

บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ

Role of Vitamin E in Cardiovascular Disease and Fatty Liver Disease



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-005-08-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

ชญานี อิศรไกรศีล, ภ.บ., ภ.ม.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: kkwan_n@hotmail.com

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: tippayawan.tum@gmail.com

Chayanee Issaragrisil, Pharm.D., M.Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Corresponding author; e-mail: kkwan_n@hotmail.com

Tippayawan Tumpracha, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

e-mail: tippayawan.tum@gmail.com

บทคัดย่อ

วิตามินอีมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ด้วยการป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) เพื่อป้องกันไม่ให้สารอนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อภายในร่างกาย รูปแบบของวิตามินอีที่ออกฤทธิ์ได้ดีและมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงสุดคือ α -tocopherol การใช้วิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ที่มีพยาธิสภาพจากการเกิดออกซิเดชันของไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein; LDL) จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอให้ใช้วิตามินอีเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนในโรคไขมันพอกตับ (fatty liver disease) ที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) ซึ่งมีภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ทำให้เกิดการดำเนินของโรค จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าวิตามินอีไม่มีผลต่อความแตกต่างของระดับเอนไซม์ในตับ (alanine aminotransferase; ALT และ aspartate aminotransferase; AST) และ

Abstract

Vitamin E has the antioxidant properties, which protect cells from the free radical produced through various metabolic processes, by restraining the fat oxidation (lipid peroxidation) and preventing cells and body tissues from those radical damages. The most active form of vitamin E is α -tocopherol that contains the highest antioxidant activities. The current studies did not show the solid evidence of using vitamin E to protect the cardiovascular disease, which is pathologically associated with the oxidation of low-density lipoprotein (LDL). Meanwhile in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), in which oxidative stress causes disease progression, current studies did not show significant effects of vitamin E on the level of liver enzymes, including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and liver pathology in

รับบทความ: 8 มีนาคม 2564

แก้ไขบทความ: 31 พฤษภาคม 2564

ตอบรับบทความ: 8 สิงหาคม 2564

พยาธิสภาพของตับในเด็กอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในผู้ใหญ่พบว่าวิตามินอีสามารถลดระดับเอนไซม์ในตับและทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามคำแนะนำในการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นการพิจารณาใช้วิตามินอีในผู้ป่วยโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ จึงควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยร่วมด้วย

children. On the other hand, the outcomes of vitamin E using in NAFLD in adults significantly showed not only the reduction of liver enzymes level but also the improved liver pathology. However, due to the controversy of the study results, vitamin E usage in NAFLD should be considered thoroughly on the basis of risks and benefits.

คำสำคัญ: วิตามินอี, α -tocopherol, โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคไขมันพอกตับ

Keyword: Vitamin E, α -tocopherol, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease

การอ้างอิงบทความ:

ชญานี อิศรไกรศีล, ทิพวรรณ ตุ่มประชา. บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):159-75.

Citation:

Issaragrisil C, Tumpracha T. Role of vitamin E in cardiovascular disease and fatty liver disease. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):159-75.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเคมีและหน้าที่ทางชีวภาพของวิตามินอี
2. ทราบข้อมูลกลไกของวิตามินอีที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไขมันพอกตับ
3. อธิบายบทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไขมันพอกตับ

บทนำ

วิตามินอีเป็นกลุ่มของสารประกอบที่ละลายได้ดีในไขมัน แบ่งกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีเป็น tocopherol และ tocotrienol ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1922 พบมากในอาหารจำพวกผักใบเขียว ผลไม้ เช่น มะม่วง ถั่ว ธัญพืช น้ำมันพืช เช่น น้ำมันปาล์ม น้ำมันดอกทานตะวัน^{1, 2} วิตามินอีมีคุณสมบัติสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจากกระบวนการเมแทบอลิซึมทั้งในร่างกายและจากสิ่งแวดล้อมด้วยการป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) เพื่อป้องกันไม่ให้สารอนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ เกิดเป็นโรคเกี่ยวกับความเสื่อมของเซลล์¹⁻⁴

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) มีพยาธิสภาพจากการเกิดออกซิเดชันของไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein, LDL) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ² และโรคไขมัน

พอกตับ (fatty liver disease) ที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) มีสาเหตุหลักจากปริมาณไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ที่ไปพอกหรือสะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis) จำนวนมาก ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) แล้วเกิดการดำเนินไปของโรค⁵⁻⁷ ดังนั้น วิตามินอีซึ่งมีคุณสมบัติป้องกันการเกิดออกซิเดชันจึงแสดงถึงความสามารถในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงประโยชน์ในการป้องกันการดำเนินไปของโรคไขมันพอกตับ^{1, 6, 7}

คุณสมบัติทางเคมีของวิตามินอี

วิตามินอีเป็นกลุ่มของสารประกอบ isoprenoid chromanols⁸ คือ ประกอบด้วยอนุพันธ์ของวงแหวน 6-hydroxy chromane ring จับกับ isoprenoid^{1, 3} วิตามินอีในธรรมชาติสามารถพบโครงสร้างได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ tocopherols และ tocotrienols ซึ่งโครงสร้าง

ทั้งสองนี้มีความแตกต่างกันที่ตำแหน่งพันธะคู่ (double bond) บริเวณ isoprenoid ของ tocotrienols (รูปที่ 1) โดยในแต่ละกลุ่มยังแบ่งออกเป็น 4 ชนิดตามลักษณะของโครงสร้าง ได้แก่ แอลฟา (α), เบต้า (β), แกมมา (γ) และ เดลต้า (δ) วิตามินอีจึงมีทั้งหมด 8 ชนิด แต่รูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ดีและมีฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านอนุมูลอิสระสูงสุด คือ α -tocopherol¹⁻³

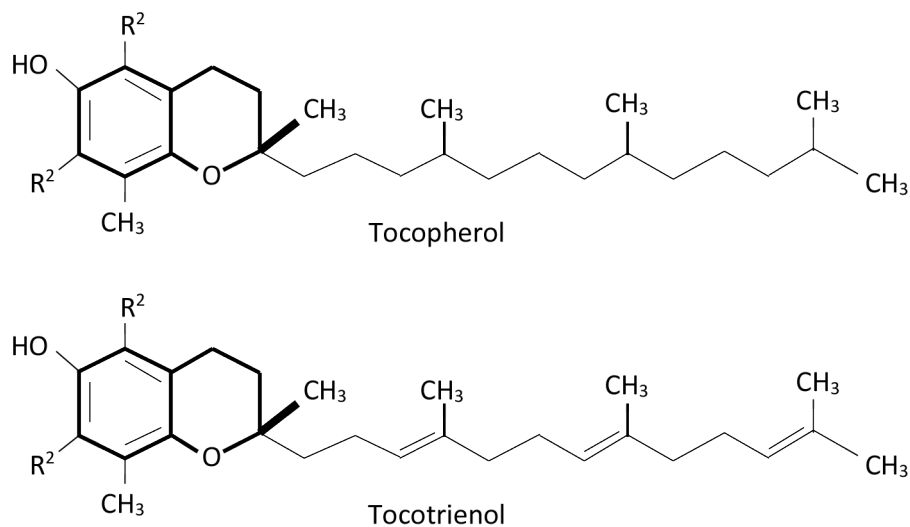
หน้าที่ทางชีวภาพของวิตามินอี

วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีความแรงสูงตัวหนึ่ง² ผ่านกลไกการให้อิเล็กตรอนจากตำแหน่ง chromane ring แก่อนุมูลอิสระที่เป็นอะตอมหรือโมเลกุลที่ไม่เสถียร ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของ reactive oxygen species (ROS) ทำให้ยับยั้งการสร้าง ROS^{1, 2, 4} หากอนุมูลอิสระไม่ได้ถูกกำจัดหรือเกิดการสะสมของ ROS เพิ่มขึ้น เกิดเป็นภาวะ oxidative stress จะทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อถูกทำลายจนเป็นสาเหตุของโรคต่าง ๆ ได้ เช่น โรค มะเร็ง โรคเรื้อรัง ดังนั้น วิตามินอีจึงช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคเรื้อรังที่มีความเกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระหรือกระบวนการออกซิเดชัน^{2, 4} วิตามินอีในร่างกายพบมากในเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากอนุมูลอิสระด้วยการป้องกันการเกิด lipid peroxidation^{1, 4}

คุณสมบัติการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอี

ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดเกิดจากการออกซิเดชันของ LDL ที่มีขนาดเล็กจึงสามารถแทรกตัวเข้าสู่ผนังหลอดเลือดได้^{2, 9} โดย LDL เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกลายเป็น oxidized LDL ทำให้ผนังหลอดเลือดถูกทำลายและอักเสบ โดยจะไปกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) และ แมคโครฟาจ (macrophage) ทำให้ macrophage มีขนาดใหญ่ขึ้น เรียกว่า โฟมเซลล์ (foam cells) สะสมอยู่ในผนังหลอดเลือด ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดเกิดการอักเสบมากขึ้นจนเกิดเป็นโรคหลอดเลือดตีบแข็ง (atherosclerosis) หากหลอดเลือดเกิดการปริแตก จะไปกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดและการทำงานของเกล็ดเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด และเหนี่ยวนำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้⁹⁻¹¹

กลไกหลักของวิตามินอีที่มีผลต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การยับยั้งการเกิด lipid peroxidation, การควบคุมกระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบ โดยยับยั้งเอนไซม์ 5-lipoxygenase ซึ่งส่งผลลดการหลั่ง interleukin-1 β (IL-1 β) จาก monocyte ลดการเกิดภาวะ monocyte เกาะติดเซลล์บุผนังหลอดเลือด



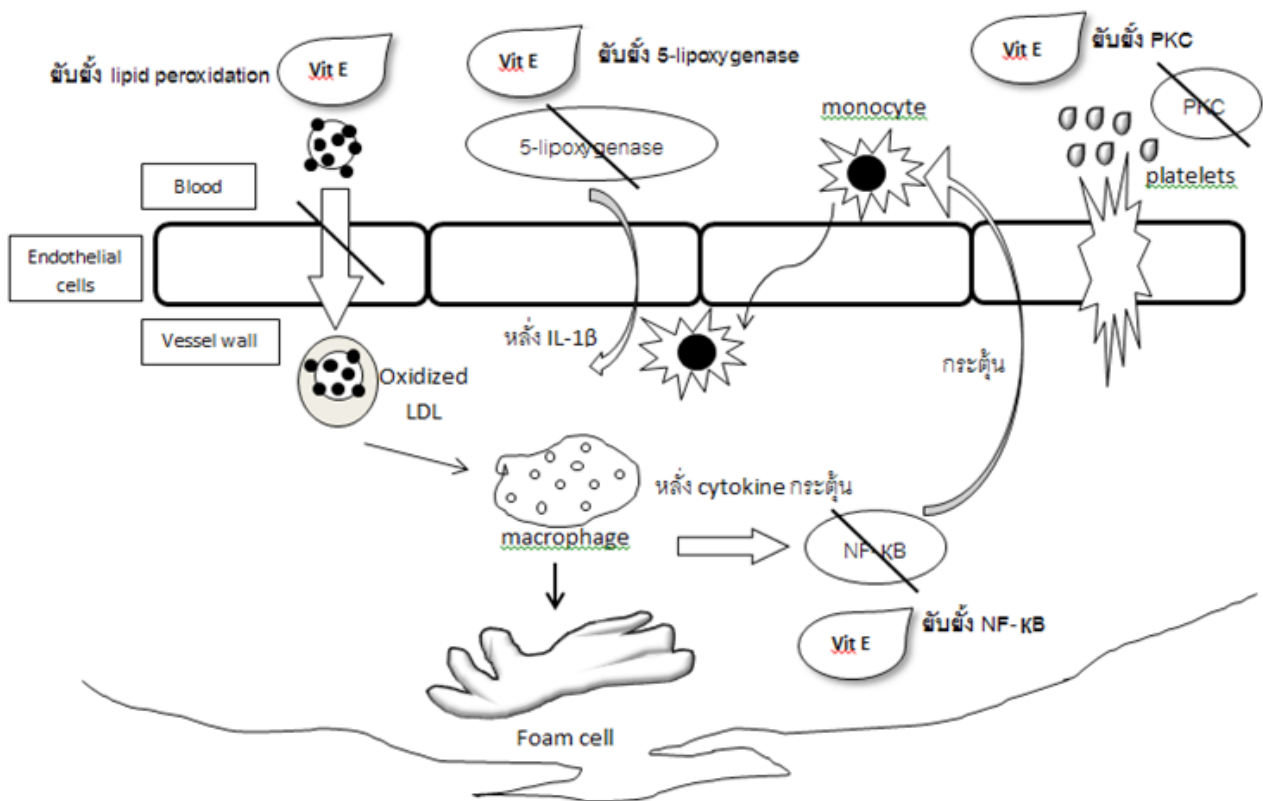
รูปที่ 1 โครงสร้างของ tocopherol และ tocotrienol²

เลือด โดยยับยั้งการกระตุ้น nuclear factor- κ B (NF- κ B) และลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet) โดยยับยั้ง protein kinase C (PKC) (รูปที่ 2)¹¹

มีการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เกี่ยวกับผลในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอีหลายฉบับ โดยประเมินผลจากการป้องกันโรคในผู้ที่ไม่ได้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (primary prevention) หรือในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม (secondary prevention)¹² ดังสรุปในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

จากการศึกษาที่มีในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอีอย่างชัดเจน แม้ในการศึกษาของ Lee IM และคณะจะพบว่า มีการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้หญิงสุขภาพดีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ หรือในการศึกษาของ Boaz M และคณะที่พบว่า วิตามินอีช่วยลดการเกิด myocardial infarc-

tion, ischemic stroke, peripheral vascular disease, unstable angina ในผู้ป่วยพอกไตที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอให้ใช้วิตามินอีเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงในการศึกษาของ Sesso HD และคณะที่พบว่า การรับประทานวิตามินอีอาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic stroke^{12, 15} นอกจากนี้ ข้อมูลจากเวชปฏิบัติของสมาคมแพทย์โรคหัวใจประเทศสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA) ไม่ได้มีคำแนะนำว่าวิตามินที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้สามารถรักษาโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง หรือทำให้หยุดการสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ จึงไม่แนะนำให้รับประทานอาหารเสริมที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระ แต่มีคำแนะนำให้รับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระแทน เช่น ผัก ผลไม้ ธัญพืช และน้ำมันที่ได้จากพืช²⁰



รูปที่ 2 กลไกหลักของวิตามินอีที่มีผลต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด¹¹

ตารางที่ 1 การวิจัยของวิตามินอีเกี่ยวกับ primary prevention ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-toco-pherol)	ระยะเวลา การติดตาม เผลี่ย	ลักษณะ เฉพาะของผู้ป่วย	จำนวน ผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Vitamo J และคณะ (1998) ¹³	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอี และ β-carotene ต่อการเกิดอุบัติเหตุ major cardiovascular events (MI และ CV death)	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, วิตามินอีร่วมกับ β-carotene. β-carotene กับ ยาหลอก	50 มิลลิกรัม ต่อวัน	6.1 ปี	เพศชาย สูบบุหรี่ อายุ 50-69 ปี	27,271	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI และ CV death) ลดลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีร่วมกับ β-carotene เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่ไม่มีข้อสรุปที่สำคัญทางสถิติ โดยมีค่า RR 0.98; 95%CI 0.87-1.10 และ 0.97; 95%CI 0.86-1.09 ตามลำดับ
Lee IM และคณะ (2005) ¹⁴	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็งในผู้หญิงสุขภาพดี	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับ ยาหลอก	600 มิลลิกรัม วันเว้นวัน	10.1 ปี	เพศหญิง อายุ ≥45 ปี	39,876	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) โดย MI และ stroke ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีเมื่อเทียบกับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีค่า RR 1.01; 95%CI 0.82-1.23 และ 0.98; 95%CI 0.82-1.17 ตามลำดับ ในขณะที่ CV death ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า RR 0.76; 95%CI 0.59-0.98, p-value = 0.03
Sesso HD และคณะ (2008) ¹⁵	ประเมินประสิทธิภาพของการรับประทานวิตามินอีและวิตามินซีกับยาเพื่อลด cardiovascular events	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี วิตามินซี กับยาหลอก	400 มิลลิกรัม วันเว้นวัน	8 ปี	เพศชาย อายุ ≥50 ปี	14,641	<ul style="list-style-type: none"> วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า HR 0.90; 95%CI 0.75-1.07, HR 1.07; 95%CI 0.89-1.29 และ HR 1.07; 95%CI 0.90-1.29 ตามลำดับ และพบอุบัติการณ์การเกิด hemorrhagic stroke ในกลุ่มผู้ป่วย stroke ที่ได้รับวิตามินอีสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมีค่า HR 1.74; 95%CI 1.04-2.91, p-value = 0.036 ใน primary prevention พบว่า วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า HR 1.05; 95%CI 0.93-1.19

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; RR = relative risk

ตารางที่ 2 การวิจัยของวิตามินอีเกี่ยวกับ secondary prevention ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-tocopherol)	ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
GISSI-Prevenzione Investigators (1999) ¹⁶	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีและกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว (n-3 PUFA) ในผู้ป่วย MI	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, n-3 PUFA และวิตามินอีร่วมกับ n-3 PUFA กับยาหลอก	300 มิลลิกรัม ต่อวัน	3.5 ปี	มีประวัติ MI ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	11,324	วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.98; 95%CI 0.87-1.10 เมื่อวิเคราะห์แบบ two-way analysis และ 0.88; 95%CI 0.75-1.04 เมื่อวิเคราะห์แบบ four-way analysis
Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) ¹⁷	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีต่อการเกิด MI, stroke, CV death หรือ การตายจากสาเหตุอื่น	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับยาหลอก	400 มิลลิกรัม ต่อวัน	4.5 ปี	อายุ ≥55 ปีร่วมกับโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือเบาหวาน	9,541	วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 1.05; 95%CI 0.95-1.16
Boaz M และคณะ (2000) ¹⁸	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีขนาดสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยพอกไตที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับยาหลอก	800 มิลลิกรัม ต่อวัน	1.4 ปี	ผู้ป่วยพอกไต อายุ 40-75 ปีที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด	196	วิตามินอีลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, ischemic stroke, peripheral vascular disease และ unstable angina) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.46; 95%CI 0.27-0.78, P=0.014
Heart Protection Study Collaborative Group (2002) ¹⁹	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ วิตามินอี วิตามินซี และ β-carotene ต่อการเกิด cardiovascular events	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี วิตามินซี และ β-carotene กับยาหลอก	600 มิลลิกรัม ต่อวัน	5 ปี	อายุ 40-80 ปี ร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคหลอดเลือดแดงอุดตันหรือเบาหวาน	20,536	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) โดยวิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด MI และ CV death เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 1.02; 95%CI 0.94-1.11 และไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด stroke เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.99; 95%CI 0.87-1.12

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico; MI = myocardial infarction;

n-3 PUFA = n-3 polyunsaturated fatty acids; RR = relative risk

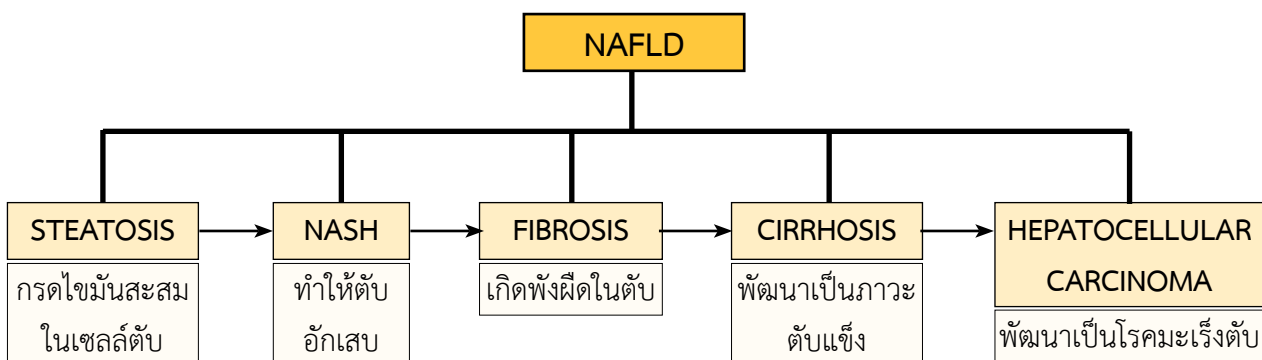
คุณสมบัติการป้องกันโรคไขมันพอกตับของวิตามินอี

กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เมื่ออยู่ที่ตับเป็นจำนวนมากจนเกิดการสะสมในรูปของ triglyceride พอกหรือสะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis) จะส่งผลให้ตับไม่สามารถย่อยสลายไขมันออกจากเซลล์ได้ เกิดเป็น NAFLD ซึ่งในขั้นตอนนี้ไม่ได้เป็นผลจากการดื่มสุรา จากกระบวนการดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิด oxidative stress ซึ่งเป็นภาวะที่ร่างกายมีอนุมูลอิสระจำนวนมากจนสารต้านอนุมูลอิสระมีปริมาณไม่เพียงพอ ร่วมกับการอักเสบ และ lipid peroxidation ทำให้เกิดการอักเสบของตับร่วมกับ (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) แล้วเกิดเป็นพังผืด (fibrosis) ภายในตับ ซึ่งอาจดำเนินไปเป็นภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และโรคมะเร็งได้ในที่สุด (รูปที่ 3)^{5, 21, 22}

การสะสมของไขมันในตับนั้นเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการสังเคราะห์และการสลายของไขมัน การสังเคราะห์ไขมันในตับมาจาก 2 กลไก ได้แก่ การนำ free fatty acid จากระบบไหลเวียนเลือดเข้าสู่ตับโดยตรง และ De novo lipogenesis (DNL) ที่เปลี่ยนคาร์โบไฮเดรตส่วนเกินในร่างกายเป็น free fatty acid ส่วนการสลายของไขมันในตับเกิดผ่าน 2 กลไก ได้แก่ การเกิดออกซิเดชันของ free fatty acid เพื่อเปลี่ยนเป็นพลังงาน และการเปลี่ยน free fatty acid ให้อยู่ในรูปของ very low-density lipoproteins (VLDL) เพื่อนำไปใช้งานหรือเก็บที่เนื้อเยื่ออื่น ๆ (รูปที่ 4)^{5, 23, 24}

ในผู้ป่วย NAFLD จะมีการสังเคราะห์ไขมันจาก 2 กลไกดังกล่าวเพิ่มขึ้น ในขณะที่การสลายไขมันด้วยการเปลี่ยน free fatty acid ให้อยู่ในรูปของ VLDL ก็ทำได้อย่างจำกัด ทำให้มีปริมาณไขมันในตับเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปกระบวนการออกซิเดชันของไขมันจะเกิดขึ้นที่ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เป็นหลักผ่านกระบวนการ β -oxidation แต่ในกรณีของการออกซิเดชันของกรดไขมันที่มีสายยาว (long chain fatty acid) จะเกิดการออกซิเดชันที่ peroxisomal ผ่านกระบวนการ β -oxidation และใน NAFLD จะมีการออกซิเดชันที่ cytochrome ผ่านกระบวนการ ω -oxidation ร่วมด้วย ทำให้เกิดการสะสมของ ROS เพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะ oxidative stress และส่งผลให้ตับเกิดการอักเสบขึ้น²³

จากการศึกษา meta-analysis ของ Amanullah I และคณะ ที่รวบรวมการศึกษา randomized controlled trials จำนวน 9 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 889 คน แบ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 4 การศึกษา และการศึกษาในผู้ใหญ่ 5 การศึกษา เปรียบเทียบผลด้านต่าง ๆ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ในตับ (คือ alanine transaminase (ALT) และ aspartate transaminase (AST)), ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI), ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ ไขมันที่สะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis), การอักเสบ (inflammation), การบวมของเซลล์ตับ (ballooning), พังผืด (fibrosis)



รูปที่ 3 การดำเนินของโรค non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)^{5, 21, 22}

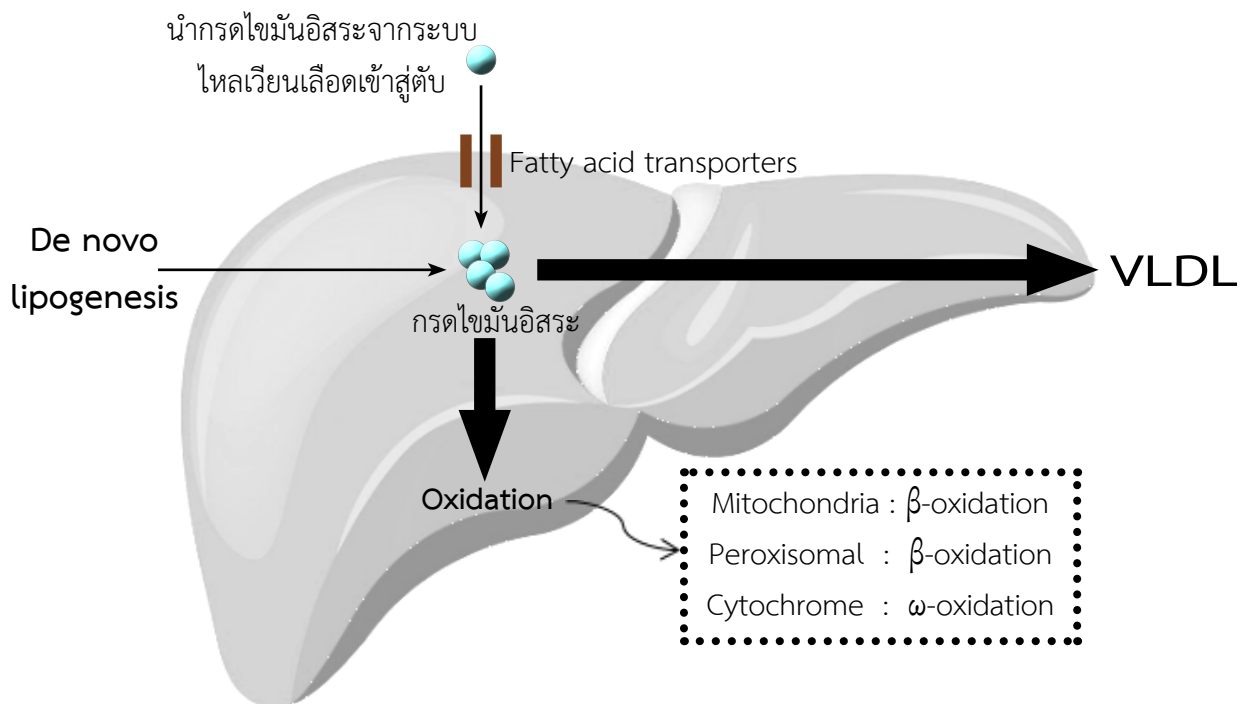
และลักษณะของเนื้อเยื่อตับ (histological improvement) ในผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีขนาด 80-1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (ออกกำลังกาย หรือควบคุมอาหาร) หรือร่วมกับวิตามินซีหรือยาอื่น ๆ ได้แก่ metformin, pioglitazone, atorvastatin, aspirin และ silymarin ระยะเวลาของการศึกษาในช่วง 3 เดือน ถึง 4 ปี ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีไม่มีผลต่อความแตกต่างของระดับเอนไซม์ในตับ (ALT, AST) และพยาธิสภาพของตับในเด็ก แต่ในผู้ใหญ่พบว่า วิตามินอีสามารถลดระดับเอนไซม์ในตับ และทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังไม่สามารถสรุปผลได้ว่าวิตามินอีสามารถลด BMI ได้อย่างชัดเจนทั้งในเด็กและผู้ใหญ่²⁵

การใช้วิตามินอีรักษาภาวะ NAFLD ในเด็ก

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่ยืนยันถึงประโยชน์ของวิตามินอีในการรักษาภาวะ NAFLD ในเด็ก แต่

จากการศึกษาของ Lavine JE และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการให้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม หรือยา metformin วันละ 1,000 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 173 คน อายุตั้งแต่ 8-17 ปี ระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้พยาธิสภาพของตับ และภาวะ NASH ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ²⁶

แนวเวชปฏิบัติสมาคมโรคตับของประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ได้แนะนำให้ใช้วิตามินอีขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับรักษา NASH ในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ (biopsy)²⁷ อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยแต่ละรายก่อนเริ่มการรักษา และยังไม่มียาข้อมูลการใช้วิตามินอีในระยะยาวหรือการใช้ในขนาดสูง²⁷ (ตารางที่ 3 และ 4)



รูปที่ 4 กลไกการสังเคราะห์และการสลายของไขมันในตับ^{5, 23, 24}

ตารางที่ 3 รายละเอียดการศึกษาของวิตามินอีในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ NAFLD หรือตับทำงานผิดปกติ

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-tocopherol)	ระยะเวลาการติดตาม	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Vajro P และคณะ (2004) ²⁸	ประเมินประสิทธิผลของการควบคุมน้ำหนักต่อตับ ในเด็กที่ตับทำงานผิดปกติ	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีร่วมกับ การควบคุมน้ำหนัก กับ ยาหลอกร่วมกับการควบคุมน้ำหนัก	400 มิลลิกรัมต่อวัน และ 100 มิลลิกรัมต่อวัน	400 มิลลิกรัม ต่อวัน 2 เดือน และ 100 มิลลิกรัม ต่อวัน 3 เดือน	โรคอ้วนร่วมกับมีภาวะไขมันในตับสูงและมี hepatic steatosis	28	ระดับเอนไซม์ในตับ และ hepatic steatosis มีค่าปกติ ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและยาหลอก ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอี แต่น้ำหนักไม่ลดลง มีเพียงระดับเอนไซม์ในตับที่มีค่าปกติ จึงแนะนำให้รับประทานวิตามินอีในเด็กที่เป็นโรคอ้วนและไม่สามารถควบคุมอาหาร (low-calorie diet) ได้
Nobili V และคณะ (2008) ²⁹	ประเมินประสิทธิผลของสารต้านอนุมูลอิสระ (วิตามินอีและวิตามินซี) ร่วมกับการปรับพฤติกรรม ต่อตับ ในเด็กที่เป็น NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซี ร่วมกับปรับพฤติกรรม กับยาหลอกร่วมกับการปรับพฤติกรรม	600 มิลลิกรัมต่อวัน	24 เดือน	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ	53	วิตามินอีและวิตามินซีไม่ได้มีประสิทธิผลเหนือกว่า การปรับพฤติกรรมด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว
Lavine JE และคณะ (2011) ²⁶	ประเมินประสิทธิผลของวิตามินอี และ metformin ในเด็กที่เป็น NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, metformin กับยาหลอก	800 มิลลิกรัมต่อวัน	96 สัปดาห์	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและมี ALT สูง	173	วิตามินอีไม่ได้ช่วยลด ALT เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ทำให้พยาธิสภาพของตับและภาวะ NASH ดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาของวิตามินอีในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ NAFLD หรือตับทำงานผิดปกติ

การวิจัย (ค.ศ.)	ผลการวิจัย								
	ALT	AST	BMI	Steatosis	Inflammation	Ballooning	Fibrosis	Histological improvement	Others
Vajro P และคณะ (2004) ²⁸	X	-	-	X (steatosis ที่ดีขึ้นสัมพันธ์ กับน้ำหนักที่ลดลง)	X	-	-	X (มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย)	-
Nobili V และ คณะ (2008) ²⁹	X	X	X	X	X	X	X	X (ประเมินจาก NAFLD activity score)	-
Lavine JE และ คณะ (2011) ²⁶	X	X	X	X	X	/ (ดีขึ้น, p-value=0.02)	X	/ (ดีขึ้น โดยประเมินจาก NAFLD activity score, p-value = 0.02)	/ (ภาวะ NASH ดีขึ้น, p-value = 0.006)

X = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
/ = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
- = ไม่มีการศึกษา

จากการศึกษาของ Vajro P และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 400 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการควบคุมน้ำหนัก กับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคอ้วนร่วมกับมีภาวะเอนไซม์ในตับสูงและมี hepatic steatosis ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 28 คน อายุตั้งแต่ 9-13 ปี ระยะเวลา 5 เดือน ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของไขมันตับ คือ steatosis ดีขึ้น โดย steatosis ที่ดีขึ้นนั้นสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่ลดลง ในขณะที่ histological improvement มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย²⁸

ในขณะที่การศึกษาของ Nobili V และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 600 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 500 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 53 คน อายุตั้งแต่ 5.7-18.8 ปี ระยะเวลา 24 เดือน ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีไม่ได้ทำให้ระดับเอนไซม์ในตับหรือลักษณะทางพยาธิวิทยาของไขมันตับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก²⁹

การใช้วิตามินอีรักษาภาวะ NAFLD ในผู้ใหญ่

มีการศึกษาที่หลากหลายเกี่ยวกับการรักษาภาวะ NAFLD ในผู้ใหญ่ด้วยวิตามินอี อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการยืนยันที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของวิตามินอี แต่จากการศึกษาของ Sanyal AJ และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาหลัก (landmark study)³⁰ ที่ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม หรือยา pioglitazone วันละ 30 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน ระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีมีระดับเอนไซม์ในตับลดลงและมีพยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้วิตามินอี³¹ (ตารางที่ 5 และ 6) ทั้งนี้ การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแรกที่พบว่า วิตามินอีมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย

NASH³⁰ ซึ่งจากการศึกษานี้ แนวเวชปฏิบัติสมาคมโรคตับของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้วิตามินอีที่ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษา NASH ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน (ตารางที่ 7) โดยการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นควรเปรียบเทียบกับข้อดี ข้อเสีย เพื่อช่วยตัดสินใจในการรักษา เนื่องจากการใช้วิตามินอีในระยะเวลาอันอาจส่งผลให้ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้³⁰ และไม่แนะนำให้ใช้วิตามินอีในผู้ป่วย NASH ที่มีโรคเบาหวานหรือมีโรคตับแข็งร่วมด้วย ผู้ป่วย NAFLD ที่ไม่ได้มีการทำการเจาะชิ้นเนื้อเพื่อมาวินิจฉัย หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis)²⁷ ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้วิตามินอีในการรักษาโรคตับที่เกิดจากแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease, ALD) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอ³²

จากการศึกษาของ Harrison SA และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบการใช้วิตามินอี วันละ 1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 1,000 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NASH ที่ถูกวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ โดยศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซี มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของไขมันตับ คือ fibrosis ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบก่อนและหลังได้รับวิตามิน (p -value=0.002)³³

ส่วนการศึกษาของ Foster T และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 1,000 มิลลิกรัม และยา atorvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วย CT scan ระยะเวลา 3.6 ปี ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของไขมันตับ คือ steatosis ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05)³⁴

ในขณะที่การศึกษาของ Hoofnagle JH และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม ร่วม

ตารางที่ 5 รายละเอียดการศึกษาของวิตามินอีในผู้ใหญ่ที่มีภาวะ NAFLD

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-tocopherol)	ระยะเวลา การติดตาม	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Harrison SA และคณะ (2003) ³³	ประเมินประสิทธิภาพของการใช้วิตามินอีร่วมกับวิตามินซี เพื่อลด inflammation และ fibrosis ในผู้ป่วย NASH	เปรียบเทียบการได้รับ วิตามินอีร่วมกับวิตามินซี กับยาหลอก	1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน	6 เดือน	ผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อในช่วง 6 เดือนก่อนเริ่มการวิจัย	45	วิตามินอีและวิตามินซีทำให้ภาวะ fibrosis ของตับดีขึ้น
Sanyal AJ และคณะ (2010) ³¹	ประเมินประสิทธิภาพของ วิตามินอี และ pioglitazone ในผู้ป่วย NASH ที่ไม่ได้เป็น เบาหวาน	เปรียบเทียบการได้รับ วิตามินอี, pioglitazone กับยาหลอก	800 มิลลิกรัม ต่อวัน	96 สัปดาห์	ผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่เป็นโรคเบาหวาน	247	วิตามินอีมีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกในการลดอินซูลินเรซิส, steatosis และ inflammation
Foster T และคณะ (2011) ³⁴	ประเมินประสิทธิภาพของยาลดไขมันกลุ่ม statin ในผู้ป่วย NAFLD และค้นหาตัวแปรที่สัมพันธ์กับโรค NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับ atorvastatin ร่วมกับ วิตามินอีร่วมกับวิตามินซี กับยาหลอก	1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน	3.6 ปี	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)	1,005	วิตามินอี และวิตามินซี และ atorvastatin มีประสิทธิผลในการลดการเกิด steatosis ในผู้ป่วย NAFLD
Hoofnagle และคณะ (2013) ³⁵	ประเมินผลของวิตามินอีต่อระดับเอนไซม์ ALT ในผู้ป่วย NASH	เปรียบเทียบการได้รับ วิตามินอี pioglitazone กับยาหลอก	800 มิลลิกรัม ต่อวัน	120 สัปดาห์	ผู้ป่วย NAFLD ที่มีประวัติ NASH และไม่เป็นโรคเบาหวาน	139	วิตามินอีทำให้ ALT ลดลงซึ่งสัมพันธ์กับ steatosis, inflammation และ ballooning ที่ดีขึ้น ทั้งในกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงและไม่ลดลง

ALT = alanine transaminase; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาของวิตามินอีในผู้ที่มีภาวะ NAFLD

การวิจัย (ค.ศ.)	ผลการวิจัย									
	ALT	AST	BMI	Steatosis	Inflammation	Ballooning	Fibrosis	Histological improvement	Others	
Harrison SA และ คณะ (2003) ³³	X	X	X	-	X	-	X (เทียบกับยาหลอก) / (เทียบกับก่อนและหลัง ได้วิตามิน โดยประเมิน จาก fibrosis score, p-value =0.002)	-	-	
Sanyal AJ และ คณะ (2010) ³¹	/ (ดีขึ้น p-value <0.001)	/ (ดีขึ้น p-value <0.001)	X	/ (ดีขึ้น p-value =0.005)	/ (ดีขึ้น p-value =0.02)	/ (ดีขึ้น p-value =0.01)	X	/ (ดีขึ้น p-value <0.001)	/	(ภาวะ NASH ดีขึ้น p-value =0.001)
Foster T และ คณะ (2011) ³⁴	X	X	-	/ (ดีขึ้น p-value <0.05)	-	-	-	-	/	(โรค NAFLD ดีขึ้น โดยประเมินจาก liver-spleen ratio, p-value <0.05)
Hoofnagle และ คณะ (2013) ³⁵	/ (ดีขึ้น p-value <0.001)	-	-	ดีขึ้น โดย ประเมินจาก NAFLD activity score	ดีขึ้น โดย ประเมินจาก NAFLD activity score	ดีขึ้น โดย ประเมินจาก NAFLD activity score	X	X		ความรุนแรงของ NAFLD ลดลง โดย ประเมินจาก NAFLD activity score

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

X = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
/ = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

ตารางที่ 7 ข้อเสนอแนะจากแนวเวชปฏิบัติต่าง ๆ สำหรับการให้วิตามินอีเพื่อรักษา non-alcoholic fatty liver disease³²

แนวเวชปฏิบัติ	ข้อเสนอแนะสำหรับการใช้วิตามินอี
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	ให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย NASH โดยการเจาะชิ้นเนื้อ และไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	ให้ใช้ในผู้ป่วย NASH ทุกราย
ASIA-PACIFIC Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines	ไม่พบประโยชน์จากการรับประทานวิตามินอี
Italian Association for the Study of the Liver (AISF)	ข้อมูลไม่เพียงพอ
European Association for the Study of the Liver (EASL)	ข้อมูลไม่เพียงพอ

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

กับยา pioglitazone วันละ 30 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ที่มีประวัติ NASH และไม่เป็นโรคเบาหวาน ศึกษาเป็นระยะเวลา 120 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ระดับเอนไซม์ในตับ ALT ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.001) และทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ steatosis, inflammation และ ballooning ดีขึ้นโดยประเมินจาก NAFLD activity score ที่ดีขึ้น³⁵

ข้อควรระวังในการใช้วิตามินอี

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Abner EL และคณะ ที่รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trials จำนวน 57 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 246,371 ราย และทำการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 1-10 ปี ผลการศึกษาพบว่า การใช้วิตามินอีไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (all-cause mortality) (Relative risk [RR] 1.00; 95% confidence interval [95%CI] 0.98–1.02) รวมทั้งการเพิ่มขนาดของวิตามินอีก็ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (RR 1.01; 95%CI 0.99–1.03) เช่นเดียวกัน โดยการศึกษาที่ใช้วิตามินอีขนาดสูงสุดถึง 5,500 IU ต่อวัน³⁶

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา meta-analysis ของ Miller ER และคณะ รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trials 19 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วย

ทั้งหมด 135,967 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า การใช้วิตามินอีตั้งแต่ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดวิตามินอีที่สูงขึ้น แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ มีการตัดผู้ป่วยที่มีอัตราการตายต่ำออกไป มีการใช้วิตามินเอและยาอื่น ๆ ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาบางส่วนมีการสูบบุหรี่ร่วมด้วย³⁷ นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Klein EA และคณะ ซึ่งเป็น randomized controlled trials ขนาดใหญ่พบว่า เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ใช้วิตามินอี 400 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 1,000 คน ระยะเวลา 1 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก 1.6 คน (1.6 ต่อ 1,000 person-years)³⁸

ทั้งนี้ จากข้อมูลการศึกษาถึงความปลอดภัยของวิตามินอีในปัจจุบันยังคงมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานวิตามินอีและการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และการรับประทานวิตามินอีอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ดังนั้น ควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ได้รับจากการรับประทานวิตามินอี ก่อนเริ่มรับประทาน รวมถึงหากมีโรคประจำตัวหรือรับประทานยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ควรแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบ เนื่องจากการรับประทานวิตามินอีอาจทำให้มีเลือดออกในระบบต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น และถ้ารับประทานแล้วเกิดอาการข้างเคียง

ได้แก่ มีนัง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เลือดออกง่าย มีรอยช้ำ อ่อนเพลีย ควรแจ้งให้แพทย์ทราบ³⁹

บทสรุป

จากคุณสมบัติการต้านกระบวนการออกซิเดชันของวิตามินอี ทำให้วิตามินอีถูกนำมาศึกษาในโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการออกซิเดชัน ทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า วิตามินอีไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงยังไม่แนะนำให้รับประทานวิตามินอีเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนใน

โรคไขมันพอกตับนั้น การศึกษาทางคลินิกพบว่า วิตามินอีมีประสิทธิภาพในการรักษา NAFLD ในผู้ใหญ่ แต่ไม่มีประสิทธิภาพในเด็ก อย่างไรก็ตาม คำแนะนำในการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นการพิจารณาใช้วิตามินอีในผู้ป่วย NAFLD จึงควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้สำเร็จได้โดยได้รับความช่วยเหลือจาก เภสัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร ผู้เขียนบทความขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Subasree S. Role of vitamin C and vitamin E in health and disease. J Pharm Sci Res. 2014;6(1):52-5.
2. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin E in human health and some diseases. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(2):157-65.
3. ศรีมน สุธิน. วิตามินกับอนุมูลอิสระ. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี หัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ. 2559;2(1):80-92.
4. อธิป สกุลเฟือก. อนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ [อินเทอร์เน็ต]. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. ปรับปรุงเมื่อ 27 ธันวาคม 2559 [สืบค้นเมื่อ 20 มีนาคม 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=204.
5. ชรินญา พิมพ์สอน, กนกวรรณ จารุกัจจ. การเหนี่ยวนำภาวะไขมันพอกตับในหนูทดลอง. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2557;10(1):16-31.
6. Hadzi-Petrushev N, Dimovska K, Jankulovski N, Mitrov D, Mladenov M. Supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid to nonalcoholic fatty liver disease's statin therapy in men. Adv Pharmacol Sci. 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/4673061.
7. Sato K, Goshio M, Yamamoto T, Kobayoshi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2015;31(7-8):923-30.
8. Szymanska R, Nowicka B, Trela A, Kruk J. Vitamin E: structure and forms [Internet]. ScienceDirect; updated 2020 [cited 2020 Apr 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012811907500021X>.
9. Mingpakane R. The role of small dense LDL in the pathogenesis of coronary artery disease. J Med Tech Assoc Thailand. 2018;46(3):6657-70.
10. รุ่งรัตน์ นิลรเสน. ไนตริกออกไซด์กับโรคหลอดเลือดตีบแข็ง. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี หัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ. 2559;2(1):71-9.
11. Mathur P, Ding Z, Saldeen T, Mehta JL. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2015;38(9):570-6.
12. Vardi M, Levy NS, Levy AP. Vitamin E in the prevention of cardiovascular disease: the importance of proper patient selection. J Lipid Res. 2013;54(9):2307-14.
13. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, et al. 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(6):668-75.
14. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM,

- Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the women's health study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(1):56-65.
15. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, Macfadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2123-33.
 16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354(9177):447-55.
 17. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):154-60.
 18. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9237):1213-8.
 19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):23-33.
 20. American Heart Association. Vitamin supplements: hype or help for healthy eating [Internet]. USA: American Heart Association; updated 2014 [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/vitamin-supplements-hype-or-help-for-healthy-eating>.
 21. นัตตา สุขเกษม, วรัญญา จตุพรประเสริฐ, กนกวรรณ จารุกัจฉา. พยาธิกำเนิดของโรคไขมันเกาะตับและโมเดลสัตว์ทดลองขนาดเล็ก. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน*. 2561;14(2):1-15.
 22. กนกวรรณ จารุกัจฉา, วิไลดา สินทร์, ชรินทร์ญา พิมพ์สอน. ความสัมพันธ์ของภาวะเครียดออกซิเดชันและภาวะไขมันในเลือดสูง. *วารสารพิษวิทยาไทย*. 2557;29(1-2):57-69.
 23. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313-27.
 24. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism*. 2014;63(7):895-902.
 25. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2019;95(1129):601-11.
 26. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.
 27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
 28. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):48-55.
 29. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;48(1):119-28.
 30. Larion S, Khurana S. Clinical studies investigating the effect of vitamin E therapy in patients with NASH. *Clin Liver Dis*. 2018;11(1):16-21.
 31. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.

32. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361-73.
33. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485-90.
34. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis heart study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):71-7.
35. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):134-43.
36. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011;4(2):158-70.
37. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
38. Klein EA, Thompson IMJR, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14):1549-56.
39. MICROMEDEX® (2021). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ที่ หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์