

การใช้แอนติออกซิแดนซ์ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์ กับความชรา

ลินดา จุฬารัตน์มนตรี* และ สุวรา วัฒนพิทยกุล**

สถานวิทยาศาสตร์พรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ**

บทคัดย่อ

ภาวะชรา(aging)มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมหน้าที่ของไมโทคอนเดรีย ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับภาวะ oxidative stress ที่เกิดจากการมีระดับ reactive oxygen species (ROS) ปริมาณมากภายในเซลล์ซึ่งมีส่วนในการก่อให้เกิดความเสื่อมสภาพของการทำงานของอวัยวะ และพยาธิสภาพของโรคเรื้อรัง เช่นโรคหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน มะเร็ง และ Alzheimer's disease โดยธรรมชาติแล้วเซลล์จะมีการกำจัด ROS ที่เกิดขึ้นโดยอาศัย antioxidant defense ที่มีอยู่ภายในเซลล์ (endogenous) และที่ได้มาจากภายนอก (exogenous) แต่ในภาวะ oxidative stress จะมีการเสียสมดุลระหว่างปริมาณของ ROS กับ antioxidant defense ดังนั้นการให้สารที่มีคุณสมบัติเป็น antioxidant จึงมีแนวโน้มที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะชรา(aging)ได้ ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ antioxidants ที่กำลังได้รับความสนใจ และมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจน และมีแนวโน้มในการนำมาใช้ในทางคลินิก ได้แก่ superoxide dismutase (SOD), coenzyme Q (CoQ), และ alpha-lipoic acid (ALA)

คำสำคัญ: -

Antioxidant Therapy in Age-related Diseases

Linda Chularojmontri* and Suvara K.Wattanapitayakul**✉

Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University*

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University**

ABSTRACT

Aging is associated with mitochondrial dysfunction which may result from oxidative stress. The high level of reactive oxygen species (ROS) contributes, in part, to organ dysfunction and pathology of chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes, cancer and Alzheimer's disease. Naturally, cells use endogenous and exogenous antioxidant defense to keep ROS at harmless level. Oxidative stress occurs when there is unbalance between ROS and antioxidant defense. Thus, antioxidants are potentially useful in therapy of age-related diseases. This review briefly discusses antioxidants that are currently of interest, including superoxide dismutase, coenzyme Q, and alpha-lipoic acid.

Key words: -

Suvara K. Wattanapitayakul, Ph.D. ✉

Department of Pharmacology

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Sukhumvit 23, Wattana, Bangkok 10110

Tel. 0-2260-2233, ext. 4803

บทนำ

จากการสำรวจประชากรโลกพบว่าภายในปี ค.ศ. 2030 จะมีมากกว่า 60 ประเทศที่มีประชากรในประเทศจำนวนมากกว่า 2 ล้านคนที่อยู่ในวัยชรา (อายุมากกว่า 65 ปี)¹ พบความเสื่อมสภาพของการทำงานของอวัยวะและบางกรณีอาจมีพยาธิสภาพและโรคเรื้อรัง เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย ตัวอย่าง เช่น ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ขึ้นไป จะมีโรคเรื้อรังคล้ายๆ กัน คือ ข้ออักเสบ ร้อยละ 58, ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 45, โรคหัวใจ ร้อยละ 21, มะเร็ง ร้อยละ 19, เบาหวาน ร้อยละ 12, และโรคเส้นเลือดในสมอง (stroke) ร้อยละ 9 ความเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุเกิดขึ้นได้กับแทบทุกระบบการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดทำงานบกพร่อง, ระบบกล้ามเนื้อและกระดูกเสื่อม, ผิวหนังและผมเสื่อมสภาพ, ภาวะเพาะอาหารและลำไส้มีการหลั่งกรดหรือเอ็นไซม์น้อยลงและมีการดูดซึมสารอาหารแย่งลง, ระบบประสาทส่วนกลางเสื่อม เช่น Alzheimer's disease เป็นต้น

Oxidative stress and aging

ในช่วงปี ค.ศ.1950 Denham Harman ได้เสนอทฤษฎี 'free radical theory of aging' ซึ่งตั้งสมมติฐานว่า การสะสมเซลล์ที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระเป็นกลไกหลักของการเกิด aging ในสิ่งมีชีวิต ทฤษฎีนี้ได้รับการสนับสนุนมากขึ้นหลังจากมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงความสัมพันธ์ของ reactive oxygen species (ROS) กับกระบวนการ aging^{2,3} ROS เป็นกลุ่มของสารที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ มีความสามารถสูงในการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันซึ่งมักจะหมายถึงสารในกลุ่มที่เป็นอนุมูลอิสระ

(free radicals) เช่น superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl radicals (OH^{\cdot}), alkoxy radicals (RO^{\cdot}) เป็นต้น นอกจากนี้ยังหมายถึงสารที่ไม่ใช่อนุมูลอิสระ เช่น hydrogen peroxide (H_2O_2), ozone (O_3) นอกจากนี้บางครั้งอาจหมายถึง peroxynitrite ($ONOO^-$) อีกด้วย ซึ่งสามารถจัด peroxynitrite อยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า reactive nitrogen species (RNS) ได้แก่ nitric oxide (NO^{\cdot}), nitrogen dioxide (NO_2) และ peroxynitrite ($ONOO^-$) เป็นต้น ROS เกิดขึ้นในภาวะปกติจากกระบวนการเมตาบอลิซึม และกระบวนการหายใจแบบใช้ออกซิเจน โดยได้จากขั้นตอนการส่งถ่ายอิเล็กตรอนใน respiratory chain เพื่อสร้าง ATP โดยธรรมชาติ เซลล์จะมีการกำจัด ROS ที่เกิดขึ้นโดยอาศัย antioxidant defense ที่มีอยู่ภายในเซลล์ (endogenous) และที่ได้มาจากภายนอก (exogenous) เช่นจากอาหารที่ประกอบด้วย antioxidant vitamins เช่น วิตามินซี วิตามินอี เบตาแคโรทีน นอกจากแบ่งประเภทของ antioxidant defense ตามแหล่งที่มาแล้วยังอาจแบ่งตามลักษณะโครงสร้างและหน้าที่เป็นประเภทที่ไม่ใช่เอ็นไซม์ (non-enzymatic) และ ประเภทที่เป็นเอ็นไซม์ (enzymatic)⁴

กลุ่ม non-enzymatic antioxidant defense ที่สร้างได้จากภายในเซลล์ (endogenous) ได้แก่ สารในกลุ่ม glutathione และ ubiquinone ส่วนที่ได้จากภายนอก (exogenous) คือพวกวิตามินต่างๆ ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น นอกจากนี้ยังรวมถึงสารในกลุ่ม lipoic acid และสารกลุ่ม flavonoids, polyphenols, tannins ที่ได้จากสมุนไพรบางชนิด กลุ่ม enzymatic antioxidant defense ที่

สำคัญมักจะเป็นจะมีแหล่งมาจากภายใน เช่น superoxide dismutase ทำหน้าที่กำจัด superoxide anion, catalase และ glutathione peroxidase กำจัด hydrogen peroxide⁵

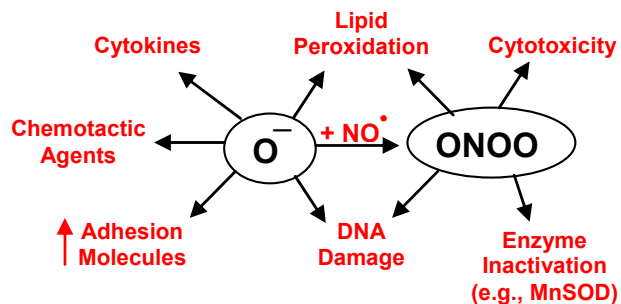
แต่ในภาวะที่เรียกว่า oxidative stress จะมีการเสียสมดุลของปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox unbalance) ทำให้มี ROS มากขึ้น หรือมีความผิดปกติของ antioxidant defense ทำให้สูญเสียการควบคุมปริมาณ ROS ให้อยู่ในระดับที่ไม่ทำลายสารชีวโมเลกุลภายในเซลล์ ซึ่งอาจเกิดจากการสร้าง ROS มากกว่าปกติเกินกว่าระบบ antioxidant defense จะทำลายได้ ส่งผลให้เกิดการทำลายสารโมเลกุลใหญ่ในร่างกาย เช่น ไขมัน(เกิด lipid peroxidation เกิดการสูญเสียโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ในส่วนที่มีการใช้ของประกอบของไขมันในกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์) โปรตีน(ทำให้สูญเสียสภาพและหน้าที่) และ ดีเอ็นเอ(ทำให้เกิดการกลายพันธุ์หรือเซลล์ตายได้)ซึ่งการศึกษาในสัตว์ทดลองสามารถยืนยันผลของ antioxidants ในการปกป้องเซลล์จากภาวะ oxidative damage จากที่สมองหรือหัวใจในโมเดลของ ischemia-reperfusion⁶

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานที่พิสูจน์ผลของ ROS ที่เกิดขึ้นโดยตรงกับกระบวนการ aging เช่น การลดลงของ antioxidants ระดับใดหรือการเพิ่มขึ้นของ ROS ระดับใดจึงทำให้เกิดการทำลาย macromolecules แล้วเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ aging เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาโรคที่เกิดในผู้สูงอายุแล้ว มักพบว่าจะมีภาวะ oxidative stress ร่วมด้วยเสมอ เช่น Alzheimer's disease, coronary heart disease, diabetes เป็นต้น ดังนั้นการศึกษาดัง

ผลของ oxidative stress กับกระบวนการ aging รวมทั้งการลดภาวะ oxidative stress จากทั้ง enzymatic และ non-enzymatic antioxidant defense จึงมีประโยชน์ต่อความเข้าใจเรื่อง aging และนำไปสู่การป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคในผู้สูงอายุ^{7,8} ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ antioxidants ที่กำลังได้รับความสนใจและที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจน และมีแนวโน้มในการนำมาใช้ในทางคลินิก ได้แก่ SOD, coenzyme Q, และ alpha-lipoic acid

Superoxide Dismutase (SOD)^{9, 10}

O₂⁻ มีคุณสมบัติในการทำละลายเซลล์ค่อนข้างสูง จึงจัดเป็นอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายอย่างยิ่ง คือนอกจากมีฤทธิ์โดยตรงในการทำลาย macromolecules แล้วยังทำปฏิกิริยาต่อเนืองกับ NO ทำให้ได้อนุพันธ์ที่มีความเป็นพิษเช่นกัน (รูปที่ 1) ในภาวะปกติ ระดับของ O₂⁻ จะถูกควบคุมอย่างเคร่งครัดด้วยเอ็นไซม์ SOD ซึ่งมีอยู่ 3 isoforms คือ 1) cytoplasmic SOD หรือ Cu/Zn SOD (SOD1); 2) mitochondrial SOD หรือ Mn SOD (SOD2) และ 3) extracellular SOD(SOD3) ภายในเซลล์ eukaryotes มี superoxide dismutase/catalase (SOD/CA) ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการดำรงชีวิตในสภาวะที่มีออกซิเจน SOD จะเปลี่ยน superoxide anion (O₂⁻) ให้กลายเป็น hydrogen peroxide (H₂O₂) เอ็นไซม์ตัวนี้มีอยู่ในไมโตรคอนเดรียในรูปของ Mn²⁺ SOD แต่ในไซโตพลาสซึมจะอยู่ในรูปของ Cu²⁺-Zn²⁺ SOD

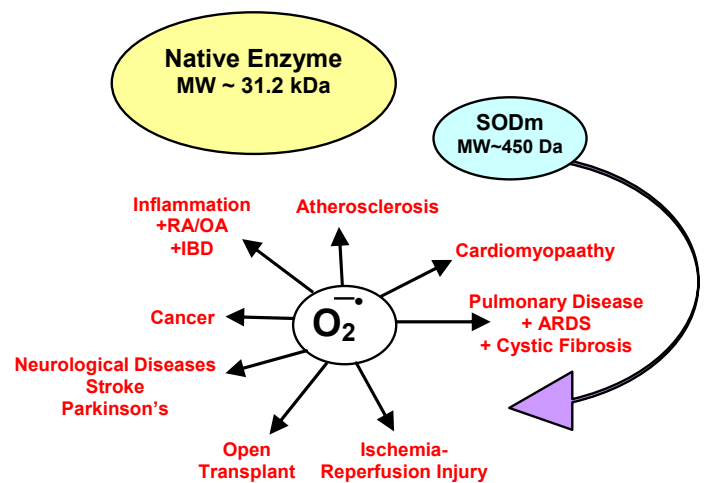


รูปที่ 1 ผลกระทบทางชีวเคมีของ superoxide anion¹¹

SOD เป็น metalloproteins ที่ใช้ปฏิกิริยา dismutation เป็นกลไกในการกำจัด ROS ซึ่งปฏิกิริยา dismutation จะเป็นปฏิกิริยาต่อเนื่องของการถ่ายทออดีเล็กตรอนหนึ่งหรือสองตัว จาก $O_2^{\cdot-}$ หรือ H_2O_2 ไปสู่โมเลกุลอื่น ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นได้เองอย่างมีประสิทธิภาพคือไม่ต้องการ reducing equivalents ดังนั้นจึงไม่ต้องใช้พลังงานจากเซลล์จากการทดลองในเซลล์และสัตว์ทดลองโดยการให้ SOD และ catalase เพื่อลดการทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อที่เกิดจาก ROS พบว่า SOD และ catalase ให้ผลไม่แน่นอน ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลเนื่องมาจากข้อจำกัดของเอนไซม์ทั้งสองที่มีอยู่ในธรรมชาติ คือ 1) ขนาดโมเลกุลใหญ่เกินไป ทำให้การผ่านเข้าเซลล์เป็นไปได้ยาก 2) มีค่าครึ่งชีวิตสั้น 3) อาจมีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการนำมาใช้ในทางการแพทย์ยังมีข้อจำกัดอีกมาก ทำให้มีการพัฒนาโมเลกุลสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับ SOD ที่มีอยู่ในธรรมชาติ เรียกว่า SOD mimics (SODm)

โมเลกุลของ SODm ส่วนใหญ่จะได้รับ การออกแบบให้มี redox-active metal center ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา dismutation ของ $O_2^{\cdot-}$ เหมือนกับเอนไซม์ในธรรมชาติที่มี Cu หรือ Mn การพัฒนา SODm ในอุดมคติ พิจารณาถึงความคงตัว, ความจำเพาะต่อการทำปฏิกิริยากับ $O_2^{\cdot-}$ ด้วยค่า rate constant สูง, ไม่เป็นพิษ และควรมีขนาด และประจุที่เหมาะสมสำหรับการนำไปใช้ในบริเวณเซลล์ที่เกิด oxidative stress จากการศึกษาศึกษาและพัฒนา SODm ที่ผ่านมา สามารถแบ่ง SODm ที่มีอะตอมของโลหะเป็นส่วนประกอบได้อย่างน้อย 3 ชนิด คือ 1) salen SODm; 2) macrocyclic SODm; และ 3) metalloporphyrin SODm บทความฉบับนี้จะ

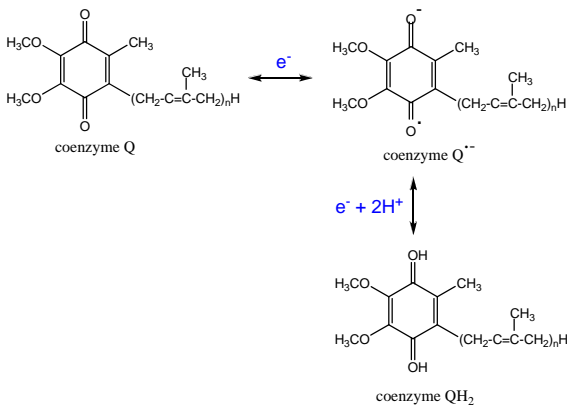
กล่าวถึงเฉพาะกลุ่ม metalloporphyrins เนื่องจากโมเลกุลมีลักษณะของ SODm ในอุดมคติมากที่สุด คือ มีประสิทธิภาพคงตัว และไม่เป็นพิษ ซึ่งรูปที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระหว่าง SOD ที่มีในธรรมชาติ และ SODm รวมทั้งความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ในโรคต่างๆที่มีภาวะของ oxidative stress หรือมีการสร้าง superoxide มากขึ้น เช่น การอักเสบ มะเร็ง โรคหัวใจ โรคปอด การปลูกถ่ายอวัยวะ การเกิด ischemia/reperfusion^{9, 12} แต่ยังคงต้องมีการพัฒนาโครงสร้างทางโมเลกุลให้เหมาะสมต่อไป เนื่องจาก สารชนิดนี้ผ่านเข้าสู่ blood brain barrier ได้ น้อยมาก ดังนั้นจึงอาจใช้ไม่ได้ผลกับโรคที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียเซลล์ประสาทในสมอง นอกจากนี้ยังพบว่า ROS/RNS มีส่วนเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณของในเซลล์ การควบคุมการแสดงออกของยีน และ ระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการให้ SODm จึงอาจไปรบกวนการทำงานของร่างกายในภาวะปกติได้ จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมถึงภาวะที่เหมาะสมในการนำ SODm มาใช้ประโยชน์



รูปที่ 2 ความเป็นไปได้ของการนำ SODm มาใช้ทางคลินิก (ARDS, adult respiratory distress syndrome; IBD, inflammatory bowel disease; MW, molecular weight)¹¹

Coenzyme Q

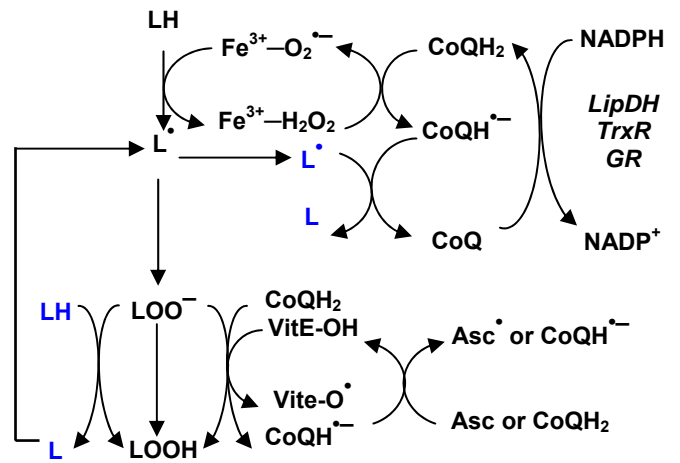
Coenzyme Q (ubiquinone หรือ 2-methyl-5,6-dimethoxy-1,4-benzoquinone) พบได้ทั่วไปในสิ่งมีชีวิต เป็นสารละลายในไขมัน เป็นโมเลกุล amphipathic (biphasic) เนื่องจากมีส่วน hydrophilic benzoquinone ring และ lipophilic poly isoprenoid side-chain หรือเรียกว่าส่วน "หาง" ที่เป็น benzoquinone และส่วน "หาง" ที่เป็น terpinoid ส่วน "หัว" เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยารีดอกซ์ใน electron transport chain โดยร่วมในการส่งต่ออิเล็กตรอนระหว่าง complex I กับ complex III (รูปที่ 3) coenzyme Q ที่อยู่ใน reduced form (ubiquinol) มีฤทธิ์เป็น antioxidant¹³ ความแตกต่างของ coenzymes Q แต่ละชนิดคือจำนวนของ isoprenoid units (5-carbon structures) ที่อยู่ในส่วน "หาง" ของโมเลกุล Coenzymes Q จะมีจำนวน isoprenoid units ตั้งแต่ 1 ถึง 12 แต่จะพบ 10 isoprenoid units (coenzyme Q₁₀ หรือ CoQ₁₀) มากในสัตว์



รูปที่ 3 การส่งต่ออิเล็กตรอนโดย coenzyme Q (CoQ) ซึ่งเกิดขึ้นในลักษณะ "Q cycle" คือการเคลื่อนย้าย CoQ ภายใน lipid bilayer ซึ่งมี semiquinone radical เป็นสาร intermediate¹⁴

การเสื่อมสภาพของไมโทคอนเดรีย (mitochondria insufficiency) และการลดลงของ ubiquinone หรือ ubiquinol เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของกระบวนการ aging และโรคที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ มะเร็ง, โรคหัวใจและหลอดเลือด, เบาหวาน, neurodegenerative disorders และ Alzheimer's disease¹⁵

นอกจากนี้ยังมีผลต่อการแสดงออกของยีนที่สัมพันธ์กับการมีอายุยืนยาวเมื่อทดลองในสัตว์ทดลอง¹⁶ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าฤทธิ์ antioxidant ในไมโทคอนเดรียและเซลล์เมมเบรนจะป้องกันการเกิด lipid peroxidation และการเกิด oxidation LDL-cholesterol ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) ได้มีการเสนอกลไกการออกฤทธิ์ของ CoQ ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 การออกฤทธิ์ของ CoQ, vitamin E และ ascorbate ในการต้าน lipid peroxidation. (LH, polyunsaturated fatty acid; OH[•], hydroxyl radical; Fe³⁺-O₂^{•-}, perferryl radical; CoQH₂, reduced coenzyme Q; CoQH[•], semiquinone; L[•], carbon-centered fatty acid radical; LOO[•], lipid peroxyl radical; VitE-OH, vitamin E (α-tocopherol); VitE-O[•], α-tocopheroxyl radical; Asc, ascorbate; Asc[•], ascorbyl radical; LOOH, lipid hydroperoxide; LipDH, lipoamide dehydrogenase; TrxR, thioredoxin reductase; GR, glutathione reductase)¹⁴

มีข้อสงสัยเกี่ยวกับ CoQ₁₀ คือ ถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร(พบในกระแสเลือดร้อยละ 2-4 ของปริมาณที่รับประทาน) ปริมาณร้อยละ 60 ของขนาดที่รับประทานถูกขับออกทางอุจจาระ การกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆเกิดขึ้นค่อนข้างจำกัดเนื่องจาก เป็นสารที่ละลายไขมัน พบว่า CoQ ให้ผลการรักษาดีมากในเด็กที่เป็นโรคทางพันธุกรรมจากการขาด CoQ คือเพิ่มสมรรถภาพร่างกายและสมอง และมีประโยชน์ในผู้ป่วย cardiomyopathy ซึ่งผลการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) พบว่ามีระดับ CoQ ในปริมาณต่ำ¹⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดในกลุ่ม statin อาจมีระดับ CoQ ในเลือดลดลง แต่ยังไม่แนะนำการให้ CoQ เสริมเนื่องจากการศึกษาทางด้านคลินิกยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน อาจพิจารณาให้ผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มเช่น ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี หรือผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่น่าจะได้รับประโยชน์จากการได้รับ CoQ เช่นผู้ป่วย Friedreich's Ataxia หรือภาวะ mitochondrial dysfunction ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดไมเกรน อย่างไรก็ตามยังต้องทำการศึกษาในประชากรกลุ่มจำเพาะเหล่านี้เพื่อยืนยันประโยชน์ที่พึงจะได้จากการใช้ CoQ ต่อไป¹⁷⁻¹⁹

Alpha-lipoic acid (ALA)

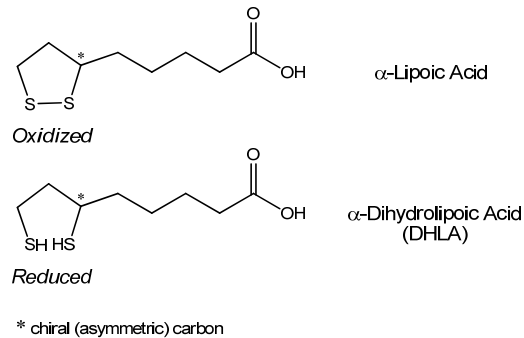
ALA หรือ thioctic acid เป็นสารที่มี disulfide เป็นองค์ประกอบ มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ ทำหน้าที่เป็น cofactor ในกระบวนการสร้างพลังงานในร่างกายซึ่งเกิดขึ้นในไมโตคอนเดรีย และเป็น antioxidant ที่มีประสิทธิภาพสูงสามารถสร้างได้ในร่างกาย โดยสังเคราะห์จาก octanoic acid และ L-cysteine ปฏิกริยา ALA

มีส่วนเกี่ยวข้องกับมักจะเกิดขึ้นในไมโตคอนเดรีย เช่นการเกิด oxidation ของ pyruvic acid โดยเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase enzyme complex และการเกิด oxidation ของ alpha-ketoglutarate โดยเอนไซม์ alpha-ketoglutarate dehydrogenase enzyme complex นอกจากนี้ ALA ยังเป็น cofactor สำหรับการเกิด oxidation ของ branched-chain amino acids (leucine, isoleucine และ valine) โดย branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase enzyme complex

ALA ได้รับการยอมรับในประเทศเยอรมันให้ใช้สำหรับรักษา polyneuropathies (ที่มีสาเหตุจาก เบาหวานและแอลกอฮอล์) และใช้ในโรคตับ โดยทำหน้าที่เป็น antioxidant มี antioxidant recycling activity และมีคุณสมบัติช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการสร้างพลังงานในสิ่งมีชีวิต ALA และ dihydrolipoic acid (DHLA) เกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ ทำลายอนุมูลอิสระหลายชนิด เช่น hydroxyl radicals, nitric oxide radical, peroxynitrite, hydrogen peroxide และ hypochlorite มีฤทธิ์ของ ALA เท่านั้นที่ทำลาย singlet oxygen (เป็น excited state ที่ต่ำที่สุดของโมเลกุล dioxygen) ในทางกลับกัน มีฤทธิ์ของ DHLA เท่านั้นที่อาจทำลาย superoxide และ peroxy reactive oxygen species^{15, 20-22}

ALA ถูกซึมได้จากลำไส้และกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆทางกระแสโลหิต และผ่านเข้าสมองได้ แต่อย่างไรก็ตามการนำมาใช้ใน Alzheimer's disease หลักฐานทางคลินิกยังมีไม่เพียงพอในการสนับสนุนการใช้ แม้ว่าผลการ

ทดลองในสัตว์ทดลองจะแสดงแนวโน้มที่ดี
ก็ตาม^{23, 24}



รูปที่ 5 โครงสร้างของ alpha-lipoic acid (ALA) และ alpha-dihydrolipoic acid (DHLA) มี chiral center จึงมีสองรูปแบบคือ S และ R ในผลิตภัณฑ์จะจำหน่ายในรูปแบบ racemate mixture คือมีส่วนผสมของ S และ R 1:1

อนุมูลอิสระที่สำคัญในสิ่งมีชีวิตจะหมายรวมถึง oxygen species ได้แก่ $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , H_2O_2 และ nitrogen species ได้แก่ NO^{\cdot} และ oxidant $ONOO^{\cdot}$ ในภาวะปกติอนุมูลอิสระเหล่านี้เกิดขึ้นได้จากปฏิกิริยาทางชีวเคมีในเซลล์หลายชนิด เช่น beta-oxidation ของ fatty acid ใน peroxisomes, mitochondrial electron transports, และ oxidase enzymes ปริมาณของอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะอยู่ในระดับที่ควบคุมได้ เนื่องจากมีสมดุลของ antioxidant defense mechanisms ทั้งที่อยู่ในรูป endogenous และ exogenous ทำให้อนุมูลอิสระเหล่านี้ไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์แต่ในภาวะช็อก, อักเสบ, และ ischemia/reperfusion injury อนุมูลอิสระเหล่านี้ก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ในระดับดีเอ็นเอ (ทำให้เกิดการตายแบบ apoptosis), โปรตีน (ทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์และการ

ทำงานของเอ็นไซม์ผิดปกติ), ไขมัน (ทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของผนังเซลล์เสียไป อาจนำไปสู่การตายของเซลล์ได้ในที่สุด) ดังนั้น antioxidant therapy จึงเป็นแนวคิดที่เหมาะสมในการนำมาใช้บำบัดโรคที่มีสาเหตุมาจากภาวะ oxidative stress

ได้มีการทดลองใช้ทั้ง endogenous และ exogenous antioxidants ในการลดความรุนแรงของโรคที่เกิดจากภาวะ oxidative stress ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น พบว่า antioxidants ทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มที่ดีในการนำมาใช้ในการแพทย์ถึงแม้ว่าจะมีผลขัดแย้งกันบ้างในบางการทดลอง แต่การระงับข้อบ่งใช้สำหรับ antioxidants ในโรคที่มีความสัมพันธ์กับ aging นั้น ยังต้องการหลักฐานการทดลองทางคลินิกอีกมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Tabloski PA. Global aging: implications for women and women's health. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004;33:627-38.
2. Barja G. Free radicals and aging. Trends Neurosci 2004;27:595-600.
3. Junqueira VB, Barros SB, Chan SS, et al. Aging and oxidative stress. Mol Aspects Med 2004;25:5-16.
4. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications. Pharmacol Ther 2001;89:187-206.

5. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44:275-95.
6. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005;24:172-83.
7. Sampayo JN, Gill MS, Lithgow GJ. Oxidative stress and aging--the use of superoxide dismutase/catalase mimetics to extend lifespan. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1305-7.
8. Hajjeva P, Behl C. Antioxidants as a potential therapy against age-related neurodegenerative diseases: amyloid Beta toxicity and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2006;12:699-704.
9. Cuzzocrea S, Thiemermann C, Salvemini D. Potential therapeutic effect of antioxidant therapy in shock and inflammation. *Curr Med Chem* 2004;11:1147-62.
10. Pong K. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for superoxide dismutase mimetics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:127-39.
11. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a **178** new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53:135-59.
12. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, et al. Protective effects of a new stable, highly active SOD mimetic, M40401 in splanchnic artery occlusion and reperfusion. *Br J Pharmacol* 2001;132:19-29.
13. Dhanasekaran M, Ren J. The emerging role of coenzyme Q-10 in aging, neurodegeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:447-59.
14. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta* 2004;1660:171-99.
15. Kidd PM. Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern Med Rev* 2005;10:268-93.
16. Aguilaniu H, Durieux J, Dillin A. Metabolism, ubiquinone synthesis, and longevity. *Genes Dev* 2005;19:2399-406.
17. Levy HB, Kohlhaas HK. Considerations for supplementing with coenzyme Q10 during statin therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:290-4.
18. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Curr*

- Opin Clin Nutr Metab Care
2005;8:641-6.
19. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Physician* 2005;72:1065-70.
 20. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2006;40:3-12.
 21. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:421-30.
 22. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:401-13.
 23. Sauer J, Tabet N, Howard R. Alpha lipoic acid for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004244.
 24. Grundman M, Grundman M, Delaney P. Antioxidant strategies for Alzheimer's disease. *Proc Nutr Soc* 2002;61:191-202.