E ที่มีอยู่ในอาหารหรือเนื้อเยื่ออาจเรียกว่าเป็น tocopherol equivalent (TE) โดย 1 tocopherol equivalent มีค่าเท่ากับ 1 มก. ของ RRR- $\alpha$ -tocopherol

Vitamin E เสริมที่อยู่ในแคปซูลไม่ว่าจะเป็น vitamin E ธรรมชาติหรือสังเคราะห์ก็ตามจะอยู่ในรูปของอนุพันธ์ succinate, acetate หรือ nicotinate เนื่องจากมีความคงตัวต่อการถูก oxidize จากแสงและสิ่งแวดล้อมได้ดีกว่า

## หน่วยของ vitamin E

1 IU ของ vitamin E มีค่าเท่ากับ 1 มก. ของ all-rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate (vitamin E สังเคราะห์) หรือ 0.67 มก. ของ RRR-( $\alpha$ -tocopherol หรือ 0.74 มก. ของ RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate (vitamin E ธรรมชาติ)<sup>5,6</sup> โครงสร้างของ vitamin E และ TE ได้แสดงดังรูปที่ 1.<sup>7</sup>

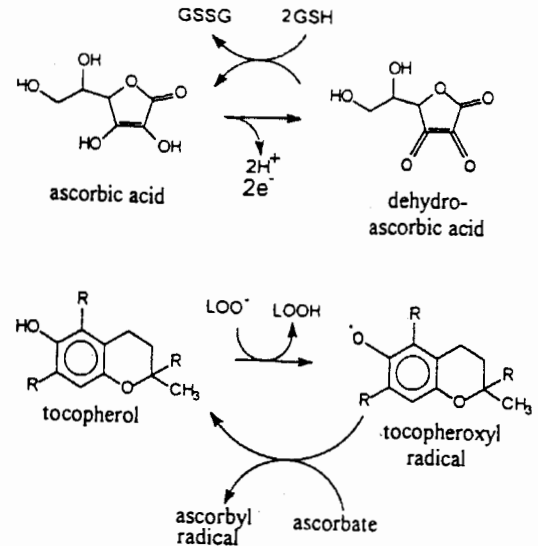


Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	TE
$\alpha$ -Tocopherol	Me	Me	Me	1 mg
$\beta$ -Tocopherol	Me	H	Me	0.5 mg
$\gamma$ -Tocopherol	H	Me	Me	0.1 mg
$\delta$ -Tocopherol	H	H	Me	0.02 mg

**รูปที่ 1.** โครงสร้างของสารในกลุ่ม vitamin E ความแตกต่างของ vitamin E แต่ละชนิดขึ้นกับชนิดของ R group และฤทธิ์ทางชีวภาพของ vitamin E แต่ละชนิดแตกต่างกันไป หากเทียบกับ -tocopherol 1 IU sinv tocopheryl ester (TE), Me คือ methyl group (ดัดแปลงจาก Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids,  $\alpha$ -tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr 1991;53 (suppl): 194S-200S)

## หน้าที่ของ vitamin E

การศึกษาหน้าที่ของ vitamin ต่างๆ มักจะได้จากข้อมูลการขาด vitamin ทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ การขาด vitamin E ในมนุษย์พบได้น้อย ข้อมูลเกี่ยวกับหน้าที่ของ vitamin E จึงมีจำกัด โดยทั่วไป vitamin E ในร่างกายมีหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ สำหรับในระดับเซลล์ vitamin E อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ใกล้กับกรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการถูก oxidize ได้ง่ายโดยอนุมูลอิสระ เมื่อมี vitamin E อยู่อนุมูลอิสระจะทำปฏิกิริยากับ vitamin E ได้มากกว่ากับกรดไขมันไม่อิ่มตัวถึง 1000 เท่า มีผลให้หยุดยั้งขบวนการ oxidation หลังเกิดปฏิกิริยา vitamin E จะถูกเปลี่ยนเป็น tocopheroxy radical ซึ่งจะถูกรีดิวซ์กลับเป็น tocopherol ได้ใหม่ (vitamin E recycle) โดย reducing agent ในร่างกายเช่น vitamin C, ubiquinol, หรือ reduced glutathione ดังรูปที่ 2<sup>4</sup>



**รูปที่ 2.** ปฏิกิริยาระหว่าง antioxidant vitamins (vitamin C และ E). Vitamin C จะถูก oxidize และสามารถ reduce กลับมาใหม่โดยอาศัย reduced glutathione (GSH) ส่วน vitamin E จะถูก oxidize โดยอนุมูลอิสระ โดย lipid peroxyl radical (LOO •) และอาจจะถูก reduce กลับมาใหม่โดย vitamin C

## แหล่งของ vitamin E

vitamin E ตามธรรมชาติพบได้ใน น้ำมันพืช ธัญพืช ไข่แดง ตับ และไขมันนม น้ำมันพืชเป็นแหล่งสำคัญที่สุดของ vitamin E น้ำมันพืชต่างชนิดกันจะมีปริมาณของ tocopherol และ tocotrienol แตกต่างกันไป เช่น น้ำมันข้าวโพดและน้ำมันถั่วเหลืองจะมี  $\gamma$ -tocopherol อยู่มาก ในขณะที่มี  $\alpha$ -tocopherol อยู่เพียงร้อยละ 7-15  $\alpha$ -tocopherol พบมากใน น้ำมันมะกอก น้ำมัน canola น้ำมันทานตะวันและน้ำมันดอกคำฝอย ส่วน tocotrienol พบได้ในอาหารหลายชนิดแต่มีปริมาณไม่มากนัก vitamin E ที่อยู่ในอาหารจะอยู่ในรูปของ ester เช่นกันและมีความคงตัวต่ออนุมูลอิสระที่ใช้นึ่งต้มปกติได้ดี แต่จะถูกทำลายที่อุณหภูมิสูงมากๆ เช่นอุณหภูมิที่ใช้ทอด ส่วนการถนอมอาหารไว้นานๆโดยวิธีแช่แข็งอาจมีการสูญเสีย vitamin E ไปบ้างหากอุณหภูมิไม่เย็นจัดพอ

## การดูดซึม การลำเลียง และการกระจายตัวของ vitamin E

การดูดซึม vitamin E ต้องอาศัยน้ำย่อย esterase จากตับอ่อนเพื่อปล่อย ester ออกจาก vitamin จากนั้นต้องอาศัยน้ำดีในการสร้าง micelles เพื่อช่วยในการดูดซึม ร่างกายดูดซึม  $\alpha$ -tocopherol ได้น้อยประมาณร้อยละ 20-40 และการ

ดูดซึมจะลดลงเมื่อปริมาณของ  $\alpha$ -tocopherol ในลำไส้เพิ่มขึ้น แต่จะถูกดูดซึมจะดีขึ้นถ้ากินอาหารที่มีไขมันร่วมด้วยหลังจากดูดซึมแล้ว vitamin E จะถูกพาเข้าสู่ตับร่วมกับ chylomicron หลังจากนั้นตับจะหลั่ง vitamin E ในรูปของ  $\alpha$ -tocopherol กลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งร่วมกับ VLDL จากนั้นจะถูกลำเลียงต่อไปโดย phospholipid transfer protein ไปยัง lipoprotein ได้ทุกตัวโดย แต่ส่วนใหญ่จะเป็น LDL fraction เป็นหลัก โดยสัดส่วนของ  $\alpha$ -tocopherol : total cholesterol vitamin E: LDL-C มักจะคงที่ ประมาณ 6:1<sup>9</sup> จึงอาจจะบอกภาวะของ  $\alpha$ -tocopherol ได้คร่าวๆ โดยดูจากสัดส่วนของ  $\alpha$ -tocopherol :LDL-C ในเลือด

Vitamin E จะถูกเก็บสะสมในรูปของ  $\alpha$ -tocopherol ประมาณร้อยละ 80-90<sup>9</sup> โดยเก็บอยู่ใน lipid droplet ในเซลล์ไขมันเป็นหลัก (ร้อยละ 90) รองลงมาเป็นต่อมหมวกไต ส่วนไตจะมี vitamin E สะสมอยู่น้อยที่สุด ปริมาณของ vitamin E ที่เข้าสู่เนื้อเยื่อแปรผันโดยตรงกับ logarithm ของปริมาณ vitamin E ที่ได้รับ<sup>10</sup> โดยผ่านทาง LDL-C receptor mechanism หรือไม่ใช่ receptor ก็ได้ (receptor-independent pathway) การได้รับ  $\alpha$ -tocopherol สูงขึ้นทำให้ระดับของ  $\gamma$ -tocopherol ในเนื้อเยื่อลดลง<sup>11</sup> นอกจากนี้ร่างกายสามารถเก็บสะสม vitamin E ในเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นได้อีกหากได้รับ vitamin E ระดับสูงขึ้น แต่ระดับจะเพิ่มได้ไม่มากนักคือประมาณร้อยละ 10-20 และใช้เวลานานกว่า 1 ปี<sup>11</sup>

### เมตาบอลิซึมและการขับถ่าย vitamin E

Vitamin E ส่วนใหญ่จะถูกใช้ในการต้าน oxidation และเข้าสู่กระบวนการ recycle ได้ใหม่ดังได้กล่าวมาแล้ว ส่วนน้อยจะเข้าสู่กระบวนการเมตาบอลิซึม โดยดับเป็นอวัยวะสำคัญที่ควบคุมที่สำคัญ<sup>12</sup> vitamin E ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายไม่มากนัก โดย metabolite หลักคือ  $\alpha$ -tocopheryl quinone และต่อมาจะถูก conjugate เป็น glucuronate form และขับออกทางน้ำดีหรือถูกเปลี่ยนแปลงที่ไตเป็นกรด  $\alpha$ -tocopheronic และขับออกทางปัสสาวะ metabolite อื่นในปัสสาวะที่สำคัญตัวหนึ่งคือ 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman ( $\alpha$ -CEHC) สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ว่าร่างกายได้รับ vitamin E เกินพอ<sup>13</sup>

เนื่องจากร่างกายดูดซึม vitamin E ได้น้อย vitamin E จึงถูกขับโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่นอกจากนี้ร่างกายยังขับ vitamin E ออกทางผิวหนังโดยต่อมไขมัน ซึ่งเชื่อว่า vitamin E ที่ถูกขับออกจะช่วยต้านอนุมูลอิสระเพื่อปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์ผิวหนัง

### ความต้องการ vitamin E

โดยปกติความต้องการ  $\alpha$ -tocopherol ในคนปกติประมาณวันละ 8-10 มก. ในผู้หญิง และ 12-15 IU ในผู้ชาย<sup>14</sup> ความต้องการ vitamin E อาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับปริมาณของ vitamin E ที่สะสมในเนื้อเยื่อ และความเสี่ยงต่อการถูก oxidize ของไขมัน จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการบริโภคไขมันไม่อิ่มตัวมากขึ้นจะทำให้ความต้องการของ vitamin E เพิ่มขึ้น<sup>15</sup> เนื่องจากจะต้องใช้ในการปกป้องกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดหลายตำแหน่ง (polyunsaturated fatty acids หรือ PUFAs) ต่อการถูก oxidation นอกจากนี้ความต้องการ vitamin E ยังขึ้นกับความไวต่อการเกิด oxidation ของกรดไขมันด้วย ซึ่งก็ขึ้นกับจำนวนของ double bond ในกรดไขมันไม่อิ่มตัวเหล่านี้ด้วย จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนพบว่า ขนาดของ vitamin E ที่จะป้องกันการ oxidation ของ PUFAs ได้คือ 0.4-0.8 มก. ต่อกรัมของ PUFAs ส่วนกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดยาว (long chain PUFAs) ซึ่งพบมากในน้ำมันปลา ยิ่งเสี่ยงต่อการถูก oxidation ดังนั้นขนาดของ vitamin E ที่สามารถป้องกันการ oxidation จะสูงขึ้น คือ 1.5 มก. ต่อกรัมของ eicosapentanoic acid (EPA) และ 1.8 มก. ต่อกรัมของ docosahexaenoic acid (DHA)<sup>16</sup> ปริมาณการบริโภค PUFAs ของชาวตะวันตกจะอยู่ประมาณ 9.5-15 กรัมต่อวัน<sup>17</sup> ยังไม่ทราบข้อมูลที่ชัดเจนของการบริโภค PUFA ในคนไทย

ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรมีความต้องการ vitamin E สูงขึ้น แนะนำว่าหญิงตั้งครรภ์ควรได้รับ vitamin E เพิ่มขึ้นอีกวันละ 2 มก. TE ส่วนหญิงให้นมบุตรควรได้รับ vitamin E เพิ่มขึ้นอีกวันละ 4 มก. เพื่อชดเชยกับส่วนที่ขับออกมานานนม

ในเด็กแรกคลอดที่มีปริมาณ vitamin E สะสมอยู่ปริมาณจำกัด มีความต้องการประมาณวันละ 2 มก. ต่อวัน ในน้ำมันมารดามี vitamin E อยู่สูงมากกว่านมวัวถึง 10 เท่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรก (colostrum) นมผงที่ใช้เลี้ยงทารกมีปริมาณ vitamin E อยู่สูงถึง 0.1 มก./100 แคลอรี เนื่องจากมีการเติม vitamin E เติมเต็มจึงเพียงพอต่อความต้องการ

ในเด็กคลอดก่อนกำหนดมีระดับ vitamin E ต่ำกว่าปกติ จึงแนะนำว่าควรได้รับ vitamin E เสริมในอาหารอย่างน้อยในช่วง 3 เดือนแรกของชีวิต

### การขาด vitamin E<sup>5</sup>

ภาวะการขาด vitamin E พบได้ไม่บ่อยนักและมักพบในเด็ก สาเหตุของการขาด vitamin E ได้แก่ภาวะที่มีการดูดซึม

ไขมันผิดปกติเรื้อรัง ไม่ว่าจะเกิดจากการขาดน้ำย่อยจากตับอ่อนเช่น cystic fibrosis หรือการหลัง micelle ไม่เพียงพอ เช่นใน biliary atresia นอกจากนี้การที่เซลล์ของลำไส้ไม่สามารถสร้าง apolipoprotein B ได้จึงไม่สามารถนำ vitamin E เข้าร่างกายได้เช่นใน abetalipoproteinemia จะเกิดอาการของการขาด vitamin E ได้ตั้งแต่ในสัปดาห์แรก ส่วนการขาด vitamin E ในผู้ใหญ่เกิดจากการดูดซึมอาหารผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีลำไส้ส่วนที่ที่เหลืออยู่น้อย เช่นจากการตัดลำไส้ไปเป็นจำนวนมาก (short bowel syndrome) จากลำไส้เน่าตายจากเส้นเลือด superior mesenteric อุดตันหรือ inflammatory bowel disease เป็นต้น นอกจากนี้ blind loop syndrome, intestinal pseudoobstruction, intestinal lymphangiectasia และตับอ่อนอักเสบเรื้อรังสามารถทำให้เกิดการขาด vitamin E ในผู้ใหญ่ได้ แต่กว่าจะเกิดอาการจะต้องใช้เวลานับสิบปี การขาด vitamin E อาจเกิดได้ง่ายมากขึ้นหากขาด selenium (cofactor ที่สำคัญของ glutathione peroxidase) ร่วมกับ<sup>18</sup> และสามารถป้องกันได้โดยการใช้ antioxidant อื่นๆ เช่น ethoxyquin

อาการของการขาด vitamin E แตกต่างกันไปในแต่ละ species ในคนพบว่ามีการทำงานของระบบประสาทผิดปกติ<sup>9</sup> โดยจะพบ hypo- หรือ areflexia เป็นอาการเริ่มแรก ต่อมาจะมี progressive spinocerebellar ataxia, neuropathy, ophthalmoplegia และ pigmented retinopathy จากการทำลาย axon และความผิดปกติของ cytoplasm ของเซลล์ประสาท นอกจากความผิดปกติของระบบประสาทแล้ว การขาด vitamin E ยังทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย และมีผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยเฉพาะภูมิคุ้มกันชนิดที่เซลล์ลดลง<sup>19</sup>

### การประเมินภาวะ vitamin E

การประเมินภาวะ vitamin E ในร่างกายอาจทำได้โดยการวัดระดับของ  $\alpha$ -tocopherol ในเลือด ระดับของ  $\alpha$ -tocopherol ในเลือดของคนปกติมีค่าประมาณ 0.6-1.6 มก./ดล หากระดับ vitamin E ในเลือดมีค่าต่ำกว่า 0.6 มก./ดล น่าจะมีการขาด vitamin E และถ้าระดับสูงกว่า 3.5 มก./ดล ถือว่ามีระดับ vitamin E สูงอยู่ในเกณฑ์เป็นพิษ

นอกจากนี้การประเมินการทำงานของ vitamin E ในการป้องกันเม็ดเลือดแดงแตก (erythrocyte hemolysis test) ก็เป็นส่วนหนึ่งของการประเมินภาวะ vitamin E ในร่างกายด้วย เนื่องจาก vitamin E เป็นตัวป้องกัน lipid peroxidation โดยเฉพาะที่เยื่อหุ้มเซลล์และปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูก

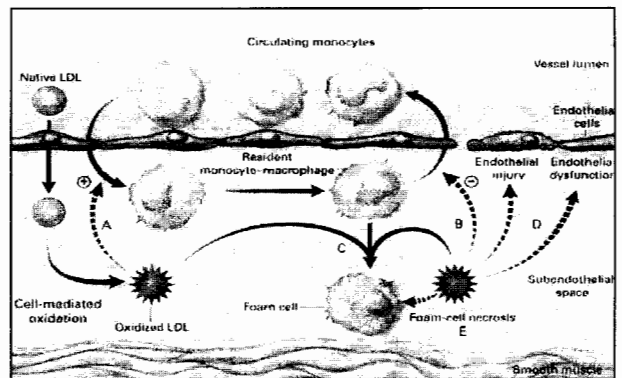
ทำลาย ทำการทดสอบโดย incubate เลือดในสารละลาย 2%  $H_2O_2$  หากมีการแตกของเม็ดเลือดแดงตั้งแต่ร้อยละ 5 ขึ้นไปในเวลา 3 ชม. ถือว่ามี functional vitamin E deficiency หากต่ำกว่าร้อยละ 5 น่าจะตัดภาวะการขาด vitamin E ออกไปได้

### บทบาทของ vitamin E การป้องกันโรค

#### 1. Cardiovascular disease

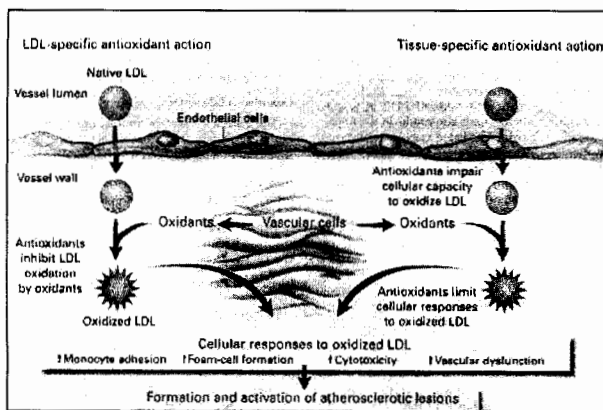
มีหลักฐานมากมายที่แสดงว่าการ oxidation ของ LDL cholesterol particles อาจเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญในการเกิด atherosclerosis โดยที่เชื่อว่า LDL-C จะต้องถูก oxidize และเกิด foam cell ซึ่งทำให้เกิด atherosclerotic plaque ตามมา<sup>20,21</sup>

เริ่มต้นที่ LDL-C จากเลือดจะเข้ามาและสะสมอยู่ใน subendothelial space นอกเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial cell) หลังจากนั้นจะทำปฏิกิริยา oxidation อย่างอ่อนๆ ได้เป็น minimally modified LDL-C ดังรูปที่ 3. ซึ่งจะ



รูปที่ 3. ระยะเริ่มแรกของการเกิด atherosclerosis. Native LDL-C ถูกจับไว้ใน subendothelial space และจะถูก oxidize โดยเซลล์ต่างๆ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และ macrophage ตัว oxidized LDL-C(+) จะกระตุ้น monocyte chemotaxis (A) และยับยั้ง (-) การออกนอกเส้นเลือดของ monocyte ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนแปลงไปเป็น macrophage และจะกิน oxidized LDL-C เข้าไปทำให้กลายเป็น foam cell ส่วน oxidized LDL-C ยังสามารถทำให้เกิดการทำลายเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และทำให้การทำงานเสียไป (จาก Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney J.Jr. Antioxidant and atherosclerotic heart disease. New England Journal of Medicine 1997;337(6):408-416)

กระตุ้นเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดให้สร้าง monocyte chemotactic protein I และ granulocyte และ macrophage colony-stimulating factors ซึ่งทำให้มีเซลล์มารวมตัวกัน และเปลี่ยนแปลงไปเป็น macrophage ในผนังของหลอดเลือด การมี monocyte หรือ macrophage มารวมตัวกันจะยิ่งกระตุ้น peroxidation ของ LDL-C ก่อให้เกิดปฏิกิริยาเปลี่ยน protein component ของ LDL-C (apo-B 100) ไปเป็น negative charge มากขึ้นกลายเป็น LDL-C ที่ถูก oxidized เต็มที่ ซึ่งเป็นตัวสำคัญที่ทำให้เกิด endothelial injury และจะถูก recognized โดย scavenger receptor บน macrophage ถูกกินและเปลี่ยนแปลงไปเป็น foam cell<sup>22</sup> และ LDL-C จะทำให้ macrophage ไม่สามารถออกไปจากผนังหลอดเลือดได้ (immobilization) นอกจากนี้ LDL-C ยังมี direct cytotoxic ต่อเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดและ smooth muscle cell อีกซึ่ง injury นี้จะทำให้ LDL-C ซึมผ่านเข้าไปในผนังหลอดเลือดมากขึ้น หลังสาร growth factors และกระตุ้น fibrous connective tissue proliferation ขบวนการ oxidation ของ LDL-C นี้จึงเป็นจุดเริ่มต้นไปสู่ atheromatous plaque ความไวต่อ oxidation ของ LDL จะสัมพันธ์กับการเกิด atherosclerosis<sup>23</sup> และความรุนแรงของ atherosclerosis<sup>24</sup> การใช้สารต้านอนุมูลอิสระในการป้องกันการเกิด atherosclerosis จึงน่าจะได้ประโยชน์ ดังรูปที่ 4.



**รูปที่ 4.** LDL-specific และ Tissue-specific mechanism ของ antioxidant. การมี antioxidant เข้าไปจับกับ LDL-C จะยับยั้งการเกิด oxidized LDL-C โดยสาร oxidant และ vascular cells มีผลทำให้ลด cellular reaction ลดการเกิด foam cell ลดการทำลายเซลล์ และทำให้การทำงานของเส้นเลือดดีขึ้น (จาก Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney J.Jr. Antioxidant and atherosclerotic heart disease. New England Journal of Medicine 1997;337(6):408-416)

การศึกษาทางคลินิกหลายชิ้นทั้งในสัตว์ทดลองและในคนที่บ่งว่าผู้ที่มีระดับ antioxidant vitamins ( $\beta$ -carotene, vitamin C และ vitamin E) ในเลือดต่ำจะสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด angina pectoris แต่เมื่อได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจมีผลกระทบบ (confounding factors) แล้วเฉพาะระดับ vitamin E ที่ต่ำในเลือดเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด angina pectoris อย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio = 2.68, 95% CI 1.07-6.70)<sup>25</sup>

การศึกษา observational study ก่อนหน้านี้ใน Nurses' Health Study ศึกษาการได้รับ vitamin E ในผู้หญิงวัยกลางคนอายุระหว่าง 34-59 ปี 87,245 คน เป็นเวลา 8 ปี พบว่าผู้ที่ได้รับ vitamin E ในปริมาณสูง (ได้รับ supplement vitamin E หรือจาก multivitamin) มีความเสี่ยงต่อ major coronary artery disease (non fatal MI และ coronary artery disease death) RR = 0.57 (95% CI, 0.41-0.78) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ vitamin E ในปริมาณที่ต่ำกว่า (ได้รับจากอาหารอย่างเดียว) RR = 0.78 (95% CI, 0.64-0.96) อย่างไรก็ตาม หลังจากได้ปรับปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผล เช่น อายุ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ อัตราเสี่ยงต่อโรคในกลุ่มที่ได้ supplement ด้วย vitamin E ยังคงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (RR = 0.63, 95% CI, 0.45-0.88) และอัตราเสี่ยงในกลุ่มที่ได้ supplement ด้วย multivitamin ก็มีแนวโน้มจะต่ำกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การ supplement vitamin E ระยะสั้นกว่า 2 ปีไม่มีผลลดอัตราเสี่ยง ส่วน vitamin E ขนาดต่ำกว่า 100 IU ต่อวัน มีผลน้อยมากหรือไม่มีผลต่ออัตราเสี่ยง และ vitamin E ขนาดสูงไม่ได้ลดอัตราเสี่ยงได้มากไปกว่าขนาด 100-250 IU<sup>26</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ชาย ใน Health Professionals Follow-up Study อัตราเสี่ยงต่อ coronary artery disease ต่ำลงในกลุ่มที่ได้รับ vitamin E intake สูงกว่า 60 IU (RR = 0.64, 95% CI, 0.49-0.83) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับต่ำกว่า 7.5 IU หลังจากได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ แล้ว<sup>27</sup>

อีก 2 การศึกษาที่ทำในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน<sup>28</sup> และผู้สูงอายุ<sup>29</sup> ถึงบทบาทของ antioxidant vitamin (C และ E) รวมถึงการศึกษาจากฟินแลนด์<sup>30</sup> ก็ให้ผลคล้ายกัน กล่าวคือมี inverse association ระหว่าง coronary heart disease กับปริมาณ vitamin E ที่ได้รับ

มีการศึกษา randomized controlled trial พบว่า vitamin E มีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis และในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ จาก Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)<sup>31</sup> ได้ศึกษา coronary angiography วัดการเปลี่ยนแปลงของความตึบของหลอดเลือดหัวใจ coronary หลังการผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ ในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 40-50 ปี เปรียบเทียบระหว่างการให้

vitamin E ร่วมกับ cholestipol + niacin หรือ vitamin E ร่วมกับยาหลอก พบว่า vitamin E สามารถลด progression ของ stenosis เมื่อเทียบกับยาหลอก กล่าวคือในกลุ่มที่รักษาด้วยยาที่ได้รับ supplement ด้วย vitamin E 100 IU หรือมากกว่า มี progression ของ lesion น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ supplement ด้วย vitamin E ที่ต่ำกว่า 100 IU อย่างมีนัยสำคัญ ( $P > 0.05$ )

จาก Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)<sup>32</sup> ซึ่งเป็น randomized double blind placebo controlled trial ล่าสุดศึกษาผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีที่รุนแรงโดย angiography 2002 คน โดย ผู้ป่วย 546 คนได้รับ vitamin E 800 IU ต่อวัน, 489 คนได้รับ vitamin E 400 IU ต่อวัน และ 967 คนได้รับยาหลอกเป็นเวลาเฉลี่ย 510 วัน ประเมินดูกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (non fatal MI) อัตราตายจากโรคหัวใจ (cardiovascular death) หรือ ทั้งสองอย่างร่วมกัน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ vitamin E ทั้ง 400 หรือ 800 IU มีระดับ  $\alpha$ -tocopherol ในเลือดสูงกว่าระดับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ ระดับ cholesterol ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ หรือไม่ได้ vitamin E กลุ่มที่ได้รับ vitamin E มีอุบัติการณ์ของ non fatal MI (14/1035 ในกลุ่มที่ได้ vitamin E 400 IU หรือ 800 IU) ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก (41/967) 77% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ cardiovascular death ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ vitamin E (27/1035 กับ 23/967 ตามลำดับ  $p > 0.05$ ) จาก Cox model การได้ supplement ด้วย vitamin E สามารถลดความเสี่ยงต่อ major cardiovascular event (RR 0.53 [95% CI 0.34-0.83],  $p=0.005$ ) ลงได้ 47% และ non fatal MI (0.23 [0.11-0.47],  $p > 0.001$ ) ลงได้ 77% แต่ไม่มีผลต่ออัตราตายจากโรคหัวใจและ อัตราตายทั้งหมด ส่วน survival curve แสดงดังรูปที่ 1 ประโยชน์ที่ได้รับจากการ supplement ด้วย vitamin E ดูเหมือนจะเห็นชัดหลังจาก 200 วัน

มีศึกษาที่น่าสนใจอันหนึ่งจาก ฟินแลนด์เช่นกันซึ่งเป็น randomized double blind, placebo-controlled primary-prevention trial ใน The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC study)<sup>33</sup> เป็นการศึกษาในผู้ชายที่สูบบุหรี่ 29,133 คนที่มีอายุระหว่าง 50-69 ปี โดยให้ vitamin E 50 มก./วัน,  $\beta$ -carotene 20 มก./วัน, vitamin E ร่วมกับ  $\beta$ -carotene และยาหลอกโดยตั้งใจจะดูอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดและ อัตราตาย ผลการศึกษาพบว่า vitamin E นอกจากจะไม่มีผลลดอัตราตายแล้ว ยังมีอัตราตายที่เกิดจาก hemorrhagic stroke สูงขึ้นเสียอีก และใน ATCB study คนใช้กลุ่มเดียวกันที่ไม่มีประวัติ myocardial infarction 34 หรือมีประวัติ myocardial infarction มาก่อน<sup>34</sup> คนติดตามการศึกษาไป 5-8 ปี พบว่าการ supplement vitamin E, beta carotene หรือทั้งสองอย่างไม่สามารถลด coronary heart disease event ทั้ง

fatal และ non fatal myocardial infarction ได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยใน 1,862 คนที่มี myocardial infarction มาก่อนของ ATCB study ยังพบว่าการเกิด major coronary event ไม่ได้ลดลง ( $p = 0.25$ ) ในกลุ่มที่ได้ supplement ไม่ว่าจะเป็น beta carotene (113/461) หรือ vitamin E (94/466) หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน (123/497) เมื่อเทียบกับยาหลอก (94/438) แต่กลับเพิ่มอุบัติการณ์ของ fatal coronary heart disease ในกลุ่มที่ได้ beta carotene (relative risk 1.75 [95% CI 1.16-2.64],  $p=0.007$ ) หรือ ได้ beta carotene ร่วมกับ vitamin E (relative risk 1.58 [1.05-2.40],  $p= 0.03$ ) ส่วนในกลุ่มที่ได้ vitamin E เพียงอย่างเดียวก็มีแนวโน้มว่าความเสี่ยงสูงขึ้นแม้ไม่มีความสำคัญทางสถิติ (relative risk 1.33 [0.86-2.05],  $p=0.20$ ) จึงไม่แนะนำให้ supplement beta carotene หรือ vitamin E ในคนไข้กลุ่มดังกล่าว<sup>35</sup>

ปัญหาของผลการศึกษาของ vitamin E ที่แตกต่างกันไป โดยเฉพาะ prospective study ที่จำเป็นต้องใช้ตัวอย่างเลือด อาจมีส่วนจากความผิดพลาดในการวัดระดับ vitamin E ในเลือด สิ่งที่สำคัญมากคือ จะต้องทำการวัดระดับ vitamin E เร็วที่สุดเท่าที่ทำได้เนื่องจาก vitamin E ไม่ stable การเก็บเลือดในอุณหภูมิต่ำแล้วทำการวัดภายหลังเป็นการไม่เหมาะสม<sup>36</sup>

## 2. มะเร็ง<sup>1</sup>

เชื่อกันว่ามะเร็งเป็นผลมาจากปัจจัยภายนอกพร้อมกับปัจจัยทางพันธุกรรม ผลงานวิจัยสนับสนุนว่า reactive oxygen species เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มต้น (initiation) และ ส่งเสริม (promotion) การเกิดมะเร็ง การพบอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นของมะเร็งในผู้สูงอายุอาจเป็นผลจากการได้รับอนุมูลอิสระมากขึ้นตามอายุ เนื่องจากในแต่ละวัน DNA ของเซลล์ในร่างกายถูก bombard จากอนุมูลอิสระประมาณกว่า 10,000 ครั้ง ซึ่งนานวันอาจจะเกิด mutation และการแบ่งตัวที่ผิดปกติจนเกิดเป็นมะเร็ง<sup>37,38</sup> ประกอบกับภูมิคุ้มกันที่จะกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติลดลงเมื่ออายุมากขึ้น

จากการศึกษาแบบ cross-sectional survey ของประชากรในยุโรป มีหลักฐานที่น่าเชื่อว่า vitamin E ที่ต่ำสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร<sup>39</sup> มะเร็งปอด<sup>40,41</sup> และมะเร็งโดยรวม<sup>42</sup> รวมถึงลูกของผู้ป่วยมะเร็งปอดก็มีระดับของ vitamin E ในเลือดต่ำกว่าลูกของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง<sup>41</sup>

vitamin E ในฐานะที่เป็นตัวจับอนุมูลอิสระ จะยับยั้งการผ่าเหล่าของยีนและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์โดยหยุดปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระ และลดการทำลาย DNA จากการศึกษา case control trial พบว่า การ supplement ด้วย vitamin E (ไม่ใช่จาก multivitamin) สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งของช่องปากและคอได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>43</sup>

การศึกษาใน Alpha Tocopherol/Beta-carotene Cancer Prevention Study (ATBC) เป็นการทดสอบ  $\alpha$ -tocopherol และ  $\beta$ -carotene ต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งปอดในผู้ชายชาวฟินแลนด์ที่สูบบุหรี่ พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดไม่ลดลงแต่อัตราตายจากมะเร็งต่อมลูกหมากลดลง<sup>33</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งกระเพาะอาหารกลับสูงขึ้น<sup>44</sup>

ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในจีนที่ทำในประชากรที่ขาดอาหาร 30,000 ราย ใน Linxian ซึ่งพบอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารและหลอดอาหารได้บ่อย คุณผลของ vitamins ต่อการเกิดมะเร็งเป็นเวลา 5 ปี ผลพบว่า vitamin E มีผลป้องกันการเกิดมะเร็ง และลดอัตราตายจากมะเร็งกระเพาะอาหารลงได้ร้อยละ 13<sup>45</sup> ในกลุ่มที่ได้ vitamin E 30 IU ร่วมกับ beta-carotene (15 มก.) และ selenium (50 ไมโครกรัม) การลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของ vitamin E เชื่อว่าผ่านทางระบบภูมิคุ้มกัน<sup>46</sup>

## ความปลอดภัยของ vitamin E

มีการศึกษารวบรวมผลข้างเคียงของ vitamin E ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์โดย Bendich A และ Machlin LJ<sup>47</sup>

### ผลข้างเคียงทั่วไป

ในสัตว์ทดลองหลายชนิดพบว่า LD-50 ของ vitamin E จะมากกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม และโดยทั่วไปแล้วสัตว์ทดลองสามารถทน vitamin E ขนาด 200 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวันได้โดยไม่พบอาการแสดงถึงความเป็นพิษ และโดยทั่วไปผลข้างเคียงที่ร้ายแรงจะพบเมื่อได้รับ vitamin E มากกว่า 1 กรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน สามารถเร่งให้เกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่เกิดจากการขาด vitamin K ง่ายขึ้นทำให้มีเลือดออกผิดปกติในสัตว์ทดลองที่ได้รับ vitamin E ขนาดสูง สำหรับความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์นั้น ในสัตว์ทดลองที่ตั้งท้องที่ได้ vitamin E ขนาดสูงถึง 2252 มก. ต่อ กิโลกรัมต่อวันนั้นไม่พบว่ามี teratogenic effects ต่อลูกขนาด และน้ำหนักของลูก<sup>48</sup>

สำหรับในมนุษย์นั้นมียารายงานผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงของการได้รับ vitamin E ขนาดสูง เช่น อาการเจ็บเต้านมหลังได้รับ vitamin E ซึ่งมีขนาดตั้งแต่ 400-800 IU เป็นเวลามากกว่า 1 ปี ซึ่งอาการเจ็บเต้านมหายไปหลังหยุด vitamin E<sup>49</sup> ระดับ creatine kinase ผิดปกติทั้งสูงขึ้น<sup>50</sup> และลดลงในคนที่ได้ vitamin E ขนาดรักษา<sup>51</sup> อารมณ์แปรปรวนซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง depression, withdrawal, tiredness, mood swing<sup>52</sup> อาการ

อ่อนเพลียและ/หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง<sup>52, 53</sup> ซึ่งดีขึ้นหลังหยุด vitamin<sup>54</sup> แต่ไม่พบอาการดังกล่าวในอีกรายงานหนึ่ง<sup>55</sup> อาการทางระบบทางเดินอาหารทั้ง abdominal cramp และท้องเสีย<sup>56</sup> พบ malignant hyperthermia ในขณะดมยาสลบในผู้ที่มี genetic susceptibility<sup>57,58</sup> พบ thrombophlebitis<sup>59</sup> ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลง<sup>60</sup>

### ผลต่อระดับไขมันในเลือด

โดย cholesterol, triglyceride และ HDL อาจไม่เปลี่ยนแปลง<sup>61,62,63,64,65</sup> หรือมีระดับสูงขึ้นได้<sup>63,66,67,68,69</sup>

### ผลต่อการแข็งตัวของเลือด

การได้รับ vitamin E ไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในคนปกติ<sup>60,70</sup> แต่ในผู้ที่ขาด vitamin K ที่ได้รับ vitamin E ขนาดสูงทำให้มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากขึ้น ผู้ที่ใช้ยา warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist ที่ได้รับ vitamin E ขนาดสูง (1200 IU) พบว่ามี prolonged bleeding time, มีการลดลงของ vitamin K-dependent clotting factors และพบจ้ำเลือดตามตัว และเมื่อหยุด vitamin E ความผิดปกติเหล่านี้ก็ดีขึ้น<sup>71</sup> กลไกการเกิด synergism กับการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจเกี่ยวข้องกับการที่ vitamin E ยับยั้ง oxidation ของ vitamin K ซึ่งอาจจะเสียสมดุลย์ของ inactive กับ active form ของ vitamin K เสริมกับการที่ warfarin เองก็ลดการสร้าง active form ของ vitamin K<sup>72</sup> จากการศึกษาที่ vitamin E มีผลดังนี้ จึงไม่ควรใช้ vitamin E ขนาดสูงในคนที่มี vitamin K deficiency หรือในผู้ที่ใช้ยา warfarin อยู่เป็นประจำ<sup>73,74</sup>

การศึกษาผลการใช้ vitamin E ที่เป็น double blind placebo-controlled trial อยู่หลายการศึกษาเช่น การศึกษาในเด็กนักเรียนวิทยาลัย 202 คน โดยให้ได้รับ vitamin E สังเคราะห์ 600 IU (600 มก.) ต่อวันเป็นเวลา 28 สัปดาห์เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ไม่พบผลต่อประสิทธิภาพการทำงาน สมรรถนะทางเพศและคุณภาพชีวิตทั่วไป ไม่พบกล้ามเนื้ออ่อนแรง ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ผลต่อการแข็งตัวของเลือด ปริมาณเม็ดเลือดขาว creatine phosphokinase activity แต่มีระดับไขมัน triglyceride สูงขึ้นเฉพาะในผู้หญิง ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลง<sup>60</sup>

การทดลองให้ vitamin E ขนาด 800 IU ในคนปกติ 30 คน เป็นเวลา 16 สัปดาห์<sup>61</sup> หรือในการให้ d- $\alpha$ -tocopheryl succinate ขนาด 1600 IU ใน 52 คนใน double blinded crossover study เป็นเวลา 6 เดือน<sup>75</sup> จากผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ได้ยา

หลอก ใน double blind trial ในการให้ vitamin E 3200 IU ใน 18 คนพบผลข้างเคียงเพียง ตะคริวใน 1 คนและท้องเสียใน 3 คน<sup>56</sup>

บางรายงานพบว่าการให้ d-α-tocopheryl acetate ปริมาณ 800 IU เทียบกับยาหลอกในผู้ชาย 8 คนพบว่า ในเวลา 3 สัปดาห์พบว่า 3 ใน 4 รายที่ได้รับ vitamin E มี creatinuria, มีระดับ creatine kinase สูงกว่าปกติ และมีอาการอ่อนเพลีย<sup>53</sup> และอาการดีขึ้นหลังหยุดยา

### บทวิจารณ์

เรากำลังเผชิญกับภาวะ oxidation ซึ่งเกิดขึ้นต่อเนื่องตลอดเวลาและนับวันจะมากขึ้นเรื่อยๆ ตามการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อม การเปลี่ยนแปลงบริโภคนิสัย และสิ่งอื่นๆ ที่ได้รับจากการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป จนอาจจะเกินขีดความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระตามธรรมชาติที่ร่างกายมีอยู่ จนก่อให้เกิดโรคหรือภาวะต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น ความแก่ โรคหัวใจ มะเร็งและโรคที่เกี่ยวข้อง ความเสื่อมตามมา จากการศึกษาทางระบาดวิทยา การรับประทานผักและผลไม้สดซึ่งมีสารต้านอนุมูลอิสระอยู่หลายตัวซึ่งรวมถึง vitamin E สามารถลดความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าวได้ การแปลผลการศึกษาดังกล่าวมีความสำคัญความสามารถในการป้องกันโรคอาจเกิดจากสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดที่มีอยู่ในผักและผลไม้ ทั้งที่รู้จักและไม่รู้จัก และสารต้านอนุมูลอิสระต่างๆ เหล่านี้มันอาจมีฤทธิ์ทั้งเสริมและยับยั้งซึ่งกันและกัน นอกจากนี้ในผักและผลไม้ยังมีสารอื่นๆ ที่นอกเหนือจากสารต้านอนุมูลอิสระที่อาจจะมีผลต่อการป้องกันโรค จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า vitamin ต่างๆเหล่านั้นสามารถป้องกันการเกิดโรคได้โดยตัวมันเอง

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้ที่มิระดับ antioxidant vitamins ในเลือดต่ำจะสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจ และมะเร็งที่สูงขึ้นดังได้กล่าวมาแล้ว แต่ก็ไม่ได้หมายความว่า การมีระดับ vitamin เหล่านี้ต่ำเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็ง แต่อาจจะหมายความว่าผู้ที่จะเป็นหรือเป็นมะเร็งมีภาวะ oxidative stress สูงกว่าคนที่ไม่เป็น จึงใช้สารต้านอนุมูลอิสระที่มีอยู่ไปมากกว่าปกติ การ supplement vitamin เหล่านี้สามารถเพิ่มระดับ vitamin ในเลือดได้ แต่นอกจากจะไม่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการจากโรคหัวใจขาดเลือด หรือ มะเร็งบางชนิดได้แต่ยังเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งบางชนิดเสียอีกดังใน ATBC study

จากการศึกษาทาง observational study การได้รับ vitamin E ในปริมาณที่สูงกว่าที่แนะนำ (recommended dietary allowance หรือ RDA) สนับสนุนถึงประโยชน์ของ vitamin E

ในการป้องกันโรคหัวใจ โรคมะเร็งจริง แต่ต้องไม่ลืมว่า ลักษณะการศึกษาแบบนี้มี confounding factors อยู่หลายตัว กล่าวคือกลุ่มที่ได้รับ vitamin E เสริมมักเป็นผู้ที่ดูแลสุขภาพตัวเองดีกว่า หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค เช่น บุหรี่ สุรา อาหารไขมันสูง ได้มากกว่า มีออกกำลังกายสม่ำเสมอ มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ แม้จะได้ควบคุมปัจจัยที่อาจจะเป็น confounding factors ต่างๆ แล้วก็ตามแต่ก็อาจจะมีปัจจัยอื่นๆอีกที่เรายังไม่ทราบและไม่ได้ควบคุม ส่วนการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ผลที่ได้อาจจะขัดแย้งกัน แต่ก็มีแนวโน้มที่ vitamin E น่าจะมีประโยชน์ที่จะป้องกันโรคดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามการจะสรุปได้แน่นอนเช่นนั้นจำเป็นต้องอาศัยการศึกษา randomized control trial อื่นๆเพิ่มเติม ซึ่งมีอีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ เช่น Women's health study และ Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study<sup>76</sup>

แม้ว่าผลเสียหรือผลข้างเคียงของ vitamin E จากรายงานการศึกษาต่างๆ จะไม่มากหรือไม่ร้ายแรงนัก แต่การศึกษาดังกล่าวนั้นทำในคนจำนวนไม่มากและช่วงที่ศึกษาก็ใช้เวลานานเช่นกัน การจะใช้ vitamin E ป้องกันโรค อาจจะต้องใช้กันเป็นเวลายาวนานนับสิบๆ ปี จะเป็นการด่วนสรุปเกินไปว่าการให้ vitamin E ขนาดสูงเป็นเวลานานจะปลอดภัย คงต้องอาศัยการศึกษาที่ทำในคนจำนวนมาก และเป็นเวลายาวนานกว่านี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Lester Packer. Protective role of vitamin E in biological systems. Am J Clin Nutr 1991;53 (suppl):1050S-1055S
2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994;344:721-724
3. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. Am J Clin Nutr 1996; 63(suppl):998S-990S
4. Rock CL, Jacob RA, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrient: Vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. Journal of the American Dietetic Association 1996; 96(7):693-702
5. Traber MG. Vitamin E, In: Shils ME, Olson JA. Shike M, Ross AC, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore, MA: Williams & Wilkins; 1999: 347-362
6. Dupont J, Holub BJ, Knapp HR, Meydani M. Fatty acid-related functions. Am J Clin Nutr 1996; 63(suppl):991S-993S



7. Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991;53(suppl):194S-200S
8. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder N, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53(suppl):314S-321S
9. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet* 1994;344:721-724
10. Machlin LJ. Vitamin E. In: Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991:99-144
11. Handelsman GJ, Ebstein WL, Peerson J, Spiegelman D, Machlin LJ, Dratz EA. Human adipose alpha-tocopherol and gamma-tocopherol kinetics during and after 1 y of alpha-tocopherol supplementation. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1025-1032
12. Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of  $\alpha$  tocopherol vs  $\gamma$  tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1989;49:517-526
13. Shultz M, Leist M, Petrzika M, Gassmann B, Brigelius-Flohe R. Novel urinary metabolite of  $\alpha$ -tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr* 1995;62:1527S - 1534S
14. Food and Nutrition Board, National Research Council, NRC. *Recommended dietary allowances*, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
15. Horwitt MK. Interpretations of requirements for thiamin, riboflavin, niacin-tryptophan, and vitamin E plus comments on balance studies and vitamin B6. *Am J Clin Nutr* 1986;44:973-85
16. Weber P, Bendich A, Machlin LJ. Vitamin E and human health: Rational for determining recommended intake levels. *Nutrition* 1997; 13(5): 450-460
17. Stephen AM, Wald NJ. Trends in individual consumption of dietary fat in the United States. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:457
18. Farell PM, Roberts RJ. Vitamin E, In: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lea&Febiger; 1994:326-341
19. Kowdley KV, Mason JB, Meydani SN, Cornwall S, Grand RJ. Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology* 1992; 102:2139-2142
20. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. *N Engl J Med* 1989; 320 (14):915-924
21. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: A current assessment. *Circulation* 1999;84:1420-1425
22. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney J Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337(6):408-416
23. Salonen JT, Yli-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyyssönen, Palinski W, Witztum JL. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *The Lancet* 1996;339(8798):883-887
24. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *The Lancet* 1992;339:1183-1186
25. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *The Lancet* 1991;337:1-5
26. Stampher MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328 :1444-1149
27. Rimm EB, Stampher MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart diseases in men. *N Engl J Med* 1993;328 :1450-1456
28. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1156-1162
29. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all cause and coronary heart disease mortality on older persons: The Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996;64: 190-196
30. Knekt P, Reunanen A, Jarvinnen R, Seppanen, Heliövaara M and Aromaa a. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180-9
31. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevastian A, Johnson R, Azen SP. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995;273(23):1849-1854
32. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347 (9004):781-786
33. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-

- carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035
34. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, Huttunen JK. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158:668-675
  35. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Tayler PR. Randomized trial of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ - carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *The Lancet* 1997; 349: 1715-1720
  36. Diplock AT. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr* 1991;53(suppl): 189S-193
  37. Meydani M, Meisler JG. A closer look at vitamin E: Can this antioxidant prevent chronic diseases? *Postgraduate Medicine* 1997;102(2):199-201,206-207
  38. Meydani M. Vitamin E. *The Lancet* 1995;345:170-175
  39. Gey KF, Brubacher GB, St(helin HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1368-1377
  40. Menkes MS, Comstock HW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *New Engl J Med* 1986;315:1250-1254
  41. Miyamoto H, Araya Y, Ito M, et al. Serum selenium and vitamin E concentrations on families of lung cancer patients, *Cancer* 1987;60:1159-1162
  42. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran RK, Nikkari T, Hakama M, et al. Serum vitamin E and risk of cancer, among Finnish men during a 10-year follow up. *Am J Epidemiol* 1992; 127(1): 28-41
  43. Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Gluch M, and Fraumeni JF Jr. Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 1083-1092
  44. Albans D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, et al. Effects of  $\alpha$ - tocopherol and  $\beta$ - carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study; *Am J Clin Nutr* 1995; 62(suppl): 1427S-1430S
  45. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian , China: supplement with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-1492
  46. Zhang YH, Kramer TR, Tayler PR, Li JY, Blot WJ, Brown CC, et al. Possible immunologic involvement of antioxidants in cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (suppl): 1477S-1482S
  47. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:612-619
  48. Martin MM, Hurley LS. Effect of large amounts of vitamin E during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1997; 30:1629-1637
  49. Roberts HJ. Vitamin E and thrombophlebitis. *The Lancet* 1978;1:49(letter)
  50. Briggs M. Vitamin E supplements and fatigue. *N Engl J Med* 1974;290:579-580 (letter)
  51. Lesowsky MS, Leonard PJ. Evidence of vitamin E deficiency in patients with malabsorption or alcoholism and the effects of therapy. *Gut* 1967;8: 539-543
  52. Kligman AM. Vitamin E toxicity. *Arch Dermatol* 1982;118:289(letter}}
  53. Briggs M. Vitamin E supplements and fatigue. *N Engl J Med* 1974;290:579-580 (letter)
  54. Cohen HM. Fatigue caused by vitamin E? *N Engl J Med* 1973;289:980(letter)
  55. Ayres S Jr, Miham R. Vitamin E supplements and fatigue. *N Engl J Med* 1974;290:580 (letter)
  56. Anderson TW, Reid DBW. A double blind of vitamin E in angina pectoris. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:1174-1178
  57. James P. Vitamin E and malignant hyperthermia. *Br Med J* 1978;1:1345(letter)
  58. James P. Vitamin E and malignant hyperthermia. *Br Med J* 1979;1:200(letter)
  59. Roberts HJ. Vitamin E and thrombophlebitis. *Lancet* 1978;1:49(letter) Roberts HJ. Perspective on Vitamin E therapy. *JAMA* 1981;246:129-131
  60. Tsai AC, Kelley JJ, Peng B, Cook N. Study on the effect of megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr* 1978;31:831-837
  61. Stampher MJ, Willett W, Castelli WP, Tayler JO, Fine J, Hennekens CH. Effect of vitamin E on lipids. *Am J Clin Pathol* 1983;79:714-716
  62. Kesaniemi YA, Grundy SM. Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man, *Am J Clin Nutr* 1982;36:224-228
  63. Schwartz PL, Rutherford IM. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:843-844
  64. Howard DR, Rundell CA, Batsakis JH. Vitamin E does not modify HDL cholesterol. *AM J Clin Pathol* 1982;77:86-89
  65. Hatam LJ, Kayden HJ. The failure of  $\alpha$ - tocopherol

- supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. *Am J Clin Pathol* 1981;76:122-124
66. Serfontein WJ, Ubbink J, de Villiers LS. Further evidence on the effect of vitamin E on the cholesterol distribution in lipoproteins with special reference to HDL subfractions. *Am J Clin Pathol* 1983;79:604-606
  67. Hermann WJ Jr, Ward L, Faucett J. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol* 1979;72:848-852
  68. Barboriak JJ, Ek Ghatit AZ, Shetty KR, Kalbfleisch JH. Vitamin E supplements and plasma high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol* 1982;77:371-372(letter)
  69. Hermann WJ Jr. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol* 1981;76:844-845(letter)
  70. Farell PM, Bieri JH. Megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr* 1975;28:1381-1386
  71. Corrigan JJ, Marcus FI. Coagulopathy associated with vitamin E ingestion. *JAMA* 1974;230:1300-1301
  72. Corigan JJ, Ulfers LL. Effect of vitamin E on prothrombin levels in warfarin-induced vitamin K deficiency. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1701-1705
  73. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:612-619
  74. Diplock AT. Safety of antioxidant vitamins and  $\alpha$ -carotene. *Am J Clin Nutr* 1995;62(suppl):1510S-1516S
  75. Gillian RE, Mondell B, Warbasse JR. Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am Heart J* 1977;93:444-449
  76. The HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramiprol) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;12(2):127-137

